

Mecanismos bioquímicos de la leptina implicados en el desarrollo de la obesidad

Leptin biochemical mechanisms involved in the development of obesity

Mario Eduardo Acosta Hernández¹
Fernando Rafael Ramos Morales²
José Bernardo Héctor Escobar Henríquez³
José de Jesús Daniel López Muñoz⁴
Pamela Escobar Castillo⁵
Rosa Virginia García Rodríguez⁶
Claudia Belén Ortega Planell⁷
María Teresa Croda-Todd⁸
Eloy Gasca Pérez⁹

Resumen

La obesidad se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa corporal como consecuencia de un ingreso calórico superior al gasto energético; considerada como un problema de salud pública a nivel mundial, constituye uno de los principales problemas de malnutrición en el adulto. Se trata de una enfermedad crónica y compleja, y que se desarrolla por diferentes causas como la carga genética, la alimentación, el sedentarismo y las condiciones sociales. Actualmente, se sabe que la regulación del peso y la composición corporal dependen del balance entre la energía ingerida y la energía consumida por el organismo. Estos mecanismos son regulados por una señalización bidireccional que ocurre entre el tracto gastrointestinal (GI) y el Sistema Nervioso Central (SNC), a través de mecanismos que actúan a corto y a largo plazos, permitiendo un mantenimiento relativamente estable del peso corporal; lo anterior a pesar de las fluctuaciones diarias en la dieta y el gasto energético. Actualmente, una de las propuestas para explicar el sobrepeso y la obesidad es la siguiente: un desbalance energético mediado por la señalización de leptina, debido a que esta hormona regula la cantidad de tejido graso a nivel corporal y, por ende, el peso. Diversos estudios mencionan que existe una fuerte correlación entre los niveles de leptina sérica y el porcentaje de grasa; debido a lo anterior, la deficiencia en la producción y/o señalización de dicha hormona estaría relacionada con el desarrollo de la obesidad.

¹Doctor en Neuroetología y autor de correspondencia, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana, Médicos y Odontólogos s/n Unidad del Bosque C. P. 91010, Xalapa, Veracruz, México. E-mail: mariacosta@uv.mx

²Doctor en Ciencias, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana, ³Maestro en Investigación Clínica, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana.

⁴Maestro en Hematología Diagnóstica, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana.

⁵Química Clínica, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana.

⁶Doctora en Ciencias Químico-biológicas, Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución Analítica de la Universidad Veracruzana.

⁷Maestra en Neuroetología, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana.

⁸Maestra en Análisis Clínicos, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana.

⁹Maestro en Neuroetología Eloy Gasca Pérez, Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana.

En este trabajo se realizó una actualización bibliográfica para intentar explicar los mecanismos neurobioquímicos de la leptina y su relación con la obesidad.

Palabras Clave. Leptina. Obesidad. Receptor Ob.

Abstract

Obesity is characterized by an excessive accumulation of body fat of a higher caloric intake to energy consumption. At the present time it is considered a public health problem worldwide. It is a complex and multifactorial disease, which is developed by different factors, such as genetics, diet, physical inactivity and social conditions. It is now known that the regulation of body weight and body composition depends on the balance between energy intake and energy consumed by the body; these mechanisms are regulated by a bidirectional signaling that occurs between the gastrointestinal (GI) and central nervous system (CNS) through mechanisms acting in the short term and long term, allowing a relatively stable body weight despite daily fluctuations in diet and energy expenditure. One of the proposals to explain the overweight and obesity is an energy imbalance mediated leptin signaling, because leptin controls body fat tissue and, hence, body weight. Some studies showed that exist a strong correlation between serum leptin levels and the percentage of body fat. Deficiency in the production and signaling of this hormone would be related to this pathology. This paper tries to explain the mechanisms of leptin and its relationship with obesity.

Keywords: Central Nervous System. Leptin. Obesity.

