

DERLEME

Multifonksiyonel Hormon: Leptin

Kemal ASLAN, Zehra SERDAR, H. Asuman TOKULLUGİL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamus'daki spesifik reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür. Üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiyogenez, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, kemik yoğunluğunun belirlenmesi, termogenez ve beyin gelişimi gibi birçok fonksiyonunun da olduğu saptanan leptinin, sentez ve salgılanmasında birçok faktör rol oynar.

Bu derlemede, literatür bilgisi ışığında leptinin genel özellikleri ve fonksiyonları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Leptin. Hipotalamus. Obezite.

The Multifunctional Hormone: Leptin

ABSTRACT

Leptin, which is primarily synthesized and secreted by adipose tissue, functions as a type of anti-obesity factor by regulating the balance between energy uptake and consumption via the receptors in the hypothalamus. Numerous factors play a role in the synthesis and secretion of leptin. It has been reported that leptin has a number of functions in reproduction, hematopoiesis, regulation of gastrointestinal functions, angiogenesis, regulation of sympathetic nerve system activation, determination of bone density, thermogenesis, and brain development.

In this review, the general characteristics and functions of leptin will be discussed in the light of literature.

Key Words: Leptin. Hypothalamus. Obesity.

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir^{1,2}. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir^{3,4}. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir⁵⁻¹⁰. Kanda iki formda bulunur; serbest ve proteine bağlı. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda

olduğu tespit edilmiştir^{11,12}. Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir.

Ob geni 3 egzon ve 2 intron'dan oluşmuştur ve glukokortikoid yanıt elemanı ile birkaç cAMP yanıt elemanı içerir. Yağ dokusundaki Ob mRNA'nın turnover hızı çok yüksektir (yarı ömrü yaklaşık 2 saat)¹³.

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner¹⁴. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır¹⁵.

Geliş Tarihi: 22.01.2004

Kabul Tarihi: 22.06.2004

Araş. Gör. Dr. Kemal ASLAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
16059 Görükle/BURSA
Tel: 0 224 4428400 / 1443
e-mail: kaslan@uludag.edu.tr

Leptin Sekresyonunun Regülasyonu

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da^{16,17}, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin¹⁸,

glukokortikoidler¹⁹ ve prolaktin²⁰ leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları²¹, büyüme hormonu²², somatostatin²³, serbest yağ asitleri²⁴, uzun süre soğuğa maruz kalma²⁵ ve katekolaminler²⁶ leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler.

Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir². Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi²⁷, cinsel gelişim²⁸, üreme²⁹, hematopoez³⁰, immünite³¹, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi⁸, sempatik sinir sistemi aktivasyonu², anjiyogenez³² ve osteogenezis’de³³ de çok önemli rolleri olduğunu saptanmıştır.

Leptin Reseptörleri (OB-R)

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas I sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir³⁴.

Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır. Buna göre leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır. Kısa form reseptörler (OB-Ra) ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerleridir. Beyin kapillerleri ve pleksus koroideus’da OB-Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir³⁴.

Farelerde matür reseptörler 1142 aminoasit’den oluşan 81 kDa ağırlığında Tip I (ekstrasellüler N-terminal) transmembran proteinidirler. 817 aminoasit içeren ekstrasellüler segment, 21 aminoasit içeren transmembranik bölge ve 302 aminoasit içeren sitoplazmik kuyruk olmak üzere 3 bölgeden oluşurlar. İnsan, fare ve sıçan reseptörleri uzunluk bakımından birbirleri ile benzerdirler. Farelerdeki ekstrasellüler ve sitoplazmik segmentler insandaki reseptörler ile kıyaslandığında sırasıyla % 77 ve % 72 oranında benzerlik gösterir. İnsanlarda ekstrasellüler segment Trp-Ser-X-Trp-Ser motifleri içerirken,

sitoplazmik kuyruk da STAT ve JAK etkileşimi sağlayan sekanslara sahiptir³⁵.

