

Leptina: funtzio fisiologiko garrantzitsuak dituen molekula

(Leptin: a molecule with important physiological functions)

Gómez Zorita, Saioa

Univ. del País Vasco/Euskal Herriko Unib. Farmazia Fak. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Unibertsitatearen Ibilbidea, 7. 01006 Vitoria-Gasteiz
saioa.gomez@ehu.es

Urdampilleta Otegui, Aritz

ERGOACTIV. Manuel Iradier, 70. 01005 Vitoria-Gasteiz
aritzurdampi@hotmail.com

Jaso: 2010.06.04

Onartu: 2010.10.18

BIBLID [1989-2012 (2010), 11; 15–25]

Leptina 167 aminoazidoz osaturiko adipokina bat da. Funtzio fisiologiko oso garrantzitsuak ditu, gosea, gorputzeko balantze energetikoa, sistema inmunitario eta ugalketa sistema erregulatzeko dituelarik. Egungo gizartean kezka handia sorteen duten gaixotasunak, obesitatea, diabetes mellitusa eta anorexia dira, eta hau dela eta errebisio bibliografiko honetan leptinaren gaixotasun hauek izan dezaketen garatuzaren berri eman nahi izan da, ondoren ezagupen hauek berarekin aplikatu ahal izateko.

Giltza-Hitzak: Leptina. Adipokinak. Eritasun. Síndrome metaboliko. Inmunitate.

La leptina 167 es una adipocina compuesta de aminoácidos. Cumple unas importantes funciones fisiológicas, ya que regula el hambre, el balance energético del cuerpo, el sistema inmunitario y el sistema reproductor. En la actualidad existe una gran preocupación por enfermedades como la obesidad, la diabetes mellitus y la anorexia, por lo que en esta revisión bibliográfica se ha querido transmitir la importancia que puede tener la leptina en estas enfermedades, para poder aplicar estos conocimientos en su tratamiento.

Palabras Clave: Leptina. Adipoquinas. Enfermedad. Síndrome metabólico. Inmunidad.

La leptine 167 est une adipocine composée d'acides aminés. Elle exerce certaines fonctions physiologiques importantes, telles que la régulation de la faim, de l'équilibre énergétique du corps, du système immunitaire et du système reproducteur. Il y a actuellement une grande préoccupation à l'égard de certaines maladies comme l'obésité, le diabète mellitus et l'anorexie, raison pour laquelle cette révision bibliographique vise à mettre l'accent sur l'importance potentielle de la leptine dans ces maladies, pour pouvoir appliquer ces connaissances dans leur traitement.

Mots-Clés : Leptine. Adipokines. Maladie. Syndrome métabolique. Immunité.

SARRERA

Adipozitoak ehun adiposoan dauden zelulak dira. Ehun honek, energia pila-tzeaz gain, aktibitate metabolikoa dauka eta organo endokrinoa da, adipokina deritzaien molekula sorta askatzen duelarik (Zhang, 1994). Molekula hauek lokalki zein distantzian eragin dezakete beraien ekintza, aktibitate parakrino, autokrino edo endokrinoaren bitartez. Askaturiko adipokinen artean ondokoak aurki ditzakegu: leptina, adiponektina, visfatina, apelina, omentina eta beste batzuk (Bletowski, 2006; Clément, 2009; Ouchi, 2003).

Adipokina ikertuenetarikoa den leptinari jarraituz, esan leptina hitza bera grekerako leptos-etik (argala) datorrela, zeresan handia dauka beraz. 167 aminoazido barneratzen dituen molekula da eta, aurrerago azalduko diren beste funtzio batzuez gain, gosea eta balantze energetikoa zentralki erregulatzen ditu (Simón, 2002; Botella, 2001). Adipozitoak peptidoa jariatu eta sintetizatzen du, ehun adiposoaren feedback seinaleaz bere hartzaile hipotalamikoak hornitzen ditu (Blanco, 2002; Martínez, 2001; Silveira, 2007).

Molekula hau nahiko berria da, leptina kodifikatzen duen genearen aurkikuntzak nabarmentzen duen bezala, 1994. urtearen amaieraraino ez baitzen aurkitu. *Ob* geneaz ari gara, gizakiaren kasuan, zazpigarren kromosomaren beso luzean aurkitzen dena (Blanco, 2002; Botella, 2001; Simón, 2002).

