

Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina

A. San Miguel¹, F. del Campo², M.A. Mazón, N. Alonso, B. Calvo, F.J. Martín-Gil, P. Aguado, M.L. Arranz¹

Resumen

La leptina es una hormona de 146 aminoácidos que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos, del que se separa una secuencia señal antes de que la hormona activa pase a la sangre. Tiene un peso molecular aproximado de 16 kDa y su estructura terciaria incluye un conjunto de cuatro hélices similar a las citoquinas de clase I. Está codificada por el gen ob, que se localiza en el cromosoma 7q31-3. El gen ob contiene más de 15.000 pares de bases y tres exones separados por dos intrones. En los exones 2 y 3 es donde se codifica la síntesis de la proteína.

En 1995 se identificó el receptor de la leptina (Ob-R). Se conocen varias isoformas del receptor de leptina (Ob-Ra, b, c, d, e, y f) que se encuentran distribuidas por casi todos los tejidos. Existe una gran similitud en la estructura de los receptores humanos y de rata, presentando una homología del 71% para el dominio intracelular y un 78% para el extracelular.

En los ratones se han encontrado numerosas mutaciones que afectan a casi todas las isoformas y provocan una fijación deficiente de leptina. En humanos, por el contrario, se han referido sólo mutaciones aisladas.

En un principio, se pensó que el único tejido productor era el tejido adiposo; hoy se sabe que esta hormona es secretada a la sangre desde diversos orígenes, si bien el origen principal es el tejido adiposo.

Las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo, la edad, la ingesta calórica y el índice de masa corporal (IMC). Para un mismo IMC la concentración plasmática de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre; esto es debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos.

La leptina está implicada en importantes funciones fisiológicas, tanto del sistema nervioso central como de órganos periféricos. Una vez secretada a la circulación sistémica puede atravesar la barrera hematoencefálica y desencadenar procesos relacionados con la disminución de la ingesta, el aumento del gasto energético y otros aspectos metabólicos y neuroendocrinos. Puede participar también en funciones como la reproducción, adipogénesis e inmunidad entre otras.

Palabras clave: Leptina. Obesidad.

Summary: Structure, functions and clinical importance of leptin

Leptin is a 146-amino acid protein hormone which has its origin in a 167-amino acid precursor from which a signal peptide is separated before the active hormone enters the circulation. Its molecular mass is approximately 16 kDa and its tertiary structure contains a four-helix bundle which resembles that of the cytokine-class1 family. It is encoded by the obese (ob) gene which is located on chromosome 7q31-3. This gene has more than 15000 base pairs and consists of three exons and two introns. It is in exons 2 and 3 where protein synthesis is encoded.

In 1995, the first leptin receptor was identified (Ob-R). Leptin receptor is known to have at least six isoforms (Ob-Ra, b, c, d, e, and f) from different splicing, and they are spread over almost all tissues. The resemblance between the structures of human and rat leptin receptor is very high, displaying a 71% homology for the intracellular domain and 78% for the extracellular one.

In mice, numerous mutations have been found in almost all receptor isoforms, which cause a deficient leptin binding. In humans, on the contrary, only isolated mutations have been reported.

At first, adipose tissue was thought to be the only source of leptin; today it is known that this hormone is secreted to the blood from diverse origins, although the main one is the adipose tissue.

Leptin concentrations in the organism are conditioned by sex, age, caloric intake and body mass index (BMI). For the same BMI, plasma leptin concentration in women is two to three times higher than in men; this could be explained by the women's greater proportion of subcutaneous fat and estrogens.

Leptin is involved in important physiological functions both at central nervous system and peripheral organs. Once it is secreted to systemic circulation, it can cross the blood-brain barrier and trigger processes related with intake reduction, energy expenditure and other metabolic and neuro-endocrine aspects. It can also participate in functions like reproduction, adipogenesis and immunity among others.

Key words: Leptin; Obesity.

INTRODUCCIÓN Y ESTRUCTURA

El nombre de leptina proviene del griego de la raíz «leptos» cuyo significado es delgado. En 1978 Coleman (1) y poste-

riormente Harris y cols. (2) detectaron en estudios con animales parabióticos la presencia en la sangre de una sustancia capaz de regular la cantidad de grasa corporal y el balance energético.

