

Corelația dintre leptină și obezitate în menopauză

Correlation between leptin and obesity in menopause

Anisie Năsălean*, Camelia Gliga

Clinica de Endocrinologie Tîrgu Mureș

Rezumat

Leptina joacă un rol important în controlul greutateii corporale semnalizând sistemul nervos central (SNC) asupra țesutului adipos. Această proteină este produsă în special la nivelul adipocitului și indică statusul nutrițional. Leptina este formată din 167 aminoacizi, are structură similară cu cea a cytokinelor. Nivelul leptinei se corelează cu țesutul adipos total și indicele de masă corporală.

Leptinei i se atribuie un rol important în modularea activității insulinei și a expresiei genice a numeroase enzime cheie în metabolismul lipidic și glucidic.

Ținând cont de mecanismele moleculare și căile metabolice prin care leptina intervine în patogeneza obezității și a complicațiilor asociate, ne-am propus studierea relației dintre leptină și indexul de masă corporală, dispoziția adipoasă, hormonii sexuali (estradiol și testosteron), la femei în menopauză.

Cercetările noastre au confirmat valori semnificativ crescute ale leptinei în cazul pacientelor obeze, comparativ cu cele normoponderale, indicând existența unui mecanism de rezistență la leptină.

Cuvinte cheie: leptina, menopauză, obezitate, indicele de masă corporală.

Abstract

Leptin plays an important role in the control of body weight, signaling to the Central Nervous System the amount of body fat. This protein is mainly produced by adipocytes and indicates the nutritional status. Leptin contains 167 amino acids, has structural similarities with the cytokines. Leptin levels are positively correlated with total body fat mass and body mass index.

Leptin is considered to have an important role in modulation of the insuline activity and in the genic expression of many key enzymes of the lipidic and glucidic metabolism.

With regards to the molecular mechanisms and metabolic pathways whereby leptin is involved in the pathogenesis of obesity and its metabolic complications, the aim of the present study was to evaluate the relation between leptin levels, body mass index, fat distribution, sex hormones (estradiol and testosterone) in menopausal women.

Our study confirms that obese women have significantly higher leptin levels than normal weight women, suggesting that most obese persons are insensitive to endogenous leptin production.

Key words: leptin, menopause, obesity, body mass index.

* **Adresa de corespondență:** Anisie Năsălean: Clinica de Endocrinologie Tg. Mureș, Str. Gh. Marinescu nr.38
Telefon: 0265.217274 (Clinica de Endocrinologie Tg. Mureș), Telefon mobil :0721850936

Introducere

Leptina este un hormon peptidic codificat de gena obezității (ob) și produs în principal de adipocite, reprezentând unul dintre produșii secreției endocrine adipocitare, cu structură asemănătoare citokinelor^{1,2}. Rolul său fiziologic este de inhibare a ingestiei alimentare și de stimulare a cheltuielilor energetice: creșterea producției de leptină duce la scăderea apetitului și creșterea termogenezei; scăderea masei adipoașe determină creșterea apetitului, mediat de către neuropeptidul Y (NPY), scăderea termogenezei, aport alimentar crescut și refacerea masei corporale. Rezistența hipotalamică la leptină, presupusă în obezitatea umană, crește permanent apetitul până la atingerea unei mase corporale exagerate, cu producerea exagerată de leptină.

În 1994, grupul Friedman a raportat clonarea genei obezității (ob), responsabilă pentru fenotipul obezității, diabet și insulinorezistență la șoarecii ob/ob¹⁷. Leptina intervine în metabolismul lipidic și glucidic¹¹, diferențierea celulelor hematopoietice, în reglarea funcției imune, modulează producția de citokine⁵.

Leptina este o proteină formată din 167 aminoacizi, are o structură similară cu cea a citokinelor, lungime de 16 kDa; 84% din secvența aminoacizilor este identică la om și șoareci¹⁷. Denumirea provine de la cuvântul grecesc, *leptos* care înseamnă slab. Este sintetizată și secretată la nivelul adipocitului. La om expresia genei ob este crescută în țesutul adipos¹⁶. Sinteza se produce numai în adipocitul matur, nu și în preadipocit, de unde se sugerează că expresarea genei ob se produce în timpul procesului de diferențiere și maturare adipocitară. Studii recente au confirmat sinteza și secreția leptinei și în placentă, ovar, mușchiul scheletic, stomac, hipofiză, ficat^{12,17}.

