

LEPTINA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

LEPTIN AND BODY COMPOSITION

I. Ara Royo

G. Vicente Rodríguez

J. Pérez Gómez

C. Dorado García

J.A.L. Calbet

Laboratorio de Rendimiento Humano. Departamento de Educación Física. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

La obesidad es junto a un estilo de vida sedentario uno de los principales factores de riesgo en las principales enfermedades crónicas contemporáneas como la hipertensión, las enfermedades de tipo cardiovascular, la diabetes tipo II (no insulino-dependiente), diversas formas de cáncer y otros muchos factores debilitantes de la salud provocando al mismo tiempo grandes costes sociales y económicos en la mayoría de los países desarrollados¹⁻³.

Por obesidad se entiende el aumento desproporcionado de las reservas de tejido adiposo debido al almacenamiento de la energía sobrante en forma de grasa, resultado de un periodo de tiempo (semanas, meses o incluso años) con un balance energético positivo (mayor cantidad de energía ingerida respecto a la gastada). Hay muchos otros factores que influyen en el desarrollo de la obesidad (genéticos, ambientales, dieta, etc.). Habitualmente, los vertebrados superiores mantienen las reservas energéticas del cuerpo (los triglicéridos) con gran precisión; así, un adulto no obeso sano, tendrá un porcentaje de grasa corporal en torno al 15-20%. Sin embargo, en algunos casos se dan condiciones patológicas en los que se produce una pérdida de regulación del depósito de triglicéridos y el porcentaje de grasa corporal (GC) puede incrementar hasta el 30% o incluso más⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros organismos oficiales establecen los límites de la obesidad en función del peso y de la talla (kg/m^2) mediante un índice de masa corporal (BMI) o índice de Quetelec. Un $\text{BMI} > 30$, tanto en hombres como en mujeres, se considera obesidad. La OMS justifica este

límite basándose en que la morbilidad aumenta con relación a los incrementos del BMI⁵. No obstante, estudios recientes demuestran que el BMI no es el mejor indicador del grado de obesidad^{4,6-8}. Siendo el % GC el método más adecuado para determinar el grado de obesidad.

Tradicionalmente, el tejido adiposo ha sido considerado como un órgano estático encargado del almacenamiento y liberación de los ácidos grasos. Hoy sabemos que es un órgano dinámico regulado a través de la leptina (hormona secretada por el tejido adiposo)⁹. Recientemente, se ha demostrado que la leptina tienen un papel importante en el mantenimiento del tejido grasa corporal. El objetivo de esta revisión es resumir la información disponible que hay acerca de la relación que existe entre la concentración plasmática de leptina y la composición corporal.

EL DESCUBRIMIENTO DE LA LEPTINA

En los años 70 se realizaron los primeros experimentos en los que se intuía que los ratones obesos tenían la ausencia de un factor circulante (por ejemplo una hormona) que regulaba a través del control del apetito, la extensión de los depósitos de grasa corporal y la estimulación de la glucólisis. Estos experimentos, denominados parabióticos, consistían en conectar el sistema circulatorio de un animal a un segundo animal. Coleman¹⁰ conectó indirectamente los sistemas de circulación de dos ratones adultos, uno del tipo ob/ob (obeso) y uno normal. El resultado fue que el ratón obeso perdió peso de forma significativa. Esto sugirió a Coleman la existencia de una sustancia en la sangre, reguladora del peso, en el ratón normal^{9,11}.

CORRESPONDENCIA:

Ignacio Ara Royo. Laboratorio de Rendimiento Humano. Dpto. de Educación Física. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Campus Universitario de Tafira. 35017 Las Palmas de Gran Canaria. Tel.: 928 458 896. Fax: 928 458 867. E-mail: iar@cief.eef.ulpgc.es

Aceptado: 28-02-2002

En la década de los 90, mediante técnicas de biología molecular se caracterizó bioquímica y biológicamente una nueva hormona, denominada leptina¹¹. En diciembre de 1994 el grupo de investigación de Friedman¹² informó del descubrimiento del gen *ob*, presente en todos los vertebrados superiores (incluido el hombre) pero no en los ratones obesos *ob/ob*, demostrando que era el responsable del fenotipo típico de la obesidad, la diabetes y la resistencia a la insulina en los ratones obesos. Este gen codifica una proteína, la leptina, posteriormente identificada en seres humanos, que actúa como factor de saciedad y que poco después pudo ser detectada en sangre¹³.

