

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA,
GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA.

**NIVELES DE LEPTINA EN PLASMA EN UNA POBLACIÓN
INFANTIL NORMAL: DESDE EL PERÍODO FETAL HASTA LA
ADOLESCENCIA.**

Tesis presentada para optar al grado de doctor en Medicina por

Lourdes Gómez Fernández

DIRECTOR

Prof.Dr. Antonio Carrascosa

TUTOR

Dra. Neus Potau

BARCELONA 2003

Don Antonio Carrascosa, Profesor titular de pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, y jefe de servicio de pediatría del hospital materno-infantil de la Vall d'Hebron.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado NIVELES DE LEPTINA EN PLASMA EN UNA POBLACIÓN INFANTIL NORMAL: DESDE EL PERÍODO FETAL HASTA LA ADOLESCENCIA, ha sido realizado por la Dra Lourdes Gómez Fernández bajo mi dirección. El mencionado trabajo se encuentra en condiciones de ser presentado como tesis para otorgar el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 7 de Febrero de 2003-02-05

Prof.Dr.Antonio Carrascosa

Dra. Neus Potau . Jefe de servicio del laboratorio hormonal del hospital materno-infantil de la Vall d'Hebron.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado NIVELES DE LEPTINA EN PLASMA EN UNA POBLACIÓN INFANTIL NORMAL: DESDE EL PERÍODO FETAL HASTA LA ADOLESCENCIA, ha sido realizado por la Dra Lourdes Gómez Fernández bajo mi dirección. El mencionado trabajo se encuentra en condiciones de ser presentado como tesis para otorgar el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 7 de Febrero de 2003-02-05

Dra. Neus Potau

Este trabajo ha dado lugar al siguiente artículo:

Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. GÓMEZ L, CARRASCOSA a, YESTE D, POTAU N, RIQUE S, RUIZ-CUEVAS P, ALMAR J. *Horm Res* 1999;51:10-14.

A XAVIER

INDICE

I. INTRODUCCION	1
1. EL DESCUBRIMIENTO DE LA LEPTINA	2
2. LA LEPTINA, UNA HORMONA DEL TEJIDO ADIPOSO	
2.1 La leptina como hormona	4
2.2 El receptor de la leptina	6
2.3 Mecanismos de acción y factores reguladores de la fisiología de la leptina	7
2.3.1 Leptina, Neuropéptido Y , CRF e Histamina.....	7
2.3.2 Tejido adiposo: lugar de síntesis y mecanismos reguladores	10
2.3.2.1 Receptores Beta3 adrenérgicos	10
2.3.2.2 Factores reguladores de la leptina en el tejido adiposo	12
2.3.3.3 Acciones independientes de la leptina	13
2.3.3 Leptina y fertilidad	14
2.3.3.1 Leptina y sistema reproductivo	14
2.3.3.2 Leptina: dimorfismo sexual en el ser humano ..	17
2.3.4 Leptina y Hormona de crecimiento.....	19
2.3.5 Leptina y hormonas tiroideas	19
2.3.6 Leptina y cortisol	19
2.3.7 Leptina y masa ósea	20
2.3.8 Leptina e insulina	20

3.1 LEPTINA Y PUBERTAD.....	21
3.1.1 Pubertad y animales de experimentación	21
3.1.2 Leptina y pubertad humana	21
3.1.3 Leptina y dimorfismo sexual en la pubertad	23
4.LEPTINA EN EL PERIODO FETAL Y NEONATAL	24
4.1 Hallazgo de leptina en líquido amniótico y sangre de cordón neonatal y su papel en el desarrollo fetal	24
4.2 Leptina y placenta.....	27
4.3 Dimorfismo sexual fetal y neonatal	27
4.4 La mujer gestante	28
4.5 Leptina y diabetes materna	28
5. LEPTINA Y PATOLOGIA ENDOCRINOLOGICA	30
5.1 Obesidad	30
5.1.1 Obesidad en animales.....	30
5.1.2 Obesidad en humanos.....	34
5.1.2.1 Obesidad no genética	34
5.1.2.2 Factores genéticos	37
5.1.3 Obesidad en la infancia.....	38
5.1.4 Leptina: gasto energético y dieta	39
5.1.4.1. En Animales de experimentación	39
5.1.4.2 En Humanos	40

5.2 Leptina: enfermedad o síndrome de CUSHING	45
6. LEPTINA Y LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIOS	47
6.1 Caquexia y anorexia.....	47
6.2 Bulimia	49
7. UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LA LEPTINA	49
8. LEPTINA, GHRELIN Y ADIPONECTINA	50
II. OBJETIVOS	55
III. SUJETOS Y METODOS	57
1. SUJETOS	58
1.1 Muestra	58
2. METODOS	60
2.1 Muestras de sangre.....	60
2.2 Valoración de leptina.....	60
2.3 Parámetros antropométricos	60
3. ANALISIS ESTADISTICO	63
IV. RESULTADOS	64
1. Parámetros antropométricos	65
1.1 Valores	65
1.2 Distribución estadística de los parámetros antropométricos	65

1.3 Comparación de los valores de los parámetros antropométricos de la población estudiada con los valores de referencia de la población normal.....	65
2 Leptina	77
2.1 Población neonatal	77
2.2 Población de niños y adolescentes	77
3 Correlación entre valores de leptina y parámetros antropométricos	89
3.1 Período neonatal	89
3.2 Período postnatal	94
3. Análisis de regresión múltiple entre los valores de leptina y los Valores de los parámetros antropométricos	114
4.1 Población neonatal	114
4.2 Población postnatal	114
V. DISCUSION	116
VI. CONCLUSIONES	123
VII BIBLIOGRAFIA	126

ABREVIATURAS

ACTH:	hormona corticotropa
ADN:	ácido desoxiribonucleico
ARN:	ácido ribonucleico
ARG:	arginina
BAT:	tejido adiposo marrón
CRH:	hormona liberadora de cortisol
DIO:	obesidad inducida por la dieta
DS:	desviación estándar
FSH:	hormona foliculoestimulante
g:	gramos
GCKR:	proteína reguladora de glucocinasa
GH:	hormona de crecimiento
GnRH:	hormona liberadora de gonadotrofinas
h:	horas
HbA (1c):	hemoglobina glucosilada
HTA:	hipertensión arterial
IGF:	factor de crecimiento parecido a la insulina
Ig:	inmunoglobulinas
IL:	interleukina

IMC:	índice de masa corporal
Kg:	kilogramo
LCR:	líquido cefalorraquídeo
LH:	hormona luteinizante
mg:	miligramo
MIX:	1 metil3isobutylxantina
ml:	mililitro
n:	número
ng:	nanogramo
NIMDD:	diabético no insulino dependiente
NPY:	neuropéptido Y
Págs:	páginas
POMC:	propiomelanocortina
PCR:	reacción en cadena de polimerasa
RCIU:	retraso de crecimiento intrauterino
Sde:	síndrome
TEE:	gasto energético total
TNF:	factor de necrosis tumoral
Trp:	tripsina
x:	media

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Antonio Carrascosa Lezcano, por la confianza que ha demostrado dirigiendo esta tesis, por su dedicación, por sus consejos y su soporte.

Al Profesor Alfred Gallard Català, por su excelente docencia, tanto a nivel científico como humano

Al Profesor Angel Ballabriga Aguado, por su inestimable docencia, durante mi formación pediátrica, como residente en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

A la Dra Neus Potau por su estrecha colaboración con este trabajo. Gracias a la cual ha podido completarse dicho estudio.

Al Dr. Diego Yeste por haberme transmitido sus conocimientos y experiencias.

Al Dr. Lluís Armadans Gil, por sus consejos en la realización de cálculos estadísticos.

I. INTRODUCCION

1. EL DESCUBRIMIENTO DE LA LEPTINA

En los últimos años se han realizado diversas investigaciones para comprender la regulación del apetito y del peso corporal. Se han identificado en relación a estas funciones del organismo, las hormonas leptina, ghrelin y adiponectina, entre otras. Sus funciones e interrelaciones se describen a continuación.

La leptina es una proteína plasmática formada por 167 aminoácidos y de 16 kD, y que se transcribe a partir del gen *ob*. El nombre de leptina deriva del griego *leptos* (que significa delgado). El gen de la leptina humana se halla en el cromosoma 7q31.3. Su ADN tiene más de 15.000 pares de bases, y posee tres exones y dos intrones, así como un región para la unión con factores de transcripción.(4) Se produce principalmente en el tejido adiposo blanco; aunque hay pequeñas cantidades en el tejido adiposo marrón. La principal función de la leptina parece ser la regulación del peso corporal, por disminución de la ingesta de alimentos y el aumento de la tasa metabólica (1).

Los primeros experimentos que sugirieron la existencia de esta proteína se realizaron en los años setenta por Coleman et al. (2,3), mediante la experimentación por parabiosis con dos modelos de *obesidad* genética en el ratón: ratón *ob/ob* y el ratón *db/db*, y con ratones normales. La parabiosis con los diferentes modelos de ratón tuvo los siguientes resultados:

- la llegada de productos de la circulación sanguínea procedente del ratón *db/db* al ratón *ob/ob* o al ratón normal, causaba la muerte por inanición de los mismos.
- la parabiosis entre el ratón *db/db* con otro ratón *db/db* no producía ningún cambio en el ratón receptor.
- y la conexión del ratón normal con el ratón *ob/ob*, producía en éste una disminución del peso corporal por disminución de la ingesta.

Por tanto, el ratón *ob/ob* era deficitario para el producto del gen *ob*, que poseía tanto el ratón normal como el ratón *db/db*. El ratón *db/db* lo tendría en exceso y sería resistente a la acción del mismo. El producto del gen *ob* sería un factor de saciedad que regularía la ingesta en el ratón.

En 1994, Zhang et al (4) logró la clonación del gen *ob* e identificaron a su producto como la leptina.

En 1995, Hallas JL. et al (5) administraron leptina a los diferentes modelos de obesidad en el ratón y comprobaron como en el ratón *ob/ob* había una disminución del peso, por un descenso del porcentaje de grasa corporal, por reducción de la ingesta y por aumento del gasto energético. El ratón obeso y el ratón normal tenían una respuesta similar, pero menos intensa. Y el ratón *db/db* no presentaba ningún cambio; esto apoyaba la teoría de que el gen *db* podría ser el codificador del receptor de la leptina, y de esta manera se explicaría la resistencia a la leptina que se da en este tipo de ratón. La administración de leptina intracerebral a nivel del ventrículo lateral del cerebro en ratones *db/db*, tampoco tenía ningún efecto, quizás porque el defecto se daba a nivel del receptor de la leptina en la transmisión de la señal post-receptor (6).

El grupo de Friedman demostró en 1995 que la síntesis de leptina se daba a nivel de los adipocitos en el ratón. La leptina sería el informador entre los niveles de grasa corporal y lipostato (7).

En 1996, Lee GH. et al (8) clonaron a nivel del plexo coroideo del ratón *db/db*, el gen que expresa el receptor de la leptina. Se halla en el cromosoma 4; el receptor tiene 6 variantes, una de las cuales se expresa de forma importante en el hipotálamo y que es anormal en el ratón *db* (C56 BL/KS). Hay un defecto en la transducción de la señal que explicaría la resistencia a la leptina. El homólogo del ratón *db/db*, es la rata *fa/fa*, que presenta niveles de leptina elevados y una resistencia a la acción de la misma (9).

Desde el descubrimiento de la leptina, se han realizado numerosos estudios a nivel biológico-genético y especialmente enfocados en la investigación de la obesidad humana. Y aunque, inicialmente ha sido descrita como un factor de señal que desde los adipocitos, induce una respuesta para controlar el peso corporal y el gasto energético; otros estudios muestran que también puede tener un papel importante como señal en el sistema neuroendocrino y en la reproducción.

2. LA LEPTINA, UNA HORMONA DEL TEJIDO ADIPOSO

2.1 La leptina como hormona

La leptina se refiere a menudo como la hormona del tejido adiposo. Uno de los prerequisites de una hormona es que sea sintetizada y secretada al torrente circulatorio desde una glándula endocrina y actúe en un tejido diana distal. Otras características propias de una hormona es que posee un ritmo circadiano y una secreción pulsátil.

La leptina se sintetiza en el tejido adiposo blanco y en menor proporción en el tejido adiposo marrón (quizás porque el tejido adiposo marrón contiene adipocitos blancos). Se expresa en gran cantidad en el tejido adiposo retroperitoneal (10). Otros investigadores también han hallado leptina en ratas por técnicas de inmunohistoquímica, a nivel del tejido adiposo blanco y marrón (en BAT en menor cantidad). Se observa a nivel del citoplasma celular, no a nivel del núcleo. La distribución es similar en ratas obesas y delgadas (11). Considine et al (12) analizaron la expresión del gen de la leptina en el tejido subcutáneo abdominal en humanos, y observaron que la expresión es mucho mayor en sujetos obesos que en delgados, y que hay una correlación positiva entre leptina e índice de masa corporal. Se ha sugerido que la cantidad liberada por cada adipocito dependería más del flujo de nutrientes que penetran y salen de esta célula que del tamaño de la misma (13). Los adipocitos del tejido graso subcutáneo sintetizan más leptina que los del tejido graso visceral de localización abdominal en ambos sexos, aunque esto es más importante en el sexo femenino. La expresión de ARN-m de leptina en adipocitos del tejido graso subcutáneo es 5 veces superior en la mujer y 2 veces en el varón (14-15)

El gen ob también se expresa en placenta humana(16-18) en músculo esquelético de la rata (13), epitelio de la glándula mamaria humana (19) y adenohipófisis humana(23). En la placenta podría actuar por mecanismos paracrin-autocrinos e interrelacionar con el neuropeptido Y.

La leptina se libera a la circulación sanguínea unida a proteínas de unión que modulan su clearance metabólico, la biodisponibilidad y la respuesta de los tejidos a la hormona. Hay una unión de leptina a macromoléculas, y es una unión específica y reversible. En sujetos delgados predomina la forma unida a proteínas, y tras 24h de ayuno la leptina libre disminuye más que en sujetos obesos; así se plantea la hipótesis de que es la forma libre la biológicamente activa, y de esta forma se reduce el efecto de inhibición del apetito en los sujetos delgados. En los sujetos obesos la leptina libre elevada, en proporción con el índice de masa corporal, puede alterar su bioactividad, transporte y /o clearance. (20,21).

La leptina posee un ritmo circadiano (22). En un estudio realizado en sujetos con NIMDD delgados y obesos, a los que se les determinó los niveles de leptina durante 24h durante una jornada normal, se observó un aumento de la secreción de leptina nocturna en ambos tipos de pacientes. Los niveles más elevados se alcanzaron entre la medianoche y las primeras horas de la mañana. La diferencia entre el pico más alto y los niveles más bajos, fue mayor en los sujetos obesos. El aumento nocturno de leptina es semejante al que se produce de prolactina, TSH y ácidos grasos libres, y precede al cortisol y a la GH. Se ha especulado que el aumento nocturno de leptina podría tener un efecto supresor del apetito durante la noche. Sin embargo, la privación de sueño no altera la variación diurna en la secreción de leptina, lo cual indica que las hormonas que inducen el sueño no afectan a la leptina. El aumento de leptina cambia en un período similar (4-7 horas) cuando las comidas se demoran 5-6 horas. Por tanto, el aumento de secreción nocturna de leptina parece estar en relación al tiempo de las comidas y sobre todo a la hiperinsulinemia acumulativa que se da tras la ingesta (23). En mujeres atléticas hay un aumento nocturno de leptina, pero no en amenorreicas; lo cual sugiere que el ritmo circadiano de la leptina puede estar influenciado por un eje hipotálamo-hipofisario-gonadal anómalo (24).

También se ha investigado la posible secreción pulsátil de la leptina en humanos (25,26). Se ha demostrado que la leptina se

secreta en pulsos de 2-7 oscilaciones durante 12 horas. La significación de esta secreción pulsátil está por esclarecer. Los estudios deberían dirigirse hacia determinar si la resistencia a la leptina observada en sujetos obesos se asocia con pulsos anormales de leptina en términos de frecuencia y amplitud de forma análoga como se observa en otros estados de hormono-resistencia (27).

2.2 El receptor de la leptina

Tartaglia et al identificaron en 1995 el receptor de leptina (28,29). Es del tipo de las citoquinas, de estructura similar al de la interleucina-6. Hay una zona externa receptora de 816 aminoácidos, un dominio transmembrana corto de 34 aminoácidos con varias asas, y un dominio citoplasmático largo efector, que es el responsable de la activación de señales intracelulares. La forma corta (OB-Rs) sería la responsable del transporte de leptina a través de los plexos coroideos. La forma larga (OB-RL), expresada en hipotálamo de forma aumentada, sería la responsable de la transducción de la señal por su dominio intracelular (28, 30). La estructura del receptor OB-R es muy homóloga al receptor gp130, receptor que transduce la señal y que forma parte de la familia de las citokinas interleukina 6, pero actúan por mecanismos diferentes (31).

Los lugares donde se ha identificado son a nivel de los plexos coroideos de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. También se han identificado en el núcleo arcuato y dorso medial del hipotálamo, en el cerebro medio y en otros tejidos periféricos del organismo (32). A nivel hipotalámico del ratón se ha hallado en un 15% en el núcleo arcuato, un 15% en el núcleo lateral hipotalámico y un 20% en el núcleo ventromedial. También se ha hallado en otros tejidos del ratón como en pulmón y riñón, y en menor cantidad en el corazón (33). En ratones y ratas la forma corta del receptor se expresa en gran cantidad a nivel de las leptomeninges en el plexo coroideo del IV ventrículo (34). En ratas Koletsky (F) obesas (stop Tyr763, a nivel del receptor de leptina en su dominio extracelular), se ha observado que la leptina puede penetrar al SNC por un mecanismo no mediado por receptor, y que puede saturarse a niveles de leptina fisiológicos (35).

En ratas Zucker y Sprague-Dawley delgadas, pero no en ratas obesas Zucker (*fa/fa*), la leptina hiperpolariza las neuronas hipotalámicas glucosa-receptivas. Se da por activación de la corriente de potasio, por estimulación por parte de la leptina del canal potasio ATP-sensible (K_{ATP}). Este canal sería la molécula que pueda activar el receptor OB-R_L en las neuronas hipotalámicas (36).

Se han hallado receptores en otras partes del organismo del ratón, como en pulmón, riñón, y también en el corazón (pero en menor cantidad) (33,37), y en el ser humano se ha determinado asimismo en la placenta (38,39).

El gen que codifica el receptor de la leptina se halla en el cromosoma 4 en el ratón y en el cromosoma 5 en la rata. La delección de este gen causa obesidad en el ratón *db/db* y en la rata *fa/fa* (40,41). En el ser humano se ha identificado el gen del receptor de la leptina en el cromosoma 1, región 1p32 (42,43).

2.3 Mecanismos de acción y factores reguladores de la fisiología de la leptina.

2.3.1. LEPTINA, NEUROPEPTIDO Y , CRH e HISTAMINA

El NPY es un neurotransmisor de 36 AA (44), que pertenece a la familia de proteínas que incluyen el PP (polipéptido neuroactivo), péptido YY (PPY) y seminalplasma. Se halla distribuido por todo el sistema nervioso central. El hipotálamo que regula el apetito tiene Y1, Y2, PPI y quizás un único receptor para el control de la ingesta. Estos receptores y péptidos pueden tener una reacción cruzada, implicando a otros péptidos que puedan sustituir al NPY. Las funciones del NPY, además de estimular la ingesta (sobre todo de hidratos de carbono) y disminuir la termogénesis, tiene otras a nivel de la función sexual, la respuesta al stress y la ansiedad y también influye en las resistencias vasculares periféricas y en la contractilidad miocárdica. El NPY es el único péptido que induce

obesidad tras su administración central. Es el estimulante de la ingesta más potente que se conoce (45,46). La administración de leptina en el ratón $-/-$ es exagerada y causa una inhibición inmediata de la ingesta, mientras que en el ratón $+/+$ la respuesta es lenta y gradual. La leptina actuaría por inhibición de la síntesis /liberación de NPY, actuando a través de su receptor ("long form") a nivel hipotalámico.

El NPY también aumenta la expresión de la insulina y de la corticosterona. En el ratón ob/ob , a nivel del núcleo arcuato, hay un aumento del área que contiene pre pro NPY ARN-m, y tras administrar leptina, a los 30 días el número de neuronas que expresaban NPY ARN-m disminuye. Esto apoya el rol de la leptina en el control de la síntesis de NPY. La leptina regula la ingesta y el peso corporal en ratones ob/ob y delgados. La administración crónica de leptina revierte en el ratón ob/ob la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la obesidad y la hipercorticosteronemia, y disminuye la expresión de NPY, como en la rata normal (47,48).

El NPY se sobreesintetiza en el hipotálamo del ratón ob/ob . En ausencia de NPY, el ratón ob/ob es menos obeso porque la ingesta es menor y es mayor el gasto energético. También está menos afectado por la diabetes, la esterilidad y los efectos somatotrópicos. Estos datos sugieren que el NPY es un efector central en la deficiencia de leptina (49)

En el ratón normal, la infusión de NPY causa hiperfagia, estimula vía vagal la liberación pancreática de insulina, y así estimula la síntesis de leptina, y por estímulo del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, causa un estímulo de la ACTH y un aumento de cortisol, el cual inhibe el NPY (biofeedback negativo). El cortisol aumenta la expresión de leptina en el tejido adiposo y causa una resistencia de la insulina en el músculo y aumenta la actividad lipogénica del tejido adiposo. El NPY requiere a los glucocorticoides para actuar, ya que en el ratón adrenelectomizado no causa hiperfagia, ni hiperinsulinemia, ni hiperleptinemia, y al administrar NPY durante 6 días, no le produce obesidad. En el ratón ob/ob y en la rata fa/fa , en el primero por déficit de leptina, y en el segundo por fallo en el receptor de la leptina, la leptina no actúa y

los niveles de NPY son elevados (50). Mercer et al (51) han estudiado en ratones ob/ob y en ratones delgados los receptores de leptina hipotalámicos, y han observado que en los obesos hay mayor número que en los delgados, y al administrar leptina, disminuye la ingesta, el ARN-m que codifica el receptor en el núcleo arcuato y la expresión del NPY. La exposición al frío durante 24 horas, induce receptores de leptina, y tras dar calor, se normaliza el ARN-m de NPY. Llegan a la conclusión que la expresión génica del receptor de la leptina puede ser un componente importante en la lectura de la señal de la leptina.

Hay un estudio realizado en ratas (52) por Costa A. et al , que muestra que la leptina puede regular el apetito en parte por modulación de la secreción de CRH hipotalámico. Esto parece darse por un mecanismo no adrenérgico. In vitro, la leptina aumenta la liberación hipotalámica de CRH.

La administración de leptina intracerebral en el ratón normal causa un aumento de la expresión del ARN-m a nivel cerebral de CRH y una disminución del NPY. El receptor de la leptina debe ser normal, para influir en la expresión génica de CRH y de NPY, por tanto (53).

La histamina es otro de los posibles mediadores de la acción hipotalámica de la leptina. En el hipotálamo a través de sus receptores en los núcleos ventromedial y paraventricular, la histamina ejerce un efecto supresor sobre la ingesta de nutrientes (54). En la rata obesa fa/fa hay una disminución de la actividad del enzima histidina decarboxilasa (este enzima sintetiza histamina a partir de I-histidina) y de la cantidad total de histamina en el hipotálamo (55). En el ratón ob/ob también hay menor histamina en el hipotálamo y un aumento de ésta tras dar leptina al ratón. La histamina intrahipotalámica puede tener un papel en la mediación de los efectos de la leptina sobre la regulación del peso corporal. (56)

2.3.2 TEJIDO ADIPOSO: lugar de síntesis de leptina y mecanismos reguladores.

La expresión de la leptina se da en el tejido adiposo. Se estimula tras la ingesta de alimentos y disminuye durante el ayuno y en la diabetes mellitus. La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos son los reguladores positivos de la síntesis de leptina; mientras que las catecolaminas a través de sus receptores B₃ adrenérgicos, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga inhiben su síntesis. (57,58,59-65).

Los receptores B₃ adrenérgicos son el principal estímulo de la termogénesis y de la beta oxidación en el tejido adiposo marrón, y tiene un papel en el control de la lipólisis en el tejido adiposo blanco murino, aunque no se conoce bien su importancia en el hombre (66).

La exposición al frío tiene como resultado la disminución de la síntesis de leptina en el tejido adiposo, aumenta el gasto energético basal y la movilización de ácidos grasos. La administración de adrenalina y de isoprenalina (agonistas B₃ adrenérgicos) y de agonistas selectivos de los receptores B₃ adrenérgicos producen una disminución de la expresión de leptina en el tejido adiposo (59).

2.3.2.1 Receptores B₃ adrenérgicos:

El efecto inhibitorio de los agonistas B₃ adrenérgicos en la expresión de la leptina en el tejido adiposo marrón y blanco está bien documentado *in vivo* e *in vitro* (67). La leptina puede inhibir su propia expresión a través del SNC y de los B₃ adrenergérgicos. El defecto de los B₃ adrenergicos en ratones obesos puede contribuir a la resistencia de la leptina y al aumento de la expresión de leptina que se observa en estos animales.

Aunque el lugar principal de síntesis de leptina se da en el tejido adiposo blanco, en el tejido adiposo marrón a nivel interescapular en la rata se expresa ARN-m de leptina, y podría así influir en los niveles de leptina en plasma.

El control de leptina en el tejido adiposo blanco y marrón se da por el sistema nervioso simpático, cuyos efectos estaría mediados por el B3 adrenoceptor. Hay una relación conocida entre el hipotálamo ventromedial y la innervación simpática del tejido adiposo. El B3adrenoceptor inhibe la expresión de leptina y estimula la lipólisis a nivel del tejido adiposo blanco; en el tejido adiposo marrón inhibe la expresión de leptina y aumenta la producción de calor. El tejido adiposo blanco y el marrón inhiben la síntesis de leptina, que estimula al hipotálamo.

El modelo hipotético sería el siguiente: la leptina secretada por el tejido adiposo blanco fundamentalmente, inhibe la ingesta, vía SNC, y estimula el sistema nervioso simpático a través de los receptores B3 adrenérgicos, y media la lipólisis en el tejido adiposo blanco y la producción de calor por el tejido adiposo marrón. Un defecto a nivel del receptor B3 adrenérgico puede contribuir a la resistencia de la leptina que se observa en ratones obesos. La falta de respuesta al ayuno en ratas fa/fa y ratones ob/ob puede estar asociada al defecto del receptor B3 adrenérgico que se observa en el tejido adiposo blanco.

En el humano también se expresa el ARN-m del receptor B3adrenérgico en el tejido adiposo blanco, y se ha observado una mutación del receptor B3adrenérgico (Trp 64 AArg) que se asocia a obesidad en el humano.

A nivel del tejido adiposo marrón se expresan los receptores B3-adrenérgicos, y el ARN-m de la leptina. Al activar el sistema simpático, se inhibe la acción de la leptina. El aumento del gasto energético que produce la leptina podría darse via central, activando el núcleo ventromedial hipotalámico, el sistema nervioso simpático y la actividad termogénica a nivel del tejido adiposo marrón. Habría un feedback negativo entre el núcleo ventromedial hipotalámico y el tejido adiposo marrón que inhibiría la síntesis de ARN-m de leptina a nivel de éste último tejido (70).

Kosaki et al. (68) estudiaron en adipocitos 3T3.L1 con 16 agentes que regulan el metabolismo lipídico y se midió la expresión de ARN-m de leptina. Observaron que la Norepinefrina y el isoproterenol disminuían la expresión del ARN-m de leptina en un 20%, y el propanolol, a diferencia de la fentolamina, revierte esta reducción. La toxina del cólera y el dibutiril cAMP disminuyen en un 10% la expresión de ARN-m de leptina, mientras que dibutiril cGMP no produce ningún efecto. Estos resultados sugieren que la vía que activa la protein kinasa A, regula la expresión génica de la leptina en adipocitos 3T3-L1. Esto se produce en parte por receptores B3adrenérgicos. El efecto parcial del propanolol se puede explicar porque sólo bloquea los receptores B1 y B2 adrenérgicos, pero no los B3.

La leptina omental es menor que en tejido adiposo subcutáneo, quizás sea porque las células son de diferente tamaño y/o que en el tejido omental las células son más sensibles a la innervación simpática. Los agonistas B3adrenérgicos inhiben la expresión de leptina y el tejido omental posee una cantidad importante de receptores para los mismos (69).

Los 3 tipos de receptores B3 adrenérgicos están en relación con la lipólisis y consumo de oxígeno en el tejido adiposo marrón en el mono *Cynomolgus* (70).

Se ha hallado una disrupción del B3 adrenoceptor, que predispone a la adiposidad en el ratón (71).

2.3.2.2 Factores reguladores de la leptina en el tejido adiposo:

La insulina, la dexametasona, 8 Bromo cGMP y MIX (1 methyl-3-isobutylxantina) son estimulantes del cGMP, que aumentan la expresión del ARN-m de la leptina en adipocitos en ratas. No se ha visto ningún efecto por la 8 Bromo cAMP ni por un B3 adrenérgico (CGP12177A) (menos potente que otros agonistas). La insulina es el factor más importante en la regulación de la expresión de ARN-m de leptina en las ratas (72).

La dexametasona y la insulina estimulan la síntesis de leptina en el tejido adiposo blanco. El efecto es aditivo, lo cual sugiere que las vías de estimulación son independientes. La isoprenalina inhibe la leptina, y el propanolol, a su vez, suprime esta inhibición.

La Akt/a ser/thr kinasa tiene una función en la cascada de la señal del receptor de la insulina. Roth et al. observaron el rol de Akt en la producción de leptina por los adipocitos y vieron como inducía la producción de leptina en adipocitos 3T3-4 por un mecanismo no transcripcional (73).

En el tejido adiposo blanco de ratas, la insulina aumenta la expresión y producción de leptina. Parece ser que estimula el transporte de leptina del ventrículo endoplásmico, más que actuar en el "pool" de vesículas secretoras (74).

La hiperleptinemia favorece la utilización de la glucosa incrementando la sensibilidad periférica a la insulina (75)

2.3.2.3 Acciones independientes de la leptina:

La leptina activa la vía JAK/STAT y aumenta la expresión de ciertos genes diana, que pueden estar implicados en la utilización de glucosa y de la lipólisis en el tejido adiposo tratado con leptina.

A niveles fisiológicos, la leptina tiene una acción directa sobre el metabolismo. Tiene una vía auto o paracrina, no sólo endocrina, y por vía hipotalámica (76).

2.3.3 LEPTINA Y FERTILIDAD

2.3.3.1 Leptina y sistema reproductivo:

Los ratones ob/ob son infértiles y obesos, como las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. La leptina se halla elevada en dichas pacientes, lo cual sugiere que la leptina podría afectar la función ovárica. Como se ha determinado ARN-m de leptina en el ovario, Magoffin et al (77) diseñaron un estudio para probar si la leptina influía de forma directa e inhibía la producción de 17Beta estradiol por las células de la granulosa estimuladas por la FSH. Observaron que la leptina dificulta la acción sinérgica del IGF-1 en la estimulación del folículo para la síntesis de 17Beta estradiol a nivel de células de la granulosa ováricas en la rata.

Se ha probado la hipótesis que la leptina tiene efectos sobre el sistema reproductivo en el ratón ob/ob. Se administró leptina a ratones de ambos sexos, y en las hembras se observó un aumento de LH, del peso ovárico y del útero, y en los machos un aumento de FSH, del peso testicular y de las vesículas seminales, del peso de las células de las mismas y del número de espermatozoides. Por tanto, la leptina estimula el sistema endocrino reproductivo en el ratón ob/ob en ambos sexos y puede ser una señal permisiva en animales normales. La acción parece que se da por estimulación estrogénica, en la hembra, y de la testosterona en el macho. Se han determinado receptores de leptina en ovario y en testículos. La leptina podría disminuir la sensibilidad del sistema hipotálamo-hipofisario al feedback negativo realizado por los esteroides sexuales. Esta sería su forma de actuar de forma central. Por otra parte, el NPY se ha implicado en la regulación del GnRH y se conoce la relación entre NPY y leptina. (78)

Los modelos de obesidad del ratón ob/ob y db/db presentan además diabetes y esterilidad. Estudios previos han sugerido que la esterilidad en el ratón ob/ob se debe a los niveles bajos de FSH y LH y de esteroides circulantes. Dado que los esteroides gonadales deberían estimular la secreción de gonadotropinas, el ratón ob/ob

presenta una deficiencia en este eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Este defecto se ha atribuido a un déficit en la secreción de GnRH, ya que al dar GnRH exógena, secretan LH. Este estudio demuestra que la leptina recupera la fertilidad del ratón ob/ob macho y hembra. Un efecto de la inducción de la leptina en el tratamiento para la fertilidad en el ratón macho es la normalización del peso testicular y de la función lo cual permite la regeneración de las células de Leydig. Estudios anteriores han mostrado que la estructura testicular del ratón ob/ob macho es anormal y se caracteriza por espermátides multinucleadas, escasos espermatozoides y un déficit de un 50% del tejido intersticial de Leydig. Sin embargo, la pérdida de peso en estos animales no recupera las anomalías histológicas ni la fertilidad. Aunque no se puede demostrar que el stress por restricción alimentaria pueda influir. Sin embargo, en este estudio la fertilidad se corrige con leptina, a pesar de la obesidad mórbida. Otro estudio muestra que el tratamiento con leptina a ratones ob/ob de ambos sexos, aumenta la FSH y la LH. Todavía queda por establecer el mecanismo por el cual el efecto principal de la leptina se da a nivel hipotálamo-hipofisario. Queda excluido un defecto periférico de leptina y de su receptor ovárico en ratón hembra ob/ob o db/db, ya que este ovario es funcional en un ratón hembra normal.

Las mujeres muy delgadas o con poco tejido adiposo, muestran anomalías en la menstruación, y los hombres que realizan maratones presentan un descenso en la secreción de GnRH. Esto apoya la hipótesis de la grasa crítica y un porcentaje de grasa corporal ideal para la menarquía. Dado que la leptina refleja la cantidad de tejido adiposo, pérdidas extremas de la grasa corporal pueden deprimir los niveles de leptina y llegar a un nivel en que se interrumpe la reproducción o la menstruación. La ganancia ponderal y el aumento de leptina, podrían restablecerlas. Por tanto, la principal acción de la leptina sobre la nutrición podría darse a través del sistema reproductivo, y sobre todo del eje hipotálamo-hipofisario gonadal, que modula la secreción de esteroides gonadales, de esta forma se da la señal a las vías nerviosas que informan sobre las reservas energéticas que se necesitan para

desencadenar la reproducción. (79) Ultimamente se ha demostrado que la leptina actúa en el hipotálamo liberando LHRH.

