

Leptina: interacción nutrición-reproducción

Leptin: interaction nutrition-reproduction

Horacio León Velasco¹
Carlos G. Gutiérrez Aguilar²

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión exhaustiva sobre el comportamiento de la hormona leptina y demostrar la importancia en los aspectos fisiológicos y endocrinológicos, hasta su relación con la reproducción en rumiantes. Aún no se comprenden completamente cuáles son los mensajeros que relacionan el estado nutricional con los procesos fisiológicos. Se ha propuesto, que algunas hormonas y metabolitos proporcionan señales sanguíneas que indican el estado metabólico del individuo y que le permiten al organismo decidir acerca de la conveniencia de regular diversas funciones. La hormona leptina es sintetizada en los adipocitos sus niveles sanguíneos están correlacionados con la cantidad de grasa corporal en roedores, humanos y bovinos. También en el hipotálamo de rumiantes se han identificado receptores para leptina por lo que se sugiere que esta hormona informa al sistema nervioso central sobre el estatus nutricional del animal, regulando el consumo del alimento, los procesos reproductivos y la termorregulación.

Palabras clave: fisiología, endocrinología, metabolismo.

ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a thorough review of the behavior of the hormone leptin and to demonstrate its importance from the physiological and endocrine aspects, and its relationship to reproduction in ruminants. It is still not yet fully known which the messengers that link nutritional status with the physiological processes. It has been proposed that some hormones and blood metabolites provide signals that indicate the metabolic status of the individual and allow the body to decide on the desirability of regulating various functions. The hormone leptin is synthesized in the adipocytes; their blood levels are correlated with the amount of body fat in rodents, humans and cattle. Also, in the hypothalamus of ruminants, receptors for leptin have been identified; this suggests that this hormone informs the central nervous system on the nutritional status of the animal, thus regulating food intake, reproductive processes and thermoregulation.

Key words: physiology, endocrinology, metabolism

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de las especies se ha demostrado que la reproducción no puede llevarse a cabo satisfactoriamente si la nutrición es deficiente. En el ganado bovino se ha observado que la nutrición está relacionada con la edad a la pubertad, el reinicio de la actividad ovárica posparto, el intervalo entre partos y el anestro (Richards et al., 1986; Rhodes et al., 1995; Roche et al., 2000). En ovinos una restricción nutricional que cause pérdida de peso vivo resulta un retraso en la pubertad, menor tasa de prolificidad y una disminución general de la fertilidad del rebaño (Wright et al., 1990; Schillo, 1992).

Los mecanismos que relacionan el estado nutricional con las características de la secreción pulsátil de LH no se conocen. Se ha sugerido que existen señales sanguíneas que reflejan el estado metabólico del animal y que pueden influir sobre la secreción de LH (Steiner et al., 1983; Butler, 2000). Es probable que los efectos inhibitorios de la baja nutrición sobre la secre-

ción de LH involucren mecanismos del sistema nervioso central que controlan la secreción de GnRH por el hipotálamo (Ebling et al., 1990). No obstante, se conoce poco acerca de cómo el animal informa al sistema nervioso central sobre su estado nutricional y de cómo esta información es traducida en una señal neuroendocrina. Existen diferentes hipótesis que tratan de explicar cómo la secreción de LH podría ser regulada por las reservas de grasa corporal o por señales metabólicas presentes en la sangre, como ácidos grasos libres (AGL) insulina, tiroxina, GH y el IGF-I (Randel, 1990; Hall et al., 1992; Roche et al., 2000). Sin embargo, no se ha concluido si es una sola señal nutricional específica la que controla la secreción de LH, o si intervienen varios factores que actúan sinérgicamente en dicho proceso.

Desde hace varias décadas se propuso la teoría del lipostato, según la cual los animales requieren de cierta cantidad de tejido adiposo para el inicio y mantenimiento de la actividad reproductiva (Kennedy, 1953). Sin embargo, fue hasta

¹ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Chiapas. Km 8 Carretera al ejido Emiliano Zapata, Delegación Terán, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. C.P. 29020. Correo-e: holeve2001@yahoo.com

² Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, México, D.F. C.P. 04510. Correo-e: ggcarlos@servidor.unam.mx

1994, cuando Friedman y colaboradores (Zhang et al., 1994) identificaron a una proteína de 167 aminoácidos, producto del gen *ob*, nombrándola leptina (su nombre deriva de la raíz griega *leptos*, que significa delgado). El descubrimiento de que la leptina es sintetizada por los adipositos proporciona la oportunidad de entender las relaciones entre los cambios en el equilibrio del consumo del alimento, metabolismo y reproducción de los animales (Vaisse et al., 1996; Carro et al., 1997; Dyer et al., 1997).

