

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA LEPTINA

Uso terapéutico de la leptina recombinante humana.

David Araújo-Vilar ^(1,2), Cristina Guillín-Amarelle ^(1,2), Sofía Sánchez-Iglesias ⁽²⁾, Ana Castro ⁽¹⁾, Felipe F. Casanueva ⁽¹⁾

¹ Servicio de Endocrinología e Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ² UETeM-Patología Molecular, Departamento de Medicina-CIMUS-IDIS. Universidade de Santiago de Compostela.

Resumen

La leptina recombinante humana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la obesidad por deficiencia congénita de leptina, en la lipodistrofia generalizada genética o adquirida, y en la amenorrea hipotalámica. De todas estas patologías, esta hormona sólo ha sido autorizada muy recientemente por la FDA para el tratamiento de dos formas infrecuentes de lipodistrofia, la congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) y la adquirida generalizada (síndrome de Lawrence). En ellas la leptina mejora de forma ostensible y a largo plazo la hipertrigliceridemia, la diabetes mellitus y la esteatosis hepática. Existen evidencias en seres humanos de que la leptina también podría mejorar la resistencia a la insulina y/o la dislipemia en la lipodistrofia parcial familiar, la lipodistrofia asociada al tratamiento con anti-retrovirales en el SIDA y en el síndrome de Rabson-Mendenhall. Su uso en la diabetes mellitus tipo 1 podría plantearse como adyuvante a la insulina pero la experiencia en humanos es muy pequeña. Su utilidad en el tratamiento de la obesidad común y la diabetes mellitus tipo 2 es prácticamente nula, al menos en monoterapia.

Más allá de sus efectos sobre el control del apetito, es probable que la leptina recombinante humana ejerza sus efectos en aquellas situaciones con una marcada deficiencia de esta hormona en relación con una reducción del depósito ectópico de lípidos, fundamentalmente en hígado y músculo, lo que disminuye la resistencia a la insulina. Sin embargo, en situaciones de normo- o hiperleptinemia, la resistencia o tolerancia a esta hormona podría limitar sus efectos.

Palabras clave: Leptina, metionil-leptina, lipodistrofia, obesidad, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, dislipemia.

Abstract

Recombinant human leptin has been shown to be effective in the treatment of obesity due to congenital leptin deficiency, in genetic or acquired generalized lipodystrophy, and in hypothalamic amenorrhea. Of all these conditions, only very recently FDA has approved methionyl-leptin use for treating two rare forms of lipodystrophy, congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome) and generalized acquired lipodystrophy (Lawrence syndrome). In them, leptin ostensibly improves, for a long-term, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus and hepatic steatosis. There is evidence in humans that leptin may also improve insulin resistance and/or dyslipidaemia in familial partial lipodystrophy, lipodystrophy associated with antiretroviral therapy in AIDS and the Rabson-Mendenhall syndrome. Its use in type 1 diabetes mellitus could be raised as an adjunct to insulin but human experience is very small. Its usefulness in treating common obesity or type 2 diabetes mellitus is very limited, at least in monotherapy.

Beyond its effects on appetite control, it is likely that the human recombinant leptin to exert its effects in situations with a marked deficiency of the hormone in conjunction with reduced ectopic deposition of lipids, mainly in liver and muscle, which would decrease insulin resistance. However, in situations of normo- or hyperleptinemia, resistance or tolerance to this hormone could limit its effects.

Keywords: Leptin, methionyl-leptin, lipodystrophy, obesity, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, hepatic steatosis, insulin resistance, dyslipidemia.

Introducción

Desde que en 1994 Jeffrey Friedman *et al.* ⁽¹⁾ en la Universidad Rockefeller de New York descubren la

leptina tiene lugar un giro copernicano en la visión que la comunidad científica tiene sobre las funciones del tejido adiposo. De ser simplemente un depósito de energía en forma de lípidos neutros la grasa pasa a convertirse en un órgano endocrino con numerosas funciones no solamente limitadas al metabolismo intermediario sino también a la regulación del apetito, la modulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y a la regulación del sistema inmune. Pero además de este cambio de concepto fisiológico en las funciones del tejido adiposo, se abrieron nuevas expectativas en el abordaje terapéutico de la obesidad en la medida que el descubrimiento de esta nueva hormona se asoció a la obesidad mórbida que presentaban los ratones *ob/ob* ⁽¹⁾. Desafortunadamente, estas expectativas se vieron rápidamente truncadas cuando se comprobó que el tratamiento con leptina en la obesidad común no resultaba eficaz ya que estos pacientes son hiperleptinémicos y que en este trastorno existe una situación de resistencia o tolerancia a esta hormona ⁽²⁾.

Han pasado 20 años desde el descubrimiento seminal de Friedman y cada vez es mayor el conocimiento que se tiene de las funciones de esta nueva hormona ⁽³⁾, pero además se han planteado nuevos usos terapéuticos de la misma, algunos ya consolidados y otros en ciernes, si bien es cierto que el colectivo de beneficiarios de estos nuevos tratamientos es reducido puesto que se trata de patologías con muy baja prevalencia, como es el caso del déficit congénito de leptina ⁽⁴⁾ o las formas infrecuentes de lipodistrofias generalizadas ⁽⁵⁾. No obstante, la posibilidad de utilizar la leptina recombinante humana en el tratamiento de las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia asociada al tratamiento del SIDA, su uso en el tratamiento de la amenorrea hipotalámica o, incluso, su posible utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, la depresión o la enfermedad de Alzheimer (EA) amplía el espectro de posibles beneficiarios del tratamiento con esta hormona.

La leptina (del griego leptos-, delgado) es una hormona peptídica de 167 aminoácidos codificada por el gen LEP (7q31.3) que se sintetiza y secreta mayoritariamente por el tejido adiposo, aunque también por otros tejidos como la placenta, el estómago, la glándula mamaria, los testículos, los ovarios, el endometrio, el hipotálamo o la hipófisis entre otros ⁽⁶⁾. Los niveles circulantes de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de grasa corporal ⁽²⁾ y fluctúan con los cambios agudos en la ingesta ⁽⁷⁾. Las mujeres suelen tener concentraciones de leptina mayores que los hombres, especialmente debido a que ellas presentan mayores cantidades de grasa subcutánea ⁽⁸⁾.

La leptina indica primariamente al sistema nervioso central y a otros tejidos el status de las reservas

energéticas del organismo en forma de grasa, de manera que se puedan producir los cambios apropiados en el consumo de alimentos, el gasto energético y la partición de nutrientes para mantener el balance energético del organismo ⁽⁹⁾. Este sistema, por lo demás, es particularmente sensible a la privación energética ⁽³⁾.

Esta hormona ejerce sus acciones en el sistema nervioso central (SNC), fundamentalmente en el hipotálamo, pero también en los tejidos periféricos.

La leptina ejerce sus efectos a través de su unión a receptores específicos (ObRs) que se localizan en el SNC y en otros tejidos periféricos ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Las llamadas isoformas cortas (ObRa y ObRc) son las responsables del transporte de la leptina a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) ⁽¹³⁾, mientras que la isoforma larga (ObRb) es la responsable de las acciones de la hormona. Aunque ObRb se expresa en todo el SNC, es especialmente abundante en el hipotálamo, donde regula la homeostasis energética (reducción del apetito y aumento del gasto energético) y ejerce sus funciones neuroendocrinas ^(13,14-17).

A través de su receptor, la leptina actúa sobre ciertas neuronas hipotalámicas, particularmente neuronas del núcleo arcuato productoras de proopiomelanocortina (POMC) y las relacionadas con la proteína agouti (AgRP). Las neuronas POMC son anorexigénicas. La rotura proteolítica de la POMC da lugar a alfa-MSH que estimula los receptores de la melanocortina 3 y 4 (MC3R, MC4R), que son muy importantes en la homeostasis energética. Por el contrario, las neuronas AgRP son orexigénicas e inhiben la actividad de las neuronas POMC mediante la liberación del ácido gamma-amino-butírico y secretan los neuropéptidos orexigénicos AgRP e Y (NPY), los cuales antagonizan MC3R y MC4R. La leptina inhibe la expresión de AgRP y NPY, reduce la excitabilidad de las neuronas AgRP, así como la liberación del ácido gamma-amino-butírico por las mismas ⁽³⁾. Por otra parte, también en el hipotálamo, la leptina actúa sobre neuronas que directa o indirectamente regulan el nivel de otras hormonas circulantes (hormonas tiroideas, GH, hormonas sexuales) ^(13, 14, 18, 19).