Hay muchos estudios que asocian el estado nutricional, la adiposidad y la maduración reproductiva. Se ha estudiado el posible rol de la leptina en la función reproductiva, administrando leptina a ratones hembra normales prepuberales, y presentaron una maduración del tracto reproductivo más rápido que los controles. Esto sugiere que la leptina puede ser una señal para el inicio de la pubertad. La leptina acelera la reproducción, la apertura vaginal, el inicio del primer ciclo estrogénico y la maduración de los tejidos reproductivos de forma concomitante con cambios en la LH y el 17Betaestradiol.

La implicación de la leptina en el inicio de la función reproductiva apoya las observaciones previas acerca de la extrema delgadez con la pubertad retardada y la obesidad con la aceleración de la pubertad. La leptina sería un factor en la señal de las vías neuroendocrinas para alcanzar el nivel crítico de tejido adiposo determinante para el inicio de la pubertad. (80)

Se ha estudiado en el ratón alimentado de forma normal, que la administración de leptina facilita su comportamiento sexual, pero no en los que están en ayuno. Unos niveles elevados de tejido adiposo pueden tener una influencia en la respuesta sexual (81)

La leptina a niveles fisiológicos puede detener la esteroidogénesis inducida por la insulina a nivel de las células de la granulosa, sin afectar la proliferación de células ováricas. Esto apoya la hipótesis que la leptina actúa como una señal metabólica en el sistema reproductivo a nivel del ovario en folículos bovinos. (82)

2.3.3.2 Leptina: dimorfismo sexual en el ser humano

Un estudio realizado por Havel et al (83) muestra también que las mujeres tienen una expresión del gen *ob* mayor y que los niveles de leptina son superiores a los de los varones, tras corregir la adiposidad. Las mujeres menopausicas tratadas hormonalmente no presentan niveles diferentes respecto a las premenopausicas. Los niveles de leptina son superiores en LCR de las mujeres respecto a los varones, lo cual sugiere mayor transporte de leptina al interior del SNC. La mujer requeriría una mayor producción de leptina y de transporte al interior del cerebro para regular el peso corporal.

Hay una diferencia de leptina entre mujeres y varones, que no se explica aparentemente por las hormonas sexuales ni por distribución de grasa corporal. Esto sugiere que la mujer podría ser resistente a las acciones del lipostato para favorecer así la función reproductiva. Los mayores determinantes de la leptina son la adiposidad y el sexo. Las mujeres tienen un 40% más de leptina que los varones con el mismo porcentaje de grasa corporal (84).

El ARN-m de la leptina se expresa sobre todo en adipocitos subcutáneos, más que en adipocitos del epiplon, especialmente en la mujer. Esto sugiere que la leptina pueda tener algún papel en la distribución del tejido adiposo y de la masa grasa. (85)

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico son obesas, insulinoresistentes y presentan anovulación. La leptina podría tener un efecto negativo en el sistema reproductivo. (86)

Dieguez et al. han estudiado los niveles de leptinemia en pacientes pre- y puberales con síndrome de defecto de la línea media perinatal, y observan que existe un dimorfismo sexual en el ritmo nictameral a nivel de la leptinemia, y no está influenciado por el estado puberal o por la secreción pulsátil de la secreción de la hipófisis anterior. (87)

Se ha observado una asociación negativa entre leptina y testosterona independiente, y con el IMC en varones. Los varones hipogonádicos presentan una hiperleptinemia y un aumento del IMC. La testosterona puede ser un factor que contribuya a la diferencia sexual que se observa tras corregir la composición corporal. La leptina podría ser un parámetro para monitorizar el tratamiento sustitutivo con testosterona en varones hipogonádicos. (88)

Los varones hipogonádicos tienen niveles de leptina elevados que se normalizan al administrar testosterona. El mayor determinante de leptina en este estudio fue la relación: andrógenos/estrógenos; esto indica una mayor influencia de los esteroides sexuales en la producción de leptina. La interrelación testosterona/leptina puede formar parte del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal-tejido adiposo, que se encarga de mantener el peso corporal y la función reproductiva. (89)

Los niveles de esteroides sexuales determinan los niveles de leptina. El tratamiento estrogénico y antiandrogénico en varones, aumenta la leptina en plasma. En mujeres, la administración de testosterona disminuye los niveles de leptina. Los cambios de leptinemia son independientes de la grasa corporal en ambos grupos. Por tanto, los esteroides sexuales, en particular la testosterona, tienen un rol en regular los niveles de leptina. (90)

Un trabajo muy reciente realizado en mujeres, sugiere que en la mujer el sistema nervioso central sería un órgano productor de leptina, que puede contribuir hasta en un 40% de la leptina circulante, y ser en parte responsable del dimorfismo sexual. (91).

2.3.4 LEPTINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO

Existe una correlación inversa entre niveles plasmáticos de leptina y secreción de GH en niños normales. Esto indica una relación entre GH y niveles plasmáticos de leptina. La leptina está aumentada en déficit de GH y disminuidos en malnutrición y acromegalia. El tratamiento con GH en pacientes deficitarios conlleva una disminución de leptina. La corrección de la acromegalia supone una disminución de GH y un aumento de leptina. (92-95). No se sabe si hay una relación directa entre GH y leptina o por su acción sobre adenohipófisis y adipocito respectivamente, o si la leptina varía según los cambios de la masa grasa que se da en diversas situaciones clínicas. En déficit de GH hay un aumento de grasa corporal y en la malnutrición al contrario.

2.3.5 LEPTINA Y HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas podrían ser importantes mediadores de los efectos de la leptina sobre el gasto energético y puede haber interrelación con la regulación del metabolismo mitocondrial. Las hormonas tiroideas pueden tener un efecto inhibitorio sobre los niveles de leptina, pero no se puede descartar que sea debido a los cambios en la composición de grasa corporal que se da en las diferentes patologías tiroideas (96)

En hipotiroidismo hay una disminución de la expresión de UCP-3 y en tratamiento con T3 aumenta la expresión de las proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa mitocondrial (tipo 1,2,3). Estas proteínas podrían ser los mediadores de la termogénesis regulada por las hormonas tiroideas, agonistas B3-adrenérgicos y la leptina

2.3.6 LEPTINA Y CORTISOL

La leptina inhibe la liberación de cortisol en los explantes de glándulas suprarrenales. Los glucocorticoides estimulan la síntesis de leptina en el adipocito (97-99), además en Sde de Cushing hay niveles altos de leptina.

2.3.7 LEPTINA Y MASA OSEA

La ausencia de leptina comporta un aumento de masa ósea, por aumento de actividad de los osteoblastos. El mecanismo sería central por influencia de otras moléculas, como el Neuropeptido Y. (100)

2.3.8 LEPTINA E INSULINA

La insulina estimula la síntesis y secreción de leptina, en relación al aumento de nutrientes en el adipocito (99,101-102). La insulina facilita la captación de nutrientes en los tejidos periféricos y la leptina facilitarían su utilización. (103).

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a obesidad, y ésta se asocia con cierto grado de resistencia a la leptina. El factor de necrosis tumoral alpha está implicado en el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina en el tejido adiposo y muscular (104). Se ha visto una asociación entre resistencia a la insulina e hiperleptinemia en determinados polimorfismos del gen del receptor de este factor (105). Quizás ciertos genotipos, bajo condiciones ambientales, expresen la resistencia a la insulina y a la leptina y a desarrollar obesidad y diabetes tipo 2.

3. LEPTINA Y PUBERTAD

La leptina es una de las nuevas piezas en la neuroendocrinología.

Los estudios se han focalizado en la ecuación de energía que se rige por las leyes de la termodinámica: energía (retenida; masa grasa) = entrada de energía - salida de energía. La ingesta de alimentos aumenta la entrada de energía. Hace tiempo que se conoce la relación entre el sistema energético con el sistema reproductivo. Una mujer joven requiere un peso crítico o masa grasa corporal determinada para iniciar la menarquia (106) o evitar una amenorrea secundaria. En humanos, el peso corporal (por exceso o por defecto) se correlaciona con la fertilidad.

3.1. Pubertad y animales de experimentación

En los ratones ob/ob hay menor gasto energético e infertilidad, y al administrar leptina recuperan la fertilidad y disminuyen de peso (107,108). Al administrar leptina a un ratón normal, la pubertad se avanza en varios días (109). La leptina tiene acciones neuromoduladoras que afectan la fertilidad. Puede ser el mecanismo que determine que el gasto energético del organismo es favorable, y así se libera GnRH de forma pulsátil con el consecuente desarrollo puberal.

3.2 Leptina y pubertad humana.

La grasa corporal (relativa y absoluta) aumenta con el aumento de leptina (110-113). Y se piensa que son los estrógenos, como en el adulto, el responsable de que la concentración de leptina esté en relación con la cantidad de grasa subcutánea, más que con la grasa total, grasa visceral abdominal o al gasto energético (114).

En la infancia y en la adolescencia, la grasa subcutánea es la que influye de forma primaria en los niveles de leptina y los cambios de leptina se correlacionan con los cambios de grasa subcutánea. En la pubertad precoz, durante y tras administrar GnRH, se inicia la pubertad normalmente. Los varones tienen niveles altos de leptina antes de iniciar el tratamiento y son menores al acabar el tratamiento. En mujeres no se ha observado un aumento de leptina antes y después del tratamiento con GnRH (115).

Dado que la pubertad se inicia aparentemente con la adquisición de una masa y /o distribución de grasa corporal crítica, se han determinado los niveles de leptina en plasma, para observar si la leptina puede ser la señal hormonal responsable del inicio de la pubertad en humanos. El estudio (113) se realizó en 8 niños de forma longitudinal desde el inicio de la pubertad (estadio de Tanner I) hasta el final de la pubertad (estadio Tanner V). Se observó un aumento de un 50% de los niveles de leptina en plasma justo antes del inicio de la pubertad, y después un descenso a niveles prepuberales, y que se mantuvieron bajos (durante más de 2 años) a pesar del aumento del índice de masa corporal. No se observó una correlación con la sulfatodehidroepiandrosterona.

La dehidroepiandrosterona es uno de los primeros signos de inicio de la pubertad y precede a otro signo hormonal de la misma (116). Su falta de correlación con la leptina sugiere que la leptina no tiene un rol en el inicio de la adrenarquía. La leptina podría ser la responsable de la secreción nocturna de LH, que es característica en el inicio de la pubertad, ya que tiene un ritmo circadiano (117). Los hallazgos de este estudio sugieren que la leptina podría ser una señal para el inicio de la pubertad en los varones.

Otro estudio realizado por Clayton PE et al (112) en 235 niños desde los 5 años hasta los 18 años de edad, mostraron una correlación entre leptina e IMC SDS y con la edad. En época prepuberal, los niveles se mantienen estables y hay un aumento al llegar a la pubertad (estadio II de Tanner).

En los varones hay una disminución de la misma hasta llegar al estadio V de Tanner, y en mujeres hay un aumento al llegar al estadio V de Tanner. Han observado una correlación negativa con el volumen testicular en los estadios III y V de Tanner. Llegan como conclusión que la leptina puede tener un papel facilitador en el desarrollo puberal humano.

3..3 Leptina y dimorfismo sexual en la pubertad.

Este dimorfismo sexual también se ha establecido en otro estudio realizado por Carlsson et al (118). La leptina aumenta en niñas a través de la pubertad, en varones es constante. La diferencia sexual se mantiene tras corregir el IMC. Aunque la fisiología de la leptina es compleja, esta hormona puede ser un factor que permita el aumento de la grasa corporal y al mismo tiempo generar una señal para iniciar la pubertad en las niñas.

Se ha observado que la leptina es superior en las niñas que en los niños. En los niños hay una correlación inversa entre testosterona y leptina. Los niveles de estradiol tienen una correlación con la leptina en las niñas. Por tanto, la leptina puede tener un efecto en el inicio de la pubertad en niños, que quizás sea más importante en el sexo femenino que en el masculino (222)

4. LA LEPTINA EN EL PERIODO FETAL Y NEONATAL

4.1 Hallazgo de leptina en líquido amniótico y sangre de cordón y su papel en el desarrollo fetal.

Hartmman et al (119) han observado correlación entre leptina de sangre de cordón y peso al nacer, y asimismo con la circunferencia acromial. También entre leptinemia materna e IMC materno antes del parto, sin embargo, no con la insulina ni con el IGF-1. En el neonato la leptinemia no presenta tampoco correlación con el IMC, leptinemia, IGF-1 e insulina maternas. Llegan a la conclusión que la leptina de sangre de cordón refleja la cantidad de tejido adiposo en el neonato, pero que no está relacionado con la adiposidad materna o leptina materna. La leptina plasmática se asocia con la insulina en plasma, lo cual apoya que haya un eje adipoinsular que se forma antes de la 34 semana (132).

Otros estudios realizados en neonatos muestran esta relación entre leptinemia e IMC neonatal y peso al nacer, y no hallan correlación con leptina materna. Halland et al. (120) determinaron la leptinemia en neonatos a las 4 y 14 semanas de vida y han observado una disminución respecto a la sangre de cordón. Hay una correlación entre leptina y el peso neonatal a las 14 semanas de vida. No han visto diferencias entre mujeres fumadoras y no fumadoras respecto a los niveles de leptinemia. Han observado un dimorfismo sexual al nacer y a las 4 y 14 semanas de vida en el neonato. El nivel elevado de leptina en sangre de cordón apoya el rol de la leptina en el crecimiento intrauterino.

Mantzoros et al (121) , sin embargo, han estudiado los niveles de leptina en mujeres fumadoras y han observado un descenso de leptina en neonatos a término y pretérmino, de forma independiente de la obesidad, y es mayor en los pretérmino. En el neonato a término está en relación directa con el número de cigarrillos que fuma la mujer gestante. La leptina baja puede ser un factor que medie la disfunción neurosecretora de los hijos de madre fumadora.

Harigaya et (122) al realizaron un estudio longitudinal en neonatos normales, macrosomas y con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Observan que los normales y los macrosomas tienen leptinemias altas y son bajas en los RCIU, y que se correlaciona con el peso corporal. En las primeras 6 horas de vida no hay diferencias entre sangre de cordón y sangre neonatal. Se observa un descenso en las primeras 48 horas de vida post-parto de forma significativa en neonatos normales y en macrosomas. A los 48h no había diferencias entre los 3 grupos y a los 7 días se mantuvieron los niveles bajos. La leptina se correlacionó con la ganancia de peso corporal fetal.

Otros estudios (123,224) realizados en neonatos con RCIU, normales y macrosomas muestran resultados similares, con niveles bajos de leptina en neonatos con RCIU y elevados en los normales y macrosomas. No han observado diferencias al ajustar el peso corporal. La leptinemia también se correlaciona con el peso y el peso placentario y con los niveles de insulina en sangre de cordón. Es otro dato que apoya a la leptina como un factor que muestra el crecimiento intrauterino.

Harchini et al (124) han hallado una correlación entre leptina y el tamaño del tejido adiposo y con la pérdida de peso neonatal. Estos datos prueban la evidencia que la leptina se relaciona con el estado nutricional en el período fetal y neonatal. Hay una pérdida de un 3-6% de peso corporal asociado a una disminución de un 26% de leptina en plasma en neonatos sanos alimentados con lactancia materna. No han visto diferencias de leptina entre sangre venosa/arterial de cordón, ni hay diferencias entre parto eutócico o por cesárea. Y han observado una correlación negativa entre leptina y edad postnatal en el primer año de vida. Los RCIU tienen niveles de leptinemia inferiores por su menor cantidad de grasa corporal. El menor aporte de nutrientes y de líquidos durante los primeros días de vida pueden ser un factor que disminuya los niveles de leptina, para así aumentar el apetito. La hipotermia y la lipólisis, con liberación de ácidos grasos libres, también disminuyen la leptina neonatal. La leptina puede así participar en al regulación de la homeostasis nutricional en la vida fetal y neonatal.

Jacquet D et al (128) en un estudio realizado en neonatos normales y con RCIU, han observado como la leptina ya se detecta a las 18 semanas y aumenta de forma considerable a partir de las 34 semanas en los neonatos normales; en RCIU este aumento es menor y sólo hallan correlación con el IMC. Esto sugiere que el desarrollo del tejido adiposo y el acúmulo de grasa son los factores más importantes de los niveles de leptina fetal y neonatal. En las niñas los niveles son superiores a la de los niños, en las últimas semanas. Hay otros estudios que también muestran este dimorfismo sexual y la correlación el peso al nacimiento. En el último trimestre hay un un crecimiento importante del tejido adiposo, hay un acúmulo exponencial de la grasa corporal, pero en los RCIU está disminuido. Al nacer el RCIU presenta un 3% de grasa corporal respecto al peso al nacer, vs el 15% del neonato normal. Esto explica los niveles bajos de leptina antes de las 34 semanas. En el tercer trimestre los niveles bajos de leptina en el RCIU se correlacionan con los niveles bajos de leptina. Sin embargo, no se pueden excluir otros factores que estén implicados en la malnutrición uterina, ya que el aumento de leptina a partir de las 34 semanas se da independientemente del estado de crecimiento.

En RCIU no se observa correlación entre leptina de cordón y leptina plasmática a los 15 días de vida, a diferencia de los neonatos normales (235). Se ha observado una relación positiva independiente entre leptina e IGF-1 con el peso fetal entre neonatos normales y RCIU.

En recién nacidos pretérmino el aumento de leptina que sigue a la administración de corticoides puede estar asociada con la pobre ganancia ponderal que se da en prematuros enfermos (225).

La disminución de leptina rápida tras el parto puede ser una ventaja para los prematuros y neonatos normales a término, al limitar su gasto energético corporal y conservar sus reservas nutricionales para su crecimiento y desarrollo (226,231).

4.2 Leptina y placenta

Se ha detectado el ARN-m de la leptina por técnicas de RT-PCR en placenta humana. Hay leptina por inmunohistoquímica a nivel del citoplasma y del sincitiotrofoblasto, pero no el core de los villi (125)

En RCIU el gen ob se expresa de forma menor en la placenta, y en neonatos de peso elevado es mayor, en referencia a neonatos de peso adecuado. La placenta provee una cantidad de leptina para el crecimiento fetal y puede ser así un factor de crecimiento en el desarrollo fetal (228). La leptina placentaria contribuye a la leptina materna durante el embarazo (229).

El tejido coriónico tiene trofoblastos con inmunoreactividad positiva fuerte para el receptor de la leptina. Se ha detectado 2 isoformas unidas a membrana en la placenta. Los receptores pueden estar relacionados con la regulación autocrina de la producción de leptina placentaria. La forma soluble del receptor puede ser un transporte para la leptina hacia los tejidos fetales (230).

4.3 Dimorfismo sexual fetal y neonatal

La leptina en el neonato es 3 veces mayor que en niños que se hallan en estadio de Tanner I o II, tras controlar la adiposidad, lo cual sugiere que los niveles de leptina en el neonato no se justifican sólo por la adiposidad (127)

En los neonatos de sexo femenino los niveles de leptina son mayores que en el sexo masculino, lo cual sugiere que hay ya un dimorfismo sexual intraútero (223).

Este dimorfismo sexual es mayor a mayor edad gestacional, coincidiendo con el depósito de grasa, pero el efecto del sexo sobre la leptina sugiere que el sexo puede influir en la leptinemia por sí mismo más que la distribución de la grasa en este período. El IMC y el peso corporal son los predictores positivos independientes de leptina en los neonatos (128).

4.4 La mujer gestante

Schubring et al (227) han estudiado la leptina y las hormonas sexuales en gestantes. Se observa un aumento constante de leptina durante la gestación. Al nacer los niveles maternos son mayores que en sangre de cordón y no hay correlación entre sangre de cordón o peso neonatal. La leptina no se correlaciona con los esteroides sexuales. Tras el parto la leptinemia en la mujer gestante disminuye mucho. Puede ser que la leptina tenga un rol importante en la gestación y el desarrollo fetal.

Otro estudio (126) muestra como la leptina es superior a las 36 semanas en la mujer gestante, respecto a los 3-6 meses postparto, normalizándose con los cambios de peso y de grasa corporal. No se ha observado diferencias de leptina entre madres que amamantan y otras que alimentan mediante lactancia artificial.

4.5 Leptina y diabetes materna

Stock et al. (129) han estudiado en un grupo de gestantes con diabetes mellitus insulino dependiente y otro grupo de gestantes normales y han observado que no hay diferencias en cuanto a leptinemia materna durante la gestación. Hay una correlación de leptinemia con el IMC y con el aumento de peso durante la gestación. La leptina es inferior en el período postparto (coincidiendo con la disminución de estrógenos). Durante la gestación hay un aumento del gasto energético y del metabolismo materno que se altera por el aumento de depósito de grasa. Los niveles elevados de leptina en la mujer embarazada sugieren que la leptina pueda tener un rol adicional en la acumulación de grasa corporal. Los niveles altos de estrógenos podrían ser los responsables del aumento de leptinemia. Esto se apoya en que el ratón ob/ob hembra tiene disminuidas sus hormonas reproductivas (130).

Existe una correlación entre insulina en ayuno y leptinemia, lo cual sugiere que la homeostasis de la insulina puede influir en la concentración de leptina de forma independiente de la obesidad (131-133). Gross et al (134) se han planteado la hipótesis que el hijo de madre con diabetes gestacional tiene alterado el

metabolismo de la leptina. En hijos neonatos normales e hijos de madre diabética hay correlación entre leptinemia y edad gestacional y con el peso al nacer, y no con el índice ponderal. No han hallado correlación con el peso antes del embarazo, edad o raza materna o IMC en el parto. La leptina es superior en el hijo de madre diabética ($p < 0.001$), y no hay diferencias a nivel de las gestantes normales o con diabetes. Los predictores positivos de leptina son el peso corporal y el estado de diabetes materno. La falta de asociación entre leptina materna y leptina neonatal, sugiere que el desarrollo fetal, la maduración y la adiposidad son los principales determinantes de la leptinemia fetal. La producción fetal de leptina se da de forma independiente de la producción de leptina materna. Esto no apoya la teoría del "transfer" simple de la hormona a través de la placenta. En el feto puede haber una leptinorresistencia relativa, ya que el aumento de leptina no va con un aumento del metabolismo fetal, pero permite la inhibición del aumento del gasto energético fetal. En el hijo de madre con diabetes, tras ajustar el peso corporal, siguen siendo superiores los niveles de leptina; pero hay 3 tipos de diabetes mellitus: la pregestacional, la controlada con dieta y la insulinizada. Puede reflejar un aumento del "transfer" materno aumentado al feto de sustratos y por tanto, mayor adiposidad, o bien una hiperinsulinemia neonatal secundaria a la hiperglucemia fetal-materna, y de esta manera, la insulina daría lugar a un aumento de la leptinemia. En este estudio no se puede distinguir la adiposidad respecto a la hiperinsulinemia, como causas de hiperleptinemia en la diabetes mellitus materna; sin embargo, se puede decir que la madre con diabetes mellitus influencia en la concentración de leptina en sangre de cordón neonatal.

En diabetes gestacional hay asociación entre leptina en plasma y glucosa e insulinoresistencia. La leptina se normaliza cuando la tolerancia oral a la glucosa es normal (233).

Chan IH et al (234) no han observado diferencias a nivel de leptina sérica materna entre niños nacidos de madre diabética y niños nacidos de madre no diabética. Hay correlación entre HbA (1c) materna y leptina en los niños estudiados, lo cual sugiere que la diabetes materna puede afectar la regulación de la leptina en estos niños.

5. LEPTINA Y PATOLOGIA ENDOCRINOLOGICA

5.1 **Obesidad**

5.1.1 OBESIDAD EN ANIMALES

Se han realizado varios estudios en diferentes modelos de ratón y de ratas para observar la relación entre leptina y obesidad, a nivel de sus mecanismos de acción, las respuestas que provoca, y también si hay factores genéticos implicados en ello.

Con el fin de estudiar la fisiopatología de la leptina, se han estudiado ratas con lesión a nivel del hipotálamo ventromedial, a las cuales se les ha administrado leptina. Tras la lesión hipotalámica, desarrollaron obesidad y la administración intracerebral de leptina no dio lugar a una disminución de la ingesta y del peso corporal, como en los controles. La lesión de este núcleo da lugar a una sobreproducción de leptina en tejido adiposo blanco subcutáneo y mesentérico, y no pueden responder por la lesión. (135)

La administración de leptina sistémica activa: grupos nucleares del hipotálamo ventrobasal, incluyendo el núcleo ventro y dorsomedial y el ventro premamilar. También activa subdivisiones parvicelulares del núcleo hipotalámico paraventricular que proyecta neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Activa el subnúcleo parabraquial lateral superior (neuronas con colecistoquinina y que se proyectan sobre el hipotálamo ventrobasal). Es un potencial mecanismo para la termogénesis, incluyendo la mediación por el tejido adiposo marrón, motilidad gastrointestinal, la tasa metabólica y el estado cardiovascular. Estos datos apoyan la hipótesis que la leptina puede actuar via hipotálamo ventrobasal en un número de circuitos paralelos relacionados con el sistema hormonal corporal que regula el metabolismo energético. (136)

Al administrar leptina intraperitoneal a ratones ob/ob, disminuyen su ingesta, como los controles, mientras que los ratones db/db no presentan ninguna respuesta. Este efecto se mantiene varios días después, y el efecto negativo sobre el balance energético también. Además los efectos sobre la disminución de la ingesta y del peso son dosis-dependiente en el ratón ob/ob. El ratón db/db no responde a pesar de administrarlo a nivel del ventrículo lateral, quizás por déficit a nivel del receptor de leptina o en la transmisión de la señal de la vía post-receptor. (137).

Con la leptina se modifica la utilización de energía de hidratos de carbono a grasa. Es más rápido cuando se administra vía intracerebral, lo cual sugiere que hay receptores en el SNC. Hay un aumento del flujo simpático en el tejido adiposo marrón (termogénesis) y en el tejido adiposo blanco (lipólisis). Los efectos de la leptina sobre el apetito y el componente energético están disociados. (138)

Se administró leptina intracerebralmente a ratas fa/fa y se observó una relación dosis dependiente decreciente entre dosis leptina administrada y pérdida de ganancia ponderal, y una reducción de la ingesta. La dosis en ratas fa/fa obesas respecto a las delgadas fue 10 veces superior para conseguir el mismo efecto, lo cual sugiere menor sensibilidad a la leptina. La leptina disminuyó a nivel del hipotálamo el NPY en ambos grupos, pero también fue mayor la necesidad de leptina para tener el mismo efecto en el grupo obeso. En las ratas obesas fa/fa los niveles de leptina en el SNC son insuficientes para el control de la obesidad. (139). Otro estudio muestra resultados similares, la leptina intracerebroventricular disminuye la ingesta y el peso en ratas delgadas, pero no en ratas fa/fa. La insensibilidad al efecto central de la leptina puede ser un importante determinante en la obesidad. (140) Nakao et al han demostrado que es el núcleo arcuato el lugar de acción fundamental de la leptina para ejercer su efecto de saciedad en las ratas. (142)

Se administró leptina a ratas normales, que redujeron su ingesta y la ganancia ponderal. La grasa corporal estaba ausente, y los niveles de Triglicéridos en plasma y de insulina fueron menores que los controles. Esto sugiere una acción lipoatrófica específica de la leptina. El efecto puede ser debido a un efecto termogénico o bien quizás a un efecto específico regulado por la leptina a nivel del depósito de grasa en los adipocitos. La disminución de triglicéridos y de insulina sugiere que la resistencia relativa de los depósitos de grasa ante la dieta en los sujetos obesos, pueda mejorarse mediante la administración de leptina. (141)

La mutación en el gen de la diabetes en el ratón db/db da lugar a obesidad y diabetes. Un receptor de la leptina se expresa de forma importante en el hipotálamo, y es anormal en el ratón db/db (C57 BL/Ks). La proteína mutante está perdida en la región citoplasmática y es defectuosa en la transducción de la señal. Esto sugiere que los efectos de la leptina sobre el descenso de peso se deben a una señal que se transduce a nivel de su receptor en el hipotálamo.(8)

La administración de leptina intracerebroventricular en ratas DIO, inhibe la ingesta. Esto sugiere que hay una señal residual de saciedad, por menor sensibilidad del receptor o por ocupación del receptor de la leptina (144).

La leptina puede ser un nexo entre obesidad, hiperinsulinemia e HTA. La leptina intracerebroventricular aumenta la tensión arterial por disminución del flujo de sangre arterial en el músculo y lecho vascular esplácnico por estímulo del sistema nervioso simpático. (145)

Se han estudiado otros modelos de ratón: DIO, que pierde peso al dar leptina, pero menos si la administración es periférica; en NZO (New Zealand obese) y A^(y) la respuesta sólo se da si es intracerebroventricular, esto sugiere que la obesidad se da por resistencia a la leptina por disminución del transporte de la leptina a nivel del LCR en los ratones NZO, y por defecto en la función del receptor hipotalámico de la leptina en los A^(y). (146)

Zhang et al. han purificado cantidades significativas de leptina muy activa mediante e.coli recombinante, lo cual es importante para evaluar la estructura de la leptina, su función y su actuación en modelos animales (147)

La leptina a dosis alta mejora la sensibilidad en el ratón ob/ob y sugiere que el aumento de temperatura y de la actividad simpática son respuestas indirectas a la alta concentración de proteína.(148)

Las neuronas POMC en el hipotálamo expresan el receptor del ARN-m de la leptina; estas neuronas y el gen POMC forman parte de la vía que media la acción de la leptina en la ingesta y quizás en otras funciones fisiológicas. (149)

La proopiomelanocortina (POMC) forma parte de la unión entre leptina y los mecanismos que controlan el peso corporal y la reproducción. Las melanocortinas, derivadas de POMC, están implicados en la regulación del peso corporal. El ARN-m de POMC disminuye en el núcleo arcuato del ratón ob/ob, y se normaliza al administrar leptina. (150)

El ratón A^(y/a) (lathel yellow, obeso) tiene un déficit de POMC, con obesidad independiente de la leptina. La delección del gen de la leptina restaura la sensibilidad a la leptina en este modelo de ratón.(151)

El receptor MC4 es importante en el efecto de la leptina en la ingesta y en el peso corporal. En el ratón obeso MC4-R knockout y ratón agouti, por disrupción del receptor MR4 hay una pérdida de la acción de la leptina. Además la hiperleptinemia y la obesidad humana están ligados a la región del cromosoma 2, cercano al locus del gen POMC. (152)

En el ratón NZO hay un defecto en la parte distal del receptor de la leptina o a nivel del transporte de la leptina al interior del sistema nervioso central (153)

Hay un locus en el cromosoma 20q que contribuye a la grasa corporal y al nivel de insulina en el ser humano. En el ratón hay un locus en el cromosoma 2 que se asocia con obesidad. (154)

5.1.2 OBESIDAD EN HUMANOS

5.1.2.1 **Obesidad no genética**

Los niveles de leptina están elevados en la mayoría de individuos con sobrepeso, y la obesidad puede estar relacionada con resistencia a la leptina. Schwartz et al (155) midieron los niveles de leptina en plasma y en LCR en humanos, y observaron que la leptina se correlacionaba con el IMC y que la concentración de leptina en LCR se correlacionaba de forma no lineal con la leptinemia. Por tanto, la leptina penetra en LCR de forma proporcional a la adiposidad corporal. Pero la eficiencia de esta entrada (medida como el ratio leptina LCR/ leptina plasma) es baja cuando la leptinemia es alta. Sugieren que habría un mecanismo saturable de transporte de leptina al interior del SNC, y en sujetos obesos hay una menor eficiencia de este transporte, dando lugar a una aparente resistencia a la leptina.

Los sujetos obesos tienen leptina y ARN-m leptina elevados y hay una correlación positiva entre leptina y porcentaje de grasa corporal, IMC y niveles de insulina. Esto sugiere que los adipocitos humanos sintetizan leptina cuando la masa adiposa es grande y hay una resistencia a la acción de la leptina, por ello el aumento del tejido adiposo se mantiene. Pero se desconoce el sistema efector de la leptina en los humanos. Tras ayuno, la leptinemia desciende, así como el ARN-m en animales, y se recupera al volver a comer. El efecto del ayuno se puede explicar por la Norepinefrina y el efecto del alimento por la insulina o los glucocorticoides. La disminución de la expresión génica ob en animales en ayuno y el aumento de insulina y glucocorticoides tras la realimentación, son compatibles con el concepto de que la leptina sea un factor de saciedad. La ingesta estimula la insulina y los glucocorticoides, se acumula grasa, aumenta la secreción de leptina y así aparece la saciedad. (156)

Caro et al (157), mediante técnica de RIA determinaron la leptina a 136 sujetos normales y 139 obesos, la mediana \pm DS de leptinemia fueron los siguientes:

- en sujetos obesos: $31.3 \pm 24,1$ ngr/ml
- en sujetos normales: 7.5 ± 9.3 ngr/ml

Hallaron una correlación positiva entre leptina e índice de masa corporal ($r=0.85$, $p < 0.001$). También midieron el ARN-m de leptina en los adipocitos, y observaron como en los sujetos obesos era 2 veces mayor y se correlacionaba también con el IMC ($r=0.68$, $p < 0.001$). La leptina y su ARN-m disminuían tras hacer dieta los sujetos obesos, pero tras la pérdida de peso, volvían a aumentar, aún manteniéndose en un peso menor.

