

## Actualizaciones

### Lipodistrofia y alteraciones del ciclo menstrual

#### *Lipodystrophy and menstrual function*

Dra. Carla Musso

Unidad Asistencial Dr. C. Milstein

E-mail: mussocar@botmail.com - Av. Callao 1502 #4 (1024) CABA

#### Resumen

Las lipodistrofias son un grupo de desórdenes genéticos o adquiridos que se caracterizan por la pérdida de grasa corporal y acumulación ectópica de grasa subcutánea y visceral. Las lipodistrofias se asocian a complicaciones metabólicas que enfatizan la importancia del tejido adiposo como un órgano endocrino. La severidad de las complicaciones metabólicas y endocrinas, como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y amenorrea, se correlacionan con la cuantía de pérdida de tejido adiposo. La sustitución con la metionil leptina humana recombinante (r-metHuLeptin) mejora la insulinosensibilidad, así como también las funciones neuroendocrinas, como la pulsatilidad de la hormona luteinizante (LH).

**Palabras clave:** leptina, lipodistrofia, amenorrea.

#### Abstract

*Lipodystrophies are a group of genetic or acquired disorders that are characterized by varying degrees of body fat loss and in some instances ectopic localized accumulation of subcutaneous and visceral fat. Lipodystrophies are often linked with profound metabolic complications that emphasize the significance of adipose tissue as an endocrine organ. Metabolic and endocrine complications as diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis and amenorrhea are determinate by the extension of fat loss. Substitution therapy with r-metHuLeptin plays an important role in insulin sensitivity and also in neuroendocrine function as restoring LH pulsatility.*

**Key words:** leptin, lipodystrophy, amenorrhea.

#### Introducción

Las lipodistrofias son un grupo de enfermedades congénitas o adquiridas que se caracterizan por la pérdida del tejido adiposo, en forma parcial o total. En dicho tejido, considerado un órgano endocrino, son múltiples las adipocitoquinas liberadas que tienen diversas funciones. La leptina, hormona peptídica, es una de las adipocitoquinas cuya disminución o ausencia provoca trastornos metabólicos y hormonales severos, que afectan el eje neuroendocrino, como así también la regula-

ción del gasto energético y el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos (1).

La hipoleptinemia provoca, a nivel del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, disminución de liberación y de la pulsatilidad de gonadotropinas, con la consiguiente amenorrea (2).

El remplazo con r-metHuLeptin en estos pacientes restaura tanto las alteraciones endocrinas como metabólicas (3).

#### Lipodistrofia: clasificación y generalidades

La lipodistrofia es una enfermedad compleja, que puede ser tanto congénita o adquirida, caracterizada por pérdida de la grasa subcutánea, que puede ser total o parcial, con aumento de grasa visceral. Su aparición es común en matrimonios consanguíneos (4).

Se han hallado dos formas moleculares del síndrome de lipodistrofia congénita generalizada: el tipo 1 y el tipo 2. Algunos pacientes tienen formas moleculares aún no descriptas. La de tipo 1 se halló en el cromosoma 9q34 y es la mutación de un gen 1-acilglicerol-3 fosfato-0-aciltransferasa 2 (AGPAT2) que cataliza la reacción de acetilación durante la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos, especialmente a nivel de tejido adiposo subcutáneo. La de tipo 2 es una mutación en el gen seipin, que codifica una proteína cuya función estaría relacionada con la lipogénesis y diferenciación de los adipocitos. Está ubicado en el cromosoma 11q13 (1). Se han identificado otros 2 genes: caveolin-1 (CAV1), que interviene en la unión de ácidos grasos y lipogénesis, y el gen polimerasa 1 y factor liberador de transcripción (PTRF) involucrado en la biogénesis de las cavéolas o vesículas (5,6).

La lipodistrofia congénita parcial o de Dunnigan tiene características metabólicas similares, con mutaciones en el gen de la lámina A y C (LMNA), proteínas nucleares en las que mutaciones específicas provocan la apoptosis prematura de adipocitos (1).

