

LA OBESIDAD COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA Y EL PAPEL DE LA LEPTINA

Juan Carlos López Alvarenga*

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública debido a su alta prevalencia en el mundo. El tratamiento de la obesidad es complejo, ya que el paciente busca soluciones mágicas y el médico tiende a brindarlas, muchas veces con sólo el afán de lucro. La investigación con modelos animales ha sido importante en este campo, ya que es una muestra, de las tantas que hay, de descubrimientos realizados primero en animales y luego demostrados en los humanos.

La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo. En modelos de roedores a obesos que carecen de ella, al serles restituida, se ha observado que aumenta la tasa metabólica, la actividad física, y saciedad, con lo que en forma neta, disminuye de peso. Además recupera la fertilidad por inducción de secreción normal de GnRH.

En los humanos lo más frecuente es resistencia hipotalámica a la leptina. Además, existe un aumento diferencial de leptina en relación al sexo durante la adolescencia, por lo que no podemos excluir un papel permisivo en la maduración sexual humana. Está aún por determinar la producción de medicamentos que induzcan la sensibilidad a la leptina especialmente para los casos no relacionados a mutaciones estructurales del receptor.

Palabras clave: Obesidad, leptina, hipotálamo receptores, modelos animales, GnRH.

ABSTRACT

Obesity is one of the most prevalent Public Health problems around the world. The treatment is very complex, due to magical answers that patients look for and the medical doctors, who contribute to this idea only to increase their incomes.

It is frequent that researchs in animal models develop an idea or hypothesis before it does in humans. Leptine is a protein hormone produced by adipocytes. In obese murine models lacking this hormone, an increase in metabolic rate, physical activity and satiety, is observed when leptine is substituted; the result is a drop in weight. On the other hand, fertility by induction of release of GnRH is recovered. Hypothalamic resistance to leptin is very frequent in humans. Additionally, there is a differential increase of leptin in relation to adolescence development, according to gender, that might have a permissive role in sexual maturation.

In the future, different drugs will be discovered that improve hypothalamic sensitivity, especially in those cases unrelated to receptor mutations.

Key Words: Obesity, leptine, hypothalamus receptors, animal models, GnRH.

Fecha de recepción 16 de diciembre de 1997, Fecha de aceptación 26 de enero de 1998.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública, es así como lo han expresado las autoridades en la materia. Esto está apoyado por diversos estudios que investigan los factores de riesgo de enfermedades asociadas a la obesidad y sus complicaciones directas. Desde un punto de vista epidemiológico, la obesidad está ligada íntimamente al riesgo de padecer *diabetes mellitus*; el tipo de distribución de grasa corporal al riesgo de enfermedad coronaria y a diabetes y el grado de obesidad a mortalidad en etapas tempranas de la vida.

Los pacientes muestran otro punto de vista redefiniendo el problema como conflicto social y cultural. En varios países se venera el cuerpo muy delgado y se tiende a rechazar a las personas con sobrepeso. Esta situación ha sido explotada por personas o instituciones que se autodenominan "bariatras" y lucran con lo que no sólo es una enfermedad biológica si no que también social.

Las alternativas terapéuticas efectivas son pocas, y el paciente, así como el médico, buscan tratamientos mágicos en su mayoría no son efectivos ni eficientes. Esta búsqueda de lo mágico se debe al esfuerzo de voluntad que los pacientes deben realizar con el tratamiento tradicional consistente en dietas bajas en

*MEN C MÉDICAS, ENDOCRINOLOGO E INTERNISTA

CLÍNICA DE OBESIDAD DEL DEPARTAMENTO DE DIABETES Y METABOLISMO DE LÍPIDOS, INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

calorías y ejercicios. La efectividad de este tratamiento es alta cuando es conducido por un equipo de salud experto en el campo. Sin embargo, el mantenimiento de la disminución de peso es limitada debido a la naturaleza del mismo padecimiento.

