

Rola leptyny w utrzymaniu homeostazy w pierwszych okresach życia

The role of leptin in homeostasis in the first months of life

¹Paweł Błaszkiwicz, ²Paulina Krawiec, ²Aleksandra Błaszkiwicz, ²Elżbieta Pac-Kożuchowska

¹Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Lublin ²Klinika Pediatrii III Katedry Pediatrii UM w Lublinie

Słowa kluczowe

leptyna, adipokiny, adipocyty, tkanka tłuszczowa, rozwój wewnątrzmaciczny

Key words

leptin, adipokines, adipocytes, adipose tissue, intrauterine development

Streszczenie

Leptyna jest anoreksygenicznym hormonem peptydowym, zaliczanym do adipokin, produkowanych głównie przez komórki tkanki tłuszczowej. Jest to substancja czynna biologicznie, zaangażowana w wiele procesów metabolicznych. Leptyna reguluje łaknienie i ilość tkanki tłuszczowej w organizmie. Upośledzona produkcja leptyny powoduje niezaspokojony apetyt, skutkujący ciężką otyłością już we wczesnym wieku. Leptyna wykazuje działanie pleiotropowe, wpływa na procesy dojrzewania płciowego, bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, hematopoezy, angiogenezy, reakcjach zapalnych i immunologicznych. W pracy omówiono rolę tkanki tłuszczowej jako narządu wydzielania wewnętrznego oraz przedstawiono znaczenie leptyny w rozwoju wewnątrzmacicznym płodu oraz dzieci w pierwszych miesiącach życia.

Abstract

Leptin is an anorexigenic peptide hormone included to adipokines produced by the adipose tissue. It is a biologically active substance involved in many metabolic processes. Leptin regulates appetite and the amount of adipose tissue in the body. The decrease of leptin production generates unresolved appetite, resulting in severe obesity presented at an early age. Leptin has pleiotropic effects – it affects puberty and is involved in the regulation of blood pressure, hematopoiesis, angiogenesis or inflammatory and immune responses. In this paper we discuss the adipose tissue as an endocrine organ and present the role of leptin in the development of fetus and child in the first months of life.

Endokrynol. Ped. 2017.16.4.61.303-310.

© Copyright by PTEIDD 2017

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.4.61.303-310.

© Copyright by PTEIDD 2017

Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielania wewnętrznego

Tkanka tłuszczowa nie jest już rozpatrywana wyłącznie jako magazyn energetyczny odpowiedzialny za zabezpieczenie materiału energetycznego, ale uważa się, że bierze czynny udział w metabolizmie ustroju. Posiada liczne specyficzne receptory, które umożliwiają jej reakcję na sygnały metaboliczne płynące z ustroju. Jest miejscem produkcji wielu substancji biologicznie czynnych, które działają w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokrynne i parakrynne) oraz na odległe narządy i tkanki (klasyczne działanie endokrynne), nazywanych adipocytokinami lub adipokinami. W tabeli I wymieniono biologicznie aktywne białka produkowane przez adipocyty. Tkanka tłuszczowa jest więc organem dokrewnym, endokrynologicznym oraz magazynem energetycznym [1–3].

Wysoka aktywność endokrynną tkanki tłuszczowej w każdym okresie rozwoju osobniczego wykazuje różny stopień sekrecji hormonów w trakcie ontogenezy. Aktywność endokrynną wiąże się z wpływem na przemiany lipidów i węglowodanów oraz regulacją łaknienia i wydatkowania energii. Adipokiny uczestniczą w procesach za-