El receptor de la leptina se halla en el plexo coroideo, donde está la barrera hematoencefálica y donde se transporta la leptina. Hay un receptor largo, cuyo dominio intracelular media la acción de la leptina, y el corto tiene como función la de transporte. En sujetos obesos, la leptina está elevada y la relación logarítmica entre leptina en LCR/leptinemia es 3-4 veces mayor en sujetos delgados que en obesos, esto sugiere que la leptina penetra en el cerebro por un sistema saturable. La capacidad de transporte en el individuo obeso es menor y puede ser un mecanismo que explique la resistencia a la leptina. En los plexos coroideos hay capilares fenestrados; en la eminencia media hay menos, y podría penetrar la leptina por difusión y actuar en el núcleo arcuato. La leptina exógena no es útil para el tratamiento de la obesidad ya que el transporte de leptina estará saturado por la leptina endógena; pero por difusión a través de la eminencia media al núcleo arcuato podría actuar. (158)

Los niveles de leptina se correlacionan de forma positiva con el IMC y con el área de grasa subcutánea a nivel umbilical. No hay correlación con el área de grasa visceral, tanto en sujetos delgados como obesos. Esto sugiere que la leptina en el plasma puede depender de la adiposidad subcutánea en la obesidad humana. El ARN-m de la leptina se expresa tanto en tejido adiposo subcutáneo,

como mesentérico y en la grasa retroperitoneal. El acúmulo de grasa intravisceral se asocia con HTA, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Que no halla correlación puede ser porque la grasa visceral no es lo suficientemente grande de forma que la leptina secretada altere su concentración en plasma, o bien porque la expresión de leptina según la localización de la grasa sea variable, ya que la grasa retroperitoneal tiene menor expresión de ARN-m de leptina. (159)

En otro estudio realizado en humanos se muestra como la leptina no está influenciada de forma aguda tras la administración de insulina, manteniendo la glucemia o bien con hipoglucemia. (160)

Hay una fuerte relación entre leptina y obesidad, lo cual es consistente con que la producción de leptina es proporcional a la masa de tejido adiposo. Hay un efecto independiente del IMC y de la circunferencia del brazo en la leptinemia, lo cual sugiere que la distribución del tejido adiposo pueda influir en los niveles de leptinemia. La leptina es superior en mujeres que en varones, con el mismo IMC y el mismo perímetro braquial. También se ha observado una correlación entre leptinemia e insulinemia en ayuno. Hay una asociación independiente entre insulina y leptina, lo cual sugiere un papel de la leptina en la hiperinsulinemia o resistencia a la insulina. El ejercicio podría mejorar la resistencia a la leptina, como en el caso de la resistencia a la insulina. (161)

En sujetos obesos la leptina circula de forma mayoritaria en forma libre, que es la forma presumiblemente bioactiva de la proteína, y estos sujetos son resistentes a la misma. En los delgados, la mayoría de la leptina está unida a proteínas de transporte y de esta forma no actuaría en los receptores a nivel del sistema nervioso central para inhibir la ingesta. (21)

La leptina se correlaciona con el grado de adiposidad, sobre todo en sujetos delgados, y confirma que la leptina está elevada en

obesos. No se ha hallado una asociación entre leptina/sensibilidad insulina en sujetos delgados y obesos. La leptina y la expresión del gen *ob* subcutáneo no está bajo el control a largo plazo por la alimentación en sujetos delgados y obesos. (163)

No se han hallado anomalías a nivel del gen de ARN-m de leptina en los sujetos obesos. La falta de respuesta a la leptina podría darse por un defecto a nivel del receptor o bien por bloqueo del mismo, o bien porque la proteína se degrada antes de dar la señal, o bien la leptina da una señal a otra hormona desconocida que es defectiva. (164)

5.1.2.2 Factores genéticos:

En este estudio realizado por Bray et al (165) no se ha hallado ninguna variación genética común cerca del locus *OB* que aumente el riesgo de obesidad en el humano. El gen *OB* no parece ser un gen mayor ligado a la obesidad en americanos mejicanos. Puede ser un factor importante en otras poblaciones o contribuir al componente poligénico de esta enfermedad.

En 1996 no se había hallado todavía ninguna mutación en el gen de la leptina que explicara la obesidad en el humano. (166)

Estudios genéticos realizados en sujetos con obesidad mórbida no han mostrado que el neuropéptido *Y* ni los receptores *Y1* e *Y5* estén implicados en la obesidad. (167)

No se ha hallado ninguna mutación en la región que codifica la isoforma larga del receptor de la leptina como causa de obesidad juvenil común. (168)

Hay una fuerte relación en la región del cromosoma 2 con niveles de leptina, esto sugiere que esta región pueda tener una relación con la obesidad humana. Esta región contiene genes candidatos a la obesidad: *GCKR*(glucokinase regulatory protein) y *POMC* (proopiomelanocortina). (169)

No se ha determinado que la mutación Trp64 Arg en el gen del receptor B3adrenérgico sea un factor determinante que contribuya a la obesidad o a la DMNID en varones japoneses. (170)

En 1997, se han hallado en 2 niños con obesidad un déficit de leptina, con un importante aumento de la grasa corporal. Tienen la misma mutación homocigota: una delección de un nucleótido guanina en el codón 133 en el gen de la leptina. Es la primera evidencia genética de que la leptina es un importante regulador del balance energético en humanos. (171)

La leptina refleja el tejido adiposo total, más que la combinación de masa adiposa y su distribución, y es independiente de la insulina y de la diabetes. El sde de Prader-Willi no altera la relación entre estas dos variables. (172)

El síndrome de Prader-Willi es un trastorno autosómico dominante que afecta al brazo largo del cromosoma 15 en su parte proximal y en que la obesidad es común. Las diferencias de leptina que se observan con los sujetos normales pueden deberse al diferente IMC.(173)

No han observado diferencias a nivel de leptina entre niños con obesidad sindrómica o no sindrómica. (174)

5.1.3 OBESIDAD EN LA INFANCIA

Se ha medido leptina en adolescentes obesas y se observa como las mujeres tienen niveles más elevados que los varones. La testosterona tiene un efecto negativo potente en la relación leptina/IMC en el varón, pero no en la mujer. En adipocitos en cultivo, la testosterona inhibe la secreción de leptina en un 62%. El elevado nivel de andrógenos en varones obesos puede ser el responsable de los niveles de leptina bajos en comparación con las mujeres obesas. (175)

Kiess et al (176) realizaron un test de supresión con dexametasona a niños y niñas obesas para ver si había hipercortisolismo. Los niños obesos presentaban leptinemia elevada, y 1 dosis de dexametasona aumentaba de forma significativa la leptina en estos niños. Se plantea la hipótesis que los glucocorticoides puedan regular el estímulo de la leptina en el humano.

5.1.4 LEPTINA: GASTO ENERGETICO Y DIETA.

5.1.4.1 **En animales de experimentación:**

Los ratones con la mutación C57BL/6J son obesos, diabéticos y presentan una disminución de la actividad, del metabolismo y de la temperatura corporal. La inyección intraperitoneal en estos ratones con leptina disminuye su peso corporal, el porcentaje de grasa corporal, la ingesta de comida y los niveles en plasma de glucosa y de insulina. La tasa metabólica, la temperatura corporal y los niveles de actividad son mayores con el tratamiento. Ninguno de estos parámetros se alteró más allá del nivel observado en los controles delgados, lo cual sugiere que la leptina normaliza el estado metabólico del ratón ob/ob. Los animales delgados que recibieron leptina mantuvieron una pérdida de peso escasa durante los 28 días del estudio y no hubo cambios en los parámetros metabólicos. Esto sugiere que la leptina regula el peso corporal y la deposición de grasa a través del metabolismo y del apetito. (177)

La administración intraperitoneal de leptina en el ratón causa un aumento del consumo de oxígeno en el ratón ob/ob, un aumento de la oxidación de grasa y un descenso de la oxidación de carbohidratos. Estos efectos metabólicos son consistentes con la pérdida selectiva de grasa corporal que se observa tras un tratamiento crónico con leptina, y sugiere un rol importante del aumento de consumo de energía en la acción antioesidad de la leptina. (178)

Una dieta alta en grasa da lugar a un defecto en el control adrenérgico de la función del adipocito en ratones DIO (diet-induced-obesity). (179)

La expresión y secreción de leptina puede estar influenciada por el ejercicio y esto puede darse independientemente de los cambios a nivel de la sensibilidad de la insulina y de la susceptibilidad a la obesidad inducida por la dieta. (180)

5.1.4.2 **En humanos:**

En un estudio realizado en niños se ha observado una correlación entre leptinemia con la grasa corporal y con el gasto energético total (TEE) independientemente de la grasa corporal y tras ajustar el nivel de actividad física. Estos resultados sugieren que, como en modelos animales, la leptina tiene un papel en el gasto energético en seres humanos. (181)

Un descenso de peso, va acompañado de una disminución de leptina. La falta de correlación entre cambios de leptina con cambios en el gasto energético, indica que la leptina no es una señal principal que medie los cambios en el gasto energético que acompañan al mantenimiento de un peso corporal humano alterado. (182)

En las mujeres la leptina está elevada a pesar del aumento de grasa corporal. El ejercicio tiene un mayor efecto en disminuir la leptinemia en mujeres que en varones. (183)

En un estudio realizado en adultos se ha observado una correlación de leptina con IMC, % de grasa corporal y un dimorfismo sexual (varones con leptinemias menores que las mujeres). La hiperleptinemia se asocia con insulinoresistencia y con un aumento de la relación cadera/cintura en varones. En DMNID no hay relación con leptina al analizar los datos por regresión múltiple. La leptina regula la grasa corporal de forma predominante por trastornos del apetito, más que por la calorificación. (184)

La leptina no varía tras realizar un ejercicio agudo o moderado de intensidad aeróbica en individuos sedentarios. (185)

Para comprender si la leptina se regula por el ejercicio (gasto energético agudo) se ha estudiado leptina en varones antes y después de una maratón. La leptina disminuye de forma paralela cuanto menor es la grasa corporal total. Tras un gasto energético de 2800 calorías, la leptina disminuye. Por tanto, cambios importantes del gasto energético pueden regular los niveles de leptina en el hombre. (186)

La leptina aumenta con el aumento de adiposidad. El sexo, la edad y la restricción calórica pueden ser reguladores secundarios importantes de la leptinemia. (187)

La leptina no se afecta por la dieta *per se* (disminución del aporte de grasas). La leptina se correlaciona con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la insulina en plasma en mujeres obesas y no obesas. La leptina disminuye de forma paralela a la insulina tras la pérdida de peso. El descenso de peso es mayor en mujeres obesas que en no obesas. Debe haber una pérdida de peso de un 7% de masa grasa para que disminuya la relación leptina/insulina. El descenso importante de leptina tras una pérdida de peso puede contribuir a la fuerte tendencia a ganar peso tras una dieta con éxito. (188)

Para que haya un descenso de leptina en sujetos obesos, es más importante la disminución de calorías en la dieta que la disminución de peso, tras 2 semanas de dieta. La respuesta a la dieta es similar en ambos sexos. Hay una deficiencia relativa de leptina tras realizar dieta en algunos sujetos obesos, que puede explicar el aumento de apetito y la disminución del gasto energético tras hacer dieta. (189)

Se ha estudiado el efecto del ayuno (52 horas) sobre los niveles de leptina en suero en sujetos normales y en sujetos obesos, y se ha observado una disminución de glucemia, insulina, leptina

(que era superior en obesos previa a la dieta, respecto a los no obesos) , y un aumento de beta hidroxibutirato. Hay una correlación positiva entre insulina y leptina, y entre leptina y glucemia. Posteriormente, se hizo otro estudio con ayuno de 72h, manteniendo estable la glucemia por infusión de glucosa, y no hubo cambios a nivel de leptinemia o insulinemia.

El rápido descenso de los niveles de leptina durante el ayuno indican que la leptina se regula por otros factores que no son los cambios a nivel de la masa adiposa corporal. La ausencia de cambios de leptinemia en el 2º estudio, sugiere que la insulina y/o glucosa tienen un papel en la regulación de la liberación de la leptina. También es posible que el ayuno produzca un cambio a nivel del sistema nervioso autónomo que de señales al tejido adiposo, ya que en ratones se observa una disminución de la expresión de leptina tras estimular los receptores B3adrenérgicos. (190)

Klein et al. (191) han estudiado la relación entre leptina y la sensibilidad a la insulina en sujetos normales y obesos. Observaron que la resistencia a la insulina que se da en los sujetos obesos, se asocia con niveles elevados de leptina en plasma, de forma independiente del tejido adiposo corporal. Sin embargo, la insulina por sí misma, no regula de forma aguda la producción de leptina. La interacción entre la sensibilidad a la insulina y la leptinemia puede ser importante para la regulación del peso corporal. Este estudio sugiere que la insulinoresistencia puede ayudar a prevenir la obesidad por aumento de la leptina. Se desconoce el mecanismo por el cual la sensibilidad a la insulina regula la producción de leptina.

Los humanos obesos que pierden peso mantienen niveles elevados de leptina en comparación con los sujetos no obesos, con el mismo porcentaje de grasa corporal. Una posibilidad es que la leptina paralice el proceso de acúmulo de grasa en los adipocitos más que el contenido total de grasa. Esto puede explicar la variación residual de leptina, así como la correlación con la insulina para cualquier contenido de grasa corporal. (192)

Otro estudio realizado en humanos muestra que tras un ayuno corto, hay un descenso del ARN-m de leptina en adipocitos subcutáneos, sobre todo a las 36-60 horas del ayuno. Tras la realimentación, se alcanzan los niveles de leptina basales en 24 horas. Hay una respuesta fisiológica al ayuno mediante el descenso de leptina, pero este mediador es desconocido. Parece estar más relacionado con la insulina que con las cetonas. (193)

Se ha determinado la respuesta de leptina a los 4 y 28 días de restricción energética (50%) en 18 humanos con obesidad moderada y 9 con DMNID. La leptinemia disminuyó un 64% al 4º día y un 46% en el día 28. Los cambios en el día 4, se correlacionaron de forma directa con el cambio en la ingesta de carbohidratos, pero no con los cambios en la grasa ni en las proteínas. No hubo diferencias entre sexos, ni por la condición de DMNID. El descenso de leptina al disminuir el aporte de hidratos de carbono antes de la pérdida de peso, sugiere que la leptina tiene un rol en mantener las reservas de hidratos de carbono, y la implicación de la leptina en el efecto de la saciedad que producen los hidratos de carbono. Las dietas con poca grasa y mayor aporte de hidratos de carbono, que mantengan los niveles de leptina durante la reducción de peso, pueden mejorar esta disminución de peso corporal. (194)

En el estudio realizado por Niskanen et al (195) en sujetos obesos, también las mujeres presentan niveles superiores de leptina respecto a los varones; antes y después de perder peso, pero la topografía y los tejidos grasos influyen en la concentración de leptina. La concentración de leptina no predice la respuesta de la pérdida de peso.

Las personas que tienden a ganar peso presentan menores concentraciones de leptina que las que mantienen su peso. Si la leptina puede ser un fármaco para tratar la obesidad, las personas con niveles bajos de leptina se podrían beneficiar de la misma. Pero los individuos que tienen suficiente déficit de leptina no se

pueden identificar, y la eficacia y la seguridad clínica de la administración de leptina son desconocidas. Se debe conocer los mecanismos que actúan a nivel de celular, los neurotransmisores que se expresan en respuesta a la leptina. De esta forma se podría intervenir, sin tener que administrar leptina. (196)

Tras una pérdida de peso, la leptina disminuyó en las tres primeras semanas, más en obesos que en los controles, y tras acabar la dieta, aumentaron los niveles, pero se mantuvieron menores que los controles. Esto puede explicar la dificultad de los sujetos obesos para mantener la reducción de peso. (197)

La leptina es un importante indicador del IMC y de los niveles de insulina. El ayuno causa un descenso progresivo de la leptina en sujetos delgados y obesos. La leptina se correlaciona de forma inversa con la actividad hipotálamo-hipofiso-adrenal. No se conoce si hay una influencia directa de la leptina en la actividad hipotálamo-hipofiso-adrenal, o si ambos son indicadores indirectos del depósito de grasa. (198)

Los factores responsables de la variabilidad en plasma de la leptina en sujetos con composición corporal similar, son desconocidos. Se ha estudiado en sujetos no obesos el efecto del ayuno y de una dieta con restricción de grasa. Con la pérdida de peso, hay un descenso de leptina que es desproporcionado en relación a la reducción de masa adiposa. El ayuno podría desactivar el sistema de saciedad fisiológico, de forma que suponga una ventaja ante situaciones que lleven al ayuno. Hay una acción permisiva de la insulina en la secreción de leptina y puede suponer un beneficio para la supervivencia durante la evolución. (199)

5.2 Leptina:enf/síndrome de Cushing

Se han realizado un estudio en seres humanos, administrando corticoides a sujetos normales, y causan un aumento importante de leptina, un aumento de la variación diurna, asociado a la hiperinsulinemia. Hay un aumento nocturno de la leptina respecto a los controles. (200)

En otro experimento en que se administró además Hormona de crecimiento (GH), se observó un aumento de la leptina, de la insulina, del gasto energético y una disminución de la grasa corporal. Sólo administrando glucocorticoides no hay cambios en el gasto energético ni el % de grasa. Estos hallazgos sugieren que la leptina se halla regulada por los glucocorticoides, quizás por un aumento de insulina, independientemente del % grasa corporal, aunque la GH tiene un efecto lipolítico. La GH podría aumentar la leptina de forma directa o indirecta al aumentar la insulina, y causando así un descenso en el % de grasa corporal.(201)

La leptina inhibe la producción de cortisol en las células adrenocorticales y parece ser una señal que actúe de forma directa en la glándula adrenal bovina. (202)

Campfield et al (203) han observado que unos niveles altos de leptina estimulan el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, y así se estimula la secreción de corticoides en la fase nocturna.

La administración de dexametasona a sujetos delgados y obesos causa un aumento importante de leptina en 2-4 días, sin que haya diferencia a nivel de sexo, pero el aumento es menor en los sujetos obesos. Esto confirma que la dexametasona induce hiperleptinemia en humanos, y que también se observa una respuesta en sujetos obesos. (204)

En ratas se ha observado que la leptina puede inhibir la activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal en respuesta al stress, al inhibirla liberación de CRH. La inhibición puede darse directa o indirectamente a través del NPY. Con resistencia a la leptina o insuficiencia de la misma, el aumento de glucocorticoides que se acompaña puede contribuir al fenotipo obeso (205)

Los pacientes afectados de Sde de Cushing presentan unos niveles muy elevados de leptina, respecto a los controles, en un grupo estudiado por Dieguez C et al. (206)

Al tratar por cirugía un adenoma hipotalámico o adrenal, disminuye la leptina y el cortisol. En sujetos normales, la dexametasona aumenta la leptina y el peso corporal (dosis: 1 mgr/d). La dexametasona induce una gran expresión de la leptina y su secreción en el tejido adiposo humano. Este estudio demuestra que los glucocorticoides actúan en parte en el tejido adiposo y aumentan la síntesis y secreción de leptina. (207)

Los niveles de leptinemia no cambian en sujetos con la enfermedad de Cushing tras corrección del hipercortisolismo. El CRH no varía los niveles de leptina en sujetos normales o con enf. de Cushing a pesar de los niveles altos de ACTH o de cortisol. Por tanto, cambios agudos de los niveles plasmáticos de cortisol no alteran la leptina. El hipercortisolismo crónico puede dar aumento de leptina, probablemente por la obesidad que le acompaña. (208).

6. LEPTINA Y LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIOS

6.1 Caquexia y anorexia

Friedmant et al (209) administraron a hamsters la endotoxina (LPS) (modelo de infección por Gram negativos) y les indujo anorexia y pérdida de peso. En animales que están en ayuno, la LPS aumenta la expresión de ARN-m de leptina en el tejido adiposo, a niveles similares a los animales que no están en ayuno. También TNF e IL-1 (mediadores de la respuesta a LPS) aumentan el ARN-m de la leptina y la anorexia en hamsters.

La expresión de leptina puede estar inducida por TNFalfa en roedores. Mantzoros et al (210) han estudiado en sujetos normales y con DMNID. Hay una asociación entre leptina e IMC, sTNF alfa-R55 y con niveles de insulina. No se observaron diferencias a nivel de leptina entre sujetos normales y con DMNID. Los niveles de sTNFa alfa-R55 se asocia de forma independiente y positiva con la leptinemia en los dos grupos. El TNF-alfa tiene un rol en la expresión de la leptina que pueda entender los trastornos de obesidad/caquexia en los humanos.

Por otra parte, otro estudio realizado por Campfield et al (211) en pacientes con cáncer, no ha demostrado que los niveles de leptina elevados estén implicados en el desarrollo de caquexia en estos pacientes. La disminución de leptina en plasma no se asoció con un aumento del apetito ni con una disminución del gasto energético.

También se ha determinado leptina en pacientes que han sido sometidos a cirugía traumatológica severa, y ver si hay relación entre leptina y la anorexia post-cirugía. Se ha observado un aumento de leptinemia y de cortisol el primer día comparado con el preoperatorio. (212)

Se ha medido la leptinemia y la IL-1 alfa en pacientes con cáncer antes y después, y se observó un aumento de leptina que se correlacionaba con el IL-1 alfa. A los 5 días post-tratamiento, descendió la leptina a niveles basales a pesar del tratamiento. Un aumento de leptina puede ser un mecanismo de anorexia inducido por IL-1 alfa en pacientes afectados de cáncer. Se desconoce el mecanismo que causa inducción de la leptina por parte del IL-1 alfa. (213)

En pacientes afectas de anorexia nerviosa la leptinemia está disminuida, en relación al menor peso y menor porcentaje de grasa corporal. La leptina se correlaciona con el peso, el % grasa y con IGF-1. No hubo correlación con la ingesta o con los niveles de insulina o de estradiol. La correlación entre leptina y grasa corporal fue lineal, pero no fue significativo cuando se tuvo en cuenta el peso. Todo esto sugiere una regulación fisiológica de la leptina para mantener el peso en relación al estado nutricional, incluso cuando el peso y la grasa corporal son extremadamente bajas (214)

Las mujeres atletas con o sin amenorrea presentan hipoleptinemia, una disminución del 50% de la frecuencia del pulso de LH, insuficiencia de la fase lútea, hipoinsulinemia e hipercortisolismo, sobre todo si presentan amenorrea. Además las amenorreicas tienen tendencia a la hipoglucemia y al hipotiroidismo como respuesta adaptativa a conservar la energía. Los niveles son 3 veces menores que en los controles, en correlación con el porcentaje de grasa corporal, pero no con el IMC. Lo que muestra la fuerte dependencia de la leptina con el tejido adiposo humano. La hipoinsulinemia y la hipercortisolemia pueden contribuir a los niveles bajos de leptina. El CRF, activaría el sistema adrenérgico y al liberar nor-adrenalina periférica activaría el sistema B3adrenérgico, que inhibiría la leptina. (215)

6.2 BULIMIA

Se ha medido la leptina en una mujer afecta de bulimia durante un período de 51 horas, tomando varias muestras de leptina. La leptina es normal cuando se ajusta el IMC. No hay una dependencia entre la síntesis de leptina con la ingesta. Los episodios de bulimia no se deben a una disminución de leptina (216).

7.UTILIZACION TERAPEUTICA DE LA LEPTINA

En un estudio realizado en obesos administrando leptina vía subcutánea a diversas dosis, solo dosis elevadas (0.30mgr/kg) mantienen leptinemias hasta 30 veces superiores a las previas han sido capaces de inducir una pérdida ponderal. Estos datos confirman la resistencia a la acción de la leptina en la obesidad, ya que sólo dosis muy altas pueden tener un efecto beneficioso, pero nunca espectacular. Hay tanto resistencia central como periférica. (238)

Otro estudio (239) se ha realizado en una niña obesa e hiperfágica con deficiencia de leptina. Se administró leptina durante 12 meses de forma subcutánea (dosis 0,028 mgr/kg).No hubo cambios en la mejora de su gasto energético total o basal y su temperatura fue normal. Hubo una pérdida de peso por disminución del apetito y por aumento de la actividad física. Hubo una estimulación y una secreción pulsátil nocturna de GnRH, que es característica en la pubertad precoz. La leptina podría tener así un papel en el desarrollo puberal.

8. LEPTINA, GHRELIN Y ADIPONECTINA.

GHRELIN

La hormona llamada Ghrelin ha sido investigada recientemente. Las últimas publicaciones sugieren que el ghrelin puede regular el crecimiento del organismo a través de la estimulación del apetito y la liberación de hormona de crecimiento en el cerebro.

El ghrelin es un ligando endógeno para el receptor del serotogogo de la hormona de crecimiento (GH-Rs) que regula la secreción pituitaria de la GH. Participa en el balance energético de los roedores disminuyendo la utilización grasa, su administración intracerebral causa un aumento de la ingesta y del peso corporal .

El nombre de Ghrelin deriva del proto-indo-europeo ghre, que quiere decir crecimiento, fue descubierto en una fracción purificada obtenida de estómagos de rata (243). Este extracto es capaz de estimular el aumento de calcio intracelular de una línea celular expresando el GHS-R (receptor que se expresa en hipotálamo, hipófisis e hipocampo). Es un péptido de 28 AA cuyo tercer residuo, la serina, está unida a un ácido graso, el ácido n-octanoico, indispensable para su actividad biológica. El ghrelin se sintetiza en el estómago de rata (células X/A de la submucosa gástrica). A este nivel se ha demostrado que el Ghrelin puede estimular la secreción de ácido gástrico por el estómago y que la administración periférica de Ghrelin estimula de forma dosis-dependiente la secreción de GH (244).

Se encuentra también en el núcleo arcuato del hipotálamo donde su ARN está presente en las neuronas NPY y AGRP (Agouti-related protein), implicadas en el control del apetito y del balance energético (245). También se ha localizado en intestino y páncreas (243). Asimismo se ha detectado en tejido placentario humano en el primer trimestre y tras el parto mediante PCR.(248). Su receptor GHS-R1 se ha encontrado es en el estómago, glándula adrenal, pulmón, tejido graso, linfocitos, riñon, colon, hígado, gangliso linfaticos, músculo, miocardio, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, testículos y en glándula tiroidea. (252)

En el hombre circula en sangre a niveles de 100-120 fmol/ml, lo cual sugiere que se secreta por el estómago a la circulación y que puede actuar por vía endocrina (250).

En las ratas estimula su apetito y esto estaría mediado por la vía de la síntesis del NPY y de AGRP (251); sería un efecto independiente de GH, porque se halla igualmente en la rata deficiente de GH. Al inyectarlo intraventricularmente, puede anular los efectos anorexígenos de la leptina. Por tanto, hay una interacción competitiva entre estos dos péptidos en el control del apetito y del balance energético.

En el hombre obeso los niveles de Ghrelin están disminuidos y negativamente correlacionadas al porcentaje de grasa corporal así como a los niveles circulantes de leptina e insulina (246). Es posible que la ingesta de alimentos libere Ghrelin por el estómago, estimule el apetito vía neuronas NPY hipotalámicas a la vez que ejerce un control sobre el balance energético.

Nazakato et al. Han encontrado que inyectando el cerebro de ratas con ghrelin, comen más y ganan peso. Al bloquear la producción de ghrelin se suprime el apetito de las ratas. El ghrelin estimula el hipotálamo, relacionado con el control de la conducta alimenticia.

También se ha hallado que el ghrelin es el opuesto de la leptina, que informa al organismo cuando dejar de comer. En ratas se ha observado una disminución de la expresión hipotalámica de ARN-m de leptina tras la administración intracerebroventricular de Ghrelin. El ghrelin antagoniza la leptina a través de la activación de la vía del receptor de NPY.(247)

Cummings et al.han estudiado el ghrelin en pacientes sometidos a dieta para perder peso o una cirugía de bypass gástrico. En pacientes normales, los niveles de ghrelin aumentan antes de la ingesta de alimento y disminuyen después de ésta. Algunos de los pacientes estudiados y que mantuvieron un peso estable tras bypass gástrico, presentaron niveles de ghrelin bajos, lo cual no tenía relación con la alimentación. El ghrelin sería producida primariamente por el estómago, y la pérdida de peso tras cirugía de bypass gástrico puede estar vinculada con un problema en la secreción de esta hormona.

Se determinaron los perfiles de 24h de secreción de la hormona, la composición corporal, los niveles de insulina y de leptina y la sensibilidad de insulina en 13 sujetos obesos, antes y después de un programa para perder peso. También se determinó en 5 pacientes que habían perdido peso tras bypass gástrico y en 10 pacientes con peso normal.

Los niveles de ghrelin en los pacientes obesos mostraron un marcado incremento antes de cada comida y bajaron bruscamente después. Se asoció una pérdida de peso inicial del 17% en los pacientes a dieta, con un aumento del 24% en la curva de perfil de ghrelin de 24h. En los pacientes con bypass gástrico que presentaron un 36% de pérdida de peso, la curva de perfil de ghrelin fue un 77% más baja que el grupo control normal y un 72% en grupo de pacientes obesos.

Tras un bypass gástrico desaparece el ritmo normal de los niveles de ghrelin, y tampoco se registran las fluctuaciones normales relacionadas con la ingesta de alimentos.

El ghrelin puede ser el responsable de que las personas que pierden peso lo recuperen rápidamente para volver a niveles similares a los que tenían antes de la dieta. Un fármaco que pudiera controlar esta hormona podría ser un arma poderosa en el tratamiento de la obesidad.

También se ha estudiado en pacientes con anorexia. Se observa que el ghrelin está elevada en dichas pacientes, y que vuelven a sus niveles normales tras la recuperación de peso. Esto sugiere la existencia de una resistencia parcial del ghrelin en los individuos con anorexia y caquexia, de forma análoga a los niveles elevados de leptina plasmática en la obesidad.(249).

Bona et al (250) han medido los niveles de Ghrelin en 29 niños sanos y en 36 niños obesos, comparándose con adultos sanos. En adultos sanos, los niveles de Ghrelin no muestran diferencias entre sexos. Los valores en niños sanos ((mediana, percentil 25, percentil 75) 426;183-618 pg/ml)son similares a los de los adultos (380;257-551 pg/ml). Los niveles de los niños obesos (229;162-339 pg/ml) fueron menores que los normales. En niños sanos y obesos los niveles de ghrelin fueron independientes del sexo y del estado puberal. En todos los niños, los niveles de ghrelin se asociaron negativamente con el exceso de peso, insulina y niveles de IGF-1.

Se ha medido el ghrelin en pacientes con bulimia nerviosa. Se observó una correlación negativa entre ghrelin e IMC. Los niveles plasmáticos de ghrelin fueron superiores de forma significativa que en los controles, sin que hubiera diferencias a nivel del IMC.(251)

ADIPONECTINA

La Acrp30 (Adipocyte complement related protein) o AdipoQ o adiponectina, es una proteína expresada exclusivamente en adipocitos diferenciados. En animales y humanos obesos sus niveles de ARN-m están disminuidos. En un estudio realizado en humanos se detecta mediante ELISA adiponectina en plasma a niveles de entre: 1.9-17 mgr/ml. En sujetos obesos los niveles son significativamente menores. (253)

Un estudio reciente ha mostrado que un producto resultante de la ruptura proteolítica de adiponectina, el correspondiente al dominio globular C-terminal, incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo y causa pérdida de peso en ratones que consumían dieta alta en grasa sin afectar el apetito(254).

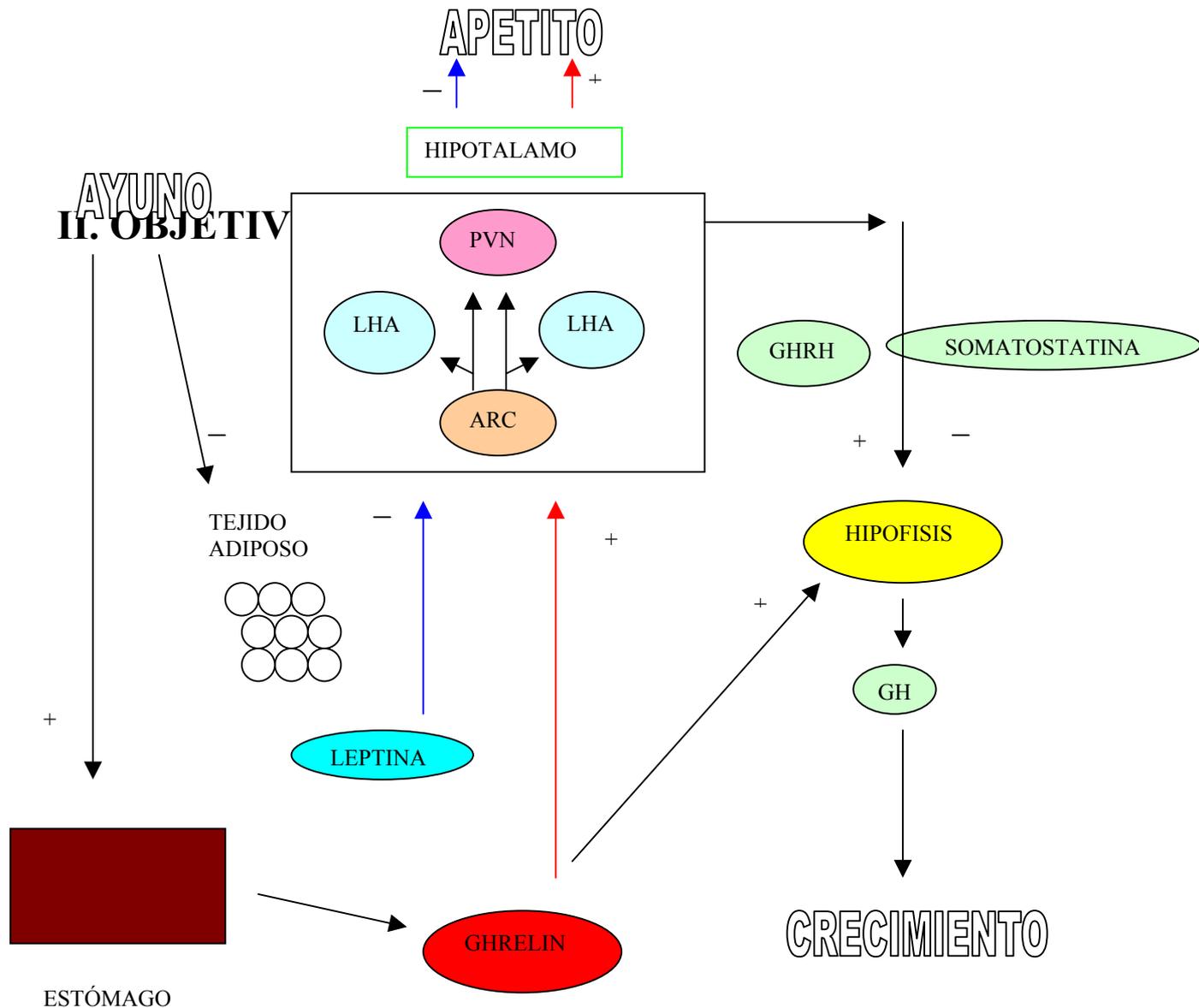
La adiponectina, tiene el potencial de revertir los efectos de la resistencia a la insulina. La administración de adiponectina a ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasa y a ratones con lipoatrofia (animales con insulinoresistencia severa, que tienen niveles de adiponectina bajos), mejora la resistencia a la insulina y reduce la glucemia en ambos conjuntos de ratones. Este efecto se debería quizás al aumento de oxidación de la grasa, disminuyendo los niveles de ácidos grasos y disminuyendo el contenido de triglicéridos hepático o intramiocelular. La adiponectina puede ser por tanto un tratamiento contra la diabetes. La producción de adiponectina se estimula por agonistas del receptor-gamma-peroxisome proliferator-activated, y esto contribuye al efecto de sensibilizar insulina a estos compuestos.(255)

Se ha observado que la expresión génica de adiponectina se inhibe por insulina, TNF-alfa y dexametasona. Esto apoya la tesis de que la adiponectina es un controlador importante de la modulación de la sensibilidad a la insulina. (256).