En un estudio realizado en la Clínica de Obesidad se observó que el 55.7% de los pacientes que permanecieron tratados durante 4.5 años en promedio, tuvieron una disminución de $11.5 \pm 4.9\%$ del peso inicial. Aquellos pacientes que tuvieron tratamiento con dexfenfluramina (30 mg diarios) mostraron dos veces más probabilidad de disminuir de peso que los pacientes sin tratamiento farmacológico¹. Algunos investigadores han sugerido que en forma análoga al tratamiento crónico de la hipertensión arterial y de la diabetes, el paciente obeso deberá permanecer en forma continua con algún tratamiento que sea inocuo, efectivo para la pérdida de peso y que pueda ser utilizado en forma económica durante largo tiempo.

Esta necesidad ha llevado al desarrollo de modelos animales y al descubrimiento de nuevas sustancias que regulen el centro de saciedad hipotalámico. La leptina es una hormona de reciente descubrimiento y en este artículo nos proponemos realizar una revisión de la literatura así como a visualizar el futuro de la misma en el tratamiento de la obesidad y algunos trastornos relacionados a infertilidad.

EL PROBLEMA DE LA OBESIDAD

Aunque se ha sugerido que la obesidad es una condición propia de clases privilegiadas, se ha demostrado que en los países con altos índices de desnutrición, también tienen alta prevalencia de obesidad por lo que en los últimos años ha habido un resurgimiento en la investigación de los factores genéticos, hormonales y ambientales que se relacionan a ella.

La obesidad fue reconocida recientemente por la OMS como una enfermedad y, por lo tanto, deberá recibir tratamiento médico.

En un estudio de la American Cancer Society, que incluyó a 750000 personas seguidas durante 15 años, aquéllas con IMC entre 20 y 25 fueron empleadas como referencia ya que tuvieron la menor mortalidad. Los pacientes con pesos menores mostraron mayor riesgo de enfermedades respiratorias comparados con los de referencia. El riesgo de mortalidad por todas las causas aumentó con el exceso de índice de masa corporal².

La asociación entre obesidad y mortalidad ha sido consistente en diversos estudios, más aún, se ha relacionado la obesidad a una serie de hallazgos que no son independientes entre sí. Esta constelación de situaciones clínicas es lo que se ha dado en llamar síndrome X, síndrome metabólico, cuarteto mortal, síndrome de resistencia a la insulina. En el estudio prospectivo de París, más de 7000 personas entre los 43 y 53 años de edad, tuvieron seguimiento médico durante un periodo de 15 años.

El riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica fue de 1.6 en sujetos con insulina por arriba de 16 pU/ml en ayuno. El análisis multivariado de los sujetos con intolerancia a la glucosa oral mostró que la hipertensión, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, con adición del tabaquismo, fueron factores no independientes de enfermedad coronaria. Se sugirió que estos hallazgos tenían como base el sobrepeso y la resistencia a la insulina³.

El problema fue mejor dilucidado al observarse que la forma de distribución de la grasa corporal se relacionó al riesgo de enfermedad cardiovascular y a la diabetes. Se demostró que las diferencias regionales de la grasa corporal entre los sexos, se asociaban a diferencias metabólicas y el riesgo de mortalidad cardiovascular⁴. El tejido grasa visceral de mujeres postmenopáusicas (n=40), medido con resonancia magnética nuclear se asoció con la insulina plasmática y glucemia, en forma independiente del peso corporal total, tejido adiposo subcutáneo y masa muscular. En el mismo estudio la correlación entre la circunferencia de cintura y el tejido grasa visceral fue alta ($r=0.79$, $p<0.01$)⁵.

La distribución de grasa corporal en el segmento superior se asocia con alteraciones como hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, altos niveles de insulina durante las curvas de tolerancia a la glucosa oral. El predominio de grasa visceral se ha asociado a mayor nivel de ácidos grasos libres, lo que aumenta el grado de resistencia a la insulina⁶. Por otro lado, el predominio de grasa femoral o glútea tiene mayor actividad de lipasa lipoproteica que en otras regiones, lo que contribuye a una mayor velocidad de degradación de los triglicéridos en suero⁷.