A nivel periférico, la leptina actúa sobre múltiples tejidos que incluyen los islotes pancreáticos, el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado y las células del sistema inmune ⁽²⁰⁻²²⁾. En los islotes pancreáticos, la leptina inhibe la secreción de insulina ⁽²²⁾. En el hígado y el tejido adiposo, la leptina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis ^(20,21). Además, esta hormona de forma directa promueve la oxidación de ácidos grasos en adipocitos y miocitos y disminuye el nivel de lípidos en los hepatocitos ⁽²³⁾.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA

La base del tratamiento con leptina procede de estudios en ratones transgénicos obesos en los que la administración de leptina revirtió las complicaciones metabólicas.

A día de hoy en la Unión Europea la leptina recombinante humana no está autorizada por la Agencia Europea del Medicamento, de manera que sólo se puede prescribir, previa autorización de la Agencia Española del Medicamento, como uso compasivo para el tratamiento de formas infrecuentes de lipodistrofia. En cambio, desde el mes de marzo de 2013 ya ha sido autorizada por el Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare para el tratamiento de formas infrecuentes de lipodistrofia (Shionogi™, Shionogi & Co., Ltd) y desde febrero de 2014, la FDA (www.fda.gov/newsevents/newsroom/press-announcements/ucm387060.htm) la ha autorizado para el tratamiento de las formas genéticas o adquiridas de lipodistrofia generalizada, comercializada con el nombre de Myalept™ (AstraZeneca).

Dicho lo cual, en el momento presente disponemos de un cuerpo de evidencia científica de la posible utilidad terapéutica de esta hormona en diferentes patologías, si bien, en la mayoría de los casos, sus efectos beneficiosos se basan en estudios abiertos no aleatorizados ni doble ciego, lo que resta validez a los resultados.

La indicación del tratamiento con leptina varía dependiendo de las patologías, aunque en la mayoría de los casos su objetivo es corregir los trastornos metabólicos asociados a las mismas, como la resistencia a la insulina y la dislipemia, o la esteatosis hepática.

De las diferentes patologías en los que se ha demostrado útil la leptina, podemos dividirlas en aquellas asociadas a una situación de hipoleptinemia (absoluta o relativa) y aquellas otras que cursan con niveles de leptina normal o incrementados.

1. Patologías asociadas a hipoleptinemia

1.1. Déficit congénito de leptina: los pacientes con mutaciones en homocigosis en el gen LEP presentan obesidad mórbida, hiperfagia, hiperinsulinemia, dislipemia, así como trastornos en la fertilidad y en el sistema inmune. Estos pacientes presentan una secreción inadecuada de GnRH que da lugar a un hipogonadismo hipogonadotropo y, en muchos de ellos, a una incapacidad para alcanzar la pubertad, incluyendo la ausencia de estirón, de los caracteres sexuales secundarios y de la menarquia ⁽²⁴⁾. Llamativamente, estos pacientes, a pesar de la obesidad mórbida, no tienen alteraciones metabólicas muy

graves. La administración de leptina recombinante humana en estos pacientes mejoró la sensibilidad a la insulina y redujo el apetito, el peso corporal y los niveles de colesterol y triglicéridos, restaurando la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas ^(8, 25-29).

1.2. Síndromes lipodistróficos: las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos o adquiridos caracterizados por una pérdida total o parcial de grasa (lipoatrofia), que puede asociarse a la acumulación de tejido adiposo (lipohipertrofia) en diferentes regiones corporales ⁽³⁰⁾. Con las excepciones de la lipodistrofia asociada al tratamiento con fármacos anti-retrovirales en el SIDA, el resto de las lipodistrofias son muy raras. Llamativamente, los pacientes con lipodistrofia presentan resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipemia y esteatosis hepática ⁽³⁰⁾. La gravedad de estas complicaciones metabólicas se correlaciona con la magnitud de la pérdida de grasa.

1.2.1. Síndromes lipodistróficos infrecuentes: en el caso de los síndromes lipodistróficos infrecuentes, los resultados del tratamiento con leptina recombinante humana se basan en ensayos clínicos abiertos dado el reducido número de pacientes que padecen estos trastornos. En estos casos debemos diferenciar las formas generalizadas de lipodistrofia (síndrome de Berardinelli-Seip, síndromes progeroides atípicos, síndrome de Lawrence (lipodistrofia generalizada adquirida)) de las formas de lipodistrofia parcial ⁽⁵⁾. En los primeros, la hipoleptinemia es casi absoluta (< 3 ng/ml en hombres y <4 ng/ml en mujeres), mientras que en las formas parciales la hipoleptinemia es menos severa ⁽³¹⁾, y los resultados están condicionados por esta situación.

El tratamiento con metionil-leptina o metreleptina está dirigido a corregir las complicaciones metabólicas y hepáticas, sin que se pretenda mejorar la ausencia o reducción del tejido adiposo. Hasta la fecha se han tratado a más de 150 pacientes ⁽³²⁻³⁴⁾ con estas formas raras de lipodistrofias siendo los resultados mejores en las formas generalizadas.

Tanto en el síndrome de Berardinelli-Seip como en el síndrome de Lawrence el tratamiento con leptina recombinante humana mejora en pocos meses (a veces en semanas) el perfil lipídico, el control metabólico, la ingesta calórica, los niveles de transaminasas, el volumen hepático y su contenido en lípidos y el contenido lipídico intramiocelular ^(32,33,35-39). Esto supone que en no pocas ocasiones los pacientes puedan suprimir los fármacos que estaban tomando para la diabetes y/o la dislipemia o reducir sus dosis ⁽³⁸⁾. Los beneficios del tratamiento con leptina en estos pacientes se han mantenido más de 8 años ⁽³³⁾.

Más allá de los beneficios metabólicos, el tratamiento con leptina en estos pacientes ha mejorado el daño glomerular y tuvo efectos inmunomoduladores ⁽³⁾.

Aunque no es objetivo de este tratamiento, cuando éste se inicia de forma precoz se podrían evitar el desarrollo de complicaciones metabólicas y/o hepáticas graves, mejorar la acantosis nigricans o evitar su aparición, y, en algunos casos, se ha objetivado una mejoría del fenotipo acromegaloide en los pacientes con el síndrome de Berardinelli-Seip ⁽⁴⁰⁾.

En el caso de las mujeres también se ha observado la restitución de las menstruaciones, en general ausentes o con oligomenorrea en relación con cuadros de ovario poliquístico asociados a la situación de extrema resistencia a la insulina ⁽³⁾.

Este tratamiento se ha probado en adultos y en niños, pareciendo recomendable iniciarlo cuanto antes, aunque no está autorizado en menores de 12 meses. Si bien los efectos beneficiosos perduran en el tiempo, se han comunicado resultados no tan favorables en niños después de 28 meses de tratamiento, asociándolos a la aparición de anticuerpos neutralizantes de anti-leptina ⁽⁴¹⁾. No obstante, en nuestra experiencia (manuscrito en preparación) el tratamiento en 6 niños menores de 10 años está resultando eficaz a lo largo del tiempo (media 2 años).

En el caso de la lipodistrofia parcial los resultados no son tan esperanzadores. Aunque el tratamiento con metreleptina se ha utilizado tanto en las formas genéticas como en las adquiridas (síndrome de Barraquer-Simons), hasta lo que conocemos, no se ha hecho un estudio particular con esta última variante.

La lipodistrofia parcial familiar (LDPF) es un trastorno muy infrecuente, generalmente autosómico dominante, que se inicia en la mujeres en la pubertad (y en los hombres a partir de los 40 años) ⁽⁴²⁾ en el que la pérdida de grasa se circunscribe a las extremidades y nalgas, habiendo una acumulación de grasa en cara, sotabarba, axilas y parte superior de la espalda. Estos pacientes suelen desarrollar complicaciones metabólicas, lipídicas y hepáticas, con un aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular ⁽⁵⁾. No obstante, la variabilidad fenotípica es muy grande. Estos pacientes suelen presentar una hipoleptinemia moderada (>5 ng/ml) ⁽³⁴⁾, y aunque el tratamiento con leptina resulta eficaz en la mejoría de la hipertrigliceridemia, no restablecen la homeostasis metabólica, lo que cuestiona su potencial antidiabético.