Se ha estudiado la adiponectina en pacientes con lipodistrofia, que se caracteriza por pérdida de grasa corporal e insulinoresistencia. Estos pacientes presentan niveles bajos de leptina y de adiponectina. Los niveles de adiponectina se correlacionan de forma negativa con los niveles de triglicéridos plasmáticos y de insulina en ayuno, y de forma positiva con los niveles de HDL-colesterol. Los niveles de adiponectina son menores en

pacientes con diabetes que los que no la presentan. Estos resultados indican que los niveles de adiponectina y leptina son muy bajos en las lipodistrofias generalizadas y se relacionan con insulinoresistencia y sus complicaciones metabólicas (257)

MODELO SIMPLICADO DE LA ACCIÓN DEL GHRELIN Y LA LEPTINA A NIVEL DE LA REGULACIÓN DEL APETITO.



La leptina actúa como un nexo de regeneración para mantener constantes los depósitos de grasa. La leptina sintetizada por los adipocitos en función de la grasa, reduce la ingesta al estimular una vía anorexigénica e inhibiendo una vía orexigénica., ambas originadas en el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) y el núcleo paraventricular (PVN) y el área hipotalámica lateral (LHA). El Ghrelina se libera desde el estómago y aumenta el apetito vía orexigénica. Además estimula el aumento de energía y la secreción de GH por la hipófisis anterior. El ayuno disminuye la leptina y aumenta el ghrelina, dando lugar a la activación del camino orexigénico.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

- 1- Determinar los valores de leptina en plasma en la población infantil desde el desarrollo fetal (edad gestacional mínima: 30 semanas) hasta la edad adulta.
2. Exponer los valores durante el desarrollo fetal en función de la edad gestacional y sexo, y durante el desarrollo postnatal en función de la edad, sexo y estadio puberal.
3. Correlacionar los resultados de los valores de leptina en plasma con los cambios en la composición corporal:
 - peso, talla
 - pliegue bicipital, pliegue tricipital (masa grasa)
 - perímetro braquial (masa muscular)

III. SUJETOS Y METODOS

1.SUJETOS

1.1 MUESTRA

Se han valorado 126 neonatos (ver tabla 1) y 216 niños y adolescentes (ver tabla 2).

La edad gestacional de los neonatos se halla comprendida entre la 30ª semana de edad gestacional y la 42ª semana.

Las edades de la población pediátrica está comprendida entre los 0 años y los 16 años.

Los sujetos se han clasificado en función de la edad gestacional durante el período neonatal y en función de la edad y en función del estadio del desarrollo puberal en el período postnatal.

Parámetros valorados:

- edad en función de la edad gestacional
- peso expresado en kg y en z-score
- longitud o talla expresada en cm y en z-score
- estadio puberal según los criterios de Tanner-Whitehouse
- IMC expresado en Kg/m²
- en neonatos se ha realizado peso placentario expresado en kg

Los neonatos fueron incluidos en el estudio tras los partos eutócicos realizados en el servicio de Obstetricia, extrayéndose sangre de cordón y recogiendo los datos antropométricos en las primeras 24h de vida, y peso placentario en el momento del nacimiento. La edad gestacional se calculó según la fecha de la última regla (FUR). Los valores de peso, longitud y perímetro cefálico estaban comprendidos dentro del rango de normalidad (ver más adelante).

La población de niños y adolescentes fue seleccionada entre sujetos que se estaban realizando una analítica preoperatoria de cirugía menor, Los valores de peso y de talla estaban en el rango de la población normal (ver más adelante).

Tabla I. Número de neonatos para cada período de edad gestacional estudiado

Edad gestacional	30-33	34-36	37-39	40-42	Total (n)
sexo masculino (n)	7	8	29	20	54
sexo femenino (n)	6	8	27	21	72
ambos sexos (n)	13	16	56	41	126

Tabla II. Número de niños y adolescentes según edad o estadio de Tanner estudiado

Edades (años) y estadio puberal	0-1a	1-2a	2-3a	3-5a	5-7a	7-9a	9a-Tanner II	Tanner II-III	Tanner IV-V	Total (n)
sexo masculino (n)	7	14	11	13	16	9	13	9	14	90
sexo femenino (n)	5	16	16	16	15	9	8	18	23	126
ambos sexos (n)	12	30	27	29	31	18	20	27	37	216

2. METODOS

2.1 MUESTRAS DE SANGRE

2.1.1 En período neonatal se tomó sangre de vena de cordón por punción en el momento del nacimiento.

2.1.2 En período postnatal se recogió sangre venosa tras un período de 8 horas de ayuno aprovechando parte de la muestra que previamente había sido indicada médicamente para realizar una analítica preoperatoria programada.

2.1.3 Las muestras de sangre fueron centrifugadas para separar el suero (a 4°C) y las muestras de suero se conservaron a -70°C hasta el momento del análisis.

2.2 VALORACION DE LEPTINA

La leptina se determinó por triplicado mediante RIA (Linco, St.Louis, MO, USA). La curva estándar fue de 0.5 a 100 ng/ml. La leptina estaba marcada con I¹²⁵ y después de la incubación con el anticuerpo, la separación de la fracción unida de la libre se realizó mediante un segundo anticuerpo. El conteo de la fracción unida se realizó con un contador gamma (Automatic Gamma Counter LKB). Las muestras para la determinación de leptina se procesaron según protocolo de la casa Linco. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de 3.5% y de 6.7% respectivamente.

2.3 PARAMETROS ANTROPOMETRICOS

- **Período neonatal:**

- El peso se midió mediante una balanza pediátrica con bandeja.
- La longitud se tomó en el momento de tomar las muestras y se midió en decúbito supino.
- El perímetro cefálico se midió a las 24-36h de vida mediante una cinta métrica inextensible.
- Se evaluó el peso placentario con una báscula con bandeja al nacer.

Los valores obtenidos se han comparado con los valores de Malvey (143) y de Lubchenco (162) y del peso placentario según el patrón de crecimiento placentario de Hendricks.(240)

• **Período postnatal:**

- El peso se midió con una balanza pediátrica con bandeja en menores de 2 años, y a partir de los 2 años con una balanza con plataforma y en bipedestación.

- La longitud se midió en decúbito supino en los menores de 2 años, y a partir de los 2 años se midió la talla en bipedestación, con un tallímetro rígido diseñado para cada edad por Holtein.

- El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso en kg por la longitud o talla en metros al cuadrado.

- El perímetro braquial se ha medido a nivel del brazo (parte medial) mediante una cinta métrica inextensible.

- La medición del Pliegue tricipital y pliegue subescapular se ha realizado mediante un plicómetro (Holtain Caliper) (243).

- La población de niños y adolescentes en fase puberal se ha valorado según los criterios de Tanner (242).

Los parámetros de normalidad se han comparado con las curvas de Hernández (241).

Los datos de nuestra población se han expresado como "standard deviation score" o puntuación z , que permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un sujeto se separa de la media. La fórmula es la siguiente:

$$Z = \frac{x - \bar{x}}{DE}$$

x = es el valor que se desea comparar, \bar{x} = es la media del grupo utilizado como patrón, y DE = es la desviación estándar.

La distribución de las variables antropométricas en la **población neonatal y postnatal**, valorada mediante el Z-score, es normal. Esta distribución es la siguiente:

Poblacion neonatal:

- sexo masculino:
 - . peso de -0.5 a -0.15,
 - . longitud de -0.5 a -0.08
 - . IMC de -0.5 a -0.32
 - . peso placentario de 0.04 a 0.16.

- sexo femenino:
 - . peso de -0.5 a 0.5
 - . longitud de -0.5 a -0.14
 - . IMC de -0.5 a -0.12
 - . peso placentario de 0.2 a -0.24.

Población postnatal:

- sexo masculino:
 - . peso de -0.12 a 0.6
 - . longitud o talla de 0 a 0.6
 - . IMC de -0.36 a 0.3
 - . Perímetro braquial de -0.19 a -0.48
 - . Pliegue subescapular de 0 a 0.05
 - . Pliegue tricipital de -0.07 a 0.28.

- sexo femenino:
 - . peso de -0.6 a 0.44
 - . longitud o talla va de -0.47 a 0.5
 - . IMC de -0.33 a 0.5
 - . Perímetro braquial de -0.5 a 0.5
 - . Plieegue subescapular de -0.5 a 0.15
 - . Pliegue tricipital de -0.5 a -0.2.

La media de Z-score para todas las variables se halla comprendida entre +5/-5, cumpliendo los criterios de una distribución normal. Figuras 1 - 4 .

3. ANALISIS ESTADISTICO

- * Los valores se expresan con media y desviación standard
- * Los valores de la media de leptina entre los diferentes grupos se han comparado mediante el test de Mann-Whitney U, ya que la distribución de leptina no es normal.
- * Las relaciones entre las diferentes variables se han evaluado mediante la correlación por rangos de Spearman.
- * Los valores de leptina han sido transformados logarítmicamente para normalizar la distribución. Para las diferencias a nivel de sexo se aplicó la regresión linear múltiple, así como para definir las variables predictivas de leptina (sexo, IMC, PT+PS).
- * Todos los análisis fueron a dos colas y se realizaron mediante el paquete estadístico de software SPSS (versión 6.1.3 para Windows, SPSS Inc, Chicago, IL). Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Una $p < 0.05$ fue considerada como determinante de significación estadística.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. PARAMETROS ANTROPOMETRICOS

1.1 VALORES

Los valores de los parámetros antropométricos (media \pm DS) en función del sexo y de la edad gestacional de los 126 neonatos están expresados en la tabla III (sexo masculino IIIa-III d; sexo femenino IIIe-IIIh).

Los valores de los parámetros antropométricos (media \pm DS) en función del sexo, edad y estadio de Tanner para los niños y adolescentes, están expresados en la tabla IV (sexo masculino IVa – IVi; sexo femenino IVj- IVr)

Las tablas III y IV están en un Addendum al final de los resultados. Tabla III páginas 103-105 ; Tabla IV páginas 106-112.

1.2 Distribución estadística de los parámetros antropométricos.

Población neonatal.

La distribución de las variables de la población neonatal se valora mediante el Z-score. Es normal y esta distribución es la siguiente: En las figuras 1 –4 están representadas estas distribuciones (página 66-69).

1.3 Comparación de los valores de los parámetros antropométricos de la población estudiada con los valores de referencia de la población normal.

En las figuras 5- 18 (páginas 70-76) están representadas los valores de (M \pm DS) de los parámetros antropométricos de nuestra población y los de los correspondientes patrones de la normalidad, agrupados por sexo, edad gestacional, edad postnatal y estadio puberal.

No existen diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros evaluados entre la población estudiada y la población normal de referencia.

Figura 1: Valores de Z-score ($m \pm DS$) de las variables antropométricas y peso placentario de la población neonatal de sexo masculino.

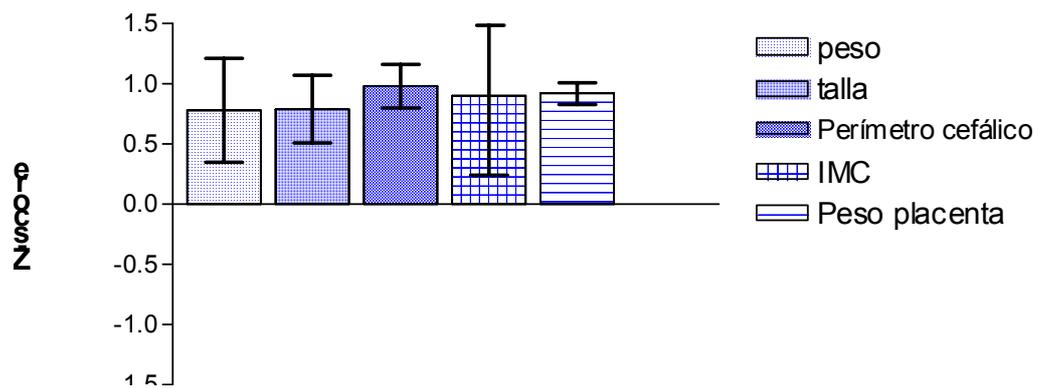


Figura 2: Valores de Z-score ($m+DS$) de las variables antropométricas y peso placentario de la población neonatal de sexo femenino.

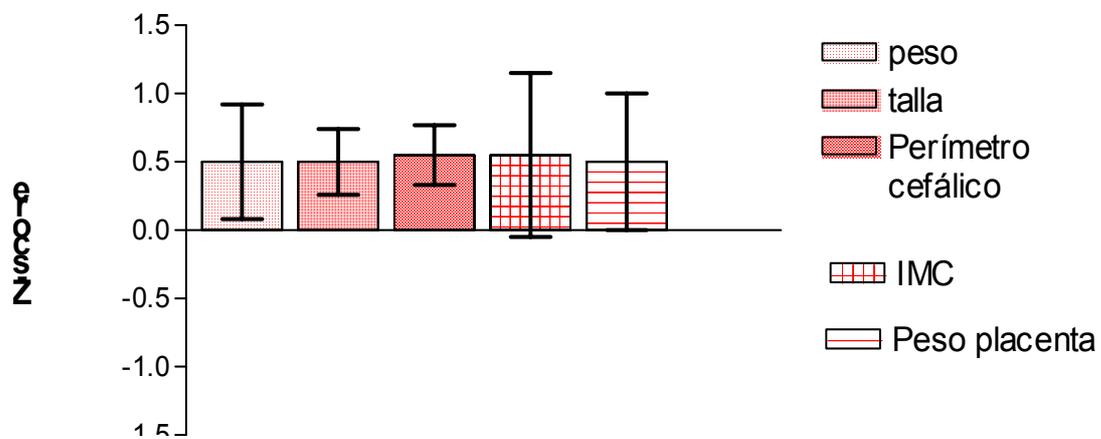


Figura 3: Valores de Z-score ($m \pm DS$) de las variables antropométricas y peso placentario de la población postnatal de sexo masculino.

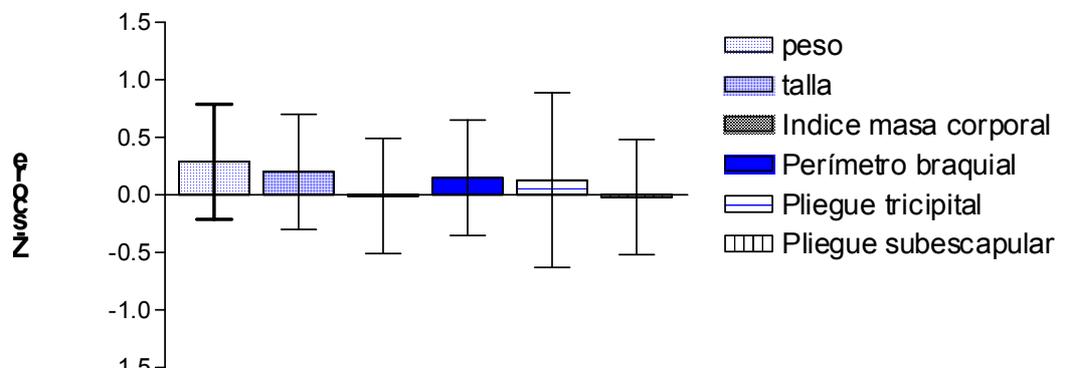
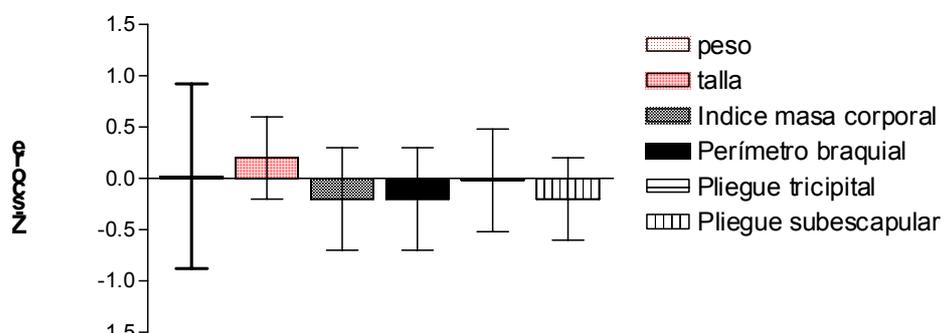


Figura 4: Valores de Z-score ($m \pm DS$) de las variables antropométricas y peso placentario de la población postnatal de sexo femenino.



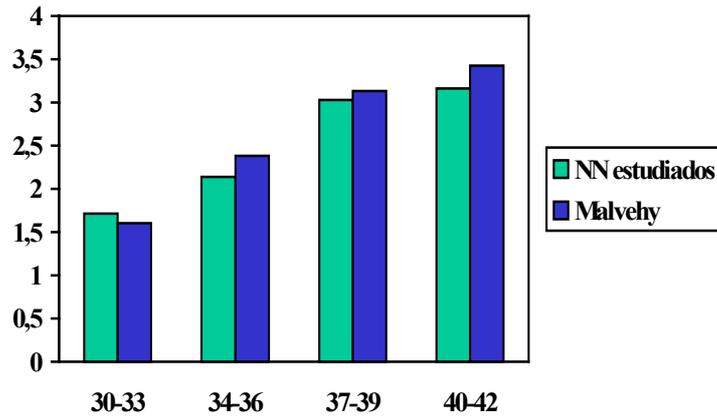


Figura 5: Comparación entre los la media de los valores de peso de la población neonatal estudiada y los referidos por Malvey.

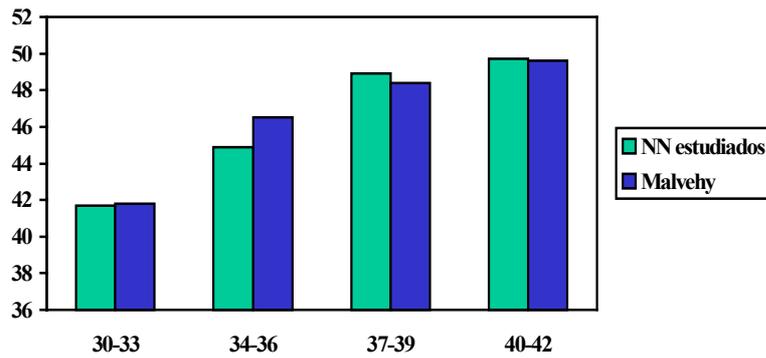


Figura 6: Comparación entre la media de los valores de longitud de la población neonatal estudiada y los referidos por Lubchenco.

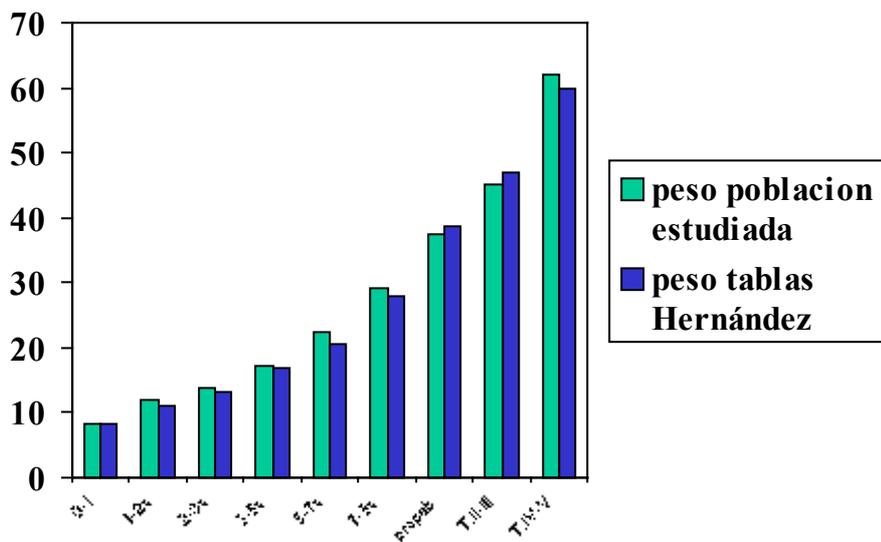


Figura 7: Comparación entre la media de los valores del peso de la población de niños y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

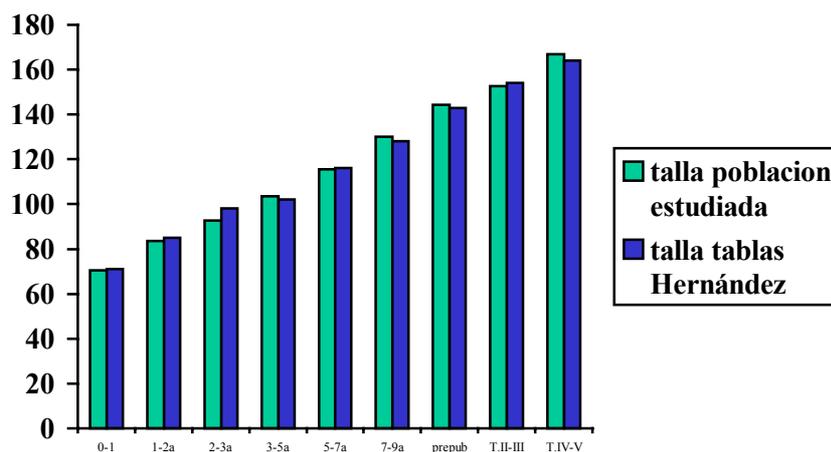


Figura 8: Comparación entre la media de los valores de la talla de la población de niños y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

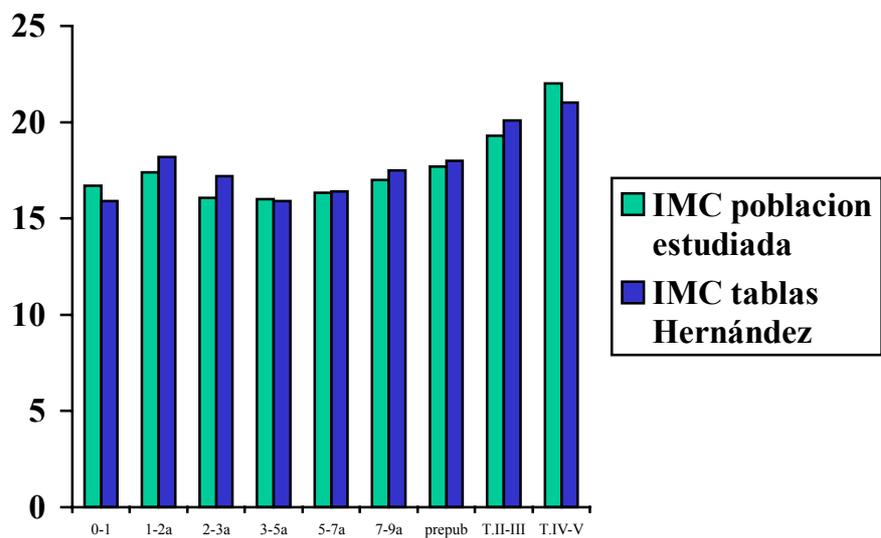


Figura 9: Comparación entre la media de los valores del IMC de la población de niños y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

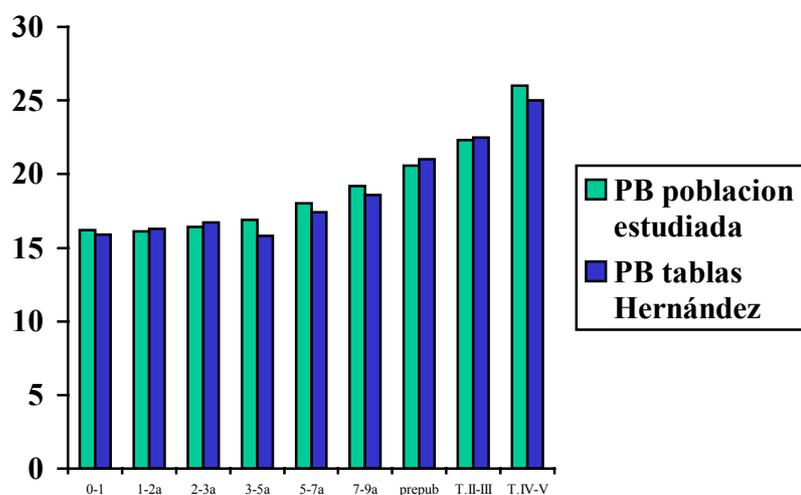


Figura 10: Comparación entre la media de los valores del PB de la población de niños y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

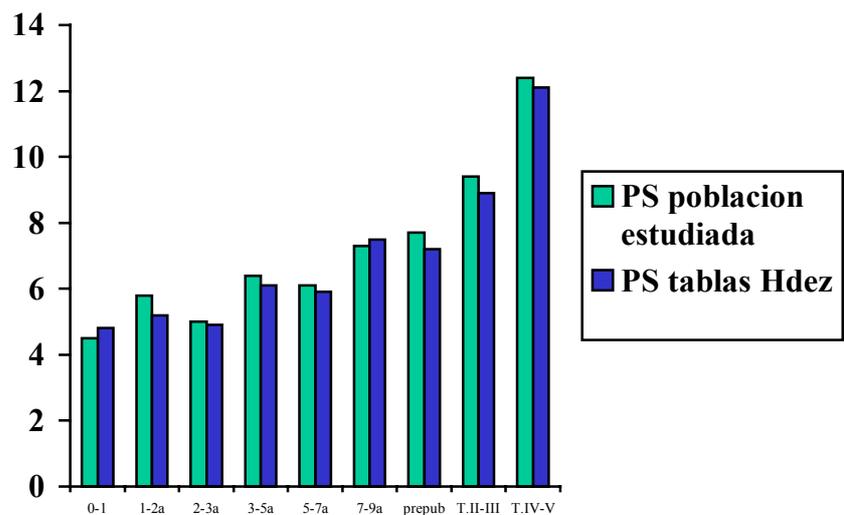


Figura 11: Comparación entre la media de los valores del PS de la población de niños y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

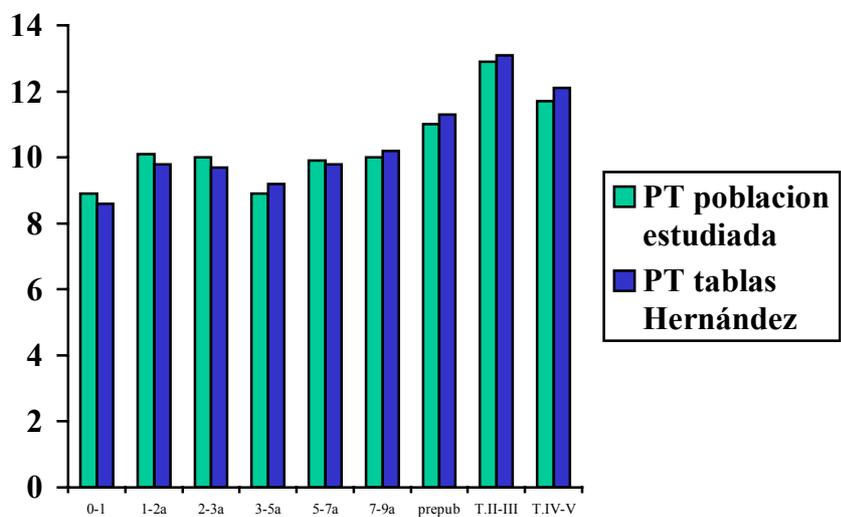


Figura 12: Comparación entre el la media de los valores del PT de la población de niños y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

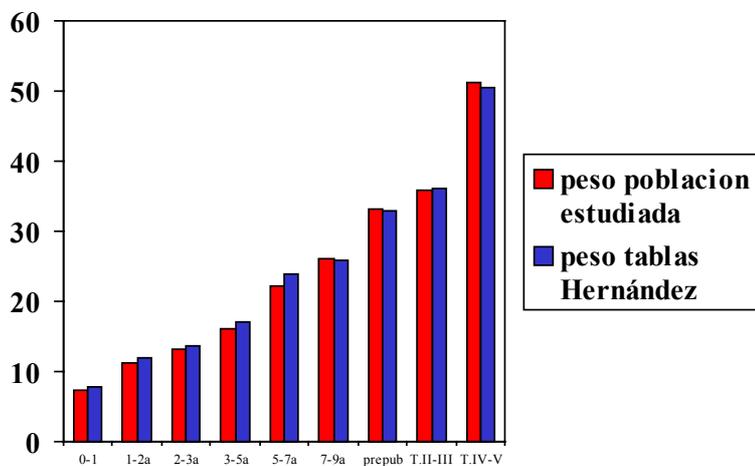


Figura 13: Comparación entre la media de los valores del peso de la población de niñas y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

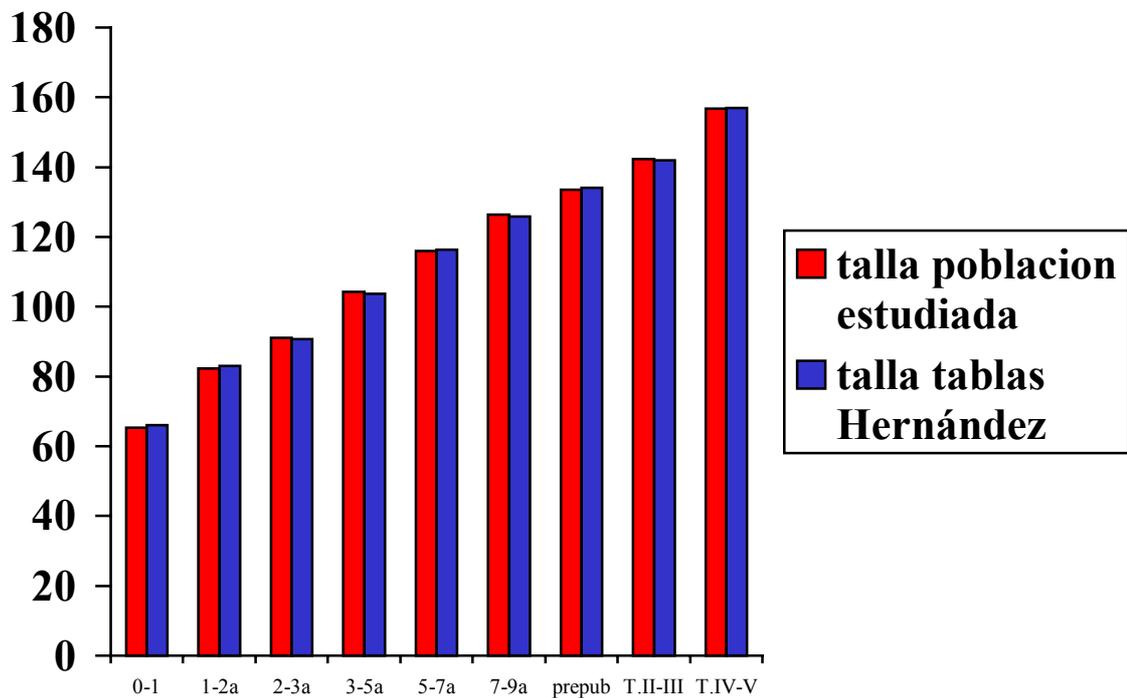


Figura 14: : Comparación entre la media de los valores de la talla de la población de niñas y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

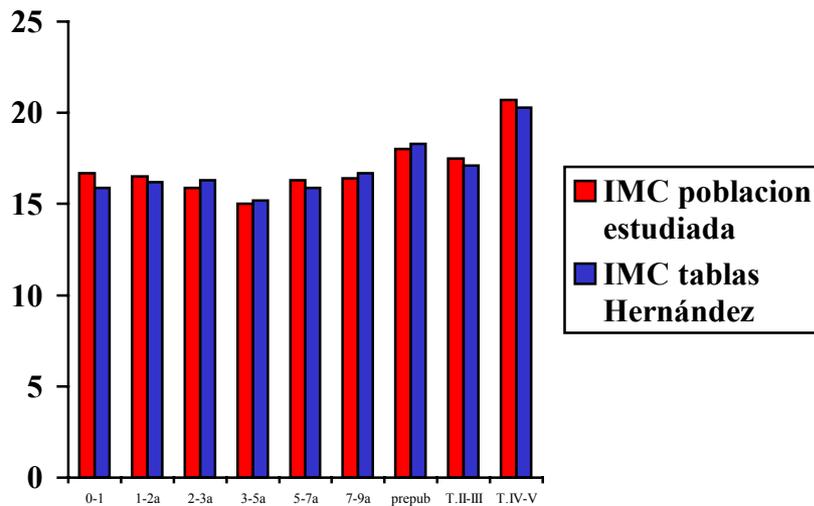


Figura 15: : Comparación entre la media de los valores del IMC de la población de niñas y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

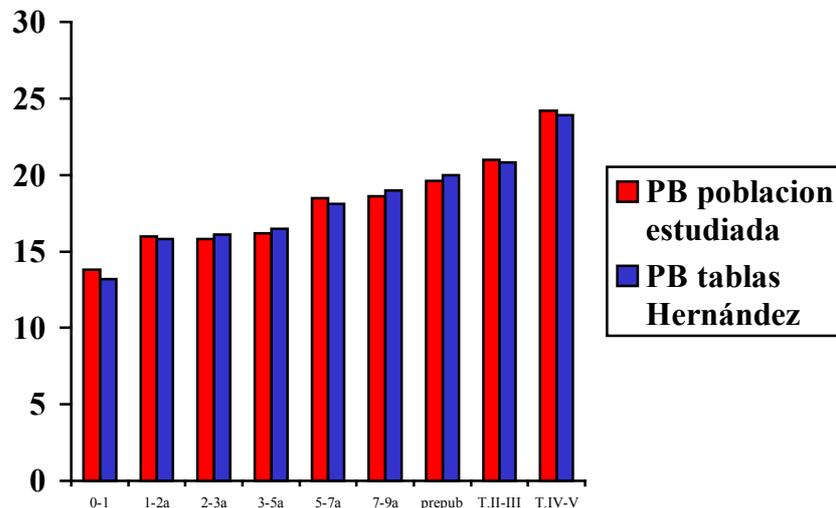


Figura 16: : Comparación entre la media de los valores del PB de la población de niñas y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

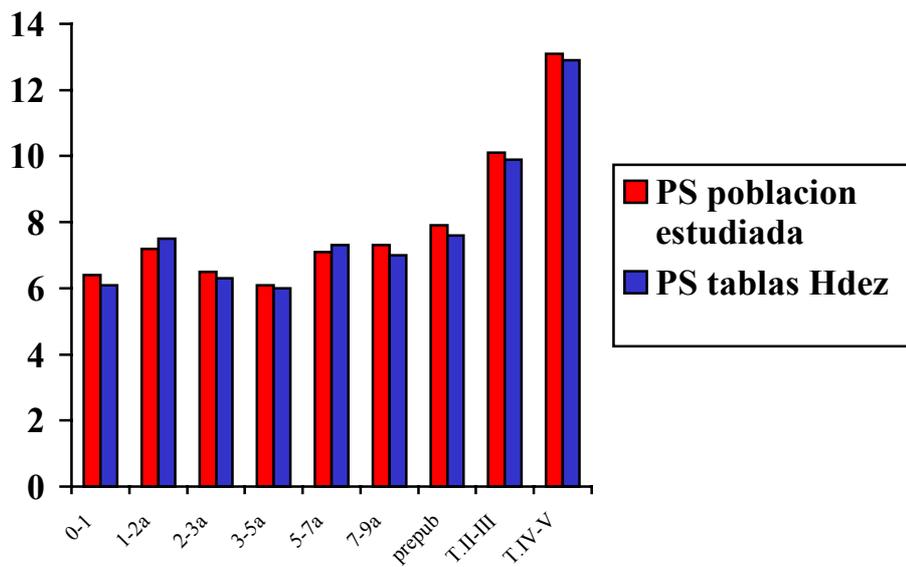


Figura 17: : Comparación entre la media de los valores del PS de la población de niñas y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

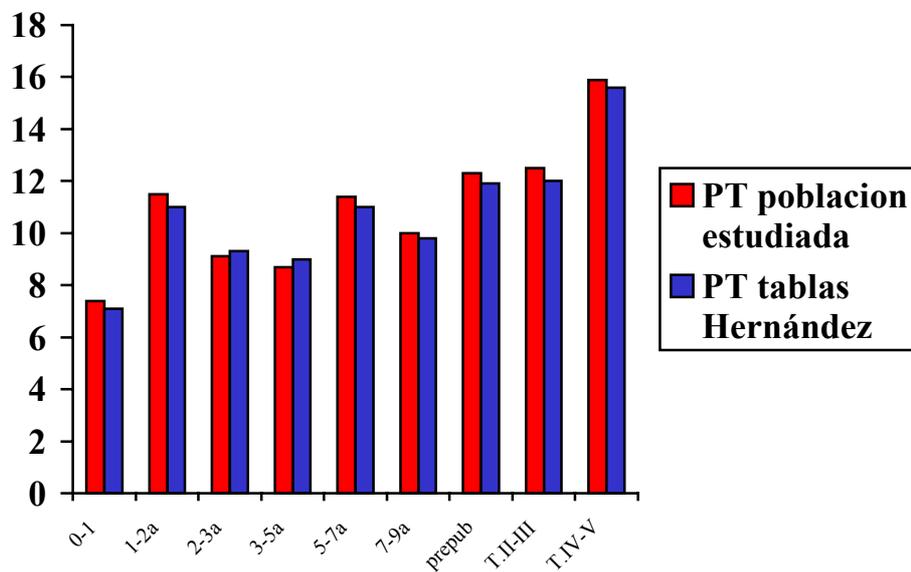


Figura 18: Comparación entre la media de los valores del PT de la población de niñas y adolescentes con los valores de las tablas de Hernández.

