



Revisiones Bibliográficas:

**LEPTINA, PÉPTIDO PLEIOTRÓPICO. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y SU RELACIÓN
CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

[HOME](#) > [EDICIONES](#) > [VOLUMEN 51 Nº 2 / 2013](#) >

Recibido para arbitraje: 25/05/2012

Aceptado para Publicación: 30/10/2012

- **Hernández Guitián, J.**, Doctor en Ciencias mención Farmacología, Universidad Central de Venezuela, Licenciado en Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Profesor Instructor de la Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.
- **Luciano Muscio, R.**, Odontólogo, Universidad Central de Venezuela. Profesor Asistente y Jefe de la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela. Miembro de la International Association for dental Research.
- **LEPTINA, PÉPTIDO PLEIOTRÓPICO. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

RESUMEN

La leptina es un péptido que inicialmente fue caracterizado como un factor regulador del apetito y se creía que era producido sólo por el tejido adiposo, sin embargo, actualmente se conoce que es sintetizado en diferentes tejidos y posee receptores a lo largo de toda la economía del organismo, mostrando así múltiples funciones, dentro de las que cabe destacar su participación en la regulación del metabolismo lipídico y de los carbohidratos, el crecimiento óseo y la respuesta inmunológica, siendo estos últimos, procesos involucrados en la génesis de la enfermedad periodontal. Por tal motivo, en la presente revisión, se esbozan las principales características tanto estructurales como funcionales de este péptido, y su participación en diferentes roles a nivel sistémico, haciendo énfasis en el moldeado óseo y la respuesta inmunológica, para luego adentrarse en diferentes hallazgos encontrados a nivel bucal, que pudiesen indicar su posible participación en la génesis y el desarrollo de la enfermedad periodontal.

PALABRAS CLAVE: leptina, enfermedad periodontal, respuesta inmunológica

•

LEPTIN, PLEIOTROPIC PEPTIDE. GENERAL FEATURES AND ITS RELATIONSHIP WITH PERIODONTAL DISEASE. REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT

Leptin is a peptide that was initially characterized as an appetite regulatory factor and it was believed that it was only produced by adipose tissue, however, it is currently known that it is synthesized in different tissues and possesses receptors throughout the body economy, showing multiple functions, such as involvement in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism, bone growth and immune response, being the latter processes, involved in the genesis of periodontal disease. Therefore, the present review outlines the main structural and functional characteristics of this peptide, and their participation in various capacities at the systemic level, with emphasis on bone shaping and the immune response, and then goes into different findings at the oral level that could indicate their possible role in the genesis and periodontal disease development.

Keywords: leptin, periodontal disease, immune response

INTRODUCCIÓN

Para el año de 1994, se describió por primera vez a un péptido que era capaz de actuar a nivel del hipotálamo, regulando el apetito, cuyo lugar de síntesis resultó ser el adipocito, y se descubrió el gen que lo codifica, denominándolo "ob", el cual estaba ausente en ratones naturalmente obesos y con sintomatología diabética, que era revertida a su vez por la administración exógena de este péptido ¹. Posterior a este hallazgo, investigaciones sucesivas dieron luz a la amplia distribución que esta hormona tiene en el organismo, de sus diferentes sitios de síntesis, y de sus receptores, donde la cavidad bucal no escapa de ello, tal como se describirá seguidamente. Por otra parte, recientemente se ha encontrado una correlación inversa entre la concentración de la leptina gingival y el grado de progresión de la enfermedad periodontal (EP) ².

Partiendo del hecho de que la EP puede ser catalogada como un estado inflamatorio que afecta a los tejidos de soporte del diente, como la encía, el hueso alveolar y el ligamento periodontal, y que es el resultado del desequilibrio entre la respuesta inmunológica del hospedador y su interacción con la flora bacteriana presente en la placa dental que coloniza al surco gingival ³, resulta interesante revisar cual ha sido el papel de la leptina hasta ahora descrito, en la fisiología y fisiopatología de cada uno de los tejidos que sirven de soporte al diente, en la respuesta inmunológica y en el efecto que tienen ciertas bacterias sobre dichos tejidos.

