

*Devenir histórico, avances y futuro*

# IMÁGENES EN LA HISTORIA DE LA MEDICINA, HUMANIDADES Y CULTURA MÉDICA

## *Leptina: adipohormona y adipocitoquina esencial en la biología y patobiología del Síndrome Metabólico*

Grégory Alfonso García Morán<sup>1</sup>, Álvaro Rodríguez Gama<sup>2</sup>

1. MD. Miembro Cuerpo Académico y Científico, Facultad de Medicina. Coordinador y Profesor Experto Cátedra de Historia de la Medicina-Humanidades-Cultura Médica. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria Sanitas (FUS)-Unisanitas-. Miembro Asociación Colombiana de Historiadores.

2. MD. Profesor Titular Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia (UNAL). Académico de Número Academia Nacional de Medicina y Académico Correspondiente Academia Colombiana de la Lengua.

*“En los últimos tiempos, el estorbo de la obesidad absurda que ya no le permitía amarrarse los cordones de los zapatos, y la satisfacción abusiva de toda clase de apetitos, habían empezado a agriarle el carácter”.*

Cien años de Soledad, Gabriel García Márquez

*“No hay hermosura sin gordura”. “Engordar para morir es mal vivir”. “Engordar para vivir no es gordura de reír”.*

Proverbios españoles

### RESUMEN

El tejido adiposo, es en definitiva un verdadero órgano, cuya función va mucho más allá del concepto clásico de una reserva lipídica, en tanto hoy los avances y hallazgos científicos han demostrado que es un tejido metabólico altamente activo, con funciones endocrinas y hemato-inmunológicas. Dentro de los mediadores hormonales de origen adipocitario que ha generado una verdadera revolución dentro de la biología y patobiología del Síndrome Metabólico(SM) sobresale la Leptina(LEP). Recientemente, se cumplieron 20 años del descubrimiento de este factor, de quien se tenía evidencia hipotética de su existencia, ya desde los experi-

Recibido: 15 de mayo de 2015

Aceptado: 26 de mayo de 2015

Correos de contacto: gregalfgm@gmail.com, gagarcia@unisanitas.edu.co

mentos clásicos de lesión hipotalámica asociada a adiposidad desarrollados en 1940 por los científicos A. W. Hetherington y S. W. Ranson en *Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois, USA)*. El objetivo de este breve escrito, es exponer la historia detrás del pensamiento científico que develó la existencia de la LEP, y efectuar un marco conceptual del presente y futuro de este mediador de comunicación celular.

**Palabras clave:** Diabetes, Historia de la Medicina, Leptina, Metabolismo, Obesidad, Síndrome Metabólico.

## IMAGES FROM THE HISTORY OF MEDICINE, HUMANITIES, AND MEDICAL CULTURE Leptin: an essential adipohormone and adipocytokine in the biology and pathobiology of metabolic syndrome

### ABSTRACT

Fatty tissue, is in fact a true organ with a role far beyond the classical idea of a lipid reserve. Current breakthroughs and scientific findings have shown that it is a highly active metabolic tissue, with endocrine and hemato-immunological functions. Leptin(LEP) is one of the adipocytic-origin hormone mediators that has led to a true revolution in the biology and pathobiology of metabolic syndrome(MS). We recently celebrated the twentieth anniversary of LEP's discovery. However, scientists A. W. Hetherington and S. W. Ranson from Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois, USA) already hypothesized the existence of LEP based on the classical adiposity-associated hypothalamic injury experiments back in 1940. The purpose of this short paper, is to present the background for the scientific rationale that unveiled the existence of LEP, and provide a essential conceptual framework for the present and future of this cell communication mediator.

**Keywords:** Diabetes, History of Medicine, Leptin, Metabolism, Obesity, Metabolic Syndrome.

### INTRODUCCIÓN -HECHOS HISTÓRICOS BREVES DE LA HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGÍA: UN MARCO CONCEPTUAL PARA EL COMIENZO DE LA ERA DE LA ADIPOENDOCRINOLOGÍA-

Los orígenes de la Endocrinología son un verdadero anecdotario histórico, partiendo desde las teorías de Galeno y Avicena, pasando por la reyerta teórica de la Iatroquímica de *Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim* "Paracelso" (Zurich, Suiza-17 de diciembre de 1493; Salzburgo, Austria-24 de septiembre de 1541) versus la Iatrofísica de *Santorio Santorini* "Sancatorius de Padua" (Koper, Eslovia-29 de marzo 1561; Venecia, Italia-22 de febrero de 1636). Por sinonimia -en principio ambas reduccionistas-, la Iatroquímica reducía todo fenómeno a explicaciones de índole químico y se desarrolló principalmente en la Europa septentrional, y

la Iatrofísica reducía todo fenómeno a explicaciones de índole físico, y se desarrolló con la influencia del pensamiento cartesiano en la Europa austral (1,2).

Hacia 1775, el médico francés *Théophile de Bordeu* (*Izeste*, Francia-22 de febrero de 1722; *Bagnères-de-Bigorre*, Francia-23 de noviembre de 1776) escribió quizás la primera referencia como tal endocrinológica "emanaciones de varios tejidos corporales que penetran en la sangre" (3). El médico francés *Claude Bernard* (Saint-Julien, Francia-12 de julio de 1813; París, Francia-19 de febrero de 1878) construye en 1855 el concepto de "secreción interna" (4). Ese mismo año, *Thomas Addison* (*Longbenton*, Inglaterra-abril de 1793; *Brighton*, Inglaterra-29 de junio) de manera sinérgica histórica, describía como las glándulas suprarrenales parecía secretaban alguna sustancia, que explicaba mucho de lo que sucedía sistémicamente en la insuficiencia de estos órganos (5).

El médico *Charles-Édouard Brown-Séquard* (Port Louis, República de Mauricio-8 de abril 1817; Sceaux, Francia-2 de abril de 1894) reconocido y reputado médico e investigador miembro de la *Société de Biologie*, acuñó en 1891 el término “Mensajero químico”, quizás como pensamiento que se originó al trabajar de manera poco científica y ortodoxa, en cuanto se autoinyectaba extractos de testículo de diversos animales, siendo quizás uno de los primeros que indirectamente habló del hoy concepto teórico en boga y en disputa de la Andropausia (6).

Finalmente, los familiares *Ernest Henry Starling* (Londres, Inglaterra-17 abril de 1866; Kingston, Jamaica- 2 de mayo 1927) y su cuñado *William Maddock Bayliss* (Wolverhampton, Inglaterra-2 de mayo de 1860; Londres, Inglaterra-27 de agosto de 1924), tras investigar ampliamente -en particular la fisiología, y en especial estudios que llevaron al descubrimiento de la Secretina-, permitió que conceptuaran el término “Hormona”, y es así que en 1905 *Starling* expuso esta idea en la *Royal Society of Physicians* como parte de las Conferencias *Croonian*, denominadas así en honor al médico inglés *William Croone* (Londres, Inglaterra-15 de septiembre de 1633 – Londres, Inglaterra-12 de octubre de 1684) (7,8).