1. SINTESIA ETA JARIOA

Leptina, nagusiki, ehun adiposo zuriak sortzen du, eta erreserba energetikoen markatzaile gisa eragiten du, ehun adiposoaren tamainaren berri ematen baitio burmuinari. Zehazki hipotalamoko gune parabentrikularri, asetze efektua sortaraziz (Simón, 2002). Gizakien kasuan, azido erribonukleiko mezulariaren (ARNm-ren) jarrera azalpeko ehun adiposoan handiagoa da errai-ehunean baino. Honek, obesitatea edo anorexia bezalako gaixotasunetan daukan garrantzia adierazten digu (Hube, 1996). Hormona hau beste ehunen artean, ehun adiposo marroiak, plazentak edota urdaileko guruin fundikoak sortzen dute, era berean ehun adiposos zurian ere sortzen da, baina kantitate baxuagoetan.

Honen jarioak erritmo zirkadiar erregulatua aurkezten digu, beste faktoreen artean, jatorduen ondoren jariapena handiagotzen delarik. Era berean jatorduak edo irenste energetikoa jaisten dugunean, bere jarioa ere jaitsi egiten da. Modu honetan, gizakien kasuan egunez areagotzen da eta karraskarien kasuan gauez (Marti, 2009; Simón, 2002), elikadura ordutegi eta ohituren arabera.

Leptinaren jarioa intsulinak, motako nekrosi tumoralak (TNF), interleukina 1 eta 6 (IL1, IL6); infekzio jakinen buruan areagotzen direnak, estrogenoek, kolezistokininak (CCK), gastrinak, plazentar hipoxiak eta glukokortikoideek eragiten dutela frogatu da, azken hauek gehiegi baldin badira aurkako efektua sortzen duten arren. Kontrako efektua adenosinmonofosfato ziklikoak (AMPC), testostero- rona, hazkuntza hormona (GH), hormona tiroideoak, somatostatina, katekolami-

nek, azido erretinoikoa, hotza, tabakoak eta intentsitate handiko ariketa fisikoak eragiten dute (Aguilera, 2006; Botella, 2001; Herrera, 2002; Simón, 2002).

Aurretik esandakoaren harira, esan, emakumezkoetan gizonzkoetan baino jariatzen handiagoa ematen dela. Emakumezkoek gizonezkoek baino gantz masa gehiago izan ohi dute eta gainera estrogenoek honen jarioa bultzatzen dute (Herrera, 2002). Bestalde, maila hauek ere gizabanakoaren adina, gorputz masa, organismoko gantz kantitatea eta egoera fisiologikoaren arabera aldatzen dira, hala nola, haurdunaldian, eta batez ere bigarren hiruhilekotik aurrera maila serikoak areagotu egiten dira (Marti, 2009). Era berean ariketa fisikoak ere eragin handia izan dezake jariatzenaren erritmo zirkadianoan zein eguneko jariatzen mailetan.

1. Taula. Gorputzeko leptina kantitatea erregulatzen dituzten faktoreetariko baztut

Leptina estimulatzen duten faktorioak	Leptina murrizten duten faktorioak
TNF α	AMPc
IL1, IL6	GH
CCK	Testosterona
Estrogenoak	Hormona tiroideoak
Gastrina	Somatostatina
Glukokortikoideak	Katekolaminak
	Azido erretinoikoa
	Glukokortikoideak
	NPY

2. FUNTZIOAK, IRESTEAREN ERREGULAZIOA, ENERGIA GASTUA ETA METABOLISMOA

Lehenago esan den bezala, leptinak garrantzia handia du balantze energetikoaren erregulazioan, apetitua edo gosea eragotzi eta energia gastua handiagotzen baitu, ase efektua eragotzi eta gantz galera ekarriaz (Fariña, 2005; Marti, 2009). Arratoiaren egiaztatu da administratze sistemikoan nahiz periferikoak apetitu galtzea eta gorputz pisuaren gutxitzea eragiten dutela. Honen arrazoia peptido orexigenoen (gosea handiagotzea) gaineko eragin zentrala da, hau da, melanina, orexina, eta agoutiarekin harreman dagoen proteinako galaninaren kontzentratzaile den Y neuropeptidoaren jarioa gutxitzen da. Honela irenstea eragiten duten neuropeptidoen maila areagotzen da, hots, kokainaren edo anfe-