Existen varios trabajos que demuestran ampliamente que la leptina tiene profundos efectos en los cambios metabólicos y neuroendocrinos en ratones y en humanos (Carro et al., 1997; Elmquist et al., 1997). El mecanismo por el cual ejerce dichos efectos no es muy claro; sin embargo, algunas evidencias indican que la leptina puede tener efectos directos sobre el hipotálamo ya que se han encontrado receptores en este órgano (Dyer et al., 1997). También se han detectado receptores para leptina en la hipófisis, gónadas y el tejido adiposo (Spicer y Francisco, 1997) por lo que sus efectos pueden ocurrir a varios niveles. Asimismo, las concentraciones de leptina circulante pueden ser una señal metabólica a través de la cual el organismo regula la reproducción ya que la administración de leptina a ratas prepúberes adelantó la pubertad (Cheung et al., 1997). Asimismo, en ratonas (*ob/ob*) con problemas de esterilidad se pudo corregir este padecimiento mediante la administración de leptina por varias semanas presentándose ovulación, gestación y parto. Además de incrementarse significativamente las concentraciones de LH, así como el peso de los ovarios y el útero (Barash et al., 1996; Chehab et al., 1997). En los rumiantes se han identificado receptores para leptina en el hipotálamo (Dyer et al., 1997) y se ha demostrado que la leptina regula el consumo de alimento (Morrison et al., 2001) e interviene en los procesos reproductivos (Nagatani et al., 2000) y de termorregulación (Mostyn et al., 2001) de la oveja. Por su parte, León et al. (2004) quienes trabajaron con vaquillas de carne en condiciones tropicales observaron una correlación positiva con los cambios de la condición corporal y las concentraciones plasmáticas de leptina. Estos autores concluyen que la condición corporal es un indicador dinámico del estatus nutricional de los animales. De igual manera, Wylie et al. (2008) detectaron una alta correlación de leptina con el balance energético

negativo en vacas lecheras en los primeros 3 meses de la lactación.

Por estas razones, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión exhaustiva sobre el comportamiento de la hormona leptina y demostrar su importancia en los aspectos fisiológicos, endocrinos hasta su relación con la reproducción en rumiantes.

ANTECEDENTES DE LA LEPTINA

La leptina es clasificada como una proteína de 167 aminoácidos (16 kDa) sintetizada normalmente en el tejido adiposo, aunque es producida también por la placenta, el estómago y el músculo esquelético (Zhang et al., 1994; Caprio et al., 2001). La leptina es el producto del gen *ob* y participa en el control de los procesos endocrinos del apetito, la termogénesis, el crecimiento (Fruhbeck et al., 2000; Mostyn et al., 2001) y la reproducción (Barash et al., 1996). En ratones el gen *ob* está localizado en el cromosoma 6 y codifica una transcripción de 4.5 kb que se expresa principalmente en el tejido adiposo (Zhang et al., 1994). El ratón *ob/ob* C57BL/GJ tiene una mutación en el gen de leptina en el codón 105, que involucra el reemplazo de una arginina por una señal de alto prematureo con la consiguiente producción de una forma inactiva de la leptina (Brann et al., 2002). Este ratón genéticamente obeso *ob/ob* exhibe hipogonadismo, infertilidad, hiperinsulinemia, hiperglucemia y función de la tiroides dañada (Dubuc, 1976). El tratamiento de los ratones *ob/ob* con leptina recombinante disminuyó el peso corporal, el porcentaje de grasa corporal y los animales recuperaron la fertilidad (Barash et al., 1996).

Por otra parte, la expresión de leptina es influenciada por el estado de los almacenes corporales de grasa (Maffei et al., 1995). El tamaño del adiposito es un factor determinante en la síntesis de leptina, puesto que los adipositos más grandes contienen más leptina que los adipositos más pequeños en el mismo individuo (Hamilton et al., 1995; Delavaud et al., 2002). Los niveles de leptina en la sangre se correlacionan con los almacenes de grasa corporal total. Sin embargo, no se sabe si los niveles altos de triglicéridos, metabolitos de los lípidos o factores mecánicos asociados con el incremento del tamaño del adiposito influyen en la expresión de la leptina (Delavaud et al., 2002). Los niveles circulantes de leptina se incrementan pocas

horas después de la comida en los roedores, y después de varios días de sobrealimentación en humanos (Saladin et al., 1995; Kolaczynski et al., 1996) y disminuyen dentro de algunas horas después del inicio del ayuno en ambas especies. De lo anterior se sugiere que la leptina sirve como un indicador de los almacenes energéticos, pero también como un mediador del balance energético en estas especies.

