



Colombia Médica

ISSN: 0120-8322

colombiamedica@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle

Colombia

Sánchez, Julio César
Perfil fisiológico de la leptina
Colombia Médica, vol. 36, núm. 1, enero-marzo, 2005, pp. 50-59
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28336109>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Perfil fisiológico de la leptina

Julio César Sánchez, M.D., M.Sc., Ph.D.*

RESUMEN

Introducción: La leptina fue descubierta en el contexto de sus efectos sobre el control de la alimentación y del gasto energético. Aunque en un principio se pensó que la leptina actuaba sólo sobre ciertos centros hipotalámicos, en la actualidad le ha sido asignada una mayor diversidad de funciones.

Molécula y receptor: La leptina es una proteína de la familia de las citocinas y su receptor, similar al de éstas. Aunque existen al menos seis isoformas del receptor, la forma activa corresponde al subtipo ObRb, asociado fundamentalmente con el sistema JAK2-STAT3 y con otras cascadas de señalización intracelular.

Funciones: La leptina participa en procesos tales como regulación del peso corporal, de la alimentación y del gasto energético, reproducción, crecimiento, función inmune, tono vascular y probablemente muchos otros aún por determinar.

Enfermedades asociadas: La leptina se ha asociado con un amplio número de procesos patológicos que incluyen cáncer de diversos tipos, así como también enfermedades psiquiátricas, hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente, trastornos reproductivos, insuficiencia placentaria, inmunodeficiencias y osteoartritis.

Conclusiones: La leptina es un regulador hormonal de muchos procesos biológicos y como tal interviene en la fisiopatología de un amplio número de enfermedades.

Palabras clave: Receptor de leptina; Regulación hormonal.

Los informes acerca de la existencia de un sistema fisiológico regulador del peso corporal, de la alimentación y del gasto de energía se iniciaron desde hace aproximadamente cuatro décadas. En la mayoría de los mamíferos, la masa de tejido adiposo tiende a permanecer constante durante largo tiempo. Esto hizo sospechar la existencia de algún mecanismo homeostático encargado por una parte, de vigilar las variaciones en el gasto energético y por otra, de generar cambios compensatorios en la ingesta de alimentos, además de balancear las reservas energéticas en forma de tejido adiposo¹. Esta afirmación es consistente con observaciones experimentales y clínicas que demuestran que, después de una disminución importante de la adiposidad secundaria a dietas hipocalóricas extremas o a remoción quirúrgica, el peso corporal se restaura en un período relativamente corto si se permite un acceso libre a la comida². El fenómeno inverso también ocurre, de modo que cuando un individuo

sometido a alimentación forzada aumenta de peso, una vez cesa la intervención, su apetito disminuye y por ende, también su ingesta de alimentos, hasta recuperar el peso original².

Las observaciones clásicas hechas por Hetherington y Ransom³ y Hervey⁴ sugirieron que el sistema regulador propuesto estaba relacionado con el hipotálamo, porque ratas con lesiones en el área ventromedial desarrollaban apetitos exagerados y obesidad mórbida. Además, las ratas normales sometidas a circulación cruzada con los animales sometidos a dichas lesiones perdían completamente el apetito y finalmente murieron de inanición, no obstante tenían acceso al alimento. Estos hechos demostraron la existencia de un factor circulante que producía ausencia del apetito en las ratas normales y que además, estaba aumentado en las ratas obesas, a consecuencia del daño hipotalámico.

Otras investigaciones en torno al concepto de "factor de saciedad circulante" condujeron al descubrimiento en el ratón de dos mutaciones denominadas *ob* (*obese*) y *db* (*diabetes*), responsables de producir alteraciones tales como hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglicemia, gasto metabólico reducido, hipogonadismo, infertilidad y obesidad de

* Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

e-mail: jcsanchez@utp.edu.co

Recibido para publicación junio 7, 2004

Aprobado para publicación enero 28, 2005

inicio temprano conducente a obesidad mórbida⁵. Cuando los ratones *ob/ob* eran sometidos a circulación cruzada con ratones normales, no ganaban peso. Sin embargo, al efectuar el mismo procedimiento entre ratones *db/db* y ratones normales, los últimos desarrollaron una severa hipofagia⁶. Estas observaciones permitieron a Coleman⁶ concluir en la década de 1970 que los ratones *ob/ob* no producían un “factor de saciedad humoral” y que los ratones *db/db* no sintetizaban el producto adicional requerido para la respuesta a dicho factor. Mientras que a los genes responsables de las mutaciones mencionadas se les llamó también *ob* y *db*, al producto del gen *ob* se le denominó *leptina* (del griego *leptos* o delgado). Por otra parte, el producto del gen *db* es el mismo receptor de la leptina, indispensable para su acción a nivel celular. Con posterioridad se logró caracterizar a la leptina y clonar los genes *db* y *ob* en ratones y en seres humanos⁷. Sin embargo, la concepción inicial restringida de la leptina como hormona antiobesidad, fue reemplazada por una más compleja que la caracteriza como regulador neuroendocrino de una gran diversidad de procesos.

