

V. Puigdevall Gallego¹, C. Laudo Pardos²,
A. Ferrández Longas³

An Esp Pediatr 1998;49:561-567.

Introducción

La transición entre la infancia y la edad adulta, la pubertad, constituye un período fascinante del desarrollo humano por la compleja serie de eventos que se producen en el mismo. Durante la pubertad aparecen los caracteres sexuales secundarios, aumenta la velocidad de crecimiento hasta obtenerse la talla final y se logra la capacidad de fertilidad y reproducción. Estos cambios vienen provocados al activarse el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a través de un aumento de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); sin embargo, el mecanismo de inicio sigue siendo controvertido⁽¹⁾. El momento de inicio de la pubertad no sólo tiene implicaciones teóricas, sino que, por ejemplo, la edad de la menarquía es un factor importante para establecer el tamaño de la población así como la predisposición a ciertos trastornos como el cáncer de mama o la osteoporosis, patologías de enorme trascendencia en la sociedad actual.

Durante el último siglo, se ha producido una tendencia a iniciarse la pubertad y la menarquía de modo más precoz, lo que se ha atribuido a las mejoras sociales del estado nutricional y la salud en general de las nuevas generaciones⁽²⁾. La aparición de la menarquía se ha relacionado estrechamente con la obtención de un cierto peso corporal⁽³⁾ o porcentaje de grasa corporal⁽⁴⁾, más que con la edad cronológica. En 1974 Rose Frisch⁽⁴⁾ propuso el concepto de peso corporal crítico, de acuerdo con esta teoría la menarquía se inicia al alcanzar un porcentaje crítico de grasa corporal y el mantenimiento de los ciclos menstruales también requiere la persistencia de un nivel mínimo de ésta. De hecho, hoy se sabe que la menarquía requiere un mínimo del 17% de grasa corporal y de un 22% para el mantenimiento de menstruaciones regulares en niñas mayores de 16 años^(5,6). La única explicación aceptada para esta asociación sería la influencia de algún mediador desconocido sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En 1963 Kennedy, el autor de la teoría lipostática, sugirió que una señal metabólica relacionada con los depósitos de grasa sería la que iniciaría el sangrado vaginal en la rata^(7,8). La leptina aparece ahora como el candidato natural para mediar esta acción. Disponer de la oportunidad de asistir al descubri-

Leptina y pubertad

miento de una nueva hormona, con importantes implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas, como ha sido el de la leptina, obviamente no sucede con frecuencia y nuevos estudios, que se suceden a una velocidad vertiginosa, pueden abrir nuevas perspectivas no sólo en el campo de la obesidad, como se pensó inicialmente, sino también a otros muchos niveles. En la presente revisión se pretenden analizar los conocimientos actuales sobre la leptina y el desarrollo humano, prestando especial atención al período puberal.

La leptina: los antecedentes

Hervey⁽⁹⁾ trabajando en ratas con obesidad inducida mediante la lesión del núcleo ventromedial hipotalámico, postuló la existencia en la sangre de un factor de saciedad que regulaba el peso corporal al actuar en el hipotálamo. Esta hipótesis estaba en concordancia con la teoría lipostática del control del peso corporal sugerida previamente por Kennedy⁽¹⁰⁾, según la cual existiría una señal producida por el tejido adiposo que informaría al cerebro controlando los depósitos de grasa corporal.

Otro hito importante fue el hallazgo en el Jackson Laboratory⁽¹¹⁾ de los llamados ratones obesos (ob/ob), homocigotos para una mutación que afecta al gen ob, y que clínicamente se caracterizan por obesidad severa, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia insulínica, hipotermia e infertilidad^(12,13). Estos ratones aumentan de peso aunque ingieran la misma cantidad de comida que los controles delgados⁽¹⁴⁾; es decir, la hiperfagia no es esencial para el desarrollo de la obesidad. Con posterioridad, se han descrito otras formas genéticas de obesidad, como el llamado ratón diabético o db/db⁽¹⁴⁾, que fenotípicamente es idéntico al anterior.