La leptina (término derivado de la palabra griega "leptos", que significa "delgado") es la forma plasmática de la producción del gen *ob*, es una proteína 16-kDa, un péptido de 146 aminoácidos que al principio fue descrita esencialmente como un regulador de la adiposidad¹⁴. No obstante, en la actualidad se sabe que la leptina no sólo es importante en la regulación de la ingesta calórica y el balance energético, sino que su fisiología es mucho más compleja y parece jugar un importante papel como hormona metabólica y neuroendocrina. La leptina está involucrada especialmente en el metabolismo de la glucosa así como en la maduración sexual y en la reproducción. También se conocen interacciones con el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, el eje tiroideo y el eje de la hormona del crecimiento (GH) e incluso con la hematopoyesis y el sistema inmunitario¹⁴.

La leptina es liberada principalmente por las células adiposas al torrente sanguíneo¹² y circula como un monómero tanto de forma libre como ligada¹⁵. La leptina es una hormona neuroendocrina ya que actúa como un factor de señalización desde el tejido adiposo hasta el Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo una señal de saciedad del hambre e incremento del metabolismo a nivel del SNC¹¹.

La primera función descrita después del descubrimiento de la leptina fue la regulación del peso corporal¹⁴. La leptina responde a la restricción energética total o parcial con un descenso rápido y profundo de su secreción. La leptina se ha relacionado con la regulación de los ajustes fisiológicos a la inanición¹⁶ que defienden el organismo de un gasto energético excesivo. Desde un punto de vista de la supervivencia, es más relevante regular esta respuesta que defender al cuerpo contra un exceso de acumulación de grasa corporal¹⁷.

Existe una fuerte relación entre los niveles de leptina en sangre y el % de reservas de grasa del cuerpo^{13,18-20} aumentando los niveles de leptina cuando crecen los depósitos de grasa. También existe una correlación significativa entre los niveles de leptina en sangre con el BMI^{13,18-20} y el grosor de los pliegues cutáneos corporales²¹.

PAPEL DE LA LEPTINA EN EL CONTROL DEL APETITO

Los receptores de leptina han sido encontrados en múltiples tejidos periféricos, por lo que la leptina podría influir en la regulación de diversas funciones corporales. No obstante, donde más receptores se han identificado ha sido en el plexo coroide y sobretodo en el hipotálamo del que se conoce, desde hace tiempo, su función reguladora del apetito y por tanto de la ingesta calórica y el peso corporal^{22,23}. El mecanismo por el cual se regula el apetito es simple, al aumentar el tamaño de los adipocitos se incrementa la producción de leptina, la señal llega al hipotálamo que actúa inhibiendo el apetito. Se ha observado la relación entre la leptina y el SNC, se sabe que la leptina actúa sobre casi todos los neuropéptidos involucrados en la regulación del balance energético²⁴, por ejemplo inhibe la secreción del neuropéptido Y²⁵ y aumenta la expresión de la hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular²³.

Después de la clonación del gen *ob* y debido a la interacción que tenía el gen con las ganancias de peso a diversos niveles, los científicos analizaron si la obesidad en seres humanos era causada por alguna mutación en dicho gen. La mayoría de seres humanos obesos codifican correctamente el gen para la leptina²⁶⁻³⁰, sólo dos formas de obesidad se han relacionado con una mutación en el gen *ob*. Ambas son muy raras y se producen a edades tempranas, son de carácter mórbido y presentan niveles bajos de leptina³¹ por lo que la obesidad en humanos no puede ser explicada por defectos en el gen *ob* ni por una deficiencia en la secreción de leptina¹⁴. Es más, en personas obesas tanto la expresión de la leptina (mRNA) como los niveles de leptina en sangre son más altos que en los sujetos normales^{13,18-20,32} por ello numerosos autores pensaron que la causa de la obesidad era una posible resistencia o disminución de la sensibilidad a nivel del hipotálamo de la leptina en estos sujetos, comparable a aquella que ocurre con la insulina en sujetos con

diabetes tipo II^{15,17,18,33-37} pudiéndose dar ésta a cualquier nivel de las vías de señalización³³.

Existen varias posibles causas a esta resistencia:

1. La primera de las causas de dicha resistencia a la leptina podría estar relacionada con un defecto del receptor. En seres humanos este defecto es algo excepcional^{38,39}, de hecho en la actualidad sólo un tipo de mutación en el gen del receptor ha sido descrita y está caracterizada por un fenotipo muy peculiar de obesidad presentando niveles de leptina muy altos asociados a una obesidad mórbida a edades tempranas, gran hiperfagia y desarrollo puberal disminuido además de alguna deficiencia hormonal⁴⁰.