Introducción

La obesidad puede definirse como una condición caracterizada por la acumulación excesiva de grasa corporal, como consecuencia de un ingreso calórico superior al gasto energético del individuo.¹⁻³ Este aumento es consecuencia de un desbalance energético crónico relacionado casi siempre con factores como la actividad física y la dieta.⁴ Estudios epidemiológicos recientes indican que, a nivel mundial, alrededor de 1,700 millones de adultos padecen sobrepeso, y cerca de 312 millones de personas sufren de obesidad.³ De acuerdo con las estadísticas, en 2010 se registraron 3.4 millones de decesos a causa de este padecimiento a nivel mundial, provocando más muertes que la desnutrición.⁴⁻⁶

Se trata de una enfermedad que aparece por la influencia interactiva de factores ambientales, metabólicos, celulares y moleculares.^{3, 7-9} Por otra parte, en la actualidad las dietas son ricas tanto en grasas como en carbohidratos, y bajas en fibra. Lo anterior, asociado con el alto nivel de sedentarismo, predispone a la población a desarrollar esa patología,^{10,11}; actualmente, niños y adolescentes sustituyen actividades físicas por hábitos como ver la televisión, jugar videojuegos y visitar redes sociales en la internet, por citar algunos ejemplos.¹²⁻¹⁴ La alta ingesta de calorías, en comparación con la energía gastada en estos niños y adolescentes con conducta sedentaria, explica por qué los dos factores antes mencionados no son

mutuamente excluyentes.¹⁵ Por otra parte, los factores genéticos favorecen la capacidad o facilidad de acumular energía en forma de grasa tisular, y disminuyen la habilidad del organismo para liberarla en forma de calor, lo que se denomina como elevada eficiencia energética del obeso.^{16,17}

Investigaciones recientes indican que el Sistema Nervioso Central (SNC), mediante mecanismos específicos, regula la ingesta energética y el gasto de la misma. Este mecanismo se encuentra mediado por la señalización periférica de diferentes hormonas, que transmiten información dependiendo del estado fisiológico y el tamaño de las reservas de energía. Anomalías asociadas a la secreción y/o señalización pudieran generar obesidad, promoviendo la sobre ingesta de alimento, así como el almacenaje excesivo de tejido adiposo. Las vías de señalización mediadas por leptina e insulina son importantes, debido a que se encargan de regular el apetito, el gasto de energía y la homeostasis de glucosa, así como ciertas moléculas que tienen roles específicos en el sistema regulador del peso corporal, algunas con efectos orexígenos y otras anorexígenos,¹⁸⁻²¹ Zhang, 2015. Por lo anterior, en esta revisión se intenta explicar los mecanismos por los cuales la leptina regula las vías de señalización involucradas en la ordenación del peso corporal.

Leptina

Es una hormona secretada por el tejido adiposo, codificada en el gen *Ob*.²²⁻²⁴ Su relación con la obesidad se debe a que se

encarga de regular el balance energético, controlando el apetito y el metabolismo de las grasas y los glúcidos²⁵⁻²⁸. Su principal función a nivel biológico es actuar como un “marcador” de las reservas energéticas del organismo.²⁹

Después de ser producida por los adipocitos, esta hormona es transportada por la circulación hasta el SNC,^{25,30} y lleva a cabo su función biológica a través del receptor a leptina (Ob-R).^{25,27} El receptor ObR pertenece a la familia de los receptores de citoquinas tipo I, y presenta cinco isoformas denominadas ObRa, ObRb, ObRc, ObRd y ObRe, pero sólo la isoforma ObRb tiene un dominio intracelular largo, esencial para la actividad biológica de la leptina. Sin embargo, el resto de las isoformas que presentan un dominio corto funcionan como transportadores de este péptido mediante la circulación o a través de la barrera hematoencefálica.^{24, 30,31} Es por ello que el estudio de su regulación y efectos sobre el SNC, resultan fundamentales en la comprensión del sistema de control del balance energético y de los mecanismos implicados en el desarrollo de la obesidad.^{32, 33}

La concentración en plasma es proporcional a la masa del tejido adiposo, por lo que disminuye en condiciones de ayuno o de restricción calórica, y aumenta en respuesta a la ingesta de alimentos, principalmente de carbohidratos. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes obesos presenta concentraciones elevadas de leptina, mismas que se encuentran aumentadas con relación al grado de adiposidad y de hiperinsulinemia, lo que ha llevado al concepto de leptinorresistencia.³⁴⁻³⁷