Los niveles de leptina tienen un fuerte efecto sobre la secreción de neuropéptidos Y (NPY). El núcleo arcuato sintetiza al neurotransmisor cerebral denominado NPY que actúa como estimulador central del consumo alimenticio (Thomas et al., 1999). El NPY aumenta la ingesta y disminuye la termogénesis. El principal mecanismo por el que la leptina regula el apetito es inhibiendo la síntesis y secreción del NPY (Kolaczynski et al., 1996).

La expresión del gen *ob* está sujeta a una precisa regulación hormonal (Fruhbeck et al., 1998). Se ha comprobado que tanto la insulina como los glucocorticoides estimulan la expresión del gen *ob*. Algunos investigadores han demostrado una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de insulina y leptina (Fruhbeck y Salvador, 2000). Sin embargo, parece que la insulina no estimula la producción de leptina en forma aguda, pero a largo plazo causa un incremento en las concentraciones tanto *in vivo* como *in vitro*. Esto sugiere que la insulina estimula la producción de leptina en forma indirecta, quizá a través de sus efectos tróficos sobre el adiposito (Ahima y Flier, 2000; Havel, 2000). También se ha observado que las concentraciones séricas de leptina y GH están inversamente correlacionadas, de forma que en sujetos con deficiencia de GH la leptina se encuentra aumentada y la administración de GH disminuye la leptinemia (Fruhbeck et al., 1998). Los estrógenos aumentan la concentración de leptina, en tanto que la testosterona produce un efecto contrario (Fruhbeck et al., 2000).

La exposición aguda al frío causa la supresión de la expresión del gen *ob*, pudiéndose reproducir este mismo efecto mediante la administración de noradrenalina o del agonista β -adrenérgico isoprenalina. Del mismo modo, los agonistas β_3 adrenérgicos también suprimen la expresión del gen y disminuyen la concentración de leptina sérica (Trayhurn, 1996). Estos datos ponen de manifiesto un efecto supresor sobre la expresión del gen *Ob*, mismo que es mediado por el sistema nervioso simpático.

Acciones biológicas

En cuanto a su farmacocinética existen dos formas de leptina; una forma rápida, con una vida media de 3 a 4 minutos en el plasma, y una más lenta con una vida media de 71 minutos. La leptina se une a múltiples proteínas plasmáticas, incluyendo una forma soluble del receptor de la leptina (Re) y a la α -2-macroglobulina (Carretero et al., 2001) y su distribución tisular muestra que a los 60 y 180 minutos el intestino contiene la mayor concentración de leptina, mientras que el hígado, riñón, estómago y el pulmón tienen cuatro veces menos. Asimismo, es menor la concentración en la piel, músculo, corazón y el cerebro (Hill et al., 1998).

El receptor de la leptina es un miembro de la familia de receptores de citocinas de clase I. El receptor posee un dominio extracelular de 840 aminoácidos, un dominio transmembrana de 34 aminoácidos y un dominio intracelular variable. Se han detectado hasta 5 isoformas distintas del receptor en función de la distinta longitud del dominio intracelular, a las que se ha denominado OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd y OB-Re (Taglia et al., 1995).

En los ratones *db/db* se identificó una mutación glutamina por treonina en el dominio intracelular (Chen et al., 1996). La forma larga del receptor de la leptina (Rb) se ha identificado en múltiples regiones cerebrales (en el núcleo arcuato y ventromedial del hipotálamo) y también en tejidos periféricos como el hígado, el páncreas y el músculo estriado (Carretero et al., 2001). En el cerebro, las regiones fundamentales en las que ha sido hayado se encuentran asociadas a la regulación y equilibrio energético. Sin embargo, en el tejido periférico parece que el receptor predominante es el tipo corto (Ra) que está presente en órganos como el intestino, pulmón y riñón (Hill et al., 1998).

El receptor de la leptina carece de actividad enzimática en su dominio intracelular. En vez de ello, está ligado a miembros de la familia de las quinasas janus (JAK) que pertenecen a una clase de tirosin-quinasas. La unión del ligando activa la quinasa JAK y lleva a la fosforilación de determinadas proteínas citoplasmáticas (Brann et al., 2002). Dentro de estas proteínas existe una clase de factores de transcripción citoplasmáticos llamados transductores de señal y activadores de transcripción (STAT). Se han identificado seis miembros de esta familia. La fosforilación

de los STAT induce una dimerización y translocación al núcleo, lo que acaba produciendo la transcripción de determinados genes (Caprio et al., 2001). En resumen, la acción de la leptina es capaz de activar los STAT 3, 5 y 6. Previamente descrito, el STAT-3 también se activa por la glicoproteína 130 (gp130) y el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). El STAT-6 es también activado por la acción de interleuquina tipo 4 (IL-4) mientras que la activación del STAT-5 no se produce por ninguna otra sustancia conocida (Carretero et al., 2001).

FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN LA EXPRESIÓN DEL GEN DE LEPTINA EN EL TEJIDO ADIPOSO

Sitio anatómico

Se ha observado un alto nivel de ARNm de leptina en el tejido adiposo perineal, un nivel moderado en el tejido adiposo subcutáneo e intermuscular y un bajo nivel en el tejido adiposo intramuscular (Kim et al., 2000).

Factores genéticos y nutricionales

En ovejas de líneas gordas es más alto el nivel de ARNm de leptina en los sitios del tejido adiposo subcutáneo o visceral que en ovejas de líneas delgadas (Chilliard et al., 2001). Asimismo, el nivel de ARNm de leptina en el tejido adiposo disminuyó significativamente ($P < 0.01$) durante un periodo de restricción alimenticia y aumentó en el proceso de realimentación tanto en ovino como en el ganado bovino (Tsuchiya et al., 1998; Amstalden et al., 2000).

Factores hormonales

La inyección intravenosa de NPY incrementó el ARNm de leptina y el ARNm del receptor NPY en el tejido adiposo de la oveja (Dyer et al., 1997). Aunque no se conoce el papel de NPY en el metabolismo de los tejidos periféricos, estos resultados pueden reflejar un ciclo de retroalimentación relacionado con el efecto inhibitorio de la leptina sobre la secreción del NPY en el cerebro de la oveja (Henry et al., 1999).

El tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en ovejas y en bovinos en desarrollo estimuló la expresión del ARNm de la leptina y de IGF-I en el tejido adiposo, provocando al mismo tiempo un aumento de insulina en el plas-

ma (Raymond et al., 1997; Houseknecht et al., 2000). Asimismo, se ha observado que la inyección de leptina in vivo incrementó las concentraciones plasmáticas de GH en ovejas desnutridas (Nagatani et al., 2000).

Por otra parte, las complejas interacciones entre insulina y los glucocorticoides juegan un papel central en la regulación de la producción de leptina en humanos (Fried et al., 2000). El ARNm de la leptina del tejido adiposo incubado in vitro se incrementó por la adición de insulina y/o dexametasona, mientras que éstos fueron atenuados por la simultánea adición de GH (Houseknecht et al., 2000). Sin embargo, la subnutrición disminuye los niveles de leptina, lo cual a su vez contribuye a incrementar el cortisol (Bornstein et al., 1997). Este incremento de cortisol contribuye a las adaptaciones metabólicas para la subnutrición (movilización de proteína-gluconeogénesis) y estimula el comportamiento de realimentación. La realimentación entonces estimula la secreción de insulina, la cual en presencia de altas concentraciones de cortisol que estimula la secreción de leptina. Las altas concentraciones de leptina normalizan la cortisolemia e insulinemia hacia un nuevo equilibrio homeostático (Chilliard et al., 2001). De aquí que las interacciones cortisol-insulina-leptina puedan jugar un papel importante en la dinámica de la adaptación hacia la subalimentación y la realimentación en los rumiantes.

Fotoperiodo

La exposición de ovejas adultas ovariectomizadas de la raza Lacaune, a la longitud de la duración del día, incrementó el ARNm de leptina en el tejido adiposo perineal y la concentración plasmática de leptina independientemente del nivel de alimentación (Bocquier et al., 1998). En estas ovejas se observó que el tratamiento con melatonina (un modo efectivo para imitar los días cortos) disminuyó la concentración plasmática de leptina, insulina y la adiposidad intraabdominal (Wolden-Hanson et al., 2000). Sin embargo, el tratamiento con melatonina (18 mg de liberación lenta del implante por 3 meses) no cambiaron los niveles de leptina, glucosa, ácidos grasos libres y 3 β -hidroxibutirato en la oveja, aunque las concentraciones de LH y prolactina se vieron modificadas (Chilliard et al., 2001).

Son necesarios más estudios para entender mejor los mecanismos involucrados en el efecto

del fotoperiodo sobre el metabolismo del tejido adiposo en la oveja, con probables interacciones de las hormonas hipotalámicas, leptina, insulina y los glucocorticoides.

LEPTINA. ASPECTOS NUTRICIONALES Y REPRODUCTIVOS EN RUMIANTES

Algunos investigadores han demostrado que la leptina está involucrada en la regulación metabólica a través de la acción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como en la función reproductiva (Keisler et al., 1999).