Obezitatea umană are etiopatogenie diferită de modelul experimental, șoarecele ob/ob. Se consideră că obezitatea umană s-ar datora unei rezistențe hipotalamice la acțiunea inhibi-

toare a leptinei, ce poate fi genetică¹³ sau dobândită. Unele date demonstrează că transportul leptinei în lichidul cefalorahidian (LCR) la nivelul plexurilor coroide este redus la obezi, rezultând astfel nivele scăzute ale leptinei hipotalamice¹⁴. S-ar părea că există, totuși, un transport pasiv prin difuziune, ceea ce ar deschide posibilități terapeutice în obezitate prin administrarea unor doze suprafizice de leptină. Concentrațiile leptinei disproporționate de scăzute în LCR-ul obezilor reflectă un grad de rezistență la leptină^{2,14}.

Factorii modulatori ai secreției leptinei sunt insulina, glucocorticoizii și hormonii sexuali^{1,10}, citokine proinflamatorii⁵ (TNF- α și interleukina-1).

Aportul glucidic acționează asupra reglării leptinei ca un stimul imediat. Postul induce o scădere a nivelelor de leptină, iar revenirea la o alimentație hipercalorică cu creșterea masei corporale, crește leptina serică.

Obiective. Ținând cont de mecanismele moleculare și căile metabolice prin care leptina intervine în patogeneza obezității și a complicațiilor asociate, ne-am propus studierea relației dintre leptină și indexul de masă corporală, dispoziția adipozității, principalii hormoni sexuali (estradiol și testosteron), la femei aflate în menopauză.

Material și metodă

S-au studiat un număr de 131 paciente aflate în menopauză naturală, în primii 5 ani menopauzali, perioadă ce corespunde cu „fereastra de oportunitate” (50-55 ani), când se consideră că endoteliul vascular este încă intact, nefiind constituită placa de aterom, iar tratamentul de substituție hormonală ar aduce avantaje. Pacientele au fost selecționate de la început în 5 grupe în funcție de indexul de masă corporală (după criteriile OMS) în: normoponderale, supraponderale, obeze gradul I,II și III. Indicele de masă corporală (IMC) s-a calculat ca raportul dintre greutatea corporală exprimată

în kilograme și valoarea înălțimii în metri la pătrat.

În funcție de raportul talie/șold, lotul de paciente au fost împărțite în două grupe: ginoide și androide. Media vârstei pacientelor din lot a fost de 51,5 ani ce corespunde cu media de vârstă a intrării în menopauză a femeilor de la noi din țară. La toate pacientele s-au efectuat dozări de leptină, estradiol și testosteron liber seric. Acestea s-au determinat prin metoda ELISA (enzime-linked-immunosorbent assay), kit: Leptin (Sandwich) ELISA EIA-2395, estradiol: Estradiol ELISA EIA-2693, testosteron: Testosteron ELISA EIA -1559.

Criteriile de excludere din lot. Au fost excluse din lot pacientele cu: menopauză precoce, menopauză tardivă, menopauză chirurgicală, panhipopituitarism, deficit de hormon de creștere, adenoame hipofizare secretante și nesecretante, disfuncții tiroidiene, sindroame de virilizare premenopauzale, paciente cu terapie de substituție hormonală (THS), insuficiențe ovariene primare, hipercorticisme cunoscute și tratate anterior, inclusiv cele iatrogen, boli genetice cunoscute la persoane care au din copilărie obezitate, obezități extreme cu IMC peste 50 kg/m², lipodistrofii, diabetul zaharat tip 1 descoperit în copilărie sau vârsta adultă, boli psihice severe, hepatopatii cronice, insuficiența renală cronică, terapii medicamentoase cu potențial obezogen, ale căror motivație este menționată în studiu, neoplazii ce însoțesc obezitatea sub tratament.