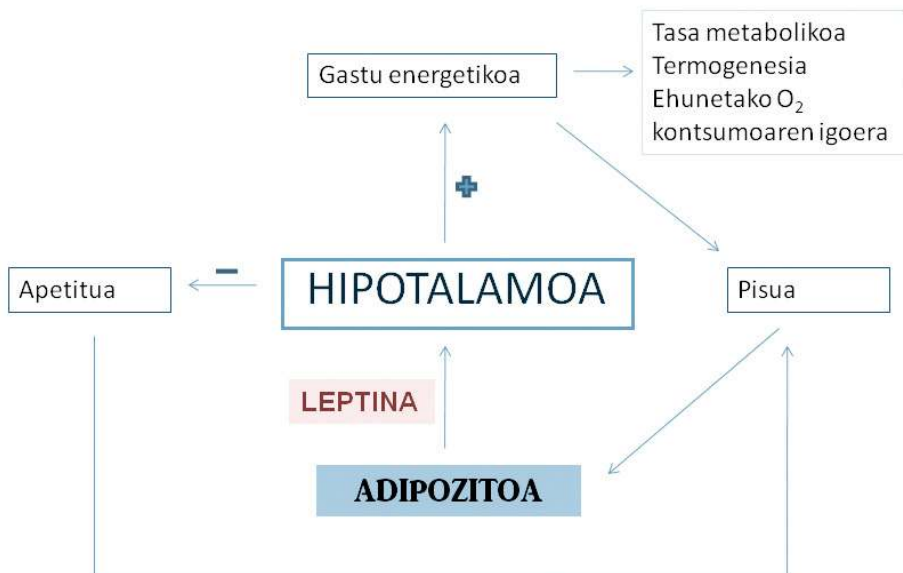
taminaren transkripzioaren erregulatzailen antzerako anorexigenoena, kortikotropina askatzen duen hormona legez, melanokorinen sistema jarraitzen du (Aleixandre, 2008; Botella, 2001; Fariña, 2005; Silveira, 2007).

Animalietan nahiz gizakietan leptinaren odoleko kontzentrazioak, gorputzean dagoen masa adiposoaren islada dira (Botella, 2001; Simón, 2006).

Baraurik, edo murrizte kaloriko baten ondoren, leptina mailak jaitsi egiten dira, honek apetitua areagotu eta gastu energetikoa gutxitzen du, metabolismo basala ere jeitsiaz (Simón, 2002). Honek, adipozitoek jariatutako leptina, hipotalamoarekiko seinale aferentea dela adierazten digu, barrera hematoentzefaliko zeharkatu eta erretroelikatze negatiboaren bitartez gantz biltegien tamaina modulatzeko du, hau da, balantze energetikoa epe laburrean nahiz luzean erregulatuz.

Balantze energetiko positibo egoeran (behar fisiologikoez eskaturikoa baino gehiago jatean) aldiz, leptina mailak handiagotu egiten dira, oxigeno kontsumoa, termogenesia eta tasa metabolikoa handiagotuz (Martí, 2009; Fariña, 2005).

1. Irudia. Leptinaren eragina pisuan



Honetaz gain, glukosaren metabolismoan ere eragiten du, giharreko glukogenoa areagotuz eta gibelakoa murriztuaz, odoleko gluzemia mantentzeko asmoz (Simón, 2002). Modu honetan, glukosa xurgatzea areagotu egiten da ehunetan eta intsulinararen jarria aldiz, zelula -pankreatikoen eskutik, gutxitu egiten da, obesitate genetikoak pairatzen duten animalietan ikusi ahal izan den bezala

(Bryson, 1999; Lopez-Soriano, 1998). Hau, ob/ob arratoien zepatan aztertu daiteke, bertan leptina dosi baxuak ematean hiperintulinemia eta hipergluzemia zuzendu egiten dira (Schwartz, 1996).

Leptinak metabolismo lipidikoarekin duen harremanari dagokionez, ezagun da leptina lipolisiaren eta gantz azidoen oxidazioaren estimulatzaile indartsua dela, eta lipogenesisia inhibitzen duela (Reidy, 2000). Triglizeridoak murrizten ditu pankrean, gihar eskeletikoan eta gibelean. Horrela, gantz-azido poliinsaturatuen (AGP) kontsumoak eragina dauka leptina mailetan, eta honen sentsibilitateak galera ekiditen du. Gainera, molekulok, ehun adiposo zuriko triglizeridoak murrizten dituzte, gantz azido libreen askatzea areagotu gabe, horrela, gantz azidoak bihurtzen dira iturri energetiko nagusi, glukosa baztertuz (Bryson, 1999; Hynes, 2001; López-Soriano, 1998).