Los experimentos parabióticos en animales con obesidad genética de Coleman⁽¹⁵⁾ también fueron muy importantes para apoyar la existencia de un factor de saciedad. Se pudo observar que al conectar un ratón db/db a un ratón normal, éste último dejaba de comer y perdía peso hasta morir por desnutrición; esto sugería que el ratón db/db era capaz de producir y de transmitir a su pareja parabiótica cantidades importantes del factor de saciedad, aunque era incapaz de responder al mismo, por ello el ratón normal entraba en un proceso de inanición. Si un ratón ob/ob se unía con un ratón normal, el primero disminuía la ingesta y perdía peso, lo que indicaba que el ratón ob/ob no producía el factor de saciedad, pero podía responder a dicho factor procedente de su pareja. Si finalmente se ponía en contacto

¹Unidad de Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital del Insalud, Soria. ²Departamento de Farmacología, EUF de Soria, U. de Valladolid. ³Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Miguel Servet», Zaragoza.
Correspondencia: Víctor Puigdevall Gallego. Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Insalud. Paseo Santa Bárbara, s/n. 42001 Soria.

un ratón db/db con un ratón ob/ob, el ob/ob perdía peso y el db/db continuaba obeso, apoyando que los ratones ob/ob no producían el factor de saciedad, pero eran sensibles al mismo, mientras que los db/db eran resistentes a él.

Pasado reciente: el descubrimiento de la leptina y su receptor

En 1994 Zhang y cols.⁽¹⁶⁾ identificaron y donaron el gen ob en el ratón y su homólogo humano, así como el producto de dicho gen: la leptina, que corresponde al factor de saciedad. La leptina, es una proteína de 16 kD y 167 aminoácidos segregada exclusivamente en el adipocito⁽¹⁷⁾, cuya principal misión es controlar el peso corporal, regulando el apetito y la termogénesis.

La actuación de la leptina en la regulación del peso corporal se ha demostrado al administrarla de forma exógena a animales de experimentación. Al inyectarla a ratones ob/ob, y también en ratones delgados normales y a cepas de ratas con obesidad inducida por dieta, se produce una marcada pérdida de peso^(18,19), que se debe no sólo a un descenso del apetito y la ingesta^(19,20), sino también a un incremento en la termogénesis y el grado de actividad, parámetros notablemente disminuidos antes del tratamiento en los ratones ob/ob⁽¹⁸⁾. La normalización de la hiperglucemia e hiperinsulinemia también se produce antes de que tenga lugar ningún cambio significativo de peso⁽¹⁸⁾. La inyección directa de leptina en el ventrículo lateral de ratones ob/ob muestra un efecto anorexígeno más potente y prolongado que la inyección subcutánea^(19,21), lo que sugiere que una o varias áreas cerebrales se encuentran entre los órganos diana. La administración de leptina también ha confirmado el concepto de resistencia a la leptina, pues los ratones db/db son completamente refractarios a la misma, como había predicho Coleman años antes. Este hallazgo condujo a la especulación de que el gen db codificaba el receptor de la leptina o algún componente a nivel de las reacciones postreceptor.

Otro paso importante fue el desarrollo de un radioinmunoensayo para la determinación cuantitativa de los niveles de leptina circulante en humanos⁽²²⁾ y poder correlacionarlos con estados fisiológicos (infancia, pubertad, edad adulta, ...), así como situaciones patológicas (obesidad, situaciones de hiperinsulinismo, delgadez extrema, ...).

Tartaglia y cols. identificaron en 1995 el receptor de leptina⁽²³⁾, que pertenece a la familia de los receptores de citoquinas de clase I, con muchas similitudes estructurales con gp130. El receptor de leptina muestra un dominio extracelular de 840 aminoácidos, otro transmembrana de 34 aminoácidos y un dominio intracelular de longitud variable. Existen, al menos, tres expresiones diferentes del dominio intracelular⁽²⁴⁾, de las cuales la variante corta (34 aminoácidos) se piensa que actúa como un transportador de la leptina⁽²⁵⁾, mientras que la variante larga (con un dominio citoplásmico de 304 aminoácidos) actuaría como la primera señal intracelular. El gen del receptor de leptina se sitúa en el cromosoma 4, muy próximo al locus db, lo que apoya la hipótesis de que el gen db es el gen del receptor de la

leptina. Los efectos biológicos de la hormona resultan de la activación del sistema de señales JAK (Janus protein-tyrosine kinase)-STAT (signal transducers and activators of transcription), con implicación específica de la proteína STAT-3^(26,27). Sin embargo, todavía no está claro si ésta es la única vía activada por la leptina. En el ratón db/db se ha identificado una mutación consistente en el cambio de un único nucleótido, que le hace incapaz de producir la variante larga del receptor con imposibilidad de fosforilar la proteína STAT-3⁽²⁸⁾.

