



Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla

---

# OBESIDAD Y PUBERTAD PRECOZ

*PAPEL DE LA LEPTINA*

---

TRABAJO FIN DE GRADO

**Alberto González Padilla**







Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla

# OBESIDAD Y PUBERTAD PRECOZ

## *PAPEL DE LA LEPTINA*

---

**Trabajo Fin de Grado:** Revisión Bibliográfica

**Titulación:** Grado en Farmacia

**Autor/a:** Alberto González Padilla

**Tutor/a:** Dra. María Manfredi Lozano

**Departamento:** Bioquímica y Biología Molecular

**Fecha y lugar de presentación:** Julio 2022 - Facultad de Farmacia, Sevilla

## RESUMEN

---

Las alteraciones metabólicas que sufre el organismo debido a la obesidad son numerosas pero están regidas, principalmente, por la reducción del gasto energético y el aumento de la grasa corporal. Entonces, en la búsqueda para comprender cómo funcionan estos eventos, surge el descubrimiento de la leptina la cual es una hormona que está implicada en la regulación de la homeostasis energética, es decir, ayuda a contrarrestar dichas alteraciones producidas por la obesidad disminuyendo el apetito. El descubrimiento de la leptina condujo al estudio de los mecanismos de acción que rigen sus efectos en el organismo y, consecuentemente, del lugar donde realiza sus funciones, el hipotálamo. Además, el otro evento que trataremos en este trabajo será la pubertad y las alteraciones que pueden suceder, afectando a la correcta maduración sexual, como puede ser la pubertad precoz. Existe una clara tendencia, sobre todo en las niñas, a que los signos que indican el comienzo de la pubertad, como puede ser la telarquia en niñas o el aumento del volumen testicular en niños, se produzcan antes de lo normal. Entre las causas que han justificado esta tendencia destacaremos la obesidad la cual veremos que debido al incremento en los niveles de grasa corporal fomentará la aparición precoz de dichos eventos puberales. Es ahora cuando surge la idea de que la leptina actúa como puente entre la obesidad y la pubertad, ya que va a tener una íntima relación con unas neuronas hipotalámicas que van a producir unos péptidos denominados kisspeptinas. Estos neuropéptidos serán esenciales en la maduración y ciclo sexual. Finalmente, mostraremos los avances que han surgido desde el descubrimiento de la leptina sobre el uso de esta hormona como molécula base para tratamientos o terapias que ayuden a paliar las alteraciones metabólicas y endocrinas producidas por la obesidad y la pubertad precoz.

**Palabras clave:** leptina, obesidad, kisspeptinas, pubertad precoz, tratamientos

# ÍNDICE

---

<b>ABREVIATURAS</b>	6
<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>OBESIDAD</b>	8
LA PANDEMIA DE LA OBESIDAD	8
<b>LEPTINA, LA HORMONA DE LA SACIEDAD</b>	10
MECANISMO DE ACCIÓN Y BALANCE ENERGÉTICO	10
VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA LEPTINA	12
EXPRESIÓN DE LEPTINA EN OBESIDAD	12
RESISTENCIA A LA LEPTINA EN LA OBESIDAD	14
<b>PUBERTAD</b>	15
INCIDENCIA DE PUBERTAD PRECOZ	15
<b>EJE HPG</b>	16
CONTROL DEL EJE HPG: LAS KISSPEPTINAS	17
<b>LEPTINA Y SU PAPEL EN LA PUBERTAD</b>	20
OTRAS HORMONAS METABÓLICAS REGULADORAS DEL EJE HPG	22
<b>OBJETIVO</b>	23
<b>METODOLOGÍA</b>	23
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	24
<b>APLICACIÓN DE LA TERAPIA CON LEPTINA EN OBESIDAD</b>	25
<b>APLICACIÓN DE LA TERAPIA CON LEPTINA EN LA PUBERTAD</b>	27
<b>CONCLUSIONES</b>	27
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	28

## ABREVIATURAS

---

**AgRP:** proteína relacionada con agutí

**ARC:** núcleo arqueado

**AVPV:** núcleo periventricular anteroventral

**BHE:** barrera hematoencefálica

**Dyn:** dinorfina

**FSH:** hormona estimulante del folículo

**GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina

**HPG:** hipotalámico-pituitario-gonadal

**LepR:** receptor de leptina

**LH:** hormona luteinizante

**MCR:** receptores de melanocortina

**MKRN3:** macorin 3

**NKA:** neuroquinina A

**NKB:** neuroquinina B

**NPY:** neuropéptido Y

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**POMC:** proopiomelanocortina

**SNC:** sistema nervioso central

**SP:** sustancia P

**TAC3:** taquicinina 3

**$\alpha$ -MSH:** hormona estimulante de melanocortina

# INTRODUCCIÓN

---

La investigación científica siempre ha intentado encontrar los medios adecuados para solucionar los problemas fisiopatológicos que suceden en la especie humana. Para ello, se hacen estudios etiológicos, genéticos, ensayos con moléculas nuevas, ensayos clínicos, de experimentación con modelos animales, etc. Sin embargo, dichos estudios obtienen resultados a largo plazo y no suelen encontrar la solución inmediata a estas patologías, un claro ejemplo de esto es la obesidad.

La obesidad como término lleva existiendo siglos y las enfermedades relacionadas con ella siguen siendo en el siglo XXI las principales causas de muerte en prácticamente todo el mundo. A lo largo del tiempo se han estado buscando diferentes métodos para paliar y curar dichas enfermedades pero apenas existen tratamientos o terapias farmacológicas que ataquen al problema de origen, el exceso de grasa y aumento del peso corporal, a expensas de seguir una dieta equilibrada o hipocalórica acompañado de ejercicio físico. No fue hasta hace unos 25 años que se descubrió la hormona que está directamente relacionada con los niveles de grasa del cuerpo y que jugará un papel de regulador metabólico de la homeostasis energética, la leptina. (Zhang *et al.*, 1994). Este hecho va a dar pie a la búsqueda del conocimiento exacto sobre qué funciones realizará la leptina en diferentes estados fisiológicos derivados de la obesidad o cómo se relaciona con el entorno metabólico. El avance de estos estudios nos ayudará a comprender cuáles son los mecanismos que se producen en el control metabólico del organismo y los efectos consecuentes de sus alteraciones.

Además, en este trabajo fin de Grado (TFG) veremos el papel que desempeña la leptina a nivel del sistema nervioso central (SNC) y, cómo los niveles de esta hormona van a estar íntimamente relacionados con la llegada a la pubertad y las posibles alteraciones endocrinas asociadas a ella, como puede ser la pubertad precoz. Por ello, va a surgir un nuevo interés sobre esta hormona que se va a basar en descifrar cómo influye en el entramado neurológico y endocrino para que se produzca una maduración sexual adecuada.

Gracias a la información recabada sobre la leptina en estos últimos años se ha podido demostrar la asociación evidente que existe entre los distintos estados fisiológicos de la obesidad y las alteraciones en la maduración puberal. Con la importancia que pueda tener esta molécula, los investigadores han puesto en marcha numerosos ensayos clínicos y estudios con animales de experimentación en busca de terapias o tratamientos con leptina, análogos o diferentes moléculas cuya administración en conjunto con la leptina puedan solucionar los problemas comentados: el exceso de grasa y desregulación de la homeostasis energética en la obesidad, y las alteraciones endocrinas que generan trastornos en la pubertad.

La relevancia que tiene conocer todas las funciones de esta hormona, las distintas interacciones que sufre con otros elementos metabólicos y endocrinos, y su posible aplicación en terapias que ayuden a mejorar las patologías asociadas a la obesidad y la pubertad precoz justifican la realización de este trabajo.

## OBESIDAD

---

La obesidad y el sobrepeso según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar la salud. Ocurre que si la acumulación de grasa es mayor a la capacidad de almacenamiento que tiene el tejido adiposo genera un aumento de riesgo, lo que puede producir que la grasa se acumule en tejidos u órganos diferentes a este (Seoane-Collazo *et al.*, 2020). Se asocia directamente con la esperanza de vida, provocando una disminución de entre 5 y 20 años, a lo que va ligado una larga lista de diferentes afecciones que, según su gravedad y comorbilidades asociadas, pueden concurrir en muchas discapacidades (Fontaine *et al.*, 2003; Blüher, 2019). Uno de los principales problemas es que la morbilidad y mortalidad con la que está relacionada es muy alta y, además, genera un deterioro en la calidad de vida (Mehta *et al.*, 2014). Entre las diferentes patologías consecuentes de la obesidad encontramos: hipertensión, dislipidemia, enfermedad del hígado graso, algunos tipos de cáncer y dos muy relevantes en la sociedad actual como son la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades de tipo cardiovascular. Si se produjesen varias en combinación se conocería como síndrome metabólico el cual es un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de enfermedades derivadas de la obesidad (Blüher, 2019).

## LA PANDEMIA DE LA OBESIDAD

---

Desde 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. Los datos recogidos por la OMS nos muestran que en el año 2016 más 1900 millones adultos sufrían sobrepeso, y de ellos, 650 millones eran obesos. La prevalencia de la obesidad en adultos ha sufrido un crecimiento sin precedentes. Además, las patologías asociadas provocaron 3,4 millones de muertes de adultos mayores de 18 años en 2016. A esto hay que añadirle los tiempos que estamos viviendo hoy en día debido a la COVID-19. Se ha visto como los cambios producidos por la pandemia en el estilo de vida, favoreciendo el sedentarismo, y una alimentación con tendencia a dietas menos saludables ha acrecentado el avance y la magnitud de esta epidemia silenciosa que es la obesidad.

Además, se le suma un contratiempo derivado que es la obesidad infantil. Este exceso de grasa entre los niños y adolescentes se ha convertido en uno de los problemas más importantes a nivel mundial. El crecimiento ha sido patente: en los últimos 40 años la obesidad infantil ha aumentado en todo el mundo. Su prevalencia puede cambiar según factores raciales, étnicos y socioeconómicos (Kumar y Kelly, 2017) y, a medida que se produce el avance de la edad, la



prevalencia aumenta también (Ogden *et al.*, 2014). La aparición de la obesidad a edades tempranas está influenciada por diferentes causas como pueden ser la predisposición genética, el nivel de alfabetización, el entorno gestacional o el estatus socioeconómico, pero el factor principal ha sido la evolución de las prácticas alimentarias. Se ha producido un aumento de alimentos ultraprocesados, que presentan un alto contenido calórico, y de bebidas azucaradas (Bleich *et al.*, 2011). A esto hay que sumarle que el nivel de actividad física realizada también ha decaído en estos últimos años (Sisson *et al.*, 2009). Existen observaciones de que los niños obesos tienden a madurar antes que los niños delgados y se ha llegado a postular que la obesidad, según el grado de esta, puede desencadenar diferentes procesos neuroendocrinos. El tejido adiposo es una fuente de un gran número de señales secretadas y también es un lugar donde se puede producir la conversión de andrógenos en estrógenos (Belanger *et al.*, 2002). Es por esto por lo que se va a relacionar la obesidad con una de las etapas fisiológicas más importantes: el inicio de la pubertad. La adquisición de la capacidad reproductora, además de estar controlada por el sistema neuroendocrino y los genes involucrados (Perry *et al.*, 2014) va a estar influenciada por los niveles energéticos del organismo. Por ello, el inicio de la pubertad estará alterado si el organismo presenta excesivos, así como insuficientes, niveles de grasa y de aquí surge el vínculo entre la obesidad y la pubertad: la leptina y su interacción con el sistema neuronal que controla el eje reproductor, particularmente las neuronas productoras de kisspeptinas.