Hasta aquí hemos descripto las formas más frecuentes de lipodistrofia congénita; el resto se describe en la **TABLA 1**.

Dentro de las lipodistrofias adquiridas, también se subdividen en generalizadas, parciales e inducidas por drogas.

Tipo	Gen mutado	Función del gen	Características clínicas
Lipodistrofia generalizada congénita o síndrome Berardinelli-Seip	AGPAT2	Cataliza la formación de ácido fosfatídico	Ausencia de tejido graso
	BSDL2 o Seipin	Regula la homeostasis lipídica	Ausencia de tejido graso Retraso mental Cardiomiopatía
	CAV1	Caveolin-1 unión y transporte de ácidos grasos	Ausencia de tejido graso Baja talla Resistencia vitamina D
	PTRF	Formación de vesículas, regula la expresión de caveolin-1 y 3	Ausencia de tejido graso Estenosis pilórica Cardiomiopatía
Lipodistrofia parcial congénita	LMNA (S. Dunnigan)	Lámina A y C son proteínas relacionadas con el citoesqueleto	Pérdida de tejido graso en extremidades y tronco
	PPARG	PPARG	
	AKT2	Relacionada con diferenciación del adipocito	Pérdida de tejido graso de extremidades
	PLIN 1	Perilipin-1 almacenar lípidos	Pérdida de tejido graso de extremidades

**TABLA 1.** Clasificación de lipodistrofias congénitas.

Tipo	Subtipo	Características clínicas
Lipodistrofia adquirida generalizada	Síndrome de Lawrence	Autoinmune Paniculitis con pérdida de tejido adiposo
Lipodistrofia adquirida parcial	Síndrome de Barraquer-Simons	Autoinmune Pérdida de tejido adiposo en cara, cuello, tronco y abdomen
Lipodistrofia en pacientes HIV+	Inducida por inhibidores de proteasa o NRTI*	Pérdida de tejido adiposo en cara, y extremidades, y depósito de tejido adiposo en abdomen
Lipodistrofia localizada	Inducida por otras drogas, por paniculitis	Pérdida de tejido adiposo en pequeñas áreas del cuerpo

\*Inhibidores nucleósidos transcriptasa reversa

**TABLA 2.** Clasificación de lipodistrofias adquiridas.

La lipodistrofia adquirida generalizada o síndrome de Lawrence aparece durante la niñez y se presenta con paniculitis en miembros inferiores o pared abdominal (1) (**TABLA 2**).

La más frecuente es la lipodistrofia adquirida en las personas infectadas por el virus HIV, que es provocada por las drogas antirretrovirales; los inhibidores de la proteasa (IP) son los responsables de las modificaciones significativas tanto físicas como metabólicas. Si bien todas las drogas antirretrovirales así como la infección por el virus HIV han sido descriptos como potenciales causas de lipodistrofia, los IP han provocado los cambios más rápidos y profundos (7). La insulinoresistencia,

siempre presente en los síndromes de lipodistrofia, estaría relacionada con el depósito de ácidos grasos libres y de triglicéridos tanto en tejido muscular como en la célula beta, desencadenando el estado de lipotoxicidad. Las adipocitoquinas presentes en el tejido adiposo (leptina, adiponectina) juegan un rol fundamental en el desarrollo de insulinoresistencia (8). Prueba de esto fue la experiencia de implantar tejido adiposo en ratones con lipodistrofia, en los que revirtieron los parámetros metabólicos alterados (9). La severidad de la insulinoresistencia se correlaciona con la mayor pérdida de tejido adiposo, razón por la que se considera a dicho tejido como un órgano endocrino trascendente.

La dislipidemia presente en estos pacientes se caracteriza por la hipertrigliceridemia que suele ser extrema, con alta incidencia de pancreatitis; esta sería secundaria a la falta de tejido adiposo, depósito fisiológico de los triglicéridos, así como también la ausencia de leptina, principal activador de la AMPK tanto a nivel hepático como en músculo esquelético, capaz de controlar la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos (B oxidación). La hipertrigliceridemia juega un rol importante en la génesis de la esteatosis hepática, esteatohepatitis y la cirrosis que caracteriza a estos pacientes (10,11).