LA MOLÉCULA DE LA LEPTINA, SU RECEPTOR Y LA SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR ASOCIADA

La leptina es un péptido glucosilado de 16 KD. Está constituido por 146 aminoácidos y contiene un puente disulfuro necesario para su actividad biológica. Posee un alto grado de homología entre especies (84% entre la leptina humana y murina, por ejemplo)⁷, además de compartir algunas similitudes estructurales con las citocinas. Aunque es producida en respuesta a una diversidad de estímulos, no se ha demostrado la existencia de depósitos intracelulares de esta hormona, lo que sugiere que los estímulos actuarían sobre la síntesis, mas no sobre la secreción de la molécula.

El gen *ob* está localizado en el cromosoma 7 del ser humano y en el cromosoma 6 del ratón⁷. Cuando se producen mutaciones en *ob*, los animales de experimentación desarrollan el fenotipo típico *ob/ob*. El gen posee 650 kilobases, 3 exones y 2 intrones, mientras que su ARN_m posee 4.5 kilobases. Las mutaciones de *ob* son muy raras en los seres humanos⁸. Los individuos afectados desarrollan un cuadro de hiperfagia, obesidad mórbida e hipogonadismo hipotalámico pero, a diferencia de los ratones *ob/ob*, no desarrollan hiperinsulinemia o hiperglicemia. Las razones para estas diferencias fenotípicas son desconocidas hasta el momento.

El producto del gen *db*, el receptor de la leptina (ObR o LR), es expresado en todos los tejidos estudiados con miras

a su identificación⁹, lo que indica la importancia de la leptina como hormona reguladora en todos los tipos celulares.

Las mutaciones del gen *db* son también muy raras en los seres humanos. Clement *et al.*¹⁰ describieron algunos casos en los que miembros de una misma familia presentaban hiperfagia, obesidad mórbida e hipogonadismo hipotalámico, sin hiperinsulinemia acompañante. Entre las seis isoformas conocidas del receptor se encuentran ObRa-f, producto de múltiples combinaciones de diferentes segmentos del gen¹¹ y ObR, perteneciente a la familia de receptores de las citocinas clase 1, que también incluye a los receptores de la interleucina 6 y al factor estimulante del crecimiento de colonias (GCSF). Todas las isoformas del receptor comparten un dominio extracelular idéntico, localizado en el extremo aminoterminal, donde se encuentra el sitio de unión con la leptina. Sin embargo, ellas difieren en su porción carboxiterna (Figura 1). Cinco de las seis isoformas (a, b, c, d y f) poseen dominios transmembranales, pero sólo ObRb contiene el segmento intracelular necesario para la activación de las cinasas¹².

Las mutaciones responsables del fenotipo *db/db* determinan la incapacidad para sintetizar ObRb. La isoforma ObRe sólo posee el segmento extracelular y no está asociada con las membranas, pues se encuentra en forma circulante¹¹. ObRb es conocida como la forma “larga” o “completa” del

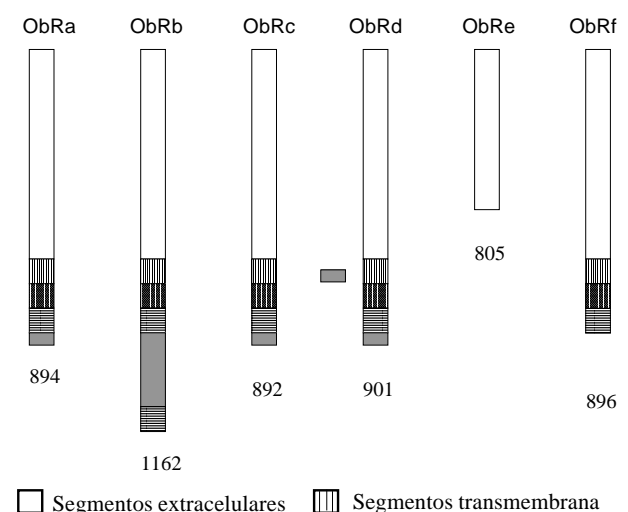


Figura 1. Representación esquemática de la estructura general de los diferentes subtipos de receptores de leptina (ObR). Las regiones de alta homología entre los diversos subtipos están representadas por los mismos símbolos; el número total de residuos de aminoácidos está indicado en la parte inferior del esquema correspondiente a cada subtipo.

receptor, mientras que las demás isoformas corresponden a las formas “cortas” del mismo.

ObR existe como un homodímero preformado. Como ocurre con todos los receptores tipo citocina, la unión del ligando con ObR da lugar a la activación de señales intracelulares, aunque el receptor *per se* no posee actividad enzimática intrínseca. La señalización intracelular mediada por ObRb está asociada con el sistema JAK-STAT¹². Las JAK (del inglés *Janus Kinases*) son una familia de tirosincinasas intracelulares con dos sitios activos, característica que evoca a Janus, el dios griego de las dos caras. Las JAK son activadas principalmente por receptores tipo citocina. Hasta la fecha han sido identificados cuatro miembros de esta familia: Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3. Los tres primeros están ampliamente distribuidos, mientras JAK3 sólo es expresado en células inmunitarias y hematopoyéticas. ObRb activa de manera preferencial a JAK2¹³, lo que induce autofosforilación del complejo LRb-JAK2. Este evento da inicio a una cascada de fosforilación que involucra a diversos sistemas enzimáticos. Como todas las tirosincinasas, JAK2 fosforila a las proteínas con dominios SH2. Estas proteínas pertenecen a tres familias diferentes. La primera familia está constituida por las proteínas ERK (Extracellular-signal Regulated Kinase). La segunda familia por su parte, comprende las proteínas STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription 3) las que, una vez fosforiladas, son translocadas al núcleo donde funcionan como reguladoras transcripcionales. El tercer grupo de proteínas asociado al sistema LR-JAK2 incluye a las IRS (Insulin Receptor Substrates), pertenecientes a su vez al grupo de proteínas muelle (docking proteins). Las IRS son fosforiladas por varios sistemas tirosina kinasa, entre los que se incluyen los asociados a los receptores de insulina y algunos receptores de citocinas. Las proteínas IRS, aunque no poseen actividad enzimática, pueden ser fosforiladas en múltiples residuos de tirosina. Su nombre se debe a que median en el reclutamiento o anclaje de las proteínas SH2, hecho que a su vez, conduce a la activación de cascadas de fosforilación. Las proteínas IRS están relacionadas con la activación de la PI 3 cinasa (fosfatidilinositol 3 cinasa). Esta enzima actúa sobre los fosfolípidos de la membrana plasmática, con la finalidad de permitir la síntesis de IP₃, conocido mediador de la liberación de calcio a partir de los depósitos intracelulares (Figura 2). La activación de ObRb también puede conducir a la estimulación de la vía de señalización Ras-MAPK en varios tipos celulares¹⁴, vía que parece revestir una menor importancia.