Pudiera concluirse entonces, que al final la Iatroquímica ganó la pugna, y ella es la madre de la Endocrinología.

Con el descubrimiento en 1994 de la hormona denominada “Leptina (LEP)” (nombre derivado del vocablo griego para delgado-*Leptos*-) comienza un área de investigación en específico, y esta es la Adipoendocrinología, y como se expondrá más adelante el tejido adiposo es un verdadero órgano endocrino (9).

## LEPTINA(LEP): EL DEVENIR HISTÓRICO DE LA HORMONA DEL SÍNDROME METABÓLICO(SM)

Si se parte del hecho de que gran parte de la acción de la LEP es hipotalámica, hay clara evidencia manifiesta de su existencia desde mucho antes. En 1900 el médico francés *Joseph Jules François Félix Babinski* (París, Francia-17 de noviembre de 1857; París, Francia 29 de octubre de 1932) y un año después en 1901 el médico austriaco *Alfred Fröhlich* (Viena, Austria-15 de agosto de 1871; Cincinnati, USA-22 de marzo de 1953), describieron casi que simultáneamente el Síndrome Adiposo Genital

(o Síndrome de *Babinski-Fröhlich*), el cual se caracteriza por hipogonadismo central hipotalámico o hipofisiario, y obesidad, casi siempre asociado a una neoplasia localizada en esas regiones cerebrales (10,11).

Los científicos *A.W. Hetherington* y *S.W. Ranson* del Instituto de Neurología del *Northwestern University Medical School* en *Chicago (Illinois,USA)* en 1940 aportaron información a partir del rol de lesión hipotalámica experimental en roedores, las que causaban alteraciones en los fenómenos de saciedad-hambre y obesidad de origen nervioso(12) (Ver figura 1). El científico *GC. Kennedy* del *Department of Experimental Medicine (University of Cambridge)* aproximadamente desde 1950 y por más de 20 años experimentó ampliamente con ratas indagando sobre el papel del hipotálamo en el control del peso, sometiéndolas a inanición y sobrealimentación, pero aún más, comenzó a postular la íntima interacción entre metabolismo, hambre-saciedad, desarrollo pondoestatural, sueño y reproducción (13-18).

FIGURA 1. Primera página del artículo clásico A.W. Hetherington y S.W.



Tomado con fines estrictamente académicos a partir de la referencia 10

En 1950, los científicos *Ann M. Ingalls*, *Margaret M. Dickie* y *GD. Snell* del *Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory (Bar Harbor, Maine, USA)*, identificaron la

mutación natural de obesidad en ratones y los denominaron cepa *ob/ob* (19) (Ver figura 2). Años después en 1966, en el mismo laboratorio los científicos *Katharine P. Hummel, Margaret M. Dickie y Douglas L. Coleman* identificaron la mutación natural de carácter autosómico recesivo de diabetes en ratones y la denominaron cepa *db/db* (20).

FIGURA 2. Primera página del reporte clásico del ratón *ob/ob*

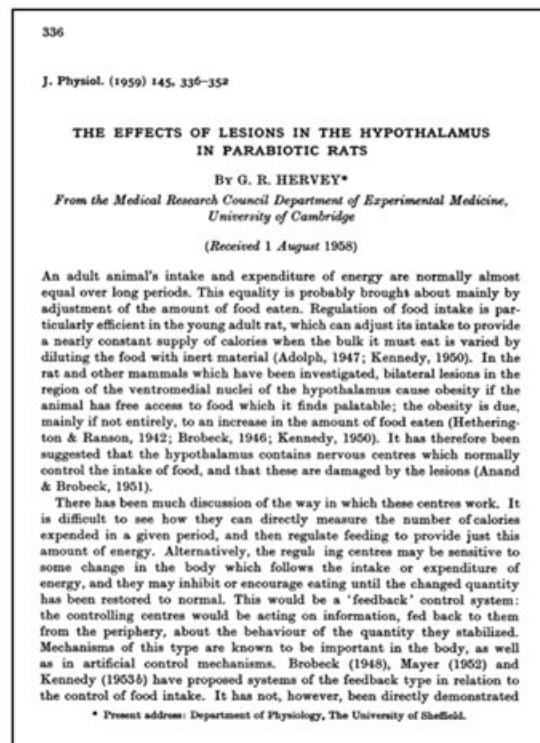


Tomado con finalidad estrictamente académica a partir de la referencia 17.

El científico *G.R. Hervey* del *Medical Research Council Department of Experimental Medicine (University of Cambridge)* desde 1953 hace una serie de experimentos, que unen varios encuentros de los mencionados anteriormente, en cuanto él trabaja con un tipo particular de experimentación llamado "Parabiosis", el cual consiste en desarrollar una circulación sanguínea compartida a través de cirugía, entre dos seres vivos denominados "Parabiontes". Desde que se hizo este tipo de experimentación en murinos, a los que se les inducía adicionalmente

daño hipotalámico y/o estaban sometidos a dietas especiales, los resultados en principio permitieron teorizar sobre la existencia de un factor humoral circulante que afecta el grado de adiposidad corporal. Es de particular importancia mencionar, que el Doctor *G.R. Hervey* -hoy miembro del *Department of Physiology (University of Leeds, UK)*- recientemente ha hecho una amplia recopilación autobiográfica sobre su vida de experimentación (21-23) (Ver figura 3 y 4).

FIGURA 3. Primera página del artículo clásico de G.R. Hervey y sus modelos parabioticos.



Tomado con finalidad estrictamente académica a partir de la referencia 20.

Para finalizar, en 1973 el científico *D.L. Coleman* del *Jackson Memorial Laboratory (Bar Harbor, Maine, USA)* efectuó el modelo parabiotico de ratones *ob/ob* y *db/db*, que con diáfana claridad preciso que los ratones *ob/ob* perdían un factor humoral al cual los ratones *db/db* fueron resistentes (24).

FIGURA 4. Fotografía de modelo de ratones parabiontes



Tomado con finalidad estrictamente académica a partir de la referencia 20.

### LEP Y LEP-RECEPTOR (LEPR): DE LOS MURINOS AL HUMANO

El grupo de investigadores conformado por *Yiyang Zhang, Ricardo Proenca, Margherita Maffei, Marisa Barone, Lori Leopold y Jeffrey M. Friedman*, del *Howard Hughes Medical Institute (Rockefeller University, New York, New York, USA)* en el año 1994 mediante la técnica de ensayo *northern* (del inglés-*northern blot*-) que detecta ácido ribonucleico (ARN) y la técnica de Genética Inversa de clonación posicional denominada Atrapamiento de exones (del inglés-*exon trapping*-), lograron localizar el gen *ob* -es decir, el gen autosómico recesivo de la cepa *ob/ob*-, en el cromosoma 6 del ratón. Es esencial recalcar, que por más de una década se pensó que este gen mutante codificaba para la hormona Colecistoquinina (CKK), y luego de que ésta se posicionó genéticamente en el cromosoma 9, el vacío de conocimiento obligó a seguir la experimentación que determinó al cromosoma 6 como la genoteca en donde se encuentra *ob* (9) (Ver figura 5).