La nefropatía es una patología muy frecuente en pacientes con lipodistrofia generalizada. Si bien en algunos casos se ha constatado que la nefropatía está relacionada con el mal control de la diabetes, se han hallado inesperadamente otros tipos de nefropatías, tales como glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulosclerosis focal y segmentaria (12).

Con los tratamientos disponibles implementados para las alteraciones metabólicas no se han alcanzado los objetivos. En el caso de la diabetes y la insulinoresistencia, con los hipoglucemiantes orales e insulinosensibilizadores (metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas), no se han logrado los niveles de HbA1c deseados. En cuanto a la insulina, ha sido necesario utilizar insulinas de alta concentración (U-500) (13) debido a las altas dosis requeridas. La terapéutica con fibratos para la hipertrigliceridemia tampoco ha logrado controlar los niveles extremadamente elevados que presentan en general estos pacientes.

La implementación del tratamiento en forma experimental en el contexto de un protocolo abierto con r-metHuLeptin ha logrado resultados satisfactorios en los niveles de glucemia y triglicéridos, así como también en la esteatosis hepática dado que ha revertido la esteatohepatitis y todos los parámetros que acompañan las alteraciones hepáticas del hígado graso. En el aspecto ginecológico, las pacientes han regularizado los ciclos menstruales (2, 10).

La estabilización de los parámetros metabólicos y hormonales se alcanzó en forma inmediata al implementar la terapéutica con leptina (2, 14,15).

### **Leptina: generalidades**

La leptina (del griego, *leptos*: 'delgado'), adipocitoquina conformada por 167 aminoácidos, codificada en el gen *ob* y segregada en el tejido adiposo, fue descubierta en 1994 (16). Se expresa en otros tejidos como placenta, glándula mamaria, testículo, ovario, endometrio, estómago, hipotálamo e hipófisis.

Se segrega en forma pulsátil, con ritmo circadiano, con niveles elevados a la mañana temprano y a la noche y niveles bajos a la tarde.

La leptina ejerce sus efectos uniéndose a receptores específicos denominados receptores *Ob*, clase 1, de la familia de receptores de citoquinas, habiéndose

identificado 4 isoformas en humanos (*ObRa-ObRd*). Las isoformas cortas *ObRa* y *ObRc* tienen como función el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica; la isoforma larga, *ObRb*, presente en hipotálamo, es responsable de la homeostasis de la energía y de las funciones neuroendocrinas (17). A través de este receptor, la leptina ejerce su función en las neuronas hipotalámicas, *ARC*, estimulando la proopiomelanocortina (*POMC*) e inhibiendo la proteína o neuropéptido *agouti* (*AgRP*) que son anorexígenas y orexígenas, respectivamente. El receptor *ObRb* también se expresa en el páncreas, inhibiendo la expresión y secreción de insulina y en hígado, estimulando la lipólisis e inhibiendo la lipogénesis (18).

Entre las múltiples acciones, la homeostasis de la energía, regulación del metabolismo lipídico y de la insulina, el equilibrio neuroendocrino y las funciones a nivel del sistema inmune han sido las más relevantes. Los niveles de leptina circulante, proporcionales a la cantidad de tejido adiposo subcutáneo, reflejan la reserva energética que tiene el organismo para las distintas funciones, la reproductiva es una de ellas (1,2).

Se ha demostrado, tanto en roedores como en humanos, que las modificaciones en los niveles de leptina están relacionados con la disminución de la ingesta tanto aguda como crónica (19).

### **Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en pacientes con lipodistrofia**

Las mujeres con lipodistrofia e hipoleptinemia desarrollan un hipogonadismo hipogonadotrófico con insuficiente o nulo desarrollo puberal (20).

En mujeres de peso normal sometidas a privación calórica, se han observado alteraciones en la pulsatilidad de LH secundaria a la disminución de los niveles de leptina, esta puede ser revertida con la sustitución de metHuLeptin (21).

