

Rôles biologiques à multiples facettes de la leptine

Multifaceted biological roles of leptin

Rim Charchour^{1,a}
Diane Dufour-Rainfray^{2,3,4,a}
Gilles Morineau^{5,a}
Camille Vatie^{6,7,a}
Soraya Fellahi^{6,8}
Corinne Vigouroux^{6,7,9}
Annelise Genoux¹⁰
Jacqueline Capeau⁶
Jean-Marc Lacorte^{11,12}
Christine Collet^{2,a}
Charlotte Cuerc^{13,14,a}
Jean-Philippe Bastard^{1,6,8,a}
Pour le groupe de travail
RIHN Adipokines^b

¹ Hôpitaux universitaires Henri Mondor, AP-HP, Département de biochimie-pharmacologie-biologie moléculaire-génétique médicale, Créteil, France

² Service de médecine nucléaire in vitro, CHU Tours, France

³ Inserm, UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Tours, France

⁴ Groupe de biologie spécialisée, Société française de médecine nucléaire, SFMN, Paris, France

^a Contribution des auteurs à part égale

^b Membres du groupe de travail RIHN

Adipokines : Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, Charlotte Cuerc, Diane Dufour-Rainfray, Soraya Fellahi, Annelise Genoux, Jean Guibourdenche, Isabelle Jéru, Jean-Marc Lacorte, Gilles Morineau, Camille Vatie, Corinne Vigouroux

Article reçu le 03 mai 2020,
accepté le 05 mai 2020

Résumé. L'identification de la leptine est à l'origine de la découverte d'un nouveau système endocrinien. Cette adipokine majeure de l'homéostasie énergétique est impliquée dans la régulation de la fonction neuroendocrine et de la fertilité. Malheureusement, la leptine n'est pas en mesure de traiter l'obésité commune, dans laquelle il existe une hyperleptinémie et une résistance à l'hormone. En revanche, le traitement par leptine recombinante est efficace dans les situations de carence en leptine. Plusieurs situations physiopathologiques associées à des dysfonctions du tissu adipeux et de la régulation de la sécrétion de leptine sont discutées dans cette revue. Des situations où le dosage de la leptine pourrait être indiqué en pathologie humaine sont proposées.

Mots clés : leptine, syndrome métabolique, obésité, cancer, fertilité, démence

Abstract. The identification of leptin allowed the discovery of a new endocrine system. This major adipokine controlling energy homeostasis is also involved in the regulation of neuroendocrine function and fertility. Unfortunately, leptin is not able to treat common obesity, which associates hyperleptinemia and resistance to the hormone. Conversely, treatment with recombinant leptin is effective in situations of leptin deficiency. Several pathophysiological situations associated with adipose tissue dysfunctions and abnormal regulation of leptin secretion are discussed in this review. The advantage of the potential use of the leptin assay in some pathophysiological conditions is proposed.

Key words: leptin, metabolic syndrome, obesity, cancer, fertility, dementia

Correspondance : J.-P. Bastard
<jean-philippe.bastard@aphp.fr>

⁵ Hôpital Lariboisière, AP-HP, Service de biochimie et biologie moléculaire, Paris, France

⁶ Sorbonne Université, Inserm UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Institut hospitalo-universitaire de cardio-métabolisme et nutrition (ICAN), Paris, France

⁷ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Centre national de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS), Service d'endocrinologie, diabétologie et endocrinologie de la reproduction, Paris, France

⁸ Hôpital Tenon, AP-HP, Service de biochimie et hormonologie, UF Bio-marqueurs inflammatoires et métaboliques, Paris, France <jean-philippe.bastard@aphp.fr>

⁹ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Laboratoire commun de biologie et génétique moléculaires, Paris, France

¹⁰ Laboratoire de biochimie, Institut fédératif de biologie, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse, France

¹¹ Hôpital Pitié Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Service de biochimie endocrinienne et oncologique, Paris, France

¹² Sorbonne Université, Inserm, UMR_S 1166, Research Institute of Cardiovascular Disease, Metabolism and Nutrition, Paris, France

¹³ Hospices civils de Lyon, Centre hospitalier Lyon Sud, Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, Lyon, France

¹⁴ Unité médicale de nutrition endocrinologie métabolisme, Pierre Bénite, France ; Inserm U1060-CarMeN, France

Il y a plus de 40 ans, en réalisant des expériences de parabiose (circulation croisée), entre deux modèles murins d'obésité génétique, les souris ob/ob et les souris db/db, Douglas Coleman et ses collaborateurs ont observé chez les souris ob/ob une réduction pondérale associée à une diminution de la prise alimentaire alors que les souris db/db restaient obèses sans changer leur comportement alimentaire [1]. Ces chercheurs ont proposé qu'il existait un facteur circulant présent, mais inactif chez les souris db/db alors qu'il était absent mais actif chez les souris ob/ob [2]. Une vingtaine d'années plus tard, le gène de la leptine (du grec leptos qui veut dire mince) est identifié chez la souris et chez l'homme [3]. On sait maintenant que les souris ob/ob ont une mutation inactivatrice du gène de la leptine et que les souris db/db, au phénotype comparable, ont

une mutation inactivatrice du gène de récepteur de cette adipokine.

Le gène ob est présent sur le chromosome 6 chez la souris et le chromosome 7 chez l'homme. Il code pour un peptide de 167 acides aminés qui est majoritairement exprimé dans le tissu adipeux blanc. Néanmoins, son expression a également été mise en évidence dans d'autres tissus et organes tels que le sein, les ovaires, le placenta, l'hypophyse, les muscles squelettiques, l'os, l'estomac, le tissu lymphoïde et les cellules souches mésenchymateuses [4]. La concentration circulante de leptine suit un rythme nycthéral chez l'homme avec un nadir en milieu d'après-midi et un pic vers minuit [5]. Elle est proportionnelle à la quantité de masse grasse corporelle et fluctue en fonction des variations d'apport calorique [6] donnant ainsi une information sur la quantité d'énergie stockée. Les concentrations circulantes de leptine usuellement rencontrées chez l'homme sont de l'ordre d'une dizaine de $\mu\text{g/L}$ pour un indice de masse corporelle (IMC) compris en 18 et 25 kg/m^2 avec des variations sensibles en fonction du sexe et des trousse de dosage utilisées. L'action de la leptine est transmise par la forme longue du récepteur de la leptine (LepRb) qui est un récepteur de cytokine de type I. Il existe également plusieurs formes courtes de ce récepteur issues d'un épissage alternatif de l'ARNm de l'exon codant son extrémité C-terminale, celles-ci étant dépourvues de signalisation intracellulaire. Ainsi, le déficit en LepRb, forme longue du récepteur, observé chez la souris db/db, mime le phénotype de la souris ob/ob déficiente en leptine. Les actions centrales et périphériques de la leptine sont déclenchées par la liaison de la leptine à son récepteur qui entraîne une dimérisation du récepteur et active les voies de signalisation JAK2/STAT3 (*Janus tyrosine kinase 2/Signal/transducer and activator of transcription 3*) et STAT5, IRS/ PI3K (*insulin receptor substrate/phosphatidyl inositol 3 kinase*), SHP2/MAPK (*SH2-containing protein tyrosine phosphatase 2/mitogen-activated protein kinase*) et AMPK/ACC (*5' adenosine monophosphate-activated protein kinase/acetyl-CoA carboxylase*) [7]. Les isoformes courtes du récepteur semblent être impliquées dans le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique et n'auraient pas de fonction de signalisation [6].