Algunos investigadores no han podido reproducir la relación entre grasa visceral y ácidos grasos libres⁸, lo que sugiere la existencia de alteraciones intrínsecas de la célula grasa. La forma como se relaciona la hiperinsulinemia con obesidad e hipertensión arterial es través de actividad aumentada del sistema simpático⁹.

En cuanto a la relación de la obesidad con otros factores de riesgo, se ha observado que la obesidad no tiene una acción directa sobre la cantidad absoluta de colesterol medida en sangre, más bien ejerce modificaciones cualitativas en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) haciéndolas más pequeñas y densas, con lo que aumenta su capacidad aterogénica¹⁰.

El comprender los cambios que produce la obesidad en las personas, puede ser útil para orientar el tratamiento y prevención de los factores asociados a ella. Así, es deseable la disminución del exceso de grasa abdominal con lo que el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular es también menor. El ejercicio disminuye la resistencia a la insulina con lo que la aterogénesis puede mostrar cambios que tiendan a disminuir los factores que la favorecen.

DESCUBRIMIENTO DE UN FACTOR QUE DETERMINA LA OBESIDAD EN ANIMALES

Los modelos animales son una herramienta útil para estudiar las relaciones de las condiciones patogénicas. Incluso algunos aspectos metabólicos y genéticos fueron conocidos primero en animales y luego descubiertos en los humanos. Un ejemplo de ello son las uniones parabióticas.

Las uniones parabióticas son implementadas desde 1933 (Bunster y Meyer), en que los peritoneos de ratas eran unidos por puentes cutáneos. Se sabía que había un intercambio plasmático circulante de aproximadamente del 2% por minuto.

Hervey (1958) realizó experimentos muy interesantes con este tipo de ratas parabióticas. En 32 pares de ratas parabióticas lesionó en los animales el hipotálamo del lado derecho de la unión parabiótica, sobrevivieron a la operación 24 pares. Observó que los animales lesionados aumentaban dramáticamente de peso, en cambio los del lado izquierdo, que habían permanecido normales disminuían el peso o incluso morían de inanición. Hervey infirió que existía un mensajero del cuerpo con sobrepeso que influía sobre el hipotálamo intacto, que hacía que la ingestión de alimentos fuera reducida¹¹.

Surgieron desde entonces grupos de investigadores que sugerían que había un lipostato en el cuerpo, de tal manera que enviaba señales al hipotálamo para modificar la ingestión de alimentos.

Debido a que la diabetes tipo 2 estaba íntimamente ligada a la obesidad, la aparición de modelos animales criados en laboratorio que fueran obesos y que desarrollaran diabetes fue un hito para la historia de la investigación en diabetes.

Entre los modelos de interés se encuentran los ratones db/db, que fueron formados en laboratorio a partir de varias generaciones. Estos ratones son descendientes de cepas mutantes C57BL/KsHu-db. Al realizar uniones parabióticas con este tipo de animales, el comportamiento fue similar al de las ratas con lesión hipotalámica¹².

Un tercer modelo es el ratón *ob/ob*, que al igual que el *db/db* desarrolla obesidad y luego diabetes. El comportamiento en las uniones parabióticas con ratones normales fue diferente, ya que este tipo de ratón en las uniones parabióticas... ¡bajó de peso! Esto indicaba que carecía de este tipo de mensajero que se relacionaba con la saciedad y lo recibía del animal normal.

Este mensajero recibió el nombre de leptina (*leptos*: delgado). Los estudios sobre la estructura molecular de la leptina han mostrado que es un miembro ancestral de la familia de las citocinas, por lo que su mecanismo de activación intracelular es a través de la activación de la cinasa de tirosina JAK2¹³. Su estructura molecular es de 167 residuos de aminoácidos y es secretada exclusivamente por adipocitos maduros¹⁴.