Así mismo, se han identificado y estudiado varios polimorfismos en el gen del receptor de la leptina^{38,39,41-45} que incluyen cambios en su transporte, unión o señalización intracelular pero ningún estudio puede mostrar resultados concluyentes para explicar el gran aumento a nivel de peso corporal y masa grasa que se produce en el ser humano^{38,39,43-48}.

2. La segunda causa es el posible desequilibrio entre la leptina sanguínea y las proteínas transportadoras. Cantidades desproporcionadas de leptina respecto al número de proteínas transportadoras podrían alterar la actividad biológica de la hormona. En humanos, el ratio límite de leptina libre en sangre es diferente en sujetos obesos respecto a los sujetos no obesos⁴⁹ demostrándose con ello una pérdida de sensibilidad.

3. Un transporte desigual de leptina al interior del SNC es la tercera posible causa de la pérdida de sensibilidad de la leptina⁵⁰⁻⁵². Este transporte a través de la barrera entre la sangre y el cerebro se sabe que es un mecanismo específico y saturable mediado a través de la forma corta del receptor de leptina^{22,51}. El desajuste en los niveles de leptina en sangre en obesos ha demostrado que el ratio de leptina en el fluido cerebroespinal de dichos sujetos está disminuido, es decir, parte de la leptina sanguínea no es capaz de alcanzar su sitio de acción siendo mayor la concentración periférica que la central^{14,51,52}.

4. Por último, los fallos posteriores al receptor que lleven a una errónea activación de los factores neuroendocrinos (neuropéptido Y o NPY, péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP-1...) podrían provocar esta pérdida de sensibilidad de la leptina. Actualmente

estas vías no están completamente comprendidas, no obstante muchos son los estudios que se están llevando a cabo sobre este asunto⁵³.

PAPEL DE LA LEPTINA EN EL INICIO DE LA PUBERTAD

Existe controversia a la hora de hablar del papel que tiene la leptina en el inicio de la pubertad, algunos autores afirman no encontrar relación entre el inicio de la pubertad y los niveles de leptina^{54, 55} por el contrario las teorías sobre desarrollo humano hablan de la necesidad de una determinada composición corporal y más concretamente, de un cierto nivel de grasa corporal para que se dé inicio a la pubertad. En la actualidad diversos autores⁵⁶⁻⁶⁰ afirman que la leptina, factor regulador de la extensión de los niveles de grasa, puede tener relación con el inicio de la pubertad y quizá sea éste el motivo por el cual los obesos (que tienen mayores niveles de leptina) tienen un comienzo precoz de la pubertad (aunque en algunos casos, especialmente los muy obesos, no siempre ocurre)⁶¹.

Pocos estudios longitudinales aclaran este hecho, Mantzoros *et al*⁶² con el fin de conocer el comportamiento que tienen los niveles de leptina antes de la pubertad y su posible relación con las posteriores ganancias de peso y masa grasa, estudiaron un grupo de niños y niñas prepúberes y observaron que unos primeros pulsos seguidos de un ligero incremento en los niveles de leptina en ambos sexos podían dar inicio a la pubertad. Así mismo observaron que posteriormente los niveles de leptina continuaron aumentando en las chicas pero disminuyeron en los chicos. Ahmed *et al*⁶¹ no encontraron esos primeros pulsos pero si coincidían en la cinética posterior de la leptina.

Lo que está claro es que los niveles de leptina en niñas prepúberes son un buen predictor del % de grasa corporal (GC) en la pubertad⁶¹, pudiendo ser utilizados como método fiable para la prevención de la obesidad en las mujeres adultas. Con la edad el efecto anoréxico y lipopénico de la leptina declina, esta puede ser la explicación a las anomalías asociadas al metabolismo de lípidos en personas mayores.

DIFERENCIA EN LOS NIVELES

DE LEPTINA EN SANGRE SEGÚN EL SEXO

Los niveles basales de leptina en sujetos normales tienen unos rangos de entre 1-11 ng/ml, alcanzando cifras incluso de 50-70 ng/ml en sujetos obesos^{21,63}. La cantidad de leptina en humanos muestra una diferencia entre sexos, siendo 2-3 veces superior en mujeres respecto a hombres para sujetos con igual BMI^{13,19}. Esta variabilidad es debida principalmente a las diferencias en composición corporal entre hombres y mujeres. Las mujeres tienen un mayor porcentaje de grasa corporal y almacenan una mayor proporción de su grasa corporal en el tejido adiposo subcutáneo, en comparación con los hombres que tienden a incrementar la cantidad de masa grasa visceral a medida que engordan^{64,65}.