3. UGALKETA SISTEMA

Leptinak, hazkuntza hormona (GH) askatzen duenez, hazte prozesua erregulatzeko gaitasuna du. Hori dela eta, leptina erabiliz gero, ugalketa-sistemaren heltzea azkartu genezake, pubertaroa aurreratuaz (San Miguel, 2005).

Haurdun dauden arratoietan, leptina serikoaren maila hazi egiten bada ere, RNAm espresioa iraunkor mantentzen da adipozitoetan, eta horrek iradokitzen du, goratze hori gantz masaren areagotzeak dakarrela, eta ez, haren produkzioa handitzeak (San Miguel, 2005; Silveira, 2007). Erditu bitartean, honen mailak nabarmen areagotzen dira eta ondoren gutxiagotu. Erditzearen ondoren pisua galtzeko zailtasunik handiena, errezeptore hipotalamikoen desentsibilizazioan datza (Simón, 2002). PCR-aren bitartez ikus daiteke plazentak, bular-guruinek bezalaxe, leptina sintetizatzen duela, eta beraz, lehen plazentak hornitzen zituen hazkunde eragileak, orain amaren esneak hornitzen ditu; bi kasuetan maila altuak emanaz (San Miguel, 2005; Silveira, 2007).

Haurdunaldiak eta erditzeak gastu energetiko handia suposatzen dute, hortaz, gorputzeko gantz kantitatea eskasa baldin bada ugalkortasuna murriztu egiten da; mekanismo honetan badirudi leptinak eragin zuzena duela (Frisch, 1994). Bestalde egoera hauetan, gorputzak sistema immunologikoari ematen dio garrantzia, eta ez hazkuntzari (Frisch, 1994). Ob/ob arratoi emeei leptina txertatzerakoan ugalkortasuna errekerperatzen dutela ikus daiteke, hormona luteo-estimulantearen (LH) jarioa areagotu eta obarioen eta umetokiaren tamaina handitu egiten baitira. Arratoi arretan, molekula honek hormona folikulo-estimulanteen kantitatea (FSH), barrabilen eta besikula seminalaren tamaina eta kontzentrazioa espermatikoa areagotzen ditu. Kontzentraziook ohiko jariapen neurritik kanpo badaude, isurketak ohikoak baino handiagoak edota txikiagoak badira, ugaltze disfuntzioa gertatuko da, lehenago aipatu den bezala. Honek guztiak iradokitzen du, peptido honek ugaltze sistema endokrinoa estimulatu duela eta animalia normalen ugalketa sistemen eta gaitasunen adierazletzat erabili litekeela (Ashworth, 2000; Baras, 1996).

4. SISTEMA INMUNOLOGIKOA

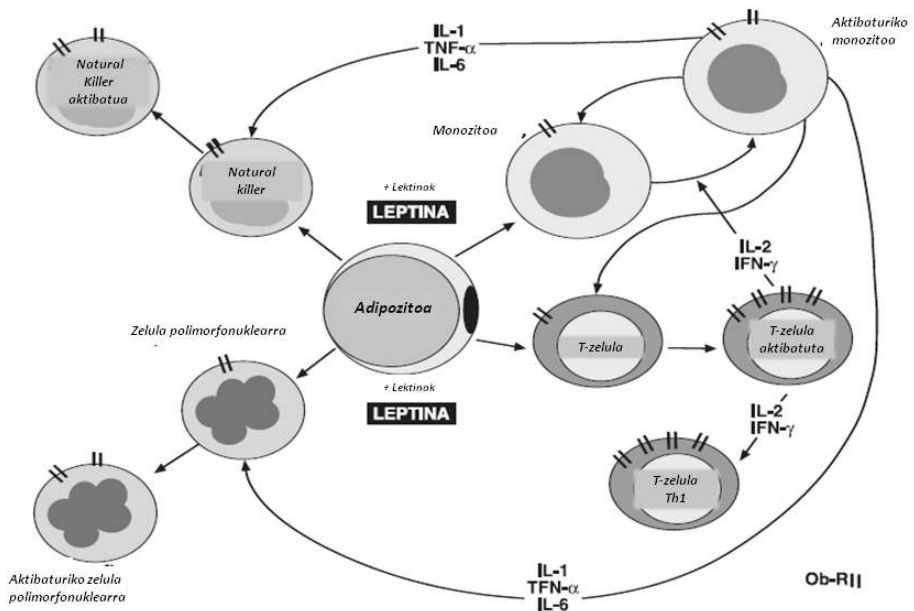
Leptinak immunitate zelularrean nahasten diren ia zelula guztien garapena, ugaltzea, apoptosia, heltzea eta aktibazioa modulatzeko dituen erantzun immune innatoa nahiz adaptatiboa erregulatuz (Sanchez, 2006).