2. LEPTINA

2.1 Población neonatal:

En la tabla V (página 78) se expresan los valores ($M \pm DS$) de leptina en función de la edad gestacional y el sexo.

Los valores de leptina aumentan progresivamente con la edad gestacional en ambos sexos, y son más elevados para el sexo femenino que el masculino para una misma edad gestacional. Existen diferencias estadísticamente significativas para los valores de leptina entre ambas poblaciones para edades gestacional superiores a las 34 semanas inclusive ($p < 0.05$). Figura 19 (página 79).

2.2 Población de niños y adolescentes:

En la tabla VI (página 80) se expresan los valores de leptina en plasma para la población postnatal en función del sexo, la edad y el estadio de Tanner.

Existe un dimorfismo sexual en los valores de leptina. En la población masculina los valores de leptina prácticamente no se modifican, existiendo únicamente un discreto aumento durante el desarrollo puberal. Figura 20 y 21 (página 81 - 82).

En la población femenina los valores de leptina son más elevados durante los dos primeros años de vida, desciende durante el desarrollo prepuberal y se incrementan nuevamente durante el desarrollo puberal . (figura 20 y 21) (página 81-82)

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los valores de leptina durante el desarrollo prepuberal y puberal en el sexo masculino. Sin embargo estas diferencias son estadísticamente significativas en el sexo femenino (Figura 20) (página 81).

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05-0.005$) entre los valores de leptina de ambos sexos durante los dos primeros años de vida y durante el desarrollo puberal (Figura 20) (página 81).

Tabla V. Valores de leptina (ng/ml) en la población neonatal según edad gestacional y sexo

Sexo masculino

Edad gestacional (semanas)	media	DS	mínimo	máximo	n
30-33	1.5	0.6	0.7	2.2	7
34-36	2.3	0.9	0.8	3.5	8
37-39	7.6	6.1	1.1	28.1	29
40-42	7.2	4.2	2.1	16.9	20

Sexo femenino

Edad gestacional (semanas)	media	DS	mínimo	máximo	n
30-33	2.9	1.9	1.1	6	6
34-36	3.6	2.5	0.9	8.3	8
37-39	8.7	5.1	1.3	23.6	27
40-42	8.3	3.7	1.8	18.9	21

FIGURA 19: Leptinemia en la población neonatal según edad gestacional y sexo.

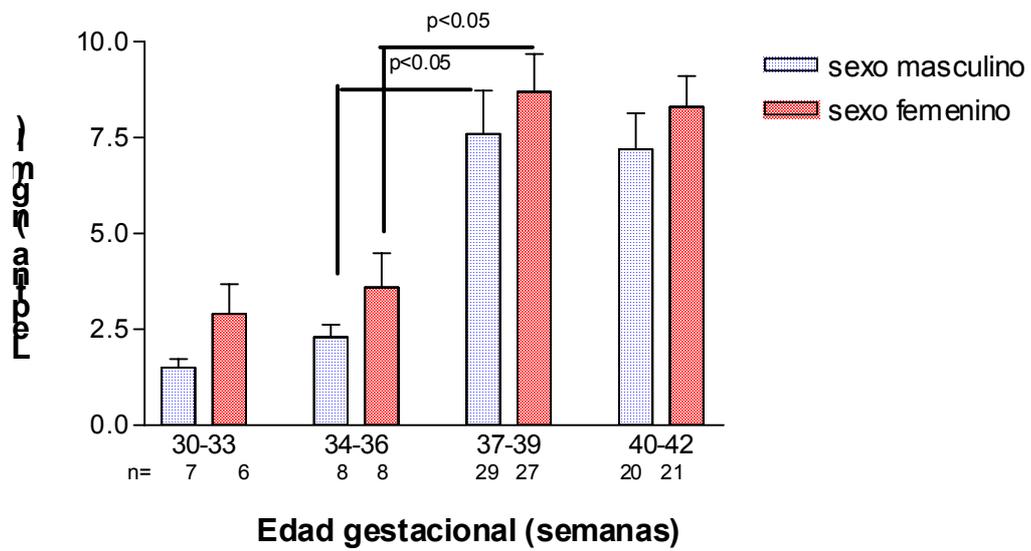


Tabla VI. Valores de leptina (ng/ml) en la población de niños y adolescentes según sexo, edad y estadio de Tanner

Sexo masculino

Edad o estadio Tanner	media	DS	mínimo	máximo	n
<2 años	3.85	0.91	2.66	5.66	21
2-3 años	3.2	0.69	1.9	4.01	11
3-5 años	3.52	0.97	2.1	5.3	13
5-7 años	3.84	1.82	1.78	7.59	16
7-9 años	4.16	2.35	1.8	8.52	9
> 9años pre-puberales	5.05	5.52	1.1	21.6	13
E.Tanner II-III	5.87	4.8	1.29	15.86	9
E.Tanner III-IV	5.93	4.93	1.62	15.45	14

Sexo femenino

Edad o estadio de Tanner	media	DS	mínimo	máximo	n
<2 años	5.38	2.83	2.53	13	21
2-3 años	4.28	1.2	2.51	6.46	16
3-5 años	3.67	1.16	1.83	5.45	16
5-7 años	4.04	1.4	2.5	7.8	15
7-9 años	6.26	4.93	1.65	18.3	9
> 9años pre-puberales	7.97	4.47	2.32	16.1	8
E.Tanner II-III	9.22	5.2	2.61	18.15	18
E.Tanner III-IV	13.35	8.35	1.65	32	23

Figura 20: Valores de leptina en función de la edad, sexo y desarrollo puberal en la población de niños y adolescentes. Comparación en función del sexo.

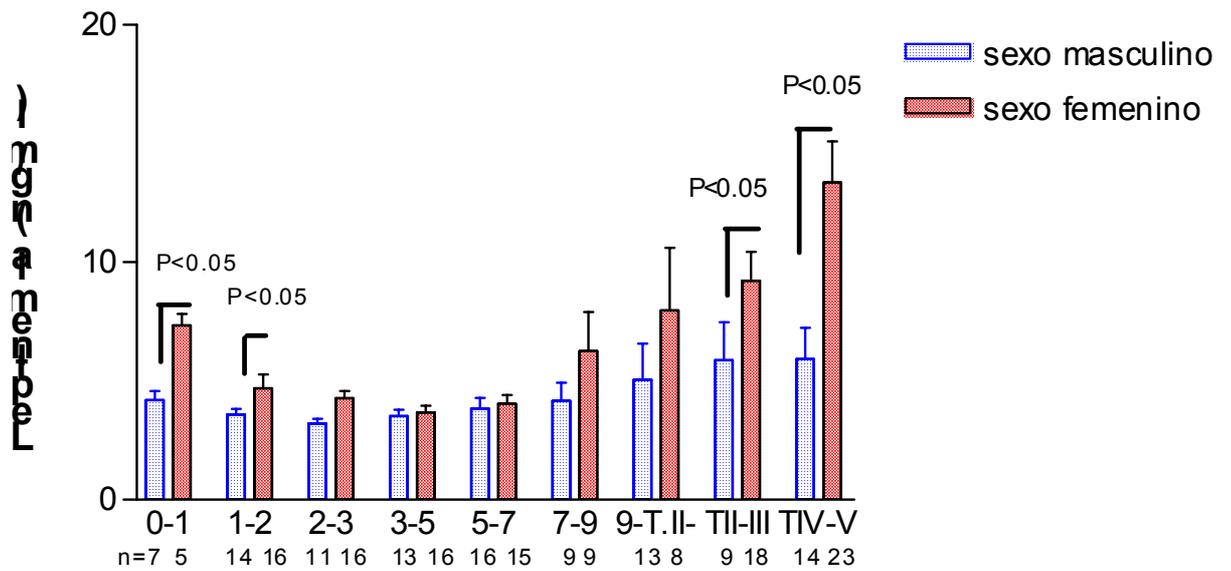
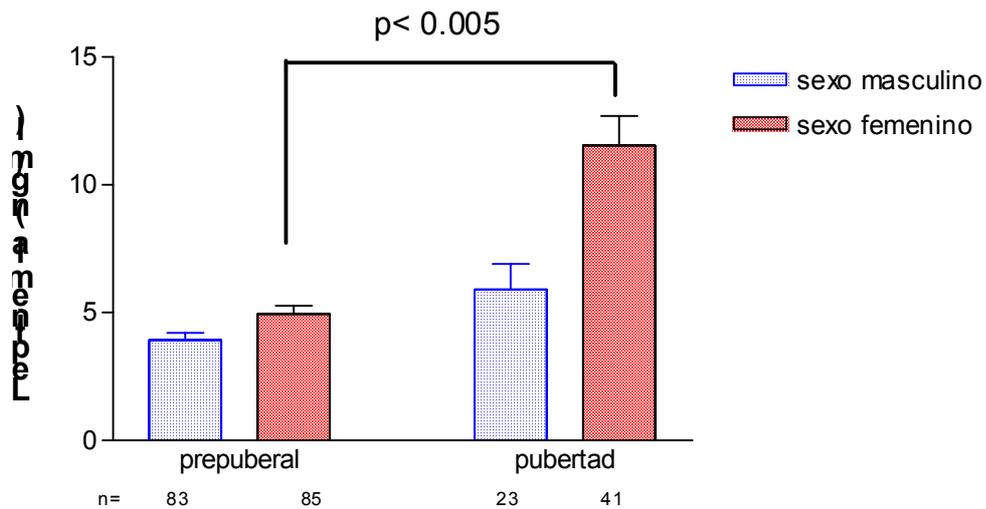


FIGURA 21: Valores de leptina en función de la edad, sexo y desarrollo puberal en la población de niños y adolescentes. Comparación en función de la edad y estadio puberal.



(no hay diferencias estadísticamente significativas por grupos de edad en el sexo masculino)

En la figura 22 (página 84) para la población neonatal y en la figura 23 (página 85) para la población de niños y adolescentes, se observa la evolución de la media del cociente leptina/IMC con la edad gestacional en neonatos y con la edad cronológica en la población de niños y adolescentes

En neonatos, este cociente aumenta de forma progresiva con la edad gestacional, con valores superiores en el sexo femenino que en el masculino.

Estas diferencias (estadísticamente significativas, $p < 0.05$) se mantienen durante los dos primeros años de vida, desapareciendo posteriormente durante el desarrollo puberal.

La figura 24 (página 86) muestra la evolución paralela entre grasa fetal (valores obtenidos de Scaffer AJ.Avery ME:Diseases of the newborn.ed3.Philadelphia,WB Saunders Co, 1971, p.21) y de leptina a lo largo de la gestación, siendo ambos más elevados a partir de la 30ª semana de edad gestacional, momento en que la aposición de grasa fetal es muy importante.

Figura 22: Media de los valores del cociente LEPTINA/IMC en la población neonatal según edad gestacional y sexo.

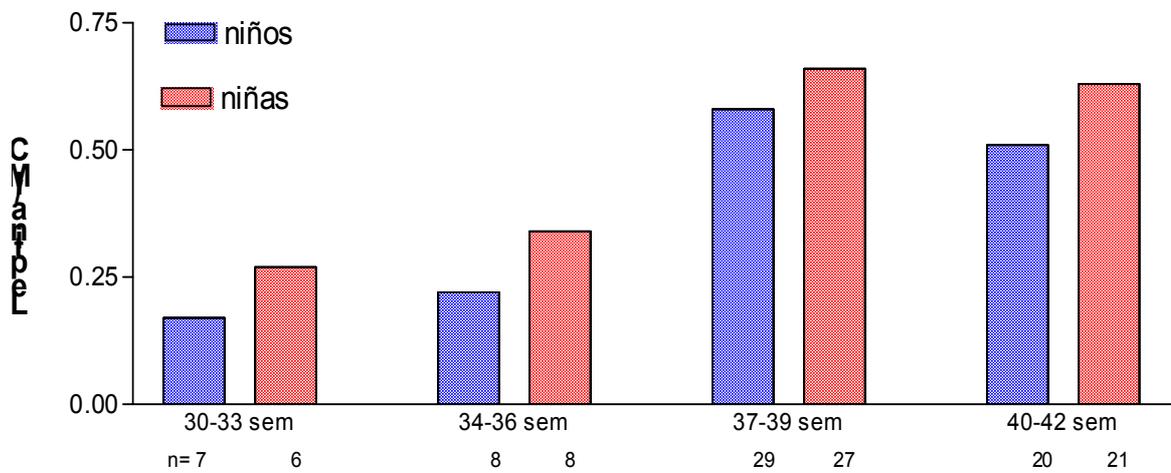


Figura 23: Media de los valores del cociente LEPTINA/IMC en la población de niños y adolescentes según sexo, edad y estadio puberal.

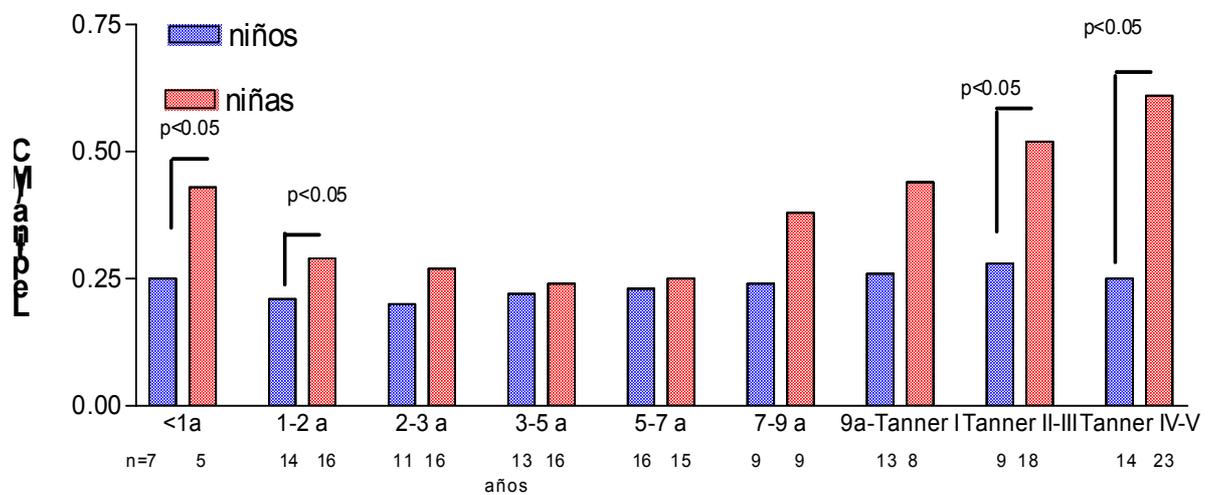
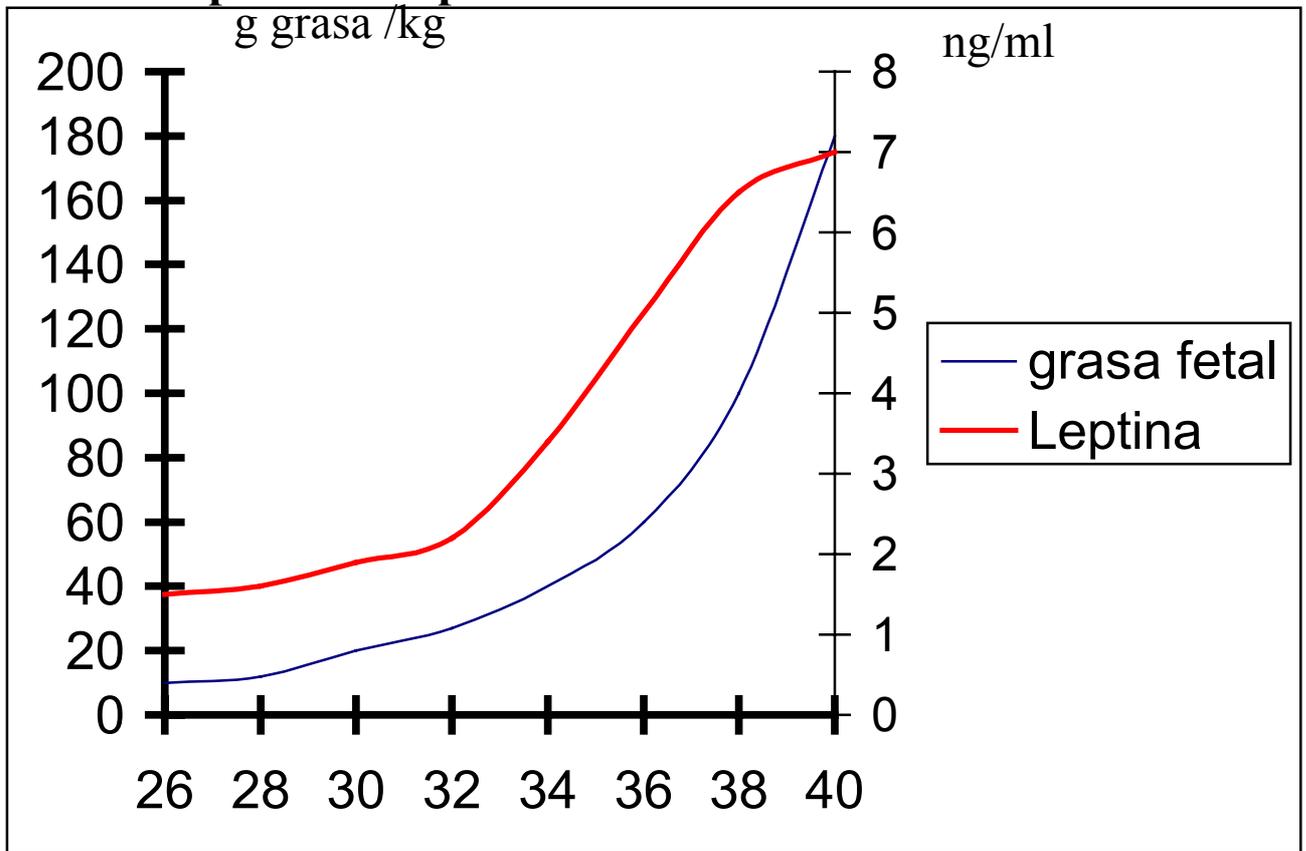


Figura 24 Evolución del contenido graso fetal y de la leptina en la población neonatal normal



La figura (25) y la figura (26) (página 88) muestran el paralelismo que se observa entre los cambios de leptina con la edad en relación a la grasa corporal, tanto en niños como en niñas. La grasa corporal ha sido evaluada mediante la suma del grosor del pliegue tricípital (PT) y del pliegue subescapular (PS). Al final de la pubertad los niveles de leptina y de grasa corporal en las niñas están elevados de forma paralela.

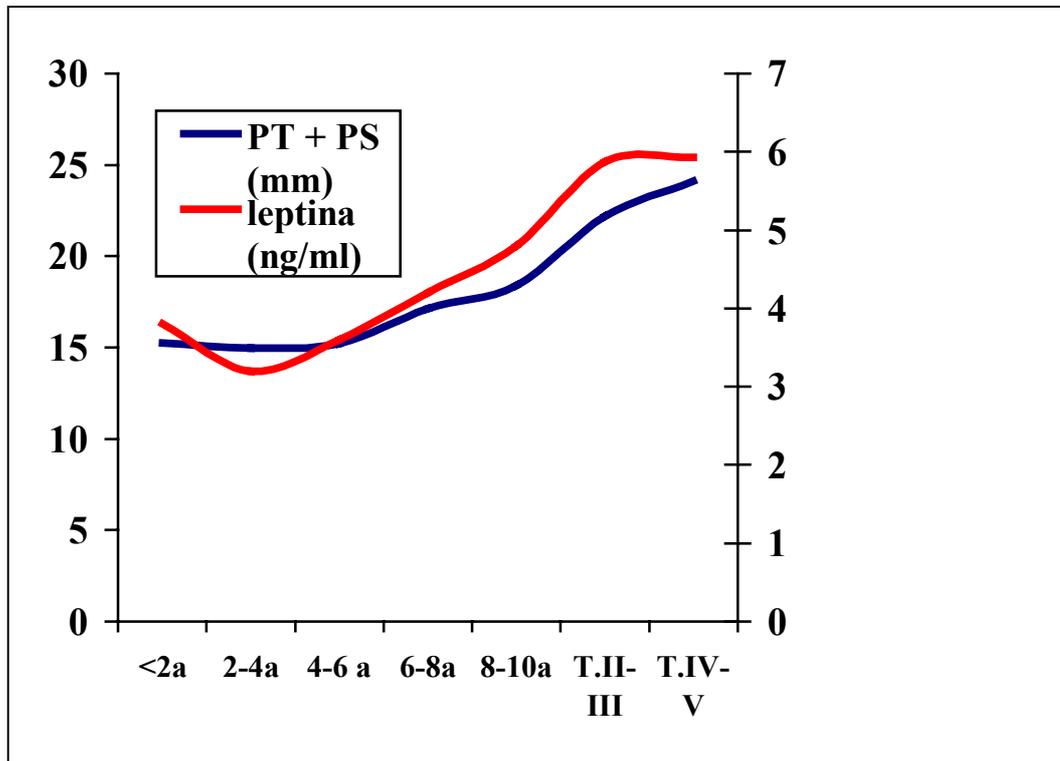


Figura 25: Evolución de los valores de leptina y grasa corporal (PT+PS) en niños según edad y desarrollo puberal

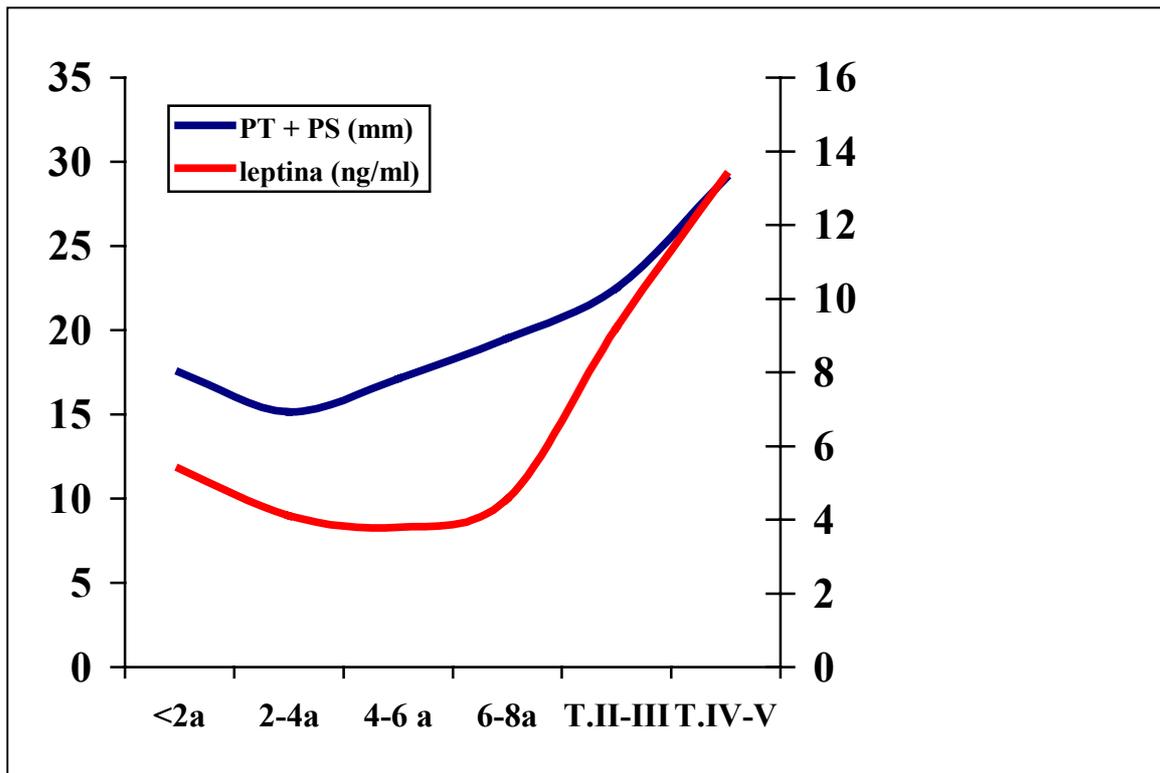


Figura 25: Evolución de los valores de leptina y grasa corporal (PT+PS) en niñas según edad y desarrollo puberal

3. CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LEPTINA Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS.

3.1 Período neonatal:

En la tabla VII se expresan los valores del coeficiente de correlación (r) , la significación estadística (p) y el número de casos (n) entre los valores de leptina y los diferentes parámetros antropométricos para ambos sexos .

Existe una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre leptina y peso corporal, longitud, perímetro cefálico, índice de masa corporal y peso placentario.

La representación gráfica de estas correlaciones se recogen en la figura 26 para el peso, 27 para la longitud, 28 para el IMC y 29 para el peso placentario (página 90-93).

Tabla VII. Correlación entre leptina y variables antropométricas de la población neonatal estudiada

Variables antropométricas	r	p	N
Peso (Kg)	0.56	<0.005	126
Longitud (cm)	0.39	<0.005	126
PC (cm)	0.39	<0.005	126
IMC (kg/m ²)	0.60	<0.005	126
Peso placenta (kg)	0.38	<0.003	59

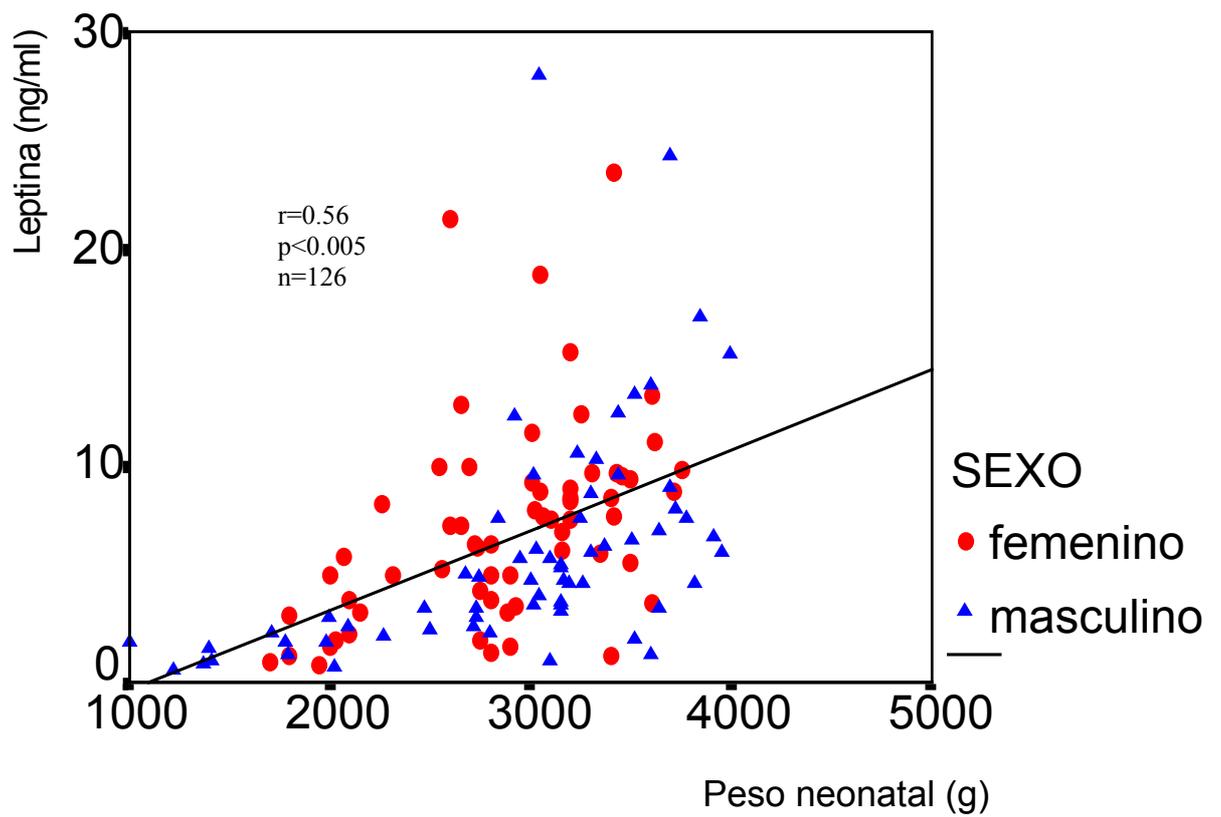


Figura 26: Correlación entre los valores de leptina y peso en la población neonatal según el sexo

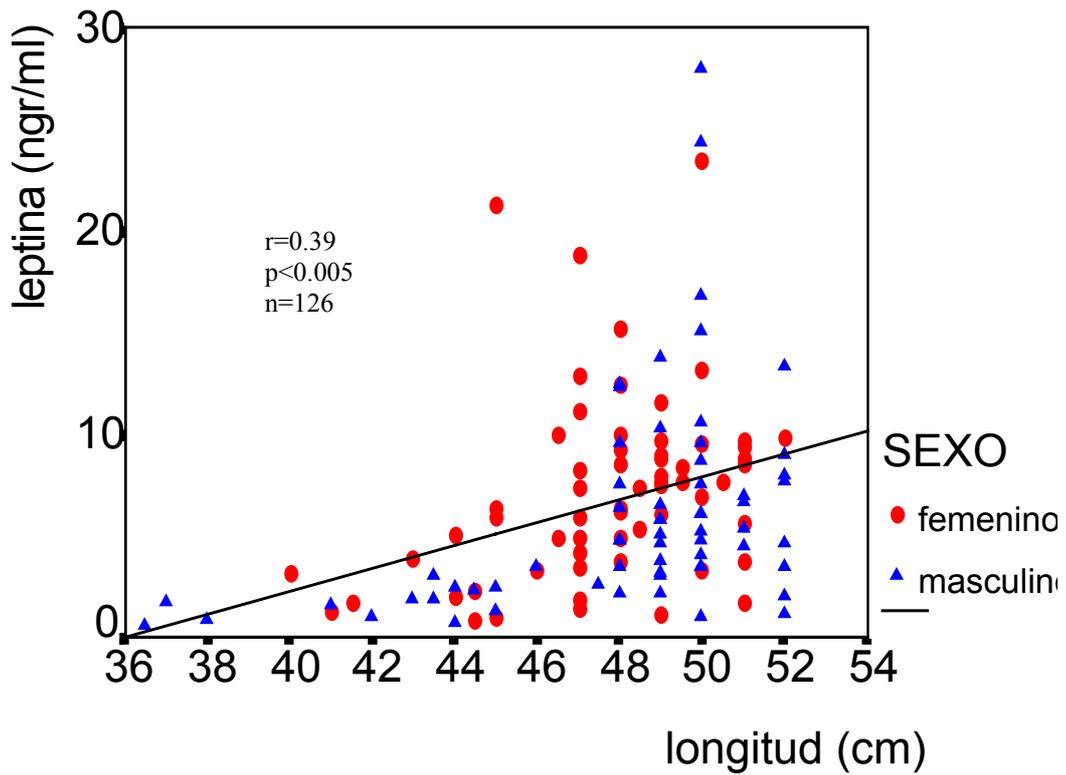


Figura 27: Correlación entre los valores de leptina y longitud en la población neonatal según el sexo