palnych, posiadają własności immunomodulujące, a ich udział w procesach zapalnych stwarza warunki sprzyjające rozwojowi miażdżycy [4]. W okresie prenatalnym istotny przyrost tkanki tłuszczowej występuje w III trymestrze ciąży. Całkowita ilość tkanki tłuszczowej zwiększa się z około 1% masy płodu, a w 28 tygodniu ciąży do 15%. Ma to związek z istotnym przyrostem liczby i wielkości adipocytów, który koreluje z rozwojem sieci kapilarnej zrazików. Prawidłowa sieć naczyń kapilarnych zrazika, czyli prawidłowa angiogeneza, jest czynnikiem niezbędnym do prawidłowej funkcji endokrynną tkanki tłuszczowej. Czynniki zaburzające proces formowania łożyska naczyniowego powodują upośledzenie jej rozwoju i funkcji, wpływając na uwalnianie do krążenia substancji aktywnie czynnych. Komórki tłuszczowe ulegają istotnemu powiększeniu w pierwszym półroczu życia, co skutkuje zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej, mierzalnej przyrostem grubości fałdu skórnoego. W pierwszym roku życia nie zauważa się zwiększonej liczby adipocytów (zawartość tkanki tłuszczowej w 1 roku życia stanowi ok. 28% masy ciała, a jej przyrost odbywa się przez wzrost wielkości adipocytów), ale po ukończeniu pierwszego roku życia ich liczba ulega proliferacji [5–7].

Tabela I. Biologicznie aktywne białka produkowane przez adipocyty [8]

Table I. *Biologically activated protein produced by adipocytes [8]*

Cytokiny i białka związane z cytokinami	Leptyna TNF- α Interleukina 6
Białka związane z układem krzepnięcia	PAI-1 Czynnik tkankowy
Składowe dopełniacza i białka z nim związane	Adiponektyna Adipsyna ASP
Inne białka związane z układem odpornościowym	Czynnik chemostatyczny monocytów
Białka związane z metabolizmem lipidów	Lipaza lipoproteinowa Apolipoproteina E Białko transportujące estry cholesterolu
Enzymy związane z metabolizmem hormonów sterydowych	Aromataza zależna od cytochromu P 450 Dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa Dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa
Białka układu renina-angiotensyna	Angiotensynogen
Inne białka hormonalnie czynne	Apelina Rezystyna Wisfatyna

Leptyna

Leptyna została poznana jako pierwsza cytokinina w 1994 r. Jest anoreksygenicznym (hamującym apetyt) czynnym hormonem peptydowym zbudowanym z 167 aminokwasów o masie cząsteczkowej 16,7 kDa. U człowieka gen leptyny *LEP* (homolog mysiego genu otyłości *ob*) kodowany jest na 7 chromosomie (7q31.3) i zbudowany jest z około 20 tysięcy par zasad [9]. Receptory błonowe tej adiokininy mają strukturę typową dla rodziny receptorów heliakalnych cytokin typu pierwszego i stanowi je pojedyncza domena przezbłonowa z masą cząsteczkową 67 kDa. Receptory dla leptyny występują w ośrodkowym układzie nerwowym (podwzgórze, zwłaszcza okolice jądra łukowatego, spłot naczyńkowy mózgu) jak też w tkankach obwodowych (tarczyca, tkanka tłuszczowa, nadnercza, trzustka, śledziona, jądro, jajnik, prostata, gruczoł piersiowy, łożysko) [10].

Głównym miejscem produkcji leptyny jest biała tkanka tłuszczowa, a w niewielkim stopniu także przysadka, łożysko, żołądek, mięśnie szkieletowe, śródbłonek naczyń, brunatna tkanka tłuszczowa i mózg [11–13]. Syntezę leptyny stymulują: insulina, glikokortykosteroidy, glukoza, IL-1, TNF- α i estrogeny, natomiast hamują: zimno, glukagon, aktywacja β 3-adrenergiczna, androgeny, wolne kwasy tłuszczowe, hormon wzrostu, agonści aktywujący receptor γ proliferatora peroksysomów (PPAR- γ , *peroxisome proliferator-activated receptor*) [2]. Do agonistów receptora PPAR- γ należą wolne kwasy tłuszczowe lub ich pochodne, egzogenne związki syntetyczne, np. leki hipolipemizujące, przeciwzapalne oraz wpływające na insulinooporność (np. tiazolidinediony) [9].

Upośledzona produkcja leptyny, spowodowana mutacją w obrębie genu kodującego leptynę *LEP* bądź genu receptora leptyny *LEPR* powoduje niezaspokojony apetyt, skutkując ciężką otyłością występującą już we wczesnym wieku [4].