La mayor cantidad de masa grasa (particularmente mayor grasa subcutánea) podría ser la explicación de los niveles más altos de leptina en mujeres. Además se sabe que la grasa subcutánea secreta más leptina⁶⁶⁻⁶⁸. Las diferencias entre sexos son significativas incluso después de realizar las correspondientes correcciones e igualando según el BMI^{51,69,70}, la masa grasa^{65,71-73} o el aumento de grasa subcutánea⁶⁵. Esta variación en los niveles de leptina son más difíciles de observar durante la infancia y la prepubertad (Tanner I y II) pero son evidentes después de la pubertad (Tanner IV y/o V). Por tanto los niveles de leptina de las niñas son mayores que en los niños, incluso al nacer, pero se hacen especialmente importantes después de la pubertad⁷⁴⁻⁸³.

El tejido adiposo de las mujeres libera a la sangre cantidades significativamente mayores de leptina que el tejido adiposo de los hombres⁸⁴. Esto sugiere que otros factores además de la adiposidad (por ejemplo los esteroides sexuales) pueden jugar un papel en estas diferencias en el nivel de leptina según el sexo. Los estrógenos aumentan la secreción de la leptina por parte de los adipocitos^{85,86}, aunque este efecto sólo se ha observado en adipocitos procedentes de las mujeres y no en aquellos procedentes de los hombres⁸³. Del mismo modo, la secreción de leptina en ratas se encuentra disminuida cuando se produce una alteración en la función de los ovarios. Si la hipofunción ovárica es soslayada mediante la inyección de estradiol se recuperan los niveles normales de leptina^{86,87}. En seres humanos la administración de FSH (hormona foliculo estimulante) incrementa los ni-

veles de leptina^{88,89}. En niñas por ejemplo, los estrógenos pueden explicar hasta un 5% de la variación en la concentración de leptina⁸¹.

Los andrógenos, a su vez, tienen un efecto inhibitorio en la secreción de la leptina. Así pues, la testosterona suprime la expresión de la leptina (mRNA) y su secreción por las células del tejido adiposo humano⁸². Se ha observado que una administración de testosterona en ratas disminuye los niveles de expresión de la leptina pero no cambia los niveles de leptina en sangre⁹⁰. Igualmente, los sujetos con hipogonadismo muestran niveles de leptina muy elevados⁹¹ por tanto diversos estudios han observado que los niveles de leptina y de testosterona tienen una correlación inversa en hombres y en niños^{78,82,91-93} de esta manera es posible explicar en niños jóvenes hasta un 10% de la variación de la leptina debido a los niveles de andrógenos^{79,81,82}. Por tanto, el efecto de la supresión de los andrógenos puede explicar parcialmente las diferencias en los niveles de leptina según el sexo además de las diferencias en la composición corporal y distribución de grasa corporal¹⁴.

INTERACCIONES ENTRE LEPTINA E INSULINA

Los niveles de leptina y los de insulina en seres humanos tienen fuertes correlaciones y sugieren una posible interacción entre ambos independientemente de la grasa corporal^{72,73,94-96}. La pregunta que surge es si esta relación es casual o no, y si lo es, en qué dirección. En otras palabras, si la secreción de la leptina está regulada por la insulina o si la leptina tiene influencia en la secreción de la insulina y su acción¹⁴.

Efecto de la insulina en la secreción de la leptina

Estudios realizados en adipocitos de ratas y de humanos muestran un aumento de la secreción de leptina y de su expresión génica en presencia de la insulina⁹⁷⁻¹⁰¹. Así pues, el metabolismo de la glucosa parece ser un factor determinante en la regulación de la expresión y de la secreción de la leptina. Se ha observado que la insulina induce a un aumento del mRNA ob en el tejido adiposo^{97,102,103} y aumenta los niveles de leptina¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. De hecho, las ratas con insuficiencia de insulina muestran cantidades significativamente menores de leptina en sangre, aumentando rápidamente la secreción endógena de leptina al ser tratadas con

insulina^{102,105,106}.

Experimentos realizados en humanos, aumentando los niveles de insulina en sangre, produjeron aumentos de la leptina a largo plazo^{99,107-109}.