Las formas más severas son las asociadas a mutaciones en el gen LMNA (tipo 2) ⁽⁵⁾. Los estudios realizados en estas pacientes muestran unos efectos

menos llamativos. En parte se considera que los mejores resultados están condicionados por el hecho de carecer de leptina, cosa que no sucede en estos casos, y por la severidad de las complicaciones, que es menor en las formas de LDPF. En un intento de identificar a los posibles buenos respondedores, Simha *et al.* ⁽³⁴⁾ estudiaron a pacientes con LDPF tipo 2, separando a los que tenían una leptinemia francamente reducida de los que mostraron una hipoleptinemia moderada. Los resultados no permitieron deducir que la selección de los paciente con LDPF con hipoleptinemia severa condujera a mejores resultados. Con todo, parece necesario ampliar los estudios para poder concluir con certeza la necesidad del tratamiento y los supuestos beneficios. En todo caso, parece que el tratamiento con leptina en estos pacientes mejora la resistencia a la insulina, aunque no modifica los niveles de glucemia ni de hemoglobina A1c, y en todos ellos tiene un efecto beneficioso sobre la hipertrigliceridemia, dato importante ya que en ocasiones es imposible controlarlos con la medicación clásica. Esta limitación del tratamiento con leptina en el contexto de la lipodistrofia asociada con niveles moderadamente bajos de leptina plasmática resalta la necesidad de desarrollar mejores aproximaciones terapéuticas que incluyan la terapia combinada para tratar las complicaciones metabólicas en estos pacientes ⁽³⁾.

Un caso aparte es el tipo 3 de LDPF, debido a mutaciones en el gen PPARG ⁽⁵⁾. Solo disponemos de un estudio referido a un paciente en el que el tratamiento con leptina recombinante humana mejoró de forma significativa el control metabólico, lipídico y la esteatosis hepática ⁽⁴³⁾. La razón de esta diferencia de respuesta, con las cautelas de haber sido estudiado un sólo caso, parece residir en el mecanismo responsable de la lipodistrofia. Las mutaciones en PPARG, por un mecanismo de haploinsuficiencia, alteran la adipogénesis, y por consiguiente condicionan la secreción de leptina. Algo diferente de los que ocurre en la LDPF tipo 2, en donde no se conoce exactamente el mecanismo responsable de la pérdida selectiva de tejido adiposo ⁽⁴⁴⁾.

A pesar de los excelentes resultados alcanzados en el tratamiento de las formas infrecuentes de lipodistrofia generalizada, existen limitaciones importantes a la hora de dar validez a estos resultados. Todos estos estudios fueron abiertos y no controlados, pero el escaso número de pacientes y la ausencia de criterios diagnósticos claros suponen serios obstáculos a la hora de plantear ensayos doble-ciego, aleatorizados y cruzados ⁽⁴⁵⁾.

1.2.2. Lipodistrofia asociada al tratamiento anti-retroviral en el SIDA. El tratamiento con fármacos anti-retrovirales de gran actividad aunque ha permitido convertir esta infección en un trastorno crónico, ha provocado la aparición de una serie de complica-

ciones como la lipoatrofia/lipohipertrofia asociada a resistencia a la insulina y dislipemia aterógena lo que supone un mayor el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, aunque no se han asociado con acantosis *nigricans*. Este tipo de lipodistrofia es la más frecuente de todas ⁽⁴⁶⁾, estimándose que afecta al 15-36% de los pacientes ⁽⁴⁷⁾. Dependiendo del tipo de combinación de fármacos puede predominar la lipoatrofia (en cara, nalgas y extremidades), la lipohipertrofia (grasa visceral, en tronco y giba de búfalo), o formas mixtas. El impacto psico-social de esta lipodistrofia va desde el disconfort somático a la baja auto-estima, estigmatización y depresión ⁽⁴⁸⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a este tipo de lipodistrofia aun no se conocen con exactitud, aunque se ha sugerido que los inhibidores de la proteasa interfieren con la acción del PPARgamma llevado a una alteración de los procesos metabólicos normales en el adipocitos ⁽⁴⁹⁾. Los análogos de los nucleósidos se cree que actúan alterando la función mitocondrial.

El tratamiento con leptina recombinante humana en estos pacientes produce una reducción de la grasa visceral, una mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina, una reducción en los niveles basales de insulina y glucosa ^(50, 51), una disminución de las concentraciones de colesterol LDL y no-HDL y un incremento en el colesterol HDL ⁽⁵¹⁾. Los beneficios del tratamiento con leptina fueron sostenidos a lo largo del tiempo. Los estudios realizados demuestran que la capacidad de la leptina para mejorar la sensibilidad a la insulina es comparable o incluso mejor que otras medicaciones como la metformina o las glitazonas ^(52, 53).

El tratamiento con leptina recombinante humana de esos pacientes se ha hecho en individuos con niveles de leptina bajos, pero no tan reducidos como en las formas generalizadas. Si bien en el caso de las formas infrecuentes es comprensible que los estudios fueran abiertos y que el número de pacientes enrolados fuera reducido, este tipo de lipodistrofia afecta a cientos de miles de individuos en el mundo, por lo que no se entiende que los ensayos clínicos llevados a cabo sean con tamaños muestrales relativamente pequeños. Resulta necesario plantearse ensayos clínicos extensos y bien controlados para determinar de forma definitiva los posibles efectos beneficiosos de este tratamiento en estos pacientes, si bien con los nuevos antirretrovirales estas complicaciones son menos frecuentes. También será necesario establecer si los niveles de leptina son condicionantes de la respuesta al tratamiento.

1.3. Amenorrea hipotalámica: este trastorno se caracteriza por el cese de las menstruaciones con ciclos anovulatorios e hipoleptinemia moderada/

severa, y está causado por una reducción de la ingesta de alimentos o por una deficiencia energética crónica secundaria al ejercicio extenuante ⁽³⁾. El déficit de ingesta conduce a un descenso en la secreción y a una alteración en la pulsatilidad de las gonadotrofinas, anulando la función reproductora ⁽⁵⁴⁾. En ratones con privación energética aguda, la administración de leptina normaliza los niveles de LH y el ciclo estro en las hembras, y los niveles de testosterona en los machos ⁽⁵⁵⁾. A la luz de estos resultados en modelos animales, se ha comprobado que la administración de leptina recombinante humana a mujeres delgadas afectadas por amenorrea hipotalámica por ejercicio extremo condujo a la recuperación de las menstruaciones y la fertilidad, la corrección de la disfunción hipotálamo-hipofisaria y a la mejoría de los marcadores de formación de hueso ^(56, 57).

Se cree que los efectos de la leptina sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas se producen mediante un mecanismo indirecto dado que las neuronas productoras de GnRH no expresan receptores ObRb ⁽⁵⁸⁾. Así se ha propuesto que la leptina media la función reproductora, activando neuronas que proyectan señales aferentes sobre las neuronas GnRH del área preóptica y otras regiones hipotalámicas ⁽⁵⁹⁾.

1.4. Diabetes mellitus tipo 1: muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen niveles bajos de leptina ⁽⁶⁰⁾ relacionados con la reducción del tejido adiposo y una menor asimilación y almacenamiento de los sustratos energéticos en un ambiente insulínopénico ⁽⁶¹⁾. En estudios en modelos animales de diabetes mellitus tipo 1, la administración central de leptina restableció la euglucemia ⁽⁶²⁾. Estos efectos se alcanzaron a través de mecanismos mediados por el SNC parecidos a los de la insulina e independientes de la sensibilización a esta hormona ⁽³⁾. Se cree que la leptina podría actuar activando una vía de señalización intracelular que se solapa con la de la insulina, además de su efecto supresor sobre la secreción de glucagón ^(63, 64).

La terapia con leptina en seres humanos con diabetes tipo 1 asociada a concentraciones bajas de leptina podría presentar ventajas sobre la monoterapia con insulina ⁽³⁾. La deficiencia de insulina en la diabetes tipo 1 conduce a un incremento de la lipólisis en el tejido adiposo elevando las concentraciones de ácidos grasos libres y la cetonemia. Estos productos metabólicos podrían reducir la capacidad de los adipocitos para secretar leptina, que señala un déficit de energía. En vista de los efectos beneficiosos observados en modelos animales de diabetes tipo 1, se ha sugerido que la terapia con leptina podría ser un adyuvante útil para restablecer la glucemia en esta enfermedad ⁽⁶⁵⁾. De hecho, el tratamiento durante un año con leptina en dos pacientes diabéticos tipo 1 con lipodistrofia

generalizada adquirida mejoró el control metabólico y lipídico ⁽⁶⁶⁾.