Poziom leptyny wzrasta proporcjonalnie do zwiększającej się objętość tkanki tłuszczowej, a zmniejsza się gwałtownie w czasie stosowania diety niskokalorycznej, z redukcją ciężaru ciała dostosowując metabolizm ustroju do zasobów energii zgromadzonych w tkance tłuszczowej. Sekrecja leptyny jest pulsacyjna i podlega rytmowi dobowemu (największa jest w nocy, ze szczytem między godziną 22.00 a 3.00), co wiąże się z ograniczonym żywieniem w godzinach nocnych [13]. Okołodobowa pulsacyjność wydzielania leptyny pozostaje zbliżona do rytmu dobowego wy-

dzielania tyreotropiny, melatoniny, prolaktyny, natomiast jest przeciwna do rytmu sekrecji kortykotropiny (ACTH) i kortyzolu. Dobowy rytm wydzielania leptyny jest skojarzony z sekrecją hormonu luteotropowego (LH) i estradiolu u kobiet, sugerując wpływ leptyny na wydzielania tych hormonów [15]. Uczestniczy w procesach dojrzewania płciowego, wpływając na pojawienie się pierwszej miesiączki, utrzymanie cykli menstruacyjnych i zachowanie funkcji rozrodczej [16]. Leptyna, będąc aferentnym sygnałem sytości, przenika przez barierę krew-mózg do centralnego układu nerwowego, gdzie w podwzgórze, w jądrze łukowatym blokuje syntezę neuropeptydu Y oraz białka z rodziny agouti (*AGRP, agouti-related peptide*). W tym mechanizmie hamuje zwrotnie przyjmowanie pokarmu oraz zwiększa wydatek energii. Działanie leptyny jest antagonistyczne do żołądkowej greliny, również regulującej łaknienie [8, 17, 18].

Rola leptyny w okresie wewnątrzmacicznym i noworodkowym

Wysoka leptynemiam krwi pępowinowej w trakcie porodu oraz we krwi noworodka bezpośrednio po urodzeniu wykazuje związek z urodzeniową masą ciała. Zauważalny po urodzeniu szybki spadek poziomu leptyny u zdrowych noworodków może kształtować późniejsze zachowania związane z odżywianiem się oraz mieć wpływ na rozwój mechanizmów zabezpieczających homeostazę energetyczną ustroju [19, 20].

W rozwoju prenatalnym człowieka produkcja leptyny wydaje się wiązać z początkiem lipidogenezy płodowej (6–10 tydzień ciąży) i zachodzi głównie w białej tkance tłuszczowej (możliwy niewielki udział brunatnej tkanki tłuszczowej). Wyraźny rozwój tkanki tłuszczowej od 32–34 tygodnia życia płodowego koreluje z narastającym stężeniem leptyny w surowicy krwi. Dlatego niskie stężenia leptyny stwierdzone w pierwszej połowie życia płodowego wzrastają istotnie pod koniec trzeciego trymestru [19, 21, 22]. Leptyna jest produkowana również przez łożysko. Około 98,4–95% leptyny łożyskowej wydzielane jest do krążenia matki, a 1,6–5% trafia do krążenia płodowego [11, 23]. Stwierdzono również regulacyjny wpływ leptyny matki na rozwój łożyska, a także na płód [24]. Badania wykazały czynny udział leptyny w rozwoju płodowego układu oddechowego, kostnego, układu pokarmowego czy hematopoezie, na

co wskazuje obecność jej receptorów na fibroblastach, komórkach nabłonka oddechowego i komórkach płuc płodu, odpowiedzialnych za sekrecję surfaktantu [25]. Leptyna bierze udział w budowie i przebudowie kości płodu, wpływając na proliferację i różnicowanie chondrocytów, różnicowanie komórek zrębu szpikowego do osteoblastów i ograniczając resorpcję kości. Można więc traktować leptynę jako czynnik wzrostu kośćca, na co wskazuje obecność jej receptorów w chrząstkach wzrostowych kości [26,27]. Leptyna bierze udział w rozwoju przewodu pokarmowego płodu i noworodka, pobudza hematopoezę i limfopoezę płodową oraz uczestniczy w procesach płodowej angiogenezy, a także w rozwoju centralnego układu nerwowego płodu [28–31].