Los receptores de leptina muestran una importante actividad en los plexos coroideos e hipotálamo, pero también en otras áreas extracerebrales como pulmón, corazón, riñón, hígado, testículo, músculo esquelético y páncreas endocrino^(23,25). Determinar el papel de la leptina en todos estos tejidos constituye áreas fundamentales de investigación.

Una vez secretada, la leptina circula unida a una o varias proteínas transportadoras⁽²⁹⁾, incluyendo alguna variante del receptor. La proporción de leptina libre es variable, de tal modo que en sujetos delgados sólo el 50% se encuentra unida, siendo mayor el nivel de leptina libre en sujetos obesos que en los delgados⁽²⁹⁾. De este modo, la leptina es vehiculizada hasta sus lugares de acción, debiendo atravesar la barrera hemato-encefálica, proceso que aparentemente es facilitado por un transportador que parece ser la misma variante corta del receptor. La leptina circulante muestra un patrón pulsátil con una frecuencia de pulsos cada 40-45 minutos, existiendo también una variación circadiana con un pico nocturno y un nadir por la mañana temprano.

Una función fisiológica tan importante como es el mantenimiento del balance energético debe estar regulada por un sistema multifactorial con diferentes vías superpuestas de control. El principal mecanismo por el que la leptina regula el apetito y el metabolismo es a través de la inhibición de la síntesis y secreción del neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuato^(18,21,30). Este neuropéptido de 36 aminoácidos es el agente orexígeno más potente conocido⁽³¹⁾, estimulando también la secreción de insulina y el almacenamiento de grasas. En la región hipotalámica involucrada en la alimentación se han demostrado diferentes receptores para NPY, entre los que se encuentra el Y5, identificado como el receptor del hambre⁽³²⁾. Fisiológicamente, el NPY parece tener diversas funciones⁽³³⁾ que incluyen su implicación en la regulación de los ritmos circadianos, función sexual y respuesta al estrés, siendo el único péptido conocido capaz de inducir obesidad mediante su administración central prolongada⁽³⁴⁾. Recientemente se ha descrito el ratón knockout para el gen que codifica el NPY⁽³⁵⁾, que contrariamente a lo que cabría esperar, muestra un fenotipo y peso corporal normales; además son muy sensibles a la administración exógena de leptina⁽³⁵⁾, lo que indica que la respuesta a la proteína está intacta en ausencia de NPY, por lo que deben existir otros mecanismos compensadores implicados. Estudios recientes en otra cepa de ratones genéticamente obesos, los agouti amarillos, sugieren que su fenotipo es el resultado de la inhibición competitiva de la MCH (hormona estimuladora de melanocitos) al receptor de melanocortina-4

(MC-4) por la proteína agouti, un factor de pigmentación normalmente expresado en la piel⁽³⁶⁻³⁹⁾. Los ratones agouti se han mostrado insensibles a la administración de dosis muy elevadas de leptina, tanto por vía central, como periférica⁽⁴⁰⁾, esta insensibilidad a la leptina sugiere que el funcionamiento normal del receptor MC-4 es necesario, al menos para la respuesta a la administración exógena de leptina. Incluso Friedman⁽³⁷⁾ ha sugerido que ambas vías tendrían un papel predominante en diferentes circunstancias: la del NPY durante la pérdida de grasa corporal y la de la MSH durante el aumento de la grasa corporal. Aparentemente, la leptina también interviene en la termogénesis facultativa a nivel del tejido adiposo marrón (TAM o grasa parda), al menos en roedores, aunque puede existir un sistema análogo en humanos. La proteína desacopladora (UCP) es una proteína mitocondrial específica del TAM, cuya activación se encuentra regulada por el sistema nervioso simpático y genera calor por un mecanismo de fosforilación oxidativa desacoplada. La leptina incrementa la actividad nerviosa simpática de tejidos termogénicos⁽⁴¹⁾, entre ellos el TAM, incrementando de este modo el consumo energético, incluyendo un aumento en la expresión de UCP⁽⁴²⁾.