Las concentraciones de esta hormona en el hipotálamo se mantienen por un proceso de transporte activo a través de la barrera hematoencefálica. La leptina, al unirse con su receptor, genera una vía de señalización que involucra la red de comunicación entre las neuronas productoras del Neuropeptido Y (NPY) y el tallo cerebral, que incluye al hipotálamo, al páncreas, al hígado, al músculo esquelético y al tejido adiposo. La información que se transmite en esta red tiene como finalidad mantener la homeostasis energética.³⁷ Es sabido que el crecimiento de las fibras nerviosas en el núcleo arcuato (ARC), durante el desarrollo cerebral temprano, es más lento en ausencia de leptina, lo que ocasiona una afectación en las señales emitidas por el hipotálamo, tanto anorexígenas como orexígenas; lo anterior se manifiesta como una deficiencia en la señalización de leptina.^{21,38,39}

Efectos de leptina a nivel de SNC

Esta proteína actúa de manera central en el hipotálamo, regulando la ingesta a largo plazo y la homeostasis energética a través de cambios en la expresión de péptidos orexígenos y anorexígenos. Asimismo, se sabe que podría desempeñar un papel importante en el control de la ingesta a corto plazo, ya que se ha descrito que la mucosa gástrica produce leptina en función del estado nutricional, misma que actuaría a nivel central al igual que la leptina adipocitaria, generando que el péptido tirosina-tirosina o PYY sea liberado por el tracto gastrointestinal. La función de ese péptido es reducir la ingesta de alimentos, modulando circuitos hipotalámicos sensibles a leptina.^{26,40}

En el ARC, la leptina se une a receptores presentes en dos poblaciones de neuronas: la primera forma parte de la vía orexígena y se constituye por neuronas que liberan NPY y por neuronas productoras de la proteína relacionada con agouti (AGRP); la segunda forma parte de la vía anorexígena y comprende neuronas secretoras de proopiomelanocortina (POMC) y de su subproducto, la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), así como neuronas que liberan la proteína de transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART).^{41,42}

Los sistemas neuronales ya conocidos que responden a la leptina comienzan en el ARC del hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral, en donde se localizan los somas de neuronas con gran expresión del receptor a leptina (ObR). Ello genera mecanismos de regulación a corto plazo (señales de saciedad), que determinan el inicio y el final de las comidas (hambre y saciedad) y el intervalo entre éstas, así como factores a largo plazo (factores de adiposidad) que ayudan al organismo a regular los depósitos de energía.^{43,44} Las señales de saciedad provenientes del sistema gastrointestinal son transmitidas primariamente por los nervios vagal y espinal hacia el núcleo del tracto solitario (NTS), mientras que las señales de adiposidad llegan por la vía ARC o por mecanismos de transporte a través de la barrera hematoencefálica, generando una gran integración y convergencia de señales que median la regulación central del balance energético.^{43,44}

Estos dos grupos de neuronas envían proyecciones a otros núcleos hipotalámicos implicados en el control del balance energético, entre ellos el núcleo paraventricular (NPV), y el área hipotalámica lateral (LHA). La leptina activa las neuronas α -MSH/CART e inhibe a las neuronas NPY/AGRP⁴¹ (figura 1). Las neuronas del NPV y LHA son sensibles a estos neuropéptidos, que se encargan de regular el balance energético, y que a su vez se conectan con otros circuitos neuronales como la corteza cerebral y con centros autonómicos, entre ellos NTS, que procesan la información contenida en las señales de saciedad.⁴⁵