Efecto de la leptina en la secreción de insulina:

Es sabido que la leptina puede modular la secreción de insulina y su acción, ejerciendo efectos anti-insulínicos y disminuyendo la concentración de glucosa¹⁴.

En los ratones tipo ob/ob (caracterizados por una hiperglicemia, una hiperinsulinemia y una resistencia a la insulina) un tratamiento con leptina puede corregir todas estas alteraciones metabólicas incluso antes de que ocurra una pérdida de peso^{25,110,111}.

Se ha observado en ratones alimentados con normalidad que después de una administración de leptina se produce un descenso del nivel de insulina y aumento de la glucosa^{112,113}. Mientras que una administración de leptina a ratas en ayuno reduce tanto la insulina como la glucosa¹¹⁴. Esto parece ser debido a que la leptina influye tanto en insulina en sangre como en su liberación.

Se sabe que hay receptores de leptina en las células pancreáticas beta encargados de producir insulina¹¹⁵, por lo que la administración de leptina y su efecto reductor de insulina pueden estar mediados por dichos receptores. En resumen parece ser que la leptina actúa a diferentes niveles intracelulares (desde el proceso de transcripción hasta incluso el de permeabilización de la membrana) para inhibir la síntesis de insulina así como su secreción.

LEPTINA Y DISTRIBUCIÓN DE GRASA CORPORAL

El contenido total de grasa corporal es el factor más determinante de los niveles de leptina circulante en adultos¹³ y en niños^{78,116} pero la distribución de grasa ejerce también una influencia independiente en los niveles de leptina en adultos^{67,117} y en niños^{81,118}.

Los niveles de leptina en sujetos deportistas son menores debido a los bajos niveles de grasa corporal. Dichos niveles de grasa tienen una relación fuerte con

los niveles de leptina tanto en mujeres¹³ como en hombres^{119,120}, tal y como ocurre en sujetos sedentarios. En el hombre estudios recientes afirman que los niveles de tejido libre de grasa (FFM) se han relacionado con los niveles de leptina¹²¹ por tanto según el tipo de deporte y el grado de desarrollo de FFM es posible que exista una relación entre los niveles de leptina y el tipo de deporte practicado. Si la leptina está determinada por la distribución de grasa corporal, se puede asumir que la relación entre leptina y FFM está también determinada por la distribución de grasa subcutánea. Dicha relación no estaba estudiada en sujetos deportistas. Sudin *et al.*¹²² encontraron diferencias en la composición corporal y en los niveles de leptina con relación a la grasa subcutánea en dos grupos de deportistas de elite. Un grupo practicaba deportes de resistencia (esquiadores de fondo y corredores de largas distancias) y otro entrenaba con pesas (compuesto por atletas de muy distintas disciplinas, jugadores de balonmano, remeros, luchadores...). Los niveles de grasa subcutánea eran significativamente mayores en el grupo que entrenaban con pesas respecto al que entrenaba resistencia a nivel del pliegue del tríceps, subescapular y del pectoral. Además, los atletas que entrenaban pesas tenían niveles superiores de masa grasa y de % de grasa corporal respecto al grupo que entrenaba resistencia ($11,7 \pm 1,5$ y $9,65 \pm 2$ respectivamente). En ambos grupos la grasa subcutánea correlacionaba con los niveles de leptina. Los resultados obtenidos en este estudio pueden describir que los parámetros metabólicos y la estimación de adiposidad están asociados con la leptina de una forma específica según el deporte, y especialmente la grasa subcutánea en el caso de los atletas de resistencia y los que entrenan con pesas¹²².

CONCLUSIÓN

Uno de los principales mecanismos a través del cual el organismo regula la composición corporal, especialmente el tejido adiposo, es a través de la leptina. La pérdida de masa corporal (masa grasa) se asocia a una reducción de la concentración plasmática de leptina y viceversa, la ganancia de masa grasa corporal se asocia a un incremento de la leptina plasmática. De hecho, la concentración plasmática de leptina está fuertemente relacionada con la cantidad corporal de tejido adiposo. La ingesta energética modula a corto plazo las concentraciones plasmáticas de leptina de tal modo que los niveles de leptina caen drásticamente con el ayuno (en ausencia de pérdida de peso) y se

B I B L I O G R A F Í A

elevan como resultado de un día de sobrealimentación masiva.