La leptine régule l'homéostasie énergétique et la fonction neuroendocrinienne au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle agit plus particulièrement au niveau de l'hypothalamus ventromédian, où la forme longue LepRb est fortement exprimée et où l'adipokine exerce un effet anorexigène puissant [6]. En effet, lorsque la masse adipeuse augmente, l'augmentation de la leptinémie va transmettre des signaux aboutissant à une réduction de la prise alimentaire et à une stimulation des dépenses énergétiques [6]. Ces effets mettent en

jeu notamment la voie de signalisation JAK-STAT qui induit d'une part, l'inhibition des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus synthétisant les peptides orexigènes tels que le neuropeptide Y (NPY) et le peptide AgRP (*Agouti-related peptide*) et, d'autre part, l'activation des neurones synthétisant de la proopiomélanocortine (POMC), précurseur de la mélanocortine ou MSH (*melanocyte stimulating hormone*), et de CART (*amphetamine regulated transcript*), anorexigènes [8]. Outre ces actions sur l'homéostasie énergétique, la leptine intervient dans la régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, de l'hormone de croissance, de cortisol, de stéroïdes sexuels et de l'insuline.

Ces effets de la leptine ont été mis à profit chez les rares sujets présentant une mutation de gène de la leptine. Ainsi, l'administration de leptine recombinante chez ces sujets déficients en leptine entraîne une diminution de leur hyperphagie associée à une réduction pondérale [9]. Malgré cela, les effets modulateurs de la leptine sur l'appétit et la thermogenèse ne permettent pas une régulation pondérale optimale. En effet, dans l'obésité « commune », définie par un indice de masse corporelle (IMC = poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) $> 30 \text{ kg/m}^2$ et en l'absence d'anomalie génétique identifiée, la leptinémie est élevée et les tentatives de traitement de l'obésité par la leptine se sont avérées inefficaces [10], malgré des effets remarquables observés dans les modèles murins, en particulier, chez les animaux déficients en leptine. De ces observations est né le concept de « résistance à la leptine » [6]. Bien que les mécanismes physiopathologiques de la résistance à la leptine ne soient pas parfaitement élucidés, ils pourraient mettre en jeu une altération du transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique et une inhibition progressive de la signalisation de la leptine dans le système nerveux central. Des acteurs de voies de signalisation de la leptine tels que SOCS3 (*Suppressor of cytokine signaling-3*) et le résidu tyrosine (Tyr) 985 du domaine intracellulaire de LRB atténueraient le signal induit par la leptine [11]. Les dérégulations associées, en partie dues à l'inefficacité de la leptine, pourraient être impliquées dans le développement des pathologies associées à l'obésité.

Dans la suite de cette revue, nous aborderons plusieurs situations physiopathologiques et pathologiques impliquant la leptine. Certaines thématiques, dont les pathologies cardiovasculaire (sujet traité dans l'article de Genoux *et al.* de ce numéro des *Annales de Biologie Clinique*), pulmonaire, ostéo-articulaire, rénale et l'immunité ne seront pas traitées dans le présent article. L'intérêt du dosage et de l'utilisation thérapeutique de la leptine dans les syndromes lipodystrophiques, des maladies rares du tissu adipeux, est également discuté dans un article indépendant de Vazier *et al.* dans ce numéro des *Annales de Biologie Clinique*.

Leptine et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, qui concerne plus de 30 % de la population adulte de plus de 20 ans aux Etats-Unis, est associé à plusieurs facteurs de risque des maladies cardio-métaboliques telles que le diabète, la maladie stéatosique non alcoolique du foie, les complications cardio-vasculaires de l'athérosclérose et le syndrome des ovaires polykystiques chez les femmes [12].

Bien qu'associé à l'obésité, les mécanismes physiopathologiques du syndrome métabolique sont plus fortement liés à la distribution centrale, métaboliquement défavorable, du tissu adipeux qu'à la quantité globale de masse grasse. La résistance à l'insuline en est un déterminant central. En effet, des études d'association pangénomiques ont récemment révélé qu'une forme mineure de lipodystrophie, due à une diminution génétiquement programmée de la capacité de stockage lipidique du tissu adipeux sous-cutané des membres inférieurs en réponse à la prise de poids, était un déterminant majeur de la résistance à l'insuline et des autres facteurs de risque cardiométaboliques définissant le syndrome métabolique [13]. Ainsi, il est très probable que les rares syndromes lipodystrophiques cliniquement très sévères et le syndrome métabolique commun soient des maladies apparentées, appartenant au même continuum physiopathologique [14]. Les lipodystrophies associées à l'infection par le VIH et aux traitements anti-rétroviraux, caractérisées par une lipoatrophie sous-cutanée et une augmentation de l'adiposité viscérale, et par les mêmes complications cardiométaboliques, font également partie de cette trajectoire physiopathologique [15]. Les altérations de la matrice extracellulaire du tissu adipeux, avec inflammation et fibrose, et les anomalies de sécrétion des adipokines ont été clairement identifiées comme des marqueurs de dysfonction adipocytaire, à la fois dans le syndrome métabolique et dans les lipodystrophies associées au VIH [15]. De plus, les options thérapeutiques sont similaires dans ces maladies. Au-delà de la correction de chaque facteur de risque et/ou anomalie cardiométabolique, la diminution des apports énergétiques et l'augmentation des dépenses, dans le but de limiter la surcharge adipocytaire, sont au cœur de la prise en charge. Néanmoins, contrairement aux patients atteints de syndromes lipodystrophiques d'origine génétique ou acquise clairement identifiés, caractérisés par une diminution globale de la masse grasse, les patients avec un syndrome métabolique sont fréquemment obèses, présentant le plus souvent une leptinémie élevée [16]. Le rapport leptine/adiponectine pourrait ainsi être un marqueur intéressant dans le syndrome métabolique, permettant d'estimer l'importance relative de l'excès pondéral et de l'insulino-résistance chez ces patients [17]. Le rapport leptine/adiponectine pourrait aussi être utile pour le suivi des complications métaboliques

associées aux antirétroviraux du VIH, et aider à adapter les modifications thérapeutiques dans ce contexte [15].

De manière attendue dans cette situation de résistance à la leptine, le traitement par metreleptine n'a pas montré d'efficacité pour traiter les complications métaboliques associées à l'obésité, sauf en cas de réduction pondérale préalable, ou dans les cas extrêmement rares d'obésité monogéniques dues à des mutations inactivatrices du gène *LEP* codant la leptine [18]. Néanmoins, certains patients atteints de syndrome métabolique pourraient présenter, au regard de leur masse grasse totale, une carence relative en leptine, en raison d'un ratio défavorable entre la quantité de tissu adipeux sous-cutané de la partie inférieure du corps d'une part, et celle du tissu adipeux viscéral de la partie supérieure du corps d'autre part. En effet, le tissu adipeux sous-cutané sécrète plus de leptine que le tissu adipeux viscéral, et la concentration circulante de leptine est un meilleur reflet de la masse grasse sous-cutanée que viscérale [19]. Chez ces sujets sélectionnés, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer si l'augmentation de la concentration circulante de leptine pourrait représenter une éventuelle approche thérapeutique [20].