Badirudi leptina katea luze bateko zitokina helikoidalaren familiakoa dela, honek azaltzen du erantzun immune innatoak erregulatzean duen parte-hartzea. Infekzio eta estimulu handigarrien kasuetan leptina mailak areagotu egiten dira. In vitro, monozitoen ugartzea eta aktibazioa aktibatzen dituela ikus daiteke, hauen apoptosia aurreikusten du gainera, neutrofiloen gainean, kimiotaxia sustatu eta fagozitoak modulatzearekin batera. Natural Killerretan (NK), heltze zelularrean, desberdintzean, aktibatzean eta zitotoxizitatean hartzen du parte (Sanchez, 2006).

Erantzun immune adaptatiboari dagokionez, T linfzito kantitatea eta hauen aktibazioa modulatzeko dituen memoriako T linfzitoetan ez bezala. Halaber, CD4 zelulen atxikimendu molekulak agertzea bultzatzen du (Sanchez, 2006).

Bestalde, karraskarietan egiaztatu da endotoxina txertatzeak leptina maila serikoa areagotzea dakarrela. Gizakietan, maila hauek bikoiztu egiten dira sepsi kasuetan eta laukoiztu; shock septiko kasuetan (Silveira, 2007).

2. Irudia. Leptinaren erregulazioa sistema immunologikoko zeluletan (Sanchez, 2006)



5. ANGIOGENESIA, TENTSIO ARTERIALA ETA FIBROGENESIA

Angiogenesisa, hodo-hodi berrien garapenari deritzo, berau hipoxiako kitzikapenak aktibatzen duelarik (lehenengo HIF-1 faktorea eta VEGF faktorearen bitartez). Era beran, leptinak ere angiogenesisia areagotu dezake. Honek zelula endotelial baskularretan aktibitate mitogenikoa dauka, eta matrize endotelialen berreketan ere parte hartzen du. Era berean, fibrogenesia estimulatzen du, kolageno metaketa anormala eragin dezakelarik (Sierra, 1998; Young, 2001).

Era berean, peptido hau, animalien hipertentsio arterialarekin lotuta dago; gizakietan emaitzek ondorio berberak iradokitzen dituzte, estatistikoki baieztatu ez diren arren. Puntualki administratzen bada, ez du tentsio-arteriala handiagotuko, nerbio-sistema sinpatikoak (SNS) eragin handia baitu. Aldiz, leptina mailak kronikoki handiagotzen badira, tentsio-arteriala handiagotu egiten da (Beltowski, 2006; Duanduan, 2009). Gainera, organo hipertentso jakinen narriadura errazten du; giltzurrunean, erretinan eta bihotzean aurkitu den bezala (Mondragon, 2004).

6. GAIKOTASUN BATZUEKIN DUEN HARREMANA

6.1. Obesitatea

Leptinaren errezeptoreak (Ob-R) isoforma ezberdinak ditu, eta honen mutazioak obesitate goiztiarraren garapena dakar, arratoietan, nahiz eta gizaki gizenen gehiengoan ez den mutazio hau agertzen (Fariña, 2005). Horrela, leptina administratzeak obesitatea dutenen artean gehienez %5ean izango luke eragin-kortasuna (Fariña, 2005). Hala ere, beste ikerketa batek aztertu duenez, nerabezaroan sartzeke dauden eta obesitatea duten gazteek leptina maila altuagoa dute pisu normala daukaten hurrekin alderatuta, intsulina eta intsulina erresistentziarekin gertatzen den bezala (Gil, 2004).

Gehiegizko erreserba energetikoa, alterazio metabolikoa duten gazteak, obesitatea edota obario polikistikokoak dauzkatenetan emakumezkoetan, leptina maila altuak aurkitzen dira odolean eta jariakin folikularrean, eta hein batean behintzat, defizientzia erlatiboa edo leptinoerresistentzia, kasu hauetan aurki daitezkeen ugalketa-anormaltasunen erantzule izan daitezke (Martí, 2009).

Gaur egun leptinaren zeregina, energia biltegien eta sistema immunearen arteko loturatzat hartzen da. Honen defizitak edo eraginaren gabeziak immunosupresioa eragin dezake, obesitate sindrome batzuetan gertatzen den bezala. Giza obesitatean, jaiotzetiko leptinaren defizita dela medio, T linfozitoen emaitza baxua ikus daiteke, disfuntzio metaboliko eta neuroendokrinoez gain. Paziente hauetan, leptina tratamendua eragingarria da pisua jaisteko eta T zelulen aktibazioa normaltasunera itzultzeko balio du (Sanchez, 2006).