Existen varios factores diferentes a la masa magra que controlan o influyen en la concentración de leptina plasmática. Tanto en animales como en humanos, se ha apreciado la existencia de un ritmo circadiano, con un pico nocturno alrededor de las 2 h a.m. que casi duplica los niveles matutinos, aunque esta variación circadiana pudiera ser secundaria al patrón de alimentación⁽⁴³⁾ influida por cambios hormonales; por otro lado, los niveles de leptina son mayores en las mujeres que en los hombres para un mismo índice de masa corporal (IMC)⁽⁴⁴⁾. Las concentraciones circulantes se modifican por situaciones extremas en la ingesta energética, estudios en roedores han revelado que la sobrealimentación rápidamente estimula la producción de leptina⁽⁴⁵⁾, incluso animales con una ingesta normal presentan niveles de ARNm del gen *ob* en tejido adiposo dos veces mayores que animales sometidos a ayuno⁽⁴³⁾. Este reduce rápidamente las concentraciones séricas de leptina, y la realimentación incrementa esos niveles. El efecto del ayuno puede reproducirse por noradrenalina y el de la ingesta por insulina o glucocorticoides^(46,47). Varias hormonas influyen en la producción de leptina, tales como los glucocorticoides^(46,48), insulina^(43,49) y agentes adrenérgicos^(50,51).

La leptina durante la infancia

Los niveles de leptina en la sangre del cordón ya se correlacionan significativamente con el peso del recién nacido y su IMC. Las mujeres parecen tener un pequeño, pero significativo, incremento en los niveles de leptina en comparación con los varones. Sin embargo, no existe correlación entre los niveles maternos y del recién nacido⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Es posible detectar la leptina en los niños, siendo sus valores relativos similares a los de los adultos⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾, con cifras unas cinco veces mayores en los niños obesos respecto a los delgados (7,8 vs 38,6 ng/ml)⁽⁵⁵⁾. Como en el adulto, sus valores se co-

relacionan significativamente con el IMC y más moderadamente con la insulina en ayunas⁽⁵⁵⁾, mostrando las niñas valores superiores a los de los niños⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Los niveles de leptina se correlacionan mejor con la cantidad de grasa subcutánea que con el depósito de grasa visceral. Se puede apreciar una variación circadiana, con un pico nocturno de aproximadamente el 30%, tanto en niños delgados como en obesos⁽⁵⁸⁾.

Posible actuación de la leptina durante la pubertad

Aunque la principal función de la leptina se realice sobre la homeostasis energética, parece tener otras importantes acciones neuroendocrinas, especialmente en la fisiología reproductiva^(59,60). Las primeras pistas se obtuvieron al analizar las modificaciones producidas mediante su administración a animales de experimentación. La leptina es capaz de restaurar la fertilidad a los ratones *ob/ob*, que son infértiles como parte inherente de su fenotipo, pudiendo las hembras gestar y alumbrar sin problemas^(61,62); por el contrario, permanecen infértiles aunque pierdan peso mediante el ayuno. Aparentemente no se trata de un efecto a nivel gonadal; de hecho, la expresión del receptor de leptina en las células de la granulosa ovárica no es esencial para la fertilidad⁽⁶³⁾, sino que es una acción central a través de la supresión del NPY y la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal⁽⁶⁴⁾. Ahima y cols.⁽⁶⁵⁾ encontraron que la administración de leptina a ratones podía disminuir los cambios hormonales inducidos mediante inanición, de tal modo que los niveles de testosterona fueron más del doble en ratones en ayuno tratados con leptina, que en controles tratados con suero salino; la leptina también previene el retraso en el sangrado menstrual producido en ratas hembras mediante el ayuno. Por ello, han propuesto⁽⁶⁵⁾ que el principal papel fisiológico de la leptina podría ser la regulación del sistema neuroendocrino durante el ayuno, limitando la procreación e incrementando la secreción de las hormonas esteroideas de estrés. Estas modificaciones, en su conjunto, permitirían la supervivencia durante períodos de ayuno prolongado y teleológicamente, evitarían los embarazos en situaciones de reservas nutricionales inadecuadas para el crecimiento fetal. Más recientemente⁽⁶⁶⁾ se ha sugerido que la leptina puede afectar la síntesis y/o liberación de esteroides gonadales también mediante efectos directos en las células de la granulosa, además de influenciando el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Después del destete los niveles de leptina en la rata hembra son bajos e incrementan de modo progresivo durante el período prepuberal y puberal⁽⁶⁷⁾. Una concentración de leptina de 700 pg/ml parece ser la concentración mínima circulante que permite la maduración sexual para procrear. En diferentes modelos animales induciendo retraso en la maduración sexual mediante restricción de alimentos, los niveles de leptina plasmáticos permanecen muy bajos⁽⁶⁷⁾.