Analiza statistică a datelor. Prezentarea rezultatelor s-a făcut utilizând atât tehnici ale statisticii descriptive cât și ale statisticii inferențiale. Testele statistice folosite au fost: testul de normalitate Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, Bartlett, testul Chi pătrat, folosindu-se ca prag de semnificație $\alpha = 0,05$; testul Fisher, testul t Student nepereche cu două capete cu prag de semnificație $\alpha = 0,05$ (pentru evaluarea lotului, precum și pentru compararea de medii). Toate analizele statistice au fost realizate cu ajutorul utilitarului EpiInfo, software gratuit pus la dispoziție de CDC Atlanta, și versiunea

demo a utilitarului GraphPad. Interpretarea rezultatelor statistice a inclus evaluarea valorii p returnată prin aplicarea testului de inferență. Am stabilit că există semnificație statistică dacă $p < 0,05$.

Rezultate

Nivelele leptinei la tot lotul. Valorile normale au fost considerate între: 4-25 ng/ml; valorile întregului lot au fost cuprinse între: 1,7-92,04 ng/ml, media valorilor leptinei întregului lot a fost de: 32,67 ng/ml, iar valoarea mediană a fost de: 30,40 ng/ml. Valoarea medie a leptinei este foarte aproape de valoarea mediană a lotului. Valorile leptinei serice de peste 25 ng/ml au fost considerate valori crescute. Cele mai multe paciente din lot au valori ale leptinei peste limita superioară a normalului. Valoarea de 25 ng/ml a leptinei a fost luată ca și valoare prag pentru lotul studiat.

Rezultatele arată o diferență semnificativă de 7,669 ng/ml între valoarea medie a leptinei serice la tot lotul și valoarea limitei superioare a leptinei: $p < 0,0001$ (interval de confidență 95%: 29,09-36,25 ng/ml). Două paciente au prezentat valori sub limita inferioară a valorilor leptinei.

Relația între indicele de masă corporală (IMC) și leptină. Studiind relația dintre nivelele serice de leptină și indexul de masă corporală am observat că un număr de 76 de paciente, reprezentând paciente supraponderale și obeze, au prezentat valori crescute de leptină, peste limita superioară a normalului (Figura 1).

Nivelele serice ale leptinei la normoponderale se mențin în limite normale sau chiar scăzute. Valorile minime sunt de 1,7 ng/ml iar cele medii de 8,9 ng/ml. Media valorilor leptinei la acest grup este mult sub limita limita valorii superioare a leptinei.

Nivelele leptinei la obeze gr. I, II, III

a) **Nivelele serice ale leptinei la paciente cu obezitate gradul I.** Limitele valorilor leptinei la pacientele cu obezitate de gradul I au

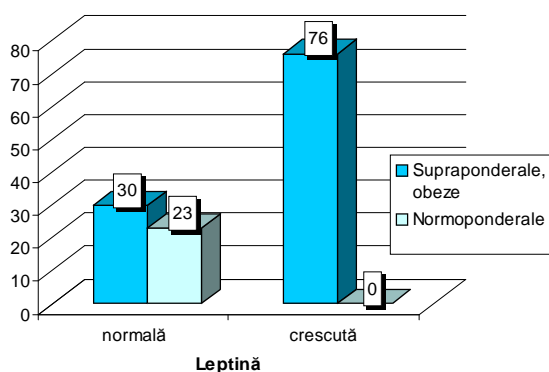


Figura 1. Relația între IMC și leptină. Repartiția pe cazuri

foșt cuprinse între 17,90-60,20 ng/ml. Valorile medii, de 33,70 ng/ml, ale acestui grup sunt peste limita superioară a normalului: IC95%: 29,43-37,53 ng/ml. Există o diferență semnificativă pozitivă între valoarea limitei superioare a leptinei și valorile medii ale acestui grup: $p < 0,0002$. Valorile leptinei serice la acest grup sunt crescute semnificativ.