Obesitatea aztertzeko animalia eredu interesgarria, obesitatea pairatzen duen Zucker arratoia dugu, eredu honek leptina errezeptore genearen (lepr)

mutazio errezesiboa aurkezten digu, homozigotoetan obesitate larri baten garapena zehazten du (Aleixandre, 2008).

6.2. Anorexia

Desnutrizio egoeratan, elikadurarekin lotutako gaixotasun jakinetan (anorexia edo bulimia), ariketak eragindako amenorrean eta amenorrea hipotalamiko funtzionalean, leptina serikoaren mailak baxu ageri dira (Marti, 2009). Hala ere, honen baloreak, antzekoak dira gorputz masa indize berdintsua (gorputzeko masa indizearen arabera neurtuta) duten paziente osasuntsuen artean (Tinahones, 2003).

Anorexiadun pertsonak gantz masa defizita pairatzen dute, jateari uko egiten diote eta amenorrea daukate. Bere baloreen gutxiagotzea menarkia aurretiko aparteko biltegi adiposoarekin erlazionatuta dago (Negrao, 1996). Balore hauek murriztuta jarraitzen dute, pazienteek haien hasierako pisuaren %10 berreskuratu eta urte bete pasata ere (Marti, 2009; Simón, 2002; Silveira, 2007).

Era berean, bulimia duten pazienteetan ere leptina baxu egon ohi da, baina jaitsiera hau ez da anorexia dutenetan antzeman daitekeena bezain nabarmena (Silveira, 2007).

Dirudenez hipoleptinemiadun paziente bulimikoetan, likido zefalorrakidera doan leptina garraioa handiagoa da, eta gainera, balore hauek esandako jariakinean pisua berreskuratu baino lehen normalizatzen dira, arrazoi honengatik zailtasun handiak dituzte pisua irabazteko (Tinahones, 2003).

Jakina denez, Y neuropeptidoa (NPY) leptinaren efektuen modulatuzaile zentraltzat hartzen da (Strack, 1995). Baraualdian, hipotalamoan bere baloreak areagotzen dira, honek hipogonadismoa dakar, glukokortikoideen areagotzea eta nerbio sistema sinpatikoaren gutxiagotzea. Elikatze baldintza normaletan leptina mailak batez ere organismoaren gantz biltegien menpe daude. Hala ere, irenste dietetikoak aldaketa nabarmenak baditu hau berritu egiten da, nahiz eta irenste energetiko horrek gantz erreserbari ez eragin (Tinahones, 2003).

6.3. Diabetes Mellitusa

Zeluletan ikusi ahal izan denez, giza adipozitoetan intsulinak leptinaren jarioari laguntzen dio, hala ere, badirudi in vivo, leptina maila epe luzera ez duela aldatzen, glukosarekiko tolerantzia edota adin faktoreak edonolakoak direlarik ere (Herrera, 2002; Marti, 2009). Hala eta guztiz ere, badirudi badela bestelako erlazio bat, gizabanako normalen plasmako leptina mailaren eta intsulina basalaren artean, haatik, esan beharra dago bi hormona hauen arteko elkarakzioa oso konplexua dela eta oraindik xehetasun asko daudela argitzeke (Herrera, 2002).

Leptina eta intsulina (gorputzeko hormona anabolikorik garrantzitsuenetakoa) energiaren erregulazioan parte hartzen duten hormonak dira, bai gosealdian bai elikagai oparotasunean; gainera, biek aktibatzen dute termogenesia (Caro, 1996).

Leptina mailak, hiperintsulinemiagatik eta intsulinarekiko erresistentziagatik areagotu egin daitezke, gorputz masa indizea (IMC), adipositatea eta gantz distribuzioa edonolakoak direlarik ere (Abala, 2000).

Intsulinak, leptina ekoizpena areagotzen du arratoietan eta in vitro giza adipozitoetan. Gehikuntza hau gizakietan ere gertatzen da, baina epe luzera bakarra (Shimomura, 1999). Hala ere, hiperintsulinemia zorrotzak ez du efektu handirik agertu gizakietan, arratoietan ez bezala (Botella, 2001).