Leptine et foie

Les études réalisées chez le rongeur ont montré que la leptine, de façon directe ou via le système nerveux sympathique, active l'AMPK dans le foie, entraînant une diminution de la production hépatique de glucose [21]. Dans les hépatocytes, la leptine agit essentiellement par l'activation de la voie JAK2/STAT3 mais également par l'activation de la voie PI3K/Akt/mTor. Chez les rats minces, l'injection de leptine dans le système veineux périphérique ou central conduit à une redistribution rapide du flux hépatique de glucose, avec une stimulation importante de la gluconéogenèse et une inhibition de la glycogénolyse [22]. L'effet sur la gluconéogenèse est dépendant de l'activation centrale des récepteurs de la mélanocortine [22].

Outre ce rôle de la leptine sur le métabolisme glucidique hépatique, la leptine semble également impliquée dans le développement de la fibrose hépatique. En effet, en 1998, Potter *et al.* ont montré que les cellules étoilées du foie étaient susceptibles de produire de la leptine au cours des processus de transactivation [23]. Cette sécrétion hépatique pourrait expliquer les concentrations sériques élevées de leptine qui ont été observés chez des malades atteints d'hépatite chronique C ou de cirrhose, et l'aggravation plus rapide des lésions hépatiques chez les patients obèses [24, 25]. Le travail d'une équipe japonaise a montré l'existence d'un lien de causalité entre l'obésité, la stéatose et le développement de la fibrose hépatique [26]. En effet, les rats Zucker, déficients en récepteur de la leptine, ne développent

pas de fibrose hépatique après traitement par le thioacétamide (inducteur de lésion hépatique), ce qui suggère l'implication de la leptine et son récepteur dans la pathogénie de la fibrose hépatique. Les mêmes auteurs, dans un travail antérieur, avaient montré que l'administration de leptine recombinante aggravait l'inflammation et la fibrose hépatique obtenues par des agents chimiques [27]. Les mécanismes à l'origine de l'effet pro-fibrosant de la leptine ne sont pas élucidés. Les hépatocytes expriment essentiellement le récepteur de forme courte Ob-Ra alors que la forme longue est exprimée par les cellules de Kupffer et les cellules sinusoïdales [28].

La forme longue du récepteur de la leptine étant la seule à activer les voies JAK/STAT et la cascade des protéines kinases, la leptine produite par les cellules étoilées activées agirait par voie paracrine pour réguler les fonctions des cellules sinusoïdales et des cellules de Kupffer et modifier la matrice extracellulaire. Le rôle de l'hyperleptinémie sur le foie est également illustré par les études réalisées chez l'homme. Une méta-analyse, reprenant 33 études incluant plus de 2 500 sujets, a révélé que les sujets ayant une stéatose hépatique ou une stéato-hépatite non alcoolique avaient des leptinémies élevées par rapport aux sujets témoins non stéatosiques [29]. De plus, la leptinémie élevée était associée à la sévérité des atteintes hépatiques. De façon intéressante, dans une étude prospective réalisée sur 3 ans avec 2 ponctions biopsies hépatiques une au début et une à la fin de cette étude, il a été montré que les sujets qui avaient une évolution favorable ou une stabilité des atteintes hépatiques avaient également une plus forte diminution des concentrations de leptine que les sujets avec une progression défavorable de leur maladie hépatique [30]. Cependant, en analyse multivariée, seule l'augmentation de l'IMC restait associée à la progression des anomalies histologiques hépatiques [30]. L'ensemble de ces données suggère que l'hyperleptinémie pourrait être impliquée dans le développement et la progression des anomalies hépatiques liées à l'obésité et au syndrome métabolique.

Leptine et cancer

En 2002, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC) indiquait qu'il y avait suffisamment de preuves pour montrer une association entre un excès de graisse corporelle, (obésité, surpoids, et prise de poids) et au moins 13 types de cancers [31]. Ceux-ci comprenaient l'adénocarcinome de l'œsophage, les cancers du sein (chez les femmes ménopausées), les cancers du côlon et du rectum, de l'endomètre, de la vésicule biliaire, du cardia gastrique, du rein, du foie, de l'ovaire, du pancréas et de la thyroïde, le méningiome et le myélome multiple. C'est dans le cas du cancer du sein que les travaux sur leptine et cancers

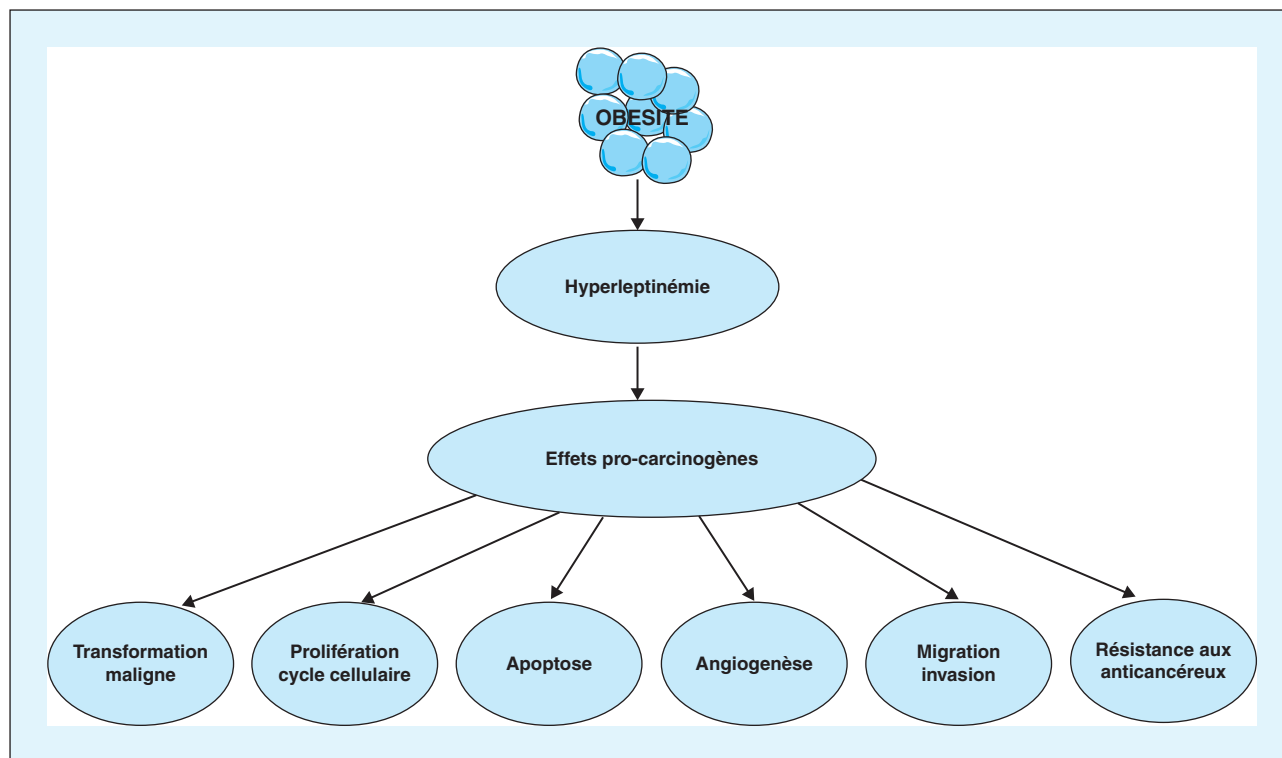


Figure 1. Principaux effets pro-carcinogènes de la leptine dans les cancers liés à l'obésité.