En los rumiantes se han identificado receptores para leptina en el hipotálamo (Dyer et al., 1997) y se ha demostrado que la leptina regula el consumo de alimento (Morrison et al., 2001) e interviene en los procesos reproductivos (Nagatani et al., 2000) y la termorregulación (Mostyn et al., 2001) de la oveja. Sin embargo, León (2003) al evaluar la relación temporal de las concentraciones plasmáticas de leptina, IGF-I e insulina durante la transición al anestro y a la ciclicidad en vaquillas de carne encontró que el inicio de la ciclicidad es precedido por un incremento significativo en el peso vivo, condición corporal y en las secreciones de leptina, insulina, e IGF-I, lo cual se asocia con un incremento del reclutamiento y crecimiento folicular.

La administración central de leptina en rumiantes bien alimentados disminuyó significativamente ($P < 0.01$) el consumo de alimento (Morrison et al., 2001). Asimismo, los niveles de consumo de energía se han correlacionado positivamente con la expresión de leptina (ARNm) en el tejido adiposo (Amstalden et al., 2000). El reciente establecimiento del radioinmunoanálisis específico de leptina en rumiantes permitió demostrar que 35 y 17% de la variación en los niveles plasmáticos de leptina fueron explicados respectivamente por la adiposidad y el estatus nutricional en ovejas adultas (Delavaud et al., 2000) y en 37% por la condición corporal alrededor en vacas lecheras (Ehrhardt et al., 2000).

Sansinaea et al. (2001) encontraron que un grupo de vaquillas Hereford sometidas por 30 días a restricción nutricional tuvieron una disminución significativa ($P < 0.01$) en las concentraciones séricas de leptina (3.51 ± 0.29 ng/ml) en comparación con las vaquillas con alimentación adecuada, que manifestaron valores de 6.05 ± 0.19 ng/ml. Amstalden et al. (2000) quienes evaluaron un periodo de restricción nu-

tricional aguda (48 h) en vaquillas F1 prepúberes (Brahman x Hereford) también observaron una disminución significativa ($P < 0.01$) en las concentraciones circulantes de leptina, IGF-1 e insulina, así como en la frecuencia de los pulsos de LH. Similares resultados fueron detectados en ovinos con ayuno de 72 horas donde las concentraciones circulantes de leptina disminuyeron en un 30% (Nagatani et al., 2000). En estudio también se asociaron con bajos niveles de leptina con la disminución en la frecuencia de pulsos de LH. Estas evidencias señalan que la leptina actúa como una señal metabólica, y que en unión con otras hormonas pueden tener influencia sobre los procesos fisiológicos de la reproducción (Spicer, 2001).

Block et al. (2001) quienes trabajaron con vacas Holstein encontraron que las concentraciones plasmáticas de leptina fueron de 3.0 ng/ml para una condición corporal promedio de 3.4, mientras que Delavaud et al. (2002) observaron en ganado de la raza Charoláis el doble de las concentraciones de leptina (6.6 ng/ml) para vacas de la misma condición corporal. Esto indica que existen variaciones en las concentraciones de leptina en el ganado bovino, las cuales pueden deberse a particularidades en la deposición de la grasa para cada raza.

Por su parte, Delavaud et al. (2000) encontraron en ovejas una correlación significativa entre el peso vivo y los niveles de leptina ($r = 0.47$) y una correlación más alta entre la condición corporal y los valores de leptina ($r = 0.72$; $P < 0.01$). Por su parte, Keisler et al. (1999) y Pisabarro et al. (1999) encontraron en una población humana niveles de leptina notablemente mayor en la población de humanos obesos vs personas normales ($P < 0.01$) y existió una fuerte correlación entre leptina e índice de masa corporal ($r = 0.57$) y esta asociación fue todavía superior con grasa corporal ($r = 0.61$ $P < 0.01$). También, se ha encontrado una relación positiva entre las concentraciones de leptina y el tamaño del adiposito tanto en vacas gordas como delgadas (Delavaud et al., 2002) y parece ser que el tamaño de los adipositos es el principal factor de regulación de las concentraciones plasmáticas de leptina en el bovino. Finalmente, a pesar de que la evaluación de la condición corporal sigue siendo un método subjetivo para evaluar la reserva corporal o el nivel de energía de los animales, proporciona los elementos prácticos que permiten tomar decisiones para mejorar el comportamiento productivo y reproductivo del hato.

Por su parte, León et al. (2004) quienes trabajaron con vaquillas de carne en condiciones tropicales, observaron una relación con los cambios de la condición corporal y las concentraciones plasmáticas de leptina. Estos autores concluyen que la condición corporal es un indicador dinámico del estatus nutricional de los animales. De igual manera, Wylie et al. (2008) detectaron una alta correlación de leptina con el balance energético negativo en vacas lecheras en los primeros 3 meses de la lactación.