Haurdunaldiko diabetesa bere gorakadaren ondorioa izan liteke, leptina gorakadaren eta diatebe-II motaren arteko erlazioarekin azaldu daiteke, hots, obesitatea duten gaixo diabetiko extrapancreatikoan (Marti, 2009; Simon, 2002).

7. ONDORIOAK

Leptinaren mekanismoa eta molekula honek anorexian, obesitatean, diabete mellitusean zein zenbait infekzio egoeretan, duen eragina gehiago ikertzea beharrezkoa da, gaixotasun hauetan burutzen dituen mekanismo akzio zehatzak oraindik ez baitaude guztiz argi gizakietan buruturiko ikerketetan.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

- ABALA, B.; PEREZ, F.; SANTOS, J. L.; YAÑEZ, M.; ARROYO, P.; DIAZ, J.; DIAZ, E. "Relación entre leptina e insulina sanguíneas en mujeres chilenas obesas y no obesas". *Rev med Chile*, 2000; 128: 154-61.
- AGUILERA, C. M.; GARCIA, M. G.; GIL, M.; CAÑETE, R.; GIL, A. "Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad". *Rev Esp Obes*, 2006; 4: 261-74.
- ALEXANDRE, A.; MIGUEL, M. "Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades". *Endocrinol Nutr*, 2008; 55: 217-22.
- ASHWORTH, C. J.; HOGGARD, N.; THOMAS, L.; MERCER, J. G.; WALLACE, J. M.; LEA, R. G. "Placental leptin". *Rev Reprod*, 2000; 5: 18-24.
- BARAS, I. A.; CHEUNG, C. C.; WEIGLE, D. S.; REN, H.; KABIGTING, E. B.; KUIGPARG, J. L.; CLIFTON, D. K.; STEINER, R. A. "Leptin is a metabolic signal to the reproductive system". *Endocrinology*, 1996; 137: 3144-7.
- BELTOWSKI, J. "Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension". *Journal of Hypertension*, 2006; 24: 789-801.
- BLANCO, A.; GARROTE, J. A.; ARRANZ, E. "Acciones de la leptina de interés pediátrico". *Bol pediatr*, 2000; 40: 138-46.

- BLETOWSKI, J. "Apelin and visfatin: Unique beneficial adipokines upregulated in obesity?" *Med Sci Monit*, 2006; 12: 112-9.
- BOTELLA, J. I.; LLEDIN, M. D.; VALERO, M. A. "Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas". *An Med Interna*, 2001; 18: 152-60.
- BOTELLA, J. "Leptina: su importancia en el reproducción". www.medynet.com/elmedico/documentos/obstetricia/nuevo/leptina.pdf.
- BRYSON, J. M.; PHUYAL, J. L.; SWAN, V.; CATERSON, I. D. "Leptin has acute effects on glucose and lipid metabolism in both lean and gold thioglucose-obese mice". *Am J Physiol Endocrinol Meta*, 1999; 277: E417-22.
- CARO, J. F.; SINHA, M. K.; KOLAAZYNSKI, J. W.; ZHANG, P. L.; CONSIDINE, R. V. « Leptin: the tale of an obesity gene". *Diabetes*, 1996; 45: 1455-62.
- CLEMENT, K.; VIGNES, S. "Inflammation, adipokines and obesity". *La Revue de Médecine Interne*, 2009; 30: 824-32.
- DUANDUAN, M. A.; FEITOSA, M. F.; WILK, J. B.; LARAMIE, J. M.; YU, K.; LEIENDECKER-FOSTER, C.; et al. « Lung and Blood Institute ». *Family Heart Study. Hypertension*, 2009; 53: 473-9.
- FARIÑA, L.; MELENDEZ, M.; MARTINEZ, Z.; TRAVIESO, Y.; POSADA, A.; DUJARRIC, M. D. "Control de la alimentación y leptina". *Rev Cubana Invest Biomed*, 2005; 24: 47-53.
- FRISCH, R. E. "The right weight: body fat, menarche and fertility". *Proc Nutr Soc*, 1994; 53: 113-29.
- GIL, M.; LINDE-GUTIERREZ, J.; VILLADA, I.; AGUILERA, C. M.; RAMIREZ-TORTOSA, M.C.; CAÑETE, R.; GIL, A. *Los niños obesos en edad prepuberal presentan hiperleptinemia asociada a resistencia a la insulina*. *Nutr. Hosp*, 2004; 19: 68.
- HERRERA, E.; CANTILLO, T. A.; CERÓN, T. "Obesidad y reproducción". *Revista colombiana de menopausia*, 2002; 8: 38-44.
- HUBE, F.; LIETZ, U.; IGELI, M.; JENSEN, P. B.; TORNQVIST, H.; JOOST, H. G.; et al. "Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans". *Horm Metab Res*, 1996; 28: 690-3.
- HYNES, G. R.; JONES, J. H. "Leptin and its role in lipid metabolism". *Current Opinion in Lipidology*, 2001; 12: 321-7.
- LOPEZ-SORIANO, J.; CARBO, N.; LOPEZ-SORIANO, J. M.; ARGILES, M. "Short-term effects of leptin on lipid metabolism in the rat". *FEBS Letters*, 1998; 431: 371-4.
- MARTI, A.; MARTINEZ, J. A. "La leptina y la regulación del peso corporal". *Anales Sis San Navarra*, 2009; 22 <http://www.cfnavarra.es/SALUD/ANALES/textos/vol22/n3/revis2.html>.
- MARTINEZ, E.; GONZALEZ, M. "Relación leptina-insulina en preeclampsia. Estudio en población mestiza mexicana". *Rev Med Chile*, 2001; 129: 149-54.