Además del papel de la leptina en el control del apetito y en el gasto energético hoy en día se conoce la relación que existe entre los niveles de leptina durante el crecimiento y su posible rol como señal de inicio de la pubertad. La leptina tiene un comportamiento dimórfico debido a las diferencias en composición corporal que existen entre hombres y mujeres, lo cual conduce a una distinta regulación de los depósitos corporales de grasa. Así, las hormonas androgénicas son inhibitoras de la leptina y los estrógenos estimulan la secreción de la leptina en los adipocitos de las mujeres.

Así mismo, cabe destacar las interacciones que se producen entre los niveles de leptina y los de insulina y de que modo están relacionados a muy diversos niveles y de una forma bidireccional.

En resumen, la fisiología de la leptina es mucho más compleja de lo que se creía afectando a distintas funciones del organismo (crecimiento, reproducción, metabolismo de la glucosa,...) y por tanto más allá de considerarla como una simple hormona reguladora del apetito podemos definirla hoy en día como una hormona metabólica - neuroendocrina.

AGRADECIMIENTOS: *Nuestro mayor agradecimiento al Gobierno de Canarias y al Ministerio de Educación y Ciencia. Ignacio Ara Royo es becario de investigación de la ULPGC (Universidad de Las Palmas de Gran Canaria). Germán Vicente Rodríguez es becario FPI del MEC (Ministerio de Educación y Ciencia).*

1. Bouchard C. Physical Activity and Obesity. 2000. *Human Kinetics*. Champaign, Ill.
2. Marcos JF, Moreno B. Sobre peso y obesidad. Problemas y soluciones. *Archivos de medicina del deporte* 2001; XVIII: 151-63.
3. Boraita A, Baño A, Berrazueta JR, Lamiel R, Luengo E, Manonelles P, Pons C. Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología sobre la actividad física en el cardiópata. *Archivos de medicina del deporte* 2001; XVIII: 9-31.
4. López Calbet J, Armengol Ramos O, Chavarren Cabrero J, Dorado García C. Una ecuación antropométrica para la determinación del porcentaje de grasa corporal en varones jóvenes de la población canaria. *Med Clin* 1997; 108: 207-13.
5. Seidell JC. The Current Epidemic of Obesity. En: *Physical Activity and Obesity*, de C. Bouchard. Human Kinetics, Champaign, Illinois, 2000; 21-30.
6. Deurenberg P, Yap M, Van Staveren W. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1998; 22: 1164-71.
7. Alastrué V. Antropometría y obesidad. *Med Clin* 1994; 102: 16-9.
8. Ellis K, Abrams S, Wong W. Monitoring childhood obesity: assessment of the weight/height index. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 939-46.
9. Martínez Murado P, De Pablos Velasco P. Nuevas perspectivas en la obesidad. *Revista Clínica Española* 1997; 197: 303-5.
10. Coleman DL, Hummel KP. The influence of genetic background on the expression of the obese (Ob) gene in the mouse. *Diabetologia* 1973; 9: 287-93.
11. Norman A, Litwack G. Hormones. San Diego, California: Academic Press, 1997.
12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
13. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, Mckee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
14. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
15. Friedman JM, HALAAS JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
16. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.
17. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-13.
18. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995; 1: 953-6.
19. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-61.
20. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995; 1: 950-3.
21. Stejskal D, Ruzicka V, Hrubiskova L, Hrebicek J, Bartek J, Frankova M, Pastorkova R, Mohapl P, Vavrova J. [Leptin in persons with simple obesity]. *Vnitř Lek*, 1997; 43: 555-61.
22. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, et al. Identification