El efecto de la leptina en la secreción de LH se debe a un mecanismo indirecto; dado que las neuronas hipotalámicas liberadoras de gonadotropinas (*GnRH*) no tienen receptores de leptina (22), actuaría a través de neuronas en el área preóptica (23-25). Estarían incluidas las neuronas *agouti*, neuropéptido *Y*, proopiomelanocortina y neuronas del núcleo arcuato que expresan *kisspeptina*, *bradiquininas* y *dinorfinas* que estimulan directamente la liberación de *GnRH* o vía *Kiss-1*.

El mediador de leptina, la *kisspeptina*, es una proteína producto del gen *Kiss-1*. Su expresión está reducida en el ayuno prolongado y puede ser restaurada con la administración exógena de r-metHuLeptin (26).

En el caso de mujeres con amenorrea hipotalámica, producto del bajo peso, del estrés y del exceso de actividad física, donde los bajos niveles de leptina son consecuencia de la disminución extrema de la grasa subcutánea, también se ve afectada la pulsatilidad de LH, que se restaura con r-metHuLeptin (27).

### Leptina: impacto a nivel hipotálamo-hipófiso-gonadal

En cuanto al impacto en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal del tratamiento sustitutivo con r-metHuLeptin en 10 mujeres con lipodistrofia tanto congénita como adquirida, se logró el descenso de los niveles de testosterona y la regularización de las menstruaciones, así como también la disminución de los niveles de testosterona libre con el consiguiente ascenso de SHBG, que refleja aumento de la insulinosensibilidad (**Figura 1**) (2). El estudio y reconocimiento de los distintos tipos de lipodistrofia, la insulinoresistencia de tipo A y B, el leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall dieron origen a la asociación de hiperinsulinismo con hiperandrogenismo, en los que el denominador común era la presencia de ovarios poliquísticos (28-31).

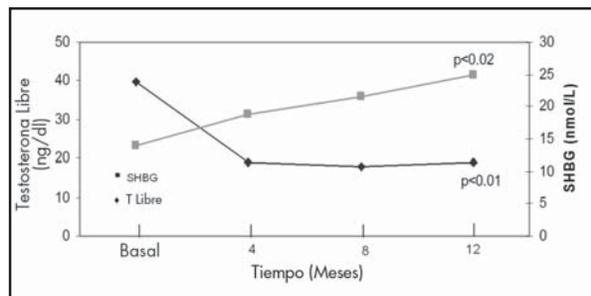
Los niveles de LH y FSH basales previos al tratamiento con leptina no se modificaron con el tratamiento, si bien la respuesta a la estimulación con LHRH fue positiva, con un incremento no significativo. Aún así podría explicar la normalización de la pulsatilidad de LH, hecho importante para la restauración de los ciclos menstruales (2,32).

El remplazo con leptina en ratas hembras prepuberales desencadenó pubertad precoz, hecho que ocasionó temor al implementar el tratamiento con leptina en niñas prepuberales. Este fenómeno no se replicó en las pacientes que tuvieron el desarrollo puberal a la edad adecuada (33).

### Conclusiones

El remplazo con r-metHuLeptin se ha utilizado en 3 situaciones clínicas: déficit congénito de leptina, caracterizado por obesidad, en los que induce saciedad y descenso de peso (34); en lipodistrofias congénitas o adquiridas y en el síndrome de Rabson-Mendenhall, ambas situaciones caracterizadas por insulinoresistencia extrema en las que la leptina mejoró la insulinosensibilidad y los parámetros metabólicos, así como también las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (2, 14, 35,36).

En amenorrea hipotalámica es promisoriosa su implementación, con normalización de niveles y pulsatilidad de LH, que logran la ovulación y restauración de ciclos menstruales (37).



**FIGURA 1.** Cambios en los niveles de testosterona libre y SHBG en función del tratamiento con metHuLeptin (adaptada de Musso C y cols.<sup>2</sup>).