La leptina se describió por primera vez en 1994, en que Friedman (3,4) clonó el gen OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico, la leptina. Es una

(1) Servicio de Análisis Clínicos.

(2) Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.



Figura 1 Estructura de la leptina, que posee un conjunto de cuatro hélices

hormona de 146 aminoácidos que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se separan antes de que la leptina pase a sangre. Tiene un peso molecular de 16 KD y una estructura terciaria con un conjunto de cuatro hélices similar a las citocinas clase I (Figura 1). Presenta un enlace disulfuro intercadena, que está implicado en su actividad. La estructura de la leptina presenta gran similitud en las diversas especies, siendo el porcentaje de homología entre el hombre y el ratón de un 84% y entre el hombre y la rata de un 83%.

El gen OB de los humanos se localiza en el cromosoma 7q31-3 (5). Tiene más de 15.000 pares de bases y tres exones separados por dos intrones. En los exones 2 y 3 es donde se codifica la síntesis de la leptina.

En los ratones OB, las mutaciones en este gen provocan la ausencia del ARNm o a la producción de una proteína mas corta no funcional, produciéndose disminución de la temperatura e hiperfagia (6). La administración de leptina recombinante les produce disminución del peso corporal y de la hiperfagia (7).

Las mutaciones en el gen OB humano son poco frecuentes y la mayoría de las personas obesas expresan leptina (8), presentando niveles superiores en sangre que los no obesos, lo cual sugiere fenómenos de resistencia a su acción fisiológica (9).

RECEPTORES DE LA LEPTINA

En 1995 Tartaglia y cols. (10) identificaron el receptor de la leptina (OB-R). Existen varias isoformas del receptor de leptina y se encuentran distribuidos por casi todos los tejidos. Los receptores más largos (OB-Rb) predominan en el hipotálamo y sus funciones consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del Sistema nervioso central (Figura 2). Presentan dominios extracelulares, transmembrana e intracelular, lo que indica una posible función de transducción de la señal al interior de la célula. Las formas cortas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd y

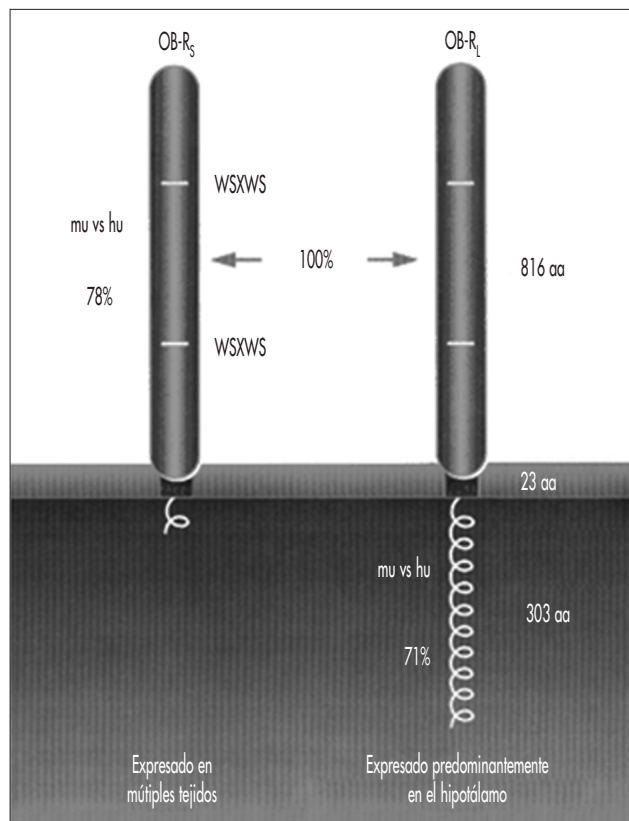


Figura 2 Esquema de las formas corta y larga del receptor de leptina (Ob-R) (Tartaglia 1997)

Ob-Rf) se localizan además de en el hipotálamo en tejidos como el cerebro, los riñones y los pulmones entre otros. Carecen de un dominio intracelular corto y sus funciones se han relacionado con el transporte a través de la barrera hematoencefálica, el aclaramiento de leptina y con la regulación del sistema inmune entre otras. El receptor más pequeño, la isoforma OB-Re, carece de un dominio intracelular. Parece probable que este receptor, al ser una forma soluble, esté relacionado con el transporte de leptina en el plasma.