b) Nivelele serice ale leptinei la paciențe cu obezitate gradul II. Din cele 25 de paciențe cu obezitate de gradul II, media valorilor leptinei a fost de 42,57 ng/ml, peste limita superioară a normalului, iar mediana de 43,57 ng/ml. Valorile concentrației serice a leptinei la aceste paciențe s-au situat toate peste valoarea normală, cu o valoare minimă de 28,50 ng/ml și maximă de 54,68 ng/ml: IC95%: 39,60-45,55 ng/ml. Am constatat o diferență înalt semnificativă între valorile medii ale leptinei și valoarea limitei superioare a leptinei: $p < 0,0001$.

c) Nivelele serice ale leptinei la paciențe cu obezitate gradul III. La paciențele cu obezitate de gradul III valorile leptinei sunt cele mai crescute, cu valori minime de 40,60 ng/ml și maxime de până la 92,04 ng/ml. Valorile leptinei sunt crescute la toate paciențele obeze, dar cele mai crescute valori le-am constatat la paciențele cu cel mai înalt grad de obezitate. Valori medii au fost de 63,97 ng/ml cu o diferență față de limita superioară a normalului de 38,97 ng/ml. $p < 0,0001$ (IC:95% : 58,28-69,66 ng/ml).

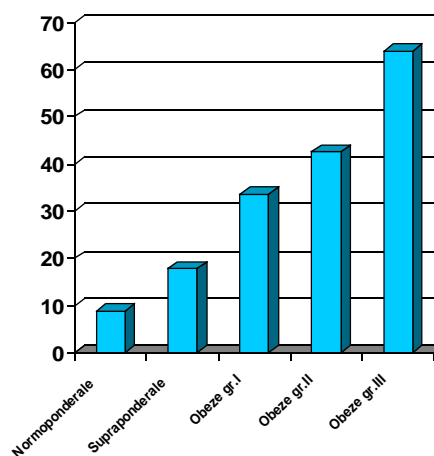


Figura 2. Valorile medii ale leptinei în funcție de IMC

Nivelele medii ale leptinei în funcție de IMC. Cea mai evidentă corelație între leptină și IMC este la nivelul valorilor medii de leptină (Figura 2).

După cum se observă din grafic valorile medii ale leptinei cresc cu creșterea IMC; cea mai mare valoare am găsit-o la paciențele cu obezitate de gr. III.

Diferența între nivelele leptinei la normoponderale, supraponderale și obeze

S-au comparat valorile serice ale leptinei de la paciențele supraponderale și obeze cu cele normoponderale, considerate ca și grup martor.

a) Diferența între nivelele leptinei la paciențele normoponderale și supraponderale

Valoarea medie a leptinei la supraponderale a fost de 17,82 ng/ml, superioară valorii medii a leptinei la paciențele normoponderale (8,910 ng/ml). Există o diferență semnificativă între nivelele leptinei la supraponderale și normoponderale: $p < 0,0001$ (IC95%: 5,078-12,74 ng/ml).

b) Diferența între nivelele leptinei la paciențele normoponderale și obeze de gradul I

Media valorilor leptinei la aceste paciențe este de 33,48ng/ml, peste limita superioară a normalului. Diferența între valorile medii ale leptinei la paciențele obeze gr.I și normoponde-

rale a fost de 24,57ng/ml. Media valorilor leptinei la pacientele cu obezitate gr.I comparativ cu normoponderale sunt mult crescute: $p < 0,0001$ (IC95%: 20,13-29,02 ng/ml).

c) Diferența între nivelele leptinei la pacientele normoponderale și obeze de gradul II

Media valorilor leptinei acestor pacienți a fost de 42,57 ng/ml superioară mediei valorilor leptinei pacienților cu obezitate de gradul I și mult mai crescute decât valorile celor normoponderale. Diferența între valorile medii ale leptinei la obeze gr. II și normoponderale a fost de 33,66 ng/ml: $p < 0,0001$ (IC95%: 37,17-30,16ng/ml).

d) Diferența între nivelele leptinei la pacientele normoponderale și obeze de gradul III

Valorile leptinei la pacientele cu obezitate de gradul III au fost cele mai crescute din lot cu o medie de 63,97ng/ml, cu o diferență față de valorile medii la normoponderale de 55,06 ng/ml, diferență care este foarte semnificativă: $p < 0,0001$ (IC95%: 61,02-49,10 ng/ml).