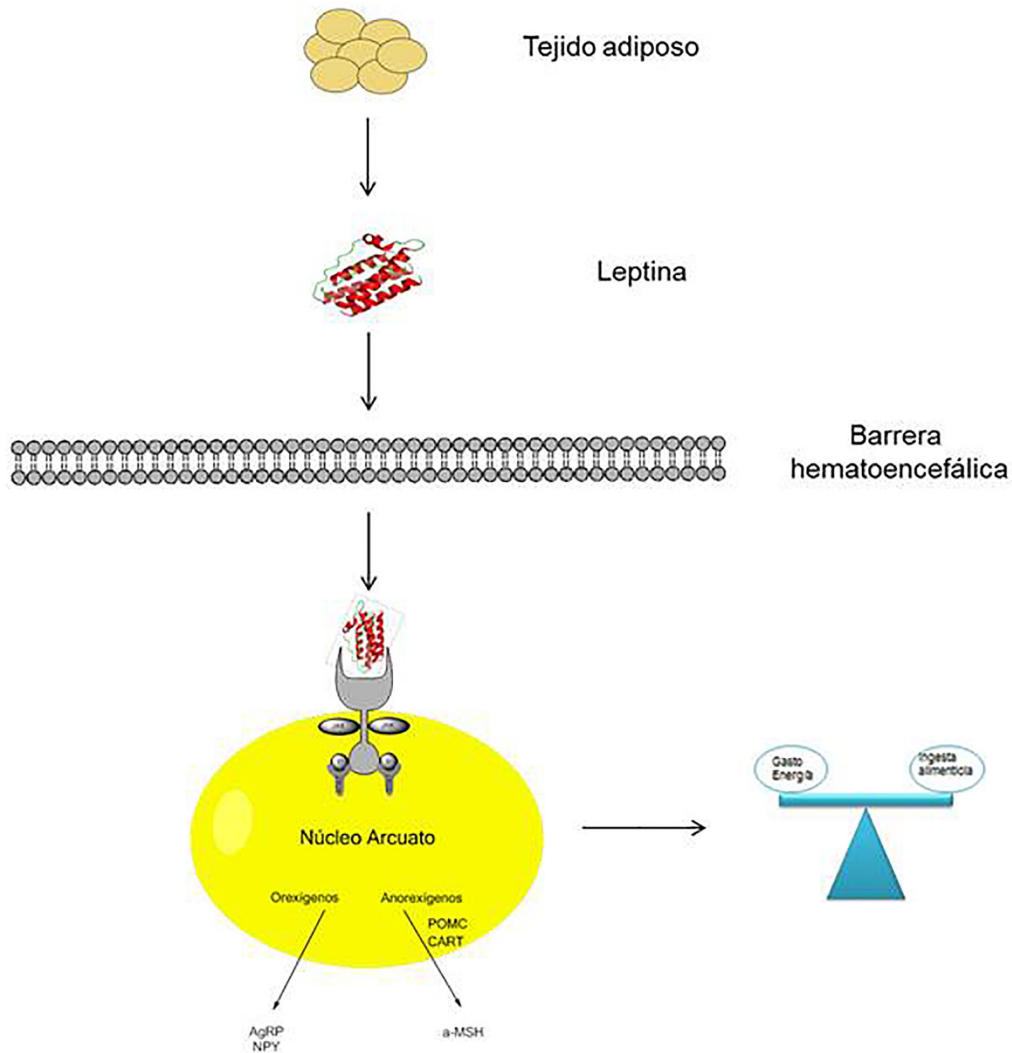
Cascada intracelular de señalización de leptina

La señal de leptina se traduce mediante un mecanismo utilizado por los receptores a interferón y por los factores de crecimiento, denominado sistema JAK-STAT. El receptor de leptina está conformado por un solo segmento transmembranal, el cual se dimeriza cuando la leptina se une a los dominios extracelulares. Ambos monómeros son fosforilados en un residuo de tirosina del dominio intracelular por una proteína janus kinasa (JAK). Los residuos de tirosina fosforilados se convierten en los sitios de unión de tres proteínas de transducción de señales, y activadoras de la transcripción (STAT). Una vez unidos, las STAT son fosforiladas por la misma JAK. Después de la fosforilación, las STAT se dimerizan y se transportan hasta el núcleo, en donde se unen a secuencias específicas de DNA y estimulan la expresión de proteínas, como la POMC, a partir de la cual se obtiene α -MSH³⁸. La activación de STAT3 es inducida por leptina al atravesar

la barrera hematoencefálica y generar una mayor intensidad de la señal. Existen algunos posibles mecanismos que explicarían cómo el receptor ObRb puede afectar la señalización de leptina a nivel de astrocitos, ya que la expresión de estos receptores pudiera afectar la permeación a través del paso de la barrera hematoencefálica.^{46, 4} Los ObRb a nivel de astrocitos pueden competir con los ObRb neuronales por la unión a leptina, originando que los astrocitos generen señales secundarias en respuesta a la leptina que, entonces, modularían las respuestas neuronales.⁴⁸