Otro hecho estudiado ha sido el impacto que tiene la obesidad en mujeres embarazadas sobre el feto y su crecimiento intrauterino. Estos estudios sugieren que la obesidad materna puede crear un entorno que puede conducir a un crecimiento fetal alterado con posibles efectos perjudiciales a largo plazo en la descendencia debido al aumento de la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, eventos directamente relacionados con la obesidad (Drake y Reynolds, 2010). Consecuentemente, va a ocurrir que la masa grasa de la descendencia también sea significativamente mayor (Sewell *et al.*, 2006).

La obesidad es un problema de salud pública, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (Ng *et al.*, 2014), que genera consecuencias a corto plazo (diabetes, hipertensión, dislipidemia, apnea del sueño, hígado graso no alcohólico) (Shalitin y Gat-Yablonski, 2021) y a largo plazo (enfermedades cardiovasculares, cáncer, muerte prematura) (Park *et al.*, 2012). Todas estas complicaciones suponen un gran coste socioeconómico y debido a esto se han producido grandes impulsos para poder identificar las diferentes moléculas que interfieren en la regulación y mantenimiento de la homeostasis energética, así como sus mecanismos de acción.

## LEPTINA, LA HORMONA DE LA SACIEDAD

---

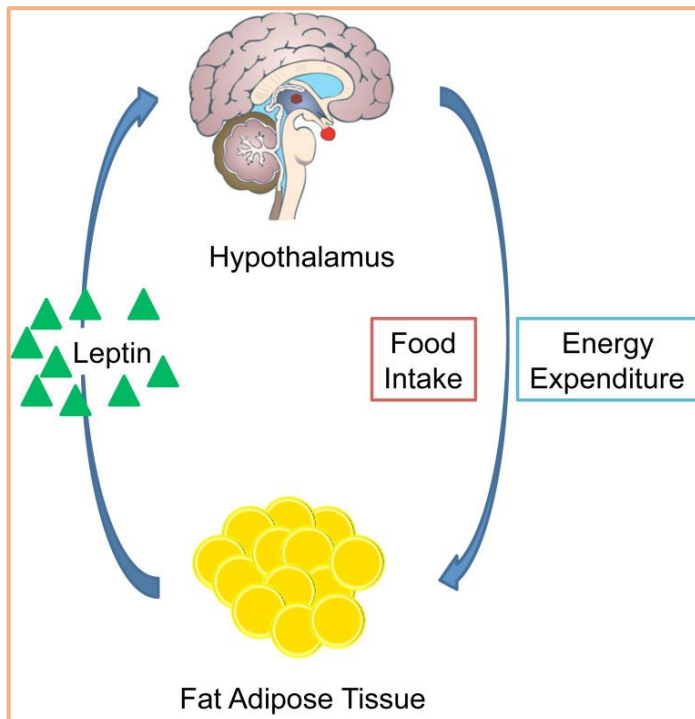
La leptina es una hormona que tiene relación directa con la grasa porque es secretada por el tejido adiposo. Se identificó en 1994 cuando se observó un producto cuyo origen era el gen obeso (gen *ob*) en ratones que se caracterizaron como genéticamente obesos (Zhang *et al.*, 1994). No fue hasta el año siguiente cuando se acuñó dicho producto como leptina, derivado de la palabra griega *leptos* que significa delgado (Abate *et al.*, 1995). La producción de leptina está regulada por el gen *ob* en los adipocitos por eso va a estar directamente relacionada con el contenido de lípidos y el tamaño de estos adipocitos (Maffei *et al.*, 1995). Principalmente se produce en el tejido adiposo blanco pero es cierto que también se encuentra, aunque en menor cantidad, en otros como el tejido adiposo pardo, la placenta, el tejido fetal, el estómago, los músculos, la médula ósea, los dientes y el cerebro (MacDougald *et al.*, 1995).

La leptina puede circular en sangre en forma libre, la cual es su forma biológicamente activa, o unidas a proteínas, (Chan *et al.*, 2002) y es el equilibrio entre estas el que regula su biodisponibilidad. Hay que decir que existen muchos otros factores que regulan la secreción y expresión de leptina pero podríamos afirmar que los niveles de leptina circulante están íntimamente relacionados con la masa de tejido adiposo y el estado nutricional (Fain *et al.*, 2004; Wajchenberg, 2000). A medida que aumenta la cantidad de células grasas crecen los niveles de leptina, por ello se disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía ya que se incrementan las señales producidas por su unión a los receptores cerebrales. Sin embargo un balance de energía positivo durante largos períodos de tiempo termina recayendo en una ganancia de peso (Park y Ahima, 2015; Papathanasiou *et al.*, 2019) principalmente por la aparición de resistencia a la leptina.

## MECANISMO DE ACCIÓN Y BALANCE ENERGÉTICO

---

El mecanismo fundamental por el que funciona la leptina es por su transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE). La leptina puede ingresar al SNC por transporte mediado por receptores y las isoformas del receptor de leptina (LepR) juegan un papel importante en este transporte (Di Spiezio *et al.*, 2018). Por lo tanto, el camino que toma la leptina empieza desde el adipocito, pasa por el torrente sanguíneo hasta que llega a la BHE, la atraviesa y, finalmente, llega a las áreas hipotalámicas que se encargan de regular el balance energético (Burguera *et al.*, 2000). Los transportadores específicos del sistema que permite el paso de las hormonas por la BHE (Banks, 2015) están afectados por mecanismos de saturación, así que tienen una función esencial en la regulación del metabolismo mediante su influencia sobre la actividad y regulación hormonal.



**Figura 1.** Representación esquemática del camino que realiza la leptina para la consecución de sus funciones principales: la reducción del apetito y el aumento del gasto energético (Li, 2011).

Además, se ha observado que el consumo crónico de una dieta alta en contenido graso puede producir cambios en la BHE y en diferentes regiones del cerebro en varios experimentos con roedores (Moraes *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2016).

La secreción de leptina está regulada por muchas señales endocrinas de distintas naturalezas (Fried *et al.*, 2000) y entre ellas se encuentran varias hormonas. En menor medida, hormonas peptídicas pancreáticas como la amilina o el glucagón reducen la ingesta de alimentos y afectan a la

secreción de leptina (Tsai *et al.*, 2012) pero el principal regulador de la producción es la insulina. Cuando un individuo sufre de hiperinsulinemia prolongada va a repercutir en la concentración plasmática de leptina, aumentándola, mientras que una hiperinsulinemia de duración corta no provoca dicho cambio (Nogueiras *et al.*, 2008). La base del mecanismo que sigue la insulina para conseguirlo sugiere que estimula la producción de leptina a través del metabolismo de la glucosa. Esto se ha visto en estudios realizados en roedores con diabetes tipo 1 (donde no se produce insulina) mostrando niveles de leptina muy bajos, (Mueller *et al.*, 1998) y en humanos donde los niveles de concentración de leptina en plasma se veían incrementados a partir de una infusión de insulina (Saad *et al.*, 1998).

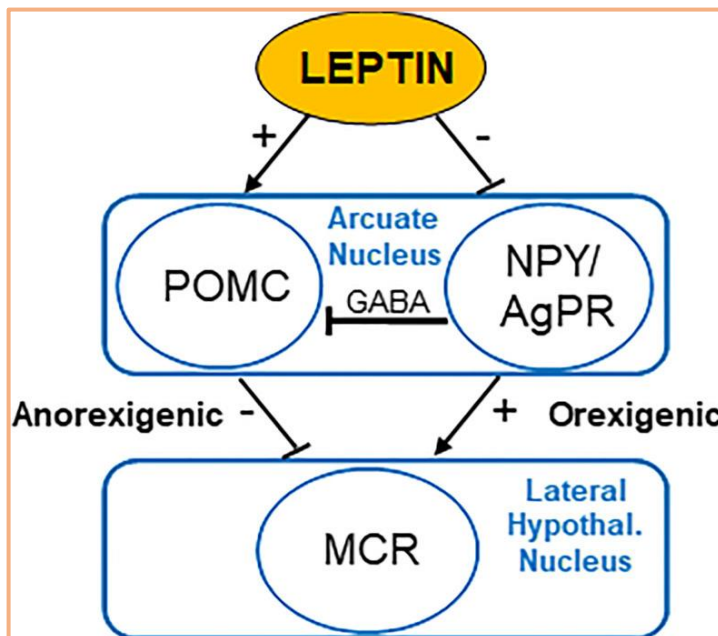
Hay receptores para la leptina en todo el cuerpo, incluido el SNC pero se ha demostrado que la leptina actúa principalmente a través del LepR de forma larga (LepRb) en el SNC ya que un estudio mostraba que la eliminación de dicho receptor en tejidos periféricos no afectaba a la homeostasis energética (Guo *et al.*, 2007).

Las diferentes investigaciones sobre lesiones y su estimulación cerebral condujeron al descubrimiento de dos núcleos hipotalámicos: uno de ellos es el “centro de la saciedad” y el otro, el “centro del hambre”, ambos localizados en zonas diferentes. De este descubrimiento surgió el modelo de doble centro para la alimentación el cual propuso que el aporte energético se conseguía

a través de los alimentos y que, por tanto, el balance energético se mantenía cuando la energía proveniente de los alimentos es igual al gasto energético.

## VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA LEPTINA

La leptina realiza su acción mediante la activación de distintas vías de señalización que ejercerán un efecto concreto sobre la homeostasis energética. Al año siguiente del descubrimiento de la leptina se demostraba que regulaba el apetito y el metabolismo, y que lo conseguía, entre otras cosas, al inhibir la síntesis y liberación del neuropéptido Y (NPY) (Stephens *et al.*, 1995). Este NPY forma parte de los fármacos, hormonas o compuestos (en su caso un neuropéptido) que producen una estimulación del apetito, los denominados orexígenos. Junto con el NPY también



**Figura 2.** Esquema representativo de las dos vías de señalización de la leptina: la estimuladora (promueve efectos anorexigénicos) y la inhibitora (disminuye los efectos orexigénicos) (Obradovic *et al.*, 2021).

encontramos otro compuesto orexigénico, la proteína relacionada con agutí (AgRP). Por otra parte tenemos la hormona estimulante de melanocortina  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) que es el producto de la proopiomelanocortina (POMC). Estas, a diferencia de las anteriores, tienen una función anorexigénica, provocando una disminución del apetito. Las neuronas que expresan NPY/AgRP o POMC y las neuronas que expresan los receptores de melanocortina (MCR) son las que van a comprender el sistema de melanocortina que van a regular el equilibrio energético a largo plazo (Horvath *et al.*, 2009; Diano, 2011). Entonces, la interacción que tiene la leptina con este sistema permite su regulación y se produce mediante dos vías de señalización diferentes. La vía de estimulación: la leptina activa las neuronas POMC, estas liberan  $\alpha$ -MSH, activando a las neuronas que expresan MCR y produciendo las respuestas anorexigénicas y aumentando el gasto de energía. Y, al mismo tiempo, la vía inhibitoria: la leptina inhibe a las neuronas NPY/AgRP, por lo que no son capaces de realizar su función orexigénica. (Li, 2011).

## EXPRESIÓN DE LEPTINA EN OBESIDAD

Toda la información recopilada hasta el momento nos dice que niveles altos de leptina deberían disminuir el peso, sin embargo muchos casos típicos de obesidad presentan resistencia a la leptina, suceso que está todavía en estudio para intentar comprenderlo por completo (Koch *et al.*, 2013).

Esta resistencia a los efectos anorexigénicos y reductores de peso de la leptina habían sido observados en las primeras investigaciones con personas obesas las cuales mostraron una sobreexpresión del gen *ob* en el tejido adiposo (Lonnqvist *et al.*, 1995). Se observó una sólida asociación positiva entre el porcentaje de grasa corporal en humanos y las concentraciones séricas de leptina que presentaban: ambos eran más altos en individuos obesos, junto con adipocitos que contenían ARNm originarios del gen *ob*, que en los sujetos de peso normal (Hamilton *et al.*, 1995; Considine *et al.*, 1995). Los primeros casos de obesidad en ratones y humanos estaban relacionados con una deficiencia de leptina la cual siendo administrada a esos mismos sujetos promovía la restauración de un peso normal (Hashimoto *et al.*, 2013). Esta inyección de leptina en pacientes con deficiencia ha podido normalizar la hiperfagia (aumento excesivo de la sensación de apetito), reduciendo la ingesta de alimentos (Farooqi *et al.*, 2002) y el hambre sin afectar a la saciedad (Licinio *et al.*, 2004). Numerosos estudios en humanos han tratado de encontrar las causas y efectos de la deficiencia de leptina, pero la cantidad de sujetos de estudio y la forma de realización no han sido del todo concluyentes y, hoy en día, surgen preguntas sobre este tema.

Podemos ver varios tipos de deficiencias de leptina según el origen de su causa. Uno de ellos es la deficiencia congénita que normalmente es causada por mutaciones en la leptina, causando obesidad y disregulación de los ejes hipotalámicos, y que puede ser corregida mediante terapia de reemplazo de leptina (Bluher *et al.*, 2009). Aunque es cierto que dentro de las posibles causas que producen obesidad, las mutaciones que generan esta deficiencia son menores al 5%, es decir, representan una cantidad pequeña de la realidad (Farooqui y O’Rahilly, 2014). Su administración también cambia la forma en que estos pacientes responden a las señales visuales de alimentos (hechos vistos por diferentes estudios con resonancia magnética funcional). Por ello podríamos concluir que el reemplazo de leptina influye en la percepción de recompensa de los alimentos, generando más facilidad a la hora de perder peso. Cuando un sujeto padece de una obesidad severa y con un inicio más temprano de lo normal, la causa, habitualmente, se le ha atribuido al desarrollo de mutaciones genéticas raras que afectan a la señalización de leptina (Yazdi *et al.*, 2015) las cuales conducirán a la aparición de esta deficiencia congénita o a resistencia a la leptina (Dubern y Clement, 2012). Otro ejemplo de deficiencia de leptina es la denominada lipodistrofia o lipoatrofia. Esta se define como falta parcial o total de grasa que puede coexistir con excesos de grasa localizados en otras áreas del cuerpo (Moon *et al.*, 2011). Como la lipodistrofia nos indica que hay un almacenamiento inadecuado de grasa y, por ello, se están produciendo cambios en este almacenamiento, los niveles de adipocinas están alterados, pudiendo conducir a los diferentes trastornos metabólicos asociados a ella. La lipodistrofia presenta hipoleptinemia, estado de deficiencia de leptina, (Tsoukas *et al.*, 2015) y se ha visto cómo en modelos de lipodistrofia en ratones el reemplazo de leptina mejoró notablemente las disfunciones metabólicas observadas, entre ellas: la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y la hiperlipidemia (Shimomura *et*

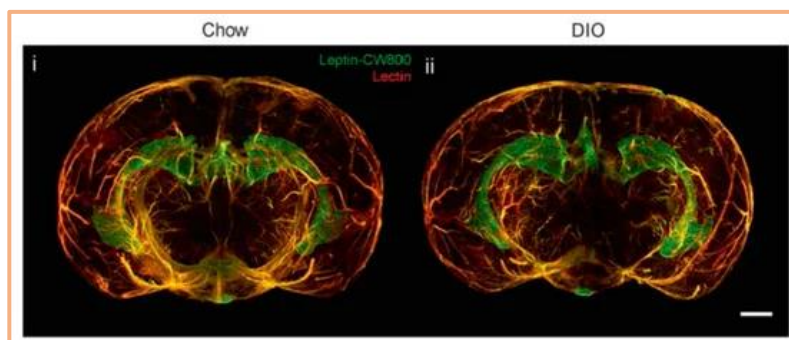
*al.*, 1999). Dichos ensayos de reemplazo de leptina han servido como base para los realizados en humanos con lipodistrofia.

## RESISTENCIA A LA LEPTINA EN LA OBESIDAD

El término de “resistencia” se acuñó poco tiempo después del descubrimiento de la leptina en 1994 (Zhang *et al.*, 1994). Este concepto de resistencia a la leptina viene a decir que existen procesos que ocurren a partir de un estado de obesidad que generan una alteración de los efectos que tiene la leptina, ayudando así a que se forme dicha obesidad y obstaculizando la eficacia de posibles terapias a base de leptina exógena (Izquierdo *et al.*, 2019; Myers *et al.*, 2012).

Como hemos visto, la leptina es una adipocina, es decir, está relacionada con el grado de adiposidad existente. Los primeros estudios mostraron que el incremento de este nivel de adiposidad genera un aumento de los niveles de leptina sérica, por ello se postuló que esto puede conducir a la aparición de resistencia a nivel de transporte a través de la BHE (Banks *et al.*, 1999) y, en consecuencia, menos cantidad de leptina llegará al cerebro produciendo menos activación en las vías señalizadoras que funcionan como reguladores del peso corporal. Además, se ha visto que unos niveles en exceso de leptina en plasma pueden provocar que se reduzca la permeabilidad de la BHE (Mantzoros, 1999; Philbrick *et al.*; 2017). También mostraron cómo de diferente era la proporción leptina sérica/líquido cefalorraquídeo: en personas obesas es de 4 a 5 veces menor que en personas con un peso normal (Caro *et al.*, 1996).

La resistencia se produce por la incapacidad que tiene la leptina para llegar a las células diana, la reducción de la expresión del LepR o la alteración que sufre la señalización de dicho receptor (Izquierdo *et al.*, 2019; Myers *et al.*, 2012). Aunque el mecanismo molecular implicado no se conoce con claridad, se ha atribuido a los posibles efectos de saturación que puede sufrir el receptor a causa de los altos niveles de leptina o a una inhibición reversible causada por diferentes factores circulares como los triglicéridos (Banks *et al.*, 2004) A unas concentraciones fisiológicas de leptina circulante, el sistema transportador encargado de su entrada en el cerebro trabaja al 50% de saturación (Banks *et al.*, 2000). Esto quiere decir que la leptina va a poder ejercer su papel de regulador de peso corporal si se encuentra en unos rangos de concentración definidos y estrechos. Además, se ha observado que en los casos en los que la obesidad va progresando existe un fenómeno de resistencia de doble nivel en la BHE y en el LepR (Schwartz *et al.*, 2000; Halaas *et al.*, 1997). Sin embargo, estudios recientes en roedores obesos han mostrado que la resistencia al sistema de transporte de la BHE no es siempre la causa ya que, mediante técnicas de fluorescencia, no se observaban diferencias en la localización de las diferentes acumulaciones de leptina en el cerebro de roedores obesos y no obesos como vemos en la figura 3 (Harrison *et al.*, 2019).



**Figura 3.** Representación tridimensional del cerebro de ratones con una dieta estándar (Chow) y ratones con una dieta inductora de obesidad (DIO) que muestra la acumulación de leptina fluorescente (Harrison *et al.*, 2019).

Es por esto por lo que el mecanismo de resistencia a la leptina no es del todo conocido. Más mecanismos de desarrollo de resistencias a la leptina se siguen descubriendo hoy en día pero estos solo han sido estudiados en animales.

## PUBERTAD

---

La pubertad se define como el período de transición clave cuando se alcanza la madurez sexual y, en consecuencia, la capacidad de reproducción (Plant, 2015). Está marcada por la maduración de los órganos genitales además de distintos cambios somáticos, de conducta y psicológicos. Representa también un objetivo más básico al que va ligado la función reproductiva que es la supervivencia de la especie.

Como es de esperar, el momento de aparición de la pubertad está altamente controlado por factores genéticos (Gajdos *et al.*, 2010) pero también hay que tener en cuenta que es afectado por factores endógenos y exógenos (Parent *et al.*, 2003). Aquí es donde entran otras condiciones fisiológicas producidas por el estrés metabólico las cuales van desde estados de desnutrición hasta la obesidad (Castellano y Tena-Sempere, 2016). También hay que añadir condiciones ambientales, como las señales climáticas o los disruptores endocrinos, y condiciones endógenas, como el exceso de ejercicio o las enfermedades crónicas. Todas ellas van a tener un impacto importante en la maduración puberal (Parent *et al.*, 2003; Parent *et al.*, 2016) para que se produzca una maduración adecuada a todos los niveles. Estas interacciones y sus implicaciones fisiopatológicas impulsan a la investigación de los diferentes mecanismos que entraña la pubertad y sus posibles cambios con el fin de entender el control de esta.