LEPTINA EN HUMANOS

Los modelos animales generaron un nuevo camino en la investigación: analizar cuáles son los genes que determinan a la obesidad. En 1994 Zhang y colaboradores describieron la posición del gen de la obesidad en el ratón *ob/ob*. En este roedor demostraron que por lo menos dos tipos diferentes de mutación alteraban la estructura molecular de la leptina, haciéndola no funcional¹⁵.

Las inyecciones de leptina en primates fueron exitosas en la disminución de peso, lo que sugirió un potencial terapéutico¹⁶, pero los estudios en humanos comenzaron hasta finales de 1997. Al intentar reproducir los hallazgos de los modelos animales en el hombre, no se encontraron mutaciones en la leptina, más aún, la mayoría de obesos son hiperleptinémicos. La actividad de la leptina es igual que en sujetos delgados y no muestra ninguna alteración funcional¹⁷. Estos datos sugieren resistencia hipotalámica a la insulina por lo que el mejor modelo para los pacientes obesos es el ratón *db/db*.

Sólo se ha publicado un artículo que muestra evidencia en la deficiencia de leptina existente en los humanos y explica la obesidad masiva. Esta es la descripción de dos niños de origen pakistaní con consanguinidad. Ambos niños nacieron con peso normal, pero con el crecimiento padecieron de obesidad intratable. Una, a los 8 años tenía un peso de 86 kg y el otro, a los 2 años pesaba 29 kg, ninguno mostró alteraciones en la estatura ni anomalías en el metabolismo del colesterol¹⁸.

Se ha demostrado que la leptina tiene un ciclo circadiano y parece que la insulina juega un papel regulador. Durante el ayuno, la leptina disminuye en suero y no se ve influenciada por la presencia de cuerpos cetónicos¹⁹. Se considera que la insulina tiene un efecto trófico sobre los adipocitos lo que permite un aumento en la secreción de leptina. Al realizar estudios con pinza metabólica, se ha observado que la leptina aumenta luego de 8.5 horas con altas concentraciones de insulina²⁰.

Algunos investigadores han intentado relacionar mutaciones en el gen de la leptina con diabetes tipo MODY. En una cohorte de pacientes diabéticos de inicio en la juventud, con obesidad persistente (n=156) y personas normales (n=380), todos caucásicos, se les midió los niveles de leptina y sensibilidad a la insulina a través de modelo mínimo. Dos mutaciones fueron identificadas, una en los casos y otra en los controles²¹, lo que no permitió sacar alguna conclusión válida.

Estudios realizados por la Universidad de Kuopio en pacientes normoglicémicos, muestran que existe una correlación directa con la insulina de ayuno (r=0.58), e inversa con los depósitos no oxidativo (r=0.51) y oxidativo (r=-0.51) de glucosa. Los niveles de leptina estuvieron relacionados significativamente con la sensibilidad a la insulina (medida por pinza metabólica euglicémica) en pacientes obesos como en no obesos²². En otra muestra de pacientes suecos (n=37), los niveles de insulina correlacionaron significativamente con la insulina plasmática

($r = -0.34$), pero no con la sensibilidad a la insulina, presión arterial, tolerancia a la glucosa, lipoproteínas o activador del plasminógeno-1. Encontraron diferencias entre sexos: las mujeres con IMC similar a los hombres, mostraron el doble de la concentración de leptina. La leptina correlacionó directamente con el IMC ($r = 0.39$) pero fue inversa con la relación cintura/cadera ($r = -0.65$)²³. Este último hallazgo es interesante, debido a que la relación cintura/cadera es una forma de medir la cantidad de grasa visceral. Algunos autores han sugerido que el mejor índice para realizar este cálculo es la circunferencia de cintura sola. Existen otros métodos más precisos, como la tomografía computarizada con cortes a nivel de L3 y L4 que miden el área que corresponde a la grasa visceral. Estudios con este último método permitirán clarificar la relación entre leptina y grasa visceral.