LEPTINA. GENERALIDADES

La leptina es un péptido de 146 a.a. codificado por el gen "ob", sintetizado mayormente en los adipocitos del tejido adiposo blanco ¹, por lo que su concentración plasmática es directamente proporcional a la cantidad de grasa del organismo ⁴.

Inicialmente se describió como una hormona que participa a nivel hipotalámico en la regulación del apetito¹, sin embargo, actualmente se sabe que puede ser sintetizada en tejidos diferentes al adiposo y tener efectos pleiotrópicos en el organismo ⁵.

Se ha detectado expresión del ARNm de la leptina en la placenta ⁶, en la mucosa gástrica⁷, el músculo esquelético ⁸, en los osteoblastos⁹ y en las glándulas salivales ¹⁰ entre otros tejidos, por lo que el espectro de acción atribuible a este péptido, se fue ampliando al pasar el tiempo.

RECEPTORES PARA LA LEPTINA

Para ejercer su efecto, la leptina se une a diferentes subtipos de receptores específicos. Actualmente se han descrito 6 isoformas de dichos receptores (denominadas Ob R del "a" al "f"), los cuales varían en longitud, localización y estructura de su dominio intracelular. De estos, el Ob R "e" conocido como la forma soluble, es el único que carece de dominio transmembrana, y actúa como molécula de transporte de la leptina en sangre periférica ¹¹.

Una vez que la leptina se une a su receptor, se activa la vía de las Janus Kinasas (JAK). El receptor más estudiado Ob-Rb, lo hace de manera preferencial a JAK2, el cual se autofosforila e inicia a su vez una cascada de fosforilación, comenzando por las proteínas con dominios SH2, como las ERK (del inglés: Extracellular Signal Regulated Kinase), las STAT 3 (del inglés: Signal Transducers and Activators Transcription 3) y las IRS (del inglés: Insulin Receptor Substrates)¹². El conocimiento de esta última vía, ha resultado ser útil a la hora de explicar los posibles mecanismos por los que se origina la resistencia a la leptina observada en el obeso ¹³.

En animales de experimentación, se ha reportado la presencia de receptores para esta hormona en una diversidad de órganos, dentro de los que cabe mencionar al hígado, el corazón, los riñones, los testículos, los ovarios, el páncreas, el hipotálamo y el tejido adiposo, así como también las células sanguíneas como linfocitos y monocitos, lo cual da una idea de la amplia participación de este péptido, en diferentes funciones en el organismo¹⁴. De esta manera, la leptina ha sido involucrada en diversos procesos fisiológicos, como el metabolismo energético, la reproducción, la angiogénesis, la respuesta inmunológica inflamatoria y la modulación de la presión arterial ⁵.

LEPTINA Y METABOLISMO ENERGÉTICO

Se ha observado que la deficiencia congénita de leptina, tanto en ratones como en humanos, conlleva a la aparición de rasgos característicos de la diabetes, los cuales pueden ser revertidos con la aplicación exógena de esta hormona ^{15,16}. Por otra parte, en humanos se ha demostrado una correlación directa entre la concentración plasmática de leptina e insulina ¹⁷.

Los mecanismos que rigen la interacción entre la leptina y la insulina son bastante complejos y aún no están del todo elucidados. Se ha observado que un incremento de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa provoca un aumento de la concentración de leptina ¹⁸. Por otra parte, se ha determinado que la leptina incrementa la sensibilidad periférica a la insulina, al mismo tiempo que inhibe la liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas ^{19,20}. Por todo esto, actualmente se ha sugerido la existencia de un asa de retroalimentación, llamada eje adipoinsular, de manera que la alteración de este eje, puede contribuir al desarrollo de la intolerancia a la glucosa y diabetes²¹.

PARTICIPACIÓN DE LA LEPTINA EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Antes de que se evidenciara el papel de la leptina en la respuesta inmunológica, existían hallazgos que hacían sospechar que de alguna manera este péptido pudiese estar involucrado en diferentes procesos inmunológicos. Así por ejemplo, se puede mencionar por una parte, que la secuencia aminoacídica de la leptina es semejante a la que presenta la familia de citoquinas helicoidales de cadena larga ²² y por la otra, que su receptor tiene homología con la familia de receptores de citoquina clase I, glicoproteína 130 (gp130)²³, la cual incluye a los receptores de interleuquina-6 (IL-6) y el factor estimulador de colonias de granulocitos. Además, esta hormona es capaz de activar vías de señalización semejantes a las que activa el receptor de IL-6 ²⁴.