*Hiroaki Masuzaki, Yoshihiro Ogawa, Naohi Isse, Noriko Satoh, Taku Okazaki, Michika Shigemoto, Kiyoshi Mori, Naohisa Tamura, Kiminori Hosoda, Yasunao Yoshimasa, Hisato Jingami, Teruo Kawada, y Kazuwa Nakao* del *Department of Medicine and Clinical Science (Kyo-*

FIGURA 5. Primera página del artículo clásico del descubrimiento del gen *ob* y el homólogo humano



Tomado con finalidad estrictamente académica a partir de la referencia 23.

*to University Graduate School of Medicine, Japón) y el Department of Food Science and Technology (T.K.) (Faculty of Agriculture, Kyoto University, Japón)* encontraron la secuencia nucleotídica del gen humano, el cual mostró ser 83% idéntico al de los murinos (25).

Los científicos *J.M. Friedman, R.L. Leibell, D.S.Siegel, J. Walsh y N. Bahary* del *Howard Hughes Medical Institute, y del Laboratory of Molecular Cell Biology y Laboratory of Human Behavior and Metabolism (The Rockefeller University, New York, New York, USA)* partiendo de la homología cromosómica entre el cromosoma 6 murino y el cromosoma humano 7q, decidieron comprobar tal aseveración mediante la técnica de Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (del inglés-*RFLP*-Restriction Fragment Length Polymorphism-), y localizaron el gen *ob* humano en la región 7q31 (26).

El grupo científico de *Sandrine Geffroy, Piet De Vos, Bart Staels, Bénédicte Duban, Johan Auwerx, y Bérengère de Martinville* del *Laboratoire de Génétique Humaine,*

Faculté de Médecine et Centre Hospitalier Régional (Université de Lille, Francia) y del Laboratoire de Biologie desde Régulations chez les Eucaryotes (Institute Pasteur, Francia) mediante la técnica de Fluorescencia de hibridación *in situ* (FISH-del inglés-Fluorescence *in situ* hybridization-) mapearon el gen humano en 7q32 (27), y en ligera contradicción el grupo del Department of Medicine and Clinical Science (Kyoto University Graduate School of Medicine) formado por Naohi Isse, Yoshihiro Ogawa, Naohisa Tamura, Hiroaki Masuzaki, Kiyoshi Mori, Taku Okazaki, Noriko Satoh, Michika Shigemoto, Yasunao Yoshimasa, Shigeo Nishi, Kiminori Hosoda, Johji Inazawa y Kazuwa Nakao a través del misma técnica de FISH mapearon al gen en 7q31.3 (28).

Curiosamente sólo hasta este año en curso, el científico MB. Gross mediante comunicación personal al cuerpo editorial que construye el OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), referencia que mediante técnica de alineación de secuencia, el locus definitivamente está en 7q32.1 (29).

Por su parte, en relación al gen *db*, el grupo de investigación multidisciplinario de iniciativa privada de Millennium Pharmaceuticals y Hoffman-La Roche Research formado por Louis A. Tartaglia, Marlene Dembski, Xun Weng, Nanhua Deng, Janice Culpepper, Rene Devos, Grayson J. Richards, L. Arthur Campfield, Frederick T. Clark, Jim Deeds, Craig Muir, Sean Sanker, Ann Moriarty, Karen J. Moore, John S. Smutko, Gail G. Mays, Elizabeth A. Wool, Cheryl A. Monroe, y Robert I. Tepper mediante las técnicas de fusión proteica (LEP fusionada con fosfatasa alcalina), marcamiento con radiotrazador ( $^{125}\text{I}$ ) y Ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA-del inglés-complementary Deoxyribonucleic acid-), lograron identificar el receptor para *ob*, es decir LEPR, en los plejos coroides, y se localizó en el cromosoma 4 del ratón (30) (Ver figura 6).

Wendy K. Chung, Loraine Power-Kehoe, Melvin Chua, and Rudolph L. Leibel del Laboratory of Human Behavior and Metabolism (The Rockefeller University, New York, New York, USA) sobre el fundamento de la homología cromosómica entre el cromosoma 4 del ratón, el cromosoma 5 de la rata y el cromosoma 1 humano, desarrollaron

FIGURA 6. Primera página del artículo clásico del descubrimiento del gen *db* y el homólogo humano



Tomado con finalidad estrictamente académica a partir de la referencia 29.

un mapa genético del cromosoma 1 humano mediante herramientas de Biología Molecular que permiten la clonación del ADN genómico, utilizando la técnica de vectores de cromosomas artificiales de levaduras (YAC-del inglés-Yeast artificial chromosome-) y cromosomas artificiales P1 (PAC-del inglés-P1 artificial chromosomes-), logrando así demostrar el mapeo físico del gen *db* en el brazo corto de este cromosoma (1p) en una región parcialmente identificada entre 1p32-p31 y 1p32 (31). El trabajo de investigación de Jeffrey D. Winick, Markus Stoffe, y Jeffrey M. Friedman del Laboratory of Molecular Genetics, Laboratory of Metabolic Diseases, y Howard Hughes Medical Institute (The Rockefeller University, New York, New York USA) logró definir más finamente la localización en 1p31.3 (32).

## TEJIDO ADIPOSO BLANCO (TAB): UN ÓRGANO ENDOCRINO Y HEMATO-INMUNE

El TAB es un tejido de origen mesodérmico, el cual es una variedad de Tejido Conjuntivo/Conectivo y sus células constituyentes los “Adipocitos” han mostrado tener un papel mucho más allá del simple almacenamiento de lípidos como los triglicéricos. Los adipocitos en realidad son variablemente entre el 35-70% del total de células del tejido, y el porcentaje restante está dado por fibroblastos, pericitos (células de *Zimmerman-Rouget*), células endoteliales, células hemato-inmunes (predominando macrófagos), células estaminales mesenquimales (en distintos estadios de diferenciación), y preadipocitos (33).

Contrario a la visión casi que pasiva de los depósitos intracelulares en la inclusión lipídica única -mal llamada vacuola lipídica, en tanto las vacuolas son organelos de las células eucariotas vegetales-, la evidencia científica actual nos muestra a esta inclusión como un verdadero organelo de organización micelar con alta dinámica, el cual se ha dado a llamar como “Adiposoma” (proveniente del inglés-*Lipid Droplet organelle*-) (34-37).