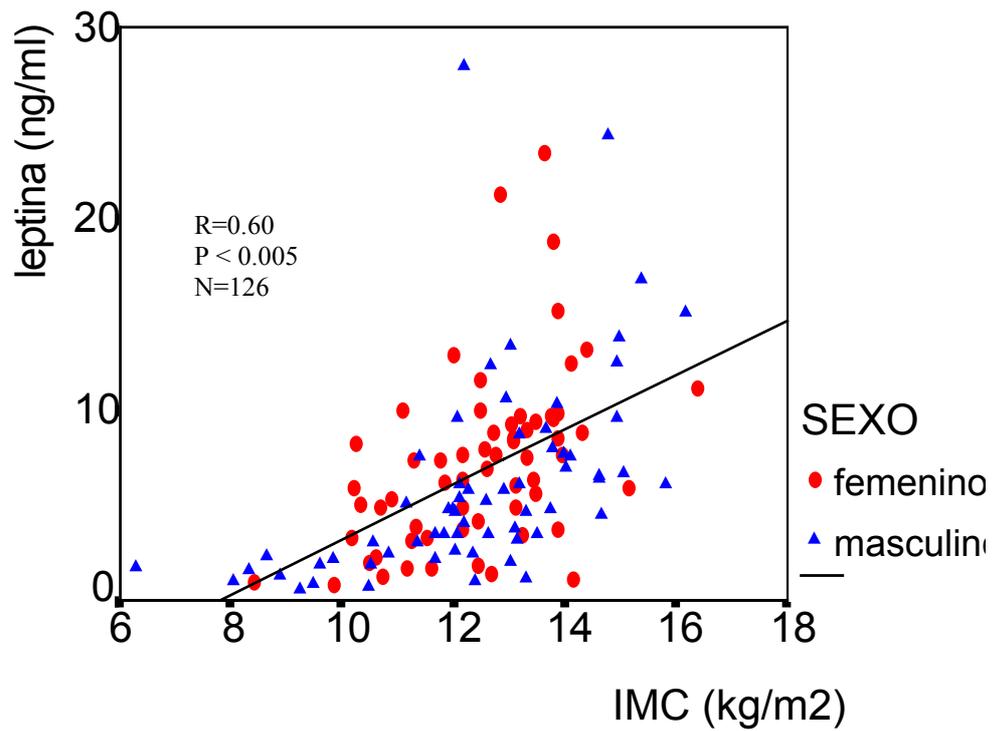


Figura 28: Correlación entre los valores de leptina y longitud en la población neonatal según el sexo

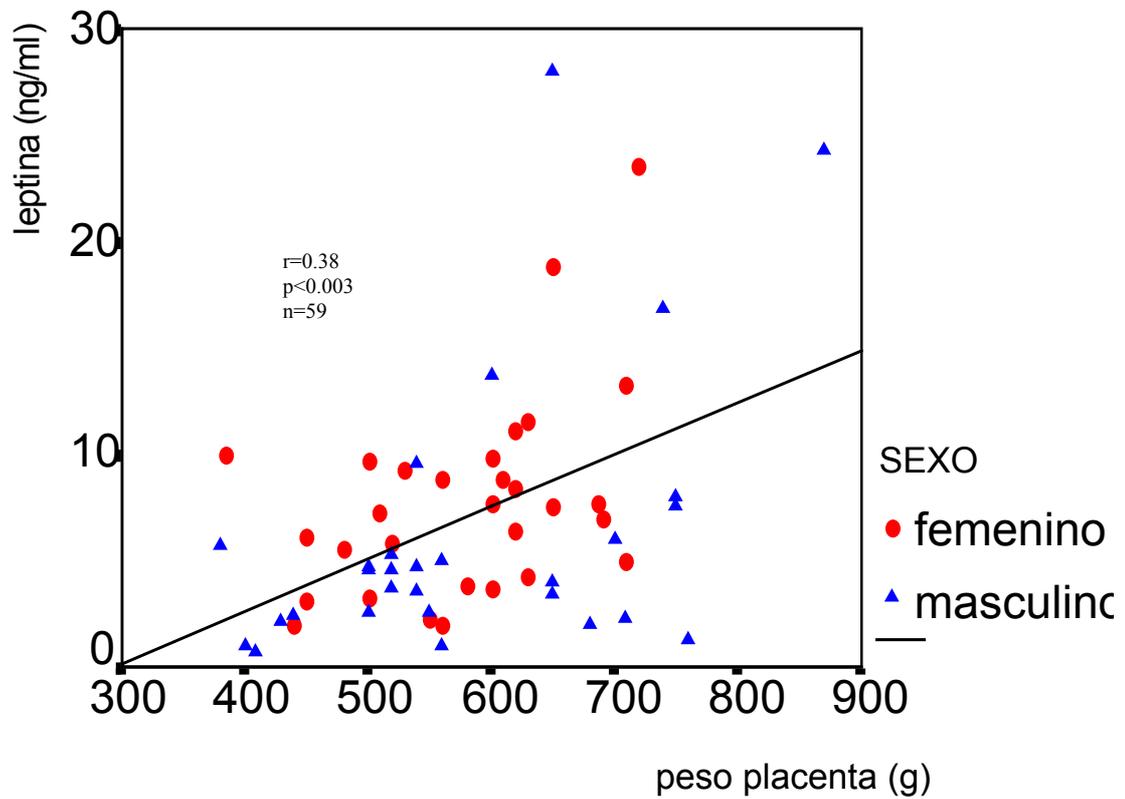


Figura 29: Correlación entre los valores de leptina y peso placentario en la población neonatal según el sexo

3.2 Período postnatal:

En la tabla VIII (página95) se expresan los valores del coeficiente de correlación (r) , la significación estadística (p) y el número de casos (n) entre los valores de leptina y los diferentes parámetros antropométricos para ambos sexos .

Mientras que en el sexo femenino existe siempre una correlación estadísticamente significativa entre y todos los parámetros evaluados, no ocurre lo mismo en el sexo masculino.

En el sexo masculino sólo se observan correlación estadísticamente significativa entre valores de leptina y valores de IMC, PT, PS Y PT+PS. No se observa correlación estadísticamente significativa para el peso, la talla y el PB.

La representación gráfica de estas correlaciones se recogen en la figura 30 para el IMC en ambos sexos, figura 31 para el PS en ambos sexos, figura 32 para el PT en ambos sexos, figura 33 para PT+PS en ambos sexos, figura 34 para el peso en sexo femenino, figura 35 para la talla en sexo femenino y figura 36 para el PB en sexo femenino (páginas 96-102).

En la población de niños y adolescentes se puede ver un aumento de leptina con el IMC (figura 30), con el pliegue subescapular (figura 31), con el pliegue tricípital (figura 32) y con el PT+PS (figura 33) (páginas 96-97).Hay una correlación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

En el sexo femenino los valores de leptinemia son mayores que el sexo masculino.

En el sexo femenino hay una correlación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre leptina y peso (figura 34), talla (figura 35) y perímetro braquial (figura 36), hay un aumento de leptina con el incremento de estas variables (páginas 100-102),

TABLA VIII. Correlación entre leptina y las variables antropométricas de la población de niños y adolescentes estudiada

	Sexo masculino			Sexo femenino		
	r	p	n	r	p	n
IMC	0.43	<0.05	106	0.65	<0.05	126
PESO	0.23	n.s	106	0.50	<0.05	126
ALTURA	0.15	n.s	106	0.42	<0.05	126
PB	0.28	n.s	106	0.59	<0.05	126
PT	0.51	<0.05	106	0.55	<0.05	126
PS	0.45	<0.05	106	0.63	<0.05	126
PT+PS	0.55	<0.05	106	0.64	<0.05	126

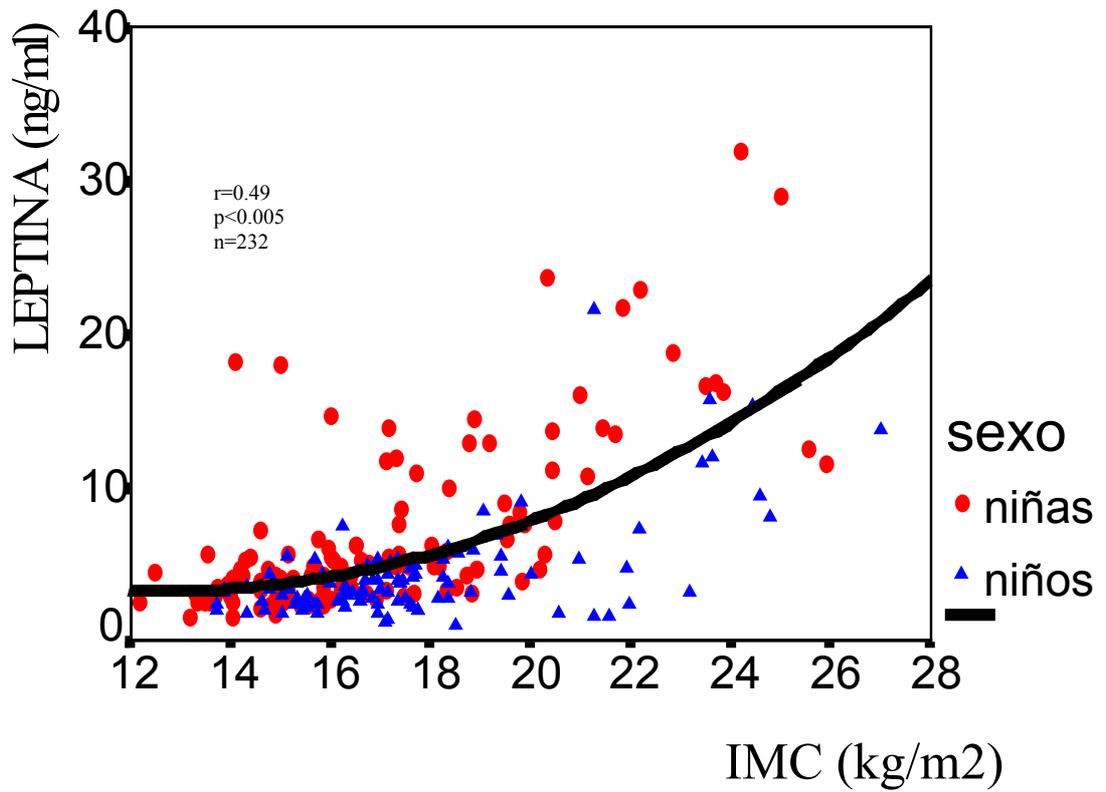


Figura 30: Correlación entre los valores de leptina e IMC en la población de niños y adolescentes según el sexo

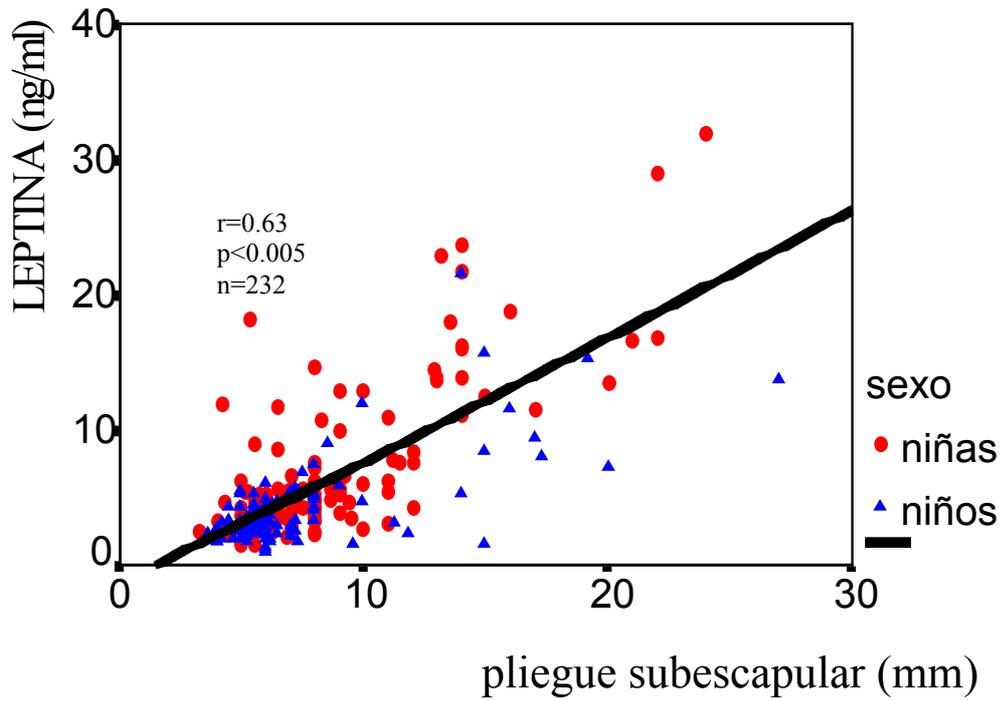


Figura 31: Correlación entre los valores de leptina y pliegue subescapular la población de niños y adolescentes según el sexo

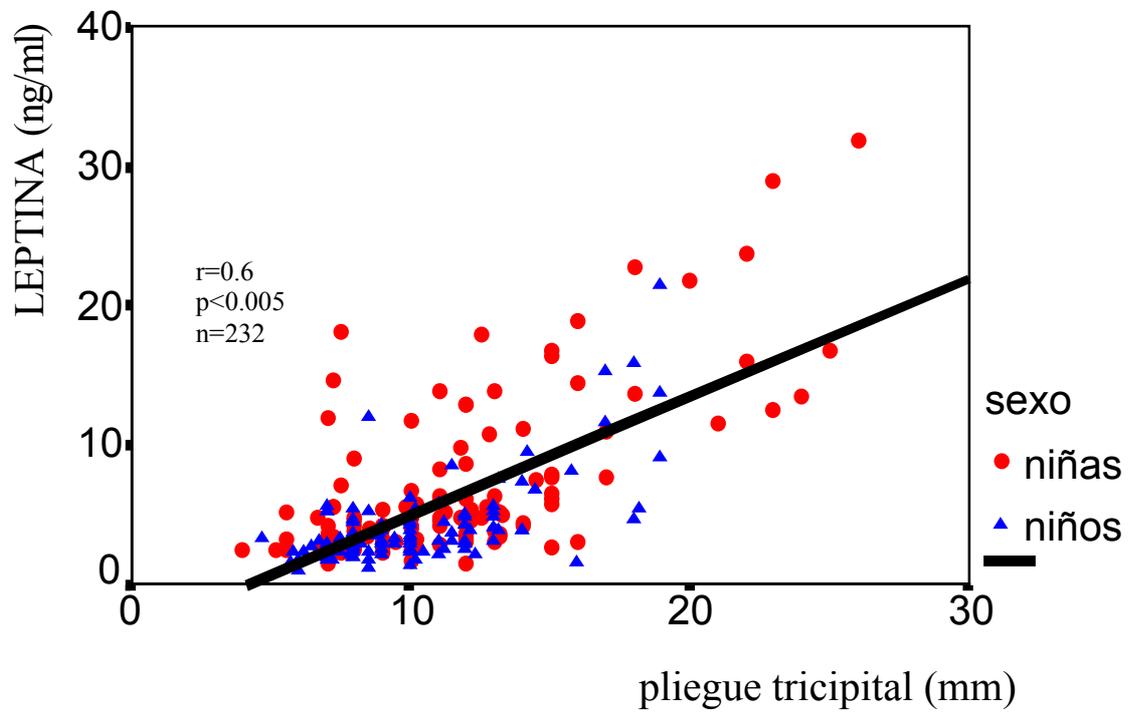


Figura 32: Correlación entre los valores de leptina y pliegue tricípital en la población de niños y adolescentes según el sexo

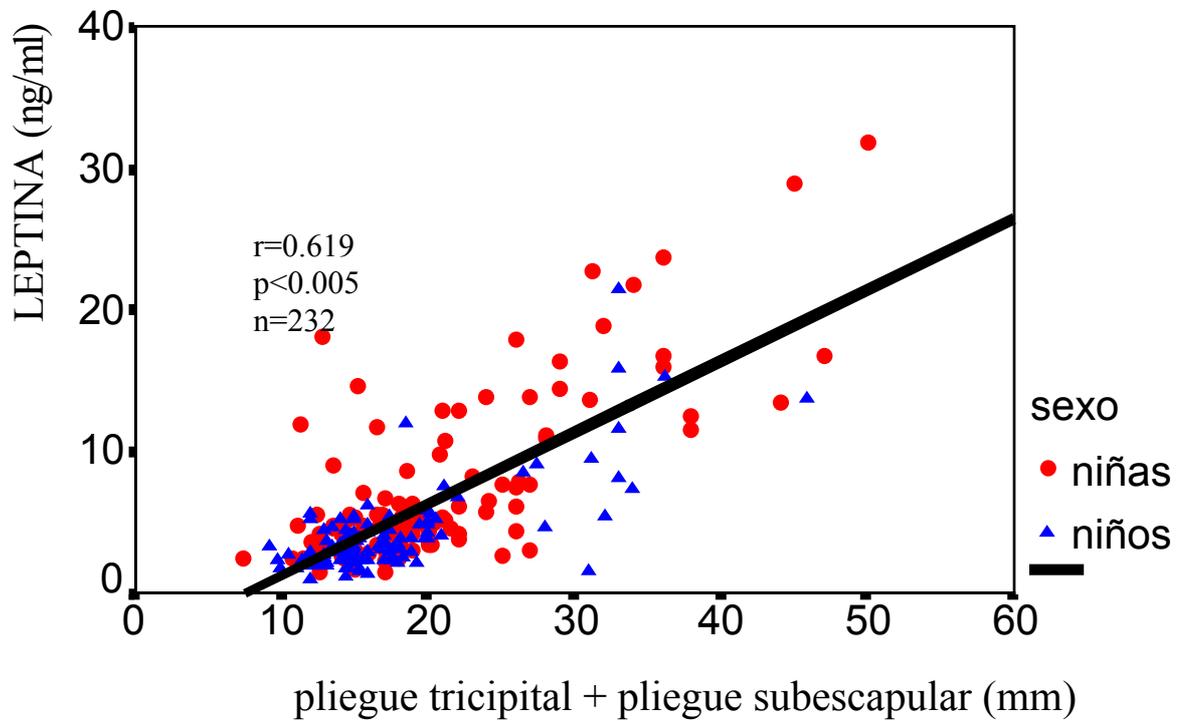


Figura 33: Correlación entre los valores de leptina y pliegue subescapular + pliegue tricípital en la población de niños y adolescentes

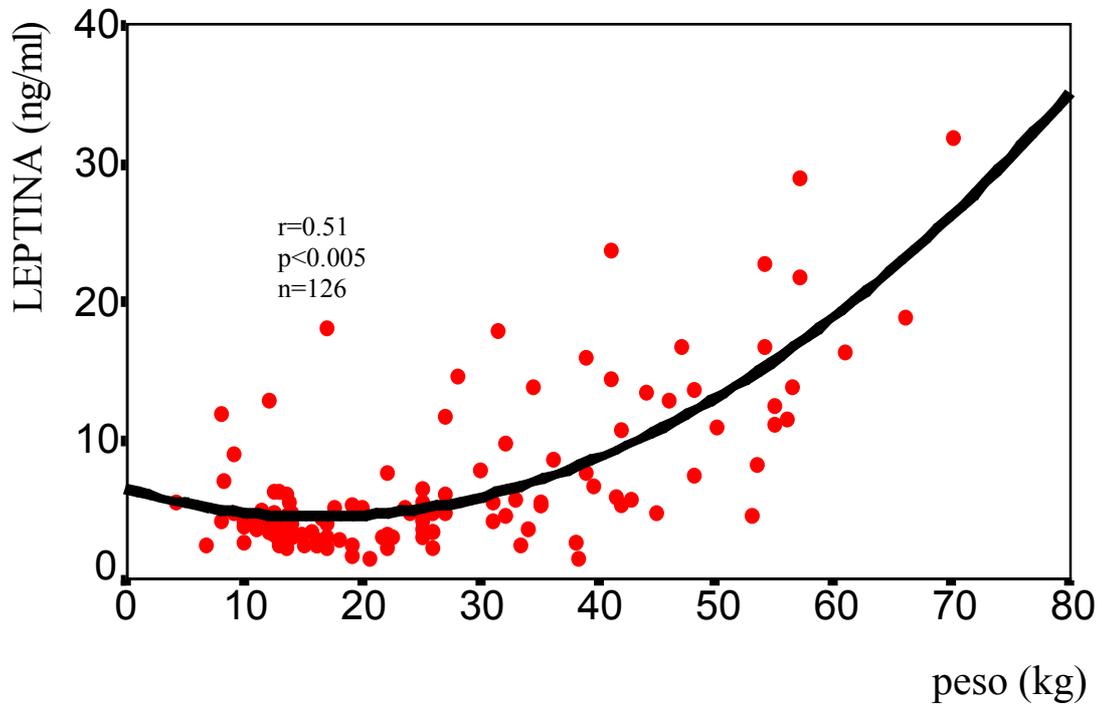


Figura 34: Correlación entre los valores de leptina y peso en la población de niños y adolescentes de sexo femenino

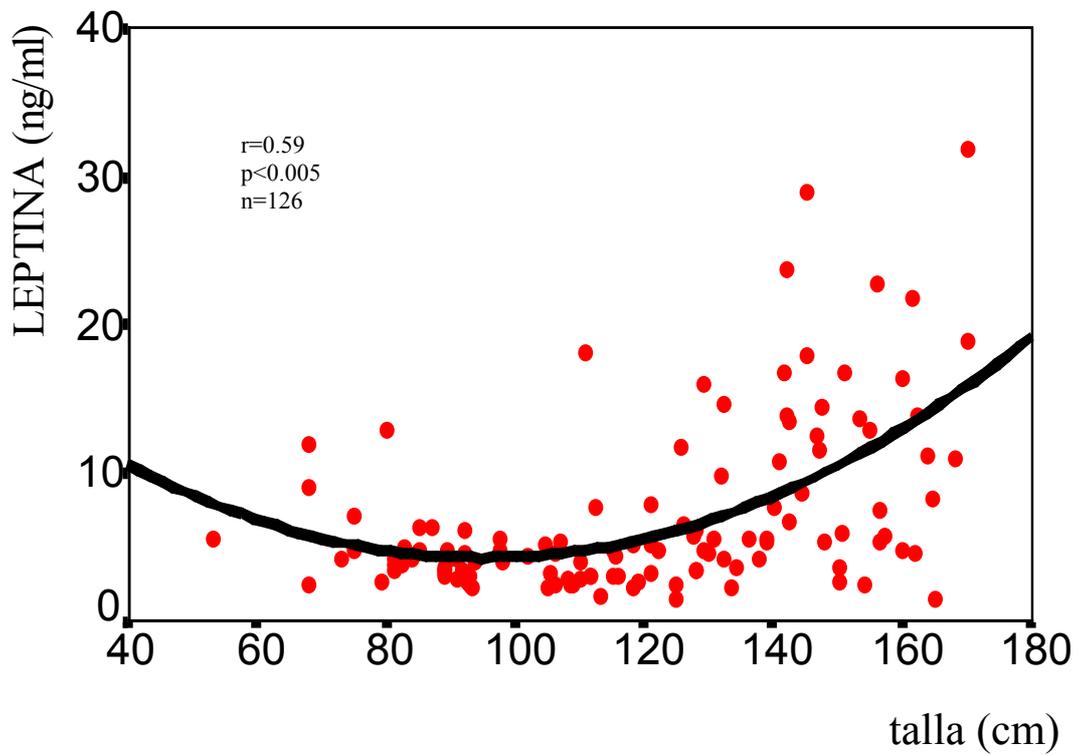


Figura 35: Correlación entre los valores de leptina y talla en la población de niños y adolescentes de sexo femenino

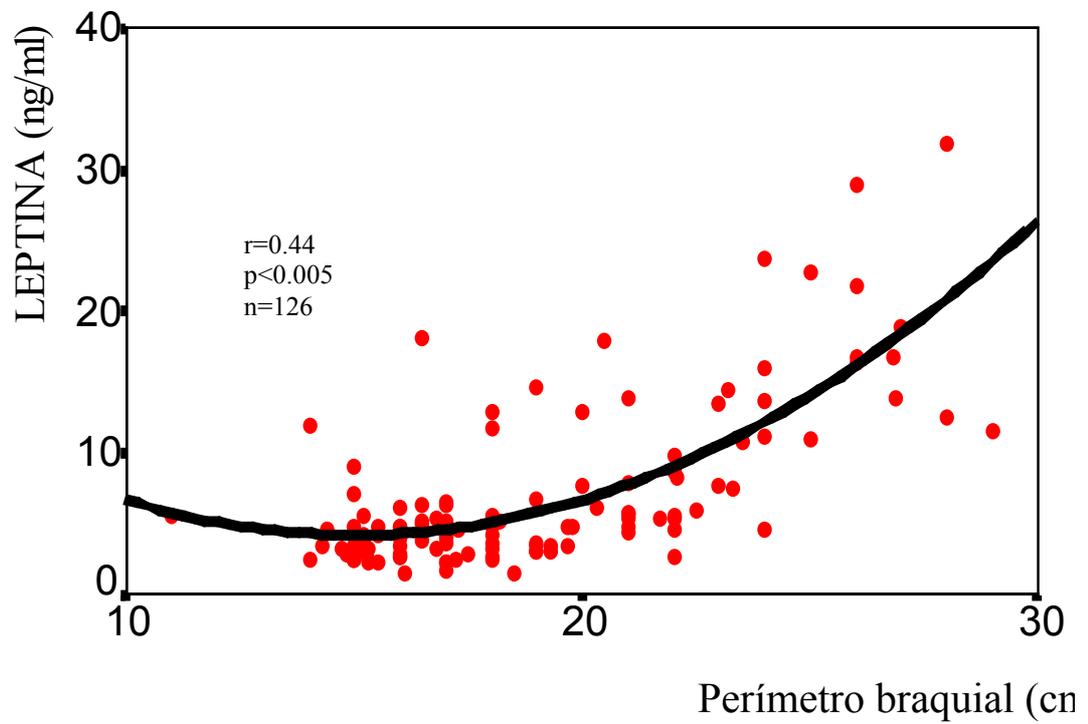


Figura 36: Correlación entre los valores de leptina y perímetro braquial en la población de niños y adolescentes de sexo femenino

ADDENDUM DE TABLAS DE RESULTADOS

TABLA III. Valores antropométricos de la población neonatal según edad gestacional y sexo.

SEXO MASCULINO. TABLA IIIa-IIIId

Tabla III a. Edad gestacional 30-33 Semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	1.504	0.402	1.060	2.270	-0.15	7
LONGITUD (cm)	40.8	4.1	36.5	48	-0.3	7
Perímetro cefálico (cm)	28.6	2.7	25	33	-0.23	7
IMC (kg/m ²)	8.69	1.26	6.28	9.85		7
Peso Placenta (kg)	0.415	0.021	0.4	0.43		6

Tabla III b. Edad gestacional:34-36 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	2.075	0.283	1.710	2.500	-0.59	8
LONGITUD (cm)	44.4	0.9	43.5	46	-0.84	8
Perímetro cefálico (cm)	31.6	1.4	29	34	-0.16	8
IMC (kg/m ²)	10.5	1.25	8.64	12.35		8
Peso Placenta (kg)	0.528	0.136	0.410	0.710		7

Tabla III c. Edad gestacional: 37-39 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	3.129	0.345	2.68	3.820	-0.64	29
LONGITUD (cm)	49.6	1.4	47.5	52	-0.26	29
Perímetro cefálico (cm)	34.3	1.1	31	37	-0.33	29
IMC (kg/m ²)	12.94	1.10	11.16	14.9	-0.9	29
Peso Placenta (kg)	0.587	0.134	0.380	0.87	0.04	29

Tabla III d. Edad gestacional: 40-42 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	3.427	0.384	2.800	4.000	-0.17	20
LONGITUD (cm)	50.1	1.2	48	52	-0.08	20
Perímetro cefálico (cm)	34.9	1.1	34	37	0.03	20
IMC (kg/m ²)	13.69	1.37	11.6	16.2	-0.32	20
Peso Placenta (kg)	0.635	0.087	0.500	0.750	0.16	20

SEXO FEMENINO. TABLAS IIIe- IIIh

Tabla III e. Edad gestacional: 30-33 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	1.910	0.164	1.700	2.09	0.50	6
LONGITUD (cm)	42.6	2.1	40	45	-0.14	6
Perímetro cefálico (cm)	29	1.3	28	31	-0.50	6
IMC (kg/m ²)	10.58	1.18	8.4	11.61		6
Peso Placenta (kg)	0.485	0.049	0.450	0.520		3

Tabla III f. Edad gestacional: 34-36 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	2.200	0.272	1.950	2.800	-0.5	8
LONGITUD (cm)	45.4	1.3	44	47	-0.5	8
Perímetro cefálico (cm)	32.1	1.1	31	34	-0.44	8
IMC (kg/m ²)	10.63	0.87	9.85	12.68		8
Peso Placenta (kg)	0.495	0.078	0.440	0.550		6

Tabla III g. Edad gestacional: 37-39 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	3.055	0.350	2.550	3.620	-0.5	27
LONGITUD (cm)	48.2	1.6	45	51	-0.5	27
Perímetro cefálico (cm)	33.9	1.3	31	38	-0.16	27
IMC (kg/m ²)	13.12	1.16	11.07	16.3	-0.5	27
Peso Placenta (kg)	0.610	0.092	0.385	0.720	0.24	27

Tabla III h. Edad gestacional: 40-42 semanas

	media	DS	mínimo	máximo	Z-score	n
PESO (kg)	3.145	0.321	2.560	3.750	-0.43	21
LONGITUD (cm)	49.3	1.4	47	52	0.19	21
Perímetro cefálico (cm)	34	1.2	31	36.5	-0.12	21
IMC (kg/m ²)	12.91	0.98	10.8	14.3	-0.78	21
Peso Placenta (kg)	0.572	0.074	0.450	0.690	-0.27	21

TABLA IV. Valores antropométricos de la población de niños y adolescentes según sexo, edad y estadio puberal

SEXO MASCULINO – TABLAS IV a – IV i

Tabla IV a. 0-1 años de edad (n =7)

	media	desviación estándar	rango	media del z-score	n
peso (kg)	8.4	1.1	6.8-10	0.32	7
longitud (cm)	70.5	2.29	67-73	0.5	7
IMC (kg/m ²)	16.79	1.25	14.8-18.26	-0.36	7
PB (mm)	16.2	0.7	14.9-17	0.25	7
PS (mm)	4.5	0.6	4-5.8	-0.79	7
PT (mm)	8.9	1.6	7-12	-0.28	7

Tabla IV b. 1-2 años de edad (n =14)

	media	desviación estándar	rango	media del z-score	n
peso (kg)	12.1	0.9	11-13.5	0.68	14
longitud (cm)	83.79	4.54	75-90	0.5	14
IMC (kg/m ²)	17.45	1.15	16.23-19.56	-0.19	14
PB (mm)	16.1	0.9	14.9-18	-0.09	14
PS (mm)	5.8	0.5	5-7	-0.43	14
PT (mm)	10.1	1.9	7-12	0.2	14

Tabla IV c.2-3 años de edad (n=11)

	media	desviación estándar	rango	z-score	n
peso (kg)	13.8	0.8	13-15	-0.12	11
talla (cm)	92.61	2.1	89.5-94.5	0.0	11
IMC (kg/m ²)	16.06	0.97	14.3-17.4	-0.031	11
PB (mm)	16.4	1	14.5-18	-0.09	11
PS (mm)	5	0.6	4-5.8	-0.78	11
PT (mm)	10	1.9	8-14	0.3	11

Tabla IV d. 3-5 años de edad (n= 13)

	media	desviación estándar	rango	z-score	n
peso (kg)	17.2	2.4	15-19	0.02	13
talla (cm)	103.54	5.97	95-110	0.1	13
IMC (kg/m ²)	16.01	1.73	13.7-18.3	-0.03	13
PB (mm)	16.9	1.6	14.5-19.8	-0.09	13
PS (mm)	6.4	1.4	4.5-8	0.25	13
PT (mm)	8.9	2.1	4.7-11.3	0.14	13

Tabla IV e.5-7 años de edad (n=16)

	media	desviación estándar	rango	z-score	n
peso (kg)	22.4	3.3	11.5-26.5	0.35	16
talla (cm)	115.5	7.4	102-125.3	0.3	16
IMC (kg/m ²)	16.35	0.99	13.7-19.32	-0.04	16
PB (mm)	18	1.9	15-21	0.28	16
PS (mm)	6.1	1.4	3.6-8	0.18	16
PT (mm)	9.9	2.6	6-12.5	0.14	16

Tabla IV f.7-9 años (n=9)

	media	desviación estándar	rango	z-score	n
peso (kg)	29.1	2.3	26.5-33	0.5	9
talla (cm)	130.6	5.21	125-138	0.6	9
IMC (kg/m ²)	17.09	1.51	15.04-19.08	0.22	9
PB (mm)	19.2	1	18-21	0.41	9
PS (mm)	7.3	3.1	5-15	0.00	9
PT (mm)	10.0	1.2	8-11.5	0.10	9

Tabla IV g. más de 9 años y prepuberales (n=13)

	media	desviación estándar	rango	z-score	n
peso (kg)	37.4	8.7	28-48	0.19	13
talla (cm)	144.26	9.39	130-156	0.0	13
IMC (kg/m ²)	17.79	2.26	15-20.2	-0.09	13
PB (mm)	20.6	1.8	16-18	0.08	13
PS (mm)	7.7	1.6	4-16	0.11	13
PT (mm)	11	1.8	6-17	-0.07	13

Tabla IV h. Estadio Tanner II-III (n= 9)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	45.2	9.6	33-61.5	0.08	9
talla (cm)	152.68	8.47	141-164.7	0.4	9
IMC (kg/m ²)	19.3	2.92	16-23.57	0.06	9
PB (mm)	22.3	2.8	18-25	0.04	9
PS (mm)	9.4	4.3	5.2-14	0.36	9
PT (mm)	12.9	4	6.9-16.12	0.3	9

Tabla IV i. Estadio Tanner IV-V (n=14)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	61.9	10.7	44-60	0.5	14
talla (cm)	166.8	8.89	149.4-180	0.1	14
IMC (kg/m ²)	22.07	2.8	17.7-27	0.48	14
PB (mm)	26	4.2	18-25	0.5	14
PS (mm)	12.4	6.1	6.9-20	0.49	14
PT (mm)	11.7	5.0	7.7-13	0.19	14

SEXO FEMENINO. TABLAS IV j - IVr

Tabla IV j. 0-1 años de edad (n =5)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	7.3	1.9	4.3-9	-0.26	5
Longitud (cm)	65.3	7.25	53-72	0.1	5
IMC (kg/m ²)	16.72	2.02	14.79-19.46	-0.53	5
PB (mm)	13.8	1.6	11-15	-0.7	5
PS (mm)	6.4	1.6	4.2-8	-0.57	5
PT (mm)	7.4	0.4	7-8	-1	5

Tabla IV k. 1-2 años de edad (n=16)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	11.3	1.6	8-14	0.01	16
talla (cm)	82.48	4.66	73-89	0.5	16
IMC (kg/m ²)	16.53	1.59	13.76-19.81	-0.27	16
PB (mm)	16	0.9	15-18	-0.02	16
PS (mm)	7.2	1.2	5-9	-0.05	16
PT (mm)	11.5	1.9	8-14	-0.50	16

Tabla IV 1.2-3 años de edad (n=16)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	13.2	0.9	12-15.6	-0.22	16
talla (cm)	91.13	3.57	84.5-97.5	0.1	16
IMC (kg/m ²)	15.9	1.41	14.18-18.9	-0.32	16
PB (mm)	15.8	1.2	14.3-19	-0.5	16
PS (mm)	6.5	1.5	5.7-4.3	-0.22	16
PT (mm)	9.1	2.1	6.7-13.2	-0.3	16

Tabla IV m. 3-5 años de edad (n= 16)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	16.2	2.7	12.5-21.7	-0.22	16
talla (cm)	104.3	6.76	92.5-115	0.6	16
IMC (kg/m ²)	15.09	1.57	12.4-18.4	-0.73	16
PB (mm)	16.2	1.2	14.4-19	-0.36	16
PS (mm)	6.1	1.4	4-9	-0.15	16
PT (mm)	8.7	2.3	5.5-11	-0.4	16

Tabla IV n.5-7 años de edad (n=15)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	22.3	3.5	17-28	0.4	15
talla (cm)	116.3	4.99	110-126	0.2	15
IMC (kg/m ²)	16.39	1.87	13.-18.84	-0.06	15
PB (mm)	18.5	1.9	15-22	0.4	15
PS (mm)	7.1	2.6	5-12	0.15	15
PT (mm)	11.4	2.5	7-16	0.31	15

Tabla IV o.7-9 años (n=9)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	26.1	4.6	20.6-33	-0.14	9
talla (cm)	126.47	3.93	120.8-132.4	-0.1	9
IMC (kg/m ²)	16.43	2.69	13.18-20.4	-0.21	9
PB (mm)	18.6	2.4	15-18	0.01	9
PS (mm)	7.3	2.9	3.3-11.2	-0.03	9
PT (mm)	10.5	4	4-15	-0.2	9

Tabla IV p. más de 9 años y prepuberales (n=8)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	33.2	5.3	25-39.5	0.02	8
talla (cm)	133.65	6.26	125.7-142.2	-0.7	8
IMC (kg/m ²)	20.4	1.96	15.2-21	0.06	8
PB (mm)	19.6	1.6	17-24	-0.21	8
PS (mm)	7.9	1.9	5.2-14	-0.2	8
PT (mm)	12.3	1.5	7.8-22	-0.31	8

Tabla IV q. Estadio Tanner II-III (n= 18)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	35.8	7.5	26-48	-0.22	18
talla (cm)	142.48	8.34	127.8-156,6	-0.2	18
IMC (kg/m ²)	17.51	2.66	14.04-23	-0.33	18
PB (mm)	21	2.5	17.2-26	0.04	18
PS (mm)	10.1	4.7	5-21	0.08	18
PT (mm)	12.5	4.5	5.2-24	-0.38	18

Tabla IV r.Estadio Tanner IV-V (n=23)

	media	desviación estándar	rango	media de z-score	n
peso (kg)	51.1	8.8	38-70	0.44	23
talla (cm)	156.79	8.26	142-170	0.3	23
IMC (kg/m2)	20.7	3.06	15.2-25.92	0.3	23
PB (mm)	24.2	2.8	18.5-29	0.45	23
PS (mm)	13.1	4.8	5.5-24	0.21	23
PT (mm)	15.9	5.4	7-26	-0.06	23

4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE ENTRE LOS VALORES DE LEPTINA Y LOS VALORES DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS.