- and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
23. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996;98:1101-6.
 24. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68-100.
 25. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriaciunas A, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377:530-2.
 26. Shigemoto M, Nishi S, Ogawa Y, Isse N, Matsuoka N, Tanaka T, Azuma N, Masuzaki H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Hosoda K, Nakao K. Molecular screening of both the promoter and the protein coding regions in the human ob gene in Japanese obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1997;137:511-3.
 27. Niki T, Mori H, Tamori Y, Kishimoto-hashimoto M, Ueno H, Araki S, Masugi J, Sawant N, Majithia HR, Rais N, et al. Human obese gene: molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. *Diabetes* 1996;45:675-8.
 28. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M, et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 1996;45:679-82.
 29. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, Rosato EL, Colberg J, Caro JF. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995;95:2986-8.
 30. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Zhang P, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Bauer TL, Moore JH, Caro JF. Mutation screening and identification of a sequence variation in the human ob gene coding region. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220:735-9.
 31. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, Mccamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
 32. Hickey MS, Calsbeek DJ. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med* 2001;31:583-9.
 33. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 1996;45:1455-62.
 34. Harris RB. Leptin-much more than a satiety signal. *Annu Rev Nutr* 2000;20:45-75.
 35. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000;20:105-27.
 36. CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:317-63.
 37. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999;36:575-655.
 38. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/farat mutations. *Diabetes* 1996;45:992-4.
 39. Rolland V, Clement K, Dugail I, Guy-Grand B, Basdevant A, Froguel P, Lavau M. Leptin receptor gene in a large cohort of massively obese subjects: no indication of the fa/fa rat mutation. Detection of an intronic variant with no association with obesity. *Obes Res* 1998;6:122-7.
 40. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelin M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
 41. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet* 1997;6:675-9.
 42. Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Chu F, Aronne L, Huma Z, Sothorn M, Udall JN, Kahle B, Leibel RL. Exonic and intronic sequence variation in the human leptin receptor gene (LEPR). *Diabetes* 1997;46:1509-11.
 43. Echwald SM, Sorensen TD, Sorensen TI, Tybjaerg-Hansen A, Andersen T, Chung WK, Leibel RL, Pedersen O. Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:248-52.
 44. Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T, Azuma N, Natsui K, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Thompson DB, Nakao K. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia* 1997;40:1204-10.
 45. Francke S, Clement K, Dina C, Inoue H, Behn P, Vatin V, Basdevant A, Guy-Grand B, Permutt MA, Froguel P, Hager J. Genetic studies of the leptin receptor gene in morbidly obese French Caucasian families. *Hum Genet* 1997;100:491-6.
 46. Silver K, Walston J, Chung WK, Yao F, Parikh VV, Andersen R, Cheskin LJ, Elahi D, Muller D, Leibel RL, Shuldiner AR. The Gln223Arg and Lys656Asn polymorphisms in the human leptin receptor do not associate with traits related to obesity. *Diabetes* 1997;46:1898-900.
 47. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, Mckeigue PM, Scott J, Aitman TJ. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997;6:869-76.
 48. Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:278-86.
 49. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98:1277-82.

50. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17:305-11.
51. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, JR. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996;2:589-93.
52. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-61.
53. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999;22:221-32.
54. Engelbregt MJ, Van WM, Popp-Snijders C, Lips P, HADE.-VDW. Body mass index, body composition, and leptin at onset of puberty in male and female rats after intrauterine growth retardation and after early postnatal food restriction. *Pediatr Res* 2001;50:474-8.
55. Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD, Clifton DK, Steiner RA. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinology* 2001;74:12-21.
56. Wauters M, Van Gaal L. Gender differences in leptin levels and physiology: a role for leptin in human reproduction. *J Gend Specif Med* 1999;2:46-51.
57. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Fujii S, Nakao K. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000;105:749-55.
58. Messinis IE, Milingos SD. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999;5:52-63.
59. Diaz-Torga GS, Mejia ME, Gonzalez-Iglesias A, Formia N, Becu-Villalobos D, Lacau-mengido IM. Metabolic cues for puberty onset in free grazing Holstein heifers naturally infected with nematodes. *Theriogenology* 2001;56:111-22.
60. Comings DE, Gader, Muhleman D, Peters WR, Macmurray JP. The LEP gene and age of menarche: maternal age as a potential cause of hidden stratification in association studies. *Mol Genet Metab* 2001;73:204-10.
61. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, Preece MA, Dunger DB. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 899-905.
62. 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;82:1066-70.
63. Hernandez-Morin N, Perlemuter L. Leptin: a genetic solution to obesity?. *Presse Med* 1997;26:770-3.
64. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, Satyavani K, Latha E, Haffner SM. Plasma leptin in non-diabetic Asian Indians: association with abdominal adiposity. *Diabet Med* 1997;14:937-41.
65. Wauters M, Mertens I, Considine R, De Leeuw I, Van Gaal L. Are leptin levels dependent on body fat distribution in obese men and women?. *Eat Weight Disord* 1998;3:124-30.
66. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, Hauner H. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996;28:690-3.
67. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997;46:342-7.
68. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J, Vidal H. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998;47:98-103.
69. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45:695-8.
70. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996;2:949-50.
71. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-7.
72. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, El-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579-84.
73. Couillard C, Mauriege P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia* 1997;40:1178-84.
74. Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, Pierson RN, Jr, Leibel RL. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2509-18.
75. Tome MA, Lage M, Camina JP, Garcia-Mayor RV, Dieguez C, Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 1997;137:655-8.
76. Hassink SG, De Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, Opentanova I, Dostal K, Spear ML, Leef K, Ash M, Spitzer AR, Funanage VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development?. *Pediatrics* 1997;100:E1.
77. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1642-4.
78. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849-55.
79. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-10.

80. Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, DiStefano G, Berlioli MG, Bacosi ML, Contessa G. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:881-90.
81. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, Mai V, Mantzoros CS, Flier JS, Weltman A, Rogol AD. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol* 1998;275:E543-51.
82. Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997;100:808-13.
83. 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;46:989-93.
84. Casabiell X, Pineiro V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R, Vallejo LG, Dieguez C, Casanueva FF. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2149-55.
85. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, Boden G. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1128-32.
86. Kristensen K, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of leptin by steroid hormones in rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;259:624-30.
87. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-92.
88. Mannucci E, Ognibene A, Becorpi A, Cremasco F, Pellegrini S, Ottanelli S, Rizzello SM, Massi G, Messeri G, Rotella CM. Relationship between leptin and oestrogens in healthy women. *Eur J Endocrinol* 1998;139:198-201.
89. Butzow TL, Moilanen JM, Lehtovirta M, Tuomi T, Hovatta O, Sieberg R, Nilsson CG, Apter D. Serum and follicular fluid leptin during in vitro fertilization: relationship among leptin increase, body fat mass, and reduced ovarian response. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3135-9.
90. Wu-Peng S, Rosenbaum M, Nicolson M, Chua SC, Leibel RL. Effects of exogenous gonadal steroids on leptin homeostasis in rats. *Obes Res* 1999;7:586-92.
91. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:237-40.
92. Haffner SM, Miettinen H, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Leptin concentrations, sex hormones, and cortisol in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1807-9.
93. Janssen JA, Huizenga NA, Stolk RP, Grobbee DE, Pols HA, De Jong FH, Attanasio AM, Blum WF, Lamberts SW. The acute effect of dexamethasone on plasma leptin concentrations and the relationships between fasting leptin, the IGF-I/IGFBP system, dehydroepiandrosterone, androstenedione and testosterone in an elderly population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:621-6.
94. Ryan AS, Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4433-8.
95. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, Boyko EJ, Porte D, JR. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 1997;20:1476-81.
96. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:654-7.
97. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-9.
98. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett* 1996;379:55-9.
99. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699-701.
100. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H, Hauner H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996;45:1435-8.
101. Hardie LJ, Guilhot N, Trayhurn P. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm Metab Res* 1996;28:685-9.
102. MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9034-7.
103. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995;44:1467-70.
104. 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;223:660-5.
105. Patel BK, Koenig JI, Kaplan LM, Hooi SC. Increase in plasma leptin and Lep mRNA concentrations by food intake is dependent on insulin. *Metabolism* 1998;47:603-7.
106. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W, Leibel RL. Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats. *Metabolism* 1998;47:584-91.
107. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-jarvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:993-6.
108. Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin

- concentrations after 4 h in normal subjects. *Diabetes* 1996;45: 1364-6.
109. **Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M.** Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997;100:1107-13.
110. **Muzzin P, Eisensmith RC, Copeland KC, Woo SL.** Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14804-8.
111. **Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F.** Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-3.
112. **Kulkarni RN, Wang ZL, Wang RM, Hurley JD, Smith DM, Ghati MA, Withers DJ, Gardiner JV, Bailey CJ, Bloom SR.** Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J Clin Invest* 1997; 100:2729-36.
113. **Harris RB.** Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:502-9.
114. **Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG.** Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 1997;138:3395-401.
115. **Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF.** Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224:522-7.
116. **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;98:201-3.
117. **Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P.** Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47:913-7.
118. **Sudi KM, Gallistl S, Tafeit E, Moller R, Borkenstein MH.** The relationship between different subcutaneous adipose tissue layers, fat mass and leptin in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:505-12.
119. **Hickey MS, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, Mccammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Caro JF.** Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol* 1996;271: E938-40.
120. **Leal-Cerro A, Garcia-Luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF.** Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2376-9.
121. **Fernandez-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Gonzalez-Huix F, Ricart W.** The fat-free mass compartment influences serum leptin in men. *Eur J Endocrinol* 2000;142:25-9.
122. **Sudi K, Jurimae J, Payerl D, Pihl E, Moller R, Tafeit E, Jurimae T.** Relationship between subcutaneous fatness and leptin in male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1324-9.