Más recientemente, se han obtenido más evidencias que implican a la leptina en la inducción de la pubertad en roedores. Ahima y cols.⁽⁶⁸⁾ adelantaron varios días en el inicio de la pu-

bertad inyectando dosis bajas de leptina a ratones hembra normales. Las múltiples acciones neuroendocrinas que afectan la fertilidad, le posibilitarían actuar como un mecanismo «iniciador» metabólico para permitir la maduración puberal, cuando los recursos metabólicos se consideran adecuados para procrear⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, en otros recientes estudios realizados en monos rhesus machos, la pubertad no parece estar provocada por elevaciones en los niveles circulantes de leptina⁽⁷⁰⁾.

En humanos se sabe desde hace tiempo que parece existir cierta relación entre el peso (grasa corporal) y el desarrollo puberal y la fertilidad, especialmente en las mujeres. Ahora la leptina parece el candidato natural para mediar estas acciones. Al poder determinar la cantidad de leptina circulante se han realizado estudios analizando los posibles cambios en los niveles circulantes de leptina, que pudieran representar la señal responsable desencadenante de la aparición de la pubertad. En muchachos, un breve «pico» de los niveles séricos de leptina parece preceder el inicio de la pubertad, como se ha demostrado en un estudio longitudinal realizado en un pequeño número de varones⁽⁷¹⁾ y en dos estudios transversales^(72,73). En chicas adolescentes se ha apreciado un incremento progresivo con una asociación significativa entre la grasa corporal total y los niveles medios de leptina, mientras el porcentaje de incremento en la concentración nocturna de leptina estaba inversamente relacionada al porcentaje de aumento en el peso corporal total⁽⁷⁴⁾. Hasta la actualidad, se desconoce el papel que puedan jugar las variaciones circadianas de leptina como desencadenante de la pubertad.

Durante la maduración sexual, diversos autores han observado un patrón de los niveles de leptina divergente para ambos sexos. Mientras que en las mujeres los niveles incrementan de modo mantenido con el desarrollo puberal, la leptina en los varones o no se modifica⁽⁷⁵⁾ o desciende a partir del estadio II de Tanner^(73,76). En los varones, durante la adolescencia, los niveles de testosterona se relacionaron inversamente con los de leptina, sugiriendo un “feedback” entre leptina y el eje gonadotropinas-testosterona^(72,73,76,77). La administración «*in vivo*» de estrógenos parece incrementar la concentración circulante de leptina, tanto en humanos, como en roedores⁽⁷⁸⁾, aunque en un estudio en pacientes con pubertad precoz los estrógenos no parecen tener un efecto perceptible sobre la concentración de leptina⁽⁷⁹⁾. También parece contradecir la posible regulación hormonal del dimorfismo sexual en las concentraciones circulantes de leptina, la observación de que este dimorfismo sexual no se modifica sustancialmente en el estado postmenopáusico hipoestrogénico⁽⁸⁰⁾ o en los estados hiperandrogénicos como el síndrome del ovario poliquístico⁽⁸¹⁾. Más bien se podría especular que, al menos en parte, podría deberse a diferencias en la composición corporal, como por ejemplo, una relación grasa subcutánea respecto a grasa visceral mayor en la mujer⁽⁸²⁾. De hecho, recientemente, se ha sugerido que durante la infancia y adolescencia, los cambios en los niveles de leptina estrechamente siguen los cambios en los depósitos de grasa subcutánea⁽⁸³⁾.

