

Papel de la leptina en la fisiología y fisiopatología oral

Jesús Hernández Guitián^{1, 2, 3}

¹Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

²Unidad de Farmacología Clínica. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

³Departamento de Bioanálisis, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: leptina; periodonto; papilas gustativas; proliferación celular

Resumen. Hace 20 años se caracterizó por primera vez a la leptina, como un péptido anorexigénico que actúa a nivel del hipotálamo y desde entonces se le ha descrito un papel clave en el funcionamiento de una gran diversidad de tejidos, siendo la boca un sitio blanco para muchas funciones mediadas por este péptido, tales como la inducción del crecimiento y diferenciación de diversos tejidos dentales y periodontales, la modulación de la percepción del sabor dulce en las papilas gustativas, la regulación de la deglución y la activación de la respuesta inmunológica. Por otra parte, la leptina juega un papel importante en la mediación de la respuesta ante diferentes agentes agresores en la boca, como las bacterias periodontopatógenas y el alcohol, además participa en ciertos tipos de cáncer en esta cavidad. Este resumen pretende dar una visión general de los diferentes roles que cumple la leptina a nivel bucal descritos hasta la fecha, comenzando por su función en la boca sana, hasta llegar a su participación en la fisiopatología bucal.

Leptin's role in oral physiology and physiopathology

Invest Clin 2015; 56(4): 421-431

Keywords: leptin; periodontium; taste buds; cell proliferation

Abstract. Leptin was characterized for the first time 20 years ago as an anorexigenic peptide that acts on the hypothalamus and has since been described as having a key role in the functioning of a great number of tissues. The mouth is one of the areas of the body where this peptide influences processes, such as growth induction and differentiation of various dental and periodontal tissues, modulation of sweet tastes' perception in the taste buds, swallowing regulation and immune response activation. Moreover, leptin also plays an important role in mediating the response to different oral aggressors, such as periodontopathic bacteria and alcohol, as well as its involvement in certain types of mouth cancer. This review aims to provide an overview of leptin's known roles on the oral cavity to date, ranging from its function in a healthy mouth to its involvement in oral physiopathology.

Recibido: 02-10-2014 Aceptado: 11-12-2014

INTRODUCCIÓN

Actualmente se ha caracterizado un número importante de péptidos en el cuerpo humano, que forman parte de un intrincado sistema neuroendocrino, que si bien no se ha comprendido de un todo, resulta evidente el carácter pleiotrópico que estas moléculas pueden tener. Dentro de estos péptidos, la leptina figura como uno de los mejores ejemplos de hormona multifuncional, ya que se han descrito roles muy diferentes en diversos sistemas y tejidos a lo largo de todo el organismo, como el sistema nervioso (1), inmunológico (2), reproductivo (3) y el tejido óseo(4) entre otros. Recientemente, existe un interés particular en conocer cómo se manifiestan en la cavidad bucal, los roles sistémicos inicialmente descritos a la leptina, encontrándose hallazgos interesantes que confirman el carácter versátil de esta hormona en la boca, los cuales a simple vista parecieran manifestarse de forma aislada, sin embargo, es probable que formen parte de una red interconectada de funciones que trabajan con un fin común. Todos estos aspectos se describirán en esta revisión.

Características moleculares de la leptina

La leptina es una hormona de naturaleza peptídica constituida por 146 aminoácidos, codificada por el gen "Ob", localizado en el cromosoma 7q31-3 del humano (5), a la cual se le ha descrito un carácter pleiotrópico, ya que existe una gran variedad de tejidos que la producen o que expresan a su receptor. En un principio se creía, que sólo se sintetizaba en los adipocitos para participar en la regulación del apetito a nivel del hipotálamo (5), sin embargo, hoy en día se han caracterizado otros tejidos que la elaboran, como la placenta (6), el músculo esquelético (7), la mucosa gástrica (8) los osteoblastos (4), y las glándulas salivales (9), entre otros.

La estructura molecular de la leptina es semejante a la de las citoquinas, por lo que se ha ubicado dentro de la superfamilia de citoquinas tipo I y de hecho se ha demostrado su participación en la respuesta inmunológica (10), mientras que su receptor "Ob R", codificado por el gen "db", pertenece a la superfamilia de receptores de citoquinas tipo I (11), describiéndose seis isoformas, "a", "c", "d" y "f" que son las cortas, "b" la larga,

encontrada en la mayoría de los tejidos y la “e” que carece del dominio transmembranal, es la soluble y actúa como molécula transportadora de leptina en la sangre periférica (11,12).