- MONDRAGON, L. I.; RAMIREZ, J.; AMATO, D.; ALVAREZ, C.; PANIAGUA, R.; GOMEZ, A. "Hiperleptinemia como factor de riesgo en hipertensión arterial asociada a obesidad". *Medicina clínica*, 2004; 123: 766-9.
- NEGRAO, A. B.; CORDAS, T. A. "Clinical characteristics and course of anorexia nervosa in Latin America, a Brazilian sample". *Psychiatry Res*, 1996; 62: 17-21.
- OUCHI, N.; KIHARA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; WALSH, K. "Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease". *Current Opinion in Lipidology*, 2003; 14: 561-6.
- REIDY, S. P.; WEBER, J. M. "Leptin: an essential regulator of lipid metabolism. Comparative Biochemistry and Physiology". *Molecular & Integrative Physiology*, 2000; 125: 285-98.
- SAHWARTZ, M. W.; BASKIN, D. G.; BUKOWSKI, T. R.; KUIJPER, J. L.; FOSTER, D.; LASSER, G.; et al. "Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice". *Diabetes*, 1996; 45: 531-5.
- SAN MIGUEL, A.; CALVO, B.; ALONSO, N.; IGLESIAS, R.; MAZON, M. A. "Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas". *Asociación Española de Farmacéuticos Analistas*, 2005; 12: 79-88.
- SANCHEZ, V.; FERNANDEZ, P.; GONZALEZ, C.; SANTOS, J. "Leptina y sistema inmune". *Rev Esp Obes*, 2006; 4: 221-30.
- SHIMOMURA, I.; HAMMER, R. E.; IKEMOTO, S.; BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. "Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy". *Nature*, 1999; 401: 73-6.
- SIERRA, M. R.; NATH, A. K.; MURAKAMI, C.; GARCIA-CARDEÑA, G.; PAPAPETROPOULOS, A.; SESSA, W. C.; MADGE, L. A.; SCHECHNER, J. S.; SCHWABB, M. B.; POLVERINI, P. J.; FLORES-RIVEROS, J. R. "Biological Action of Leptin as an Angiogenic Factor". *Science*, 1998; 5383: 1683-6.
- SILVEIRA, M. B.; MARTINEZ, L.; CARRARO, L. "Nutrigenómica, obesidad y salud pública". *Rev Esp Salud pública*, 2007; 81: 475-87.
- SIMON, E.; DEL BARRIO, A. S. "Leptina y obesidad". *Anales Sis San Navarra*, 2002; 5: 53-64.
- STRACK, A. M.; SEBASTIAN, R. J.; SCHWARTZ, M. W.; DALLMAN, M. F. "Glucocorticoids are required for food and insulin: reciprocal signals for energy balance". *Am J physiol*, 1995; 268: R142-9.
- TINAHONES, F. J. "Anorexia y bulimia. Una experiencia clínica". *Leptina y anorexia nerviosa*. Ediciones Díaz Santos, 2003; pp. 69-71.
- YOUNG, H.; MOON, H.; JOUNG, H.; KEE, B.; YONG, J.; EUN, B.; JANG, Y.; YUN, S.; SEUNG, H. "Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces. Endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro". *Experimental and molecular medicine*, 2001; 33: 95-102.
- ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFELI, M.; BARIONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAND, J. M. "Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue". *Nature*, 1994; 372: 425-32.