Tanto los adipocitos como las células estromales (mesenquimales, vasculares, hemato-inmunes) tienen la amplia capacidad de producir y también responder a una vasta cantidad de hormonas, citoquinas (incluyendo quimiocinas) y factores de crecimiento. El proteoma/secretoma del TAB ha identificado más de 600 factores proteicos que son producidos tanto para acción autocrina, paracrina como endocrina, tales como citoquinas (incluyendo quimiosinas), enzimas, hormonas, factores de crecimiento, transportadores de lípidos, fracciones del complemento sérico, factores fibrinolíticos, entre otros, y se ha dado a denominar a estas biomoléculas como “Adipoquinas o Adipocitoquinas” (38,39). Lo anterior, permite hablar del TAB tanto como un órgano endocrino (40-42) y como un órgano hemato-inmune (43,44). En la tabla 1 se consigna y desglosa diversas propiedades genéticas y genómicas de algunas Adipoquinas representativas.

Muchas de las adipoquinas modulan una red compleja de varios neuropéptidos a nivel hipotalámico -incluso

adentrándose a los complejos territorios del comportamiento hedónico alimentario-, neuropéptidos intercomunicantes tanto orexigénicos como anorexígenos, para así reducir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto de energía, situaciones fisiológicas que están íntimamente ligadas al estatus reproductivo, el crecimiento pondoestatural, y los ciclos sueño-vigilia.

Otro tópico de vital importancia en la actualidad es la inflamación, ya que ésta ha sido reconocida como un fenómeno asociado al sobrepeso y la obesidad, dado que la secreción de factores proinflamatorios y pro-Síndrome metabólico(SM) (incluyendo la variedad de ovarios poli-quísticos de Stein-Leventhall) por parte del TAB, origina una inflamación sistémica de bajo grado con consecuencias como la insulino-resistencia. Las adipoquinas activan un fenotipo pro-inflamatorio y pro-SM de significancia en particular en el hígado, el endotelio y el sistema hemato-inmune, favoreciendo así las características hiperglicemia, hiperinsulinemia, insulino-resistencia, intolerancia a la glucosa, incremento de volumen intravascular, hipertensión sistólica, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad vascular (cerebral, cardíaca coronaria y renal), y apnea del sueño (45-50). El aumento del TAB intraabdominal, especialmente grasa visceral (mesentérica, omental y retroperitoneal), al igual que el TAB subcutáneo profundo y superficial, eleva la secreción de adipoquinas dentro de la circulación portal, siendo entonces transportadas al hígado, afectando profundamente la fisiología hepática, mucho más allá de la esteatosis hepática (51,52).

De manera contraregulatoria y homeostásica, el estímulo crónico activa del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal, y los glucocorticoides consecuentemente incrementan y favorecen la diferenciación de preadipocitos dentro adipocitos, y se genera un círculo vicioso fútil. Hoy el SM se está redefiniendo, en cuanto estas mismas adipoquinas y el ciclo fútil mencionado, extienden el fenotipo variablemente hacia promoción del cáncer (53,54), susceptibilidad a infecciones (55-57), y al desarrollo de enfermedades autoinmunes sobresaliendo la psoriasis y la artritis reumatoidea (58-62).

TABLA 1. GENÉTICA Y GENÓMICA DE ALGUNAS DE LAS MÁS REPRESENTATIVAS ADIPOQUINAS							
ADIPOQUINA-SIGLA DEL GEN APROBADA POR HCGN(DEL INGLÉS- HUMAN GENOME ORGANISATION(HUGO) GENE NOMENCLATURE COMMITTEE)	LOCUS GÉNICO/ LOCALIZACIÓN CITOGENÉTICA	ALGUNOS NOMBRES Y/O SÍMBOLOS ALTERNATIVOS DE IMPORTANCIA	CÓDIGO NUMÉRICO OMIM(DEL INGLÉS- ONLINE MENDELIAN INHERITANCE MCKUSICK)	FENOTIPOS PATOLÓGICOS SIGNIFICATIVOS (POR EJEMPLO: POLIMORFISMOS, ASOCIACIONES, VARIANTES ALÉLICAS)	CÓDIGO NUMÉRICO OMIM PARA FENOTIPOS SIGNIFICATIVOS	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SELECTAS	
ADIPOQ	3q27.3	Adiponectina (ADPN)	605441	Deficiencia de Adiponectina (individuos no obesos con Enfermedad arterial coronaria, Trombosis pulmonar, y Enfermedad autoinmune)	612556	Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2014 Jun 23;13:103.	
RETN(Resistina)	19p13.2	FIZZ3(-del inglés-Found in inflammatory zone 3)	605565	Gen de susceptibilidad a Diabetes Mellitus no insulino dependiente	125853	Abate N, Sallam HS, Rizzo M et al. Resistin: an inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome. <i>Curr Pharm Des</i> 2014;20:4961-9.	
NAMPT (del inglés- Nicotinamide-phosphoribosyltransferase)	7q22.3	PEBF1(del inglés- Pre-B-cell colony-enhancing factor 1-), Visfatina(VF)	608764	(-)	(-)	Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. <i>Mediators Inflamm</i> 2013;2013:946427.	
RBP4(del inglés-Retinol-binding protein 4)	10q23.33	RBPP(del inglés- Retinol-binding protein plasma)	180250	Síndrome de Distrofia retiniana, Coloboma de iris, y Acné comedogénico, de carácter familiar o esporádico	No definido aún	Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. <i>Eur J Endocrinol</i> 2011;165:703-11.	
SERPINA12(del inglés-Serpin peptidase inhibitor, clade A alpha-1 antiproteinase, antitrypsin, member 12)	14q32.1	Vasplina, OL-64	No definido aún	(-)	(-)	Dimova R, Tankova T. The Role of Vaspin in the Development of Metabolic and Glucose Tolerance Disorders and Atherosclerosis. <i>Biomed Res Int</i> 2015;2015:823481.	
SERPINF1(del inglés-Serpin peptidase inhibitor, clade F alpha-2 antiplasmin, member 1)	17p13.3	PDF(del inglés-Pigment epithelium-derived factor)	172860	Osteogénesis Imperfecta tipo VI	613982	Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CR. PDF-induced alteration of metabolism leading to insulin resistance. <i>Mol Cell Endocrinol</i> 2015;401:98-104.	
CIQTNF1(del inglés-C1q- and tumor necrosis factor-related protein 1)	17q25	GIP(del inglés G protein-coupled receptor-interacting protein-)	610365	(-)	(-)	Xin Y, Lyu X, Wang C et al. Elevated circulating levels of CTRP1, a novel adipokine, in diabetic patients. <i>Endocr J</i> 2014;61:841-7.	
GHRL(Ghrelina)	3p25.3	GHSRL(del inglés- Growth hormone secretagogue receptor ligand-), Obestatina	605353	Gen de susceptibilidad de Obesidad	601665	Trovato L, Gallo D, Settanni F et al. Obestatin: is it really doing something? <i>Front Horm Res</i> 2014;42:175-85.	