W badaniach przeprowadzonych na płodach mysich wykazano, że brak działania leptyny powoduje mniejszą masę mózgu, strukturalne i czynnościowe defekty komórek nerwowych, spowodowane nieprawidłową mielinizacją oraz niedojrzałą ekspresją niektórych białek neuronalnych i glejowych w różnych częściach mózgu [19, 32, 33]. Leptyna wydaje się też czynnikiem wzrostu nerwów podczas dojrzewania podwzgórza. Niedobór leptyny skutkuje poważnym zmniejszeniem gęstości połączeń nerwowych między jądrem łukowatym a jądrami przykomorowymi, bocznym i grzbietowo-przyśrodkowym, oraz okolicami w mózgu związanymi z kontrolą równowagi energetycznej [34, 35].

Leptyna reguluje uczucia głodu i sytości, zmniejszając ekspresję peptydów pobudzających łaknienie, jak: białko Agouti (AGRP) neuropeptyd Y(NPY), hormon koncentrujący melaninę (MCH) i oreksyny, oraz pobudza ekspresję peptydów hamujących łaknienie, takich jak: hormon uwalniający

tyreotropinę (TRH), proopiomelanokortyna (POMC), transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (CART), a także hormon uwalniający kortykotropinę (CRH). Powoduje uczucie sytości i hamuje uczucie głodu [19, 36, 37].

Funkcja leptyny w kontroli masy ciała nie jest ograniczona wyłącznie do regulacji łaknienia. Współdziałając neurohormonalnie z wieloma systemami na poziomie ośrodkowego systemu nerwowego, także z hormonem wzrostu (receptory dla GH są tej samej rodziny, co receptory dla leptyny), wydaje się pobudzać przysadkę do sekrecji GH, działając hamująco na podwzgórzową produkcję somatostatyny, oraz zwiększać wydzielanie GH poprzez bezpośredni wpływ na komórki somatotropowe przysadki. Leptyna wpływa na wydzielanie hormonów tarczycy i insuliny, a hipoleptynemia wywołuje zmniejszoną sekrecję hormonów tarczycy [38–40].

Na obwodzie leptyna zwiększa wychwyt i utlenianie glukozy oraz zwiększa syntezę glikogenu w mięśniach szkieletowych, a także zwiększa insulinowrażliwość komórek. Leptyna wpływa również na termogenezę: istotna jest w inicjowaniu termogenezy podczas przejścia z życia wewnątrzdo zewnątrzmacicznego u noworodków. Leptynemia noworodka może towarzyszyć przebyte niedotlenienie wewnątrzmaciczne i zakażenie (rola leptyny w procesach immunologicznych) – zagadnienia te wymagają jednak dalszych badań [41].

W tabeli II podsumowano działanie leptyny w różnych tkankach.

Upośledzona synteza leptyny w badaniach na myszach i u ludzi wywołuje wzmożone, niemożliwe do zaspokojenia łaknienie, prowadząc do ciężkiej otyłości z insulinoopornością oraz zaburzeniami płodności. Leczenie egzogenną leptyną

Tabela II. Działanie leptyny w wątrobie, mięśniach szkieletowych, naczyniach, tkance tłuszczowej i podwzgórzu [42]
Table II. The action of leptin in liver, skeletal muscles, vessels, adipose tissue and hypothalamus [42]

Wątroba	Mięśnie szkieletowe	Tkanka tłuszczowa	Naczynia	Podwzgórze
Glukoneogeneza↑	Wychwyt glukozy↑	Lipoliza↑	Elastyczność↓	Pobór pokarmu↓
Glikogenoliza↓	Synteza glikogenu↑	Lipogeneza↓	Hemostaza↑	
Lipogeneza↓	Oksydacja wolnych kwasów tłuszczowych↑		Migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich↑	
			Stres oksydacyjny↑	