También resulta evidente, la participación de la leptina en la respuesta inmune innata; de esta manera, se ha observado un incremento significativo de los niveles séricos de esta hormona, en procesos infecciosos e inflamatorios²⁵, así como también se ha demostrado, que este péptido es capaz de provocar un aumento de la expresión de las proteínas de fase aguda²⁶.

Por otra parte, hoy en día se sabe que la leptina es capaz de actuar sobre los monocitos y macrófagos, favoreciendo su supervivencia, proliferación y activación. Así, se ha evidenciado el efecto antiapoptótico de este péptido sobre los monocitos in Vitro ²⁷ y se ha determinado que en animales que no expresan el gen de la leptina o su receptor (Knockout), existe una disminución tanto de la capacidad fagocítica como de la expresión de diversas citoquinas por parte de los macrófagos, lo cual es revertido por la administración exógena de este péptido ²⁸. Además, la leptina es capaz de activar diferentes mecanismos que conducen a un incremento del estrés oxidativo dentro de estas células fagocíticas²⁹. También se ha determinado que esta hormona potencia el poder quimiotáctico de los monocitos ³⁰, es capaz de provocar un aumento de la IL-6, del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF?) y de favorecer el efecto proliferativo que tienen los lipopolisacáridos sobre este grupo celular ³¹.

EFFECTO DE LA LEPTINA SOBRE LOS POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS

La leptina también puede activar a los polimorfonucleares neutrófilos y promover los

mecanismos que garantizan la supervivencia de estas células. Es así como se ha demostrado en polimorfonucleares humanos in Vitro, que esta hormona inhibe la apoptosis de una manera dosis dependiente³². Además existen hallazgos que demuestran que este péptido es capaz de incrementar la quimiotaxis de los polimorfonucleares y de aumentar la producción de peróxido de hidrógeno dentro de estas células³³.

LEPTINA Y LINFOCITOS NATURAL KILLER

La leptina induce a una proliferación, diferenciación y activación de los linfocitos Natural Killer (NK), incrementando su función citotóxica³⁴. Además, se ha comprobado su poder antiapoptótico, lo que potencia el efecto trófico que este péptido tiene sobre dicho grupo celular³⁵. También se ha determinado que esta molécula provoca un incremento de la síntesis de IL-12 y de las perforinas, a la vez que induce a una disminución de la IL-15 en las células NK³⁶.

PARTICIPACIÓN DE LA LEPTINA EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA ADAPTATIVA

El papel de la leptina en la respuesta inmunológica adaptativa se comenzó a descifrar al realizar estudios con animales "knockout" para este péptido. En este sentido, se ha observado que los ratones carentes de leptina, muestran una depresión del sistema inmunológico evidente, y ello debido en parte a la atrofia del timo observada en estos animales³⁷. Esta atrofia tímica a su vez puede explicarse por la carencia del efecto antiapoptótico que esta hormona tiene sobre los linfocitos T en este tipo de ratones³⁸.

Al igual que sucede con los otros grupos celulares descritos anteriormente, la leptina tiene un efecto trófico sobre los linfocitos T. Así, se ha determinado en animales de experimentación, que este péptido provoca la linfopoyesis³⁹ y es capaz de activar diferentes vías de señalización que se traducen en el desarrollo tanto de los timocitos CD4+ CD8+, como de los CD4+ CD8-³⁸.

También esta hormona se ha descrito como un agente que propicia la respuesta proinflamatoria, ya que promueve un incremento en la producción de Interferón gamma (IFN- γ) e IL-2, mientras que disminuye la producción de IL-4⁴⁰ y todo esto puede ser explicado ya que la leptina favorece la supervivencia de los linfocitos T, aumentando las proteínas antiapoptóticas como Bcl Lx41 y T-bet⁴².