La asociación del estado nutricional con la función reproductiva es mediada por una serie de señales sanguíneas que reflejan el estado metabólico del animal y que actúan simultáneamente a varios niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas para iniciar la función reproductiva. En bovinos se ha observado que las concentraciones periféricas de IGF-I están positivamente asociados con el inicio de la pubertad y con el intervalo del parto a primera ovulación. Por otra parte, las concentraciones elevadas de insulina se relacionan con una ovulación más temprana en el posparto de la vaca lechera. Asimismo, en ovejas mantenidas en restricción nutricional la infusión central de insulina causó un incremento en las concentraciones séricas de LH. Recientemente se ha encontrado que la leptina también esta involucrada en el control de diversos procesos reproductivos tanto en humanos, como en ratones y rumiantes. En algunos estudios, se ha mostrado una correlación positiva entre los niveles séricos de leptina y el inicio de la actividad ovárica posparto en el ganado bovino. Finalmente, resulta interesante seguir estudiando todos los aspectos que involucran a esta hormona metabólica en la función reproductiva y productiva de los animales domésticos.

REFERENCIAS

- Ahima, R.S. & Flier, J.S. (2000). Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 62: 413–437.
- Amstalden, M., Garcia M.R., Williams S.W., Stanko R.L., Nizelski, S.E., Morrison, C.D., Keisler, D.H. & Williams G.L. (2000). Leptin gene expression, circulating leptin, and luteinizing hormone pulsatility are acutely responsive to short-term fasting in prepubertal heifers: relationships to circulating insulin and insulin-like growth factor I. *Biol. Reprod.* 63: 127–133.
- Barash, I.A., Cheung, C.C. Weigle, D.S., Hongping, R., Kabisiting, E.B., Kuijper, J.L., Clifton, D.K., & Steiner, R.A. (1996). Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 137: 3144–3147.
- Bocquier, F., Bonnet, M., Faulconnier, Y., Guerre-Millo, M., Martin, P. & Chilliard, Y. (1998). Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reprod. Nutr. Dev.* 38: 489–498.
- Bornstein, S.R., Uhlmann, K., Haidan, A., Ehrhart-Bornstein, M. & Scherbaum, W.A. (1997). Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. *Diabetes* 46: 1235–1238.
- Block, S.S., Butler, W.R., Ehrhardt, R.A., Bell, A.W., Van Amburgh, M.E. & Boisclair, Y.R. (2001). Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J. Endocrinol.* 171 : 339–348.
- Brann, W.D., Wade, F.M., Dhandapani, M.K., Mahesh, B.V. & Buchanan, D.C. (2002). Leptin and reproduction. *Steroids* 67: 95–104.
- Butler, W.R. (2000). Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 60-61: 449-457.
- Caprio, M., Fabbri, E., Isidori, M.A., Aversa, A. & Fabbri, A. (2001). Leptin in reproduction. *Review. Endocrinol. Metab.* 12: 65–72.
- Carretero, B.J.I., Barbancho, M.D.L., González, M.A.V. & Dacosta, G.C.V. (2001). Leptina: Implicaciones fisiológicas y clínicas. *An. Med. Interna* 18: 152–160.
- Carro, E., Senairs, R., Considine, R.V., Casnueva, F. & Dieguez, C. (1997). Effects of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 on serum leptin in GH-deficient adults. *Deabetología* 40: 3. 363–364.
- Chehab, F.F., Mounzih, K., Lu, R. & Lim, M.E. (1997). Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275. 88–90.
- Chen, H., Charlat, O. & Tartaglia, L.A. (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell.* 84: 491–495.
- Cheung, C.C., Thornton, J.E., Kuijper, J.L., Weigle, D.S., Clifton, D.K. & Steiner, R.A. (1997). Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 138: 855–858.
- Chilliard, Y., Bonnet, M., Delavaud, C., Faulconnier, Y., Leroux, C., Djiane, J. & Bocquier, F. (2001). Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domestic. Anim. Endocrinol.* 21: 271–295.
- Delavaud, C., Bocquier, F., Chilliard, Y., Keisler, D.H., Gertler, A. & Kann, G. (2000). Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J. Endocrinol.* 165: 519–526.
- Delavaud, C.A., Ferlay, Y., Faulconnier, F., Bocquier, G., Kann, & Chilliard Y. (2002). Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J. Anim. Sci.* 80:1317–1328.
- Dubuc, P.U. (1976). The development of obesity, hyperinsulinemia, & hyperglycemia in ob/ob mice. *Metabolism.* 25: 1567–1574.
- Dyer, C.J., Simmons, J.M., Matteri, R.L. & Keisler, D.H. (1997). Effects of an intravenous injection of NPY on the leptin and NPY-Y1 receptors mRNA expression in ovine adipose tissue. *Domest. Anim. Endocrinol.* 14: 325–333.
- Ebling, F.J., Wood, R.I., Karsch, F.J., Vannerson, L.A., Suittie, J.M., Bucholtz, D.C., Schall, R.E. & Foster, O.L. (1990). Metabolic interphases between growth and reproduction III. Central mechanisms controlling pulsatile luteinizing hormone secretion in the nutritionally growth-restricted female lambs. *Endocrinology* 126: 2719–2727.
- Ehrhardt, R.A., Slepatis, R.M., Siegal-Willott, J., Van Amburgh, M.E., Bell, A.W. & Boisclair, Y.R. (2000). Development of a specific radioimmunoassay to measure physiological changes of circulating leptin in cattle and sheep. *J. Endocrinol.* 166: 519–528.