APLN(Apelina)	Xq26.1	(-)	300297	(-)	(-)	Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? <i>J Diabetes</i> 2011;3:225-31.
AZGP1(del ingles-Alpha-2-glycoprotein, zinc)	7q22.1	ZAG(del ingles-Zinc-alpha-2-glycoprotein-)	194460	(-)	(-)	Ceperuelo-Mallafre V, Naf S, Escote X et al. Circulating and adipose tissue gene expression of zinc-alpha2-glycoprotein in obesity: its relationship with adipokine and lipolytic gene markers in subcutaneous and visceral fat. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2009;94:5062-9.
SFRP5(del ingles-Secreted frizzled-related protein 5)	10q24.2	(-)	604158	(-)	(-)	Jaikanth C, Gurumurthy P, Indhumathi T et al. Emergence of sfrp5 as a pleiotropic adipocytokine and its association with wnt signaling. <i>Minerva Endocrinol.</i> 2014 Jul 8. [Epub ahead of print]
LCN2(Lipocalina 2)	9q34.11	NGAL(del ingles-Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), Uterocalina	600181	(-)	(-)	Jang Y, Lee JH, Wang Y, Sweeney G. Emerging clinical and experimental evidence for the role of lipocalin-2 in metabolic syndrome. <i>Clin Exp Pharmacol Physiol</i> 2012;39:194-9.
ITLN1(Intelectina 1)	1q23.3	INTL, LFR(del ingles-Lactoferrin receptor), Omentina	609873	(-)	(-)	Jaikanth C, Gurumurthy P, Cherian KM et al. Emergence of omentin as a pleiotropic adipocytokine. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</i> 2013;121:377-83.
FABP4(del ingles-Fatty-acid binding protein 4-)	8q21.13	Niveles de triglicéridos séricos, y riesgo para Enfermedad arterial coronaria y Diabetes tipo 2	600434	(-)	(-)	Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K et al. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potential Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. <i>Clin Med Insights Cardiol</i> 2015;8(Suppl 3):23-33.
FGF21(del ingles-Fibroblastic Growth Factor 21-)	19q13.33	(-)	609436	(-)	(-)	Zhang J, Li Y. Fibroblast growth factor 21, the endocrine FGF pathway and novel treatments for metabolic syndrome. <i>Drug Discov Today</i> 2014;19:579-89.
HAMP(del ingles-Hepcidin antimicrobial peptide)	19q13.12	(-)	606464	Hemocromatosis tipo 2B	613313	Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. <i>Obes Rev</i> 2013;14:771-9.
ANGPT2 (del ingles-Angiopoietin-like 2-)	9q34	ARP2, HARP	605001	(-)	(-)	Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. <i>FEBS J</i> 2011;278:559-64.

ANGPTL4(del inglés- Angiotensin-like 4)	19p13.2	PGAR(del inglés-PPARG angiotensin-related protein-), FIAF(del inglés- Fasting-induced adipose factor)	605910	Susceptibility to Reduced triglycerides	Not undefined	Tjeerdema N, Georgiadi A, Jonker JT et al. Inflammation increases plasma angiotensin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> 2014;2:e000034.
AHSG(del inglés-Alpha-2-HS-glycoprotein)	3q27.3	Fetuína A	138680	Gen de susceptibilidad a talla delgada	No definido aún	Trepanowski JF, Mey J, Varady KA. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. <i>Int J Obes (Lond)</i> 2015;39:734-741.
PRL(Prolactina)	6p22.3	(-)	176760	(-)	(-)	Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2007;9:464-76.
METRN(Meteorina)	16p13.3	(-)	610998	(-)	(-)	Vezyraki A, Kapelouzou S, Fotiadis N et al. WITHDRAWN: Identification of meteorin and metrl as two novel pro-differentiative adipokines: Possible roles in controlling adipogenesis and insulin sensitivity. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 2013 Jul 13. [Epub ahead of print]
METRN <sub>L</sub> (del inglés-Meteorin-like protein)	17q25.3	Subfatina	616241	(-)	(-)	Rao RR, Long JZ, White JP et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. <i>Cell</i> 2014;157:1279-91.
NUB2(del inglés- Nucleobindin 2)	11p15.1	Nesfatina	608020	(-)	(-)	Imbrogno S, Angelone T, Cerra MC. Nesfatina-1 and the cardiovascular system: central and peripheral actions and cardioprotection. <i>Curr Drug Targets</i> 2015 Apr 7. [Epub ahead of print]
RARRES2(del inglés-Retinoic acid Receptor Responder 2)	7q36.1	Chemerina	601973	(-)	(-)	Fatima SS, Rehman R, Baig M, Khan TA. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. <i>Peptides</i> 2014;62:15-20.
DPP4(del inglés- Dipeptidyl peptidase IV)	2q24.2	CD26	102720	(-)	(-)	Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. <i>Diabetes</i> 2011;60:1917-1925.
FNDC5(del inglés- Fibronectin type III domain-containing protein 5)	1p35.1	Betatrofina, Irisina	611906	(-)	(-)	Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF. Irisin: 'fat' or artefact. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2015;82:467-74.

Información tomada y modificada con fines académicos a partir de: Human Genome Organisation(HUGO) Gene Nomenclature Committee(HGNC) by National Human Genome Research Institute (NHGR). <http://www.genenames.org/>; y Online Mendelian Inheritance McKusick (OMIM) by registered trademarks of the Johns Hopkins University. <http://omim.org/>

## LEP, LEPR Y SU FISIOLÓGÍA

La LEP si bien es una hormona por funcionalidad, pertenece como tal por su estructura a la superfamilia de las citoquinas, es decir los mediadores de comunicación (MCC) celular del sistema hemato-inmune. Ella pertenece a las citoquinas Tipo I de la clase cadena larga, las cuales incluyen la Hormona de Crecimiento (GH), la Prolactina (PRL) y la Eritropoyetina (EPO)—otros 3 ejemplos de citoquinas que son primariamente hormonas endocrinas-, TPO (Trombopoyetina), Interleucina 12 (IL12), el factor estimulante de colonias granulocito (CSF3/GCSF-del inglés-*Colony Stimulating Factor 3/Granulocyte-Stimulating-Factor*-), al igual que citoquinas que señalizan intracelularmente mediante complejos proteicos receptor con una cadena subunitaria gp130 (63).

La LEP señaliza mediante un receptor que pertenece a la clase I de receptores para citoquina (o Hematopoyetina-Receptores), los cuales constituyen a la familia de los Interleucina-6 (IL6)-Receptores (IL6Rs), quienes variablemente utilizan como uno de sus componentes subunitarios a la cadena gp130, y que incluye receptores para citoquinas como IL6, IL11, IL31, Factor Inhibidor de Leucemia (LIF-del inglés-*Leukemia inhibitory factor*-), Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF-del inglés-*Ciliary Neurotrophic Factor*-), Oncostatina M (OSM), Cardiotrofina 1 (CT1), y Citoquina similar a la CT1 (CLC-del inglés-*Cardiotrophin Like Cytokine Factor-1*-) (63).