liés à l'obésité sont les plus nombreux. En effet, le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué et la cause la plus commune de décès par cancer chez les femmes dans le monde, avec 1,7 million de cas et 521 900 décès en 2012 [32]. Des études ont montré qu'une masse corporelle excessive augmente le risque d'apparition d'un cancer du sein chez les femmes ménopausées de 20 à 40 % [33]. Les mécanismes par lesquels l'obésité contribue au développement du cancer du sein sont complexes et n'ont pas encore été complètement élucidés. Les principales hypothèses émises sont l'augmentation de la synthèse des œstrogènes par le tissu adipeux (synthétisés à partir d'androgènes du fait de la richesse de ce dernier en aromatase), de testostérone, d'insuline et d'IGF1 (*insulin-like growth factor1*) identifié comme un facteur favorisant la prolifération et la survie cellulaire tumorale par stimulation des voies MAPK et PI3K [34]. Par ailleurs, l'hypertrophie des adipocytes réduit leur vascularisation, entraînant une diminution de la disponibilité en oxygène. Cet état d'hypoxie induit une augmentation du stress oxydatif, une résistance à l'insuline, une ischémie, une nécrose des adipocytes et la libération de protéines inflammatoires et angiogéniques [35]. Une théorie complémentaire met en lumière le rôle du système adipokinique, étroitement lié à l'inflammation subclinique chronique. Principalement produite par les adipocytes locaux et à distance, mais également par les cellules tumorales épithé-

liales elles-mêmes ainsi que par d'autres cellules du stroma tumoral (les fibroblastes associés au cancer), la leptine est capable d'affecter différents aspects de la biologie du cancer de manière endocrine, paracrine et autocrine. En effet, plusieurs données provenant d'études cliniques et expérimentales (sur modèles animaux ou cellulaires *in vitro*) appuient fortement l'implication de la leptine dans le développement et la progression des tumeurs mammaires. A titre d'exemple, la méta-analyse de Niu *et al.* démontre que les concentrations circulantes de leptine varient parmi différentes populations étudiées : sujets témoins en bonne santé, patientes atteintes de maladies du sein bénignes, patientes atteintes de cancer du sein sans métastases et patientes atteintes de cancer du sein avec métastases ganglionnaires [36]. Dès les années 2000, Garofalo *et al.* décrivaient que la leptine et son récepteur étaient significativement surexprimés dans les cancers du sein primitifs et métastatiques par rapport aux tissus non cancéreux et étaient plus abondants dans les tumeurs agressives à évolution rapide [37]. Les effets pro-carcinogènes de la leptine impliqueraient différents mécanismes et voies biochimiques [38]. La figure 1 illustre les principaux mécanismes décrits à ce jour. La leptine joue un rôle important dans la régulation de la prolifération et la croissance cellulaires en agissant directement ou indirectement sur différentes voies de signalisation. Elle favorise la prolifération cellulaire via l'activation des voies

JAK2/STAT3, MAPK et PI3K/Akt [39]. Elle est par ailleurs capable de réguler la production locale des œstrogènes en agissant sur l'expression de l'aromatase et la synthèse et l'activation des récepteurs hormonaux. La leptine montre également une activité anti-apoptotique sur les cellules cancéreuses mammaires en augmentant l'expression d'inhibiteurs de l'apoptose, tels que Bcl-2 et les protéines anti-apoptotiques Bcl-xl. Elle agit comme un modificateur du cycle cellulaire, en réduisant le nombre de cellules en phase G0/G1 et en augmentant le nombre de cellules cancéreuses du sein en phases S et G2/M [40]. La leptine favorise le processus d'angiogenèse en augmentant l'expression de VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), contribuant ainsi à la progression du cancer [40]. Elle induit également la sécrétion et la synthèse de protéases et de molécules d'adhésion nécessaires au développement de l'angiogenèse telles que les métalloprotéinases 2 et 9 qui sont impliquées dans le remodelage tissulaire et la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire [41]. La leptine induit également la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL (*interleukin*) -1, l'IL-6 et le TNF (*tumor necrosis factor*) - α , qui, comme la leptine, peuvent induire l'expression de métalloprotéinases, favorisant ainsi l'invasion tumorale et la diffusion de métastases. Le TNF- α agit quant à lui également sur les adipocytes en augmentant l'expression du gène de la leptine. Notons enfin que le régime alimentaire ainsi que l'exercice physique chez les femmes en surcharge pondérale ayant été traitées pour cancer du sein sont associés à une diminution des facteurs biologiques spécifiques associés à la rechute et à la mortalité, tels que les concentrations en œstrogènes, insuline et leptine. La chirurgie bariatrique, qui occasionne une perte pondérale conséquente, semble également diminuer le risque de cancer du sein [42]. Enfin, l'excès de leptine a été décrit comme impliquée dans plusieurs autres cancers. Elle peut participer au développement d'une stéato-hépatite non alcoolique, l'une des principales causes de carcinome hépatocellulaire, en favorisant la résistance à l'insuline, la stéatose et l'inflammation hépatique. Elle est également sur-exprimée dans le cancer du côlon et l'ARNm de son récepteur a été identifié dans des lignées de cellules cancéreuses et des tumeurs du côlon. Cependant, les études publiées produisent des résultats contradictoires. La surexpression de la leptine et de son récepteur retrouvé dans divers tissus cancéreux a fait suggérer son rôle promoteur dans la progression tumorale [43]. Cependant, la leptine accroît également les réponses immunes antitumorales, ce qui fait que la surexpression pourrait aussi se concevoir comme une réponse adaptative [44]. Les résultats concernant la leptinémie chez les patients atteints de cancer colorectal sont également contradictoires, les études retrouvant soit son augmentation, soit sa diminution, soit aucune variation significative. Des concentrations de leptine circulante ont également été décrites comme étant

significativement plus élevées chez les patients atteints de cancer du poumon, par rapport à des sujets en bonne santé [45]. La leptine pourrait également jouer un rôle dans le développement du cancer de la prostate, ainsi que dans celui de l'ovaire dans la mesure où l'ARNm du récepteur à la leptine a également été retrouvé dans des cellules cancéreuses de la prostate et des lignées cellulaires immortalisées issues de cancer de l'ovaire [46]. Elle serait aussi impliquée dans les mécanismes de chimiorésistance des cancers de l'ovaire [47] et de l'endomètre [48].

Leptine et pathologies intestinales

Les adipokines étant des protéines liées à l'inflammation, leur rôle a été exploré dans diverses maladies chroniques inflammatoires et une altération de leur sécrétion semble impliquée dans la pathogénèse des maladies inflammatoires intestinales, particulièrement dans la maladie de Crohn.

La leptine, par son effet modulateur de diverses réponses immunitaires (activation des cellules T vers une réponse Th1, et NK) pourrait être d'une part impliquée dans le caractère auto-immun de la maladie de Crohn. D'autre part, son effet favorisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et la surexpression de son ARNm dans le tissu adipeux mésentérique en comparaison à des sujets témoins [49], pourraient expliquer en partie la réponse inflammatoire observée dans la rectocolite hémorragique (RCH) et dans la maladie de Crohn, et plus hypothétiquement l'anorexie et l'amaigrissement des patients [50]. Par ailleurs, dans la colite ulcéraire, les cellules épithéliales inflammatoires du côlon produisent de la leptine dans la lumière intestinale, ce qui en retour entraîne l'érosion de l'épithélium et son infiltration par les neutrophiles.