- Elmqvist, K.J., Ahima, S.R., Flier, M.E., Flier, S.J. & Saper B.C. (1997). Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 138: 2. 839-842.
- Fried, S.K., Ricci, M.R., Russell, C.D. & Laferrere, B. (2000). Regulation of leptin production in humans. *J. Nutr.* 130: 3127-3131.
- Frühbeck, G. & Salvador, J. (2000). Relation between leptin & glucose metabolism. *Diabetología* 43: 3-12.
- Frühbeck, G., Jeeb, S.A. & Pretice, A.M. (1998). Leptin. Physiology & pathophysiology. *Clin. Physiol.* 18: 399-419.
- Frühbeck, G., Salvador, J. & Díez, J. (2000). Implicaciones de la leptina en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. *Arteriosclerosis* 12: 93-105.
- Hall, J.B., Schillo, K.K., Hileman, S.M. & Boling, J.A. (1992). Does tyrosine act as a nutritional signal mediating the effects of increased feed on luteinizing hormone patterns in growth restricted lambs? *Biol. Reprod.* 46: 573-579.
- Hamilton, S.H., Garverick, H.A., Keisler, D.H., Xu, Z.Z., Loos, K. & Youngquist, S.R. (1995). Characterization of follicle cyst dynamics and associated endocrine profiles in dairy cows. *Biol. Reprod.* 53 : 890-898.
- Havel, J.P. (2000). Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Procc. Nutr. Soc.* 59 : 359-371.
- Henry, B.A., Godirig, J.W., Alexander, W.S., Tilbrook, A.J., Canny, B.J., Dunshea, F., Rao, A., Mansell, A. & Clarke, I.J. (1999). Central administration of leptin to ovariectomized ewes inhibits food intake without affecting the neuroendocrine function. *Endocrinology* 140: 1175-1182.
- Hill, R.A., Margetic, S., Pegg, G.G. & Gazzola, C. (1998). Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J. Obes. Rel. Met. Dis.* 22: 765-770.
- Houseknecht, K.L., Portocarrero, C.P., Ji, S., Lemenager, R. & Spurlock, M.E. (2000). Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-1 expression. *J. Endocrinol.* 164: 51-57.
- Keisler, D.H., Daniel, J.A. & Morrison, C.D. (1999). The role of leptin in nutritional status and reproductive function. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 54: 425-435.
- Kennedy, G.C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Procc. Roy. Soc. (B)* 140 578 - 592.
- Kim, H., Chiy Chung, K., Kim, K., Choi, Y. & Baik, M. (2000). Differential response of obese gene expression from fasting in bovine adipose tissues. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64: 2240-2242.
- Kolaczynski, J.W., Considine, R.V., O'Hanesian, J., Marco, C., & Caro, J.F. (1996). Responses of leptin to short-term fasting & refeeding in humans. *Diabetes* 45: 1511-1515.
- León, V.H. (2003). Efecto de la condición corporal sobre hormonas metabólicas y leptina en la función reproductiva de las vaquillas. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM.
- Leon, H.V., Hernandez, C.J., Keisler, D.H. & Gutierrez, C.G. (2004). Plasma concentrations of leptin, insulin like growth factor-1, and insulin in relation to changes in body condition score in heifers. *J. Anim. Sci.* 82:445-451.
- Maffei, M.J., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R.E. & Lee, G.M. (1995). Leptin levels in human and rodents: Measurement of plasma leptin and ob mRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* 1: 1155-1161.
- Morrison, C.D., Daniel, J.A., Holmberg, B.J., Djiane, J., Raver, N., Gertler, A. & Keisler, D.H. (2001). Central infusion of leptin into well-fed and undernourished ewe lambs: effects on feed intake and serum concentrations of growth hormone and luteinizing hormone. *J. Endocrinol.* 168: 317-324.
- Mostyn, A.D.H., Keisler, R., Webb, T., Stephenson, A. & Symonds, M.E. (2001). The role of leptin in the transition from fetus to neonate. *Proc. Nutr. Soc.* 60:187-194.
- Nagatani, S., Zeng, Y., Keisler, D.H., Foster, D.L. & Jaffe, C.A. (2000). Leptin regulates pulsatile luteinizing hormone and growth hormone secretion in the sheep. *Endocrinology* 141: 3965-3975.