Los Ob-R que se encuentran anclados a la membrana plasmática, presentan un dominio citoplasmático asociado a las “Janus Kinasas” (JAK), las cuales fosforilan los residuos de tirosina del Ob-R y posteriormente este puede activar a diferentes enzimas con dominios SH-2 como las ERK (del inglés: *Extracellular Signal Regulated Kinase*), las STAT 3 (del inglés: *Signal Transducers and Activators Transcription 3*) y las IRS (del inglés: *Insulin Receptor Substrates*). Luego de que las proteínas con dominio SH-2 son activadas, forman dímeros y son transportadas al núcleo, donde controlan la expresión de ciertos genes de proteínas involucradas en la respuesta final de la leptina (13).

Caracterización de la leptina en estructuras anatómicas y fluidos de la cavidad bucal

Antes de que se identificara a la cavidad bucal como un sitio potencial de producción de leptina, se describió la presencia de este péptido en la mucosa gástrica (8) y luego se descubrieron receptores del mismo a lo largo del tubo digestivo (14), lo que llevó a los científicos a indagar si éste estaba presente en la boca, encontrándose inicialmente que su receptor se expresa en las papilas gustativas (15).

Posteriormente se encontró que la leptina estaba presente en la saliva (9) y que su concentración en este fluido mostraba una correlación positiva con la leptinemia (9, 16), siendo la concentración salival menor que la plasmática (17, 18), lo que hizo suponer en un principio, que la leptina contenida en la saliva probablemente fuese producto de un ultrafiltrado de la sangre, pero se cree que esto es poco probable, ya que debido al peso molecular de este péptido, se considera necesario la presencia de una molécula que transporte a la leptina de la sangre a la glándula, tal como sucede en la barrera hematoencefálica (19), sin embargo, esta molécula no se ha logrado identificar (16); por el contrario, se ha detectado ARNm de la leptina y el propio péptido, en las células ductales de

las glándulas salivales (submandibulares, parótidas y sublinguales) de humanos (9), en el epitelio ductal y acinar de las glándulas salivales de ratas, ovejas y vacas (20), mientras que en caballos, su receptor se encontró sólo en el epitelio ductal (21).

La correlación mostrada entre la leptinemia y la concentración de esta hormona en la saliva, probablemente se debe a que los mecanismos involucrados en la homeostasis de este péptido, sean comunes en ambos fluidos (16) y de hecho, se ha determinado que la secreción de leptina salival, sigue el mismo patrón circadiano que la sanguínea, presentando una máxima concentración a las 24 horas y la mínima a las 10 horas (18).

Además de la saliva, existen otros fluidos y estructuras anatómicas en la boca, donde se ha logrado identificar a la de leptina. Así, Karthikeyan y Pradeep (22), demostraron la presencia de este péptido en el epitelio gingival y en el fluido crevicular gingival (FCG) y determinaron que en dicho epitelio y en el fluido, su concentración era mayor en sujetos con el periodonto sano al compararla con aquellos que presentaban enfermedad periodontal, en quienes disminuía a medida que progresaba dicha enfermedad. Es por ello que recientemente se está estudiando la participación de la leptina en esta entidad clínica (23,24).

Recientemente se evidenció la expresión del Ob-R en las células granulosas y espinosas del epitelio de la mucosa bucal y en las células del endotelio vascular en el tejido conectivo subepitelial de dicha mucosa, tanto en humanos como en conejo, mostrando curiosamente el mismo patrón de distribución en ambas especies estudiadas (25).

Por otra parte, se ha evidenciado la expresión de leptina o de su receptor, en el hueso alveolar (26), en las células madres mesenquimales del ligamento periodontal y de la pulpa dental en macacos (27) y en humanos (28), encontrándose en estos últimos, una correlación positiva entre el grado de inflamación pulpar y la expresión de leptina en la pulpa (29), así como también un incremento de la expresión de su receptor hasta en un 50% en la pulpa inflamada, si se compara con la sana (30), lo que sugiere que este péptido puede tener un papel importante en

el desarrollo de la respuesta inmunológica que se manifiesta en la pulpa inflamada (29). Además, se ha encontrado expresión de leptina en los ameloblastos, odontoblastos, células de la papila dental y del estrato intermedio, siendo estos patrones de expresión, semejantes a los del factor de crecimiento del endotelio vascular (31).