Si bien la prevalencia de lipodistrofia es baja, sus efectos deletéreos en algunos casos son irreversibles por diagnóstico tardío, con alta prevalencia de muerte a causa de pancreatitis. El conocimiento de esta entidad es importante no solo en el área pediátrica, sino ginecológica y endocrina, dado que los motivos de consulta son múltiples y el desconocimiento de las distintas presentaciones de la enfermedad puede llevar al subdiagnóstico.

Ante la reciente aprobación de la r-metHuLeptin por la FDA para el tratamiento de la lipodistrofia se abre esta alternativa terapéutica con la que los pacientes pueden revertir las alteraciones metabólicas y hormonales, lo que modificará el pronóstico y su calidad de vida.

### Agradecimientos

Agradezco al Dr. Phillip Gorden, Director Emérito de NIDDK, *National Institutes of Health* por haberme dado la posibilidad de trabajar en investigación clínica con pacientes con lipodistrofias y con síndromes de insulinoresistencia extrema.

### Referencias

- Garg A. Lipodystrophies: Genetic and Acquired Body Fat Disorders. *JCEM*. 2011;96(11):3313-3325.
- Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, DePaoli AM, Gorden P. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism*. 2005;54:255-263.
- Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocrine Reviews*. 2013;34(3):337-412.
- Khan S, Hamnvik O, et al. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):671-679.
- Kim CA, Delepiane M, Boutet E, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital Lipodystrophy. *JCEM*. 2008;93:1129-1134.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *JCI*. 2009;119:2623-2633.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV infected adults. *NEJM*. 2005;352:448-462.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *JCEM*. 2004;89:2548-2556.
- Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipodystrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:410-416.
- Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. Leptin Reverses Nonalcoholic Steatohepatitis in

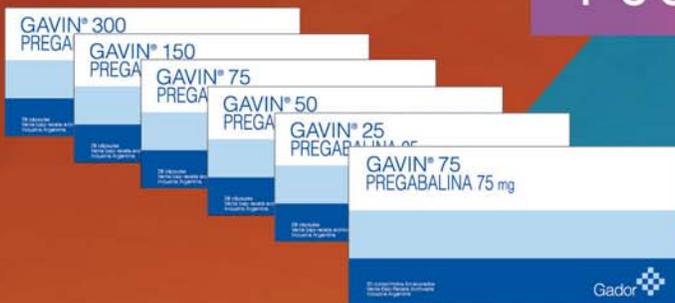
UNA MOLÉCULA TRANSNOSOLÓGICA

# gavin®

Pregabalina 25-50-75-150-300 mg - Sol. Oral 20 mg/ml



## MAYOR FLEXIBILIDAD POSOLÓGICA



PRESENTACIONES: GAVIN 75: Envases con 14 y 28 cápsulas conteniendo 75 mg de pregabalina. Envases con 30 comprimidos berranurados conteniendo 75 mg de pregabalina. GAVIN 25 - 50 - 150 - 300: Envases con 28 cápsulas conteniendo 25, 50, 150 y 300 mg de pregabalina.



Las presentaciones de 50 mg y Sol. Oral se encuentran en trámite de incorporación en IOMA.

¡NUEVA PRESENTACION!  
**SOLUCION ORAL**

PRESENTACIÓN:  
Envase con 1 frasco conteniendo 240 ml de solución + pipeta dosificadora



**Eficacia establecida en las siguientes indicaciones aprobadas:**

- Dolor neuropático periférico y central
- Fibromialgia\*
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)
- Epilepsia como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria

\* La solución oral no se encuentra aprobada en la indicación fibromialgia



Gador   
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

# Rubí®

VALERATO DE ESTRADIOL  
DIENOGEST

## Equilibradamente seguro

Anticonceptivo oral multifásico que libera estradiol, el mismo estrógeno que produce naturalmente la mujer.<sup>(1)</sup>