4.1 POBLACIÓN NEONATAL

El análisis de regresión múltiple muestra que el peso y el sexo son predictores positivos e independientes de la leptina. Las niñas tienen valores superiores a los niños, de independientemente de su peso.

variables	B	SE B	Beta	Sig T
peso	7.74804E-04	8.2788E-05	0.635	0.0005
sexo (niñas)	0.324784	0.107060	0.206	0.029

4.2 POBLACIÓN POSTNATAL

1- El sexo, el IMC y PT+PS, son los mejores predictores positivos de leptina en la población infantil estudiada, son independientes entre sí, y los dos últimos lo son también respecto al sexo. Las niñas tienen valores de leptina superiores respecto a los niños, de forma independiente del IMC y del PT y del PS ($p < 0.005$).

SEXO

variable	B	SE B	Beta	Sig T
sexo (niñas)	0.42305	0.79692	0.3303	0.000

PT+PS

variables	B	SE B	Beta	Sig T
PT + PS	0.592	0.038	0.657	0.000
sexo (niñas)	0.2841	0.568	0.2219	0.000

IMC

variables	B	SE B	Beta	Sig T
IMC	0.1435	0.10921	0.6211	0.000
sexo (niñas)	0.4906	0.60517	0.3831	0.000

2- En las niñas, a mayor estadio de Tanner, de forma independiente de PT+PS, mayores son los niveles de leptina ($p < 0.005$). En los niños no se observa este resultado.

3- En las niñas hay diferencias estadísticamente significativas entre leptina y edad ($p < 0.05$).

4- En las niñas, en estadio prepuberal, los valores de leptina son inferiores respecto al estadio de Tanner II-III ($p < 0.05$). Esto no se da en los niños.

5- Las niñas tienen valores de leptina superiores a la de los niños en la población infantil estudiada.

V. DISCUSSION

V. DISCUSION

Sabemos que la leptina está involucrada en mecanismos de control del peso corporal, y también en los sistemas fisiológicos como el metabolismo hidrocarbonado, la reproducción y el crecimiento somático (13-19). Por el interés que presenta esta hormona en el mundo de la medicina, hemos trabajado con el objetivo de determinar la distribución de leptina en una población de recién nacidos, desde la 30^a semana de edad gestacional hasta la edad a término, y en una población de niños y adolescentes, desde el primer año de edad hasta el estadio V de Tanner.

Se han correlacionado los valores de leptina con los diferentes valores de los parámetros antropométricos de la población estudiada.

Con este estudio se quiere observar la evolución de la leptina durante el período fetal y durante la infancia hasta el final de la pubertad. Asimismo ha sido otro objetivo valorar si hay dimorfismo sexual de los valores de leptina en los diferentes períodos neonatal y postnatal.

La población estudiada de neonatos pretérmino y a término y la población de niños y adolescentes, presenta una distribución normal de sus parámetros antropométricos.

Para evaluarlo, hemos comparado los valores de los parámetros antropométricos de la población neonatal con los valores de los parámetros antropométricos de las tablas de Lubchenco, en el caso de los neonatos pretérmino, y con las tablas de Malvey, en el caso de los neonatos a término. Aunque las tablas de referencia son antiguas, son las que están publicadas más recientemente.

Los parámetros antropométricos de la población de niños y adolescentes se han comparado con las tablas de Hernández.

Es conocido que la leptina presenta un ritmo nictameral de secreción, sin embargo su determinación en una población comporta problemas logísticos importantes, por ello hemos determinado los niveles de leptina en ayunas las 9h en la población posnatal. En el período fetal se ha tomado muestra de sangre de vena de cordón.

Población neonatal:

La leptina está presente en la sangre venosa en la población infantil sana y en sangre de cordón de neonatos a término y pretérmino a partir de la 30ª semana de edad gestacional.

Schubring et. al (217) fueron los primeros investigadores que demostraron la presencia de leptina a nivel amniótico y en sangre de arteria y vena de cordón umbilical. No hallaron diferencias entre sangre de arteria versus sangre venosa de cordón umbilical respecto a la leptina. Esto sugiere que la placenta contribuye cuantitativamente en poca medida a la leptina presente en sangre de cordón y que ésta es fundamentalmente de origen fetal. Hallaron una correlación entre leptina en sangre de cordón y peso al nacer, lo cual podía mostrar que la leptina podía tener un papel regulador en el peso fetal y el crecimiento intrauterino.

Datos recientes muestran que en recién nacidos a término los valores de leptina en sangre de cordón placentario son parecidos a los valores en su plasma y son diferentes a los valores de leptina en la mujer durante el parto. Esto sugiere que la leptina presente en la sangre de cordón es originada principalmente por el feto. También se ha medido leptina en líquido amniótico (227). Nuestros resultados muestran que la leptina se halla presente en sangre de cordón humana a una edad gestacional de 30 semanas, y que dichos valores aumentan de forma similar al crecimiento fetal, tanto en niños como en niñas. A pesar de los diferentes parámetros evaluados, solo el peso neonatal y el sexo son considerados como predictores positivos de los valores de leptinemia. Esto sugiere que el aumento de leptina en la gestación se corresponde con el aumento de tejido adiposo fetal que se da desde la 30 semana hasta el final de la gestación, y puede indicar que el tejido adiposo puede ser la fuente principal de leptina fetal.

Hemos hallado una correlación significativa entre peso fetal y leptina en sangre de cordón al nacer. Hay estudios que han detectado ARN-m leptina en tejidos como corazón y placenta humana (32). Esto sugiere que otros tejidos fetales pueden estar relacionados con la síntesis de leptina durante el desarrollo fetal, aunque nuestros datos tal como hemos comentado, sugieren que sería el tejido adiposo fetal el principal productor de leptina, ya que este el aumento de leptina que se observa en el tercer trimestre, coincide con la mayor aposición de tejido adiposo en el feto.

Población postnatal

Hay una caída de leptina durante el primer año de vida, que es significativo en el sexo femenino, que se explicaría porque la cantidad de grasa corporal empieza a disminuir al iniciarse la deambulación.

Los valores de leptina disminuyen durante los dos primeros años de vida, y se mantienen estables durante la primera y segunda infancia. Al llegar a la pubertad, hay un aumento de leptina que es significativamente estadístico, en las niñas. Este incremento se mantiene hasta llegar al estadio V de Tanner. En los niños, hay un pequeño aumento previo al estadio II-III de Tanner, que no es significativo, y posteriormente los niveles se mantienen hasta el estadio final de Tanner.

La leptina puede ser uno de los factores que regulen el peso corporal a través del hipotálamo, al informar al mismo del nivel de repleción de las reservas energéticas y contribuye a regular el apetito, el metabolismo energético y el peso corporal. En nuestro estudio se observan mayores niveles de leptina, cuanto mayor es el peso corporal e IMC, tanto en neonatos como en la población pediátrica. Esto hace pensar que hay una relación estrecha entre los mismos y la leptina podría estar implicada en la regulación del peso corporal.

En las niñas de la población infantil, la leptina se correlaciona también con el peso y la talla o longitud, de forma positiva y estadísticamente significativa.

El índice de masa corporal y la variable producto de la suma entre pliegue tricípital y subescapular son predictores positivos e independientes de la leptina en la población infantil.

Dimorfismo sexual:

Matsuda et al (237) ha observado que las niñas tiene valores de leptina en sangre de cordón superiores a los niños. Esto también se ha hallado en nuestro trabajo. Las diferencias se hallan a partir de la 30ª semana y son independientes del peso fetal. Podría deberse a factores genéticos. Los adipocitos de los fetos de sexo femenino podrían producir mayor cantidad de leptina que el sexo masculino.

Las niñas tienen valores superiores de leptina respecto los niños, y la diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.005$), tanto en la población infantil como en la neonatal. Estos datos confirman que el dimorfismo sexual que se había observado durante el desarrollo fetal, continúa en la vida postnatal durante la vida y la adolescencia. En adultos también se observa este dimorfismo sexual. Quizás en el sexo femenino hay una resistencia a la acción del lipostato para favorecer la función reproductiva (84). En el adulto, el tejido adiposo de la región abdominal sintetiza menos leptina que la del tejido adiposo de la zona de los glúteos y los muslos, ello explicaría la protección que tiene el sexo femenino frente a la obesidad, de forma que se puede defender mejor de la misma al sintetizar más leptina (258).

Leptina y pubertad:

Hay un aumento de leptina al iniciar la pubertad, sobre todo en el sexo femenino.

Hay correlación entre leptina e IMC, porcentaje de grasa corporal y grasa corporal. Las mujeres tienen valores superiores de leptina para cada estadio de Tanner y es significativo tras normalizar la grasa corporal. Debe haber diferencias sexuales en cuanto a síntesis de leptina, tasa de clearance, bioactividad y /o transporte de leptina. (15).

Cuando los niños llegan al estadio V de Tanner, no hay diferencia con los valores de leptina del adulto. En las niñas, a mayor estadio de Tanner, mayores son los valores de leptina, independientemente de la grasa corporal. Sus niveles se hallan relacionados con el índice de masa corporal y con la grasa subcutánea (valorada por los pliegues cutáneos). La leptina varía directamente con el IMC y con el porcentaje de grasa corporal y se afecta por el sexo y la menopausia. La leptina es mayor en las mujeres, tanto en la pre como en la postmenopausia. Este dimorfismo sexual puede deberse al efecto supresivo de los andrógenos circulantes sobre la leptina. Con esto se demuestra que la leptina plasmática varía directamente con la masa adiposa total, más que por la grasa fraccional corporal per se (determinada por la composición corporal por hidrodensitometría); y que la relación entre tejido graso y leptina se afecta por el sexo. (83)

Chehab FF et al (79) piensan que la principal acción de la leptina sobre la nutrición podría darse a través del sistema reproductivo y sobre todo del

eje hipotálamo-hipofiso-gonadal que modula la secreción de esteroides, de esta manera se da la señal a las vías nerviosas que informan sobre los depósitos energéticos que se necesitan para desencadenar la reproducción. Se conoce que hay un nivel adiposo crítico para iniciar la pubertad (80).

En la pubertad humana la grasa aumenta con el aumento de leptina. En la infancia y en la adolescencia la grasa subcutánea es la que influye en los cambios de nivel de leptina y las variaciones de leptina se correlacionan con cambios a nivel de la grasa subcutánea. Los estudios que se han hecho en la pubertad sugieren que la leptina podría ser una señal de inicio para la pubertad en el varón. En mujeres hay un aumento de leptina al llegar al estadio V y en varones hay un descenso. La leptina podría ser un facilitador en el desarrollo puberal humano. Nuestros datos muestran que la leptina aumenta en período prepuberal en el sexo femenino, no el sexo masculino. Este aumento se mantiene en el sexo femenino, pero no el masculino.

En la pubertad hay cambios en la composición corporal: en período prepuberal los niños tienen una cantidad de grasa similar independiente del sexo. A los 5 años, las niñas tienen un 1% de grasa superior, y a los 10 años es de un 6%. En la pubertad, los varones tienen un FFM superior a las niñas, y después las mujeres aumentan su porcentaje de grasa corporal. En niños se ha observado un aumento de leptina justo antes de iniciar la pubertad y aumentar los niveles de testosterona o el volumen testicular. Esto apoya la hipótesis que la leptina pueda ser un desencadenante de la pubertad en los varones. Antes de llegar al pico máximo de velocidad de aumento de peso, la leptina vuelve a niveles prepuberales. Quizás el aumento de andrógenos o la relación andrógenos/estrógenos aumentada, afecten a la leptina y a los cambios en la composición corporal. (90).

Se ha podido establecer una relación inversa entre leptina, contenido graso y la edad de la menarquía, estimándose que por el aumento de leptina en plasma de 1 ngr/ml, la edad de inicio de la menarquía disminuye en 1 mes, y un aumento de 12,2 ngr/ml se asocia con una disminución en 1 año en el inicio de la menarquía, y la ganancia de 1kg de peso adelanta la menarquía en 13 días. Se necesita un nivel crítico de leptina para iniciar la función reproductiva de la mujer. La leptina sería el mediador entre el tejido gonadal y el tejido adiposo. La leptina es la única variable predictiva del inicio de la menarquía. (80).

La leptina tiene una correlación positiva estadísticamente significativa con el IMC, PT, PS y PT+PS en la población pediátrica. En neonatos hay una fuerte correlación positiva y estadísticamente significativa entre leptina y peso, PC, longitud, IMC y peso placentario. Esto sugiere un papel de la leptina en el crecimiento fetal y pediátrico.

Estos datos sugieren que la leptina es un reflejo de los depósitos de grasa subcutáneos del individuo. Y la relación con el inicio de la pubertad en el sexo femenino, independiente de la grasa corporal, hace plantear la hipótesis que la leptina podría ser un agente regulador en el inicio de la pubertad en las niñas.

En la población neonatal, estos datos sugieren que el tejido fetal es la principal fuente de leptina, aunque otros tejidos, como la placenta, también pueden estar implicados. Y que hay un paralelismo entre el aumento de tejido graso fetal en el tercer trimestre, junto el aumento de leptina fetal.

VI.CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La leptina está presente en sangre de cordón de neonatos a término y pretérmino a partir de la 30ª semana de edad gestacional, y en sangre venosa en una población infantil sana.
2. Existe un dimorfismo sexual respecto a la secreción de leptina en recién nacidos, que se observa a partir de la 30ª semana de edad gestacional, y que es independiente del peso fetal
3. En la población neonatal hay una fuerte correlación positiva y estadísticamente significativa entre leptina y peso, perímetro cefálico, longitud, índice de masa corporal y peso placentario.
4. En los recién nacidos se observa un aumento de los niveles de leptina a partir del tercer trimestre, que coincide con el mayor grado de aposición de grasa en el feto.
5. En la población postnatal, los valores de leptina disminuyen durante los dos primeros años de vida, y se mantienen estables durante la primera y segunda infancia.
6. Al llegar a la pubertad, hay un aumento de leptina que es significativamente estadístico, en las niñas. Este incremento se mantiene hasta llegar al estadio V de Tanner. En los niños, hay un pequeño aumento previo al estadio II-III de Tanner, que no es significativo, y posteriormente los niveles se mantienen hasta el estadio final de Tanner. Cuando los niños llegan al estadio V de Tanner, no hay diferencia con los valores de leptina del adulto.
7. La leptina presenta una correlación positiva y estadísticamente significativa con el IMC, con PT, con PS y con PT+PS en la población infantil. En las niñas de la población infantil, la leptina se correlaciona también con el peso y la talla, de forma positiva y estadísticamente significativa. El índice de masa corporal y la variable producto de la suma entre pliegue tricípital y subescapular son predictores positivos e independientes de la leptina en la población infantil.

8. Las niñas tienen valores superiores de leptina respecto los niños, y la diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.005$), tanto en la población infantil como en la neonatal.
9. Hay un aumento de leptina al iniciar la pubertad, sobre todo en el sexo femenino Las mujeres tienen valores superiores de leptina para cada estadio de Tanner y es significativo tras normalizar la grasa corporal. En las niñas, a mayor estadio de Tanner, mayores son los valores de leptina, independientemente de la grasa corporal. Sus niveles se hallan relacionados con el índice de masa corporal y con la grasa subcutánea (valorada por los pliegues cutáneos).
10. Estos datos sugieren que la leptina es un reflejo de los depósitos de grasa subcutáneos del individuo, y la relación con el inicio de la pubertad en el sexo femenino, independiente de la grasa corporal, hace plantear la hipótesis que la leptina podría ser un agente regulador en el inicio de la pubertad en las niñas.
11. En la población neonatal, estos datos sugieren que el tejido fetal es la principal fuente de leptina, aunque otros tejidos, como la placenta, también pueden estar implicados. Y que hay un paralelismo entre el aumento de tejido graso fetal en el tercer trimestre, junto el aumento de leptina fetal.
12. Nuestros datos muestran un claro dimorfismo sexual en los valores de leptina tanto en el desarrollo fetal como en el desarrollo postnatal.

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. AUWERX J, STAELS B. Leptina. *The Lancet* 1998; 351: 737-742.
2. COLEMAN DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973; 9: 294-298.
3. COLEMAN DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*. 1978; 14: 141-148.
4. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN J. Positional cloning of the mouse obese gene and its homologue. *Nature*. 1 December 1994; 372: 425-431.
5. HALLAS JL, GAJIWALA KS, MAFFEI M, COHEN SL, CHAIN BT, RABINOWITZ D, LALLONE RL, BURLEY SK, FRIEDMAN JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 28 July 1995; 269: 543-547.
6. CAMPFIELD LA, SMITH FJ, GUISEZ Y, DEVOS R, BURN P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 28 July 1995. 269: 546-549.
7. BARINAGA M. Obese protein slims mice. *Science*. 28 July 1995; 269: 475-476.
8. LEE G-H, PROENCA R, MONTEZ JM, CARROLL KM, DARVIXHADEH JG, LEE JL, FRIEDMAN JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 15 Feb 1996; 379: 632-635.
9. CHUA JR SC, CHUNG WK, WU -PENG S, ZHANG Y, LIU SM, TARTAGLIA L, LEIBEL RL. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the ob (leptin) receptor. *Science*. 16 Feb 1996; 271:994- 996.
10. CINTI S, FREDERICH RC, ZINGARETTI MC, DE MATTEIS R, FLIER JS, LOWELL BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology*. 1997; 138 (2): 797-804.

11. TSURUO Y, SATO I, LIDA M, MURAKAMI T, ISHIMURA K, SHIMA K. Immunohistochemical detection of the ob gene product (leptin) in rat white and brown adipocytes. *Horm.Met.Res.* 1996; 28: 753-755.
12. CONSIDINE RV, CONSIDINE EL, WILLIAMS C, NYCE MR , MAGOSIN SA, BAUER TL, ROSATO EL, COLBERG J, CARO JF. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J.Clin Invest* 1995; 95: 2986-2988.
13. WANG J, LIU R, HAWKINS M, BARZILAI N, ROSSETI L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature.*1998;393:684-688.
14. MONTAGUE CT, PRINS JB, SANDERS L et al. Depot-and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. *Diabetes* 1997;46:342-347
15. VAN HARMELN V, REYNISDOTTIR S, ERIKSON P et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47:913-917.
16. MAASUZAKI H, OGAWA Y, SAGAWA N. et al. Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997;3:1029-1033.
17. DÖTSCH J, NÜSKEN KD, KNERR I et al. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: Ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2755-2758.
18. LEPERCQ J, CAUZAC M, LAHLOU N et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy. *Diabetes* 1998; 47:847-850.
19. SMITH-KIRWIN S, O'CONNOR D, JOHNSTON J ET AL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1810-1813.

20. HOUSEKENECHT LK, MANTZOROS CS, KULIAWAT T, HADRO E, FLIER JSS, KAHN BB. Evidence for leptin bindings for proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. November 1996; 45 (11): 1638-1643.
21. SINHA MK, OPENTANOVA Y, OHANNESIAN JP. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98 : 1277-1282.
22. SINHA MK, OHANNESIAN JP, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, MAGOSIN S, MARCO C, CARO JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin -dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996. March 1996; 97 (5): 1344-1347.
23. SINHA MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *European Journal of endocrinology*. 1997; 136: 461-464.
24. LAUGHLIN GA, YEN SSC. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *Journal of Endocrinology and metabolism*. 1997; 82: 318-321.
25. LICINIOO J, MANTZOROS C, NEGRAO AB ET AL . Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997; 3: 575-579.
26. VAN CAUTER E, TUREK FW. Endocrine and other biological rhythms. In *Endocrinology*. pp 2487-2548. Ed LJ Degroot. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995.
27. SINHA MK, STURIS J, OHANNESIAN JP, MAGOSIN S, STEPHENS TW, HEIMAN ML ET AL. TW. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996; 228: 733-738.
28. TARTAGLIA LA, DEMBSKI M, WENG X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271
29. TARTAGLIA LA. The Leptin receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 7 March 1997; 272 (10): 6093-6096.

30. MURAKAMI T, YAMASHITA T, HIDA M, KUWAJIMA M, SHIMA K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochemical and Biophysical research communications*. 1997; 271: 26-29.
31. NAKASHIMA K, NARAZKI M, TAGA T. Overlapping and distinct signal through leptin receptor (OB-R) and a closely related cytokine signal transducer gp 130. *FEBS letters*. 1997; 401: 49-52.
32. GREEN ED, MAFFEI, BRADEN VU ET AL. The human obese (ob) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical cytogenetic and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995; 5: 5-12.
33. FEI H, OKANO HJ, LI C, LEE GH, ZHAO C, DARNELL R, FRIEDMAN JM. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (OB-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Jun 1997 ; 94: 7001-7005.
34. MERCER JG, MOAR KM, HOGGARD N. *Endocrinology*. 1998; 139 (1): 29-34.
35. WU-PENG XS, CHUA SC, OKADA N, LIU-SM, NICOLSON M, LEIBEL RL. Phenotype of the obese Koletsky (f) rat due to Tyr763 stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (LEPr). *Diabetes*. March 1997; 46: 513-518.
36. SPANSWICK D, SMITH MA, GROPPI VE, LOGAN SD, ASHFORD M. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature*. 4 December 1997; 390: 521-525.
37. VAN HECK M, MULLINS DE, WIRTH MA, GRAZIANO MP, FAWZI AB, COMPTON DS, FRANCE CF, HOOS LM, CASALE RL, SYBERTZ EJ, STRADER CD, DAVIS HR. The relationship of tissue localization, distribution and turnover to feeding after intraperitoneal ¹²⁵I leptin administration to ob/ob and db/db mice. *Horm Met Res* 28 1996: 653-658

38. HASSIK SG, DE LANCEY E, SHESLOW DV, SMITH-KIRWIN SM, O'CONNOR DM, CONSIDINE RV, OPENTANOVA I, DOSTAL K, SPEAR ML, LEEF K, ASH M, SPTIZER AR, FUNANAGE VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development?. *Pediatrics* 1997; 100: e1.
39. SEÑARIS R, GARCIA-CABALLERO, CASABIELL X, GALLEGO R, CASTRO R, CONSIDINE RV, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4504.
40. CHUA SC JR, WHITE DW, WU-PENG XS. Phenotype of fatty due to Gln26pro mutation in the leptin receptor (*Lepr*). *Diabetes* 1996; 45: 1141-1143.
41. LEE G-H, PROENCA R, MONTEZ JM, CARROLL CM , DARVISHZADEH JG, LEE JL, FRIEDMAN JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 15 FEB 1996; 379: 632-635
42. CHUNG WK, POWER-KEHOE L, CHUA M, LEIBEL RL. Mapping of the ob receptor to 1 pin a region of nonconserved gene order from mouse and rat to human. *Genome Res* 1996; 6: 431-438.
43. CONSIDINE RV, CONSIDINE EL, WILLIAMS ChJ, HYDE TM, CARO JF. The hypothalamic leptin receptor in humans. Identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes*; 19, JULY 1996: 992-994
44. ERICKSON JC, CLEGE KE, PALMITER RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking NPY. *Nature*. 30 May 1996; 381: 414-518.
45. STEPHENS TW. Life without NPY. *Nature*. 30 May 1996; 381: 377-378.

46. O' SHEA D, MORGAN DGA, MEERAN K, EDWARDS CMB, TURTON MD, CHOI SJ, HEATH MM, GUNN I , TAYLOR GM, HOWARD JK, BLOOM CI, SMALL CJ, HADDO O, MA JJ, CALLINAN W, SMITH DM, GHATEI MA , BLOOM SR. NPY induced feeding in the rats is mediated by a novel receptor. *Endocrinology*. 1997; 138 (1): 196-202.

47. STEPHENS TW, BASINSKI M , BRISTOW PK, BUEVALLESKEY JM, BURGETT SG, CRAFT L, HALE J, HOFFMAN J, HSIUNG HM, KRIAUCIUNAS A, MaCKELLAR W, ROSTECK PR, SCHONER B, SMITH D, TINSLEY FC, ZHANG XY, HELMAN M. The role of NPY in the antiobesity action of the obeses gene product. *Nature*. 12 October 1995; 377: 530-531.

48. . WANG Q, BING C, AL-BARAZANJI K, MOSSAKOWASKA DE, WANGA XM , MCBAY DL, NEVILLE WA, TADDAYON M, PICKVANCE L, DRYDEN S, THOMAS MEA, MCHALE MT, GLOYER IS, WILSON S, BUCKINGHAM R, ARCH JRS, TRAYHURN P, WILLIAMS G. Interactions between leptin and hypothalamic NPY neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes*. 1997; 46: 335-341.

49. ERICKSON JC, HOLLOPETER G, PALMITER RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of NPY. *Science*. 6 December 1996; 274: 1704-1707.

50. ROHNER-JEAN RENAUD F, CUSIN I, SAINSBURY A, ZAKRZEWSKA KE, JENA RENAUD B. The loop system between NPY and leptin in normal and obese rodents. *Horm Met Res*. 1996 (28): 642-648.

51. MERCER J G, MOAR KM, RAYNER DV, TRAYHURN P, HOGGARD N. Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypothalamus of leptin-treated obese (ob/ob) and cold-exposed lean mice. *FEBS Letters*. 1997; 402: 185-188.

52. COSTA A, POMA A, MARTIGNONI E, NAPPI G, UR E, GROSSAMN A. Stimulation of corticotrophin-releasing hormone release by the obese (ob) gene product, leptin from hypothalamic explants. *Neuroreport*. 24 March 1997; 8 (5): 1131-1134.
53. SCHWARTZ MW, SEELEY RJ, CAMPFIELD LA, BURN P, BASKIN DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996 ; 98 (5) :1101-1106
- 54.SAKATA T, YOSHIMATSU H. Hypothalamic neuronal histamine: implications of homeostatic maintenance in its control of energy metabolism. *Nutrition* 1997; 13: 403-411.
55. YOSHIMATSU H, MACHIDORI H, DOI T, KUROKAWA M, OOKUMA K, KANG M, SAKATA T. Abnormalities in obese Zucker's: defective control of histaminergic functions. *Physiol Behav* 1992; 54: 487-491.
56. BUGAJSKI J, JANUSZ. Lipolytic response induced by intracerebroventricular administration of histamine in the rat. *Agents Actions* 1981; 11: 147-150.
57. HAVEL PJ, KASIM-KARAKAS S, MUELLER W, JOHNSON PR, GINGERICH RL, STERN JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4406-4413.
- 58 KLEIN S, COPPACK SW, MOHAMED-ALI V, LANDT M. Adipose tissue leptin production and plasma kinetics in humans, *Diabetes* 1996; 45: 987-987.
- 59 GIRARD J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance?. *Diabetes Metab* 1997; Suppl 3:16-24.
- 60 MURAKAMI T, LIDA M, SHIMA K. Dexamethasone regulates obese gene expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214:1260-1267.

- 61 BODEN G, CHEN X, MOZZOLI, RYAN I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J of Cl End and met.*1996; 81 (9): 3419-3423
- 62 COHEN B, NOVICH D, RUBINSTEIN M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274:1185-1188.
- 63 KOLACZYNSKI JW, NYCE MR, CONSIDINE RV. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699-701.
- 64 RENTSCH J, CHIESI M. Regulation of ob gen mRNA leves in cultured adipocytes. *FEBS Lett* 1996; 379:55-59.
- 65 KOLACZYNSKI JW, GOLDSTEIN BJ, CONSIDINE RV. Dexamethasone, ob gene, and leptin in humans: effect of exogenous hyperinsulinemia. *Journal of Cl End and Met* .1997;82 (11): 3895-3897
- 66 MARTINEZ MURADO P, PABLOS VELASCO P.L Nuevas perspectivas en obesidad. *Revista Clinica Española.*1997; 157(5) 1997: 303-305
- 67 GIACOBINO JP. Role of the B3 adrenoceptor in the control of leptin expression. *Horm Metab Res.*1996; 28: 633-637
68. KOSAKI A, YAMADA K, KUZUYA H. Reduced expression of the leptin gene (ob) by catecholamine through a Gs protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes.* 1996. 45 Dec: 1744-1749
- 69 HUBE F, LIETZ U, IGEL M, JENSEN PB, TORNQVIST H, JOOST HG, HAUNER H. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Met Res.*1996; 28: 690-693
70. MEYERS DS, SKWISH S, DICKINSON KEJ, KIENZLE B, ARBEEENY CM. B3-Adrenergic receptor-mediated lipolysis and oxygen consumption in brown adipocytes from cynomolgus monkeys. *J of CL.En and Met.* 1997; 82 (2): 395-401

71. REVELLI J-P, PREITNER F, SAMEC S, MUNIESA P, KUEHNE F, BOSSO, VASSALILI J-D, DULLOO A, SEYDOUX J, GIABOCINO J-P, HUARTE J, ODY C. Targeted gene disruption reveals a leptin-independent role for the mouse B3 adrenoceptor in the regulation of body composition. *J Clin Invest.* 1997; 100 (5):1098-1106
72. YOSHIDA T, MONKAWA T, HAYASHI M, SARUTA T. Regulation of expression of leptin m-RNA and secretion of leptin by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical research communications.* 1997;232: 822-826
73. BARTHEL A, KOHN AD, LUO Y, ROTH RA. A constitutively active version of the Ser/Thr kinase AKT induces production of the ob gene product, leptin, in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology.* 1997;138 (8) 3559-3562.
74. BARR VA, MALIDE D, ZARNOWSKI MH, TAYLOR SI, CUSHMAN SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology.* 1997; 138 (10):4463-4472
75. OGAWA Y, MASUZAKI H, HOSODA K ET AL. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpression leptin. *Diabetes* 1999; 48: 1822-1829.
76. SIEGRIST-KAISER CA, PAULI V, JUGE-AUBRY CE, BOSS O, PERNIN A, CHIN WW, CUSIN I, ROHNER-JEANRENAUD F, BURGER AG, ZAPF J, MEIER CA. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest.* 1997; 100 (11 DECEMBER): 2858-2864
77. 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 (2): 847-850
78. BARASH IA, CHEUNG CC, WEIGLE DS, REN H, KABIGTING EB, KUIJPER JL, CLIFTON DK, STEINER RA. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology.* 1996; 137 (7): 3144-3147

- 79 MOUNZIH K, LU R, CHEHAB FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology*. 1997; 138 (3): 1190-1193
80. CHEHAB FF, MOUNZIH K, LU R, LIM ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*. 1997; 275 (3january) : 88-90
- 81 WADE GN, LEMPICKI RL, PANICKER AK, FRISBEE RM, BLAUSTEIN JD. Leptin facilitates and inhibits sexual behavior in female hamsters. *The American Physiological society*. 1997: R1354-R1358
- 82 SPICES LJ, FRANCISCO CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*. 1997 ;138 (8): 3374-3379
83. HAVEL PJ, KASIM-KARAKAS S, DUBUC GR, MUELLER W, PHINNEY SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Medicine*. 1996; 2: 949-950
84. SAAD MF, DAMANI S, GINGERICH RL, RIAD-GABRIEL MG, KHAN A, BOYADJIAN R, JINAGOUDA SD, EL-TAWIL K, RUDE RK, KAMDAR V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J of Clin End and met*. 1997; 82 (2): 579-584.
85. MONTAGUE CT, PRINS JB, SANDERS L, DIGBY JE, O'RAHILLY S. Depot-and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 1997 (46): 342-347.
86. SPICER LJ, FRANCISCO CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*. 1997; 138 (8): 3374-3379
87. POMBO M, HERRERA-JUSTINIANO E, CONSIDINE RV, HERMIDA RC, GALVEZ MJ, MARTIN T, BARREIRO J, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Nocturnal rise of leptin in normal prepubertal and pubertal children and in patients with perinatal stalk-transection syndrome. *J. of Clin En and Met* . 1997 ; 82 (8): 2751-2754

88. BEHRE HM, SIMONI M, NIESCHLAG E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clinical Endocrinology*.1997; 47: 237-240
- 89 JOCKENHÖVEL F, BLUM WF, FOGEL E, ENGLARO P, MÜLLER-WIELAND D, REINWEIN D, RASCHER w, KRONE W. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J of Clin En and met*.1997; 82 (8): 2510-2513
- 90 ELBERS JM, ASSCHEMAN H, SEIDELL JC, FRÖLICH M, MEINDERS E, GOOREN LJG. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals.*J of Clin en and metab*.1997; 82 (10): 3267-3270
91. WIESNER G, VAZ M, COLLIER G ET AL. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 2270-2274.
92. IRMANMANESH A, LZARRALDE G, VELDHUIS JD. Age an relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1081-1088.
93. VELDHUIS JD, LIEM A-Y, SOUTH S ET AL. Differential impact of age,sex steroid hormones, and obesity on basal vs.pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3209-3222.
94. CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Interaction between body composition, leptin an growth hormone status. *Baillier's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:297-314.
95. DAMJANOVIC SS, PETAKOV MS, RAICEVIC S ET AL. Serum leptin levels in patients with acromegaly before an after correction of hypersomatropism by trans-sphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:147-154.