También se han logrado caracterizar diferentes isoformas del receptor de leptina en las células del ligamento periodontal y los fibroblastos gingivales, en donde la activación de la isoforma larga, es capaz de inducir un incremento en la producción de interleuquina 6 y 8 por parte de estos grupos celulares, a través de la vía de AKT y Erk1/2, lo cual probablemente explique la participación de la leptina en la respuesta inflamatoria generada en la enfermedad periodontal (32).

Leptina y fisiología bucal

Con todo lo mencionado previamente, resulta evidente que la leptina puede actuar de una manera versátil, activando muchas funciones en cada una de las estructuras de la cavidad bucal, las cuales no son más que una manifestación local de los diferentes roles descritos a este péptido a nivel sistémico.

Aunque muchas de las funciones activadas por la leptina en la cavidad bucal parecieran aisladas, pudiese especularse que ellas están interconectadas, ya que como se discutirá seguidamente, conducen a un fin común, describiéndose funciones relacionadas de una manera indirecta con la regulación del apetito, como la modulación de la sensibilidad al sabor dulce y la deglución y funciones relacionadas con la protección del periodonto, como la osteogénesis, la proliferación celular y la inhibición del efecto deletéreo de ciertas bacterias periodontopatógenas y el alcohol.

Papel de la leptina como modulador de la sensibilidad al sabor dulce

Una de las primeras funciones descritas en la cavidad bucal atribuibles a este péptido, fue su participación en la modulación de la sensibilidad al sabor dulce, todo esto en concordancia con la

concepción inicial del papel de la leptina como regulador del apetito. Así, se ha demostrado que los ratones que no expresan el receptor para leptina, tienen una respuesta neuronal y una preferencia al sabor dulce incrementadas, la cual disminuye con la administración de esta hormona, sin mostrar el mismo comportamiento ante el sabor salado, agrio o amargo (33) y esto puede ser explicado porque la leptina es capaz de hiperpolarizar a las células de las papilas gustativas, además de que se ha comprobado la presencia de ARNm del receptor Ob (15), así como su expresión, en la membrana de las células de dichas las papilas (34).

Es importante destacar, que la percepción del sabor dulce puede variar con la edad, la restricción calórica e incluso con la hora del día y la leptina está asociada a estas modificaciones. De esta manera, se sabe que las ratas disminuyen la percepción de este sabor al incrementar su edad, esto acompañado de una disminución tanto del tamaño como del número de las células que constituyen a las papilas gustativas, además, el número de receptores de leptina es menor al incrementar la restricción calórica, lo cual se hace más evidente en ratas de edad avanzada (35). También se ha comprobado, que las variaciones de la leptinemia durante el día, cursan paralelas con las observadas en el umbral para la detección del sabor dulce, lo que explica en parte el hecho de que la ingesta de dulce sea más probable a una determinada hora del día (18).

A pesar de que es mucho lo que se ha descrito acerca del papel de la leptina en la percepción del sabor dulce, esta función no sigue siempre el mismo patrón descrito, ya que se han reportado diferencias entre individuos, las cuales probablemente puedan deberse en parte, a los polimorfismos genéticos tanto de este péptido como de su receptor. Así, el polimorfismo A19G de la leptina y el R109K del receptor, se han asociado con la preferencia al dulce (36).

Leptina y deglución

Se ha determinado que la leptina participa en la regulación del apetito, no sólo a través de sus efectos en el hipotálamo, sino que también lo

hace regulando la deglución. El hecho de que por una parte, la deglución esté bajo el control de las premotoneuronas ubicadas en la porción medular del núcleo del tracto solitario y que por otra, la leptina posea receptores en el tallo cerebral, llevó a Bernardete y col. (37) a evaluar el papel de este péptido en la deglución, encontrando que la microinyección de leptina en dosis crecientes a nivel subpostremal en el núcleo del tracto solitario de ratas Wistar, provoca una disminución de la deglución rítmica que normalmente ocurre en el animal, lo cual fue corroborado al realizar el mismo ensayo, con ratas carentes del receptor de leptina, en donde no se observó dicho efecto inhibitorio por parte de esta hormona, evidenciándose así el papel de este péptido en la modulación de la deglución.