Los principales efectos beneficiosos de la leptina en estos pacientes incluirían su acción hipoglucemiante más lenta, útil para prevenir hipoglucemias, una acción anti-esteatósica y anti-lipotóxica en los tejidos periféricos, su efecto supresor sobre el glucagón y su efecto restaurador de la secreción de insulina por su acción anti-lipotóxica ⁽⁶⁵⁾. No obstante, se necesitarán mayores ensayos clínicos que determinen la seguridad y eficacia de este tratamiento en estos enfermos.

2. Patologías asociadas a leptinemia normal o hiperleptinemia

2.1. Obesidad común: probablemente una de las mayores expectativas del descubrimiento del papel de la leptina en la obesidad fue la posibilidad de utilizar esta hormona para tratar a pacientes con obesidad común. En contraste con los pacientes con mutaciones en el gen LEP, los individuos con obesidad común presentan concentraciones elevadas de leptina plasmática y no responden al tratamiento con leptina recombinante en términos de efectos anorexígenos, reducción del peso corporal y control glucémico, debido a la resistencia a la leptina ⁽¹⁸⁾.

La existencia de resistencia o tolerancia a la leptina puede obedecer a diferentes mecanismos. Así, recientemente se ha sugerido que el estrés del retículo endoplasmático (RE) podría jugar un papel en la aparición de resistencia a la leptina. Tanto ratones como humanos con diabetes u obesidad presentan niveles de estrés del RE altos en hígado, tejido adiposo y células beta pancreáticas ⁽⁶⁷⁾, sugiriendo que la capacidad del RE está directamente relacionada con la sensibilidad a la leptina ⁽⁶⁸⁾. Algunos estudios han evidenciado que la reducción de la función del RE en ratones genera estrés del RE bloqueando la acción de la leptina con un aumento significativo de la obesidad en estos animales ⁽⁶⁹⁾. Algunos estudios han sugerido que el estrés del RE inhibe la fosforilación de STAT3 proporcionando un mecanismo potencial por el cual el incremento del estrés del ER antagoniza la señalización de la leptina mediada por STAT3. Además, estudios *in vitro* demostraron que la inducción de la fosforilación de STAT3 por la leptina se satura por encima de los 50 ng/ml ⁽⁷⁰⁾. Estos niveles son más altos que el supuesto umbral para la saturación del sistema de transporte por la BHE de la leptina, lo que explicaría la ausencia de efectos clínicos con dosis altas de leptina en la obesidad común.

Los estudios en ratones han proporcionado información relevante para comprender los efectos de la leptina sobre el metabolismo hidrocarbonado

en la obesidad humana. Así, la infusión crónica de leptina en ratones C57BL/6J sometidos a dieta hipercalórica no mejoró la respuesta glucémica a la insulina, aun cuando se objetivó una moderada reducción de peso ⁽⁷¹⁾. Por otra parte, una moderada hiperleptinemia conseguida mediante terapia génica mejoró la tolerancia a la glucosa en ratones que tenían hasta 4 veces más leptina que los controles ⁽⁷²⁾. Por tanto, las concentraciones de leptina sérica podrían ser un factor importante en la restauración del metabolismo hidrocarbonado anormal en modelos de obesidad inducida por la dieta.

Los estudios realizados en humanos ⁽¹⁸⁾ indican que la administración diaria de leptina recombinante sólo indujo pérdidas muy moderadas de peso. Sólo dosis farmacológicas de leptina produjeron pérdidas mantenidas de peso corporal, pero relativamente moderadas (7,1 kg después de 24 semanas de tratamiento), sin que se objetivara mejoría en el metabolismo de la glucosa. La administración de 60 mg de leptina recombinante pegilada ⁽⁷³⁾ durante 8 semanas no llevó a pérdidas significativas de peso, a pesar de alcanzar concentraciones plasmáticas de leptina de hasta 3.000 ng/ml. Recientemente, un estudio ha demostrado que el tratamiento durante 14 días con leptina recombinante no modificó la sensibilidad a la insulina cuantificada mediante *clamp* euglucémico hiperinsulinémico ⁽⁷⁴⁾. Estos resultados ilustran que el tratamiento con leptina tampoco resulta eficaz en el control de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad común.

Para intentar solventar esta situación se han planteado abordajes distintos. Uno de ellos es utilizar la leptina como mantenedora de la pérdida de peso una vez que éste se ha alcanzado mediante otros abordajes terapéuticos. La racionalidad de este abordaje es el hecho de que el organismo tiende a disminuir la leptinemia cuando se pierde peso en un intento de restablecer el peso previo ⁽⁷⁵⁾. Así, algunos estudios han mostrado que el reemplazamiento de leptina a dosis fisiológicas después de la reducción de peso ayuda al sostenimiento de las pérdidas, a la reducción del gasto energético y a la reversión de la actividad de los centros del SNC involucrados en el control regulador, emocional y cognitivo del consumo de alimentos ⁽³⁾.

El otro abordaje es la asociación de la leptina con otros fármacos, de manera que se consigan efectos aditivos o sinérgicos. Es el caso de la asociación de leptina con pramlintida, un análogo de la amilina, que consiguió reducciones del 12% del peso corporal en sujetos obesos resistentes a la leptina ⁽⁷⁶⁾. No obstante, este abordaje fue suspendido por el propio laboratorio farmacéutico debido a la aparición de anticuerpos neutralizantes anti-leptina.

2.2. Síndromes de resistencia a la insulina grave: las mutaciones en el gen que codifica para el receptor de la insulina originan formas graves de resistencia a esta hormona (síndrome de Rabson-Mendenhall). Estos pacientes presentan inicialmente un hiperinsulinismo grave, y, a medida que fracasa la célula beta, desarrollan diabetes mellitus franca, con las correspondientes complicaciones vasculares, ocasionando una mortalidad precoz en la infancia tardía o en los primeros años de la edad adulta. En su forma más severa, el síndrome de Donohue o leprechaunismo, la muerte ocurre en los primeros dos años de vida. Dado que el tratamiento con dosis altas de insulina tiene escasa eficacia, la estrategia reside en “saltarse” el receptor de la insulina. El tratamiento con leptina recombinante humana en estos pacientes está basado en la observación de que las rutas de señalización intracelular de insulina y leptina se solapan a nivel de PI3K. Por tanto, el tratamiento con leptina en estos niños aumentaría la señalización post-receptor a este nivel.

En un estudio reciente, Rebeca Brown *et al.* ⁽⁷⁷⁾ estudiaron la respuesta al tratamiento con metreleptina durante al menos 2 años en 5 niños con síndrome de Rabson-Mendenhall. Aunque no se consiguió un control metabólico óptimo, si se observó una reducción de la hemoglobina A1c (de 11,4 a 9,7%) que debería reducir sustancialmente el riesgo de padecer las complicaciones microvasculares de la diabetes. Se cree que este efecto parcialmente beneficioso de la leptina en este tipo de patología está fundamentalmente relacionado con la reducción de la ingesta, aunque no se pueden descartar otros mecanismos que no pudieron ser estudiados en este trabajo.