Diferența între nivelele leptinei la paciente ginoide și androide

Am constatat cele mai mari valori ale leptinei la pacientele supraponderale tip android, neexistând o diferență semnificativă între valorile leptinei la pacientele de tip ginoid și android. Există o diferență semnificativă între valorile leptinei la pacientele obeze, în sensul creșterii valorilor leptinei la cele cu distribuție androidă a adipozității: $p < 0,01$.

Corelația dintre nivelele estradiolului (E2) și leptină este semnificativă: coeficient de corelație $r^2 = 0,95$. Valorile estradiolului la toate pacientele din lot s-au situat la valori menopauzale: < 60 pg/ml ($p < 0,0001$, IC95%: 13,06-17,32 pg/ml). Deși toate pacientele lotului au valori ale estradiolului de menopauză, comparate între ele nivelele de estradiol sunt mult mai crescute la pacientele obeze: $p = 0,0117$.

Corelația dintre testosteron și leptină este semnificativă: coeficient de corelație $r^2 = 0,96$. Valorile testosteronului au fost considerate normale la valori premenopauzale (cu-

pinse între 0,1-0,9 ng/ml), valori peste limita superioară au fost considerate crescute. La pacientele obeze nivelul de testosteron este mai crescut decât la cele normoponderale: $p < 0,0001$ și mai crescut la cele cu obezitate androidă: $p < 0,0001$.

Corelația dintre nivelele E2, testosteron și leptină este semnificativă: coeficientul de corelație $r^2 = 0,96$.

Discuții

Nivelele leptinei la lotul total, în funcție de IMC și tipul de adipozitate

După unii autori efectele hormonilor sexuali, în special androgenii, pot contribui la rezistența la leptină a receptorilor leptinei⁶, ipoteză care corespunde și cu rezultatele studiului nostru. Nivelele leptinei serice se corelează pozitiv cu adipozitatea corporală. La majoritatea obezilor nivelele serice ale leptinei sunt crescute.

Există o relație liniară între creșterea IMC și creșterea nivelelor serice bazale ale leptinei. Această observație sugerează că există o rezistență funcțională la hormon¹⁶. Ipotetic ar fi: alterarea transportorului leptinic în SNC, dereglări ale expresării receptorilor leptinici, ale semnalului intracelular, ale legării leptinei de receptor sau interferența cu mecanismele neuroendocrine de control ale aportului alimentar⁴.

În studiul nostru am constatat o diferență semnificativă între nivelele medii ale leptinei întregului lot și valoarea limitei superioare a normalului leptinei. Ținând cont de faptul că cele mai multe paciente ale lotului sunt obeze și au valori crescute de leptină peste limita superioară, media valorilor lotului se situează mult peste limita superioară a valorilor normale ale leptinei.

Cercetările noastre au confirmat creșterea semnificativă a nivelelor leptinei cu creșterea IMC; rezultate care sunt în concordanță cu a altor cercetători citați în literatura de specialitate: Castracane V.D, Kraemer G.R. et al³, publi-

că rezultate asemănătoare cu ale noastre în anul 2006, de asemenea Gorden P. Gavrilova O.⁷, Dhillou H., Zigman I.M. et al⁵. În tipul android de obezitate am obținut corelația cea mai semnificativă dintre masa corporală și nivelele de leptină. Aceasta se explică prin creșterea androgenilor în menopauză, care conduc la rezistența la leptină.

Relația între estradiol (E2) și leptină.