Mediante estudios electrofisiológicos ha sido demostrado que la leptina también tiene efectos inmediatos sobre las

neuronas hipotalámicas¹⁵ y sobre las células β del páncreas¹⁶. Este efecto depende, tanto de la activación del receptor, como de la de los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y, en apariencia, no guarda relación alguna con la activación de la transcripción.

Por otra parte, la leptina podría activar canales de potasio dependientes de calcio en neuronas del hipocampo¹⁷.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y LA LIBERACIÓN DE LA LEPTINA

La leptina es producida principalmente en los adipocitos¹⁸, aunque también ha sido hallada en otros órganos y tejidos, tales como hipotálamo, hipófisis, placenta, músculo esquelético, mucosa gástrica y epitelio mamario¹⁹. La regulación de la expresión de la proteína depende de manera importante de los depósitos grasos del organismo. Así, los adipocitos de mayor tamaño producen más leptina, mientras que los adipocitos epiloicos secretan menos que los subcutáneos. La cantidad de triglicéridos almacenados en el adipocito es también proporcional a la cantidad de leptina producida por cada adipocito. Por esta razón, los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa corporal.

La secreción de leptina varía de acuerdo al ritmo circadiano. La proteína es secretada en forma de pulsos, con una frecuencia aproximada de un pulso cada 45 minutos²⁰. Su concentración aumenta paulatinamente durante el día y alcanza un pico alrededor de la medianoche, para decrecer hasta el inicio de un nuevo ciclo, que comenzaría con la aparición de la luz solar. Este patrón depende también de la alimentación. Así, los niveles circulantes de leptina aumentan en las primeras horas después de la ingesta y continúan su ascenso en caso de sobrealimentación. En situaciones de

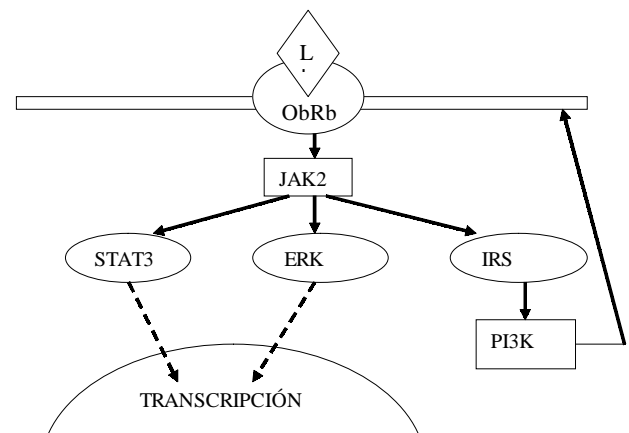


Figura 2. Resumen de los mecanismos de transducción intracelular asociados con la activación de leptina.

ayuno, hay un descenso en la producción de leptina. Por otro lado, parece que los cambios en el patrón de secreción asociados a la alimentación están más relacionados con la concentración plasmática de insulina que con el peso corporal. Esto se debe a que la insulina estimula la expresión de la leptina en adipocitos aislados y por tanto eleva su nivel circulante.

En la secreción de leptina intervienen también otras hormonas. Los glucocorticoides estimulan su síntesis en adipocitos cultivados, aunque los niveles plasmáticos de cortisol y de leptina conservan una relación inversa a lo largo del tiempo. Esto significa que las concentraciones pico de cortisol coinciden con las concentraciones más bajas de leptina y viceversa²⁰. Aún no se conoce la razón de esta aparente paradoja. Los niveles de leptina también están correlacionados en forma negativa con los de la hormona de crecimiento²¹, si bien los mecanismos subyacentes no han sido comprendidos a cabalidad. Aunque existen reportes contradictorios, se ha observado que la administración de hormonas tiroideas disminuye la secreción de leptina, mientras que en pacientes hipotiroideos está disminuida²².

Los procesos infecciosos, así como algunas citocinas relacionadas (factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1) estimulan la síntesis de leptina²³, lo que puede conducir a anorexia y a pérdida del apetito en estados patológicos como el cáncer y las infecciones. Las catecolaminas disminuyen la expresión de la leptina, efecto mediado a través de la activación de receptores β -adrenérgicos. La exposición al frío, el ejercicio exhaustivo y de larga duración (más de 45 minutos) son también condiciones que reducen la leptinemia, hecho que puede interpretarse como una señal hormonal de gasto significativo de energía.