## INCIDENCIA DE PUBERTAD PRECOZ

---

El inicio y el final de la pubertad están marcados por dos eventos claves de la maduración sexual, diferenciados en niñas y en niños. En el caso de las niñas se inicia con el desarrollo de las mamas que se puede producir entre los 8 y los 13,5 años, y finalizaría con la menarquía (primera



menstruación) y los consecuentes ciclos ovulatorios que se producen meses después. Y en el caso de los niños, el inicio se produce con el desarrollo de los genitales, que se da entre los 9 y 14 años, y del volumen testicular que supera un volumen de 4 mL. Esta finalizaría cuando el volumen testicular alcanzase unos 15 – 20 mL (Lopez-Rodríguez *et al.*, 2021). Es importante destacar que los factores genéticos, aunque serían considerados como factor principal de la edad a la que comienza la pubertad, como se ha mencionado anteriormente, otros factores como la nutrición, la contaminación o factores relacionados con el nivel social y económico del individuo son también relevantes (Parent *et al.*, 2015).

Aun con datos no muy extensos se observa en niñas, algo más que en niños, una mayor tendencia a sufrir pubertad precoz la cual sugiere que pueda ser influenciada por factores ambientales. Un estudio danés reciente mostró un aumento sustancial de la pubertad precoz y, a su vez, una telarquia (desarrollo de las mamas) y adrenarquia (aparición del vello púbico, axilar u olor corporal) prematura, es decir, antes de los 8 años, en niñas danesas entre 1998 y 2017 (Bräuner *et al.*, 2020). La incidencia de pubertad precoz central en niños igualmente se había incrementado pero la tendencia no pudo ser confirmada en otro estudio estadounidense que fue más corto y pequeño (Topor *et al.*, 2018).

Las alteraciones que afectan a la pubertad, particularmente cuando se produce antes de lo previsto y que, además, son más frecuentes en niñas (Akslae *et al.*, 2009; De Leonibus *et al.*, 2013), son capaces de afectar al desarrollo, alterando incluso la maduración somática y psicológica, es decir, afectando a la estatura y pudiendo provocar contratiempos sociales. Cuando un individuo sufre un momento puberal alterado está íntimamente relacionado con muchos fenómenos adversos para la salud, abarcando trastornos ginecológicos, musculoesqueléticos y neurocognitivos, o incluso distintos tipos de cáncer (Day *et al.*, 2015) y, adicionalmente, una reducción en la esperanza de vida (Lakshman *et al.*, 2009). De la misma manera, esta pubertad precoz se vincula con un aumento del riesgo de enfermedades cardíacas y metabólicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2, ya sea en mujeres como en hombres (Day *et al.*, 2015). Aun así, actualmente, esta asociación no está del todo constatada de ser causa directa de dichas patologías, son necesarias más investigaciones para entender completamente las interacciones y mecanismos reales que suceden en este tipo de alteraciones.

## **EJE HPG**

---

La reproducción está controlada por eje hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG) y su función es efectuada por la interacción de distintos factores que surgen del hipotálamo, donde existen neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), de la hipófisis anterior, donde se produce la síntesis de gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona



estimulante del folículo (FSH), y de las gónadas, encargadas de la producción gametos y liberación de esteroides y péptidos sexuales (Tena-Sempere y Huhtaniemi, 2003). Además estas hormonas gonadales son capaces de autorregular este sistema a niveles superiores del eje HPG mediante bucles de retroalimentación negativos y también positivos, en el caso de las mujeres, para que se produzca una correcta ejecución de este sistema neurohormonal (Herbison, 2016).

Así es como el eje HPG es el responsable de llevar a cabo el comienzo del inicio de la pubertad el cual estará marcado por el incremento de la actividad neurosecretora de las neuronas GnRH. A partir de esto, su aumento se va a traducir en un crecimiento de la secreción pulsátil de LH, observándose un pico, el cual es uno de los hechos esenciales que marcan el inicio de la pubertad (Lomniczi y Ojeda, 2016). La secreción de GnRH, además, va a estimular la secreción de la FSH (Grumbach, 2002) la cual, en conjunto con la LH, coordinarán la función de las gónadas, pudiendo estas así generar los esteroides sexuales y gametos. La mayoría de cuerpos celulares de GnRH se encuentran en el hipotálamo medio basal (Skrapits y Hrabovszky, 2018) y dichos cuerpos van a desplazarse durante el desarrollo hacia su destino final. Este proceso, al ser mediado por muchos factores, ha fomentado la búsqueda e identificación de algunos de ellos para estudios etiológicos de la pubertad tardía o precoz (Lopez-Rodríguez *et al.*, 2021). Las células de la glía, las cuales son hasta el 50% de las células cerebrales en humanos, primates y roedores, regulan la actividad neuronal de la GnRH, ejerciendo su acción a nivel de los cuerpos celulares y las terminaciones nerviosas (Smedlund y Hill, 2020).

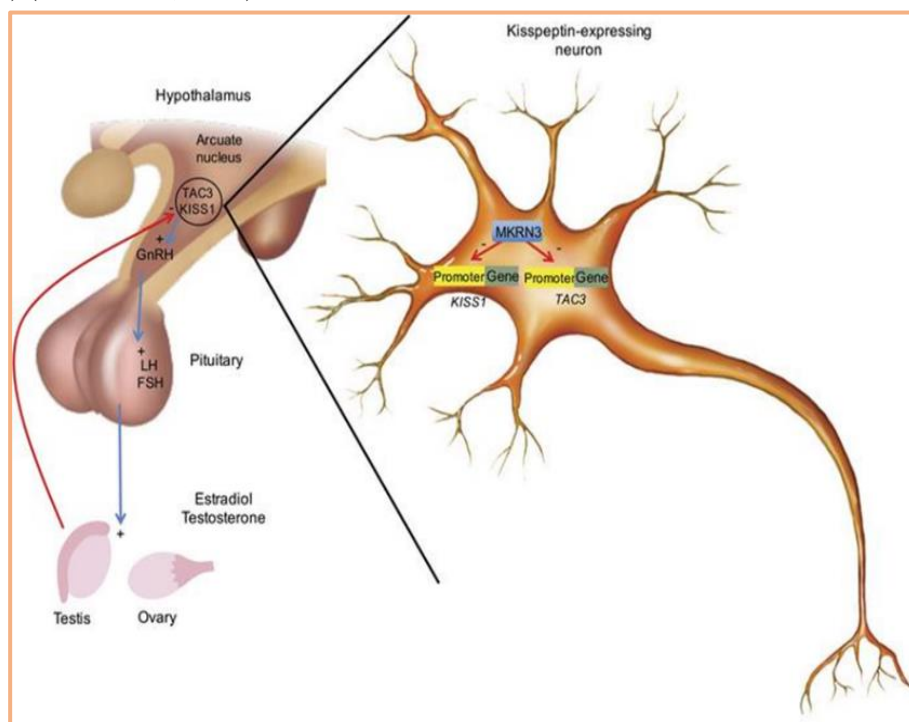
Ahora hay que preguntarse cómo se activan estas neuronas GnRH en el momento de la pubertad, aunque hay que decir que la secreción de GnRH no es activada únicamente al inicio de la pubertad, es más, puede observarse que su liberación empieza a producirse desde el desarrollo fetal y después del nacimiento (Grumbach, 2005; Bouvattier *et al.*, 2012). Los diferentes estudios muestran que la secreción episódica de GnRH, la cual desencadenará el comienzo de la pubertad, no está sujeta a un desencadenante único por la naturaleza de dichas neuronas, ya que forman parte de una amplia red de inhibidores y excitadores extrínsecos a estas. Por ello se respalda que el inicio es más producto de una consecución de señales de activación e inactivación, estimuladoras e inhibitoras reguladas por sistemas a diferentes niveles entre todas ellas cuyas naturalezas se desconocen en su totalidad (Avendaño *et al.*, 2017).

## **CONTROL DEL EJE HPG: LAS KISSPEPTINAS**

---

Existen unos mecanismos neuroendocrinos que se encargan de controlar la secreción de GnRH y el que regula este sistema secretor, fundamentalmente, es el de las neuronas liberadoras de kisspeptinas. Estos surgen durante la gestación tardía y las primeras semanas después del nacimiento, seguido de una inhibición central una vez entrada la infancia (Terasawa y García, 2020).