În mod normal estrogenii cresc nivelele leptinei^{3,10,15}. La lotul în studiu valorile estradiolului, se încadrează în valori menopauzale: < 60,0pg/ml. În mod normal, premenopauzal, sinteza leptinei este mai mare în țesutul adipos subcutanat; mRNA-ul leptinei este mai bine reprezentat în țesutul abdominal subcutanat decât în cel intraabdominal. Este posibil ca leptina să joace un rol în determinismul distribuției regionale a rezervelor adipoase. La menopauză, se așteaptă o scădere a leptinei serice deoarece estrogenii sunt scăzuți¹⁵. Acest lucru nu se întâmplă chiar așa. La pacientele obeze nivelurile leptinei sunt influențate, în sensul creșterii lor, de testosteronul crescut, care la rândul lui poate influența creșterea estradiolului seric. Deoarece sursa ovariană de estradiol încetează, principala sursă de estradiol în menopauză este din țesutul adipos în urma transformării androgenilor prin aromatizare în estrogeni (estradiol). Estradiolul seric este mai crescut la pacientele obeze (deși sunt la valori de menopauză) comparativ cu cele normoponderale, deoarece având masa adipocitară mai mare există posibilitatea aromatizării crescute a androgenilor în estrogeni. Estradiolul poate proveni direct din testosteron prin aromatizare. Castracane V. Daniel, Kraemer Ginger R. et al³ au obținut rezultate asemănătoare publicate recent.

Relația între testosteron și leptină. Nivelele leptinei au fost crescute la toate pacientele obeze. Peste jumătate din aceste paciente aveau și valori ale testosteronului crescute peste limita valorilor premenopauzale⁶. Nivelele leptinei se corelează semnificativ pozitiv cu nivelele serice de testosteron. În mod normal o dată

cu intrarea în menopauză androgenii nu scad atât de rapid ca și estrogenii. Ei urmează o curbă mai lentă de scădere a valorilor serice; practic valorile androgenilor se mențin la valori premenopauzale. Cu toate acestea un număr mare de paciente au valori ale testosteronului peste aceste limite premenopauzale. Sursa principală a testosteronului în menopauză provine din ovar, la nivelul stromei și celulelor tecale ovariene, în urma stimulării LH-ului (hormonului luteotrop), care este crescut în primii ani după menopauză.

Creșterea testosteronului poate explica creșterea în greutate, la unele femei, o dată cu instalarea menopauzei și tendința spre centralizarea grăsimii corporale. Cu cât testosteronul este mai crescut, aceste paciente au tendința spre tipul android de dispunerea a adipozității. Cele mai multe paciente cu valori crescute ale testosteronului au și nivele de leptină mai crescute, ceea ce arată o strânsă legătură între acestea. Hiperandrogenia postmenopauzală duce la creșterea leptinei⁶ și deci la rezistența la leptină. Datele obținute de noi arată că creșterea testosteronului se corelează cel mai bine cu creșterea valorilor leptinei, și credem ca și în datele susținute din literatură^{6,8,10}, că la pacientele cu hiperandrogenie și obezitate, rezistența la leptină este dată de hiperandrogenie.

Relația între E2, testosteron și leptină.

Rezultatele din literatură arată că există o puternică corelație între E2, testosteron și leptină^{3,6}. Creșterea estradiolului este dată de o masă adiposă mai mare, unde aromatizarea androgenilor în estrogeni este mai crescută. În urma rezultatelor studiului nostru am ajuns la concluzia că cu cât masa adiposă este mai crescută cu atât nivelele leptinei sunt mai crescute, și sunt mai crescute în tipul android de obezitate. Aceste nivele crescute ale leptinei sunt legate de hiperandrogenie. Hiperandrogenia duce la rezistența la leptină. Androgenii pot contribui la rezistența la leptină a receptorilor leptinei. Leptina crește cu creșterea nivelurilor de testosteron, și în special în obezitatea androidă. Altfel

spus obezitatea și în special cea androidă contribuie la rezistența la leptină¹, deci la creșterea nivelului leptinei. O serie de mecanisme intervin în relația masă adiposă și leptină și în interrelația cu hormonii care acționează la acest nivel^{8,9}. Scăderea din masa corporală este una din primele indicații în tratamentul acestor pacienți cu hiperleptinemie în menopauză. Aceasta va determina o îmbunătățire a parametrilor metabolici și scăderea factorilor de risc cardiovasculari. Se interzice utilizarea terapiei hormonale de substituție menopauzală deoarece aceste pacienți asociază tulburări metabolice importante, iar riscul accidentelor cardio-și cerebrovasculare sunt crescute, crește riscul de tromboembolism. Dovezi recente în studii pe persoane cu obezitate arată că leptina este un mesager foarte important al funcției adipocitare. Descoperirea leptinei pare un progres în cunoașterea etiopatogeniei obezității, deși mecanismele homeostaziei energetice sunt mult mai complexe.