Esta adipoquina es una proteína de 167 aminoácidos y 16KDa, que no es solamente expresada por el TAB, en tanto es contundente la expresión en placenta, ovario y tejido adiposo pardo (TAP). La expresión de LEP en otros tejidos y órganos en otras especies animales es muy amplia, y se espera develarse a futuro la expresión extra-adipocitaria y la regulación que sufre tal expresión en la especie humana. Los niveles plasmáticos de LEP se comportan circadianamente, se relacionan con la ingesta y el ayuno, y se correlacionan directamente con la adiposidad corporal, y en ese orden de ideas se ha encontrado que es mucho más alta en sujetos con sobrepeso y obesidad, en comparación con gente de talla normal o baja. En extensión a lo anterior, es claro que el mayor depósito de grasa en TAB, es el directo regulador epigenético de la

LEP, y el sensamiento de los niveles de esta adipoquina en el hipotálamo son un directo índice del grado de almacenamiento de estas biomoléculas energéticas (64-68).

El LEPR existe en 6 isoformas, que provienen de corte y empalme alternativo (*splicing*) del ARN mensajero (mARN) o por clivamiento del ectodominio membranal mediado por proteasas, las cuales se nombran alfabéticamente como LRA (también denominada LRsh, la versión de más amplia expresión en tejidos y órganos), LRB (también denominado como LRL o LRLo, la única versión que señaliza intracelularmente mediante cascada de segundos mensajeros definida-ver más abajo-), LRC, LRD, LRE (versión soluble -sLR-, que captura y aumenta la vida media de la LEP, y modula la biodisponibilidad de la adipoquina) y LRF. La LRB es una isoforma de extensión larga, y las cinco restantes son isoformas cortas. LRA, LRB, LRC, LRD y LRF son glicoproteínas transmembrana que tienen un ectodominio y una región transmembrana idénticas, sólo difieren en la longitud de su dominio intracelular. Las formas LRA y LRC dada su alta expresión en microvasculatura cerebral y en plegos coroides, parecen ser fundamentales en la entrada de la LEP hacia el cerebro, aunque también parece ser captada por la glía ependimaria modificada llamada “tanicitos” del órgano circunventricular de la eminencia media (64-68).

Los LEPR se expresan de manera compleja en casi todos los tejidos y órganos, y eso explicaría la gran diversidad de efectos fisiológicos en los que participa la LEP. Si bien las versiones cortas de receptor siguen teniendo funciones elusivas, ellas pueden tener formas complejas y especializadas de señalización intracelular y de cascadas de segundos mensajeros, y también pueden participar activamente en el barrido para degradación de la LEP, y de ahí por ejemplo se explica la alta expresión de ellos en el riñón (64-68).

Desde el punto de vista de la señalización intracelular y cascada de segundos mensajeros, el receptor que mejor se ha explorado es el LRB, y como un miembro de la familia de receptores para citoquinas, el utiliza la ruta JAK-STAT (del inglés-*Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription*). Los LRB en estado basal se encuentran formando homodímeros, donde cada receptor de manera senda une una molécula de LEP.

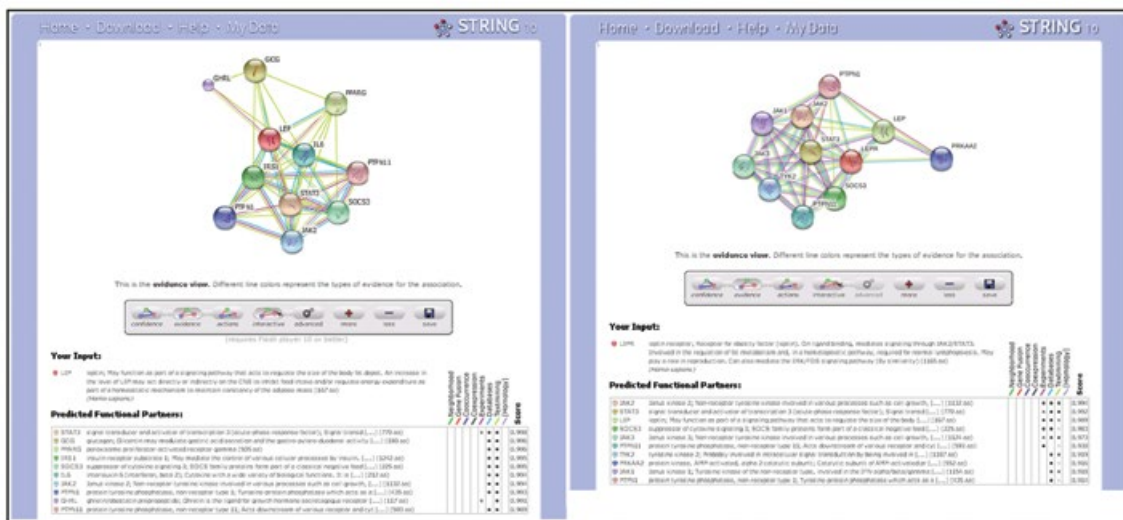
Tras el proceso de unión, un cambio conformacional tridimensional del receptor, capacita un fenómeno de fosforilación del mismo mediada por el reclutamiento y activación de las enzimas tirosina-quinasa citosólicas JAK2. Los sitios tirosina-fosfato en el tallo citosólico del LEPR constituyen una plataforma de anclaje y reclutamiento para los factores de transcripción génica STAT3 y STAT5, los cuales son fosforilados por JAK2, capacitando que ellos formen dímeros que entran al núcleo celular, para unirse al promotor de genes blanco de la LEP. Proteínas inhibitoras de esta ruta de señalización son SOCS3 (del inglés-*Suppressor of cytokine signaling*-) y la tirosina-fosfatasa PTPN1 (del inglés-*protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 1*-) (64-68).

Las acciones hipotalámicas de la LEP se median principalmente a través del LRB, principalmente en el núcleo arcuato, y la cascada de señalización intracelular ha mostrado suprimir la actividad de la enzima AMPK (del inglés-*Adenosine-monophosphate-activated Protein Kinase*-), lo cual conlleva a un efecto anorexigénico que lleva a la consecuente pérdida de peso. Como parte del fino circuito de control neuroendocrino y neurovegetativo, la LEP en el núcleo arcuato estimula expresión del gen de

la Pro-opio-melanocortina (POMC) al igual que la síntesis y liberación de los péptidos derivados de POMC, es decir las hormonas melanocito estimulantes (MSH-del inglés-*Melanocyte-stimulating hormones*-)  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ , las que a su vez actúan sobre su receptor específico el melanocortina-receptor 4 (MCR4-del inglés-*Melanocortin 4-receptor*-) que se expresa en neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, al igual que en otras regiones del cerebro, para así aumentar la actividad del sistema nervioso simpático. La LEP también se ha encontrado que actúa en los núcleos dorsomedial, ventromedial y paraventricular, y en el área hipotalámica lateral. La expresión hipotalámica y extratalámica difusa de LEPR explican la gran cantidad de reportes científicos que la inmiscuyen en procesos metabólicos, hemato-inmunológicos, reproductivos, vasculares-endoteliales, neurobiológicos y osteobiológicos, entre otros (69).