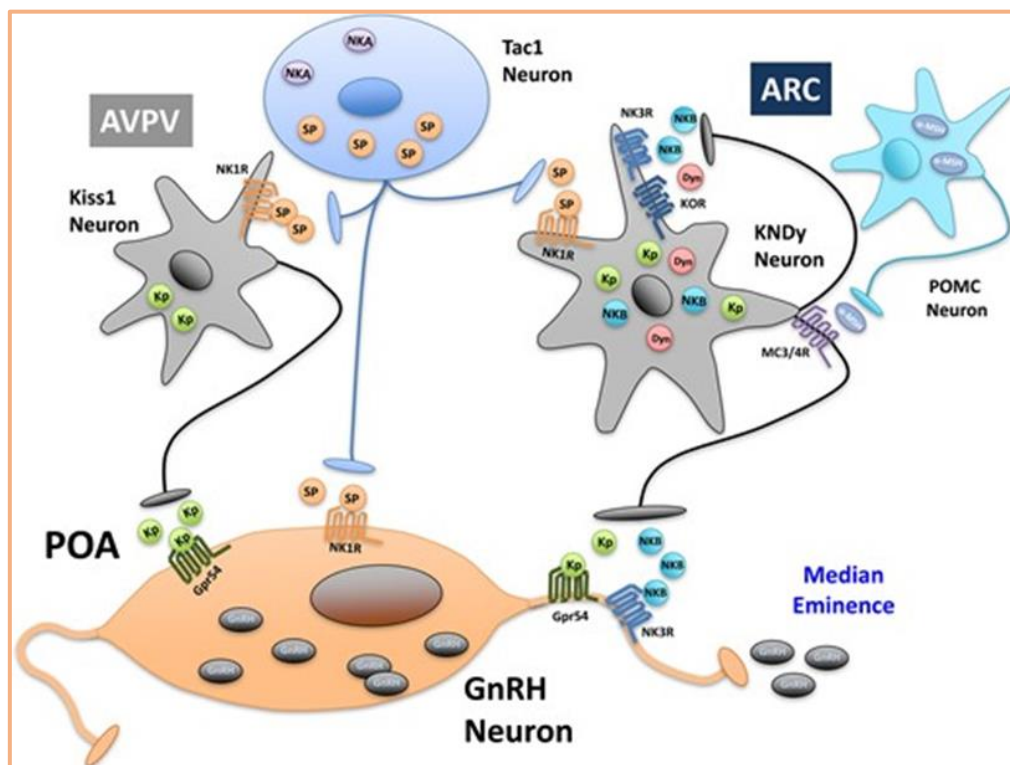
Las kisspeptinas son unos neuropéptidos que son productos del gen *Kiss1* y que ejercen su función a través del receptor Gpr54 de la superficie celular de las neuronas GnRH localizadas en el hipotálamo, y han sido motivo de estudio en los últimos años llegando a ser definidas como elemento principal en el control central de la pubertad (Oakley *et al.*, 2009; Pinilla *et al.*, 2012). Estas kisspeptinas actúan como señales reguladoras primordiales de la secreción de GnRH ya que activan a las neuronas GnRH produciendo la liberación de la hormona, y se ha revelado en diferentes estudios una especie de sistema desarrollador que engloba varios componentes que son los principales involucrados en la activación de esta red neuronal de *Kiss1* cuando el individuo se encuentra en la transición puberal (Navarro y Tena-Sempere, 2012). Dichos componentes son los siguientes: el incremento en la expresión de *Kiss1* y los péptidos que contiene el hipotálamo, una mayor sensibilidad a la secreción inducida por kisspeptina para la liberación de GnRH/LH, la eficiencia de la señalización de Gpr54 es aumentada (observada también una resistencia a la desensibilización cuando se ha producido una estimulación por kisspeptinas mantenida en el tiempo) (Roa *et al.*, 2008) y, por último, el incremento de neuronas kisspeptina-positivas en el hipotálamo en conjunto con un mayor número de conexiones a las neuronas GnRH (Clarkson y Herbison, 2006; Bentsen *et al.*, 2010). Todos estos descubrimientos nos llevan a que la maduración sexual estará marcada por el aumento en la expresión y señalización de kisspeptinas hipotalámicas. En trabajos recientes también se ha sugerido la aparición de una proteína ubicua que está abundantemente expresada en el sistema nervioso central denominada macorin 3 (MKRN3) (Heras *et al.*, 2019).



**Figura 4.** Representación del mecanismo de acción de la MKRN3 en la regulación de la secreción de GnRH en el hipotálamo mediante la inhibición de los promotores KISS1 y TAC3, produciendo la inhibición indirecta de su secreción (Abreu *et al.*, 2020).

Esta proteína se encarga de regular la secreción al inhibir selectivamente la actividad de dos promotores de las kisspeptinas (KISS1 y el gen promotor de la taquicinina 3, TAC3, un neuropéptido) provocando una inhibición indirecta de la GnRH (Abreu *et al.*, 2020). El propio MKRN3 se regula negativamente por microARN miR-30 en el hipotálamo el cual aumenta durante la maduración postnatal (Heras *et al.*, 2019) por eso ayuda al individuo a que no se manifieste una pubertad prematura.

En relación con la localización de las kisspeptinas, se ha visto que en mamíferos existen dos poblaciones diferentes de neuronas *Kiss1* en zonas distintas del hipotálamo y cada una tiene unas funciones y regulación diferentes en el control de la función del eje HPG (Pinilla *et al.*, 2012). Esto se puede ver en la figura 5 la cual muestra un modelo que representa el control de la neurosecreción de GnRH por las neuronas *Kiss1* en el hipotálamo, en las regiones del núcleo periventricular anteroventral (AVPV) y el núcleo arqueado (ARC), tomado de base los datos obtenidos en roedores.



**Figura 5.** Modelo representativo de la neurosecreción de GnRH y la intervención en ella de las diferentes neuronas aferentes y sus moduladores en las regiones hipotalámicas del AVPV y el ARC (Avendaño *et al.*, 2017).

Una de las poblaciones de neuronas, la que está localizada en el ARC, también expresa neuromoduladores como la neuroquinina-B (NKB) y dinorfina (Dyn), por lo que son también conocidas como neuronas KNDy. Estos dos productos tienen relevancia en este sistema ya que ejercen una regulación en la liberación de kisspeptina indirectamente: la NKB es estimuladora, aunque también puede activar directamente a las neuronas GnRH, y la Dyn es inhibidora. Como

vemos en el modelo, este sistema también está influenciado por neuronas aferentes que lo regulan. Es el caso de neuronas POMC, que recientemente se ha visto que también modulan la pubertad regulando la actividad de las neuronas *Kiss1*, a través de la producción de  $\alpha$ -MSH y otras neuronas liberadoras de taquicinas (neuromoduladores como la NKB) mediante la producción de la sustancia P (SP) y neuroquinina A (NKA); todas estas ejerciendo un efecto estimulador/activador (Navarro y Tena-Sempere, 2012; Maguire *et al.*, 2017).

El interés que tiene conocer cómo funciona el sistema de neuronas *Kiss1* y los diferentes factores que interaccionan con él nos ha llevado al descubrimiento de las distintas hormonas y sus vías de señalización que pueden influir en su activación o inhibición. Es el caso de la leptina la cual veremos que sus funciones y niveles de concentración en el individuo jugarán un papel importante en el correcto desarrollo de la maduración sexual. También será de gran importancia su implicación en la expresión de *Kiss1* la cual se mostrará en apartados posteriores de este trabajo.

## **LEPTINA Y SU PAPEL EN LA PUBERTAD**

---

La pubertad, como cualquier otro proceso de desarrollo de distintas capacidades fisiológicas de un individuo, necesita de energía para producirse, por lo que estará condicionada y controlada por señales nutricionales y metabólicas. Por esto, sufrir desnutrición, realizar un ejercicio de muy alto rendimiento o enfermedades como la anorexia generan un balance energético negativo persistente, lo que podría recaer en un retraso o impedimento de la pubertad. Y, por el contrario, un exceso de energía, como sucede en la obesidad, es un posible desencadenante de una pubertad precoz (Castellano y Tena-Sempere, 2016).

Fue entonces, con el descubrimiento de la leptina, cuando se avanzó en la caracterización de la activación metabólica de la pubertad. A partir de lo comentado anteriormente, sus funciones metabólicas principales y el hecho de que se encuentre circulando por la sangre en proporción al nivel de tejido adiposo que haya, se concluye actúa como señalizador del nivel de reserva energética para diferentes sistemas fisiológicos, entre ellos el sistema reproductor (Farr *et al.*, 2015). Esto se ha demostrado en humanos y animales de experimentación que presentan diferentes trastornos puberales debido a que han sufrido mutaciones que inactivan el gen *ob* (Chou y Mantzoros, 2014; Farooqi y O'Rahilly, 2014). Con frecuencia esto se ha observado en sujetos de bajo peso corporal que han sufrido una deficiencia adquirida de leptina, y un ejemplo es la producida por la amenorrea hipotalámica (AH) la cual se define como falta de menstruación causada por problemas funcionales en el eje HPG cuya causa se le atribuye a una deficiencia crónica de energía relacionada con ejercicio, estrés o disminución prolongada de la ingesta de alimentos (Farr *et al.*, 2015). Y, al igual que sucedía con la deficiencia congénita, el inicio de una

terapia de reemplazo de leptina restauraba los niveles fisiológicos en los distintos casos (Chou *et al.*, 2011).

Existen evidencias que sugieren que en el hipotálamo se localizan distintas agrupaciones neuronales que son capaces de detectar señales producidas por el entorno metabólico (hormonales, metabólicas y nutricionales) y transmitir las a las neuronas GnRH, que ya hemos visto que juegan un papel esencial en el eje HPG. Se ha visto que las neuronas GnRH no expresan los receptores clave para hormonas metabólicas como la leptina o la insulina (Quennell *et al.*, 2009; Evans *et al.*, 2014) y para eso necesitan esa estimulación aferente de dichas señales metabólicas.

Es ahora cuando surgen las neuronas *Kiss1*, mencionadas anteriormente, que van a actuar como intermediarios en la regulación indirecta que ocurre en las neuronas GnRH cuando el organismo sufre cambios metabólicos relevantes. En un supuesto caso de condiciones de estrés metabólico en modelos experimentales de privación de alimentos, el cual se relaciona fundamentalmente con un balance energético negativo, se produce una supresión del sistema *Kiss1* del hipotálamo y, consecuentemente, una reducción de kisspeptinas (Castellano y Tena-Sempere, 2016; Navarro y Tena-Sempere, 2012). Por ello las situaciones en las que la leptina se encuentra en déficit se relacionan directamente con esta supresión de la expresión de neuronas *Kiss1*. Además, queda demostrado en diferentes estudios en varias especies que la administración de leptina reactivaba o aumentaba la expresión de *Kiss1* (Smith *et al.*, 2006; Backholer *et al.*, 2010; Qiu *et al.*, 2011). Sin embargo, este sistema neuronal muestra unas respuestas diferentes a las condiciones de exceso de energía según el momento en el que se produzcan. Una obesidad, exceso de alimentación, de inicio temprano se relaciona directamente con la pubertad precoz ya que hay estudios en ratas hembra que muestran un crecimiento en la expresión de *Kiss1* hipotalámica (Castellano *et al.*, 2011). Pero, un sobrepeso, habitualmente asociado a hipogonadismo, que persiste en la edad adulta genera el efecto contrario: suprime la expresión de *Kiss1* y, consecuentemente, la kisspeptina en ratones (Quennell *et al.*, 2011).

Surge entonces la hipótesis de que la leptina ejerce una acción directa sobre el sistema neuronal *Kiss1*, no obstante existen varios estudios funcionales que lo contradicen en cierto modo. Según un modelo experimental de roedores, los cuales habían sufrido una extirpación específica de los receptores de leptina en dichas neuronas, no mostraron alteraciones relevantes en la pubertad y fueron fértiles (Donato *et al.*, 2011). Aunque también es cierto que exista la posibilidad de que dicha extirpación fuese incompleta ya que en otros modelos inmunohistoquímicos se vio que no todas las neuronas *Kiss1* expresaban un LepR funcional (Louis *et al.*, 2011). Por tanto se propuso que la acción de la leptina no era realmente directa sobre el sistema *Kiss1*, sino que fuera una acción indirecta que estuviera mediada por otras neuronas que funcionasen como intermediarios.

La búsqueda de estos intermediarios es un motivo de investigación actual, entre ellos podríamos mencionar las neuronas glutamatérgicas, la POMC, la transcripción regulada por cocaína y amfetamina (CART), la AgRP, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las neuronas productoras de óxido nítrico (NO).