jest postępowaniem przyczynowym: zmniejsza łaknienie i ilość konsumowanego pokarmu, redukuje masę ciała, zwiększa insulinowrażliwość i reguluje zaburzoną funkcję hormonów płciowych. Tego typu mutacje nie są częstą przyczyną otyłości i występują tylko w niewielu rodzinach. W większości występuje otyłość prosta z leptynopornością. Wówczas stężenia leptyny w surowicy krwi są wysokie, a podawanie leptyny egzogennej nie powoduje regresji choroby [8]. W komórkach wątroby leptyna nasila hamujący wpływ insuliny na wątrobową syntezę glukozy, zwiększa także wychwyt i utlenianie glukozy. W komórkach β trzustki zmniejsza wydzielanie insuliny i zwiększa insulinowrażliwość obwodową, wpływając w ten sposób na równowagę glikemiczną ustroju [43]. Istnieje dwukierunkowe działanie, pętla zwrotna między tkanką tłuszczową a wyspami trzustki, zwana osią tłuszczowo-insulinową (ang. *adipoinsular axis*). Leptyna wpływa na działanie insuliny, a insulina wpływa na produkcję i sekrecję leptyny. Nieprawidłowe działanie tej pętli zwrotnej skutkuje nietolerancją glukozy i rozwojem cukrzycy [40, 44, 45]. Leptyna hamuje u szczurów lipogenezę w komórkach tłuszczowych, zapobiegając nadmiernemu nagromadzeniu triacylogliceroli w wakuolach tych komórek, czyli zapobiega dalszemu wzrostowi masy tłuszczowej i ektopowemu odkładaniu się lipidów [46].

Leptyna w ramach swego wielokierunkowego działania wpływa również na oś podwzgórze-przysadka-tarczyca oraz oś podwzgórze-przysadka-gonady. Stężenia leptyny dodatnio korelują ze stężeniem estradiolu u otyłych dziewcząt, natomiast u chłopców ze stężeniem testosteronu, z siarczanem dehydroepiandrosteronu i kortyzolem [8]. Poziomy leptyny w surowicy krwi kobiet są 2–3-krotnie wyższe niż u mężczyzn o podobnym wskaźniku masy ciała. Fakt ten można tłumaczyć tym, że u kobiet jest procentowo większa zawartość tkanki tłuszczowej oraz większa ilość tkanki tłuszczowej podskórnej, która w większym stopniu wydziela leptynę niż tkanka trzewna [47]. Estrogeny również wpływają na wzrost stężenia leptyny. Po owariotomii stwierdzono spadek stężenia leptyny, który wyrównywał się dopiero pod wpływem zastosowanej suplementacji estrogenów [8, 48].

Wyniki wielu badań wykazują dodatnią, istotną statystycznie korelację między stężeniem leptyny u noworodków a wiekiem ciążowym oraz podstawowymi parametrami antropometrycznymi po urodzeniu masą ciała, długością ciała oraz obwodem głowy i klatki piersiowej [41, 49–53]. Ich autorzy sugerują wpływ leptyny na rozwój kośćca (działanie leptyny jako czynnika wzrostu kośćca). Natomiast Lakho i wsp. [54] oraz Bellone i wsp. [49] sugerują główny wpływ leptyny na tłuszczową masę ciała i adipogenezę, a niewielki na wzrastanie kośćca. Stwierdzano ścisłą zależność między stężeniem leptyny a urodzeniową masą ciała oraz proporcjonalność – im wyższa masa ciała noworodka, tym wyższe stężenie leptyny zarówno u noworodków donoszonych, jak i przedwcześnie urodzonych [41]. W badaniach Garanty-Bogackiej i wsp. również wysnuto wniosek, iż stężenie leptyny ma bardziej związek z urodzeniową masą ciała niż dojrzałością ciążową [52]. Istnieją również obserwacje przeczące bezpośredniej roli leptyny we wzrastaniu płodu. U dzieci z mutacją genu leptyny (*ob/ob*) stwierdzono prawidłową urodzeniową masę i długość ciała, co sugeruje, że leptyna może współdziałać i wzmacniać inne czynniki wzrastania [55, 56]. Wielu badaczy stwierdziło, że ilość uwalnianej leptyny wykazuje dodatnią zależność z BMI oraz ilością tkanki tłuszczowej [4, 57]. Sinha i wsp. wysnuli przypuszczenie, że stężenie wolnej leptyny stanowi miernik zawartości tkanki tłuszczowej u noworodków po urodzeniu [58]. Pomiędzy wiekiem płodowym, rozwijającą się tkanką tłuszczową, będącą wynikiem stanu odżywienia zarówno rozwoju pre-, jak i postnatalnego, a produkowaną przez adipocyty leptyną istnieje więc dodatnia korelacja.