Existe una gran similitud en la estructura de los receptores humanos y de rata, presentando una homología del 71% para el dominio intracelular y un 78% para el extracelular (11).

En los ratones se han descrito numerosas mutaciones en el gen del receptor de la leptina afectando a casi todas las isoformas y provocando por tanto una fijación deficiente de leptina (12). En humanos, por el contrario, se han referido sólo mutaciones aisladas (13).

La unión de la leptina al receptor es un proceso en el que están implicadas las proteínas JAK (*Janus Activated Kinases*) y STAT3 (*Signal Transducer and Activators of Transcription*) que estimulan la transcripción de los genes diana sensibles (Figura 3) (8).

ORIGEN Y PRODUCCIÓN DE LEPTINA

En un principio, en los años siguientes a su descubrimiento, se pensó que el único tejido productor era el tejido adiposo. En la actualidad se sabe que esta hormona es secretada a la sangre desde diversos orígenes, si bien el origen principal es el tejido adiposo. En dicho tejido la secreción se lleva a cabo a nivel

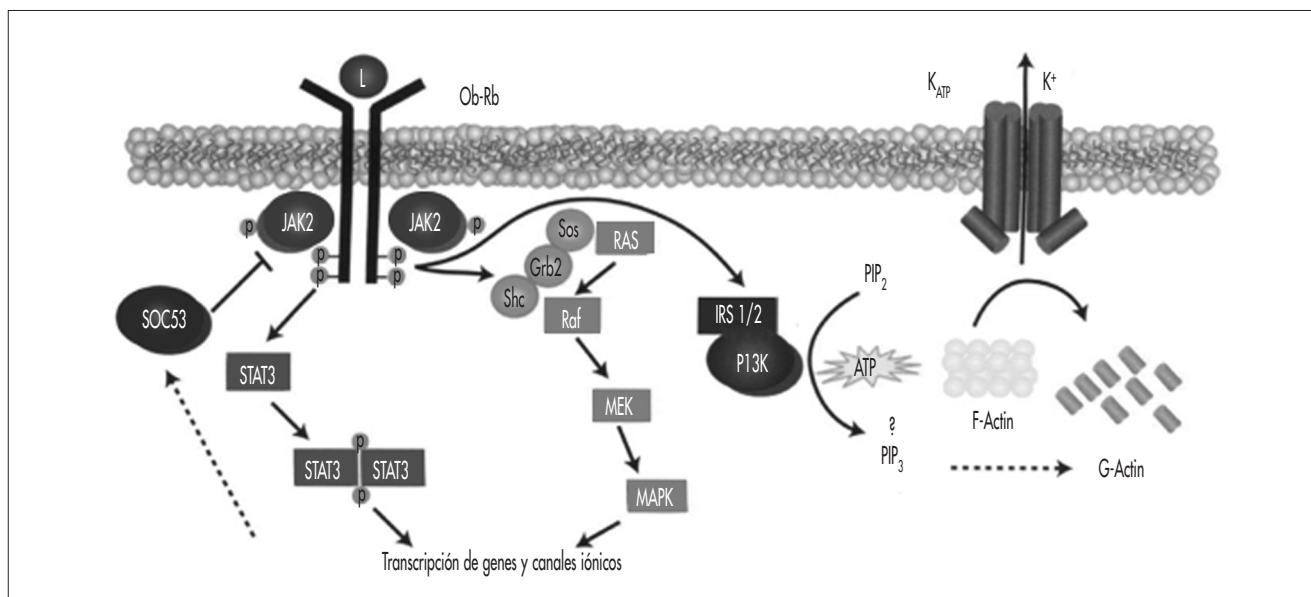


Figura 3 Rutas de señalización de receptores de Leptina (tomada de Harvey et al. (8))

subcutáneo, retroperitoneal y perilinfático, siendo mayor a nivel subcutáneo que visceral. En menor medida es secretada por células estelares del hígado, estómago y placenta (14).

Las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo, la edad, la ingesta calórica y el índice de masa corporal (IMC) (14,15,16). Para un mismo IMC la concentración sérica de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre (17). Esto se explica debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos (18).