### OTRAS HORMONAS METABÓLICAS REGULADORAS DEL EJE HPG

Como hemos visto, la leptina es una hormona implicada en el transcurso de los diferentes procesos puberales que suceden y ha sido evidenciado posteriormente que funciona como un factor permisivo para que la pubertad avance. Esto viene a significar que se va a necesitar un nivel umbral de leptina para ello (Tena-Sempere, 2015). Está documentado cómo el reemplazo de leptina en roedores y humanos que padecen una deficiencia genera un restablecimiento de la detención puberal sin producir un avance desmedido de la maduración sexual (Farooqi *et al.*, 1999) aunque también hay otros estudios realizados en monos machos y humanos que ese pico de leptina no era necesario para la que la pubertad siguiera su proceso (Mantzoros *et al.*, 1997; Plant y Durrant, 1997). Lo que sí queda claro es que presta un papel esencial en el eje puberal y su deficiencia producida por diversas adaptaciones metabólicas puede provocar problemas reproductivos.

Sin embargo, la leptina no es la única que interviene en este cambio fisiológico. Existen varias hormonas metabólicas que cooperan con esta en el control de la pubertad, entre ellas encontramos la grelina y la insulina. La grelina, es una hormona que actúa como un antagonista de la leptina por su efecto contrario: su función orexigénica, que como ya mencionamos anteriormente, actuará como regulador del apetito, aumentándolo, y el gasto de energía, disminuyéndolo. Los niveles de esta hormona cuando se producen situaciones de balance energético negativo van a aumentar (Zigman y Elmquist, 2003) y, gracias a estudios de los últimos años, se le puede asignar como un inhibidor que afecta al control de la pubertad y, en particular, al eje HPG. Se muestra, según los informes recientes, cómo los niveles de grelina circulante siguen una disminución progresiva en niños y niñas que están pasando por la transición puberal (Soriano-Guillen *et al.*, 2004) y también se demostró cómo la infusión de grelina generaba una interacción inhibidora sobre la secreción espontánea de LH en hombres jóvenes (Lanfranco *et al.*, 2008).

A diferencia del papel de la grelina como inhibidor, la insulina tiene una función estimuladora, jugando así como un factor permisivo en el control del eje gonadotrópico. Sucede lo mismo que con la grelina, y es que los estudios en humanos se centran en funciones reproductivas de edad adulta donde las resistencias a la insulina y acciones que ejerce sobre el eje HPG han sido muy estudiadas. Aun así, existen experimentos en ratones que han sufrido una extirpación congénita de los receptores de insulina en las neuronas y se observaron como padecían un hipogonadismo de origen central (Bruning *et al.*, 2000). A su vez, tanto en estudios experimentales y clínicos, ha

quedado demostrada que la supresión de los niveles de insulina circulante está asociada a la inhibición de la secreción de gonadotropinas, además de a la aparición de perturbaciones reproductivas (Codner *et al.*, 2012).

HORMONA	NATURALEZA	MECANISMO	ACCIÓN
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexigénica</li> <li>• Estimulante de la pubertad</li> </ul>	+ POMC e - NPY, AgPR → + $\alpha$ -MSH → + <i>Kiss1</i> → liberación Kp → + GnRH	Factor permisivo
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexigénica</li> <li>• Estimulante de la pubertad</li> </ul>	+ <i>Kiss1</i> (vías aferentes) → liberación Kp → + GnRH	Factor permisivo
Grelina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orexigénica</li> <li>• Antagonista de la pubertad</li> </ul>	- <i>Kiss1</i> (vías aferentes) → - liberación Kp → - GnRH	Factor inhibidor

**Figura 6.** Breve tabla resumen que recoge las principales características de las hormonas descritas en apartados anteriores y su función en la pubertad. Factor permisivo: que requiere unos niveles mínimos para que se produzca la pubertad. Factor inhibidor: que tiene funciones inhibitorias sobre el proceso puberal. Kp: kisspeptinas.

## OBJETIVO

El objetivo de esta revisión bibliográfica se basa, primordialmente, en poner de manifiesto cuál es y cómo funciona la interacción que se produce entre la leptina y el organismo en dos estados fisiológicos del ser humano: la obesidad y la pubertad.

También, mediante la investigación sobre la localización de esta hormona en el cuerpo, establecer los detalles de su mecanismo de acción en el SNC, así como el resto de hormonas, receptores y células que están implicadas en ello.

Por último, recopilar las posibles utilidades que puedan tener el uso de la leptina o derivados para el tratamiento de la obesidad y las alteraciones endocrinas asociadas a ella, concretamente, aquellas relacionadas con la puesta en marcha de la función reproductora.

## METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en páginas web, las principales bases de datos y, esencialmente, en la base de datos PubMed.



Los trabajos utilizados, en su mayoría, son artículos de revisión y de ensayos experimentales que han sido publicados en revistas de alto impacto como Human Reproduction Update, Journal of Endocrinology, Endocrinology & Metabolism, Nature Reviews Endocrinology, Journal of Clinical Investigation o Journal of Clinical Medicine entre otras.

Entre las referencias citadas, principalmente, se buscaron artículos de revisión y artículos de ensayos experimentales. Las palabras clave que se utilizaron para localizar la información fueron: leptina, obesidad, pubertad precoz, kisspeptinas, hipotálamo, tratamientos.

Al comienzo de los dos bloques principales que se diferencian en este trabajo se utilizaron revisiones generales sobre dichos eventos y el papel que tiene la leptina en ellos como las recientes de Izquierdo *et al.*, 2019 u Obradovic *et al.*, 2021, para el caso de la obesidad, y las revisiones de Avendaño *et al.*, 2017 o Lopez-Rodríguez *et al.*, 2021 para el caso de la pubertad entre otras. También se obtuvieron datos interesantes sobre los tratamientos actuales con leptina en dichas revisiones y otros artículos de la misma índole como el de Park y Ahima, 2015.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---

En esta sección comentaremos brevemente algunos puntos interesantes y relevantes sobre la leptina que se han visto a lo largo del trabajo y los estudios/ensayos que respaldan dichas ideas, y explicaremos más detalladamente las diferentes terapias y tratamientos con leptina que han surgido.

Uno de los hechos destacados es la importancia que tiene el transporte de la leptina a través de la BHE y cómo está influenciada por los niveles de grasa corporal. Podemos mencionar los resultados que se obtuvieron en uno de los ensayos en ratones que estaba basado en el estudio de las alteraciones que podía sufrir la BHE de la descendencia de madres obesas (Kim *et al.*, 2016). En este estudio se reveló que la obesidad materna produjo un aumento en la permeabilidad de las moléculas transportadas por sangre hacia el ARC del hipotálamo en la descendencia, además de alterar múltiples componentes de la BHE. Esto podría desencadenar que se produjesen niveles excesivos de hormonas como la grelina o la leptina. Por ello, podemos destacar la importancia que tiene el mecanismo de acción de la leptina en estados nutricionales como la obesidad o el ayuno ya que esto explicaría la resistencia que surge en esta área hacia la leptina por las alteraciones en la regulación que suceden en el transporte de moléculas a través de la BHE. Aunque, como vimos en un estudio más reciente que utilizaba técnicas de fluorescencia para detectar las acumulaciones de leptina en el cerebro de ratones obesos y no obesos, los mecanismos que dictan la aparición de la resistencia a la leptina son inciertos hoy en día, pero son estudios prometedores que nos ayudan a comprender cómo funcionan.



En relación con la pubertad y la interacción que tiene la leptina con los distintos elementos encargados de que se produzca una maduración sexual adecuada podemos comentar los resultados de un ensayo que dictaminan que la leptina tiene una interacción con las neuronas GnRH de forma indirecta y no directa (Quennell *et al.*, 2011). El estudio fue realizado en ratones mediante técnicas de inmunohistoquímica y PCR de células de cortes de cerebro entre otros. Los resultados mostraron cómo un factor, mediador de las acciones de la leptina, que se fosforilaba en presencia de leptina era claramente detectado en las regiones del ARC y el AVPV (más pronunciado en la segunda) a diferencia de las neuronas GnRH que no lo expresaban. Además, como ya hemos visto anteriormente, en el AVPV se encuentran las neuronas kisspeptinérgicas que sí pueden estimular a las neuronas GnRH. Por ello, la presencia de este factor fosforilado en las regiones hipotalámicas del ARC y, sobre todo, del AVPV y la ausencia en las neuronas GnRH respaldan que la regulación neuronal que hace la leptina es de forma indirecta.

Los diversos estudios citados a lo largo del trabajo sirven de aval para muchas de las ideas recopiladas en esta revisión y, a continuación, desarrollaremos los diferentes ensayos basados en el uso de la leptina para la búsqueda de tratamientos y terapias que puedan servir para la obesidad y las alteraciones en la pubertad.

## **APLICACIÓN DE LA TERAPIA CON LEPTINA EN OBESIDAD**

La combinación de terapias de leptina y sensibilizadores de leptina puede superar la resistencia a la leptina (DePaoli, 2014). Un ejemplo de estos agentes sensibilizadores es la metionil-leptina humana recombinante o metreleptina, y que se ha visto en algunos ensayos, desde el primero realizado pocos años después del descubrimiento de la hormona hasta otros surgidos recientemente, cómo su administración subcutánea provocaba una reducción de peso en los sujetos obesos (Heymsfield *et al.*, 1999) y en individuos obesos con niveles de leptina bajos (Depaoli *et al.*, 2018).

Otra de las terapias por combinación es una que produce un efecto sinérgico que se trata de la leptina y la amilina. Su administración conjunta (la amilina utilizada como su análogo, la pramlintida) provocaban un efecto doble: aparte de la estimulación de la pérdida peso, evitaban la reducción producida por el gasto de energía asociado (Trevaskis *et al.*, 2008). Muchos ensayos clínicos tuvieron éxito, demostrando incluso el beneficio del ejercicio ya que se observaron incrementos en la sensibilidad a la leptina en el músculo esquelético humano (Guerra *et al.*, 2011) por lo que sería una opción diferente a los tratamientos con agentes sensibilizantes. Sin embargo, estos buenos resultados no abarcaban la realidad ya que eran prácticamente inútiles cuando el problema se extrapolaba a la pérdida de peso con obesidad común, particularmente los que sufrían de hiperleptinemia (Izquierdo *et al.*, 2019; Friedman, 2019).