Leptina y crecimiento óseo

La participación de la leptina en la fisiología ósea a nivel bucal, no es más que una manifestación de lo que ocurre en cualquiera de los huesos del resto del organismo. Se ha demostrado que la inyección intracerebroventricular de leptina, provoca pérdida de la masa ósea en animales de experimentación (38), debido a que es capaz de inducir un incremento de la expresión de la proteína HOBIF (del inglés: *Hypothalamic Osteoblast Inhibitory Factor*), la cual, junto con el neuropéptido “Y” a través de su receptor Y2, puede de inducir a una disminución de la diferenciación de los osteoblastos (39), mientras que cuando la leptina actúa directamente sobre el hueso, ésta logra un efecto contrario, ya que es capaz de actuar sobre las células estromales de la médula ósea, estimulando la diferenciación de los osteoblastos (40), donde actúa a través de la vía de señalización OPG/RANKL (del inglés: *Osteoprotegerin/Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa\beta$*), favoreciendo la síntesis de osteoprotegerina (41) y en los osteocitos, es capaz de estimular la producción del IGF-I, el cual a su vez estimula la diferenciación de los osteoblastos (42).

Debido a la función dual que presenta la leptina sobre los huesos, hoy en día se acepta que más que un papel osteogénico o anti osteogénico, esta hormona actúa como un modulador del crecimiento óseo (43).

Papel de la leptina en huesos de interés odontológico

Se ha encontrado que es más frecuente la fractura de los arcos cigomáticos y de los maxilares, así como también la desmineralización de los dientes, en los ratones que carecen del gen de leptina o de su receptor y esto está en concordancia con el papel osteogénico descrito a esta hormona a nivel sistémico (44). Por otra parte, se ha reportado un incremento del número de osteoclastos en el hueso alveolar de ratas carentes del receptor de leptina, luego de un tratamiento de ortodoncia, lo que hace suponer que este péptido puede intervenir en el remodelado óseo presente en el movimiento ortodóntico propio del modelo animal aplicado (26), mientras que en humanos se ha encontrado, que la concentración de leptina en el FCG disminuye en sujetos con tratamiento de ortodoncia y se propone que esto puede ser debido a la resorción del tejido o secundario a la necrosis del ligamento periodontal durante el tratamiento ortodóntico (45).

Leptina y crecimiento de células bucales

Se ha determinado que en cultivo de queratinocitos orales, la leptina induce a un incremento de la expresión del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento de queratinocitos, provocando proliferación de dichas células, efecto que es mediado por el receptor Ob Rb caracterizado en este grupo celular, el cual, una vez activado, es capaz de provocar un aumento de la fosforilación de las proteínas STAT 1 y STAT 3 (46). Se ha encontrado además, que la leptina es capaz de incrementar la diferenciación cemento odontoblástica en humanos, al mismo tiempo que disminuye la adipogénesis a partir de las células madres presentes tanto en la pulpa como en el ligamento periodontal (28). Por otra parte, existen evidencias que sugieren que la leptina está involucrada en la angiogénesis del germen dentario, ya que se ha observado una expresión significativa de leptina en el tercio superior de la papila dental, muy cercano a la capa odontoblástica (31).

También se ha determinado que los fibroblastos de la pulpa dental, son capaces de expresar leptina y cuando existe inflamación a nivel pulpar, este efecto es potenciado por la acción de diferentes neuropéptidos capaces de inducir un aumento en la liberación de diversos factores angiogénicos en este tipo de células (47), además, se ha encontrado que la concentración de leptina se incrementa en presencia de lesiones periapicales, de una manera proporcional al diámetro de dichas lesiones (48).

Leptina y patología bucal

Se ha reportado el papel que tiene la leptina como agente estimulante de la proliferación celular (46), así como también se ha asociado una elevada concentración plasmática de este péptido con el riesgo de sufrir cáncer endometrial (49), colorrectal (50) y de mama (51). Por otra parte, se ha encontrado una sobre expresión de esta hormona en el cáncer gástrico (52) y colorrectal (53). Se sabe además que la leptina es capaz de estimular el crecimiento de las células de cáncer ovárico e inhibir la apoptosis (54), mientras que por el contrario, en el síndrome mielodisplásico se reporta una baja concentración de leptina libre (55).