Los andrógenos, los ácidos grasos de cadena larga y las catecolaminas inhiben la síntesis de leptina, al contrario que los estrógenos, glucocorticoides e insulina que son reguladores positivos de la misma (15,17,19).

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

Desde el descubrimiento de la leptina hasta nuestros días, se ha confirmado que está implicada en importantes funciones fisiológicas, tanto a nivel del sistema nervioso central como de órganos periféricos.

La leptina una vez secretada a la circulación sistémica puede atravesar la barrera hematoencefálica y desencadenar procesos relacionados con la disminución de la ingesta, aumento del gasto energético y procesos metabólicos y neuroendocrinos. Así mismo puede participar en otras funciones como la reproducción, adipogénesis e inmunidad entre otras (20).

A.- Procesos relacionados con la ingesta, gasto energético metabólico y glándulas endocrinas

El mecanismo de actuación de la leptina una vez secretada por los adipocitos es a través del sistema nervioso central, excitando los centros que regulan el depósito de grasa y originando una disminución en el mismo (21). Actúa como una señal aferente que envía el tejido adiposo a los centros nerviosos, al ligarse al receptor hipotalámico Ob-R. Los efectos de la leptina en el hipotálamo están mediados en parte por la inhibición en la producción de neuropéptidos hipotalámicos entre los que

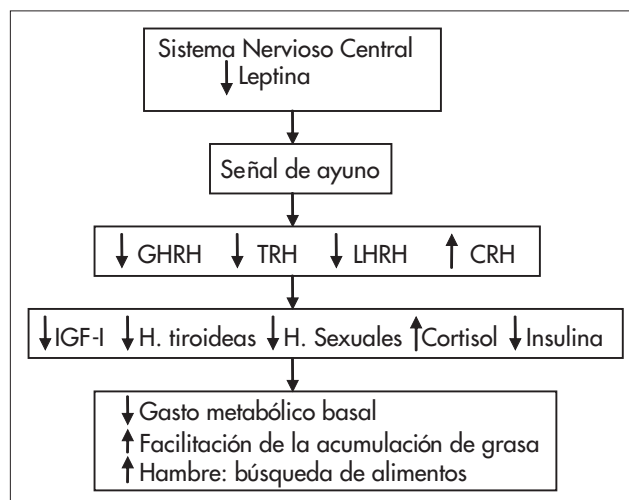


Figura 4 Esquema relacionado con la deficiente percepción por el sistema nervioso central de la señal de leptina, ya sea por déficit de producción, trastornos de receptor o del transportador, conduce a la reacción de ayuno (tomada de Pisabarro et al (6)). (CRH: hormona liberadora de corticotropina; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; H: hormona; IGF-I: factor de crecimiento insulinoide; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; TRH: hormona tirotrófica)

se incluyen el neuropéptido Y (NPY). El NPY (22) es el factor anorexígeno más potente, que actúa por un efecto antagonista sobre su receptor. Los resultados de la inhibición de este neuropéptido se traducen en una disminución de la ingesta y un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, lo que lleva al aumento del metabolismo basal y del gasto energético (23,24).

Más potente aún que la señal antiobesidad o de depleción de los depósitos grasos, es la señal de reacción de ayuno. La leptina provoca un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), de la urocortina y de la hormona concentradora de melanocortina (MCH) que tienen un efecto anorexígeno o de inhibición de la ingesta (Figura 4).

Aunque en un principio se relacionó obesidad con concentraciones bajas de leptina, sólo se han encontrado niveles

inferiores a la normalidad en un 50% de la población obesa (25). Diversos estudios han comparado los niveles de leptina en personas obesas frente a personas con peso normal, concluyendo que las concentraciones de leptina aumentan de forma directamente proporcional al índice de masa corporal (20,26). Esto hace sugerir la resistencia a la leptina como causa de obesidad. Esta resistencia ya ha sido sugerida por Coleman (1) en los estudios iniciales en el ratón DB/DB (obeso y diabético), los cuales producen leptina pero tienen una insensibilidad hipotalámica a sus efectos.