De aquí va a surgir otro enfoque que intentará solucionar los problemas surgidos con los altos niveles de leptina y la resistencia asociada en estos casos de obesidad. Esta resistencia era la posible causa de que los transportadores de la BHE estuvieran muy activados, por ello se pensó que otra manera de mejorar la terapia con leptina era mejorando su capacidad para atravesar la barrera mediante una fusión con otra molécula que incrementase su captación por los transportadores (Crujeiras *et al.*, 2015). Han sido muchos los sensibilizadores utilizados en la terapia con leptina, algunos de ellos relevantes como la metformina, aunque afectan mínimamente a la pérdida de peso promueven el efecto anoréxico que produce la leptina exógena (Freeman, 2015), o el péptido 1 similar al glucagón que en animales con obesidad e hiperleptinemia es capaz de restaurar la sensibilidad de la leptina mejorando su señalización endógena (Peyrin-Biroulet y Lopez, 2018). Aunque existen multitud de ensayos con moléculas distintas podemos destacar uno en concreto bastante reciente que se basaba en el uso de anticuerpos neutralizadores de leptina cuyo objetivo era disminuir parcialmente los niveles de leptina. El desarrollo de los ensayos en modelos de ratones adultos obesos demostró que esta deficiencia parcial mejoraba significativamente las enfermedades metabólicas derivadas, los parámetros de sensibilidad y, consecuentemente, revertía la resistencia a la leptina, e incluso los de balance energético y homeostasis de glucosa (Zhao *et al.*, 2019).

Otro caso donde ha sido puesta a prueba la terapia con leptina ha sido en los pacientes que sufrían lipodistrofia como vimos anteriormente. La terapia, basada en el reemplazo de leptina mediante la administración de la metreleptina, en modelos de ratones lipodistróficos produjo una mejoría muy notable en la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y la hiperlipidemia (Shimomura *et al.*, 1999) Gracias a estos primeros ensayos se creó la base para que se comenzasen a realizar en humanos con lipoatrofia. Entre los resultados de diferentes estudios se ha obtenido que: es capaz de corregir la acumulación de grasa en el hígado producida por la esteatosis hepática, mejora los altos niveles de lípido en sangre y, tanto en una lipodistrofia de origen congénita como de origen adquirida, mejoró la hiperinsulinemia y otras disfunciones neuroendocrinas vistas (Beltrand *et al.*, 2007; Ebihara *et al.*, 2007).

Todavía hacen falta más estudios que nos ayuden a descifrar cómo funcionan las diferentes vías de señalización y los mecanismos que actúan. Incluso de la metreleptina la cual no se conoce por completo los diferentes efectos neurocognitivos en este tipo de pacientes. Únicamente un estudio comparó a un grupo que recibió tratamiento con metreleptina con otro control que no recibió ni placebo. Lo que ocurrió es que los pacientes que seguían la terapia cuando dejaron de tomar la leptina a los 4 días presentaron reducciones en la activación de las distintas áreas asociadas con la recompensa y la saciedad en momentos de alimentación, los cuales se corrigieron cuando seguían la terapia (Aotani *et al.*, 2012). Además, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la administración de leptina en tratamiento para pacientes con lipodistrofia en EE.UU. desde

2014, y en Japón ya fue aprobado su uso desde marzo de 2013. Aun así, los estudios, sobre todo en humanos, no terminan de ser del todo consistentes y se necesita más tiempo para conocer el efecto exacto, tanto a nivel metabólico como a nivel neuroendocrino.

## **APLICACIÓN DE LA TERAPIA CON LEPTINA EN LA PUBERTAD**

---

Como ya hemos visto, alteraciones en los niveles metabólicos de leptina pueden tener un impacto en el desarrollo de las funciones necesarias que permiten una maduración puberal adecuada. La base de los estudios que han observado los efectos que tiene la terapia con leptina es la disminución en los niveles circulante leptina cuando sufren una etapa de ayuno. Se ha mostrado cómo estas reducciones en estos períodos conllevan respuestas como el hipogonadismo, además de hiperfagia, reducción de hormona tiroidea y de crecimiento, todos ellos pudiendo ser prevenidos con dosis fisiológicas de leptina (Chan *et al.*, 2003). En ratones en ayunas consiguió una estabilización de LH, además de hormona tiroidea y testosterona (Ahima *et al.*, 1996), e incluso en humanos voluntarios hambrientos (Chan *et al.*, 2006). Otros ensayos en ratones no obesos mostraron como la leptina podía evitar que debido a la inanición se produjeran retrasos en la pubertad (Cheung *et al.*, 2001; Elias y Purohit, 2013). Sin embargo, como ya mencionamos anteriormente, hay estudios que dicen que no todas las neuronas *Kiss1* expresaban un LepR funcional, sólo una población neuronal del hipotálamo. Por otra parte, se ha visto que la administración de leptina incrementaba la expresión de *Kiss1* en ratones obesos, la cual estaba disminuida (Quennell *et al.*, 2011) y que mutaciones en las kisspeptinas o en su receptor provocaban alteraciones en la maduración sexual o un hipogonadismo (Elías, 2012). Esto nos muestra que existen pequeñas contradicciones sobre los verdaderos mecanismos, si son directos o indirectos, las vías de señalización, la importancia de los receptores, etc., a lo que se suma la poca cantidad de ensayos en humanos que hayan sido realmente fructíferos y con resultados consistentes, y los muchos que hay en ratones que luego no pueden ser extrapolados a humanos por las condiciones que se han usado o diferentes factores que pueden influenciar. Por ello, como ocurre con la terapia de leptina en obesidad, se necesitan buscar los medios de ensayo correctos y tener unos objetivos bien definidos que permitan descifrar con exactitud el entramado molecular con el que trabaja la leptina y las consecuencias precisas que generan las alteraciones en ella según los distintos estados y etapas fisiológicas de los humanos.

## **CONCLUSIONES**

---

A raíz de la información detallada y los diferentes estudios mostrados en esta revisión podríamos poner de manifiesto unas conclusiones sobre la leptina y su papel en los procesos fisiológicos de la obesidad y la pubertad:

- Conocer con precisión el mecanismo de acción de la leptina, a priori íntimamente relacionado con su transporte por la BHE, servirá para conocer cuál puede ser el origen de sus funciones alteradas a expensas de conocer el lugar exacto donde produce su acción. En los casos de resistencia a la leptina en obesidad, muy comunes, será de gran ayuda.
- El descubrimiento del sistema de neuronas *Kiss1*, la producción de kisspeptinas y su función van a ser los hechos que marcarán la evolución en la investigación sobre el papel de la leptina como hormona implicada en el desarrollo de una maduración sexual adecuada.
- La alteración de los niveles circulantes de leptina, así como las alteraciones en sus mecanismos de acción, va a afectar a los mecanismos reguladores del eje reproductor así como la correcta llegada a la pubertad.
- El avance en la investigación sobre la leptina ha impulsado la búsqueda de tratamientos o terapias que utilicen la leptina, análogos de esta y otras moléculas sensibilizadoras de leptina para conseguir disminuir el peso corporal en diferentes estados de obesidad, así mismo, los tratamientos con leptina son utilizados para estabilizar los niveles de hormonas relacionadas con la maduración sexual.
- Profundizar en la investigación de los mecanismos y vías de señalización de la leptina permitirá el desarrollo de nuevos tratamientos y terapias que pueda ser aplicada directamente en humanos y no únicamente en los modelos animales experimentales.

## BIBLIOGRAFÍA

---

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest*. 1995; 96(1): 88–98.

Abreu AP, Toro CA, Song Y, Navarro VM, Bosch MA, Eren A et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest*. 2020; 130(8): 4486–500.

Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 382(6588): 250–2.

Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sorensen TI. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One*. 2009; 4(12): e8450.

Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N, Kusakabe T, Aizawa-Abe M, Kataoka S et al. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10): 3663–71.

Avendaño MS, Vazquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6): 737-63.

- Backholer K, Smith JT, Rao A, Pereira A, Iqbal J, Ogawa S et al. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology*. 2010; 151(5): 2233-43.
- Banks WA, Clever CM, Farrell CL. Partial saturation and regional variation in the blood-to-brain transport of leptin in normal weight mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278, 1158-65.
- Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoka R et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004; 53(5): 1253-60.
- Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999; 20(11): 1341-5.
- Banks WA. Peptides and the blood-brain barrier. *Peptides*. 2015; 72: 16-19.
- Belanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res*. 2002; 34(11-12): 737-45.
- Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics*. 2007; 120(2): e291-6.
- Bentsen AH, Ansel L, Simonneaux V, Tena-Sempere M, Juul A, Mikkelsen JD. Maturation of kisspeptinergic neurons coincides with puberty onset in male rats. *Peptides*. 2010; 31(2): 275-83.
- Bleich SN, Ku R, Wang YC. Relative contribution of energy intake and energy expenditure to childhood obesity: a review of the literature and directions for future research. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35(1): 1-15.
- Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019; 15(5): 288-98.
- Blüher S, Shah S, Mantzoros CS. Leptin deficiency: clinical implications and opportunities for therapeutic interventions. *J Investig Med*. 2009; 57(7): 784-8.
- Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 172-82.
- Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10): e2015665.
- Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000; 289(5487): 2122-5.
- Burguera B, Couce ME, Curran GL, Jensen MD, Lloyd RV, Cleary MP et al. Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. *Diabetes*. 2000; 49(7): 1219-23.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348(9021): 159-61.
- Castellano JM, Bentsen AH, Sanchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Romero M, Garcia-Galiano D et al. Early metabolic programming of puberty onset: Impact of changes in postnatal feeding and

- rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system. *Endocrinology*. 2011; 152(9): 3396–408.
- Castellano JM, Tena-Sempere M. Animal Modeling of Early Programming and Disruption of Pubertal Maturation. *Endocr Dev*. 2016; 29: 87–121.
- Chan JL, Bluher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes*. 2002; 51(7): 2105–12.
- Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*. 2003; 111(9): 1409–21.
- Chan JL, Matarese G, Shetty GK, Raciti P, Kelesidis I, Aufiero D et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(22): 8481–6.
- Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD, Clifton DK, Steiner RA et al. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinol*. 2001;74(1): 12–21.
- Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(16): 6585–90.
- Chou SH, Mantzoros C. 20 YEARS OF LEPTIN: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol*. 2014; 223(1): T49–T62.
- Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 2006; 147(12): 5817–25.
- Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(5): 568–85.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334(5): 292–295.
- Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life Sci*. 2015; 140: 57–63.
- Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JR. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep*. 2015; 5: 11208.
- De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiavaroli V, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal study in boys and girls. *Pediatr Obes*. 2013; 9: 292–9.
- DePaoli AM. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol*. 2014; 223(1): 71–81.
- DePaoli AM, Long A, Fine GM, Stewart M, Rahilly S. Efficacy of metreleptin for weight loss in overweight and obese adults with low leptin levels. *Diabetes*. 2018; 67(1): 296–LB.
- Diano S. New aspects of melanocortin signaling: A role for PRCP in alpha-MSH degradation. *Front Neuroendocrinol*. 2011; 32(1): 70–83.