- Pisabarro, R., Irrazabal, E., Recalde, A., Barrios, E., Arocena, A., Aguirre, B., García, L.J. & Bonifazi, J. (1999). Leptina: Una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev. Med. Uruguay* 15: 1-12.
- Randel, R.D. (1990). Nutrition and postpartum rebreeding in cattle. *J. Anim. Sci.* 68: 853-8620.
- Raymond, S.R., Thomas, M.G., Carroll, J.A., Matteri, R.L. & Keisler, D.H. (1997). Zeranol and growth hormone treatment differentially influenced mRNA levels of the obesity protein, leptin and the GH receptor in growth wethers. *J. Anim. Sci.* 75 (Suppl. 1). 225.
- Rhodes, F.M., Fitzpatrick, L.A., Entwistle, K.W. & De'ath, G. (1995). Sequential changes in ovarian follicular dynamics in *Bos indicus* heifers before and after nutritional anoestrus. *J. Reprod. Fert.* 104 : 41-49.
- Richards, M.W., Spitzer, J.C. & Warner, M.B. (1986). Effect of varying levels of postpartum nutrition and body condition at calving on subsequent reproductive performance in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 62 : 300-306.
- Roche, J.F., Mackey, D. & Diskin, M.D. (2000). Reproductive management of postpartum cows. *Anim. Reprod. Sci.* 60-61, 703-712.
- Saladin, R., Devos, P., Guerre-Millo, M., Leturge, A. & Girard J. (1995). Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377: 527-529.
- Sansinanea, S.A., Cerone, S.I. Zonco, I., Garcia, C. & Auza N. (2001). Serum leptin levels in cattle with different nutritional conditions. *Nutr. Res.* 21: 1045-1052.
- Schillo, K.K. 1992. Effects of dietary energy on control of luteinizing hormone secretion in cattle and sheep. *J. Anim. Sci.* 70 : 1271-1283.
- Spicer, L.J. & Francisco, C.C. (1997). The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 138: 3374-3379.
- Spicer, L.J. (2001). Leptin. A possible metabolic signal affecting reproduction. *Domest. Anim. Endocrinol.* 21: 251-270.
- Steiner, R.A., Cameron, J.C., McNeill, T.H., Clifton, D.K. & Bremner, W.J. (1983). Metabolic signals for the onset of puberty In: *Neuroendocrine Aspects of Reproduction* Edited by Norman RL 183 - 227. Academy Press New York USA.
- Tartaglia, L.A. Dembski M. Weng X. Deng N. Culpepper J. Richards GJ. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 83: 1263-1271.
- Thayhurn, P. (1996). New insights into the development to obesity: Obese genes and the leptin system. *Proc. Nutr. Soc.* 55: 783-791.
- Thomas, M.G., Gazal, O.S., Williams, G.L., Stanko, R.L & Keisler, D.H. (1999). Injection of neuropeptide Y into the third cerebroventricle differentially influences pituitary secretion of luteinizing hormone and growth hormone in ovariectomized cows. *Dom. Anim. Endocrinol.* 16: 159-169.
- Tsuchiya, T., Nagao, Y., Ozawa, A., Matsumoto, M., Sugahara, K., Kubo, T. & Kato, H. (1998). Decrease of the obese gene expression in bovine subcutaneous adipose tissue by fasting. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62: 2068 - 2069.

- Vaisse, C., Halaas, J.L., Horvath, C.M., Darnell, J.E., Stoffel, M. & Friedman, J.M. (1996). Leptin activation of stat 3 in the hypothalamus of wild – type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nature Genetics* 14:1 95–97.
- Wylie, A.R.G., Woods, S., Carson, A.F. & McCoy, E. (2008). Periprandial changes in metabolite and metabolics hormone concentrations in high-genetic-merit dairy heifers and their relationship to energy balance in early lactation. *J. Anim. Sci.*91:577-586.
- Wolden-Hanson, T., Mitton, D.R., McCants, R.L., Yellon, S.M., Wilkinson, C.W., Matsumoto, A.M. & Rasmussen, D.D. (2000). Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 141: 487–497.
- Wright, P.J., Geytenbeek, P.E. & Clarke, I.J. (1990). The influence of nutrient status of post-partum ewes on ovarian cyclicity and on the oestrous and ovulatory responses to ram introduction. *Anim. Reprod. Sci.* 23: 293–303.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. & Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372: 425–432.