En la población humana, si bien se han descrito casos de obesidad severa por ausencia de leptina, la inmensa mayoría de obesidad parece ser atribuida a resistencia a la misma. A consecuencia de esta resistencia puede explicarse el que los obesos presenten un apetito exagerado o hiperfagia, ya que a pesar de tener la leptina alta el cerebro no registra la información, produciendo una disminución de la respuesta (16). Entre las posibles causas de resistencia, se encuentran las mutaciones y alteraciones en los receptores (13), interferencia en la unión receptor (27) y leptina (28), alteraciones en el transporte hematoencefálico y en los plexos coróides e hipersinsulinismo (29).

B.- Procesos relacionados con la pubertad y reproducción

La leptina aumenta la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Los niveles de leptina sanguínea están aumentados en la pubertad, aumentando a medida que avanza la pubertad y la madurez sexual (30,31). La pubertad femenina comienza con un incremento de peso, y se ha sugerido que el aumento de grasa es necesario para el comienzo de la misma. Las adolescentes muy delgadas presentan un retraso en el inicio de la pubertad, por lo que se ha sugerido que la leptina es la señal que, a través del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, informa al hipotálamo sobre la cantidad de masa grasa existente para el inicio de la pubertad. Existen diferencias de sexo que podrían ser atribuidas al efecto de los andrógenos y a que el aumento del índice de masa corporal en el sexo masculino se debe fundamentalmente a incremento de masa muscular y en el femenino del tejido adiposo (32).

La leptina tiene efecto de estimulación de la función gonadal existiendo una relación entre el tejido adiposo y la función de reproducción. Esto podría explicar el hecho de que mujeres atléticas, con anorexia nerviosa u otro tipo de adelgazamiento presenten amenorrea y reducción de fertilidad. En este tipo de situaciones los niveles de leptina circulante se encuentran disminuidos, actuando como indicador de que la reserva grasa no es la adecuada para la reproducción.

Por otra parte podría resultar paradójico el hecho de que en las mujeres obesas en las cuales los niveles de leptina están aumentados existe mayor proporción de disfunción gonadal que en las mujeres de peso normal. Este hecho hace plantear una resistencia a la leptina a nivel central por mutación o interferencias en la unión a los receptores hipotalámicos o por alteraciones en el transporte a través de la barrera hematoencefálica.

La leptina es también secretada por el tejido placentario, siendo molecularmente igual a la secretada por los adipocitos del tejido graso (33). Los niveles de leptina en suero materno están elevados durante la gestación. En líquido amniótico y cordón umbilical también están elevados y parece que esta elevación es directamente proporcional al peso fetal (30).

C.- Otros procesos

Aunque los procesos referidos anteriormente y relacionados con la obesidad y la reproducción son con los que más se ha relacionado la leptina, existen otras acciones en las que también está implicada.

- Actúa sobre células endoteliales estimulando la angiogénesis. En algunos estudios se han relacionado pacientes diabéticos con retinopatía o problemas oculares con niveles más altos de leptina. Esto parece relacionarse con el hecho de que la leptina estimula la angiogénesis (34).
- Existe una posible implicación de la leptina en la regulación de la presión arterial. Parece que en los obesos el aumento de leptina a consecuencia de una mayor masa de tejido graso está relacionada con la aparición de la hipertensión a través de la estimulación simpática y efectos renales (35,36).
- Participa en la respuesta inmune e inflamatoria, estimulando la producción de citoquinas y linfocitos T CD4+ (14).
- Está relacionada con el metabolismo lipídico y glucídico. Estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis a nivel de hígado y tejido adiposo (37). Inhibe y antagoniza la acción de la insulina y estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis (37).
- A nivel del tiroides disminuye la producción de tiroxina regulando la termogénesis.
- A nivel del estómago ejerce una acción citoprotectora sobre la mucosa gástrica y aumenta la secreción de bicarbonato.
- A nivel del eje corticoadrenal inhibe la secreción de cortisol y hormona liberadora de corticotropina (CRH) (16).
- Así mismo, modula la secreción de la hormona de crecimiento.

IMPLICACIÓN EN LA TERAPÉUTICA

El conocimiento cada vez más amplio de la leptina, de sus receptores y mecanismos de acción, nos permite ir avanzando en relación a su utilidad terapéutica.