Leptyna jest hormonem wykazującym działanie pleiotropowe, wielokierunkowe, wpływającym na procesy dojrzewania, reprodukcji, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, regulacji hematopoezy, angiogenezy, procesy naprawcze skóry (gojenie się ran), reakcji zapalnej i immunologicznej. Pobudza chondrocyty przynasad i remodeling kości, a także wpływa na syntezę i uwalnianie innych hormonów (np. FSH, LH, GH) [4, 8].

1. Ahima R.S., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000:11, 327.
2. Kershaw E., Flier J.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004:89, 2548-2556.
3. Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2004:92(3), 347-355.
4. Śledzińska M., Liberek A., Kamińska B.: Hormony tkanki tłuszczowej a otyłość u dzieci i młodzieży. *Med. Wiek. Rozwój*, 2009:XIII (4), 244-251.
5. Azain M.J.: Role of fatty acids in adipocyte growth and development. *J. Anim. Sci.*, 2004:82(3), 916-924.
6. Schmelzle H.R., Fuchs Ch.: Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002:76(5), 1096-1100.
7. Lobstein T., Baur L., Uauy R.: Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes. Rev.*, 2004:5(1), 4-85.
8. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2005:1 (3), 1-29.
9. Rajala M.W., Scherer P.E.: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*, 2003:144(9), 3765-3777.
10. Hukshorn C.J., Saris W.H.: Leptin and energy expenditure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004:7(6), 629-633.
11. Massuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N. et al.: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.*, 1997:3(9), 1029-1033.
12. Muoio D.M., Lynis D.G.: Peripheral metabolic actions of leptin. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:16, 653-666.
13. Zhang Y., Scarpace P.J.: The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol. Behav.*, 2006:88, 249-256.
14. Sinha M.K., Ohannesian J.P., Heiman M.L. et al.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.*, 1996:97(5), 1344-1347.
15. Licinio J., Negrão A.B., Mantzoros C. et al.: Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998:95, 2541-2546.
16. Kulik-Rechberger B., Pac-Kożuchowska E., Furmaga-Jabłońska W.: Leptin and peripheral blood cells count in girls during puberty. *Pol. J. Environ. Stud.*, 2005:14 suppl. 2, 262-264.
17. Kralisch S., Klein J., Lossner U. et al.: Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J. Endocrinol.*, 2005:185(3), R1-8.
18. Meier U., Gressner A.M.: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.*, 2004:50(9), 1511-1525.
19. Bury A., Kulik-Rechberger B.: Programowanie otyłości rozpoczyna się w okresie płodowym – rola leptyny. *Pediatr. Endocrinol.*, 2010:4(33), 41-48.
20. Kiess W., Petzold S., Töpfer M. et al.: Adipocytes and adipose tissue. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008:22(1), 135-153.
21. Cetin I., Morpurgo P.S., Radaelli T. et al.: Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr. Res.*, 2000:48(5), 6646-6651.
22. Lepercq J., Challier J.C., Guerre-Millo M. et al.: Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001:86(6), 2409-2413.
23. Ashworth C.J., Hoggard N., Thomas L. et al.: Placental leptin. *Rev. Reprod.*, 2000:5(1), 18-24.
24. Smith J.T., Waddell B.J.: Leptin receptor expression in the rat placenta: changes in ob-ra, ob-rb, and ob-re with gestational age and suppression by glucocorticoids. *Biol. Reprod.*, 2002:67(4), 1204-1210.
25. Henson M.C., Swan K.F., Edwards D.E. et al.: Leptin receptor expression in fetal lung increases in late gestation in the baboon: a model for human pregnancy. *Reproduction*, 2004:127(1), 87-94.
26. Halleux C.M., Takahashi M., Delporte M.L. et al.: Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001:288(5), 1102-1107.
27. Fawcett R.L., Waechter A.S., Williams L.B. et al.: Tumor necrosis factor-alpha inhibits leptin production in subcutaneous and omental adipocytes from morbidly obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85(2), 530-535.
28. Ogueh O., Sooranna S., Nicolaidis K.H., Johnson M.R.: The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85(5), 1997-1999.
29. Maor G., Rochwerger M., Segev Y., Phillip M.: Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J. Bone. Miner. Res.*, 2002:17(6), 1034-1043.
30. Aparicio T., Kermorgant S., Darmoul D. et al.: Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005:90(11), 6177-6184.
31. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J. et al.: Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp. Mol. Med.*, 2001:33(2), 95-102.
32. Matochik J.A., London E.D., Yildiz B.O. et al.: Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005:90(5), 2851-2854.
33. Udagawa J., Hashimoto R., Suzuki H. et al.: The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology*, 2006:147(2), 647-658.
34. Bouret S.G., Draper S.J., Simerly R.B.: Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*, 2004:304, 108-110.
35. Harvey J., Solovyova N., Irving A.: Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog. Lipid. Res.*, 2006:45(5), 369-378.
36. Leshan R.L., Björnholm M., Münzberg H., Myers M.G. Jr.: Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity*, 2006:14 Suppl 5, 208S-212S.
37. Ahima R.S., Antwi D.A.: Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol. and Metab. Clin. North Am.*, 2008:37(4), 811-823.
38. Malendowicz L.K., Rucinski M., Belloni A.S. et al.: Leptin and the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int. Rev. Cytol.*, 2007:263, 63-102.
39. Isozaki O., Tsushima T., Nozoe Y. et al.: Leptin regulation of the thyroids: negative regulation on thyroid hormone levels in euthyroid subjects and inhibitory effects on iodide uptake and Na⁺/I⁻ symporter mRNA expression in rat FRTL-5 cells. *Endocr. J.*, 2004:51(4), 415-423.
40. Bury A.: Leptyna i rozpuszczalny receptor leptyny w programowaniu masy ciała noworodka. *Rozprawa doktorska*, Wyd. UM, Lublin 2010.