La producción de leptina placentaria es intensamente estimulada tanto por hipoxia como por la insulina y el cortisol. La alimentación, la colecistocinina (CCK) y la gastrina, si bien disminuyen la síntesis de leptina gástrica, aumentan la cantidad de leptina plasmática por medio de mecanismos hasta ahora desconocidos¹.

La leptina circula unida con varias proteínas plasmáticas como la albúmina. La proporción de leptina unida con proteínas es más baja en individuos obesos²⁴. El receptor ObRe circula unido con la leptina y funciona como un regulador de la concentración de hormona libre.

La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo de transporte asociado con receptor, del mismo modo que ocurre con otras proteínas²⁵. Este mecanismo se explica, si se tiene en cuenta que el endotelio cerebral expresa abundantes receptores para leptina, en especial del subtipo ObRa y que además es capaz de ligar y de internalizar

la hormona²⁶. Entre otras cosas, éste parece ser el principal papel de la forma “corta” del receptor. La leptina también puede ser llevada hacia el sistema nervioso central por medio del líquido cefalorraquídeo, donde su concentración corresponde a una fracción fija de la plasmática. En este tipo de transporte participa también el receptor ObRa, expresado en el plexo coroideo²⁶.

Con una vida media similar en individuos obesos y no obesos, de cerca de 25 minutos²⁷, la leptina es metabolizada en especial por las células epiteliales renales²⁸. Estas internalizan la molécula por medio de un mecanismo mediado por receptores “cortos” (ObR a, c y d), razón por la que su concentración aumenta en pacientes con insuficiencia renal²⁹. El hígado no parece tener un papel importante en el metabolismo de la leptina, aunque se requiere una mayor evidencia.

FUNCIÓN DE LA LEPTINA EN EL CONTROL DEL APETITO Y DEL PESO CORPORAL

Desde su descubrimiento, el papel más estudiado de la leptina es el de reguladora del peso corporal. El órgano blanco involucrado en esta función es el hipotálamo. ObRb presenta un elevado nivel de expresión en neuronas de varios núcleos hipotalámicos, como el arcuado, el paraventricular, los ventromediales y los dorsomediales³⁰, todos implicados en la regulación del comportamiento alimentario y del balance energético. El núcleo arcuado no sólo es el que expresa una mayor cantidad de ObRb sino además, el principal sitio de acción de la leptina en el hipotálamo. Comprende dos poblaciones de neuronas blanco de la leptina: la primera forma parte de la vía orexigénica (inductora del apetito), y está constituida por neuronas que liberan neuropéptido Y (NPY) y por neuronas productoras de AGRP (del inglés AGouti-Related Protein). La segunda forma parte de la vía anorexigénica (inductora de saciedad) y comprende neuronas secretoras de proopiomelanocortina (POMC) y de su subproducto α MSH, así como por neuronas que liberan CART (del inglés Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript). En los ratones *ob/ob* y *db/db* coexisten niveles aumentados de NPY/AGRP con niveles disminuidos de POMC/CARTY, situación que puede ser modificada en sentido inverso, cuando se administra leptina a los ratones *ob/ob*.

A partir de estos y otros estudios se infiere que la leptina inhibe la vía orexigénica y estimula la anorexigénica. La leptina también interactúa con otras poblaciones de células reguladoras del apetito, como las neuronas que producen endocannabinoides, hormona concentradora de la melatonina

y orexinas³¹. Las neuronas de las vías orexigénica y anorexigénica inervan varios centros del hipotálamo y del tallo cerebral, de modo que dan origen a las complejas señales integradoras responsables del comportamiento alimentario del individuo.

Los individuos obesos, aunque presentan un alto nivel de leptina desarrollan de forma simultánea una resistencia a la acción de la hormona³², posiblemente a causa del funcionamiento inadecuado de las cascadas de señalización intracelular asociadas con el receptor activado. Este hecho no permite que la hormona ejerza su acción anorexigénica y que además, la leptina *per se* no tenga utilidad clínica como punta de lanza en el tratamiento contra la obesidad, como se pensó en un comienzo. Este propósito sólo tendría validez en pacientes con obesidad debida a deficiencia de la hormona, los que, como antes se mencionó, son muy escasos.

FUNCIONES METABÓLICAS E INTERACCIÓN CON OTRAS CITOCINAS Y CON LA INSULINA

Las interacciones entre la leptina y la insulina han sido exploradas extensamente, debido por una parte a la coexistencia de estados de resistencia a insulina y a leptina en individuos obesos y por otra, a la clara asociación entre obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). La DMNID se caracteriza por un estado severo de resistencia a la insulina asociado con hiperglicemia, lo que ha permitido postular a la leptina como la responsable de las relaciones entre obesidad y resistencia a la insulina y entre obesidad y DMNID³³. La evidencia demuestra que en los adipocitos de rata, la leptina disminuye la unión de la insulina con sus receptores³⁴. Además de su notoria acción lipolítica sobre estas células, la leptina también inhibe los efectos antilipolítico y lipogénico de la insulina³⁵, aunque tal efecto aún no se haya demostrado en adipocitos humanos. La leptina y la insulina se regulan mutuamente. Así, la leptina inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas³⁶, mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito. Como antes se mencionó, la leptina y la insulina afectan a las vías de señalización intracelular comunes y a las proteínas IPS, indicio de la importancia de su interacción fisiológica. En el tejido adiposo de roedores²³ y del hombre³⁷, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral α (FNT α), citocina producida por las células del sistema inmune y por el tejido adiposo, estimula la expresión y por tanto la producción de la leptina. Por otro lado, la interleucina 1 β también disminuye la expresión y la producción de leptina, mientras que las interleucinas 6 y 8 no la afectan³⁸.