PARTICIPACIÓN DE LA LEPTINA EN EL METABOLISMO ÓSEO EN GENERAL

El conocimiento acerca del papel que cumple la leptina sobre la función de las células óseas ha sido controversial, en este sentido, se ha determinado que esta hormona puede actuar directamente sobre el hueso, donde provoca un incremento de la masa

ósea, mientras que lo hace de una manera indirecta sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), en donde manifiesta por el contrario, efectos antiosteogénicos, ya que en este tejido actúa activando vías de señalización diferente a las activadas en el hueso, por lo que hoy en día se acepta, que este péptido actúa como modulador del crecimiento óseo ya que su acción pro o antiosteogénica parece depender de los requerimientos de este tejido en un momento determinado⁴³.

EFFECTO DE LA LEPTINA SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO A NIVEL CENTRAL

El hecho de que los ratones deficientes de leptina (denominados Ob/ob) o de su receptor (denominados db/db) mostraran aparte del fenotipo obeso un incremento en la masa ósea, aunado a la presencia de receptores de este péptido en el hipotálamo, hizo suponer que de alguna manera, la leptina pudiese actuar a nivel del SNC, para modular el crecimiento óseo, ya que se aceptaba que este era el único tejido donde se expresaban tales receptores para leptina. En este sentido, se ha demostrado que la inyección intracerebroventricular de leptina, provoca una pérdida de la masa ósea, tanto en animales ob/ob como en los salvajes ⁴⁴.

Se ha determinado además, que la leptina es capaz de inducir un incremento de la expresión de la proteína HOBIF (del inglés: Hypothalamic Osteoblast Inhibitory Factor), la cual, junto con el neuropéptido Y a través de su receptor Y2, es capaz de inducir a una disminución de la diferenciación de los osteoblastos ⁴⁵.

EFFECTO DIRECTO DE LA LEPTINA SOBRE EL HUESO

La leptina actúa de una manera orquestada sobre el hueso, a través de diferentes mecanismos, que conducen en última instancia a un incremento de la masa ósea. Así, este péptido es capaz de actuar a nivel de las células del estroma de la médula ósea (CEMO), de los osteoblastos y los osteoclastos⁴³.

Las CEMO, son células pluripotenciales que pueden diferenciarse o bien hacia los adipocitos o hacia el linaje osteoblástico⁴³. En este sentido, se ha descrito que la leptina es capaz de inhibir la adipogénesis a partir de las CEMO al mismo tiempo que estimula la diferenciación de los osteoblastos⁴⁶.

Se ha demostrado la presencia de receptores para la leptina en las CEMO, en los osteoblastos en diferentes estadios de diferenciación, en los osteoclastos y en los condrocitos ⁴⁷. En los osteoblastos este péptido actúa a través de la vía de señalización OPG/RANKL (del inglés: Osteoprotegerin/Receptor Activator for Nuclear Factor κ B), favoreciendo la síntesis de osteoprotegerina ⁴⁸. Por otra parte, en los osteocitos, es capaz de estimular la producción del IGF-I, (del inglés: Insulin like growth factor), el cual a su vez estimula la diferenciación de los osteoblastos ⁷.

Otro mecanismo mediante el cual la leptina induce a un aumento en la masa ósea, es a

través de la inhibición de la apoptosis. Así, se ha determinado que esta hormona provoca un incremento en la proliferación, diferenciación y mineralización de los osteoblastos humanos, siendo estos efectos mediados al menos en parte, a través de la inhibición de la apoptosis⁴⁹.

Así mismo, se ha determinado que la leptina inhibe la diferenciación y proliferación de los osteoclastos. En este sentido, en ensayos realizados en cultivos celulares de células mononucleares humanas y provenientes de bazo de ratón, este péptido fue capaz de inhibir la diferenciación de dichas células a osteoclastos⁴⁷.

A pesar de que, según lo expuesto anteriormente, la leptina provoca un efecto proliferativo de la masa ósea, al parecer no siempre es así, ya que dicho efecto puede ser dependiente de la dosis. Así, en modelos animales de osteoporosis en ratas, se ha determinado que este péptido previene la pérdida del tejido óseo, mientras que por el contrario, a altas dosis, inhibe el crecimiento óseo, favoreciendo los procesos que conducen a la resorción⁵⁰.