41. Sadownik B.: The serum leptin concentration in healthy full-term and premature neonates with proper body mass. *Post. Neonatol.*, 2007;1, 35-39.
42. Urban M.: *Miażdżyca u dzieci i młodzieży*. Cornetis, Wrocław 2007, 271.
43. Otto-Buczkowska E.: Rola greliny w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2005;11 (1), 39-42.
44. Kieffer T.J., Habener J.F.: The adipoin-sular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000;Jan;278(1), E1-E14.
45. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A.: Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002;26(11), 1407-1433.
46. Nogalska A., Sucajtyś-Szulc E., Swierczynski J.: Leptin decreases lipogenic enzyme gene expression through modification of SREBP-1c gene expression in white adipose tissue of aging rats. *Metabolism*, 2005;54(8), 1041-1047.
47. Cnop M., Landchild M.J., Vidal J. et al.: The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*, 2002;51(4), 1005-1015.
48. Messinis I.E., Milingos S.D., Alexandris E. et al.: Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum. Reprod.*, 1999;14(4), 913-918.
49. Bellone S., Rapa A., Petri A. et al.: Leptin levels as function of age, gender, auxological and hormonal parameters in 202 healthy neonates at birth and during the first month of life. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004;27(1), 18-23.
50. Matsuda J., Yokota I., Iida M. et al.: Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82(5), 1642-1644.
51. Kwiatkowska-Gruca M., Sadownik B. et al.: Ocena profilu lipidowego i leptynemii u zdrowych donoszonych noworodków. *Pediatr. Pol.*, 2012;87(3), 255-261.
52. Garanty-Bogacka B., Czeszyńska M.B., Syrenicz M. et al.: Immaturity or hypotrophy? The cord blood leptin levels in preterm and small-for-gestational age neonates. *Ginekol. Pol.*, 2003;74(5), 356-361.
53. Coutant R., Boux de Casson F. et al.: Relationships between placental GH concentration and maternal smoking, newborn gender, and maternal leptin: possible implications for birth weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86(10), 4854-4859.
54. Lakho G.R., Haq Z., Chundrigar T. et al.: Cord blood leptin levels in Pakistani newborns: relationship with birth weight, length and occipitofrontal circumference. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2006;16(6), 393-395.
55. Clément K., Vaisse C., Lahlou N. et al.: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998;26, 392(6674), 398-401.
56. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. et al.: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1999;341(12), 879-884.
57. Weyermann M., Beerermann C., Brenner H., Rothenbacher D.: Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem.*, 2006;52(11), 2095-2102.
58. Sinha M.K., Opentanova I., Oshannesian J.P. et al.: Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J. Clin. Invest.*, 1996;98(6), 1277-1282.