FUNCIÓN EN EL CONTROL DEL INICIO DE LA PUBERTAD Y LA REPRODUCCIÓN

El papel de la leptina sobre el inicio de la pubertad es objeto de controversia, debido a que estudios previos han informado resultados contradictorios. La primera indicación acerca de la leptina como agente crítico en el desarrollo puberal surgió de la infertilidad evidente de los ratones *ob/ob* y *db/db* y de la correlación entre mutaciones en estos genes con hipogonadismo e infertilidad en otras especies³⁹. En los roedores se produce un pico de secreción de leptina antes de que comience la elevación en el nivel de hormonas sexuales, propio del inicio de la pubertad. Debe anotarse que estos cambios son independientes de la masa corporal y ocurren tanto en machos como en hembras³⁹. En los seres humanos y en otros primates, también se ha informado un aumento en el nivel de leptina un poco antes o, simultáneamente con el inicio de la pubertad⁴⁰.

El nivel circulante de leptina es mayor en mujeres que en hombres a lo largo de toda la vida, aunque esta diferencia es más notoria después de la pubertad. Esto se debe, en parte, a que en la mujer, los depósitos de grasa tienden a ser mayores que en el hombre, aún después de ajustar las concentraciones de leptina a la cantidad de grasa corporal. En las mujeres, después del inicio de la pubertad, el nivel circulante de leptina aumenta en forma notoria⁴¹ posiblemente debido a la acción de los estrógenos. La testosterona en cambio, tiende a disminuir la leptinemia, afirmación consistente con los hallazgos de Ahmed *et al.*⁴⁰ quienes observaron un aumento en la leptina con el inicio de la pubertad femenina y una disminución en los varones. La relación conocida entre un peso corporal crítico y el inicio de la pubertad femenina parece estar relacionada directamente con la producción de leptina. En otras palabras, si no existiera una cantidad suficiente de tejido adiposo para producir una cierta cantidad crítica de leptina, la pubertad no ocurriría, fenómeno frecuente en atletas y en mujeres desnutridas con masa grasa muy escasa o ausente⁴¹. En los varones por otro lado, la leptina parece estar relacionada con la regulación del proceso eyaculatorio, si se tiene en cuenta la asociación entre la eyaculación prematura y la hipoleptinemia⁴³.

Durante el embarazo, el nivel circulante de leptina materna aumenta progresivamente y alcanza un máximo durante el segundo trimestre. A partir de este momento permanece elevado hasta el momento del parto⁴³. Este aumento en la producción de leptina es también independiente de la aparición de nuevos depósitos de grasa. La producción de leptina placentaria es mayor al inicio del embarazo y disminuye a

medida que avanza, lo que sugiere que durante este período, la placenta no es la principal fuente de la hormona, como inicialmente se creyó. El nivel fetal de leptina depende en un alto porcentaje del materno. Por esta razón la leptinemia disminuye abruptamente en el recién nacido.

La leptina puede atravesar la barrera hematoplacentaria por un mecanismo mediado por receptores cortos, similar al utilizado para atravesar la barrera hematoencefálica. Aunque a la leptina en el embarazo se le han asignado funciones como factor de crecimiento y como estimulante de la angiogénesis y de la hematopoyesis fetal⁴⁴, se requieren más estudios al respecto. Debido a que la producción de leptina está anormalmente aumentada en los estados de pre-eclampsia⁴⁵, se ha postulado que la hiperleptinemia es un marcador de insuficiencia placentaria, de utilidad clínica como predictor de las condiciones patológicas relacionadas.

Como antes se mencionó, la leptina es también producida por la glándula mamaria y secretada en la leche. Durante la lactancia, la producción mamaria aumenta notablemente y puede actuar como un factor paracrino estimulante de la proliferación del tejido mamario y de la producción láctea⁴⁶.

El nivel circulante de leptina en el recién nacido está correlacionado en forma positiva con parámetros tales como peso, talla, perímetro cefálico, superficie corporal y edad gestacional⁴⁷. Durante la niñez, la leptinemia continúa en un nivel bajo hasta la pubertad, de modo dependiente de la cantidad de grasa corporal.

FUNCIÓN COMO FACTOR DE CRECIMIENTO Y RELACIÓN CON EL CÁNCER

La leptina actúa como mitógeno de todas las células estudiadas, p.e., las células endoteliales⁴⁸, las células musculares lisas⁴⁹, las células epiteliales normales y las neoplásicas de colon⁵⁰ y mama⁵¹. La hormona es especialmente importante durante el proceso de angiogénesis, tanto en tejidos normales como neoplásicos, hecho demostrado *in vivo* e *in vitro*. Bouloumie⁴⁸ informó que la leptina aumenta la tasa de proliferación vascular endotelial, con una eficiencia similar a la del factor de crecimiento vascular (VEGF). Otros estudios han mostrado el poderoso efecto estimulante de la leptina sobre el crecimiento, la proliferación y la migración de las células endoteliales, así como la acción promotora sobre la expresión de varios genes involucrados en la angiogénesis. Es así como estudios preliminares han correlacionado un nivel elevado de leptina con la aparición de diversos tipos de cáncer⁵². Posiblemente este es el fundamento molecular de las asociaciones epidemiológicas entre la obesidad y el cáncer, establecidas de forma fehaciente en

cáncer de seno y de colon. Con relación al cáncer de próstata se ha demostrado que niveles aumentados de leptina inciden no sólo sobre el desarrollo de malignidad⁵³ sino sobre un peor pronóstico y enfermedad extraprostática, cuando la lesión maligna ya está establecida⁵⁴.