LEPTINA Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Leptina en la Cavidad Bucal

Después de que se caracterizó por primera vez a la leptina en el tejido adiposo⁵¹, se descubrieron otros sitios de producción y otras funciones, dentro de los que cabe destacar a la mucosa gástrica⁷. Este último hecho, aunado a la presencia de receptores de leptina encontrados a lo largo del tracto digestivo⁵² y en las papilas gustativas⁵³, motivó a los investigadores a evaluar la posible presencia de esta hormona en la saliva y en las glándulas salivales¹⁰.

La leptina fue identificada en saliva por primera vez por el grupo de Gröschl en el año 2001¹⁰, quienes demostraron la presencia de este péptido en muestras de saliva provenientes de 48 sujetos aparentemente sanos. Estos mismos autores además detectaron la presencia de ARNm para la leptina y la del propio péptido, en las células ductales de las glándulas salivales (submandibulares, parótidas y sublinguales) provenientes de sujetos sometidos a intervenciones quirúrgicas que requerían la recesión parcial de estas glándulas.

Sobre la base de lo anteriormente expuesto, se pudiese especular que la leptina encontrada en la saliva proviene sólo de las glándulas salivales, aún se cuestiona si parte de ésta proviene de un ultrafiltrado de la sangre, ya que se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos y salivales de esta hormona^{10,54}. Sin embargo, se cree que es poco probable que esto suceda, ya que debido a la masa molecular de este péptido, se considera necesaria la presencia de una molécula que transporte a la leptina de la sangre a la glándula, tal como sucede en la barrera hematoencefálica⁵⁵, la cual no se ha logrado identificar⁵⁴. De esta manera, el paralelismo existente entre los niveles plasmáticos y salivales pudiesen ser explicados, partiendo del hecho de que probablemente los mecanismos implicados en la regulación

de los niveles plasmáticos de esta hormona, sean los mismos que rigen a la secreción salival de leptina ⁵⁴.

Además de la saliva, el Fluido Crevicular Gingival (FCG) es otro medio en donde se ha detectado leptina. Karthikeyan y Pradeep ⁵⁶ en el año 2007 fueron los primeros en describir la presencia de este péptido en el FCG. Estos investigadores se motivaron a realizar dicho estudio, ya que previamente Jhonson y Serio ⁵⁷ observaron una disminución de la concentración de este péptido en biopsias de tejido gingival, a medida que incrementaba el grado de severidad de la EP. Así, Karthikeyan y Pradeep ⁵⁶ encontraron también que la concentración de leptina en este fluido era inversamente proporcional al grado de severidad de la EP, al evaluar las concentraciones del péptido en el FCG. Ante este resultado, los autores proponen que la leptina probablemente puede actuar como un agente protector gingival, que por algún mecanismo prevenga el establecimiento de la EP. Corroborando los resultados anteriores, el grupo de Gangadhar reportó una disminución de los niveles de leptina en biopsias de tejido gingival humano proporcional al progreso de la EP, la cual se correlacionaba de manera inversa con la concentración sérica de IL-6, indicando así que el estado inflamatorio sistémico pudiese desencadenar el progreso de la EP, mediado en parte por el déficit de leptina gingival ².

Aparte de la presencia de la leptina en la encía y en el FCG, también se ha encontrado que existen células madres mesenquimatosas en el ligamento periodontal y en la pulpa dentaria de sujetos adultos, cuya diferenciación está regulada en parte por la leptina, promoviendo la diferenciación cemento odontoblástica ⁵⁸.

Leptina y Hueso Alveolar

El efecto que tiene la leptina a nivel óseo discutido previamente, parece ser el mismo a nivel del hueso alveolar. En este sentido, se encontró que el número de osteoclastos en el hueso alveolar de ratas carentes del receptor de leptina, luego de inducir periodontitis experimental a través del método de la ligadura, resultó ser significativamente mayor respecto al que presentó la cepa salvaje, por lo que se sugiere que la leptina puede intervenir en el remodelado del hueso alveolar presente en el movimiento ortodóntico característico del modelo animal aplicado ⁵⁹.