Dans la maladie de Crohn, la graisse mésentérique s'hyperplasia et progresse le long des segments enflammés du petit intestin, ce qui a conduit à lui attribuer un rôle majeur de modulateur de la réponse immune dans la pathogénèse, en particulier par sécrétion d'adipokines telles que la leptine dont l'expression est fortement sur-régulée dans la graisse mésentérique des patients [51]. Les résultats concernant les concentrations sériques de leptine sont inconstants selon les études, mais une diminution de la leptinémie dans les maladies chroniques intestinales inflammatoires a été plusieurs fois mise en évidence [52], parfois accentuée lorsque la maladie est active sur le plan endoscopique [53], parfois seulement corrélée aux concentrations circulantes de CRP, sans lien avec la localisation, les complications ou l'activité (évaluée selon le score CDAI) de la maladie de Crohn [54]. Dans la maladie de Crohn, une association positive a également été démontrée entre les concentrations circulantes de leptine et le rapport tissu adipeux viscéral/masse grasse totale qui était également lié à la durée de

rémission et à l'aggravation de l'activité lors du suivi des patientes [55]. Des études sur de plus larges effectifs sont nécessaires afin de préciser les mécanismes mis en œuvre et pour choisir d'éventuelles cibles thérapeutiques.

Leptine et démence liée à l'âge

Outre son rôle dans la régulation de la masse corporelle, la leptine est dotée de nombreuses autres propriétés comme un effet neuroprotecteur, et intervient dans le fonctionnement neuronal, en particulier sur la cognition. Les récepteurs de la leptine que l'on trouve dans l'hypothalamus, site principal d'action pour la régulation pondérale, se retrouvent également dans le cortex et l'hippocampe, deux aires importantes atteintes dans la maladie d'Alzheimer. L'intérêt pour la leptine dans la démence, et particulièrement dans sa forme la plus fréquente, la maladie d'Alzheimer, est né de l'observation d'une relation entre masse adipeuse, estimée par l'IMC ou la circonférence de la taille rapportée à celle des hanches (rapport taille/hanche), marqueur anthropométrique d'estimation de la graisse viscérale, et la maladie. Cette relation prend plusieurs expressions selon l'époque de la vie. Au milieu de la vie, un excès de masse grasse est prédicteur de démence future chez le sujet âgé. Cet effet est atténué si l'excès adipeux survient plus tardivement. Chez le sujet âgé (> 60-65 ans), la tendance s'inverse : un faible IMC est alors prédicteur de démence ; la perte de poids pouvant précéder de plusieurs dizaines d'années le diagnostic de démence [56], et un IMC élevé confère un plus faible risque de démence. Ainsi le risque de démence est-il accru par un IMC élevé mesuré plus de 20 ans avant le diagnostic de démence, alors que l'effet s'inverse si la mesure s'opère moins de 10 ans avant le diagnostic [57]. Parmi les mécanismes favorisant la survenue de démence ont été avancés l'hyperinsulinémie, les produits de glycation avancée (AGE), des facteurs de risque cérébrovasculaire comme l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, les cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6) et les adipokines dont la leptine et l'adiponectine. Si une partie de l'effet des adipokines semble liée à l'insulino-résistance et à l'hyperinsulinémie dont elles sont des biomarqueurs, certains résultats tendent à leur attribuer un effet direct, par exemple sur le noyau CA1 de l'hippocampe. La leptinémie, directement corrélée à l'adiposité, a montré de nombreux effets sur le développement du cerveau, et pourrait affecter les fonctions de cognition, d'apprentissage, de mémoire et son vieillissement, par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de l'hippocampe [58]. A l'inverse, il n'est pas exclu que la démence affecte l'adiposité, les régions du cerveau atteintes par la démence étant importantes pour la régulation de la prise alimentaire et le métabolisme énergétique. Ceci pourrait expliquer que la maladie d'Alzheimer entraîne une perte

de poids progressive mais également la relation en forme de U constatée entre adiposité et démence, selon l'âge [56]. Un biais explicatif peut tenir à une différence de survie entre les groupes : les patients obèses étant plus susceptibles de mourir de complications du diabète ou de maladie cardiovasculaire, et moins susceptibles de vivre assez longtemps pour développer une démence, mais on considère plutôt que la diminution de masse grasse est une manifestation précoce de la maladie et contribue à sa progression [59]. Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas univoques et peinent à s'abstraire de facteurs de confusion. Tentant de contourner cet écueil, une étude fondée sur la variation de gènes liés à l'IMC (dont 5 SNP pour la leptine, et 4 pour son récepteur) dans une vaste population (32161 individus) n'a pas retrouvé d'association significative avec la maladie d'Alzheimer au niveau génétique [60]. La plupart des études retrouve que tardivement dans la vie, une leptinémie basse est associée à une aggravation du déclin cognitif et du risque de démence. De plus, indépendamment du poids ou de la masse grasse, la leptine plasmatique chez les malades Alzheimer est plus basse que chez les sujets sains [59, 61]. Inversement, des concentrations circulantes élevées de leptine tardivement dans la vie sont associées à un risque plus faible de démence et de maladie d'Alzheimer dans une étude réalisée à partir de la cohorte Framingham [62]. La leptinémie étant dépendante du sexe des sujets, les différences semblent plus nettes chez les femmes que chez les hommes [63], et le sexe devrait être pris en considération dans les études. Quant aux explications, il a été avancé qu'outre un possible effet pathogène direct d'une forte leptinémie, l'association entre forte adiposité et démence en milieu de vie relevait d'une résistance à la leptine avec diminution de ses effets neuroprotecteurs. En effet, la leptine a montré un rôle protecteur contre la démence et la maladie d'Alzheimer par diminution de la production et de l'agrégation des peptides bêta-amyloïdes associée à une augmentation de leur clairance et leur dégradation. Enfin, un niveau élevé de leptine associé à un IMC élevé tardivement dans la vie pourrait protéger de la démence par un effet régulateur de la plasticité neuronale dans l'hippocampe.

Sur cette base il est possible d'envisager que la leptinémie soit utilisée dans des essais cliniques comme paramètre complémentaire d'investigation de sujets pré-symptomatiques, ou pour évaluer l'impact d'un essai thérapeutique. L'analyse de la leptine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) semble techniquement possible, avec une variabilité inter-échantillon, et intra-individu à court terme (8 jours) < 15 %, la limite de détection (approximativement de 60 pg/mL) pouvant être restrictive : la leptine étant mesurable dans 84 % des échantillons [64]. Cette possibilité de dosage de la leptine dans le LCR ne semble pas encore avoir été mise à profit dans une étude bioclinique.