Otra aproximación para valorar la intervención de la leptina

en la fisiología del eje gonadal humano es el estudio de sujetos carentes de leptina por defectos en su acción, bien por ausencia congénita o por resistencia a nivel del receptor. Recientemente se ha descrito una familia de origen paquistaní con un alto grado de consanguinidad que mostraba una mutación que afectaba a una base de guanidina en el codón 133 del terminal carboxílico del gen *ob*⁽⁸⁴⁾. Los miembros afectados eran homocigotos, y se trataba de dos primos con peso normal al nacer, pero con hiperfagia marcada y aparición precoz de obesidad severa (peso superior al percentil 97 para su edad y sexo). Sus niveles séricos de leptina eran muy bajos a pesar del porcentaje extremo de masa grasa, los familiares heterocigotos presentaban un peso normal. Por otro lado, dos pacientes adultos pertenecientes a una familia turca con la sustitución Arg105Trp en la molécula de leptina mostraron, respectivamente, amenorrea primaria la mujer y un estado prepuberal el varón⁽⁸⁵⁾. Del mismo modo, en una familia en la que se ha objetivado una mutación homocigota en el gen del receptor de leptina⁽⁸⁶⁾, cuyo resultado es un receptor carente, tanto del dominio transmembrana, como del intracelular, no se produjo desarrollo puberal, aparentemente por un defecto hipotalámico. Las pacientes descritas, que eran hermanas, además desarrollaron una obesidad severa de aparición en los primeros años de vida. Los niveles de leptina eran dos veces superiores que los de otros familiares sanos y, además, los niveles de hormona de crecimiento y de tirotrópina estaban reducidos, sugiriendo que la proteína puede regular otras importantes funciones endocrinas en el hombre. Sin embargo, datos preliminares parecen indicar que la liberación de gonadotropinas en estadios precoces de la vida es independiente de la leptina⁽⁸⁷⁾. Todos estos casos de pacientes «deficientes» de leptina sugieren que la proteína es necesaria para el inicio de la pubertad y el establecimiento de los caracteres sexuales secundarios. Estudios valorando la respuesta al tratamiento con leptina en estos pacientes deficitarios pueden ser muy esclarecedores.

Dado que los niveles de leptina reflejan la cantidad de grasa corporal, aquellas mujeres en situaciones de extrema delgadez y con anomalías menstruales (v.g. atletas, anorexia nerviosa), estas últimas podrían deberse al descenso de los niveles de leptina más allá de un determinado umbral por debajo del cual se interrumpiría la reproducción⁽⁸⁸⁾. Los niveles de leptina plasmática están asociados con el bajo peso y grasa corporal de las pacientes anoréxicas⁽⁸⁹⁻⁹²⁾, sugiriendo que la regulación crónica de la leptina por los depósitos corporales de grasa se mantienen intactos en situaciones extremas de baja grasa corporal⁽⁹⁰⁾. En sujetos con peso normal y obesos se han objetivado variaciones circadianas de la leptina⁽⁹³⁾, que se encuentran abolidos en las mujeres anoréxicas⁽⁹⁴⁾. Del mismo modo, se pierde el ritmo diurno de la leptina en atletas amenorreicas⁽⁸⁸⁾, un modelo fisiológico de gasto energético incrementado y depleción de la masa grasa corporal, aunque en menor intensidad que en la anorexia nerviosa.