Para complementar el estudio anteriormente discutido, recientemente se evaluó la concentración de leptina en el FCG de humanos adolescentes con tratamiento de ortodoncia, tomando muestras del surco gingival de un canino superior con tratamiento ortodóntico, usando como control al canino de la hemiarcada opuesta, encontrando que efectivamente la concentración de leptina fue significativamente menor en el FCG a las 168 horas del inicio del tratamiento en el canino experimental respecto al control⁶⁰. Con estos resultados los autores concluyeron que la leptina puede ser uno de los mediadores responsables del movimiento ortodóntico y proponen que la disminución de la concentración de leptina puede ser debida a la resorción del tejido o, secundario a la necrosis del ligamento periodontal durante el tratamiento ortodóntico.

Leptina y Bacterias Periodontopatógenas

Se ha determinado que *Porphyromonas gingivalis* es capaz de interferir en la síntesis de mucina de las glándulas salivales, efecto que es mediado por su lipopolisacárido, el cual es capaz de activar a la fosfolipasa A2 (PLA2), generando de esta manera la liberación de mediadores proinflamatorios como el factor activador plaquetario ⁶¹. Además, se ha observado, que el efecto que tiene el lipopolisacárido de *Porphyromonas gingivalis* sobre la síntesis de mucina es bloqueado en presencia de leptina, efecto que es mediado a través de la activación de vías de señalización que involucran a las MAPK, ERK y PI3K ⁶².

Otra bacteria periodontopatógena es *Prevotella intermedia*, la cual es capaz de inducir la producción de TNF α , a través de su lipopolisacárido, fenómeno que a su vez puede ser potenciado por la leptina, contribuyendo de esta manera a amplificar la respuesta inmunológica del hospedador ⁶³.

Efecto Protector de la Leptina sobre la Toxicidad del alcohol en las Glándulas Salivales

Uno de los factores ambientales que puede modificar la interacción entre el microorganismo y el hospedero en el periodonto, es el alcoholismo, haciendo que la EP sea de peor pronóstico^{64,65}.

La respuesta de la mucosa oral a la citotoxicidad por etanol, se manifiesta por un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, por la apoptosis de las células epiteliales, debida a alteraciones en las vías de señalización del factor de crecimiento epidérmico (FCE) ⁶⁶ y a la disminución en la generación de prostaglandinas ⁶⁷. Ahora bien, la actividad de la PLA2 puede ser provocada por la vía ERK activada por la leptina ⁶², de esta manera, la leptina puede prevenir la toxicidad inducida por el alcohol sobre las glándulas salivales, al incrementar la actividad de la PLA2 mediada por las vías de señalización del FCE ⁶⁸.

CONCLUSIÓN

Resulta evidente la versatilidad que presenta la leptina como hormona a nivel sistémico, lo cual pudiese dificultar la interpretación de sus efectos en una circunstancia determinada. La función que sí parece estar bien definida, es su participación en la respuesta inmunológica. A nivel de la cavidad bucal, la leptina pareciera tener un rol protector, ya que varios autores coinciden en que una disminución de la concentración del péptido en el FCG o en la encía, es inversamente proporcional al grado de severidad de la EP, lo cual está acorde con el hecho de que se ha comprobado el papel protector de este péptido contra bacterias periodontopatógenas, su participación en la respuesta inmunológica en diferentes estructuras de la boca, a su vez que es capaz de disminuir los efectos deletéreos que se ha demostrado tiene el alcohol en la cavidad bucal. Por todos estos motivos, resulta