- Di Spiezio A, Sandin ES, Dore R, Müller-Fielitz H, Storck SE, Bernau M, et al. The lepr-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. *Mol Metab.* 2018; 8: 13–22.
- Donato J Jr, Cravo RM, Frazao R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest.* 2011; 121(1): 355–68.
- Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010; 140(3): 387–98.
- Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie.* 2012; 94(10): 2111–5.
- Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 532–41.
- Elias CF. Leptin action in pubertal development: Recent advances and unanswered questions. *TEM.* 2012; 23(1): 9–15.
- Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. *CMLS.* 2013; 70(5): 841–62.
- Evans MC, Rizwan M, Mayer C, Boehm U, Anderson GM. Evidence that insulin signalling in gonadotrophin-releasing hormone and kisspeptin neurones does not play an essential role in metabolic regulation of fertility in mice. *J Neuroendocrinol.* 2014; 26(7): 468–79.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145(5): 2273–82.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999; 341(12): 879–84.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Investig.* 2002; 110(8): 1093–1103.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol.* 2014; 223(1): 63–70.
- Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin Applications in 2015: What Have We Learned About Leptin and Obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(5): 353–9.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003; 289(2): 187–93.
- Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 9233–8.
- Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab.* 2019; 1(8): 754–64.
- Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr.* 2000; 130(12): 3127–31.
- Gajdos ZK, Henderson KD, Hirschhorn JN, Palmert MR. Genetic determinants of pubertal timing in the general population. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2): 21–9.

- Grumbach MM. Commentary: a window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 3122-7
- Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002; 57(2): 2-14
- Guerra B, Olmedillas H, Guadalupe-Grau A, Ponce-Gonzalez JG, Morales-Alamo D, Fuentes T, et al. Is Sprint Exercise a Leptin Signaling Mimetic in Human Skeletal Muscle? *J Appl Physiol* (1985). 2011; 111(3): 715–25.
- Guo K, McMinn JE, Ludwig T, Yu YH, Yang G, Chen L, et al. Disruption of peripheral leptin signaling in mice results in hyperleptinemia without associated metabolic abnormalities. *Endocrinology.* 2007; 148(8): 3987–97.
- Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(16): 8878–83.
- Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med.* 1995; 1(9): 953–56.
- Harrison L, Schriever SC, Feuchtinger A, Kyriakou E, Baumann P, Pfuhlmann K. Fluorescent blood-brain barrier tracing shows intact leptin transport in obese mice. *Int J Obes.* 2019; 43: 1305–18.
- Hashimoto R, Matsumoto A, Udagawa J, Hioki K, Otani H. Effect of leptin administration on myelination in ob/ob mouse cerebrum after birth. *Neuroreport.* 2013; 24(1): 22–29.
- Heras V, Sangiao-Alvarellos S, Manfredi-Lozano M, Sánchez-Tapia MJ, Ruiz-Pino F, Roa J et al. Hypothalamic miR-30 regulates puberty onset via repression of the puberty-suppressing factor, Mkrn3. *PLoS Biol.* 2019; 17, Article e3000532.
- Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(8): 452–66.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 1999; 282(16): 1568–75.
- Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(2): 78–87.
- Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019; 11(11): 2704.
- Kim DW, Glendining KA, Grattan DR, Jasoni CL. Maternal obesity in the mouse compromises the blood-brain barrier in the arcuate nucleus of offspring. *Endocrinology.* 2016; 157(6): 2229–42.
- Koch CE, Lowe C, Pretz D, Steger J, Williams LM, Tups A. High fat diet induces leptin resistance. *J Neuroendocrinol.* 2013; 26(2): 58-67.
- Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(2): 251–65.
- Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(12): 4953–60.



- Lanfranco F, Bonelli L, Baldi M, Me E, Broglio F, Ghigo E. Acylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9): 3633–9.
- Li MD. Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J Biol Med.* 2011; 84(1): 1-7.
- Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O’Kirwan F et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(13): 4531–6.
- Lomniczi A, Ojeda SR. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty. *Endocr Dev.* 2016; 29: 1–16.
- Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.* 1995; 1(9): 950–53.
- Lopez-Rodríguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; 35(5): 101579.
- Louis GW, Greenwald-Yarnell M, Phillips R, Coolen LM, Lehman MN, Myers MG Jr. Molecular mapping of the neural pathways linking leptin to the neuroendocrine reproductive axis. *Endocrinology.* 2011; 152(6): 2302–10.
- 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(20): 9034–7
- Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(15): 6957–60.
- Maguire CA, Song YB, Wu M, Leon S, Carroll RS, Alreja M et al. Tac1 signaling is required for sexual maturation and responsiveness of GnRH neurons to Kisspeptin in the male mouse. *Endocrinology.* 2017; 158(7): 2319-29.
- Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(10): 3408–13.
- Mantzoros CS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 130(8): 671–80.
- Mehta T, Fontaine KR, Keith SW, Bangalore SS, de los Campos G, Bartolucci A, et al. Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States. *Obes Rev.* 2014; 15(8): 619–29.
- Moon HS, Chamberland JP, Diakopoulos KN, Fiorenza CG, Ziemke F, Schneider B et al. Leptin and amylin act in an additive manner to activate overlapping signaling pathways in peripheral tissues: in vitro and ex vivo studies in humans. *Diabetes Care.* 2011; 34(1): 132–8.
- Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS ONE.* 2009; 4(4): 5045.
- Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology.* 1998; 139(2): 551–8.

- Myers MG Jr., Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, et al. Challenges and Opportunities of Defining Clinical Leptin Resistance. *Cell Metab.* 2012; 15(2): 150–6.
- Navarro VM, Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 40–53.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384(9945): 766–81.
- Nogueiras R, Wilson H, Rohner-Jeanrenaud F, Tschop MH. Central nervous system regulation of adipocyte metabolism. *Regul Pept.* 2008; 149(1-3): 26–31.
- Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev.* 2009; 30(6): 713–43.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Neuroendocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 58588.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014; 311(8): 806–14.
- Papathanasiou AE, Nolen-Doerr E, Farr OM, Mantzoros CS. Geoffrey Harris Prize Lecture 2018: Novel pathways regulating neuroendocrine function, energy homeostasis and metabolism in humans. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180(2): 59–71.
- Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon JP. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 12-36.
- Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon JP. Current changes in pubertal timing: revised vision in relation with environmental factors including endocrine disruptors. *Endocr Dev.* 2016; 29: 174–84.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24(5): 668–93.
- Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015; 64(1): 24–34.
- Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev.* 2012; 13(11): 985–1000.
- Perry JR, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* 2014; 514(7520): 92–7.
- Peyrin-Biroulet L, Lopez A, Fraser Cummings JR, Dignass A, Detile TE, Danese S. Review article: Treating-to-target for inflammatory bowel disease-associated anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(6): 610–7.
- Philbrick KA, Wong CP, Branscum AJ, Turner RT, Iwaniec UT. Leptin stimulates bone formation in ob/ob mice at doses having minimal impact on energy metabolism. *J Endocrinol.* 2017; 232(3): 461–74.

- Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012; 92(3): 1235–316.
- Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1997; 138(10): 4505–8.
- Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73–88.
- Quennell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA, Grattan DR, Anderson GM. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology.* 2011; 152(4): 1541–50.
- Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology.* 2009; 150(6): 2805–12.
- Qiu J, Fang Y, Bosch MA, Ronnekleiv OK, Kelly MI. Guinea pig kisspeptin neurons are depolarized by leptin via activation of TRPC channels. *Endocrinology.* 2011; 152(4): 1503–14.
- Roa J, Vigo E, Garcia-Galiano D, Castellano JM, Navarro VM, Pineda R et al. Desensitization of gonadotropin responses to kisspeptin in the female rat: analyses of LH and FSH secretion at different developmental and metabolic states. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(6): E1088–96.
- Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes.* 1998; 47(4): 544–9.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404: 661–71.
- Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, Milbank E, Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients.* 2020; 12(2): 472.
- Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(4): 1100–3.
- Sisson SB, Church TS, Martin CK, Tudor-Locke C, Smith SR, Bouchard C et al. Profiles of sedentary behavior in children and adolescents: the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2006. *Int J Pediatr Obes.* 2009; 4(4): 353–9.
- Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of obesity with linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr.* 2021; 279–95.
- Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature.* 1999; 401(6748): 73–6.
- Skrapits K, Hrabovszky E. The anatomy of the GnRH neuron network in the human. In: Herbison AE, Plant TM. *The GnRH Neuron its Control.* 2018. 149–75.
- Smedlund KB, Hill JW. The role of non-neuronal cells in hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 518: 110996.
- Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol.* 2006; 18(4): 298–303.

- Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr*. 2004; 144(1): 30–5.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; 377(6549): 530–2.
- Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors. Fauser BCJM (ed). *Reproductive Medicine—Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. New York: Parthenon Publishing, 2003, 225–244.
- Tena-Sempere M. Physiological mechanisms for the metabolic control of reproduction. In: Plant TM, Zeleznik AJ (eds). *Physiology of Reproduction*. San Diego: Academic Press, 2015; 1605–36.
- Terasawa E, Garcia JP. Neuroendocrine mechanisms of puberty in non-human primates. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020; 14: 145-51
- Topor LS, Bowerman K, Machan JT, Gilbert CL, Kangarloo T, Shaw ND. Central precocious puberty in Boston boys: a 10-year single center experience. *PloS One*. 2018; 13.
- Trevaskis JL, Coffey T, Cole R, Lei C, Wittmer C, Walsh B, et al. Amylin-mediated restoration of leptin responsiveness in diet-induced obesity: magnitude and mechanisms. *Endocrinology*. 2008; 149(11): 5679–87.
- Tsai M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Stimulation of leptin secretion by insulin. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16: 543–8.
- Tsoukas MA, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in congenital and HIV-associated lipodystrophy. *Metabolism*. 2015; 64(1): 47–59.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000; 21(6): 697–738.
- Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ*. 2015; 3: 856.
- 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(6505): 425–32.
- Zhao S, Zhu Y, Schultz RD, Li N, He Z, Zhang Z, et al. Partial leptin reduction as an insulin sensitization and weight loss strategy. *Cell Metab*. 2019; 30(4): 706–19.
- Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: From anorexia to obesity—he yin and yang of body weight control. *Endocrinology*. 2003; 144(9): 3749–56.