Leptine et fertilité

La leptine régule l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique en induisant la sécrétion hypothalamique de GnRH. Elle ne possède pas de récepteurs sur les neurones à GnRH et agit *via* des neurones intermédiaires, sécrétant la kisspeptine comme l'atteste l'augmentation de pSTAT3 au niveau de ces derniers [65]. Grâce à l'action centrale qu'elle exerce sur l'axe gonadique pour stimuler la fonction de reproduction, la leptine devient une hormone clé de la fertilité. Elle joue tout d'abord un rôle crucial dans le déclenchement pubertaire par la GnRH : c'est seulement lorsque la leptinémie atteint un seuil optimal que la sécrétion de GnRH est stimulée [66]. La déficience en leptine est ainsi associée à une immaturité sexuelle et la correction du déficit permet la survenue de la ménarche à l'âge physiologique [65]. Chez de jeunes enfants atteints de déficit en leptine secondaire à une lipomatrophie congénitale, la substitution en leptine n'induit pas de puberté précoce, laissant à penser que la leptine seule n'induit pas la puberté mais en est un facteur facilitateur [67, 68]. Cette propriété a été observée chez des adolescentes qui étaient déficientes en leptine et présentaient un hypogonadisme gonadotrope [69] et également chez une enfant de 9 ans atteinte de déficit congénital en leptine [70]. Après 2 ans de traitement par la leptine recombinante, cette enfant, alors âgée de 11 ans, a débuté sa puberté et a eu ses premières règles à l'âge de 12 ans [70]. À l'inverse, une baisse de la leptinémie entraîne l'arrêt de la sécrétion de LH, FSH et des hormones ovariennes sexuelles avec pour conséquence une aménorrhée. Ainsi, une leptinémie basse, dans le cadre d'un déficit énergétique, expliquerait l'aménorrhée fonctionnelle observée chez des femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique comme cela a été observé dans l'étude de Welt *et al.* [71]. Dans cette étude, les auteurs ont montré que suite à un traitement par la leptine recombinante, la sécrétion pulsatile de GnRH et les cycles menstruels étaient rétablis, 3 patientes ayant même présenté un cycle menstruel ovulatoire [71]. L'ovulation s'est produite 28, 35 et 58 jours après le début du traitement chez ces patientes aménorrhéiques depuis respectivement 14 ans, 6 ans et 9 mois. La leptine semble ainsi jouer un rôle dans la régulation du cycle menstruel, ce qui pourrait constituer une indication thérapeutique à son utilisation [71]. Chez la femme, la leptinémie évolue au cours du cycle menstruel [72, 73], le pic étant observé durant la phase lutéale, avec des concentrations 1,5 fois plus élevées que celles observées au cours de la phase folliculaire [74]. La leptinémie serait associée aux fluctuations hormonales. Ainsi, elle augmente significativement à J14 (phase ovulatoire) et J21 (phase lutéale) en parallèle de la progestérone. Sa concentration serait également corrélée positivement à celle de l'œstradiol au cours de la phase folliculaire, laissant penser que la leptine impacterait la sécrétion d'œstradiol

ou qu'elle serait régulée par ce dernier. Enfin, il y a une corrélation positive entre la leptine et la LH au cours de la phase pré-ovulatoire [73]. La leptine pourrait contrôler la sécrétion pulsatile de LH et donc induire indirectement l'ovulation [75]. La fertilité féminine diminuant à partir de 31 ans, la leptine a été dosée chez des femmes âgées de 18 à 30 ans d'une part et 31-40 ans d'autre part. La leptinémie étant plus élevée au cours de la phase ovulatoire et lutéale du cycle menstruel des femmes du 1er groupe, l'étude a permis de confirmer le rôle joué par la leptine dans la fertilité [73]. L'hyperleptinémie semble cependant avoir l'effet inverse et serait responsable d'infertilité [72]. L'obésité, caractérisée par une hyperleptinémie, a en effet un impact négatif sur le système reproducteur. La résistance centrale à la leptine, qui induit une diminution de la sécrétion hypothalamique de GnRH, n'explique qu'en partie cet effet inhibiteur [76]. En effet, les gonades possèdent également des récepteurs à la leptine [66]. Ovaires et testicules, contrairement au SNC, restent sensibles à la leptine et sont en plus exposés à une hyperleptinémie [76]. Des études ont montré que lorsque la leptine dépasse une certaine concentration, la stéroïdogenèse gonadique est inhibée. L'inhibition ovarienne altère le développement du follicule dominant, la maturation de l'oocyte et la réceptivité endométriale chez les femmes. De plus, l'hyperleptinémie favorise l'insulino-résistance observée en cas d'obésité. Il en résulte un hyperinsulinisme, induisant la synthèse d'androgènes et la survenue d'une atresie folliculaire prématurée [76]. Chez les hommes, la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig est inhibée [66] et la spermatogenèse altérée par le stress oxydant, la leptine augmentant la production des dérivés réactifs de l'oxygène et diminuant la synthèse des enzymes anti-oxydantes au niveau du tube séminifère, *via* son action mitochondriale [77]. Malgré la diminution de la leptine d'une part, et potentiellement de la résistance centrale à la leptine et l'augmentation de l'inhibine B, d'autre part, qui est produite par les cellules de Sertoli et constitue un reflet direct de la spermatogenèse au niveau des tubes séminifères, la chirurgie bariatrique ne semble pas améliorer les paramètres spermatiques [78]. L'hypothèse que l'hyperleptinémie affecterait la fertilité a été renforcée par d'autres études. L'une d'entre elles a mis en évidence que les femmes atteintes d'infertilité inexpliquée présentaient une leptinémie significativement plus élevée que les femmes fertiles, et ce, après ajustement sur l'IMC. Le faible taux d'œstradiol, responsable d'infertilité, serait lié à l'hyperleptinémie observée [72]. L'infertilité inexpliquée représente 20 à 40 % des causes d'infertilité chez les femmes en âge de procréer. Un profil protéique incluant la leptine a été suggéré pour son exploration [79]. Plowden *et al.* ont dosé la leptine chez des femmes avec un antécédent de fausse couche et souhaitant un enfant. L'hyperleptinémie pré-conceptionnelle

semble réduire la fécondité, les chances de grossesse et le nombre de naissances vivantes [80]. La leptine a également été dosée dans le liquide folliculaire de patientes ayant recours à la fécondation *in vitro* et son augmentation était associée à la diminution des naissances vivantes [81]. Une étude, qui a également concerné des femmes ayant recours à la fécondation *in vitro*, a montré qu'une hyperleptinémie était associée à une diminution des chances de grossesse. Ceci pourrait s'expliquer d'une part, par la diminution de la qualité ovocytaire liée à une perturbation de la folliculogénèse et, d'autre part, par la diminution de la réceptivité utérine [82]. Le dosage de leptine pourrait donc avoir une valeur pronostique et être un des biomarqueurs prédictifs d'évaluation du succès d'une fécondation *in vitro*. D'autres études sont nécessaires pour conforter cette hypothèse.