importante dar continuidad a las investigaciones abocadas a comprender el papel de la leptina en la EP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Mazusaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa M, Nishi S, Hosoda K, Inazawa J, Nakao K. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gen 1995; *J Biol Chem* (270):27728-33.
2. Gangadhar V, Ramesh A, Thomas B. Correlation between leptin and the health of the gingiva: a predictor of medical risk. 2011; *Indian J Dent Res.*22(4):537-41.
3. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. 2001; *Clin Microbiol Rev.*14(4):727-52.
4. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli M, Tagliaferri M, Calò G, Petroni ML, Medici C, Viberti GC y Liuzzi A. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. 2000; *Int. J Obesity* (24): 1139-44.
5. Fruhbeck G. Role of adipocytokines in metabolism and disease 2004; *Nut Res* (24): 803-26.
6. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka Y, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta derived hormone in humans. 1997; *Nat Med* (3): 1029-33.
7. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigenau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Marchan-Brustel Y, and Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. 1998; *Nature*. 20 (394): 790-93.
8. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, and Rossetti, L A. Nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. 1998; *Nature* (393): 684-88.
9. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. 2001; *J Bone Miner Res.* 16(8):1426-33.
10. Gröschl M, Rauh M, Wagner R, Neuhuber W, Metzler M, Tamgüney G, Zenk, J, Schoof E, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J. Identification of leptin in human saliva. 2001; *J Clin Endocrinol Metab.* 86(11):5234-39.
11. Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. 1997; *J Biol Chem.*272(51):32686-95.

12. Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptors activates Janus tyrosine kinase 2 and signals for proliferation in a factor dependent cell line. 1997; *Mol End* (11): 393-99.
13. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. 2008; *J Am Coll Cardiol*.52(15):1201-10.
14. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridisation. 1997; *Biochem Biophys Res Commun* 232: 383-387.
15. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. 1995; *Science*. 269(5223):540-43.
16. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, De Paoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. 2002; *J Clin Invest*. 110(8):1093-1103.
17. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. 1996; *J Clin End Metab* (81): 4406-13.
18. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW y Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. 1997; *J Clin Invest* 100(5): 1107-1113.
19. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. 1997; *Diabetes*. 46(6):1087-93.
20. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. 1999; *J Clin Endocrinol Metab*. 84(2):670-76.
21. Yildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes. 2006; *Int J Biochem Cell Biol*. 38(5-6):820-30.
22. Madej T, Boguski MS, Bryant SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. 1995; *FEBS Lett*. 373(1):13-18.
23. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor. 1995; *OB-R. Cell*. 83(7):1263-71.

24. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF, Tartaglia LA. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. 1996; *Proc Natl Acad Sci.*93(16):8374-78.
25. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, Fontana S, Lechler RI, Bloom SR, De Placido G. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. 2000; *J Clin Endocrinol Metab.* 85(7):2483-87.
26. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. 2001; *FASEB J.*15(14):2565-71.
27. Najib S, Sánchez-Margalet V. Human leptin promotes survival of human circulating blood monocytes prone to apoptosis by activation of p42/44 MAPK pathway. 2002; *Cellular Immunology.* 220 (2) 143-49.
28. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses 1998; *FASEB J.* 12(1):57-65.
29. Konstantinidis D, Paletas K, Koliakos G, Kaloyianni M. The ambiguous role of the Na⁺- H⁺ exchanger isoform 1 (NHE1) in leptin-induced oxidative stress in human monocytes. 2009; *Cell Stress Chaperones.* 14(6):591-601.
30. Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. 2007; *Am J Physiol Cell Physiol.* 293(5):C1481-88.
31. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. 1999; *Cell Immunol.* 194(1):6-11.
32. Bruno A, Conus S, Schmid I, Simon HU. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. 2005; *J Immunol.* 174(12):8090-96.
33. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. 2003; *Free Radic Res.* 37(8):809-14.
34. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao. BImpaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. 2002; *Biochem Biophys Res Commun.* 298(3):297-302.
35. Lo CK, Lam QL, Yang M, Ko KH, Sun L, Ma R, Wang S, Xu H, Tam S, Wu CY, Zheng BJ, Lu L. Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. 2009; *Cell Mol Immunol.* 6(5):353-60.
36. Li Z, Lin H, Yang S, Diehl AM. Murine leptin deficiency alters Kupffer cell production of cytokines that regulate the innate immune system. 2002; *Gastroenterology.* 123(4):1304-10.
37. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and