Debido a la evidente participación de la leptina en diferentes tipos de cáncer, se pensó que esta patología a nivel bucal también pudiese estar relacionada con esta hormona y por ende con sus patrones de expresión, de su receptor y con la propia génesis del cáncer. En este sentido, se ha encontrado que existe una correlación entre la leptinemia y la progresión de diferentes variantes histopatológicas del carcinoma de células escamosas (56) y también se ha determinado que la concentración de leptina en la saliva de sujetos con diferentes tipos de tumores de glándulas salivales, es mucho mayor que la presentada por sujetos sanos, lo que llevó a Schapher y col. (57) a proponer a la concentración salival de esta hormona como un posible marcador de tumor de las glándulas salivales; además, estos mismos autores encontraron un incremento tanto del número de receptores Ob Ra y Ob Rb, como de

los niveles de ARNm de esta hormona, en tumores de glándulas salivales.

La relación existente entre la leptina y el cáncer bucal, también ha sido investigada a nivel genético; de esta manera, se ha determinado que existe una elevada expresión del genotipo A/A del polimorfismo -2548 G/A del gen que codifica a la leptina, en sujetos con cáncer de células escamosas, así como también se ha encontrado que la presencia del polimorfismo Q223R del gen que codifica al receptor de leptina, está fuertemente asociada al riesgo de sufrir dicho cáncer bucal (58).

Leptina y agentes agresores a nivel bucal

La mucosa oral es un tejido susceptible a ser atacado por diferentes agentes agresores, bien sea por estrés fisiológico causado por ejemplo por el estímulo mecánico ocasionado por una prótesis, o por el calor de los alimentos y bebidas, por la irritación química originada por el tabaco y por el estrés biológico causado por los microorganismos residentes (25). En todos estos procesos la leptina parece tener un papel protector a través de diferentes mecanismos que seguidamente se discutirán.

Leptina y agentes microbianos bucales

Hay reportes que sugieren que puede existir relación entre la leptina y la presencia de un agente microbiano a nivel sistémico (59), por lo que resulta lógico suponer que sucede lo mismo en la cavidad bucal. Es así como se ha encontrado que la leptina disminuye el poder patógeno de la bacteria *Porphyromona gingivalis* presente en el periodonto, inhibiendo diferentes efectos causados por su lipopolisacárido (LPS), revirtiendo por una parte la inhibición de la síntesis de mucina causada por dicho LPS, de una manera dependiente de la dosis, al mismo tiempo que también es capaz de inhibir la apoptosis, la actividad de las caspasas, la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α) y de NO (60), efecto que es mediado por la vía de las MAPK/ERK/PI3K (61), así como por otra parte, esta hormona es capaz de revertir

la sobreproducción de endotelina I, que se sabe es causada por el incremento de la actividad de la enzima convertidora de endotelina 1 inducida por el LPS (62,63).

Otro germen de gran importancia en la cavidad bucal es la *Prevotella intermedia*, la cual es capaz de inducir un incremento en la producción de TNF α por parte de los macrófagos en el periodonto de sujetos con enfermedad periodontal (64). Debido al rol importante que tiene la leptina en el desarrollo de la respuesta inmunológica, se ha evaluado el papel que juega este péptido sobre los efectos causados por la *Prevotella intermedia*, encontrándose que en cultivo de células THP-1, (una línea celular de monocitos humanos), la leptina por sí misma, es capaz de causar un ligero incremento en la producción de TNF α por los monocitos, el cual se hace importante en presencia del LPS de esta bacteria, alcanzando hasta 25 veces la concentración inicial del TNF α , e incrementándose la expresión del ARNm de esta proteína (65).

Si se integran todos los efectos que tiene la leptina sobre el poder patógeno de las bacterias periodontales mencionados anteriormente, con el efecto que tiene sobre la osteogénesis, los queratinocitos orales, el ligamento periodontal y la respuesta inmunológica, resulta evidente que en cierta forma el incremento de la concentración de leptina a nivel periodontal puede resultar beneficioso para el desarrollo de un periodonto sano y pudiese ser utilizado como una herramienta farmacológica útil en la enfermedad periodontal (23).