- Alta eficacia anticonceptiva<sup>(2) (3)</sup>
- Efecto favorable sobre el perfil lipídico<sup>(4)</sup>
- Menor impacto en parámetros hemostáticos<sup>(4)</sup>
- Menos volumen y días de sangrado<sup>(1) (5)</sup>
- Adecuado control de ciclo<sup>(1)</sup>
- Alto nivel de satisfacción<sup>(6)</sup>
- Mejora el bienestar físico y emocional<sup>(6)</sup>
- Baja incidencia de efectos adversos<sup>(6)</sup>



**PRESENTACIÓN:**  
Envase con 28 comprimidos recubiertos,  
conteniendo Valerato de estradiol + Dienogest.

### Calidad Gador

## ¡NOVEDAD!

También aprobado para el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante y/o prolongada en mujeres sin patología orgánica que escogen la anticoncepción oral.<sup>(7)</sup>



1) Ahrendt H, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/ dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009, 80: 436-444. 2) Fruzzettia F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010, 81: 8-15. 3) Hoy S, Scott L. Estradiol valerate/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2009; 69: 1635-1646. 4) Parke S, et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol* 2008, 111: 125-135. 5) Fraser I, et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Int J Gynecol Obstet* 2009, 107: 5183-5184. 6) Palacios S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A phase III trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010, 149: 57-62. 7) Prospecto Rubí, GADOR S.A. Fecha última revisión: Oct-2012.



Gador   
Al Cuidado de la Vida  
<http://www.gador.com.ar>

- Patients with Severe Lipodystrophy. *Hepatology*. 2005;41(4):753-60.
11. 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.
  12. Javor ED, Moran SA, Young JR, Cochran EK, DePaoli AM, Oral EA, Turman MA, Blackett PR, Savage DB, O'Rahilly SO, Balow JE, Gorden P. Proteinuric Nephropathy in Acquired and Congenital Generalized Lipodystrophy: Baseline Characteristics and Course during Recombinant Leptin Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3199-3207.
  13. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1240-1244.
  14. 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.
  15. Oral EA, Ruiz E, Andewelt A, Sebring N, Wagner AJ, DePaoli AM, Gorden P. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3110-3117.
  16. Zang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
  17. Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2002;51:1337-1345.
  18. Cohen MM. Role of leptin in regulating appetite, neuroendocrine function and bone remodeling. *Am J Med Gen*. 2006;140:515-524.
  19. Chan JL, Heist K, De Paoli AM, et al. The role of falling leptin levels in neuroendocrine, and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *JCI*. 2003;111:1409-21.
  20. Khan S, Hamnvik O, Brinkoetter M, et al. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J*. 2012;53(4) 671-679.
  21. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, et al. Differential regulation of metabolic neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:8481-6.
  22. Quenell JH, Mulligan AC, Tups A, et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*. 2009;150:2805-12.
  23. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Inter Med*. 2010;152:93-100.
  24. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF, et al. Hypothalamic pathway linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E827-32.
  25. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, et al. Leptin in humans physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31:377-93.
  26. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, et al. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol*. 2006;18:298-303.
  27. Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *NEJM*. 2004;351:987-97.
  28. Musso C, Cochran E, Moran S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall Syndrome). *Medicine*. 2004;83(4):209-222.
  29. Musso C, Shawker T, Cochran E, et al. Clinical evidence that hyperinsulinemia independent of gonadotropins stimulates ovarian growth. *Clinical Endocrinology*. 2005;63:73-78.
  30. Khan CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin receptor disorders in man. *NEJM*. 1976;294:739-745.
  31. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis in the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Seminars in reproductive Endocrinology*. 1997;15:111-122.
  32. Javor E, Cochran E, Musso C, Young J, DePaoli A, Gorden P. Long-Term Efficacy of Leptin Replacement in Patients with Generalized Lipodystrophy. *Diabetes*. 2005;54(7):1994-2002.
  33. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *JCI*. 1997;99:391-5.
  34. 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.
  35. Cochran E, Young JR, Sebring N, et al. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1548-54.
  36. Moran SA, Patten N, Young JR, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism*. 2004;53:513-519.
  37. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin in a effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:6585-90.