Concluzii

Cercetările clinice pe care le-am efectuat, au evidențiat valori semnificativ crescute ale leptinei în cazul pacientelor obeze, comparativ cu pacientele normoponderale, indicând un mecanism de rezistență la leptină.

Valorile leptinei cresc proporțional cu indicele de masă corporală. Cele mai crescute valori le-am constatat la pacientele cu obezitate de gradul III.

Cele mai crescute valori ale leptinei au fost la pacientele cu dispoziție androidă a masei adipocitare.

Creșterea valorilor leptinei s-a corelat pozitiv cu creșterea testosteronului și creșterea estradiolului.

Studierea corelației dintre leptină, masa adipocitară și hormonii sexuali poate ajuta la o mai bună înțelegere a mecanismelor etiopatogenice implicate în obezitatea de menopauză și a găsi noi alternative în tratamentul obezității.

Bibliografie

1. Ahima RS - Body fat, leptin and hypothalamic amenorrhea. -The New England Journal of Medicine, 2004; vol. 351 (10), 959-962.
2. Campfield Arthur L - Neurobiology of OB Protein (Leptin): edited by Ehud Ur, London, Karger-Neuroendocrinology of Leptin, 2000: 1-12.
3. Castracane VD, Kraemer GR et al.- Interrelationships of serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, adiposity, biochemical bone markers, and leptin in post-menopausal women - www.sciencedirect.com. *Maturitas* 53 (2006), 217-225.
4. Di Carlo C, Tomasselli GA et al.- Longitudinal evaluation of serum leptin and bone mineral density in early postmenopausal women.- *The Journal of The North American Menopause Society.*, May/June 2007; vol.14 (3), 269-276.
5. Dhillou H, Zigman IM et al.- Leptin directly activates SF-1 neurons in the VMH and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis- *Neuron*, 2006; 19: 191-203.
6. Foth D, Römer T - Postmenopausal hyperandrogenemia. (Android obesity, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus and Therapeutic consequences) - *Menopause and Andropause*, 2001; 159-165.
7. Gorden P, Gavrilova O - The clinical uses of leptin.- *Current Opinion in Pharmacology*. 2003, 3:655-659.
8. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W et al. - Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss-*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996; 12, 4406- 4413.
9. Kopelman PG - *Leptin- in Clinical Obesity-* edited by Kopelman Peter G.and Stock M.J.: London, Blackwell Science, 1998: 167-169.
10. Mann DR, Johnson AOK, Gimpel T, Castracane VD - Changes in circulating leptin, leptin receptor and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans-*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*: 2003; 88: 3339-3345.
11. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S -Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women- *European Journal of Endocrinology* 2002;147:173-180.
12. Milewicz A, Bidziriska B, Mikulski E et al.- Influence of obesity and menopausal status on serum

leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels - *Gynecological Endocrinology*, 2000, (14): 196-203.

13. Paracchini V, Pedotti P and Taioli E - Genetics of Leptin and Obesity - *American Journal of Epidemiology*, 2005: 162(2):101-114.

14. Parello M, Stuart RC, Nillmi EA - The role of intracerebroventricular administration of leptin in the stimulation of prothyrotropin releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus - *Endocrinology*, 2006; 3296-3306.

15. Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M - Changes of leptin in menopause - *Minerva Ginecologica*, 2001, 53 (3):193-8.

16. Wauters M., Considine RV, Van Gaal LF - Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator - *European Journal of Endocrinology*, 2000: 143, 293-302.

17. Widdowson PS, Wilding John PH - *Leptin*, - edited by Ehud Ur, London, Karger - *Neuroendocrinology of Leptin*, 2000: 77-86.