Une hyperleptinémie est également retrouvée en cas d'infertilité masculine. Les varicocèles, responsables de 40 % des cas d'infertilité primaire chez l'homme et de 80 % des cas d'infertilité secondaire, est caractérisée par une asthénospermie. La leptine pourrait participer, *via* le stress oxydant qu'elle génère, à l'altération des fonctions spermatiques observées. En effet, les patients atteints présentent une élévation de la leptine sérique et séminale, qui est plus marquée dans les grades les plus sévères de la pathologie. Les auteurs ont également étudié l'impact de la varicocélectomie sur la leptine séminale et sérique chez les patients avec asthénospermie. Leur étude suggère que la varicocélectomie a des effets bénéfiques sur la fertilité (amélioration des paramètres spermatiques), effets qui sembleraient être associés à la diminution post-chirurgicale de la leptine séminale et plasmatique [83]. Xin *et al.* ont étudié des patients atteints d'épididymite chronique. Ceux présentant une hyperleptinémie avaient une altération plus sévère de la qualité spermatique [84]. Ainsi, la leptinémie pourrait être un indicateur de la qualité de la spermatogénèse chez l'homme. Le dosage de leptine associé à celui de la FSH pourrait également aider à l'évaluation des chances de succès d'une biopsie testiculaire chez les sujets atteints d'azoospermie. Les techniques TESE (*testicular sperm extraction*) et MESA/PESA (*microsurgical epididymal sperm aspiration/percutaneous epididymal sperm aspiration*) permettent de prélever des spermatozoïdes matures, utilisables pour une tentative de procréation médicalement assistée en cas d'azoospermie. Cependant, il s'agit d'un geste très invasif, coûteux, pouvant entraîner des complications (fibrose...). Les marqueurs actuels (volume et masse testiculaire, FSH et inhibine B) étant insuffisants pour évaluer la réussite de la biopsie, le dosage de la leptine, en plus de ces marqueurs, pourrait être un outil bioclinique supplémentaire afin d'aider les praticiens à sélectionner les patients qui pourraient en bénéficier [85]. De nouvelles études indépendantes

sont maintenant nécessaires afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation de tels biomarqueurs en association en pratique clinique.

Leptine circulante et mutations des gènes de la leptine (*LEP*) et de son récepteur (*LEPR*)

Suite au clonage du gène de la leptine (*LEP*) chez la souris et l'homme et de la démonstration de son implication dans le contrôle de la masse corporelle, il a été publié pour la première fois en 1997 une mutation du gène *LEP* chez 2 patients issus de parents consanguins, nés avec un poids normal mais ayant développé une obésité précoce et sévère avec hyperphagie [86]. Depuis, une dizaine de mutations homozygotes du gène *LEP* ont été rapportées avec la même expression clinique. Presque toutes ces mutations s'accompagnaient de concentrations circulantes de leptine à la limite du seuil de détection à l'exception de la mutation p.D100Y. Cette mutation, qui est une substitution de l'acide aspartique en position 100, modifie le domaine de liaison de la protéine à son récepteur et la rend biologiquement inactive [87]. Le diagnostic de ces anomalies génétiques a conduit à proposer un traitement substitutif par la leptine qui a permis d'obtenir une réduction pondérale significative associée à une amélioration des anomalies métaboliques. Par ailleurs, Clément *et al.* ont décrit la première mutation du gène du récepteur à la leptine (*LEPR*) qui a révélé des valeurs de leptine circulante bien supérieures à celles attendues pour l'IMC de la patiente [88]. Toutefois, cette particularité n'a pas été retrouvée dans d'autres publications qui rapportaient des mutations différentes [89, 90]. Dans ces circonstances, l'indication du dosage de la leptine dans l'exploration biologique d'une obésité sévère ayant débuté précocement dans l'enfance apparaît justifiée pour orienter vers une analyse génétique. Ainsi, des valeurs basses de leptine circulante associées à un IMC élevé sont évocatrices de la présence d'une mutation du gène *LEP*. Néanmoins, des valeurs de leptine qui semblent compatibles avec l'IMC, n'éliminent pas formellement la possibilité d'anomalies génétiques des gènes *LEP* ou *LEPR* et nécessitent constamment d'interpréter ces données dans un contexte bioclinique.

Conclusion

La leptine, hormone de la satiété, a été un espoir de traitement de l'obésité. Cependant, en dehors des mutations du gène de la leptine, son utilisation dans l'obésité commune s'est révélée être inefficace en raison de l'état de

leptino-résistance qui lui est associée. Ses effets physiologiques sont importants dans la régulation de l'homéostasie énergétique, mais également dans d'autres domaines tels que la fertilité. Ces effets ont été étudiés dans d'autres contextes physiopathologiques et ont montré qu'ils pouvaient être délétères lorsque les concentrations circulantes de l'adipokine étaient élevées. Néanmoins, des pistes de travail émergent pour son utilisation thérapeutique dans les maladies cognitives et le développement de l'utilisation du dosage de leptine à visée pronostique pourrait apparaître dans certaines situations précises dans les années à venir.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Coleman DL, Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969 ; 217 : 1298-304.
2. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973 ; 9 : 294-8.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 25-32.
4. 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* hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 232 : 383-7.
5. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, *et al.* Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 228 : 733-8.
6. Andreoli MF, Donato J, Cakir I, Perello M. Leptin resensitisation: a reversion of leptin-resistant states. *J Endocrinol* 2019 ; 241 : R81-96.
7. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014 ; 6 : 73.
8. Schwartz MW, Porte Jr. D. Diabetes, obesity and the brain. *Science* 2005 ; 307 : 375-9.
9. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 879-84.
10. Zelissen PM, Stenlof K, Lean ME, Fogteloo J, Keulen ET, Wilding J, *et al.* Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2005 ; 7 : 755-61.
11. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008 ; 70 : 537-56.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 ; 120 : 1640-5.
13. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, *et al.* Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2017 ; 49 : 17-26.
14. Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019 ; 130 : 4009-21.
15. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard JP, Vigouroux C, *et al.* Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2019 ; 18 : 829-40.
16. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2019 ; 13 : 2409-17.
17. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, *et al.* Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2345-9.
18. Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol* 2014 ; 223 : T83-96.
19. Aner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001 ; 29 : 72-5.
20. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GY, O'Rahilly S. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001 ; 414 : 34-5.
21. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1801 : 209-14.
22. Gutiérrez-Juárez R, Obici S, Rossetti L. Melanocortin-independent effects of leptin on hepatic glucose fluxes. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 49704-15.
23. Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 244 : 178-82.
24. Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hébuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, *et al.* Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2002 ; 51 : 434-9.
25. McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 947-53.
26. Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, *et al.* Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002 ; 36 : 12-21.
27. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, *et al.* Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001 ; 34 : 288-97.
28. 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* hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 232 : 383-7.
29. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016 ; 59 : 30-43.
30. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, *et al.* Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010 ; 59 : 969-74.