Balance energético de leptina

Para llevar a cabo la regulación del peso corporal, se debe generar una señalización entre la leptina y su receptor en el hipotálamo.⁴⁹ La unión leptina – ObRb permite la fosforilación de los residuos de tirosina que se localizan en la región citoplasmática y la unión STAT3, que es traslocado al núcleo para iniciar la transcripción del supresor de la señalización de citoquinas y la activación de la vía de señalización molecular para la producción de los neuropéptidos específicos.⁵⁰ Así, las neuronas que producen POMC y el transcrito CART, inducen a la síntesis de α -MSH, que activa al receptor a melatonina (MC4R) en el NPV, dando como resultado una señal de saciedad.⁵¹



PIE DE FIGURA

Figura 1. La leptina es producida por el tejido adiposo y transportada por el torrente sanguíneo. Atraviesa la barrera hematoencefálica para llegar al SNC; en el ARC se une a sus receptores específicos en dos poblaciones de neuronas: las orexígenas que estimulan la expresión de α -MSH y NPY, y la vía anorexígena mediada por POMC /CART), que sintetizan los péptidos NPY y AgRP. La función central de la leptina es la inhibición de ingesta de alimentos y la estimulación de la termogénesis para mantener así la homeostasis energética. Modificado de Boguszewski, 2010.⁽⁴²⁾

La leptina liberada por el tejido adiposo depende tanto del número como del tamaño de los adipocitos. Cuando existe una pérdida de peso se reduce la masa de tejido graso, y los niveles de leptina en sangre disminuyen, al igual que en la producción de NPY, reduciendo la termogénesis, el ahorro de energía y la movilización de grasas que se produce de manera más lenta en respuesta a una reducción en la señalización por Adenosin monofosfato cíclico (cAMP). El consumo de alimento combinado con una utilización más eficiente de las reservas energéticas da lugar a una recuperación de la grasa de reserva en el tejido adiposo, regresando el sistema al equilibrio.³⁸

Mecanismo central de resistencia a leptina

La resistencia a la leptina implica una señal intracelular con intervención de la STAT3 y de proteína tirosina-fosfatasa-1B (PTP1B), moléculas conocidas para atenuar la señalización.⁴⁸ Este péptido puede inducir su propia retroalimentación a través de STAT3, ya que ésta es estimulada por medio del supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS3) durante la sobre-estimulación de ObRb. En bajas concentraciones de leptina, se puede generar un aumento en la señalización de ObRb, mientras que altas concentraciones de esta proteína generan que la transcripción de los genes SOCS3 se contraponga al aumento de la señalización.⁵²

Otro posible mecanismo de resistencia a la leptina sería una deficiencia en el transporte a través de la barrera hematoencefálica.

Los niveles altos de triglicéridos, tal como se encuentran en la obesidad, pueden crear una forma de resistencia a la leptina por una disminución en el transporte hacia el SNC, y al escasear una correcta señalización, el organismo comienza a producir mayor cantidad de esta proteína generando concentraciones altas que se acumulan en la periferia, condición conocida como hiperleptinemia.^{39,52}

Comentarios finales

La leptina es una proteína que provee un sistema de señalización que envía mensajes de las reservas energéticas al cerebro, inhibiendo la ingesta calórica y aumentando la termogénesis. Esta vía inicia dentro de los adipocitos con la producción de esa proteína, que envía una señal hacia el hipotálamo y el NTS, en donde se lleva a cabo la integración del mensaje, generando una respuesta por parte de los sistemas efectores que median la ingesta energética y el gasto de las reservas calóricas. En condiciones normales, la elevación plasmática de los niveles de leptina inhibe la producción de péptidos orexígenos como el NPY, hormona concentradora de melanina y AGRP, mientras que estimula la secreción de anorexígenos como la α -MSH (que actúa específicamente sobre los receptores de melanocortina tipo 4) y CART. Estas vías efectúan, en conjunto, dos procesos que son dependientes entre ellos, la reducción en la ingesta de alimentos y un incremento en el gasto energético.

Cuando se pierde el equilibrio homeostático, la señalización de leptina puede verse afectada. Existen diversas investigaciones que involucran la síntesis de la α -MSH y NPY, así como sus receptores a nivel central (MC4R y NPYR respectivamente), que sugieren que una falla en la interacción leptina – ObRb pudiera generar un desbalance energético, al existir una mayor ingesta calórica. Por otra parte, la señalización intracelular (JAK-STAT) también puede verse afectada al presentarse una estimulación crónica, mediada por altos niveles de leptina a nivel central, ya que se genera una sobreexpresión de SOCS3 en neuronas POMC, acelerando la ingesta calórica, elevando el peso corporal, y provocando el desarrollo de insulinoresistencia.