En la tabla 2 se consigna y desglosa diversas propiedades genéticas y genómicas del sistema LEP/LEPR, y en la figura 7 se muestra la red genómica y proteómica evidenciada científicamente al momento de cierre de escritura de este texto.

FIGURA 7. Red genómica y proteómica de la Leptina y el Leptina-Receptor



Tomado con finalidad estrictamente académica a partir de: STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins)- Known and Predicted Protein-Protein Interactions, collaboration between The Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research (CPR), The European Molecular Biology Laboratory (EMBL), The University of Copenhagen (UCPH), The Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), The Technische Universität Dresden, and The University of Zurich (UZH). <http://string-db.org/>

TABLA 2. GENÉTICA Y GENÓMICA DE LA LEPTINA Y SU SISTEMA ASOCIADO DE SEÑALIZACIÓN						
Adipoquina-SIGLA DEL GEN APROBADA POR HGNC(del inglés- Human Genome Organisation(HUGO) Gene Nomenclature Committee-)	Locus génico/ Localización Citogenética	Algunos nombres y/o Símbolos alternativos de importancia	Código número OMIM(del inglés- Online Mendelian Inheritance McKusick-)	Fenotipos patológicos significativos (Por ejemplo: polimorfismos, asociaciones, variantes alélicas)	Código número OMIM para fenotipos significativos	
LEP(Leptina)	7q32.1	OB	164160	Obesidad morbid secundaria a deficiencia.	614962	
LEPR	1p31.3	OB-R, CD295	601007	Riesgo de Cáncer Obesidad morbid secundaria a deficiencia del Leptina-Receptor	Aún no definido 614963	
JAK2(del inglés-Janus Kinase 2)	9p24.1	(-)	147796	Riesgo de Cáncer Mutación somática en Eritrocitosis Leucemia Mieloide Aguda Mutación somática en Mielofibrosis Policitemia Rubra Vera Gen de susceptibilidad a Trombocitemia (THCYT3) Síndrome de Budd-Chiari	Aún no definido 133100 601626 254450 263300 614521 600880	
STAT3(del inglés-Signal transducer and activator of transcription 3)	17q21.2	APRF(del inglés- Acute-phase response factor)	102582	Immunodeficiencia Hiper IgE autosómica dominante(Síndrome de Job)	147060	
STAT5a(del inglés-Signal transducer and activator of transcription 5a)	17q11.2	MGF(del inglés- Mammary gland factor)	601511	(-)	(-)	
STAT5b(del inglés-Signal transducer and activator of transcription 5b)	17q21.2	(-)	604260	Insensibilidad a la Hormona de crecimiento con inmunodeficiencia(Síndrome de Laron secundario a defecto post-receptor)	245590	
SOCS3(del inglés- Suppressor of cytokine signaling 3)	17q25.3	SSI3(del inglés- STAT-Induced STAT inhibitor 3-) CIS3(del inglés- Cytokine-inducible SH2 protein 3-), CISH3, STAT13, STAI3	604176	Leucemia Mieloide Aguda Promielocítica(L-MA3) variedad STAT5B/RARA	No definido aún 605805	
PTPN11(del inglés- Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 1)	20q13.13	PTP1B	176885	Gen de susceptibilidad a Dermatitis atópica (ATOD4) Susceptibilidad a insulino resistencia	125853	

Información tomada y modificada con fines académicos a partir de: Human Genome Organisation(HUGO) Gene Nomenclature Committee(HGNC) by National Human Genome Research Institute (NHGR). <http://www.genenames.org/>; y Online Mendelian Inheritance McKusick(OMIM) by registered trademarks of the Johns Hopkins University. <http://omim.org/>

## DEFICIENCIA GENÉTICA DEL SISTEMA LEP/LEPR, Y LA FÁRMACO-TERAPÉUTICA CON RHLEP (ADIPOQUINA RECOMBINANTE HUMANA)

Defectos genéticos que llevan a la deficiencia de LEP o daño de su receptor son excepcionalmente raros en casos de obesidad, caracterizándose ésta por ser mórbida y estar acompañada por severos defectos de comportamiento alimenticio del tipo hiperfagia y agresividad asociada a la negación de alimentos, cierto grado de inmunodeficiencia que puede llegar a ser causa de mortalidad por infecciones, hipotiroidismo hipotalámico, hipogonadismo hipogonadotrófico, y si llegan a la vida adulta desarrollan esteatosis hepática, e hiperinsulinemia que en algunos casos progresa hacia diabetes mellitus tipo 2 (70).

Desde 1997 un grupo interdisciplinario del Reino Unido guiado por el *Doctor I. Sadaf Farooqi*, y bajo el soporte de *Amgen, Inc. (Thousand Oaks, CA, USA)*, *Amylin Pharmaceuticals Inc. (San Diego, CA, USA)* y *Bristol Myers Squibb/AstraZeneca*, comenzó el uso terapéutico de la LEP recombinante humana (*rhLEP*) en los casos de deficiencia comprobada de esta adipoquina y hormona, con resultados remarcablemente beneficiosos (71).

Los modelos genéticos naturales humanos de daño del sistema LEP/LEPR, y el uso de la LEP en el contexto mencionado y otros como transtornos lipodistróficos

(72), ha brindado aún mucha mayor información sobre la compleja fisiología metabólica, de homeostasis energética, reproductiva e hipotalámica. El uso de *rhLEP* en obesidad simple aislada no ha demostrado un beneficio real, y eso se explica porque hay una aparentemente resistencia del receptor hipotalámico, la cual se presenta en individuos con obesidad aislada o en contexto de SM. El vector claro en este panorama, es a futuro que mediante barrido genético, genómico, epigenético y epigenómico, se pueda identificar individuos que siendo diabéticos u obesos, aislados o en contexto de SM, tengan variaciones genéticas en el sistema LEP/LEPR que los haga candidatos a una terapéutica con *rhLEP* (73).

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores realizaron la búsqueda y lectura crítica y analítica, al igual que la selección de figuras y gráficos, para el presente manuscrito académico de revisión y actualización.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

No declarados. Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés en lo expuesto en este escrito de estricto carácter académico.