2.3. Diabetes mellitus tipo 2: los mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus tipo 2 son la resistencia a la insulina y un déficit secretor de insulina. La racionalidad de utilizar leptina recombinante humana en esta enfermedad se basa en los efectos sensibilizadores a la insulina de esta hormona. A pesar de que diversos estudios han demostrado que la leptina mejora la resistencia a la insulina, el control glucémico, y la dislipemia en ratones con diabetes tipo 2 ⁽⁷⁸⁾, los resultados de dos ensayos clínicos mostraron que el tratamiento con leptina fue ineficaz para mejorar la resistencia a la insulina en individuos obesos diabéticos ^(70, 74). Los resultados de estos ensayos pusieron de manifiesto la existencia de resistencia a la acción de la leptina en estos pacientes. Dado que un número importante de diabéticos tipo 2 son obesos, será importante evaluar los efectos antidiabéticos de la leptina en aquellos sujetos que muestran niveles normales o bajos de leptinemia. La identificación de los mecanismos moleculares de la resistencia a la leptina será de crucial importancia en el tratamiento tanto de la obesidad como de la diabetes tipo 2. Por ejemplo, como se ha comentado anteriormente, la

combinación de leptina con sensibilizadores a la leptina podrían ser una forma razonablemente factible de superar la resistencia a la leptina. Basándose en experimentos con animales se ha sugerido que la amilina sería uno de estos sensibilizadores ⁽³⁾. La amilina podría actuar con la leptina para inducir una reducción del peso. En un ensayo clínico en fase II, la combinación de leptina y pramlintida produjo una pérdida de peso significativa ⁽⁷⁶⁾. Este efecto se acompañó por una tendencia a la mejora de parámetros metabólicos como el colesterol total, LDL, glucemia e insulinemia y resistencia a la insulina. No obstante, la resistencia a la leptina podría afectar selectivamente a las rutas de señalización relacionadas con el apetito y la reducción de peso, pero jugar un papel menor en la capacidad de la leptina para mejorar la glucemia ⁽⁷⁹⁾. Se necesitan futuros ensayos para esclarecer las acciones antidiabéticas de la leptina en diabéticos tipo 2 no obesos con normo o hipoleptinemia.

2.4. Esteatosis hepática: la esteatosis no alcohólica (ENA) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. Su prevalencia se cifra en el 6-35 % en la población general ⁽³⁾, en íntima relación con la mayor incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. El espectro histológico de la misma va desde la simple esteatosis hepática, a la esteatohepatitis no alcohólica, y finalmente a la cirrosis.

El tratamiento con leptina recombinante humana mejora la esteatosis hepática asociada a los síndromes lipodistróficos. Esto se evidencia por la reducción o normalización de las transaminasas, la reducción del volumen hepático y por la disminución del contenido en lípidos de los hepatocitos.

No obstante, es necesario destacar que, en condiciones normales, la leptina suprime la producción hepática de glucosa y la lipogénesis *de novo*, mientras que induce la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos. Por otra parte, la hiperleptinemia juega un papel en la patogénesis de la ENA, actuando como una citokina pro-inflamatoria y profibrogénica ⁽⁸⁰⁾. No obstante, los datos sobre el potencial pro-cirrótico de la leptina en seres humanos no están bien establecidos ⁽⁸¹⁾. Con todo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio sobre el papel de la leptina recombinante humana en pacientes con ENA y niveles normales o altos de leptinemia; y la administración de metreleptina a pacientes con ENA y lipodistrofia durante 6,6 meses resultó en una mejora de la esteatosis hepática, pero no de la fibrosis ⁽⁸²⁾.

Posibles futuras indicaciones de la leptina recombinante humana.

La leptina es una hormona de acciones pleiotrópicas. Su acción sobre el SNC no se limita únicamente

a sus efectos anorexígenos sobre el hipotálamo ⁽⁸³⁾. Estudios en ratones ob/ob y db/db muestran que éstos tienen un menor peso cerebral, una menor densidad neuronal, una disminución del volumen cortical y del contenido de DNA cerebral, una alteración de la mielinización y un patrón inmaduro de la expresión de proteínas sinápticas y gliales comparados con los ratones silvestres. El tratamiento con leptina de ratones ob/ob incrementó el peso del cerebro y el contenido de ADN, normalizó la expresión de los marcadores sinápticos y gliales y promovió la migración de neuronas al cortex ⁽⁸⁴⁾. Estos estudios dan muestra de la importancia de la leptina en el desarrollo precoz de las neuronas.

En seres humanos, Matochik *et al* ⁽⁸⁵⁾ encontraron que el tratamiento con leptina en adultos con déficit congénito de esta hormona resultó en un incremento de la sustancia gris en el giro cingulado anterior, el lóbulo parietal inferior y el cerebelo. Estos cambios se mantuvieron durante los tres años de administración de leptina y desaparecieron al retirarla ⁽⁸⁶⁾. Estos pacientes también presentaron peores habilidades neurocognitivas que mejoraron con el tratamiento con leptina.

En relación con la EA, la inyección de leptina en ratones adultos ha mostrado un incremento en la neurogénesis en el giro dentado, llevando a la integración de neuronas en el hipocampo ⁽⁸⁷⁾, así como a un aumento de la memoria y el aprendizaje ⁽⁸⁴⁾. Los efectos de la leptina sobre la plasticidad del hipocampo están mediados a través de la ruta MAPK/ERK y la activación sináptica de receptores N-metil-D-aspartato que contienen NR2A. Todos estos estudios sustentan el papel de la leptina en los procesos de aprendizaje y memoria que están alterados en el envejecimiento y la EA ⁽⁸⁴⁾.

Por otra parte, existen evidencias del vínculo entre los niveles circulantes de leptina con la EA. En un primer estudio realizado en 2001 se mostró que los pacientes con EA tenían leptinemias más bajas ⁽⁸⁸⁾. Este estudio fue posteriormente corroborado por otros ^(89,90). Esta enfermedad se caracteriza por una alteración progresiva de las funciones cognitivas y la acumulación de depósitos extracelulares de amiloide beta (A β) en forma de placas proteináceas, junto con cambios neurofibrilares que proceden de la hiperfosforilación de Tau que forma filamentos, los cuales alteran la función de los microtúbulos conduciendo a la rotura dendrítica, a la pérdida de sinapsis y al depósito en el soma de ovillos fibrilares ⁽⁸⁴⁾. Se ha demostrado que la leptina regula directamente, tanto *in vivo* como *in vitro*, los niveles de A β ⁽⁹¹⁾. Además, la leptina reduce la acumulación de Tau fosforilada en células SH-SY5Y y en neuronas primarias ⁽⁸⁴⁾. La capacidad de la leptina para reducir tanto la acumulación de A β como de Tau fosforilada implican que debe existir una diana

anterior a estas cascadas patológicas. Así, se ha demostrado que AMPK podría ser dicha diana ⁽⁹²⁾. Estos estudios muestran que la leptina tiene potencial para modular la patogénesis de la EA. Estudios recientes constataron que el tratamiento con leptina en ratones transgénicos CRND8 para la EA tuvo efectos beneficiosos sobre la patología de la EA ⁽⁸⁴⁾. Así, los animales tratados mostraron niveles de A β reducidos tanto en cerebro como en suero, una reducción del tamaño de las placas y de la fosforilación de Tau. Las mejoras cognitivas observadas estarían reflejando una menor carga de amiloide en el hipocampo de estos ratones.

Estos resultados en animales apuntan a que el tratamiento con leptina en pacientes con EA con niveles de leptina reducidos podría ser beneficiosa ⁽⁹³⁾.

Nuestro grupo está tratando en la actualidad con metreleptina a una niña con una mutación en BSL2 heterocigota compuesta. Esta niña presenta una mutación que ocasiona un cuadro neurodegenerativo letal ⁽⁹⁴⁾. De los otros casos estudiados con la misma mutación todos ellos iniciaron el proceso neurodegenerativo antes de los 4 años. En esta niña, que presentó desde temprana edad un retraso psicomotriz obvio, se inició el tratamiento con metreleptina a los dos años y medio. En la actualidad, con 4 años y 9 meses está estabilizada sin que se hayan evidenciado retrocesos (aunque no avance) neurológico. Obviamente no podemos asegurar si su fenotipo neurológico actual es consecuencia del tratamiento con leptina o si es simplemente consecuencia de la variabilidad fenotípica.

Estudios recientes en ratones han sugerido que la leptina podría tener un efecto sobre el metabolismo óseo. Por una parte se ha observado que los ratones ob/ob tienen una mayor masa ósea ⁽⁹⁶⁾. No obstante, parece que esta acción de la leptina varía en función de las regiones anatómicas, siendo mayor la densidad mineral y el volumen de hueso trabecular en la región lumbar que en el fémur en estos ratones. Ya que los huesos apendiculares constituyen el 80% del volumen óseo total, los ratones ob/ob tiene menos masa ósea que los ratones silvestres delgados. El tratamiento con leptina incrementa el contenido mineral y la densidad ósea de estos ratones. Los mecanismos por los que la leptina ejercería estos efectos se relacionan con la activación del tono simpático y por la regulación de ciertos neuropeptidos hipotalámicos como el NPY ⁽⁹⁵⁾.