96. GONG DW, HE Y, KARASM, REITMAN M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta 3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997; 272:24129-24132.
97. CONSIDINE RV, NYCE MR, KOLACZYNSKI JW ET AL. Dexamethasone stimulates leptin release from human adipocytes: unexpected inhibition by insulin. *J Cell Biochem* 1997;65:254-258.
98. MURAKAMI T, LIDA IM, SHIMA K. Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 214:1260-1267.
99. WABITSCH M, JENSEN PB, BLUM WF ET AL. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes.* 1996; 45:1435-1438.
100. DUCY P, AMLING M, TAKEDA S, PRIERMEL M, SCHILLING AF, BEIL FET ET AL. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197-207.
101. CHENG JT, LIU IM, CHI TCH ET AL. Role of adenosine in insulin-stimulated release from isolated white adipocytes of wistar rats. *Diabetes* 2000; 49: 20-24.
102. KOLACZYNSKI JW, NYCE MR, CONSIDINE RV ET AL. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45:699-701.
103. MALMSTRÖM R, TASKINEN MR, KARONEN SL ET AL. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39:993-996.
104. PERALDI P, SPEIGELMAN B. TNF-alfa and insulin resistance: summary and future prospects. *Moll Cell Biochem.* 1998; 182: 169-175.

105. FERNANDEZ-REAL JM, VENDRELL J, RICART W ET AL. Polymorphism of the tumor necrosis factor alpha receptor 3 gene is associated with obesity; leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2000; 23:831-837.
106. JOHNSTON FE, MOLINA RM, GALLBRAITH MA, FRISCH RE, REVELLE R, COOK S. Height, weight and age at menarche and the "critical weight" hypothesis. *Science*. 1971; 174: 1148-1149.
107. CHEHAB FF, MOUNZIH K, LU R, LIM ME. Onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*. 1997. 275:88-90.
108. MOUNZIH K, LU R, CHEHAB FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology*. 1997; 138 (3): 1190-1193.
109. AHIMA RS, DUSHAY J, FLIER SN, PRABAKARAN D, FLIER JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* .1997; 99 (3): 391-395.
110. BLUM WF, ENGLARO P, HANISTCH S, JULL A, HESTEL NT, MÜLLER J, SKAKKEBAEK NE, HEIMAN ML, BIRKETT M, ATTANASIO AM, KIESS W, RASCHER W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol and Metab*. 1997 82 (9): 2904-2910.
111. GARCIA-MAYOR RV, ANDRADE MA, RIOS M, LAGE M, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol and Metab*. 1997; 82: 2849-2855
112. CLAYTON PE, GILL MS, HALL CM, TILLMAN V, WHATMORE AJ, PRICE DA. Serum leptin trough childhood and adolescence. *Clinical Endocrinology*. 1997; 46: 727-733.

113. MANTZOROS CS, FLIER JS, ROGOL AD. A longitudinal assesment of hormonal physical alterations during normal puberty in boys V: Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrin and Metab.* 1997; 82 (4): 1066-1070.
- 114 CAPRIO S, TAMBOSLANE WV, SILVER D. Hyperleptinemia: an early supression on serum leptin sign fo juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol.* 271:E626-E630.
115. PALMERT MR, RADOVICK S, BOEPPLE PA. Leptin levels in children with central precocius puberty. *J of Clinical Endocrin and Metab.* 1998; 83 (7): 2260-2265.
116. LEE PA. Physiology of puberty. In Becker KL ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*; 2nd ed. Philadelphia: Lippincott: 822-830.
117. SINHA MK, OHANNESIAN JP, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS, STEPHENS TW, MAGOSIN S, MARCO C, CARO JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent-diabetes mellitus subjects. *J.Clin Invest.* 1996; 97 (5): 1344-1347.
118. CARLSSON B, ANKARBERG C, ROSBERG S, NORJAVAARA, ALBERTSSON-WIKLAND K, CARLSSON LMS. Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. *Arch of Dis Child.* 1997 (77): 396-400.
119. HARTMMAN BW, WAGENBICHLER P, SÖREGI G. Maternal and umbilical-cord serum leptin concentrations in normal, full-term pregnancies. *New England J of Med* 1997 . Sep 18 (337) 12: 863.
120. HALLAND IB, RESELAND JE, SANGSTAD O, BREVNON C. Leptin levels in pregnant woman and newborn infants: Gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics.* 101 (3) March 1998: 429-432.

121. MANTZOROS CS, VARVARIGOLL A, KAKLAMANI VG, BERASTIN G, FLIER JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J of Clin Endocrinology and Metab.* 1997. 82 (9) : 2856-2861.
122. HARIGAYA A, NAGASHIMA K, NAKO Y, MORIKAWA A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J of Endocrin and Metab* 1997 82 (10): 3281-3284.
123. KOISTINEN HA, KOLVISTOVA, ANDERSSON S, KARONEN SL, KONTULA K, OSANEN L, TERAMO KA. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *Journal of Clinical Endocrin and Metab.* 1997. 82 (10): 3328-3330.
- 124 HARCHINI G, FRIED G, ÖSTLUND E, HAGENÄN L. Plasma leptin in infants: Relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998 Marzo. 101 (3): 492-432.
- 125 SEÑARIS R, GARCIA-CABALLERO T, CASABIELL X, GALLEGO R, GASTRO R, CONSIDINE RV, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology.* 1997 138 (10): 4501-4504.
126. BUTTE NF, HOPKINSON JM, NICOLSON MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J of Cl Endocrin and Metab* 1997 82 (2): 585-589.
127. HASSSINK SG, de LANCEY E, SHESLOW DV, SMITH-KIRWIN SM, O'CONNOR D, CONSIDINE RV, OPENTANOVA I, DOSTAL K, SPEER ML, LEEF K, ASH M, SPITZER AR, FUNANAGA VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development. *Pediatrics.* (electronic abstracts) e1 : 24.
128. JAQUET D, LEGER J, LEVY-MARCHAL C, ORLY J-F, CZERNICHOW.P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *Journal of Endocrinol and Metab.* 1998. 83 (4): 1243-1246.

129. STOCK SM, BREMME K.A. Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women. *Metabolism* 1998, 7 July (47): 840-843.
130. SWARDLOFF RS, BATT RA, BRAY GA. Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 98: 1359-1364.
131. KOLACYZNSKI JW, NYCE MR, CONSIDINE RV. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996, 45: 669-701.
132. HAFFNER SM, STERN MP, MIETTINEN H, WEI M, GINGERICH et al. Leptin concentrations in diabetic and non-diabetic mexican-americans. *Diabetes*. 1996; 45: 822-824.
133. DAGOGO-JACK S, FANELLI C, PARAMORE D, BROTHERS J, LANDT M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-698.
134. GROSS GA, SOLENBERGER T, PHILPOTT T, HOLCOMB W, LADNT M. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and non diabetic mothers. *American Journal of perinatology*. 1998. (15): 243-247.+
135. SATOH N, OGAWA Y, KATSUURA G, TSUJI T, MASUZAKI H, HIRAOKA J, OKAZAKI T, TAMAKI M, HAYASE M, YOSHIMASA Y, NISHI S, HOSODA K, NAKAO K. Patophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats: evidence for loss of its satiety in VMH-lesioned rats. *Endocrinology*; 138 (3): 947-954.
136. ELMQUIST JK, AHIMA RS, MARATOS-FLIER E, FLIER JS, SAPER CB. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology*; 138 (2): 839-842.
137. CAMPFIELD LA, SMITH FJ, GUISEZ Y, DEVOS R, BURN P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995; 269 (28 July): 546-549.

138. HWA JJ, GHIBAUDI L, COMPTON D, FAWZI AB, STRADER CD. Intracerebroventricular injection of leptin increases thermogenesis and mobilizes fat metabolism in ob/ob mice. *Horm Met Res.* 1996; 28: 659-663.
139. CUSIN I, ROHNER-JEANRENAUD F, STRICKER-KRONGRAD A, JEANRENAUD B. Injection of leptin in genetically obese fa/fa rats. Reduced sensitivity compared with lean animals. *Diabetes.* 1996; 45 (10):1446-1450.
140. SEELEY RJ, VAN DIJK G, CAMPFIELD LA, SMITH FJ, BURN P, NELLIGAN JA, BELL SM, BASKIN DG, WOODS SC, SCHWARTZ. Intraventricular leptin reduces food intake and body weight of lean rats but not obese Zucker rats. *Horm Met Res.* 1996; 28: 664-668.
141. CHEN G, KOYAMA K, YUAN X, LEE Y, ZHOU Y-T, O'DOHERTY R, NEWGARD CB, UNGER RH. Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93 (12): 14795-14799.
142. SATOH N, OGAWA Y, KATSUURA G, HAYASE M, TSUJI T, IAMAGAWA K, YOSHIMASA Y, NISHI S, HOSODA K, NAKAO K. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. *Neurosci. Lett.* 1997; 224: 149-152.
143. MALVEHY J, FONTAN F, IGLESIAS J, PEREZ-PORCUNA XM, ESPIGOL D, ANGON D, DIOGENE E, VIDAL X. Relación entre el peso del nacimiento y la edad gestacional en una población infantil de recién nacidos del Hospital Maternal Vall d'Hebrón. *An Es Ped.* 1998; 28: 497-502.
144. WIDDOWSON PS, UPTON R, BUCKINGHAM R, ARCH J, WILLIAMS G. Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes.* 1997; 46 (11): 1782-1785.
145. DUNBAR JC, HU Y, LU H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997; 46 (12): 2040-2043.

146. HALAAS JL, BOOZER C, BLAIR-WEST J, FIDAHUESIN N, DENTON DA, FRIEDMAN JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94 (8): 8878-8883.
147. FAWZI AB, ZHANG H, VAN HECK m, GRAZIANO MP. Purification of milligram quantities of human leptin from recombinant e.coli. *Horm Met Res.*1996; 28: 694-697.
148. HARRIS RBS, ZHOU J, REDMANN SM, SMAGIN GN, SMITH SR, RODGERS E, ZACHWIEJA JJ. A leptin dose-response study in obese (ob/ob) and lean (+/?) mice. *Endocrinology*; 139 (1): 8-18.
149. CHEUNG CC, CLIFTON DK, STEINER RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology.* 1997; 138 (10): 4489-4492.
150. THORNTON JE, CHEUNG CC, CLIFTON DK, STEINER RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology.*1997 ; 138 (11): 5063-5066.
- 151 BOSTON BA, BLAYDON KM, VARNERIN JM ,CONE RD. Independent and additive effects of central POMC and leptin pathways on murine obesity. *Science.* 1997; 278 (28NOV): 1641-1644.
152. SEELEY RJ, YAGALOFF KA, FISHER SL, BURN P. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature.* 1997; 390 (27 Nov):349.
- 153 IGEL M, BECKER W, HERBERG L, JOOST H-G. Hyperleptinemia, leptin resistance, and polymorphic leptin receptor in the new zealand obese mouse. *Endocrinology.*1997; 138 (10): 4234-4239.
- 154 LEMBERTAS AV, PÉRUSSE L, CHAGNON YC, FISLER JS, WARDEN CH, PURCELL-HUYNH DA, DIONNE FT, GAGNON J, NADEAU A, LUSIS AJ, BOUCHARD C. Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 20q. *J Clin Invest.*1997; 100 (5 sep):1240-1247.

155. SCHWARTZ MW, PESKING E, RASKIND M, BOYKO EJ, PORTE D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med.* 1996; 2 (5 may): 589-593.

156. ROHNER-JEANREANUD F, JEAN-RENAUD B. Obesity, leptin and the brain. *The New Engl J.* 1 Feb 1996: 324-325.

157. CONSIDINE RV, MADHUR KS, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR, OHANNESIAN JP, MARCO CC, McKEE LJ, BAUER TL, CARO JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New Engl Jour of Med.* 1996; 334 (5): 292-325.

158. CARO JF, KOLACZYNSKI JW, NYCE MR, OHANNESIAN JP, OPENTANOVA I, GOLDAMN WH, LYNN RB, ZHANG P-L, SINHA MK, CONSIDINE RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet.* 1996; 348 (20JULY): 159-161.

159. AKAHASHI M, FUNAHASHI T, SHIMOMURA I, MIYAOKA K, MATSUZAWA Y. Plasma leptin and body fat distribution. *Horm Met Res.* 1996; 28: 751-752.

160. DAGOGO-JACK S, FANELLI C, PARAMORE D, BROTHERS J, LANDT M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes.* 1996; 45: 695-698.

161. ZIMMET P, HODGE A, NICOLSON M, STATEN M, DE COURTEN M, MOORE J, MORAWIECKI A, LUBINA J, COLLIER G, ALBERTI G, DOWSE G. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in western samoans: cross sectional study. *BMJ.* 1996 (19 OCT) : 965-969.

162. LUBCHENCO L.O, HANSMAN C, BOYD E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966; 37: 403-408.

163. CLAPHAM JC, SMITH SA, MOORE GBT, HUGHES MG, AZAM H, SCOTT A, JUNG RT. Plasma leptin concentrations and ob gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinemia in lean and obese humans. *International Journal of Obesity*. 1997; 21:179-183.

164. CONSIDINE RV, CONSIDINE EL, WILLIAMS CJ, NYCE MR, MAGOSIN SA, BAUER TL, ROSATO EL, COLBERG J, CARO JF. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *Journal of Clin Invest*. 1995; 5 (6): 2986-2988.

165. BRAY MS, BOERWINKLE E, HANIS CL. Ob gene not linked to human obesity in Mexican American affected sib pairs from Starr County, Texas. *Hum Genet*. 1996; 98: 590-595.

166. MAFFEI M, STOFFELL M, BARONE M, MOON B, DAMMERMAN M, RAVUSSIN E, BODARDUS C, LUDWIG DS, FLIER JS, TALLEY M, AUERBACH S, FRIEDMAN JM. Absence of mutations in the human ob gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes*. 1996; 45(5): 680-682.

167. ROCHE C, BOUTIN P, DINA C, GYAPAY G, BASDEVANT A, HAGER J, GUY-GRAND B, CLÉMENT K, FROGUEL P. Genetic studies of NPY and NPY receptors Y1 and Y5 regions in morbid obesity. *Diabetologia*. 1997; 40 : 671-675.

168. ECHWALD SM, SORENSEN TD, SORENSEN TIA, TYBJAERGHANSEN A, ANDERSEN T, CHUNG WK, LEIBEL RL, PEDERSEN O. Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset obesity. *Biochemical and Biophysical Res Comm*. 1997; 233: 248-252.

169. COMUZZIE AG, HIXSON JE, ALMASY L, MITCHELL BD, MAHANEY MC, DYER TD, STERN MP, MacCLUER JW, BLANGERO J. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nature Genetics*. 1997; 15(3): 273-275.

170. NAGASE T, AOKI A, YAMAMOTO M, YASUDA H, KADO S, NISHIKAWA M, KUGAL N, AKATSU T, NAGATA N. Lack of association between the Trp64Arg mutation in the B3 adrenergic receptor gene and obesity in Japanese men: a longitudinal analysis. *J of Clin End and Met.* 1997; 82 (4): 1284-1287.

171. MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP, SOOS MA, RAU H, WAREHAM NJ, SEWTER CP, DIGBY JE, MOHAMMED SH, HURST JA, CHEETHAM CH, EARLEY AR, BARNETT AH, PRINS JB, O' RAHILLY S. Congenital leptin deficiency is associated with severe-early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997; 387 (26 JUNE): 903-908.

172. WEIGLE AS, YANTER SL, KUIPJR JL, LEONETI DL, BOJLCO EJ, FUJIMOTO WY. Effect of regional fat distribution and Prader-Willi syndrome on plasma leptin levels. *J of Cl End and Met.* 1997; 82 (2): 566-570.

173. PETROBELLI A, ALLISON D, FAITH M, BECCARIA L, BOSIO L, CHICONELLO G, CAMPFIELD A, HAYSMFIELD SB. Relationship of adiposity to plasma leptin levels. *Obes Research.* 1998; 6 (3 May): 196-201.

174. LINDGRAS AC, MARCUS C, SKWIRUT L, ELIMAN A, HAGENÄS L, SCHELLING M, ANURET M, LÖNNQVIST F. Increased leptin messenger RNA and serum leptin levels in children with Prader-Willi syndrome and non syndromal obesity. *Ped Res.* 1997; 42 (5): 593-596.

175. WABITSCH M, BLUM WF, MUCHE R, BRAUM M, HUBE F, RASCHER W, HEINZE E, TALLER W, HAUNER H. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest.* 1997; 100 (4): 808-813.

176. KIESS W, ENGLARO P, HANITSCH S, RASCHER W, ATTANASIO A, BLUM WF. High leptin concentration in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone. *Horm Met Res.* 1996; 28: 708-710.

177. PELLEYMOUNTER MA, CULLEN MJ, BAKER MB, HECHT R, WINTERS D, BOONE T, COLLINS F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995; 269 (28JULY): 540-543.

178. HWA JJ, FAWZI AB, GRAZIANO MP, GHIBAUDI L, WILLIAMS P, VAN HECK M, DAVIS H, RUDINSKI M, SYBERTZ E, STRADER CD. Leptin increases energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in ob/ob mice. *The American Physiological society*.1997: 1204-1209.

179. COLLINS S, DANIEL KW, PETRO AE, SURWIT RS. Strain-specific response to B3 adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice. *Endocrinology*. 1997; 138 (1): 405-413.

180. ZACHWIEJA JJ, HENDRY SL, SMITH SR, HARRIS RBS. Voluntary wheelrunning decreases adipose tissue mass and expression of leptin mRNA in osborne-mendel rats. *Diabetes*.1997; 46 (7): 1159- 1166.

181.SALBE AD, NICOLSON M, ROUVSSIN E. Total energy expenditure and the levels of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *The Journal of Clinical Inves*. 1997; 99 (4 Feb): 592-595.

182. ROSENBAUM M, NICOLSON M, HIRSCH J, MURPHY E, CHU F, LEIBEL RL. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (11): 3647-3654.

183 HICKEY MS, HOUMARD JA, CONSIDINE RV, TYNDALL GL, MIDGETTE JB, GAVIGAN KE, WEIDNER ML, McCAMMON MR, ISRAEL RG, CARO JF. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *American J physiol* 1997: E562-E566.

184. KENNEDY A, GETTYS TW, WATSON P, WALLACE P, GANAWAY E, PAN Q, GARVEY WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. . *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (4):1293-1300.

185. RACETTE SB, COPPACK SW, LANDT M, KLEIN S. Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (7):2275-2277.

186. LEAL-CERRO A, GARCIA-LUNA P, ASTORGA R, PAREJO J, PEIRO R, DIEGUEZ C, CASANUEVA F. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after marathon run. . *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83 (7): 2376-2379.

187. OSTLUND RE, 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 (11): 3909-3913.

188. HAVEL PJ, KASIM-KARAVA S, MUELLER W, JOHNSON PR, GINGERICH RL, STERN JS. Relation-ship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12): 4406-4413.

189. SCHOLZ GH, ENGLARO P, THIELE I, SXHOLZ M, KLUSMANN T, KELLNER K, RASCHER W, BLUM WF. Dissociation of serum leptin concentration and body fat content during long term dietary intervention in obese individuals. *Horm Met Res* 1996; 28: 718-723.

190. BODEN G, CHEN X, MOZZOLI, RYAN I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (9): 3419-3423.

191. SEGAL KR, LANDT M, KLEIN S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45 (7): 988-991.

192. SORENSEN T I , ECHWALD SM, HOLM JC. Leptin in obesity. *BMJ* 1996; 313 (SAT.19 OCT): 953-954.

193. KOLACZYNSKI JW, CONSIDINE RV, OHANNESIAN J, MARCO C, OPENTTANOVA I, NYCE MR, MYINT M, CARO JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996; 45 (11): 1511-1515.

- 194 JENKINS AB, MARKOVIC TP, FLEURY A, CAMPBELL LV. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1997; 40: 348-351.
195. NISKANEN LK, HAFFNER S, KARHUNEN LJ, TURPEINEN AK, MIETTINEN H, UUSITIUPA MIJ. Serum leptin in obesity is related to gender and body fat topography but does not predict successful weight loss. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 61-67.
196. LARKIN M. Low leptin concentrations linked to weight gain. *THE LANCET* 1997; 349 (1 Feb) : 332.
- 197 GELDSZUS R, MAYR B, HORN R, GEISTHÖVEL f, vON ZUR MÜHLEN A, BRABANT G. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur J Endocrinol* 1996 ;135: 659-662
198. KORBONITS M, TRAINER PJ, LITTLE JA, EDWARDS R, KOPELMAN PG, BESSER GM, SVEC F, GROSSMAN AB. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal-activity. *Clin Endocrinol* 1997;46: 751-757.
199. WEIGLE DS, DUELL PB, CONNOR WE, STEINER RA, SOULES MR, KUIJPER JL. Effect of fasting, refeeding and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (2): 561-565.
200. MIELL JP, ENGLARO P, BLUM WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal subjects. *Horm Met Res* 1996 (28): 704-707.
201. BERNEIS K, VOSMEER S, KELLER U. Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur J of Endocrinol* 1996; 135: 663-665.
202. BORNSTEIN ST, UHLMANN K, HAIDAN A, EHRHART-BORNSTEIN M, SCHERBAUM WA. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997; 46 (7): 1235-1238.

203. VAN DIJK G, DONAHEY JCK, THIELE TE, SCHEURINK AJW, STEFFENS AB, WILKINSON CW, TENEBBAUM R, CAMPFIELD LA, BURN P, SEELEY RJ, WOODS SC. Central leptin stimulates corticosterone secretion at the onset of the dark phase. *Diabetes*. 1997; 46 (11):
204. DAGOGO-JACK S, SELKE G, MELSON AK, NEWCOMER JW. Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82 (10): 3230-3233.
- 205 HEIMAN ML, AHIMA RS, CRAFT LS, SCHONER B, STEPHENS TW, FLIER JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997; 138 (9): 3859-3863.
- 206 LEAL-CERRO A, CONSIDINE RV, PEINO R, VENEGAS E, ASTORGA A, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Horm Met Res* 1996; 28: 711-713.
207. MASUZAKI H, OGAWA Y, HOSODA K, MIYAWAKI T, HANAOKA I, HIRAOKA J, YASUNO A, NISHIMURA H, YOSHIMASA Y, NISHI S, NAKAO K. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82 (8): 2542-2546.
208. CIZZA G, LOTSIKAS AJ, LICINIO J, GOLD PW, CHROUSOS G. Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing's disease shortly after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82 (8): 2747-2750.
209. GRUNFELD C, ZHAO C, FULLER J, POLLOCK A, MOSER A, FRIEDMAN J, FEINGOLD KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the OB gene product, in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest*. 1996; 97 (9) 1996:2152-2157.
210. MANTZOROS CS, MOSCHOS S, AVRAMOPOULOS I, KAKLAMANI V, LIOLIOS A, DOUGLERAKIS DE, GRIVEAS I, KATSILAMBROS, FLIER JS. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82 (10): 3408-3413

211. SIMONS JP, FHA, SCHOLS A, MWJ, CAMPFIELD LA, WOUTERS EFM, ARIS WH. Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. *Clinical Sci* 1997; 93: 273-277
212. STRATTON RJ, DEWIT O, CROWE E, JENNINGS G, VILLAR RN, ELIA M. Plasma leptin, energy intake and hunger following total hip replacement surgery. *Clinical Sci* 1997; 93: 113-117
213. JENIK JE, CURTI BD, CONSIDINE RV, ROGER HC, POWERS GC, ALVORD GW, SMITH JW, GAUSE BL, KOPP WC. Interleukin 1 alfa increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82 (9): 3084-3086.
214. GRINSPOON S, GULICK T, ASKARI H, LANDT M, KEE K, ANDERSON E, ZHONGMIN M, VIGNATI L, BOWSHER R, HERZOG D, KLIBANSKI A. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Met* 1996; 81 (11): 3861-3863.
215. LAUGHLIN GA, YEN JSC. Hypoleptinemia in normal athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82 (1): 318-321.
216. HERPETZ S, BLUM WF, WAGNER R, RITTER C, ENGLARO P, SENF W, HEBREHAND J. Plasma concentrations of leptin in a bulimic patient. *J Clin Endocrinol*. 1998: 460-463.
217. SCHUBRING C, KIESS W, ENGLARO P, RASCHER W, BLUM W. Leptin concentrations in amniotic fluid venous and arterial cord blood and maternal serum: high leptin synthesis in the fetus and inverse correlation with placental weight. *J Ped* 1996 (155): 830.
218. ROGOL AD. Leptin and puberty. *J of Endocrinol and Metab*. 1998; 83(4): 1089-1090
219. MATKOVIC V, ILICH JZ, SKUGOR M, BADENHOP NE, GOEL P, CLAIRMONT A, KLISOVIC D, NAHHAS RW, LANDOLL JD. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-1070

220. ELLIS JK, NICOLSON M. Leptin levels and body fatness in children: Effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Ped Res* 1995;42: 484-488.
221. YU WH, KIMURA M, WALCZAWSICA A et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci*.1997;94:1023-1028.
222. SUN C, YU C, WANG S. Study on the effects of leptini on puberty development in children. *Zhongua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2001.Sep; 35 (5): 293-296.
- 223 YANG SW, KIM SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *J Pediatr Endocrinol Metab*.2000. Mar;13(3): 289-296.
224. VARVARIGOU A, MANTZOROS CS, BERATIS NG.Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol*. 1999- Feb;50 (2): 177-183.
225. SHEKHAVRET PS, GARLAND JS, AEX C, SASIDHARAN P, MICK G, McCORMICK KL.Cord blood and postnatal serum leptin and its relationship to steroid use and growth in sick preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Nov-Dece;13(9): 1571-1576.
226. PC Ng, LAMB CWK, LEE CH, WONG GWK, FOK TF, CHAN IHS, MA KL, WONG E.Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* .Nov.2000; 83: F198-F202.
227. SCHUBRING C, ENGLARO P, SIEBLER T, BLUM WF, DAMIRAKCA T, KRATZSCH J, KIESS W. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfold, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 1998;50 (5): 276-283.
228. BEN X, QIN Y, WU S, ZHANG W, CAI W. Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development. *Chin Med J (Engl)*. 2001. Jun; 114 (6):636-639.

229. LEPERCQ J, CHELLIU JC, GUERRE-MILLO M, CAUZCAC M, VIDAL H. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001.Jun;86(6):2409-2413.
230. SCHULZ S, HAVEL C, WEISE W. Hormonal regulation of neonatal weight: placental leptin and leptin receptors. *B JOG* 2000. Dec; 103 (12): 1486-1491.
231. HYTINANTTI T, KORISTINEN HA, KOIVISTOV A, KARONEN SL, ANDERSSON S. Changes in leptin concentration during the early postnatal period: adjustment to extrauterine life ?. *Pediatr Res.* 1999. Feb; 45 (2): 197-201.
232. NG PC, LAM CW, LEE CH, WUNG GW, FOK TF, WONG E, CHAN H, MA KC.Changes of leptin and metabolic hormone in preterm infants: a longitudinal study in early postnatal life. *Clin Endocrinol (Ox)* 2001. May; 54 (5): 673-680.
233. KAUTZKY-WILLER A, PACINI G, TURA A, BIEGLMEGER C, SCNEIDER B, LUDVIK BN, PROGER R, WALDHAUL W. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia.* 2001. Feb; 44 (2): 164-172.
234. NG PC, LAM CW, LEE CH, WONG GW, FOK TF, WONG E, MAK C, CHAN IC. Leptin and metabolic hormones in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000. Nov; 83 (3): F193-F197.
235. ORBAK Z, COKER M, DARCAN S, GOKSEN D. Association between serum leptin and anthropometric parameters at birth and at 15 th days of life in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001. Feb; 14(2): 185-192.
236. CHRISTOU H, CANNERS JM, ZIOTOPOULOU M, HATZIDAKIS V, PAPATHANASSOGLU E, RINGER SA, MANTZOROS CS. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. Feb; 86 (2): 935-938.

237. MATSUDA J, YOKOTA I, LIDE M, MURAKAMI T, NAITO E, ITO M, SHIMA K, KURODA Y. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1642-1644.
238. HEYMSFIELD SB, GREENBERG AS, FUJIOKA K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA*. 1999;282: 1568-1575.
239. SADAF FAROOQI I, JEBB S, LANGMACK G, LAWRENCE E, CHEETMAN C et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *The New Engl Jour of Medicine*. 1999. Sep 16; 341 (12): 879-884.
240. HENDRICKS CH. Patterns of fetal and placental growth: the second half of normal pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1964; 24 (3): 358.
241. HERNANDEZ M, CASTELLET J, NARVAIZA JL, RINCON JM, RUIZ E, SANCHEZ A, SOBRADILLO B, ZURIMENDI A. *Curvas y tablas de crecimiento*. Instituto de investigaciones sobre crecimiento y desarrollo. Madrid. Fundacion F. Orbazogo. Ed. Garsi. 1988.
242. TANNER JM, WHITEHOUSE RH, TAKAISHI M, MARRUBINI E, RELESE LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol*. 1976; 3: 109-126.
243. PARIZKOVA J, ROTH Z. Assessment of depot fat in children from skinfold thickness measurements by Holtain Caliper. *Hum Biol*. 1972;44:613-616.
244. AUDI L, MANTZOROS CS, VIDAL-PUIG A, VARGAS D, GUSSINYE M, CARRASCOSA A. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 1998 Nov;3(6): 477-478.
243. KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, KANGAWA K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999 Dec 9;402 (6762):656-660.

244. TAKAYA K, ARIYASU H, KANAMOTO N, IWAKURA H, YOSHIMOTO A, HARADA M, MORI K , KOMATSU Y, USUI T, SHIMATSU A, OGAWA Y, HOSODA K, AKAMIZU T, KOJIMA M, KANGAWA K, MAKAO K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans.. Clin Endocrinol Metabo.2002;85:4908-4911

245. NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K, MATSUKURA S.A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001;409:194-198.

246.TSCHÖP M, WEYER C, TATARANNI PA, DEVANARAN V, RAVUSIN E, HEIMAN ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes 2001;50:707-709

247. SHINTANI M, OGAWA Y, EBIHARA K, AIZAWA-ABE M, MIYANAGA F, TAKAYA K, HAYASHI T, INOUE G, HOSODA K, KOJIMA M, KANGAWA K, NAKAO K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. Diabetes 2001 Feb; 50 (2): 227-232.

248.GUALILLO O, CAMINOS J, BLANCO M, GARCACABALLERO T, KOJIMA M, KANGAWA K, DIEGUEZ C, CASANUEVA F. Grelin, a novel placental-derived hormone. Endocrinology 2001 Feb; 42(2):788-794.

249.OTTO B, CUNTZ U, FRUEHAUF E, WAWARTA R, FOLWACZNY C, RIEPL RL, HEIMAN ML, LEHNERT P, FICHTER M, TSCHOP M.Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 2001 Nov;145(5):669-673.

250.BELLONE S, RAPA A , VIVENZA D, CASTELLINO N, PETRI A, BELLONE J, BROGLIO MeE, PRODAM F, GHIGO E, BONA G.Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. J Endocrinol Invest 2002 May; 25(5): RC13-5.

251. TANAKAJK A, NARUO T, MURANAGA T, YASUHARA D, SHIYA T, NAKAZATO M, MATSUKURA S, NOZOE S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002 Jun;146 (6):R1-3.

252. GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN SA, MORRIS DG, McGEE P, FARICLOUGH P, BHATTACHARYA S, CARPENTER R, GROSSMAN AB, KORBONITS M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun; 87(6):2988.

253. ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, TAKAHASHI M, MAEDA K, MIYAGAWA J, HOTTA K, SHIMOMURA I, NAKAMURA T, MIYAOKA K, KURIYAMA H, NISHIDA M, YAMASHITA S, OKUBO K, MATSUBARA K, MURAGUCHI M, OHMOTO Y, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr2; 257 (1): 79.

254. FRUEBIS J, TSAO TS, JAVORSCHI S, EBBETS-REDD D, ERICKSON MR, YEN FT . Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci.*2001;98:2005-2010.

255. HAVEL PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002 Feb;13 (1): 51-59.

256. FASSHAUER M, KLEIN J, NEUMANN S, ESZLINGER M, PASCHKE R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Jan 25; 290 (3): 1084-1089.

257. HAQUE WA, SHIMOMURA I, MATSUZAWA Y, GARG A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrofies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 87 (5): 2395.

258. A.BALLABRIGA, A.CARRASCOSA. Nutrición en la infancia y en la adolescencia. Ed.Ergon SA. 2000. Cap 16. La Leptina, una hormona del tejido adiposo. Pág:537-558.