Por lo tanto, y, aunque los resultados son muy incipientes, existen argumentos contrarios al concepto de que la leptina y el tejido adiposo representen el reloj puberal, aunque no se pueda

excluir que la proteína intervenga como una importante señal circulante que aporte información sobre el estado nutricional durante el período puberal al generador hipotalámico de pulsos de GnRH, y aunque se trate de un complejo mecanismo, parece evidente que en el humano está correlacionado el peso corporal (y la leptina) y la fertilidad, incluso en situaciones de peso insuficiente o en la obesidad mórbida. La ubicuidad de la expresión de los receptores de leptina en los tejidos periféricos sugiere un papel importante en la regulación del metabolismo tisular, quedando por establecer posibles situaciones patológicas asociadas a la hiperleptinemia, pues al analizar las características fenotípicas de los ratones genéticamente obesos (con obesidad e hiperinsulinismo), nos recuerdan situaciones patológicas como el síndrome plurimetabólico o el ovario poliquístico. También a este respecto los estudios son muy preliminares, aunque se ha sugerido que las acciones hepáticas de la leptina podrían contribuir a la insulinoresistencia⁽⁹⁵⁾, y quizás la hiperleptinemia e hiperinsulinemia sólo estén asociados como marcadores de obesidad. También persiste la polémica sobre si la hiperleptinemia contribuye a la infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico⁽⁸¹⁾. Por todo ello, se deberá continuar la realización de ensayos clínicos para evaluar si la modificación de los niveles de leptina en humanos, mediante algún tratamiento, podría tener alguna utilidad en todas estas patologías.

Bibliografía

- Kulin HE. Editorial: puberty: when? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:24-25.
- Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982; **306**:1033-1035.
- Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970; **169**:397-399.
- Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; **185**:949-951.
- Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod* 1987; **2**:521-533.
- Baker ER. Body weight and the initiation of puberty. *Clin Obstet Gynecol* 1985; **28**:573-579.
- Kennedy GC, Mitra J. Hypothalamic control of energy balance and the reproductive cycle in the rat. *J Physiol* 1963; **166**:395-407.
- Kennedy GC, Mitra J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J Physiol* 1963; **166**:408-418.
- Hervey GR. Regulation of energy balance. *Nature* 1969; **227**:629-631.
- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc* 1953; **140**:578-592.
- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, new mutation in the mouse. *J Hered* 1950; **41**:317-318.
- Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell* 1992; **69**:217-220.
- Bray GA, York DA, Fisler JS. Experimental obesity a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam Horm* 1989; **45**:1-125.
- Coleman DL. Obese and diabetes two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; **14**:141-148.
- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; **9**:294-298.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**:425-432.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh H, Okazaki T, Shigemoto M y cols. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; **44**:855-858.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T y cols. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; **26**:540-543.
- 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* 1994; **269**:546-549.
- Levin N, Nelson C, Gurney A, Vandlen R, De Saurage F. Decreased food intake does not completely account for adiposity reduction after ob protein infusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**:1726-1730.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Vallesky JM, Burget SG, Craft L y cols. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene production. *Nature* 1995; **377**:530-532.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR y cols. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; **334**:292-324.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R y cols. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; **83**:1263-1271.
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; **45**:1455-1461.
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI y cols. Abnormal splicing of the leptin receptor gene in diabetic mice. *Nature* 1996; **379**:632-635.
- Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Hein MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**:6231-6235.
- Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE, Stofel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wildtype and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 1996; **14**:95-97.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ y cols. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; **84**:491-495.
- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J y cols. 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.
- Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G y cols. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996; **45**:531-535.
- Stephens TW. Life without neuropeptide Y. *Nature* 1996; **381**:377-378.
- Gerald C, Walker MW, Criscione L, Gustafson EL, Batzl-Hartmann C, Smith KE y cols. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. *Nature* 1996; **382**:168-171.
- White JD. Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. *Regul Pept* 1993; **49**:93-107.