La investigación actual en el desarrollo de moléculas con posibles efectos sobre el eje intestino-cerebro se enfoca en estos sistemas de señalización, gracias a que proveen blancos potenciales para nuevas terapias que coadyuven al tratamiento de la obesidad, con mejor eficacia y menores efectos adversos que los empleados en la clínica. Finalmente, esta revisión permitió elucidar las posibles vías de señalización que involucran a la leptina en la homeostasis energética, y cómo la alteración de éstas influye en el desarrollo de la obesidad.

Agradecimientos

Este trabajo es producto de la colaboración interinstitucional entre los cuerpos académicos de Riesgos a la Salud (UV-CAF-351) y de Química Bioorgánica (UV-CA-204) de la Universidad Veracruzana.

Referencias Bibliográficas

1. Sánchez-Castillo CP, Pichardo E, López P. Gaceta Médica México. 2004; 140, Suppl; 2:3-20.
2. World Health Organization [sede Web]: Obesity and overweight. [Actualizado 2012; acceso 24 de febrero 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Cervera S, Campos I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. Gaceta Médica de México. 2010; 146: 397-407.
4. Lozano MV. 2010. Actualización de obesidad. Cuadernos de atención primaria: 101-107
5. SSA, Secretaria de Salud [Sede Web]. Obesidad. [Actualizado 2013; Consultado 11 de febrero de 2013], disponible en: http://expocumbremundial.com.mx/edit_Obesidad.html
6. Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, Dutta TK. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, body fat mass and altered cardiometabolic profile in pre-obesity and obesity. *Metabolism*. 2015; S0026-0495(15): 000263-2 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.009.
7. García E, De la Llata M, Kaufer M, Tusié MT, Calzada R, Vázquez V, et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: Una reflexión. *Salud Pública de México*. 2008; 50(6).

8. Tooli J. *Obesidad. Guías mundiales de la organización Mundial de Gastroenterología*. 2009; 1-31.
9. Barcenas C, Wilkinson A, Strom S, Cao Y, Saunders K, Mahabir S, et al. Birthplace, years of residence in the United States, and Obesity among Mexican-American Adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15(4): 1043-52.
10. Popkin B. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr*. 2001; 131(3): 871S-873S.
11. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmet PM. Prevalence of overweight and obesity in British children: cohort study. *BMJ*. 1999; 16; 319(7216): 1039.
12. Acosta-Hernández, ME., Ramos-Morales, FR., Gasca-Pérez, E., Solís-Páez, F. Evaristo-Portilla, G., García-Rodríguez, RV, Soto-Cid, A. Factores, causas y perspectiva de la obesidad infantil en México. *Revista de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander*. 2013; 2b (1): 59-68.
13. Rey JP, Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behavior and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(3): 242-51.
14. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 2001; 357(9255): 505-8.
15. Reilly J, Jackson D, Montgomery C, Kelly L, Slater C, Grant S, Paton J. Total energy expenditure and physical activity in young Scottish children: mixed longitudinal study. *Lancet*. 2004; 17; 363(9404): 211-2.
16. Rodríguez Rossi R. La obesidad infantil y los efectos de los medios electrónicos de comunicación. *Investigación en Salud*. 2006; 8(2): 95-98.
17. Ikramuddin S, Kellogg TA. Energy metabolism and Biochemistry of Obesity. *Bariatric Times*. 2005 ;(3)5: 37-9.
18. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6): 2548-56.
19. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*. 1991; 14(12): 1132-43.
20. Tutone M, Lauria A, Almerico AM. Leptin and the Ob-Receptor as Anti-Obesity Target: Recent in Silico Advances in the Comprehension of the Protein-Protein Interaction and Rational Drug Design of Anti-Obesity Lead Compounds. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(1): 136-45.
21. Zhang ZY, Dodd GT, Tiganis T. Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36(10): 661-74 doi: 10.1016/j.tips.2015.07.003.
22. Friedman JM. Modern science versus the stigma of obesity. *Nat Med*. 2004; 10: 563-569.
23. Tucholski K, Otto-Buczowska E. The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(3): 258-62.
24. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ and Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(11): 643-51.