Si bien en un principio se acogió con mucha alegría, el papel de esta hormona en la terapia de la obesidad hoy se mira con más cautela. El conocimiento de que la obesidad humana responde en mayor proporción al modelo de leptino-resistencia y no a alteraciones en la leptina, ha reducido en un principio el potencial terapéutico de la misma. En la actualidad están abiertos ensayos en los que se está estudiando el efecto de la administración exógena de leptina recombinante en pacientes obesos y diabéticos tipo 2, que aportarán más luz al tema (38-40).

Hoy en día se sabe que la leptina no sólo está implicada en la regulación de la masa ósea sino que también juega un importante papel en la reproducción y generación de los caracteres sexuales secundarios. Se están realizando estudios para conocer el papel terapéutico que podría tener en la inducción de la pubertad, amenorrea y otras disfunciones gonadales y reproductivas (14).

Existen perspectivas terapéuticas en el campo del riesgo de trombosis vascular y de la retinopatía diabética. Se están realizando estudios en personas con enfermedades oculares relacionadas con la diabetes y viendo la implicación de la leptina en el desarrollo e interrupción de las mismas (34).

El futuro próximo nos irá revelando y descubriendo la implicación de esta hormona en el apoyo terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Coleman DL. Obesity and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetología* 1978; 14:141-8.
2. Harris RB, Hervey E, Hervey G R, Tobin G. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obes* 1987; 11: 275-83.
3. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
4. 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.
5. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 27728-33.
6. Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A, Barrios E, Arocena A, Aguirre B et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 43-8.
7. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents: impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995; 96:1658-63.
8. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology.* 2003;44: 845-54.
9. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Med* 1995; 1: 950-3.
10. Tartaglia L.A. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6.
11. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
12. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-5.
13. Clement K, Vaisse C, Cabrol S, Pelloux V, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
14. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
15. Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 23-37.
16. Sabath EF. Leptina. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 161-5.
17. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
18. Casabiell X, Pineir V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Met* 1998; 83: 2149-55.
19. Carrascosa A, Yeste D. Leptina: Una hormona del tejido adiposo. *Rev Chil* 1999; 26: 24-7.
20. Friedman J, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395: 763-9.
21. Licinio J, Mantzoros CS, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB et al. Human Leptin levels and pulsatile and inversely related to pituitary - adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575-9.
22. Stephens TW, Bashinski 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; 377:530-4.
23. Mockus I. Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad. *Salud UIS* 2001;33:84-9.
24. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CHS. Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 433-43.
25. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med* 1999; 245: 643-52.
26. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Ohhannesian JP et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
27. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: Toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-9.
28. Woods SC, Seeley SJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-83.
29. Leyva F, Ghatei M, Proudter A, Aldis S, Stevenson J. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb* 1998; 18: 928-33.
30. Botella J. Leptina: su importancia en el reproducción. www.medynet.com/elmedico/documentos/obstetricia/nuevo/leptina.pdf
31. Blum WP, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents; dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 2904-10.
32. Ovies G, Verdeja OL, Santana F. Leptina y reproducción. *Rev Cubana Endocrinol* 1999; 10: 191-7.
33. Jiménez-Salas Z. Leptina y obesidad. *Rev Salud Publica y Nutrición* 2000; 1: 59-62.
34. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, Erten V. Is leptin associated with diabetic retinopathy?. *Diabetes Care* 2000; 23: 371-6.
35. Mark A, Correia M, Morgan D, Shaffer R, Haynes W. Obesity - induced hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 537-41.
36. Ogawa Y, Masuzaki H, Aizawa M, Yura S, Satoh N, Iwai H et al. Blood pressure elevation in transgenic mice over expressing leptin, the obese gene product. *J Hypertens* 1998; 16: S7 (Abstract).
37. Hynes G, Janes P. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Op Lipidol* 2001; 12: 321-7.
38. González-Barranco J. Leptina y obesidad. *Rev Invest Clin* 2000; 52 (2): 113-4.
39. Hukshorn KJ, Saris WH, Westerterp M. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (Peg-Ob) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4003-9.
40. Heymsfield S, Greenberg A, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.

Correspondencia:
Dr. A. San Miguel Hernández
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario Río Hortega.
c/ Rondilla de Santa Teresa 9
47001. Valladolid.
E-mail: asanmiguel@hurh.sacyl.es