- 34 Stamley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986; **7**:1189-1192.
- 35 Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; **381**:415-418.
- 36 Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR y cols. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results on obesity in mice. *Cell* 1997; **88**:131-141.
- 37 Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature* 1997; **385**:119-120.
- 38 Fail W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; **385**:165-168.
- 39 Mountjoy K, Mortrud M, Low M, Simerly R, Cone R. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 1994; **8**:1298-1308.
- 40 Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidathusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**:8878-8883.
- 41 Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; **100**:270-278.
- 42 Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997; **273**(1 Pt 1):E226-E230.
- 43 Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B y cols. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; **377**:527-529.
- 44 Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; **42**:942-946.
- 45 Harris RB, Ramsay TG, Smith SR, Bruch RC. Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *J Clin Invest* 1996; **97**:2020-2026.
- 46 De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; **270**:15958-15961.
- 47 Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob (obese) gene and insulin: a relationship leading to clues to understanding of obesity. *Diabetes* 1995; **44**:1467-1470.
- 48 Sliker U, Sloop KW, Surface PL, Kraucionas A, LaQuier F, Manetta J y cols. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; **271**:5301-5304.
- 49 Leroy P, Dessolin S, Vilageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C. Expression of ob gene in adipose cells-regulation by insulin. *J Biol Chem* 1996; **271**:2365-2368.
- 50 Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **223**:660-665.
- 51 Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 1995; **311**:729-733.
- 52 Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV y cols. Placental leptin: an important new factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997; **100**:E1.
- 53 Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:585-589.
- 54 Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch S y cols. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:1480-1483.
- 55 Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; **98**:201-203.
- 56 Caprio S, Tamborlane WV, Silver D, Robinson C, Leibel R, McCarthy S y cols. Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity: relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol* 1996; **271**:E626-E630.
- 57 Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; **131**:833-838.
- 58 Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res* 1997; **48**(Suppl 5):116-121.
- 59 Steiner RA. Editorial: Lords and ladies leapin' on leptin. *Endocrinology* 1996; **137**:4533-4534.
- 60 Vogel G. Leptin: a trigger for puberty? *Science* 1996; **274**:1466-1467.
- 61 Chehab FE, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; **12**:318-320.
- 62 Mounzih K, Lu R, Chehab FE. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology* 1997; **138**:1190-1193.
- 63 Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla LM, Chorich LP, Bhat GK, Braun DW. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1997; **65**:223-228.
- 64 Barash IA, Cheung CC, Wigle DS, Ren H, Kabitting EB, Kuijler JL, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; **133**:3144-3147.
- 65 Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E y cols. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; **382**:250-252.
- 66 Spicer L, Francisco C. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; **138**:3374-3379.
- 67 Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endocrinol* 1998; **138**:26-29.
- 68 Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran K, Flier JS. Leptin accelerates the timing of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; **99**:391-395.
- 69 Cheung CC, Thornton JE, Kuijler JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; **138**:855-858.
- 70 Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (Macaca mulatta). *Endocrinology* 1997; **138**:4505-4508.
- 71 Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:1066-1070.

- 72 Blum WF, Englaro P, Heiman 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 Metab* 1997; **82**:2904-2910.
- 73 Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillman V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; **46**:727-733.
- 74 Matkovic V. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:1368-1372.
- 75 Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K, Carlsson LM. Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. *Arch Dis Child* 1997; **77**:396-400.
- 76 García-Mayor RV, Andrade MA, Ríos M, Lage M, Diéguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:2849-2855.
- 77 Lahlou N, Landais P, De-Boissieu D, Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity: relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake and sexual dimorphism. *Diabetes* 1997; **46**:989-993.
- 78 Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N y cols. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; **154**:285-292.
- 79 Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:1091-1096.
- 80 Rosenbaum M, Nicholson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F y cols. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**:3424-3427.
- 81 Caro JF. Leptin is normal in PCOS, an editorial about three «negative» papers. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:1685-1686.
- 82 Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *TEM* 1998; **9**:117-124.
- 83 Rogol AD. Editorial: leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:1089-1090.
- 84 Montague CT, Farooqi S, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ y cols. Congenital leptine deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; **387**:903-908.
- 85 Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genet* 1998; **18**:213-215.
- 86 Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D y cols. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; **392**:398.
- 87 O'Rahilly S. Life without leptin. *Nature* 1998; **392**:330-331.
- 88 Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:318-321.
- 89 Herebrand J, van der Heyden J, Devos R, Kopp W, Herpertz S, Renschmidt H. Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995; **346**:1624-1625.
- 90 Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E y cols. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**:3861-3863.
- 91 Mantzoros Ch, Fuer JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:1845-1851.
- 92 Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Diéguez C, Casanueva FE. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**:289-293.
- 93 Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Magosin S y cols. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; **97**:1344-1347.
- 94 Balligand JL, Brichard SM, Brichard V, Desager JP, Lambert M. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur J Endocrinol* 1998; **138**:415-420.
- 95 Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; **274**:1185-1188.