Etki Mekanizması

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptin’in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y’nin arkuat nükleus’dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektedir³⁶. Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını artırırlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α -MSH) dur. α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dir. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığını gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırladığını göstermiştir. MC3R’deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatus’da nöropeptid-Y’ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler³⁷.

Son zamanlarda tanımlanan bir diğer molekül de “Agouti-Related Peptide”(AgRP)’dir. AgRP hem MC3R hem de MC4R’ün endojen antagonistidir ve özellikle nükleus arkuatusdaki nöropeptid-Y içeren nöronlarda sentezlenir³⁷.

Nükleus arkuatus’daki POMC nöronları aynı zamanda “Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript (CART) adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgırlar. CART hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. CART ayrıca nöropeptid-Y’ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder. Tıpkı POMC mRNA’da olduğu gibi CART mRNA’nın da nükleus arkuatus’daki ekspresyonunun, leptin eksikliği veya leptin sinyalinde defekt olan farelerde (obez fareler) belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir³⁷.

Multifonksiyonel Hormon: Leptin

Enerji homeostazisinde nükleus arkuatus nöronlarının aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece nükleus arkuatus nöronları leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken, iki nöron arasında koordinasyon da sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı), enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur.

Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün boyutunu ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Bunların bir kısmı direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken, büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doyumluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinin'dir. Leptin aynı zamanda kolesistokinin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinin'e olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur³⁷.

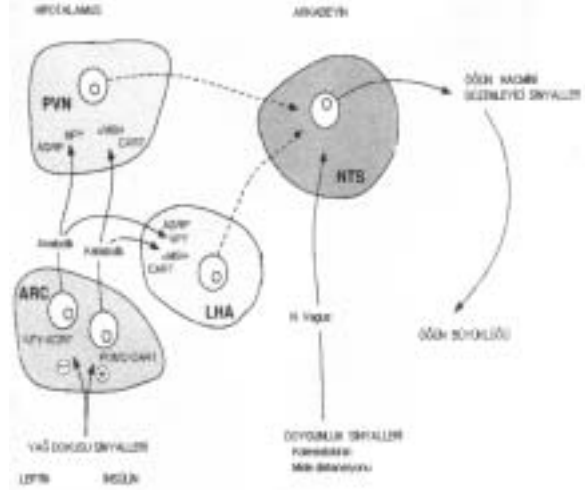
Nükleus Traktus Solitarius (NTS), gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim ve integrasyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler³⁸. Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir.

Leptinin santral sinir sistemindeki etkileri şekil 1'de özetlenmiştir.

Leptin'in Diğer Sistemlere Etkileri

• Leptin ve İmmün Sistem

Gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmaktadır ve özellikle viral ve bakteriyel infeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları olarak kendini göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve eritropoietin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır³¹. Tıpkı bakteriler gibi leptin de makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-inflamatuar sitokin salınımını uyarır³⁹. Aynı zamanda yara iyileşmesini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir³².



Şekil 1:

Yağ dokusu ve doyumluk sinyallerinin merkezi sinir sisteminde integrasyonu.

(D.Porte., "Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System". Nutrition Reviews. 2002; 60:20-9)

Şekildeki Kısaltmalar: ARC: Arkuat nükleus, PVN: Paraventriküler nükleus, NTS: Soliter trakt nükleusu (nükleus traktus soliteryus), LHA: Lateral hipotalamik alan

• Leptin ve Hematopoez

Hematopoetik dokularda ve embriyojenik gelişim dönemlerindeki "stem" hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi³⁰ leptinin hematopoezde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Kemik iliği adipositlerinden leptin sekresyonunun, hematopoetik hücre prekürsörleri için bir diğer lokal leptin kaynağı olduğunu düşündürmektedir⁴⁰. Bu hücrelerin leptine doza bağımlı olarak yanıt verdikleri gösterilmiştir. Son çalışmalar leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber özellikle T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere bir çok hematopoezik hücrenin gelişmesini etkilediği gösterilmiştir. Leptinin ayrıca makrofajlar üzerine de direkt etkili olduğu saptanmıştır³⁹.