Leptina y agentes agresores no microbianos

La exposición de la mucosa oral a diferentes estímulos mecánicos, térmicos o químicos, eventualmente puede causar heridas en este tejido. Recientemente se demostró que la leptina usada de manera tópica, potencia la cicatrización de las heridas en la mucosa oral en el humano y en conejos y ello debido a que es capaz de acelerar la migración de las células epiteliales e incrementar

la angiogénesis en el área que circunda a la herida, lo que sugiere que este péptido pueda ser utilizado como herramienta farmacológica, en este tipo de lesiones (25).

Otro agente agresor de la boca es el alcohol. Está demostrado que la ingesta crónica de alcohol incrementa la expresión del TNF α , la apoptosis (66) e interfiere en la síntesis de prostaglandinas en de las células de las glándulas salivales (67). Se ha determinado que la leptina es capaz de prevenir la disminución de la síntesis del NO, la generación de prostaglandinas y la liberación de ácido araquidónico provocada por el alcohol, en las células acinares de las glándulas salivares, siendo este efecto mediado por la vía de las quinasas MAPK, ERK y AKT (68) y está asociado a la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (69).

CONCLUSIONES

Aunque los diferentes roles descritos a la leptina en la fisiología bucal parecieran manifestarse de manera aislada, probablemente estos tengan alguna conexión; así, la participación de esta hormona como modulador de la sensibilidad al sabor dulce y de la deglución, parecen manifestarse de manera orquestada junto con su acción sobre el hipotálamo, potenciando de esta manera el efecto regulador del apetito. Por otra parte, el hecho de que este péptido favorezca la proliferación de diferentes células que constituyen el tejido periodontal junto con su papel como agente protector contra el poder patógeno de algunas bacterias periodontales, favorece el crecimiento de un periodonto sano, así como también su papel angiogénico y potenciador de la migración de las células epiteliales, contribuye a la cicatrización de heridas en la mucosa oral, por lo que esta hormona pudiese usarse con fines terapéuticos en la enfermedad periodontal y en la curación de heridas en la mucosa oral. Además, la comprensión de la participación de la leptina en el cáncer bucal, abre un nuevo campo de investigación, el cual puede ser de gran utilidad en la terapéutica.

REFERENCIAS

1. **Leshan RL, Björnholm M, Münzberg H, Myers MG Jr.** Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity* 2006;14 Suppl 5:S208-212.
2. **Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gomez-Reino J, Gualillo O.** Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology* 2006;45:944-950.
3. **Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LM, Carlsson B.** Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4144-4148.
4. **Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA.** Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1426-1433.
5. **Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Mazusaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa M, Nishi S, Hosoda K, Inazawa J, Nakao K.** Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gen. *J Biol Chem* 1995; 270: 27728-27733.
6. **Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka Y, Mori T, Nakao K.** Nonadipose tissue production of leptin as a novel placenta derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033.
7. **Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L.** A nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-688.
8. **Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigenau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Marchan-Brustel Y, Lewin MJ.** The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
9. **Gröschl M, Rauh M, Wagner R, Neuhuber W, Metzler M, Tamgüney G, Zenk J, Schoof E, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J.** Identification of leptin in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5234-5239.
10. **Madej T, Boguski MS, Bryant SH.** Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995; 373:13-18.
11. **Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI.** Identification and expression cloning of a leptin receptor. *OB-R. Cell* 1995; 83:1263-1271.
12. **Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF.** Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98:1277-1282.
13. **Ghilardi N, Skoda RC.** The leptin receptors activates Janus tyrosine kinase 2 and signals for proliferation in a factor dependent cell line. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 393-399.
14. **Buyse M, Berlioz F, Guilmeau S, Tsocas A, Voisin T, Péranzi G, Merlin D, Laburthe M, Lewin MJ, Rozé C, Bado A.** PepT1-mediated epithelial transport of dipeptides and cephalaxin is enhanced by luminal leptin in the small intestine. *J Clin Invest* 2001; 108:1483-1494.
15. **Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H, Ninomiya Y.** Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000; 97:11044-11049.
16. **Randeva HS, Karteris E, Lewandowski KC, Sailesh S, O'Hare P, Hillhouse EW.** Circadian rhythmicity of salivary leptin in healthy subjects. *Mol Genet Metab* 2003; 78:229-235.
17. **Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, Ilhan N, Ilhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Caylak E.** A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26:647-652.

18. Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirosaki S, Koyano K, Nonaka K, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes* 2008; 57:2661-2665.
19. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2:589-593.
20. Leone A, Spatola GF, Cucco D, Tessitore-in, orphanin and leptin in the major salivary glands of some mammals. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50:504-512.
21. Dall'Aglia C, Maranesi M, Pascucci L, Mercati F, Ceccarelli P. Immunohistochemical distribution of leptin receptor in the major salivary glands of horses. *Res Vet Sci* 2012; 93:1116-1118.
22. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res* 2007; 42:300-304.
23. Hernández J, Luciano R. Leptina, péptido pleiotrópico. Características generales y su relación con la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. *Acta Odont Venez* 2013; 51(2)
24. Meharwade VV, Gayathri GV, Mehta DS. Effects of scaling and root planing with or without a local drug delivery system on the gingival crevicular fluid leptin level in chronic periodontitis patients: a clinico-biochemical study. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 44(3):118-125
25. Umeki H, Tokuyama R, Ide S, Okubo M, Tadokoro S, Tezuka M, Tatehara S, Satomura K. Leptin promotes wound healing in the oral mucosa. *PLoS One* [en línea] 2014 Jul 17 [Citado: 20 de Agosto de 2014]; 9 (7):e101984. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102470/>
26. Watari I, Kaneko S, Podyma-Inoue K, Yanagishita M, Soma K. The effect of leptin on rat maxillary alveolar bone under mechanical stimuli. *J Oral Biosciences* 2007; 49:74-83
27. Li W, Zhu W, Hou J, Huang B, Liu K, Meng H. Leptin and its receptor expression in dental and periodontal tissues of primates. *Cell Tissue Res* 2014; 355: 181-188.
28. Um S, Choi JR, Lee JH, Zhang Q, Seo B. Effect of leptin on differentiation of human dental stem cells. *Oral Dis* 2011; 17:662-669.
29. Martín-González J, Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, Carmona-Fernández A, Sánchez-Margalet V, Segura-Egea JJ. Leptin expression in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J* 2013; 46:442-448.
30. Martín-González J, Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Carmona-Fernández A, Torres-Lagares D, Sánchez-Margalet V, Segura-Egea JJ. Leptin receptor is up-regulated in inflamed human dental pulp. *J Endod* 2013; 39:1567-1571.
31. Ide S, Tokuyama R, Davaadorj P, Shimosuma M, Kumasaka S, Tatehara S, Satomura K. Leptin and vascular endothelial growth factor regulate angiogenesis in tooth germs. *Histochem Cell Biol* 2011; 135:281-292.
32. Park H, Kim J, Cha J, Bak E, Yoo Y. Induction of IL-6 and IL-8 expression by leptin treatment in periodontal ligament cells and gingival Fibroblasts. *Int J Oral Biol* 2013; 38: 73-80.
33. Ninomiya Y, Sako N, Imai Y. Enhanced gustatory neural responses to sugars in the diabetic db/db mouse. *Am J Physiol* 1995; 269:R930-937.
34. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K, Ninomiya Y. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 2004; 145:839-847.
35. Cai H, Daimon CM, Cong WN, Wang R, Chirdon P, de Cabo R, Sévigny J, Maudsley S, Martin B. Longitudinal analysis of calorie restriction on rat taste bud morphology and expression of sweet taste modulators. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (5):532-544.

36. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res* 2008; 31:1069-1077
37. Bernadette F, André J, Claude R. Leptin inhibits swallowing in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:R657-663
38. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197-207
39. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, Herzog H. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 2002; 109:915-921
40. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29:114-120
41. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; 17:200-209
42. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140:1630-1638
43. Cirmanová V, Bayer M, Stárka L, Zajícková K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res* 2008; 57:S143-151
44. Atar M, Yasmin R, Sharma R, Le Comber SC, Verry P, Polly PD. Of mice and mutations: phenotypic effects of the diabetic db/db and ob/ob mutations on the skull and teeth of mice. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9:37-40
45. Dilsiz A, Kiliç N, Aydın T, Ates FN, Zihni M, Bulut C. Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2010; 80:504-508
46. Gröschl M, Topf HG, Kratzsch J, Dötsch J, Rascher W, Rauh M. Salivary leptin induces increased expression of growth factors in oral keratinocytes. *J Mol Endocrinol* 2005; 34:353-366
47. El Karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT. Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibroblasts. *J Endod* 2009; 35:829-833
48. Kangarlou Haghighi A, Davar M, Kazem M, Dianat, O. Presence of leptin in chronic periapical lesions. *Iran Endod J* 2010; 5:147-150
49. Ma Y, Liu Z, Zhang Y, Lu B. Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in Chinese women. *J Gynecol Oncol* 2013; 24:336-341
50. Gialamas SP, Sergentanis TN, Antonopoulos CN, Dessypris N, Chrousos GP, Petridou ET. Circulating leptin levels and risk of colorectal cancer and adenoma: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24:2129-2141
51. Ollberding NJ, Kim Y, Shvetsov YB, Wilkens LR, Franke AA, Cooney RV, Maskarinec G, Hernandez BY, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Goodman MT. Prediagnostic leptin, adiponectin, C-reactive protein, and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6:188-195
52. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Expression pattern of leptin and leptin receptor (OB-R) in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:5517-5522
53. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60:902-906
54. Chen C, Chang YC, Lan MS, Breslin M. Leptin stimulates ovarian cancer cell growth

- and inhibits apoptosis by increasing cyclin D1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Oncol* 2013; 42:1113-1119
55. **Dalamaga M, Karmaniolas K, Chamberland J, Nikolaidou A, Lekka A, Dionyssiou-Asteriou A, Mantzoros CS.** Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome. *Metabolism* 2013; 62:1830-1839
56. **Gharote HP, Mody RN.** Estimation of serum leptin in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:69-73
57. **Schapher M, Wendler O, Gröschl M, Schäfer R, Iro H, Zenk J.** Salivary leptin as tic marker in salivary gland tumors. *Clin Chem* 2009; 55:914-922
58. **Yapikakis C, Kechagiadakis M, Nkenke E, Serefoglou Z, Avgoustidis D, Vylliotis A, Perrea D, Neukam FW, Patsouris E, Vairaktaris E.** Association of leptin -2548G/A and leptin receptor Q223R polymorphisms with increased risk for oral cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:603-612
59. **Breidert M, Miehke S, Glasgow A, Orban Z, Stolte M, Ehninger G, Bayerdorffer E, Nettesheim O, Halm U, Haidan A, Bornstein SR.** Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Scand. J. Gastroentrol* 1999; 34:954-961
60. **Slomiany BL, Slomiany A.** Leptin suppresses *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312:1099-1103
61. **Slomiany BL, Slomiany A.** Leptin modulates the detrimental effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced cytosolic phospholipase A2 activation on salivary mucin synthesis via ERK-signal transduction. *Inflammopharmacology* 2006; 14:250-255
62. **Slomiany BL, Slomiany A.** *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced up-regulation in endothelin-1 interferes with salivary mucin synthesis via epidermal growth factor receptor transactivation. *IUBMB Life* 2004; 56: 601-607
63. **Slomiany BL, Slomiany A.** Role of leptin in modulation of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced up-regulation of endothelin-1 in salivary gland acinar cells. *IUBMB Life* 2005; 57: 591-595
64. **Stoufi ED, Taubman MA, Ebersole JL, Smith DJ, Stashenko, PP.** Phenotypic analyses of mononuclear cells recovered from healthy and diseased human periodontal tissues. *J Clin Immunol* 1987; 7:235-245
65. **Kim SJ.** Leptin potentiates *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of TNF-alpha in monocyte-derived macrophages. *J Periodontal Implant Sci* 2010; 40:119-124
66. **Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A.** Chronic alcohol ingestion enhances tumor necrosis factor-alpha expression and salivary gland apoptosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21:1530-1533
67. **Wu-Wang CY, Wang SL, Lim C, Slomiany A, Slomiany BL.** Impairment by ethanol of prostaglandin production in rat salivary glands. *Arch Oral Biol* 1991; 36:9-13
68. **Slomiany BL, Slomiany A.** Leptin protection of salivary gland acinar cells against ethanol cytotoxicity involves Src Kinase- mediated parallel activation of prostaglandin and constitutive nitric oxide synthase pathways. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 76-82
69. **Slomiany BL, Slomiany A.** Role of epidermal growth factor receptor transactivation in the activation of cytosolic phospholipase A(2) in leptin protection of salivary gland acinar cells against ethanol cytotoxicity. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60:49-55