Hasta la fecha no está claro si los datos derivados de estudios en roedores pueden ser extrapolados a los seres humanos. Los individuos con déficit congénito de leptina tiene menor masa y densidad ósea ⁽⁹⁷⁾, sin embargo, otros autores no han encontrado una relación entre contenido mineral y densidad ósea cuantificada por DEXA y los niveles de

leptina en niños y adolescentes sanos ⁽⁹⁸⁾, como tampoco se ha encontrado una correlación entre los niveles de leptina y la masa ósea en mujeres postmenopáusicas sanas ⁽⁹⁹⁾.

Sin embargo, estudios de intervención si sugieren que el tratamiento con leptina puede jugar algún papel en la recuperación de la masa ósea. Los pacientes con déficit congénito de leptina aumentan su maduración esquelética tras el tratamiento con leptina recombinante ⁽²⁸⁾, y las mujeres con amenorrea hipotalámica muestran un incremento significativo de los marcadores de formación de hueso después del tratamiento con esta hormona ⁽⁵⁶⁾. No obstante, queda por dilucidar si estos cambios deben ser atribuidos a la acción directa de la leptina o están mediados por el restablecimiento de los niveles de estradiol y/o IGF-1.

MECANISMOS DE ACCION

Dependiendo del tipo de patología, los efectos beneficiosos de la leptina recombinante son mas o menos claros. En el caso del déficit congénito de esta hormona por mutaciones en el gen *LEP* parece obvio que la restitución de la hormona debe conducir a una corrección de los trastornos. Sin embargo, en los otros tipos de patologías el mecanismo de acción no es tan claro. En las formas generalizadas infrecuentes de lipodistrofia uno de los mecanismos de acción sería la supresión del apetito y por tanto la reducción de la ingesta. En nuestra experiencia, una restricción drástica del aporte calórico tiene un efecto muy beneficioso en el control de las complicaciones metabólicas. Sin embargo, la reducción del apetito no se observa en todos los pacientes tratados con leptina, y si se manifiesta, el efecto no perdura en el tiempo. Por otra parte, la normalización de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en ratones *ob/ob* tratados con leptina, incluso antes de la reducción de peso, sugiere que los efectos de la leptina son, al menos en parte, independientes de la pérdida de peso ⁽³⁾.

La leptina podría regular la homeostasis de la glucosa independientemente de sus efectos sobre la adiposidad, en parte a través del SNC o directamente regulando la fisiología de las células beta del páncreas y de los tejidos periféricos sensibles a la insulina ⁽³⁾. Por otra parte, estudios relativamente recientes han demostrado que la leptina es un poderoso supresor de la secreción de glucagón ⁽⁶³⁾, bien directamente actuando sobre las células alfa o a través de la vía hipotalámica, pudiendo afectar al control de la glucemia.

Se sabe, además, que parte de las acciones de la leptina en los tejidos periféricos están mediados por AMPK, un sensor celular de energía, que contribuye a la oxidación de los ácidos grasos y al consumo de glucosa ^(3, 100). La capacidad de la leptina para

estimular la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, que juega un papel clave en la fisiopatología de la resistencia a la insulina ⁽¹⁰¹⁾, podría prevenir la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina subsecuente. También se sabe que la leptina activa la kinasa ribosomal S6, un sustrato fisiológico de la kinasa mTOR ⁽¹⁰²⁾; y la ruta de señalización intracelular PI3K/Akt/mTOR juega un papel crucial en la patogénesis de la resistencia a la insulina ⁽³⁾. Existen evidencias *in vitro* e *in vivo* que apoyan la hipótesis de que las redes de señalización de leptina e insulina podrían solaparse a varios niveles. La infusión intravenosa de leptina en ratones ejerce diversos efectos sobre los procesos regulados por la insulina, incluyendo el incremento del *turnover* de glucosa incrementando el consumo de glucosa en el músculo esquelético y en la grasa parda, y disminuyendo el contenido de glucógeno hepático ⁽³⁾. La administración *in vivo* de leptina estimula los efectos inhibidores de la insulina sobre la producción hepática de glucosa, mientras que antagoniza el efecto de la insulina sobre la glucokinasa y la fosfoenol piruvato carboxikinasa ⁽³⁾. En células HepG2, la leptina disminuye la fosforilación de IRS-1 (el primer sustrato sobre el que actúa el receptor de la insulina) estimulada por insulina y aumenta la actividad de PI3K asociada a IRS-1 ⁽³⁾. Éstas y otras observaciones sugieren interacciones complejas entre las rutas de señalización de la leptina y la insulina, y, aunque los detalles de las mismas aun permanecen poco claros, si apuntan a que la leptina podría contribuir a alguna de las alteraciones que están involucradas en el desarrollo de la resistencia a la insulina ⁽³⁾.

Los efectos sobre la regulación del ciclo menstrual se ponen en relación con las acciones de la leptina sobre la secreción de GnRH, en el caso de la amenorrea hipotalámica. En el caso de la oligomenorrea asociada a la lipodistrofia, la restitución de las menstruaciones se ha relacionado por la reducción de la hiperinsulinemia y la mejora de la resistencia a la insulina ⁽¹⁰³⁾.

En cuanto a los efectos sobre la esteatosis hepática, debemos tener en cuenta que la leptina es una hormona lipo-reguladora que controla la homeostasis lipídica en tejidos no-adiposos particularmente durante periodos de sobreingesta ⁽⁷⁾. Así, se ha sugerido que la leptina regula la homeostasis intracelular de ácidos grasos protegiendo a los tejidos, y al hígado en particular, de la lipotoxicidad. La leptina activa la AMPK, frena la lipogénesis y promueve la oxidación de ácidos grasos mediante la inactivación de la acetil CoA carboxilasa ⁽¹⁰⁴⁾.

METIONIL-LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA: POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La metionil-leptina recombinante humana es un polipéptido que difiere de la leptina humana nativa en

la adicción de un residuo metionina en su extremo amino-terminal.

La metionil-leptina se presenta como un polvo liofilizado que es necesario reconstituir con agua bidestilada o agua bacteriostática (agua estéril que contiene 0,9% de alcohol benzílico). Es preferible usar agua bacteriostática ya que permite reutilizar el vial durante al menos tres días. El agua bacteriostática no se puede utilizar en niños menores de 2 años por el riesgo de desarrollar el síndrome de jadeo (depresión del SNC, respiración jadeante y acidosis metabólica).

La metionil-leptina se puede administrar a niños mayores de 12 meses. La administración es por vía subcutánea, habitualmente una inyección al día, aunque se puede dividir la dosis en dos. La leptina se puede administrar a cualquier hora del día, aunque es aconsejable mantener el horario.

En pacientes con lipodistrofia generalizada (genética o adquirida), la dosis de inicio es de 0,06 mg/kg de peso en los individuos menores de 40 kg que se puede incrementar o reducir en función de la respuesta y la pérdida de peso. La dosis máxima recomendada es 0,13 mg/kg peso. En personas de más de 40 kg de peso la dosis de inicio es de 2,5 mg qd en hombres y 5 mg qd en mujeres, pudiéndose incrementar hasta un máximo de 10 mg al día.

En niños de menos de 40 kg generalmente se inicia administrando el 50% de la dosis durante el primer mes, pasando al 100% de la dosis el segundo mes y, si fuera necesario, aumentado al 200% de la dosis calculada el tercer mes. En todo caso es necesario titular la dosis en función de la pérdida de peso y apetito, sobre todo en niños, en los que es necesario garantizar el adecuado aporte nutricional.

EFFECTOS ADVERSOS

La mayoría de los efectos adversos reportados son dependientes de la dosis y se han observado principalmente con dosis farmacológicas (20-80 mg/día), y consisten en náuseas (que suelen ceder en menos de una semana), irritación e hinchazón en la zona de inyección. Aunque se ha informado de un empeoramiento de la proteinuria en un paciente lipodistrófico con glomerulonefritis membrano-proliferativa, no parece que la leptina esté relacionada con él ⁽¹⁰³⁾.