- hematopoiesis. 2000; *J. Leukoc Biol.* 68 (4): 437-46.
38. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, Ritter MA, Lechler RI, Bloom SR. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. 1999; *J Clin Invest.* 104(8):1051-9.
 39. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. 1996; *Curr. Biol.* 6:1170-80.
 40. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. 2000; *Cell. Immunol.* 199 (1):15-24.
 41. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, Nakao K, Mimori T. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. 2002; *Clin. Exp. Immunol.* 128 (1): 21-26.
 42. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI. Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines. 2002; *J. Leukoc Biol.* (72):330-8.
 43. Cirmanová V, Bayer M, Stárka L, Zajícková K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. 2008; *Physiol Res.* (1):S143-51.
 44. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. 2000; *Cell.* 100(2):197-207.
 45. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, Herzog H. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. 2002; *J Clin Invest.* 109(7):915-21.
 46. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. 2001; *Bone* 29(2):114-20.
 47. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. 1999; *Endocrinology* 140(4):1630-38.
 48. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. 2002; *J Bone Miner Res.* 17(2):200-9.
 49. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. 2002; *J Cell Biochem.*85(4):825-36.
 50. Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust MH, Vico L, Thomas T. Opposite

- effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. 2007; *Endocrinology*. 148(7):3419-25.
51. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. 1994; *Nature*. (372):425-432.
 52. Buyese M, Berlioz F, Guilmeau S, Tsocas A, Voisin T, Péranzi G, Merlin D, Laburthe M, Lewin MJ, Rozé C, Bado A. PepT1-mediated epithelial transport of dipeptides and cephalixin is enhanced by luminal leptin in the small intestine. 2001; *J Clin Invest*. 108(10):1483-94.
 53. Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H, Ninomiya Y. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97:11044-49. 2000;
 54. Randeve HS, Karteris E, Lewandowski KC, Sailesh S, O'Hare P, Hillhouse EW. Circadian rhythmicity of salivary leptin in healthy subjects. 2003; *Mol Genet Metab*. 78(3):229-35.
 55. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. 1996; *Nat Med*. 2(5):589-93.
 56. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. 2007; *J Periodontol*. 42(4):300-4.
 57. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. 2001; *J Periodontol*. 72(9):1254-57.
 58. Um S, Choi JR, Lee JH, Zhang Q, Seo B. Effect of leptin on differentiation of human dental stem cells. 2011; *Oral Dis*. (7):662-9.
 59. Watari I, Kaneko S, Podyma-Inoue, K, Yanagishita M, Soma K. The Effect of Leptin on Rat Maxillary Alveolar Bone under Mechanical Stimuli. 2007; *J Oral Biosci* 49 (1):74-83.
 60. Dilsiz A, Kiliç N, Aydın T, Ates FN, Zihni M, Bulut C. Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. 2010; *Angle Orthod*. 80(3):504-8.
 61. Slomiany BL, Slomiany A. Leptin suppresses *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis. 2003; *Biochem Biophys Res Commun*. 312(4):1099-103.
 62. Slomiany BL, Slomiany A. Leptin modulates the detrimental effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced cytosolic phospholipase A2 activation on salivary mucin synthesis via ERK-signal transduction. 2006; *Inflammopharmacology* 14(5-6):250-55.
 63. Kim SJ. Leptin potentiates *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced

production of TNF-alpha in monocyte-derived macrophages. 2010; J Periodontal Implant Sci. 40(3):119-24.

64. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. 2007; Periodontol 2000. (44):178-94.
65. Janson L. Association between alcohol consumption and dental health. 2008; J Clin Periodontol. 35(5):379-84.
66. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Chronic alcohol ingestion enhances tumor necrosis factor-alpha expression and salivary gland apoptosis. 1997; Alcohol Clin Exp Res. 21(8):1530-33.
67. Wu-Wang CY, Wang SL, Lim C, Slomiany A, Slomiany BL. Impairment by ethanol of prostaglandin production in rat salivary glands. 1991; Arch Oral Biol. 36(1):9-13.
68. Slomiany BL, Slomiany A. Role of epidermal growth factor receptor transactivation in the activation of cytosolic phospholipase A(2) in leptin protection of salivary gland acinar cells against ethanol cytotoxicity. 2009; J Physiol Pharmacol. 60(2):49-55.

- onse