La hiperleptinemia concurre con un mayor riesgo de cáncer de seno⁵⁵. En este sentido, parece existir una sinergia con los estrógenos, porque la leptina induce actividad en la aromatasas, enzima encargada de transformar otros esteroides en estrógenos dentro del tejido mamario. Adicionalmente, se han encontrado receptores para la leptina en las células cancerosas de seno. Como éstas a su vez poseen receptores estrogénicos la hormona puede estimular su proliferación⁵¹. De manera semejante, se ha observado que la leptina estimula la actividad del sistema JAK-STAT³⁶ en las células cancerosas y que existe relación entre niveles elevados de leptina y cáncer, tanto endometrial como del cuello uterino⁵⁷.

Por otro lado, ha sido demostrado que la leptina promueve el crecimiento de las células epiteliales colónicas normales y malignas⁵⁰, lo que concuerda con la presencia de receptores hormonales expresados a todo lo largo del tracto gastrointestinal⁵⁹. En este sentido, se dispone de evidencia sobre la relación existente entre hiperleptinemia y carcinomas de colon⁶⁰ y de esófago⁶¹. En el estómago aumenta la expresión de la leptina cuando hay infección con la bacteria *Helicobacter pylori*, reconocida por su potencial cancerígeno⁶². También se ha sugerido que el consumo de fibra brinda protección contra el cáncer de colon, debido a la disminución de la producción de leptina. De modo inverso, cuando aumenta la producción de la hormona, aparece una predisposición al desarrollo de cáncer de colon, causada por el consumo de grasas saturadas⁶³.

En varias líneas celulares leucémicas linfoides y mieloides, ha sido identificado el ARN_m de algunos subtipos del receptor de leptina, lo que explica que la hormona pueda estimular la proliferación de dichas células tanto *in vivo* como *in vitro*⁶⁴. También se ha propuesto una posible relación entre la hiperleptinemia y el cáncer de vejiga⁶⁵.

LEPTINA Y FUNCIÓN INMUNE

La leptina es un modulador de la respuesta inmune, de manera semejante a lo que ocurre con otras citocinas. Cuando actúa sobre los receptores de células mononucleares y linfoides estimula la producción de citocinas proinflamatorias⁶⁶. Si lo hace sobre los receptores ObRb expresados en las líneas celulares NK92 (natural killer) derivadas de linfocitos, la leptina estimula no sólo su proliferación sino

también su actividad citotóxica contra células tumorales⁶⁷. En adición, la leptina puede actuar como factor estimulante de los linfocitos T ayudadores⁶⁸. Debido a sus propiedades inmunoestimulantes, se ha planteado que la hipoleptinemia es la causa de la disfunción inmune asociada con desnutrición y con estados inductores de caquexia⁶⁸.

FUNCIÓN EN EL DESARROLLO Y ACTIVIDAD DEL SNC

En estudios recientes se ha demostrado que LR se expresa en otras áreas del cerebro no relacionadas directamente con el control alimentario, tales como cerebelo, corteza piriforme, corteza cerebral, tálamo, hipocampo, amígdala, tracto olfatorio y sustancia nigra⁶⁹, donde la función de la leptina es objeto de estudio.

En el hipocampo, área crítica para el aprendizaje y la memoria, la leptina favorece la potenciación a corto y a largo plazo, mediada por receptores NMDA de glutamato, mediante mecanismos relacionados con la activación de PI3 quinasa⁷⁰. Así, los ratones *db/db* muestran no sólo notables alteraciones de la potenciación sino depresión a largo plazo, lo que incide en su proceso de aprendizaje⁷¹.

ASOCIACIONES DE LEPTINA Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

Desde hace varios años, los investigadores han intentado relacionar las enfermedades psiquiátricas con la leptina, motivados quizás por las asociaciones establecidas previamente entre algunas de ellas y la obesidad. Algunos estudios han hallado relación entre la hiperleptinemia y entidades tales como trastorno de personalidad límite⁷², esquizofrenia e intento de suicidio⁷³. Otros han vinculado la hipoleptinemia con la depresión⁷⁴ y con el síndrome de estrés postraumático persistente⁷⁵. Aunque los significados fisiopatológico y clínico de tales relaciones aún no está establecido con claridad, la evidencia plantea interesantes premisas a evaluar en investigaciones futuras.