31. International Agency for Research on Cancer. *IARC handbooks of cancer prevention: weight control and physical activity*. Lyon, France : IARC Press, 2002.
32. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017 ; 26 : 444-57.
33. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014 ; 36 : 114-36.
34. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, *et al*. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 48-60.
35. Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, Rahman Moghal MM, Das A, Hossain MZ, *et al*. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab Syndr* 2019 ; 13 : 1213-24.
36. Niu J, Jiang L, Guo W, Shao L, Liu Y, Wang L. The association between leptin level and breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e67349.
37. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, *et al*. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: Possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 1447-53.
38. Andò S, Gelsomino L, Panza S, Giordano C, Bonofiglio D, Barone I, *et al*. Obesity, leptin and breast cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Cancers (Basel)* 2019 ; 11 : E62.
39. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and breast cancer: role of leptin. *Front Oncol* 2019 ; 9 : 596.
40. Choi J, Cha YJ, Koo JS. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog Lipid Res* 2018 ; 69 : 11-20.
41. Olea-Flores M, Zuñiga-Eulogio M, Tacuba-Saavedra A, Bueno-Salgado M, Sánchez-Carvajal A, Vargas-Santiago Y, *et al*. Leptin promotes expression of EMT-related transcription factors and invasion in a Src and FAK-dependent pathway in MCF10A mammary epithelial cells. *Cells* 2019 ; 8 : E1133.
42. Feigelson HS, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, Powers JD, Yenumula PR, *et al*. Bariatric surgery is associated with reduced risk of breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women. *Ann Surg* 2020, in press.
43. Al-Shibli SM, Harun N, Ashour AE, Mod Kasmuri MBH, Mizan S. Expression of leptin and leptin receptors in colorectal cancer – an immunohistochemical study. *Peer J* 2019 ; 7 : e7624.
44. Yarandi SS, Hebbler G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: Modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition* 2011 ; 27 : 269-75.
45. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res* 2010 ; 11 : 152.
46. Modzelewska P, Chłodzińska S, Lewko J, Reszeć J. The influence of leptin on the process of carcinogenesis. *Contemp Oncol (Pozn)* 2019 ; 23 : 63-8.
47. Candelaria PV, Rampoldi A, Harbuzariu A, Gonzalez-Perez RR. Leptin signaling and cancer chemoresistance. Perspectives. *World J Clin Oncol* 2017 ; 8 : 106-19.
48. Daley-Brown D, Harbuzariu A, Kurian AA, Oprea-Ilie G, Gonzalez-Perez RR. Leptin-induced Notch and IL-1 signaling crosstalk in endometrial adenocarcinoma is associated with invasiveness and chemoresistance. *World J Clin Oncol* 2019 ; 10 : 222-33.
49. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, Dubuquoy L, Bourreille A, Colombel JF, *et al*. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Bio* 2003 ; 27 : 987-91.
50. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin – Implications for inflammatory bowel disease. *Med Nutr Food Res* 2008 ; 52 : 855-66.
51. Weidinger C, Ziegler JF, Letizia M, Schmidt F, Siegmund B. Adipokines and their role in intestinal inflammation. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 1974.
52. Trejo-Vazquez F, Garza-Veloz I, Villela-Ramirez GA, Ortiz-Castro Y, Mauricio-Saucedo P, Cardenas-Vargas E, *et al*. Positive association between leptin serum levels and disease activity on endoscopy in inflammatory bowel disease: a case control study. *Exp Ther Medicine* 2018 ; 15 : 3336-44.
53. Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 6912-7.
54. Kim SH, Jang SH, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Kim YS, *et al*. Serum adipocytokine levels as surrogate markers for disease activity of Crohn's disease. *Am J Med Sci* 2017 ; 353 : 439-44.
55. Buning C, von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, *et al*. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2590-7.
56. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009 ; 12 : 15-21.
57. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. Does obesity increase the risk of dementia: a literature review. *Cureus* 2018 ; 10 : e2660.
58. Mc Gregor G, Harvey J. Food for thought: leptin regulation of hippocampal function and its role in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2018 ; 136 : 298-306.
59. Ishii M, Iadecola C. Adipocyte-derived factors in age-related dementia and their contribution to vascular and Alzheimer pathology. *Biochim Biophys Acta* 2016 ; 1862 : 966-74.
60. Rome ML, Schooling CM. Examining the causal role of leptin in Alzheimer disease: a Mendelian randomization study. *Neuroendocrinology* 2017 ; 105 : 182-8.
61. Mihelčić M, Šimić G, Babić Leko M, Lavrač N, Džeroski S, Šmuc T, *et al*. Using redescription mining to relate clinical and biological characteristics of cognitively impaired and Alzheimer's disease patients. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0187364.
62. Lieb W, Beiser AS, Vasan RA, Tan ZS, Au R, Harris TB, *et al*. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA* 2009 ; 302 : 2565-72.
63. Zhou F, Chen S. Effects of gender and other confounding factors on leptin concentrations in Alzheimer's disease: evidence from the combined analysis of 27 case-control studies. *J Alzheimers Dis* 2018 ; 62 : 477-86.
64. Trombetta BA, Carlyte BC, Koenig AM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Wolk DA, *et al*. The technical reliability and biotemporal stability of cerebrospinal fluid biomarkers for profiling multiple pathophysiologies in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0193707.

65. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytiras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens)* 2015; 14 : 549-62.
66. Michalakis K, Mintzioti G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013; 62 : 457-78.
67. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, *et al.* Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics* 2007; 120 : e291-6.
68. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, *et al.* Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 : 1511-9.
69. Von Schnurbein J, Moss A, Nagel SA, Muehleder H, Debatin KM, Farooqi IS, *et al.* Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2012; 77 : 127-33.
70. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110 : 1093-103.
71. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, *et al.* Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351 : 987-97.
72. Baig M, Azhar A, Rehman R, Syed H, Tariq S, Gazzaz ZJ. Relationship of serum leptin and reproductive hormones in unexplained infertile and fertile females. *Cureus* 2019; 11 : e6524.
73. Ajala OM, Ogunro PS, Elusanmi GF, Ogunyemi OE, Bolarinde AA. Changes in serum leptin during phases of menstrual cycle of fertile women: relationship to age groups and fertility. *Int Endocrinol Metab* 2013; 11 : 27-33.
74. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47 : 101-6.
75. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, *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 : 2541-6.
76. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Obesity programs of nutrition, education, research and assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl* 2019; 9 : 65-72.
77. Almahboub FA, Md Mokhtar AH, Malik IA, Aziz NAAA, Durairajanayagam D, Singh HJ. Leptin and reproductive dysfunction in obese men. *Andrologia* 2020; 52 : e13433.
78. Calderón B, Huerta L, Galindo J, González Casbas JM, Escobar-Morreale HF, Martín-Hidalgo A, *et al.* Lack of improvement of sperm characteristics in obese males after obesity surgery despite the beneficial changes observed in reproductive hormones. *Obes Surg* 2019; 29 : 2045-50.
79. Qu T, Yan M, Shen WJ, Li L, Zhu P, Li Z, *et al.* Predictive serum markers for unexplained infertility in child-bearing aged women. *Am J Reprod Immunol* 2020; 83 : e13194.
80. Plowden TC, Zarek SM, DeVilbiss EA, Radoc JG, Kim K, Sjaarda LA, *et al.* Preconception leptin and fecundability, pregnancy, and live birth among women with a history of pregnancy loss. *J Endocr Soc* 2019; 3 : 1958-68.
81. Llana-Suarez D, Llana P, González C, De-La-Fuente P, García-Ochoa C, Garrido P, *et al.* Assessment of follicular fluid leptin levels and insulin resistance as outcome predictors in women undergoing *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014; 102 : 1619-25.
82. Brannian JD, Schmidt SM, Kreger DO, Hansen KA. Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum Reprod* 2001; 16 : 1819-26.
83. El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Ibrahim AK. Seminal and serum leptin levels in male patients with varicocele and isolated asthenozoospermia before and after repair. *Aging Male* 2019; 11 : 1-6.
84. Xin S, Hao Y, Zhi-Peng M, Nanhe L, Bin C. Chronic epididymitis and leptin and their associations with semen characteristics in men with infertility. *Am J Reprod Immunol* 2019; 82 : e13126.
85. Ma Y, Chen B, Wang H, Hu K, Huang Y. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod* 2011; 26 : 294-8.
86. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387 : 903-8.
87. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM, *et al.* Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med* 2015; 372 : 48-54.
88. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392 : 398-401.
89. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, *et al.* Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356 : 237-47.
90. Huvenne H, Le Beyec J, Pepin D, Alili R, Kherchiche PP, Jeannic E, *et al.* Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a DeltaExon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 : E757-66.