Los estudios contradictorios han continuado. En 39 sujetos con intolerancia a la glucosa oral no hubo asociación entre el grado de resistencia a la insulina, fase de secreción rápida de insulina y leptina²⁴.

Los indios Pima son un grupo étnico que vive a las orillas del río Gila, Arizona. Se caracterizan por tener la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en el mundo, además de padecer de un importante grado de obesidad. Estudios realizados en este aruso de indios Pima, seguidos durante 3 años, sugieren que los niveles de leptina se encontraban disminuidos antes de la ganancia de peso. Los investigadores sugirieron que estas concentraciones bajas podrían explicar el desarrollo de obesidad²⁵. No se sabe en qué momento los niveles de leptina se elevan, ni si tiene un papel patogénico o es consecuencia del aumento de peso.

Recientemente se ha sugerido que la leptina podría ser un eslabón en la explicación del síndrome metabólico. En 240 sujetos de las islas Samoa, la leptina correlacionó positivamente con el IMC, insulina de ayuno, presión arterial, luego de ajustar por edad y sexo ($r > 0.43$). Los investigadores encontraron que la relación entre leptina y sensibilidad a la insulina fueron independientes²⁶. Es poco probable que se pueda apoyar que la leptina juega un papel causal, sin embargo, los autores sugieren continuar investigaciones con otros grupos étnicos. Una de las controversias más importantes en relación a los niveles de leptina y síndrome metabólico son las diferencias étnicas en mortalidad por enfermedad cardiovascular. Es de suponer que hay una relación directa entre el porcentaje de grasa corporal y la leptina, sin embargo, poblaciones como la de los indios Pima, presentan una incidencia de muerte debida

a enfermedad cardiovascular menor de la mitad de lo reportado en Framingham luego de controlar por edad, sexo y diabetes²⁷. En poblaciones de las islas del Pacífico, seguidas por 10 años, se observó que la tasa cruda de mortalidad mostró una relación inversa con el IMC. Luego de estratificar de acuerdo a la presencia de diabetes no hubo relación entre mortalidad y obesidad²⁸.

LEPTINA Y REPRODUCCIÓN

Las ratas *ob/ob* son infértiles, sin embargo, al utilizar leptina en ellas, un porcentaje importante recupera la fertilidad. El mecanismo es por una recuperación de la secreción normal de gonaotropinas²⁹. En humanos es poco lo que se conoce acerca de la leptina y el desarrollo puberal. Se ha informado que en la etapa prepuberal la concentración de leptina es similar en ambos sexos, sin embargo, mientras que en los sujetos masculinos que están en la etapa media de la adolescencia empieza a disminuir, en las niñas permanece constante. La leptina tiene un comportamiento independientes del IMC durante esta etapa, por lo que se piensa que tiene un papel de facilitador de desarrollo puberal³⁰.

EL FUTURO CON LA LEPTINA

El desarrollo de leptina recombinante no parece tener lugar en el tratamiento de la mayoría de pacientes obesos debido a que presentan resistencia hipotalámica a su acción. Por lo menos 58 de estos pacientes tienen leptina baja y es en ellos en quienes podría existir algún uso terapéutico. La sugerencia de que en indios Pima hay disminución de leptina antes de que aparezca la obesidad deberá ser confirmada en estudios de otras regiones, por lo que es otro campo de investigación. En caso de confirmarse, se podrá prevenir el aumento de peso en individuos de poblaciones específicas.

No está clara la relación que hay con la infertilidad, ni si la leptina juega algún papel en el ser humano. Por lo menos en un estudio no se ha demostrando alguna relación entre leptina y ovarios poliquísticos³¹.

El desarrollo de medicamentos que puedan producir una modificación en la resistencia hipotalámica es sólo una especulación hasta el momento, sin embargo es otra área que se está intentando explotar.