LEPTINA, HUESO Y CARTÍLAGO

Los osteoblastos y los condrocitos expresan ObRb⁷⁶, indicio de la actividad de la hormona dentro de estas células. En roedores⁷⁷ y en seres humanos⁷⁸ la leptina aumenta la masa mineral ósea, mientras que *in vitro*⁷⁹ promueve la proliferación y el crecimiento de osteoblastos y condrocitos. Los efectos osteogénicos mencionados son mediados por acciones periféricas directas sobre los osteoblastos. Por otro

lado, los ratones *ob/ob* tienen una mayor densidad ósea, normalizada por administración de leptina⁸⁰, lo que sugiere que la hormona tiene efectos antiosteogénicos, en apariencia mediados por mecanismos centrales hipotalámicos. Aunque la naturaleza exacta de tales mecanismos aún no ha sido dilucidada, se sabe que estimulan al sistema simpático, el que a su vez actúa sobre los receptores β_2 adrenérgicos de la membrana del osteoblasto, con la finalidad de reducir la formación ósea⁸⁰. En adición, Dumond *et al.*⁸¹ informaron aumentos en la producción de leptina y en la expresión de sus receptores, en condrocitos de cartílago osteoartítico, lo que demostró la participación de la hormona en la fisiopatología de la enfermedad.

LEPTINA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Algunos investigadores han postulado que la hiperleptinemia es la explicación de la relación entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares⁸². La leptina produce un aumento significativo de la actividad simpática, gracias a su acción central sobre el hipotálamo, posiblemente debido a que estimula la liberación de melanocortina y de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En roedores, la inyección intraventricular de leptina eleva la presión arterial media y la frecuencia cardíaca y aumenta además la actividad simpática renal en forma significativa⁸³. Se han observado efectos semejantes cuando la hormona es administrada en forma intravenosa, aunque en menor magnitud y más tardíamente⁸⁴. Estas acciones pueden ser inhibidas con la administración previa de bloqueadores simpáticos, lo que indica la mediación del sistema simpático. Sin embargo, los efectos periféricos de la leptina son totalmente opuestos, pues la hormona estimula la liberación de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador local, por parte de las células endoteliales⁸⁵.

Así pues, la leptina es un posible regulador del tono vascular y por ende de la presión arterial, mediante sus efectos centrales sistémicos y periféricos locales. Aunque dichos efectos en apariencia se contrarrestan, pueden llegar a complementarse dentro del proceso de regulación global. Este hecho tendría relevancia en la patogénesis de la hipertensión arterial, que ha sido usualmente asociada con la hiperleptinemia^{82,86}.

CONCLUSIONES

Si bien la investigación sobre la leptina ha avanzado en los últimos años, lo que ha permitido establecer su relación con múltiples procesos fisiológicos y patológicos, el cono-

cimiento acerca de sus funciones e interacciones con otras hormonas aún es limitado. Con absoluta certeza se sabe de su papel en el control del peso corporal y de una gran diversidad de procesos, que comprenden funciones neuro-endocrinas complejas tales como metabolismo, crecimiento, reproducción, función inmune y tono vascular, entre otras. La investigación presente y futura tiene la misión de responder a la gran cantidad de interrogantes sobre esta hormona y de establecer cuál es su verdadero papel en la fisiopatología del amplio rango de enfermedades con las que ha sido vinculada, como cáncer, la DMNID y enfermedades cardiovasculares.

SUMMARY

Introduction. Leptin was discovered because of its actions in the control of feeding and metabolic expenditure, affecting hypothalamic nucleus. Since that, a wide diversity of additional functions have been described for this hormone.

Molecule and receptor. Leptin is a protein that belongs to the cytokine family and hence its receptor is similar to cytokine receptors. There are at least six isoforms, although ObRb subtype is the active form. ObRb is associated with JAK2-STAT3 system and also activates other intracellular signalling systems.

Functions of leptin. Leptin is involved in a wide variety of processes such as regulation of body weight, regulation of feeding and metabolic expenditure, reproduction, growth, immune function, vascular tone and probably in many others to be determined.

Associated diseases. Leptin has been associated with a number of diseases including cancer of various types, psychiatric illnesses, arterial hypertension, non-insulin-dependent diabetes mellitus, reproductive alterations, placenta insufficiency, immune deficiencies and osteoarthritis.

Conclusions. Leptin is an hormonal regulator of many biological processes and can be involved in the pathophysiology of a wide number of diseases.

Key words: Leptin receptor; Hormonal regulation.

REFERENCIAS

- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 413-437.
- Harris RB, Kasser TR, Martin RJ. Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats. *J Nutr* 1986; 116: 2536-2546.
- Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940; 78: 149-172.
- Hervy GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958; 145: 336-352.
- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obesity, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950; 41: 317-318.
- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-298.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone L, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- Montague CT, Farooqui S, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
- Fei H, Okano HJ, Li C, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7001-7005.
- Clement K, Vaisse C, Lahlous N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635.
- Bjorbaek C, Uotani S, Da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-32695.
- Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates Janus tyrosine kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Molecular Endocrinol* 1997; 11: 393-399.
- Myers MG Jr, White MF. The molecular basis of insulin action. In: DeGroot, LJ, Jameson JL (eds.). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders. p. 712-727.
- Spanswick D, Smith MA, Groppi V, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390: 521-525.
- Harvey J, McKenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford ML. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting line, CRI-G1. *J Physiol* 1997; 504: 527-535.
- Shanley LJ, Irving AJ, Rae MG, Ashford ML, Harvey J. Leptin inhibits rat hippocampal neurons via activation of large conductance calcium-activated K⁺ channels. *Nat Neurosci* 2002; 5: 299-300.
- Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 639-651.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033.
- Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575-579.
- Ghizzoni L, Mastorakos G. Interactions of leptin, GH and cortisol in normal children. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 56-63.
- Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 257-271.
- Sarraf P, Frederich RA, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-175.
- Sihna MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus

- subjects. *J Clin Inv* 1996; 97: 1344-1347.
25. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JP, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-311.
 26. Bjorbaek C, Elmquist JK, Michl P, et al. Expression of leptin receptor isoforms in brain microvessels. *Endocrinol* 1998; 139: 3485-3491.
 27. Klein S, Coppack V, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-987.
 28. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, et al. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997; 273: E903-E907.
 29. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-850.
 30. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998; 395: 535-547.
 31. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacol* 2003; 44: 845-854.
 32. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
 33. Ceddia RB, Heikki AK, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-1176.
 34. Walder K, Filippis A, Clark S, Zimmer P, Collier GR. Leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes. *J Endocrinol* 1997; 155: R5-R7.
 35. Rodríguez VM, Macarulla MT, Echevarría E, Portillo MP. Lipolysis induced by leptin in rat adipose tissue from different anatomical locations. *Eur J Nutr* 2003; 42: 149-153.
 36. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004; 53 Supl. 1: 152-158.
 37. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997; 82: 4080-4082.
 38. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 190: 91-99.
 39. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 118-124.
 40. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 899-905.
 41. Apter D. The role of leptin in female adolescence. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 64-76.
 42. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, Ayar A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl* 2002; 48: 345-350.
 43. Lage M, García-Mayor RV, Tome MA, et al. Serum leptin in women throughout pregnancy and the postpartum period and in women suffering spontaneous abortion. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 211-216.
 44. Henson MC, Castracane D. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63: 1219-1228.
 45. Anderson CM, Ren J. Leptin, leptin resistance and endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Cell Mol Biol* 2002; 48: 323-329.
 46. Bonnet M, Delavaud C, Laud K, et al. Mammary leptin synthesis, milk leptin and their putative physiological roles. *Reprod Nutr Dev* 2002; 42: 399-413.
 47. Su PH, Wang SL, Chen JY, Lai CP, Jian SH. Serum leptin levels in preterm, healthy and sick-term newborns. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 249-254.
 48. Boulomieu A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-1066.
 49. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; 47: 141-150.
 50. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterol* 2001; 121: 79-90.
 51. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 622-628.
 52. Somasundar P, MsFadden DW, Hileman SM, Vona-Davis L. Leptin is a growth factor in cancer. *J Surg Res* 2004; 116: 337-349.
 53. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1341-1345.
 54. Chang S, Hursting SD, Contois JH, et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001; 46: 62-67.
 55. Tessitore L, Vizio B, Pesola D, et al. Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients. *Int J Oncol* 2004; 24: 1529-1535.
 56. Catalano S, Mauro L, Marsico S et al. Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 19908-19915.
 57. Petridou E, Belechri M, Dessypris N, et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab* 2002; 46: 147-151.
 58. Yuan SS, Tsai KB, Chung YF, et al. Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 769-775.
 59. Morton NM, Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA. Leptin action in intestinal cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 26194-26201.
 60. Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Colorectal Rep* 2003; 10: 2015-2021.
 61. Somasundar P, Riggs D, Jackson B, Vona-Davis L, McFadden DW. Leptin stimulates esophageal adenocarcinoma growth by nonapoptotic mechanisms. *Am J Surg* 2003; 186: 575-578.
 62. Azuma T, Suto H, Ito Y, et al. Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2001; 49: 324-329.
 63. Lin X, Chávez MR, Bruch RC, et al. The effects of a high fat diet on leptin mRNA, serum leptin and the response to leptin are not altered in a rat strain susceptible to high fat diet-induced obesity. *J Nutr* 1998; 128: 1606-1613.
 64. Cioffi JA, Shafer AW, Zupandic TJ, et al. Novel B219/OB

- receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585-589.
65. Yuan SS, Chung YF, Chen HW, *et al.* Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in bladder cancer. *Urology* 2004; 63: 408-413.
 66. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, González-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 11-19.
 67. Zhao Y, Sun R, You L, Gao C, Tian Z. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 247-252.
 68. Matarese G, Sanna V, Fontana S, Zappacosta S. Leptin as a novel therapeutic target for immune intervention. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 13-22.
 69. Hakansson MM, Brown H, Guillard N, Skoda RC, Meister BJ. Leptin receptor immunoreactivity in chemical-defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998; 18: 559-572.
 70. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2001; 186: 1-6.
 71. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spacial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neurosci* 2002; 113: 607-615.
 72. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiol* 2002; 45: 167-171.
 73. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 208-214.
 74. Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 276-285.
 75. Liao SC, Lee MB, Lee YJ, Huang TS. Hyperleptinemia in subjects with persistent partial posttraumatic stress disorder after a major earthquake. *Psychosom Med* 2004; 66: 23-28.
 76. Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, Johansen O, Sveinbjornsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 190-197.
 77. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides* 2000; 92: 73-78.
 78. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, *et al.* Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationships between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114-120.
 79. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1034-1043.
 80. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, *et al.* Leptin regulates bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2002; 11: 305-317.
 81. Dumond H, Presle N, Terlain B, *et al.* Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118-3129.
 82. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115: 37S-41S.
 83. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001; 37: 936-942.
 84. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-414.
 85. Frünbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-908.
 86. Coatmellec-Taglioni G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 305-308.