El efecto adverso más serio es el riesgo de desarrollar linfoma de células T ⁽³⁴⁾. Hasta la fecha se ha descrito 3 casos, todos ellos en pacientes con lipodistrofia generalizada adquirida (Síndrome de Lawrence), dos de los cuales presentaban trastornos autoinmunes asociados y linfadenopatías antes del inicio del tratamiento. Es impor-

tante destacar que dada la naturaleza abierta de estos estudios no se ha podido establecer o refutar una relación causal del tratamiento con leptina y el desarrollo de linfomas. De hecho, este tipo de neoplasias podrían esperarse dada la naturaleza autoinmune del síndrome de Lawrence. Un 25% de los casos con este tipo de lipodistrofia están asociados a otras enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis juvenil, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. Si el desarrollo de este tipo de linfoma es consecuencia de la propia enfermedad de base o está exacerbado por el tratamiento con leptina es algo que debe ser estudiado. En todo caso se debe ser precavido a la hora de indicar el tratamiento con metionil-leptina en estos pacientes, fundamentalmente si presentan linfadenopatías, ya que la leptina ejerce un papel clave en la función inmune. En individuos normales, la leptina participa en el balance entre el número de linfocitos T *helper* 1 (Th1) y linfocitos T reguladores (Treg), que permite suprimir la respuesta inmune y autoinmune ⁽¹⁰⁵⁾. Por una parte, la leptina contribuye a la protección frente a enfermedades infecciosas y, por otra, a la pérdida de tolerancia y autoinmunidad. La hipoleptinemia conduce a una respuesta alterada de Th1 y a la inducción de Treg, reduciendo la inmunocompetencia y la autoinmunidad e incrementando la susceptibilidad a infecciones ⁽¹⁰⁶⁾. Por el contrario, la hiperleptinemia se asocia con una baja proporción de linfocitos Treg, con una expansión de Th1 y con la hipersecreción de citokinas proinflamatorias, lo cual aumenta el riesgo de desarrollo de respuestas inmunoinflamatorias y autoinmunes en individuos predispuestos ⁽³⁾. Por tanto, dado el efecto inmunomodulador de la leptina recombinante humana serán necesarios ensayos clínicos más grandes, aleatorizados, cruzados y controlados con placebo para garantizar la seguridad, al menos en este tipo de pacientes.

Entre las desventajas potenciales de la leptina están el incremento de la función del sistema inmune y la generación de anticuerpos neutralizantes contra la leptina exógena ⁽³⁹⁾. Así, se ha publicado que la leptina acelera la diabetes autoinmune en un modelo murino de diabetes tipo 1 ⁽¹⁰⁷⁾. Se desconoce si la hiperleptinemia podría ocasionar efectos similares en la obesidad común. También se ha propuesto que la leptina podría ocasionar hipertensión arterial, daño endotelial, agregación plaquetaria con propensión a la trombosis, inflamación y angiogénesis así como empeoramiento de las complicaciones de la diabetes ⁽⁷⁶⁾, aunque ninguno de estos trastornos se ha observado en pacientes lipodistróficos y con otras patologías tratados durante años con leptina recombinante humana.

La supresión de la secreción de glucagón por parte de la leptina podría situar a los pacientes con dia-

betes tipo 1 en un mayor riesgo de hipoglucemia por la anulación de la respuesta contrarreguladora⁽⁷⁶⁾.

Otros efectos adversos potenciales incluyen los trastornos del sueño, pubertad precoz, embarazos no deseados, aunque de nuevo no se han visto en la clínica, mientras que el potencial efecto teratógico en humanos no ha sido estudiado.

En la mayoría de los casos se ha objetivado una pérdida de peso en los primeros meses de tratamiento que se estabilizó posteriormente. En pacientes con lipodistrofias generalizadas esta pérdida se produjo a expensas de la masa libre de grasa, y probablemente esté relacionada con la reducción de la hepatomegalia (y en nuestra experiencia con una reducción de los depósitos lipídicos musculares). En los casos de lipodistrofia parcial familiar la pérdida de peso se produjo a expensas de la masa grasa.

CONCLUSIONES

El tratamiento con leptina recombinante humana está reservado a día de hoy a pacientes con formas infrecuentes de lipodistrofias generalizadas, habiendo sido ya autorizado por la FDA y por Japón. Es de esperar que en los próximos meses la Agencia Europea del Medicamento autorice su uso. En Europa, no obstante, se pueden seguir tratando a estos pacientes mediante la fórmula del uso compasivo previa autorización por las autoridades sanitarias correspondientes. El uso de esta hormona en estas raras enfermedades ha demostrado ser eficaz en el control de las complicaciones metabólicas, lipídicas y hepáticas. Otras indicaciones como el déficit congénito de leptina o el síndrome de Rabson-Mendenhall también están sujetas al uso compasivo pero no existen programas de pacientes seleccionados como es el caso de las lipodistrofias raras. Es de esperar que se amplíen los ensayos clínicos en pacientes con lipodistrofia parcial familiar, con lipodistrofia asociada al SIDA o en la amenorrea hipotalámica para establecer de forma científica sus indicaciones reales.

Parece plausible que se inicien ensayos clínicos que exploren los posibles efectos beneficiosos en la enfermedad de Alzheimer o la diabetes tipo 1. En el caso de la obesidad común o la diabetes mellitus tipo 2 parece razonable deducir que su posible uso deberá ir asociado a otros fármacos, aprovechando efectos aditivos o sinérgicos.

REFERENCIAS

1. 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; 372:425–432.

2. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JC. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292–295.
3. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev*. 2013 ;34:377–412.
4. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903–908.
5. Guillin-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. *Med Clin (Barc.)*, 2014, en prensa.
6. Leibel RL. Molecular physiology of weight regulation in mice and humans. *Int J Obes*. 2008;32:S98 –S108.
7. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53: 319–336.
8. Leshan RL, Björnholm M, Münzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity* 2006; 14:208S–212S..
9. de Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity. *Minerva Medica* 2009;100:229 –236.
10. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005;366:74 – 85.
11. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89:991S– 997S.
12. Müller TD, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2009; 18: 117–129.

13. Walker CD, Naef L, d'Asti E, Long H, Xu Z, Moreau A, Azeddine B. Perinatal maternal fat intake affects metabolism and hippocampal function in the offspring: a potential role for leptin. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1144:189–202.
14. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav.* 2006;88:249–256.
15. Cohen MM Jr. Role of leptin in regulating appetite, neuroendocrine function, and bone remodeling. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:515–524.
16. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J.* 2006; 393:7–20.
17. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005;186: 457–465.
18. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568–1575.
19. Coya R, Martul P, Algorta J, Aniel-Quiroga MA, Busturia MA, Señaris R. Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21:27–32.
20. Mencarelli A, Distrutti E, Renga B, D'Amore C, Cipriani S, Palladino G, Donini A, Ricci P, Fiorucci S. Probiotics modulate intestinal expression of nuclear receptor and provide counter-regulatory signals to inflammation-driven adipose tissue activation. *PLoS One* 2011; 6:e229 – e278.
21. Lee Y, Yu X, Gonzales F, Mangelsdorf DJ, Wang MY, Richardson C, Witters LA, Unger RH. PPAR-gamma is necessary for the lipopenic action of hyperleptinemia on white adipose and liver tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:11848–11853.
22. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S152–S158.
23. Gallardo N, Bonzón-Kulichenko E, Fernández-Agulló T, Moltó E, Gómez-Alonso S, Blanco P, Carrascosa JM, Ros M, Andrés A. Tissue-specific effects of central leptin on the expression of genes involved in lipid metabolism in liver and white adipose tissue. *Endocrinology* 2007;148:5604–5610.
24. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213–5.
25. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:879 – 884.
26. Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M, DePaoli AM, Lawrence E, O'Rahilly S, Trussell RA. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4821–4826.
27. Paz-Filho G, Mastronardi C, Delibasi T, Wong ML, Licinio J. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010; 54:690 – 697.
28. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110(8):1093–103.
29. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss RM, Veldhuis JD, Wagner AJ, DePaoli AM, McCann SM, Wong ML. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4531–6.
30. Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3313–25.
31. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2395.
32. Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2010; 16:324–333.

33. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010;53:27–35.
34. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, Garg A. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 785–792.
35. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 2002;346:570–578.
36. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109:1345–1350.
37. Ebihara K, Masuzaki H, Nakao K. Long-term leptin replacement therapy for lipoatrophic diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:615–616.
38. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005;54: 1994–2002.
39. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, DePaoli AM, Fukushima M, Nakao K. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:532–541.
40. Eberting CLD, Javor E, Gorden P, Turner ML, Cowen EW. Insulin resistance, acanthosis nigricans, and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:341–4.
41. Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, Sebag G, Leka S, Polak M, Tubiana-Rufi N, Lacombe D, de Kerdanet M, Huet F, Robert JJ, Chevenne D, Gressens P, Lévy-Marchal C. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 1083–1091.
42. Araújo-Vilar D, Loidi L, Domínguez F, Cabezas-Cerrato J. Phenotypic gender differences in subjects with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) due to a nuclear lamin A/C R482W mutation. *Horm Metab Res*. 2003;35:29–35.
43. Guettier JM, Park JY, Cochran EK, Poitou C, Basdevant A, Meier M, Clément K, Magré J, Gorden P. Leptin therapy for partial lipodystrophy linked to a PPAR- γ mutation. *Clinical Endocrinology* 2008; 68: 547–554.
44. Araújo-Vilar D, Giovanna Lattanzi, Blanca González-Méndez, Ana Teresa Costa-Freitas, Daniel Prieto, Marta Columbaro, Elisabetta Mattioli, Berta Victoria, Noelia Martínez-Sánchez, Alia Ramazanov, Máximo Fraga, Andrés Beiras, Jerónimo Forteza, Lourdes Domínguez-Gerpe, Carlos Calvo, Joaquín Lado-Abeal. Site-dependent differences in both prelamina A and adipogenic genes in subcutaneous adipose tissue of patients with type 2 familial partial lipodystrophy. *J Medical Genetics* 2009, 46: 40–8.
45. Mantzoros CS. W(h)ither metreleptin for lipodystrophy and the metabolic syndrome? *Endocr Pract*. 2010;29: 1–18.
46. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, patho-physiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1961–1976.
47. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2005;40: 1837–1845.
48. Magkos F, Mantzoros CS. Body fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: novel insights into patho- physiology and emerging opportunities for treatment. *Metab Clin Exp*. 2011;60:749–753.
49. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005; 352:448–462.
50. Lee JH, Chan JL, Sourlas E, Raptopoulos V, Mantzoros CS. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipoatrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2605–2611.

51. Mulligan K, Khatami H, Schwarz JM, Sakkas GK, DePaoli AM, Tai VW, Wen MJ, Lee GA, Grunfeld C, Schambelan M. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy and hypoleptinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1137–1144.
52. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:472– 477.
53. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;140:786–794.
54. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382(6588):250–2.
55. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006;14(Suppl 5):242S– 249S.
56. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351:987–997.
57. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, Arampatzis KM, Gao C, Koniaris A, Mantzoros CS. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism.* 2011;60:1211–1221.
58. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998;139:4652–62.
59. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E827–32.
60. Kiess W, Anil M, Blum WF, Englär P, Juul A, Attanasio A, Dötsch J, Rascher W. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:501–509.
61. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahrén B. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol.* 1998;274:1482– 1491.
62. Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, Tsuruta Y, Oka K, Noguchi H, Okamoto K, Sakino H, Teshima Y, Okeda T, Sakata T. Chronic central leptin infusion restores hyperglycemia independent of food intake and insulin level in streptozotocin-induced diabetic rats. *FASEB J.* 2002;16:509–518.
63. Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Charron MJ, Newgard CB, Unger RH. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:4813– 4819.
64. Fujikawa T, Chuang JC, Sakata I, Ramadori G, Coppari R. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:17391–17396.
65. Oral EA. Leptin for type 1 diabetes: coming onto stage to be (or not?). *Pediatr Diabetes* 2011;13:68–73.
66. Park JY, Chong AY, Cochran EK, Kleiner DE, Haller MJ, Schatz DA, Gorden P. Type 1 diabetes associated with acquired generalized lipodystrophy and insulin resistance: the effect of long-term leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 26–31.
67. Ren D, Li M, Duan C, Rui L. Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab.* 2005; 2:95–104.
68. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKK β /NF- β B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008; 135: 61–73.
69. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab.* 2009; 9: 35–51.
70. Moon HS, Matarese G, Brennan AM, Chamberland JP, Liu X, Fiorenza CG, Mylvaganam GH, Abanni L, Carbone F, Williams CJ, De Paoli AM, Schneider BE, Mantzoros CS. Efficacy of metreleptin in obese patients with type 2 diabetes: cellular and molecular pathways underlying leptin tolerance. *Diabetes* 2011;60: 1647–1656.

71. Harris RB, Mitchell TD, Hebert S. Leptin-induced changes in body composition in high fat-fed mice. *Exp Biol Med* 2003; 228:24–32.
72. Buettner R, Newgard CB, Rhodes CJ, O'Doherty RM. Correction of diet-induced hyperglycemia, hyperinsulinemia, and skeletal muscle insulin resistance by moderate hyperleptinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278:563–569.
73. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 4003–4009.
74. Mittendorfer B, Horowitz JF, DePaoli AM, McCamish MA, Patterson BW, Klein S. Recombinant human leptin treatment does not improve insulin action in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011;60:1474–1477.
75. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E, Leibel RL. Low dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005; 115:3579–3586.
76. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, Koda JE, Weyer C. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity* 2009;17: 1736–1743.
77. Brown RJ, Cochran E, Gorden P. Metreleptin Improves Blood Glucose in Patients With Insulin Receptor Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1749–E1756.
78. Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, Hirata M, Miyamoto L, Miyanaga F, Hige H, Aotani D, Fujisawa T, Masuzaki H, Hosoda K, Nakao K. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia* 2009;52: 675–683.
79. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Haq AK, Maratos-Flier E, Neel BG, Schwartz MW, Myers MG Jr. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003;421:856–859.
80. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45:50.
81. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36:403–409.
82. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005; 41: 753–760.
83. Bouret SG. Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res*. 2010; 1350:2–9.
84. Johnston JM, J Greco SJ, Hamzelou A, Ashford JW, Tezapsidis N. Repositioning leptin as a therapy for Alzheimer's disease. *Therapy* 2011; 8: 481–490.
85. Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, Wong ML, Licinio J. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2851–4.
86. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. *Int. J. Clin. Pract*. 2010; 64:1808–1812.
87. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis *in vivo* and *in vitro*. *J. Biol. Chem*. 2008; 283:18238–18247.
88. Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2001; 12:167–170.
89. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K; Health ABC study. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the Health ABC study. *Neurobiol. Aging*. 2009; 30: 1483–1489.
90. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, Rouvenoff R, Auerbach S, DeCarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA* 2009; 302:2565–2572.
91. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related

- leptin regulates Alzheimer's A β . *FASEB J.* 2004; 18:1870–1878.
92. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2009; 380:98–104.
 93. Tezapsidis N, Johnston JM, Smith MA, Ashford JW, Casadesus G, Robakis NK, Wolozin B, Perry G, Zhu X, Greco SJ, Sarkar S. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 16:731–740.
 94. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, Victoria B, Ruiz-Riquelme A, Rábano A, Loidi L, Beiras A, González-Méndez B, Ramos A, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, Garrido-Pumar M, Aguiar P, Ruibal A, Requena JR, Araújo-Vilar D. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet.* 2013; 50: 401-9.
 95. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010 ; 31: 377–393.
 96. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197–207.
 97. Hamrick MW. Leptin and Bone: A Consensus Emerging? *BoneKey-Osteovision* 2007;4:99–107
 98. Hoemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 599–604.
 99. Jurimae J, Jurimae T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 618–23.
 100. Suzuki A, Okamoto S, Lee S, Saito K, Shiuchi T, Minokoshi Y. Leptin stimulates fatty acid oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression in mouse C2C12 myoblasts by changing the subcellular localization of the $\alpha 2$ form of AMP-activated protein kinase. *Mol Cell Biol.* 2007;27:4317– 4327.
 101. Saha AK, Xu XJ, Balon TW, Brandon A, Kraegen EW, Ruderman NB. Insulin resistance due to nutrient excess: Is it a consequence of AMPK downregulation? *Cell Cycle.* 2011;10: 3447–3451.
 102. Kohan AB, Talukdar I, Walsh CM, Salati LM. A role for AMPK in the inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 388:117–121.
 103. Vadier C, Gautier JF, Vigouroux C. Therapeutic use of recombinant methionyl human leptin. *Biochimie* 2012; 94: 2116e2125.
 104. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415:339 –343.
 105. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005;15;174:3137– 3142.
 106. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3686 –3695.
 107. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes.* 2002; 51:1356 –1361.
- Financiación:** Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Consellería de Industria de la Xunta de Galicia (10PXIB208013PR) y por la Asociación de Familiares y Afectados de Lipodistrofia (AELIP).
- Conflicto de intereses:** El autor ha recibido honorarios de Bristol-Myers-Squibb en concepto de asesoría científica.