## REFERENCIAS

1. Jácome Roca A. Historia de las hormonas-Más de un siglo de endocrinología-. Bogotá DC (Colombia): Academia Nacional de Medicina, 2007.
2. Medvei VC. A History of Endocrinology. New York (New York, USA): Springer, 2011(reimpresión de la primera edición de 1982).
3. Bordeu, Theophile DE. *Recherches sur les maladies chroniques*. París (Francia): Chez Ruault, libraire, rue de la Harpe, 1775.
4. Bernard, Claude. *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au collège de France: Cours du semestre d'hiver 1854-1855*. París (Francia): J.-B. Baillière et fils, 1855.
5. Addison, T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the of the suprarenal capsules. Londres (Inglaterra): Highley, 1855.
6. Brown-Sequard CE, D'Arsonval A. De l'injection des extraits liquides provenant des glandes et des tissus de l'organisme comme méthode thérapeutique." *Comp Rend Neb Soc Biol* 1891; 3:248-250.
7. Dorantes Álvarez LM, Medina Bravo P. Ernest Starling y el nacimiento de la Endocrinología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62: 307-9.
8. Henderson J. Ernest Starling and 'Hormones': an historical commentary. *J Endocrinol* 2005;184:5-10.
9. 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.
10. Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie (A case involving a tumor of the hypophysis cerebri without acromegaly). *Wiener Klinische Rundschau* 1901; 15: 833-836/906-908.

11. Zárate A, Saucedo R. La distrofia adiposo genital o Síndrome de Frohlich: su contribución al establecimiento de la neuroendocrinología. *Gac Méd Méx* Vol 2007; 143: 349-50.
12. Hetherington AW, Ranson SW 1940. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record* 1940; 78: 149-172.
13. Kennedy GC. The hypothalamic control of food intake in rats. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1950;137:535-49.
14. Kennedy GC. Food intake, energy balance and growth. *Br Med Bull* 1966;22:216-20.
15. Kennedy GC. Interactions between feeding behavior and hormones during growth. *Ann N Y Acad Sci* 1969;157:1049-61.
16. Kennedy GC. The relation between the central control of appetite, growth and sexual maturation. *Guys Hosp Rep* 1969;118:315-27.
17. Kennedy GC. The hypothalamus and obesity. *Proc R Soc Med* 1966; 59:1276-7.
18. Kennedy GC. The regulation of food intake. *Adv Psychosom Med* 1972;7:91-9.
19. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *Journal of Heredity* 1950; 41: 317-318.
20. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 1966;153:1127-8.
21. Hervey GR. Hypothalamic lesions in parabiotic rats. *Journal of Physiology* 1957; 138: 15-16.
22. Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *Journal of Physiology* 1959; 145: 336-352.
23. Hervey GR. Control of appetite. Personal and departmental recollections. *Appetite* 2013;61:100-10.
24. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9:294-8.
25. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995;44:855-8.
26. Friedman JM, Leibel RL, Siegel DS et al. Molecular mapping of the mouse ob mutation. *Genomics* 1991;11:1054-62.
27. Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, de Martinville B. Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1995;28:603-4.
28. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 1995;270:27728-33.
29. Gross MB. Personal communication: <http://www.omim.org/entry/164160?search=leptin&highlight=leptin> En: Online Mendelian Inheritance McKusick(OMIM) by registered trademarks of the Johns Hopkins University. <http://omim.org/>
30. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
31. Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Leibel RL. Mapping of the OB receptor to 1p in a region of nonconserved gene order from mouse and rat to human. *Genome Res* 1996;6:431-8.
32. Winick JD, Stoffel M, Friedman JM. Identification of microsatellite markers linked to the human leptin receptor gene on chromosome 1. *Genomics* 1996;36:221-2.
33. Frühbeck G. Overview of Adipose Tissue and Its Role in Obesity and Metabolic Disorders. En: Yang K (Editor). *Adipose Tissue Protocols*. Second Edition. New Jersey (New York, USA): Humana Press/Springer Science+Business Media, LLC, 2008. p. 1-22.
34. Khor VK, Shen WJ, Kraemer FB. Lipid droplet metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:632-7.
35. Krahmer N, Farese RV Jr, Walther TC. Balancing the fat: lipid droplets and human disease. *EMBO Mol Med* 2013;5:905-15.
36. Gross DA, Silver DL. Cytosolic lipid droplets: from mechanisms of fat storage to disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2014;49:304-26.
37. Ohsaki Y, Suzuki M, Fujimoto T. Open questions in lipid droplet biology. *Chem Biol* 2014;21:86-96.
38. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl* 2012;6:91-101.
39. Ruccia R, Rusolo F, Sharma A et al. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine* 2013;61:1-14.
40. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol.* 2007;2:31-56.
41. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009;54:1847-56.
42. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013; 33:2-13.
43. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014;37:365-71.

44. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity* (Silver Spring). 2015 Mar;23 (3):512-8.
45. Soumaya K. Molecular mechanisms of insulin resistance in diabetes. *Adv Exp Med Biol* 2012;771:240-51.
46. Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? *Clin Chem Lab Med* 2013;51:177-85.
47. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71.
48. Leal VD, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 2013;419C:87-94.
49. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism* 2015;64:131-45.
50. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F et al. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015;149:R219-27.
51. Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9(3):134-40.
52. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:18070-91.
53. Booth A, Magnuson A, Fouts J et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:57-74.
54. Ungefroren H, Gieseler F, Fliedner S et al. Obesity and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:5-15.
55. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* 2012;71:298-306.
56. Mancuso P. Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defense? *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:412-9.
57. Magrone T, Jirillo E. Childhood obesity: immune response and nutritional approaches. *Front Immunol* 2015;6:76.
58. Abella V, Scotecce M, Conde J et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res* 2014;2014:343746.
59. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR et al. Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol* 2014;5:576.
60. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:691-6.
61. Toussiot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol* 2014;5:368.
62. Voiculescu VM, Lupu M, Papageorge L et al. Psoriasis and Metabolic Syndrome--scientific evidence and therapeutic implications. *J Med Life* 2014;7:468-71.
63. García Morán GA, Parra Medina R, García Cardona A, Quintero Ronderos P, Garavito Rodríguez E. Cytokines, chemokines and growth factors. En: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas Villarraga et al (Editors). *Autoimmunity-From bench to bedside-*. Bogotá, DC (Colombia): Editorial Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, 2013. p. 133-68.
64. Friedman J. 20 YEARS OF LEPTIN: Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol* 2014; 223: T1-T8.
65. Wada N, Hirako S, Takenoya F et al. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat* 2014;61-62:191-9.
66. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015;64:13-23.
67. Peelman F, Zabeau L, Moharana K, Savvides SN, Tavernier J. 20 years of leptin: insights into signaling assemblies of the leptin receptor. *J Endocrinol* 2014;223:T9-23.
68. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014;6:73.
69. van Swieten MM, Pandit R, Adan RA et al. The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus. *J Chem Neuroanat* 2014;61-62:207-20.
70. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol*. 2014;223:T63-70.
71. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
72. Tsoukas MA, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in congenital and HIV-associated lipodystrophy. *Metabolism* 2015;64:47-59.
73. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci*. 2015 May 18. [Epub ahead of print]