Es necesario que tanto médicos relacionados a la consulta, como los pacientes sean invitados a mantener ideas críticas acerca de los tratamientos actuales y futuros, con el objeto de no dejarse embaucar por personas poco éticas, cuyo fin es exclusivamente el lucrar con este padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aburto-Torres CB, López-Alvarenga JC, González-Barranco J. Factores clínicos asociados a disminución significativa de peso en pacientes obesos dentro de un contexto de educación nutricional. Tesis para obtener el grado de Licenciada en Nutrición. Universidad Veracruzana, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. 1997.
2. Lew E, Garfield L. Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. *J Chron Dis* 1979; 32: 563-576.
3. Fontbone A, Eschwege E. Insulin and cardiovascular disease. Paris prospective study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461-469.
4. Bray G. Clasificación y valoración de obesidades. *Clin Med Nor* 1989; 1: 191-218.
5. Ross R, Fortier L, Hudson R. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 1996; 19: 1404-1410.
6. Despres P. Body fat distribution and cardiovascular risk: Importance of visceral fat. *Medicographia* 1994; 16: 11-15.
7. Bouchard CB, Depres JP, Mauriége P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endo Res* 1993; 14: 72-93.
8. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman G. Metabolic defects in lean non diabetic offspring of NIDDM parents. A cross-sectional study. *Diabetes* 1997; 46: 1001-1009.
9. Modan M, Halkin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 470-487.
10. DeFronzo RA. Insulin resistance and hyperinsulinemia: The link between NIDDM, CAD, hypertension and dyslipidemia. In: Schwartz CJ, Born GV. *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. 1995: 11-27.
11. Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1959; 145: 336-352.
12. Coleman DL, Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969; 217: 1298-1304.
13. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994; 76: 253-262.
14. Meiders AE, Toolrnliet AC, Phijl H. Leptin. *Netherlands J Med* 1996; 49: 247-252.
15. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PI, Considine RV. Leptin: The tale of an obese gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.
16. Schofeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. etiology and treatment. *Pediatric Clin North Am* 1997; 44: 339-361.
17. Zhang Y, Proenca R, Mafei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
18. Montague CT, Farooqi S, 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: 903-907.
19. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova Y, Nyce M, Myint M, Caro FJ. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996; 45: 1511-1515.
20. Malmstrom R, Taskinen M, Karonen S, Yki-Jarvinen H. Insulin increase plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39: 993-996.
21. Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen T, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen J, Hansen L, Hansen T, Pedersen O. Identification of two novel missense mutations in the human OB gene. *Int J Obesity* 1997; 21: 321-326.
22. Haffner SM, Miettinen H, Mykkänen L, Kaharppa P, Rainwater DL, Laakso M. Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men. *Int J Obes* 1997; 21: 393-399.
23. Lonnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obes* 1997; 21: 255-260.
24. Turpeinen AK, Haffner SM, Louheranta AM, Niskanen LK, Miettinen H, Uusitupa M. Serum leptin in subjects with impaired glucose tolerance in relation to insulin sensitivity and first-phase insulin response. *Int J Obes* 1997; 21: 284-287.
25. Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, Wang H, Friedman J, Bennet PH, Bogardus C. Relatively low plasma leptin concentration precede weight gain in Pima Indians. *Natur Med* 1997; 3: 238-240.
26. Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, Dowse G, Albeti KGMM. Hyperleptinaemia: The missing link in the metabolic syndrome? *Diabetic Medicine* 1996; 14: 200-208.
27. Nelson R, Siervens M, Knowler W, Swinburg B, Pettitt D, Saad M, Liebow I, Howard B, Bennet P. Low incidence of fatal coronary heart disease in Pima Indians despite high prevalence of noninsulin-dependent diabetes. *Circulation* 1990; 81: 987-995.
28. Hodge A, Dowse G, Collins V, Zimmet P. Mortality in Micronesian Nauruans and Melanesian and Indian Fijians is not associated with obesity. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 442-455.
29. Weigle DS. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Ann Endoc* 1997; 58: 132-136.
30. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 727-733.
31. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997.