25. Carpenter B, Hemsworth GR, Wu Z, Maamra M, Strasburger CJ, Ross RJ, Artymiuk PJ. Structure of the human obesity receptor leptin-binding domain reveals the mechanism of leptin antagonism by a monoclonal antibody. *Structure*. 2012; 20(3): 487-97. doi: 10.1016/j.str.2012.01.019.
26. German JP, Wisse BE, Thaler JP, Oh-I S, Sarruf DA, Ogimoto K, Kaiyala KJ, Fischer JD, Matsen ME, Taborsky GJ Jr, Schwartz MW, Morton GJ. Leptin deficiency causes insulin resistance induced by uncontrolled diabetes. 2010; 59(7): 1626-34. Doi: 10.2337/db09-1918.
27. Bjørbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 305-31.
28. Onigata K. Monogenic obesity in human. *Nihon Rinsho*. 2013; 71(2): 297-302.
29. Proietto J, Baur LA. 10: Management of obesity. *Med J Aust*. 2004; 180(9): 474-80.
30. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjørbaek C, El-Haschimi K, Banks WA, Flier JS. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology* 2002, 143: 775-783.
31. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 6093-6096.
32. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013; 7(2): 207-22. doi: 10.1007/s11684-013-0263-5.
33. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clin Med Res*. 2006; 4(4): 326-35.
34. Simonds SE, Cowley MA. Hypertension in obesity: is leptin the culprit? *Trends Neurosci*. 2013; 36(2): 121-132. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.004.
35. Murphy KT, Schwartz GJ, Nguyen NL, Mendez JM, Ryu V, Bartness TJ. Leptin-sensitive sensory nerves innervate white fat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(12): E1338-47. doi: 10.1152/ajpendo.00021.2013.
36. Signore AP, Zhang F, Weng Z, Gao Y, Chen J. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. *J Neurochem*. 2008; 106(5): 1977-90.
37. Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev*. 2006; 27: 719-727.
38. Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, Myers MG Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62(6): 642-52.
39. Kalra SP. Central leptin gene therapy ameliorates diabetes type 1 and 2 through two independent hypothalamic relays; a benefit beyond weight and appetite regulation. *Peptides*. 2009; 30(10): 1957-63.
40. Horner K, Lee S. Appetite-related peptides in childhood and adolescence: role of ghrelin, PYY, and GLP-1. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015; 6: 1-11 [Epub ahead of print].
41. London ED, Berman SM, Chakrapani S, Delibasi T, Monterosso J, Erol HK, Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug; 96(8): E1212-20.
42. Nuzzaci D, Laderrière A, Lemoine A, Nédélec E, Pénicaud L, Rigault C, Benani A. Plasticity of the Melanocortin System: Determinants and Possible Consequences on Food Intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6: 143. doi: 10.3389/fendo.2015.00143.

Mario Eduardo Acosta Hernández, Fernando Rafael Ramos Morales,
José Bernardo Héctor Escobar Henríquez, José de Jesús Daniel López Muñoz,
Pamela Escobar Castillo, Rosa Virginia García Rodríguez,
Claudia Belén Ortega Planell, María Teresa Croda-Todd, Eloy Gasca Pérez

43. Cummings DE, Overduim J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007;117: 13-23.
44. Sánchez J. Perfil fisiológico de la leptina. **Colombia Médica.** 2005;36(1). Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/332/1112>.
45. Montez JM, Soukas A, Asilmaz E, Fayzikhodjaeva G, Fantuzzi G, Friedman JM. Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(7): 2537-42.
46. Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol.* 2010;61(2): 194-206.
47. Pan W, Hsueh H, Jayaram B, Khan RS, Huang EY, Wu X, Chen C, Kastin AJ. Leptin action on nonneuronal cells in the CNS: potential clinical applications. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1264(1): 64-71.
48. Seeley RJ, van Dijk G, Campfield LA, Smith FJ, Burn P, Nelligan JA, Bell SM, Baskin DG, Woods SC, Schwartz MW. Intraventricular leptin reduces food intake and body weight of lean rats but not obese Zucker rats. *Horm Metab Res.* 1996 28(12): 664-8.
49. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. 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(3): 491-5.
50. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392(6674): 398-401.
51. Ghamari-Langroudi M, Srisai D, Cone RD. Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(1): 355-60. doi: 10.1073/pnas.1016785108.
52. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res.* 2007;101(6): 545-59