• Leptin ve Kemik Metabolizması

Leptin defektif fa/fa sıçanlarında azalmış kemik kitlesi, artmış kemik rezorbsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri gelişimi⁴¹ leptin-kemik ilişkisine ilgiyi arttıran önemli bir bulgu olmuştur. İn vitro koşullarda leptin sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize olmuş kemik nodulünün artışı sağlamıştır³³. Benzer şekilde ob/ob farelere (konjenital leptin eksikliği) leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik oluşumu hızlanmıştır⁴². İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur⁴³.

İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit diferansiyasyonunu azaltması⁴⁴, kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır. Kısaca leptin kemik oluşumunu stimüle edip, rezorpsiyonunu inhibe eden bir “kemik dostu” olarak çalışmaktadır.

• Leptin ve Anjiyogenez

İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır³³. Leptinin anjiyogenezde bir lokal regülatör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun nedeni; obezitenin gelişme ve düzelme (zayıflama) fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır⁴⁵. Ayrıca, over foliküllerindeki fizyolojik siklik anjiyogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over de bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir⁴⁶.

• Leptin ve Üreme

Leptinin plasenta tarafından da sentezlendiğinin⁴⁷ ve leptin reseptörlerinin plasenta ve over de de ekspres edildiğinin anlaşılması^{47,48}, leptinin reproduktif sistem üzerinde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşündüren ilk keşifler olmuştur. Leptinin üreme fonksiyonundaki rolünü belki de en iyi gösteren bulgular obez C57BL/6J ob/ob farelerinin genetik olarak hipogonadotropik hipogonadizm göstermeleri ve steril olmalarıdır. Ayrıca steriliteyi kilo verme (diyet kısıtlaması) ile de düzelmemektedir. Bu farelere leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilite düzelmiştir. Ayrıca, normal sıçanlara leptin verilmesi ile de pubertenin başlamasının hızlandığı görülmüştür⁴⁹.

İnsanlarda düşük leptin seviyelerinin veya diüurnal ritminin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlandığı görülmüştür⁵⁰.

Hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilen leptinin⁵¹, bu etkisini nöropeptid Y üzerinden gösterdiği sanılmaktadır. Nöropeptid-Y, yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkilidir. Böylece direkt olarak düşük gıda alımı ve/veya aşırı enerji harcanması gibi koşullarda seviyesi artarak seksüel matürasyonu ve üremeyi inhibe eder. Ayrıca leptinin gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır⁵².

• Leptin ve Termogenez

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezde artış sağlamasıdır^{4,53}. Bilindiği üzere

alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmı metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkar ve bu fenomen termogenezis olarak adlandırılır. Tiroid hormonlarının termogenezisi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir. Termogenezisde en önemli faktörler “uncoupling” proteinler (UCP)’dir. UCP’ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını (daha fazla enerji harcanması) sağlarlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu artırarak daha fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezisi artırır⁵⁴ ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması (enerji alımının azaltılması) yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da artırılmış olur.

• Leptin ve Obezite

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki “nonsense” bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı (iştah) ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır¹⁸ ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirler⁵⁵ ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanmasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir^{56,57}. Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, oysa db/db farelere (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır⁵⁸. Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinsle bağlı fark da vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır⁵⁸. Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması^{59,60}, leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak (iştahın azaltılarak daha az gıda alınması) ve

Multifonksiyonel Hormon: Leptin

enerji harcanımını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir^{2,3,6}.

Özetle leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir sigorta değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi pek çok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur.

Kaynaklar

1. 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; 372:425-32.
2. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
3. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; 1997:3-22.
4. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
5. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461-4.
6. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-10.
7. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 1999;140: 5995- 8.
8. Bado A, Lévassieur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3.
9. 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- 8.
10. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:11073- 8.
11. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98:1277-82.
12. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-42.
13. Gong D W, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 3971- 4.
14. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419- 23.
15. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909- 13.
16. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311- 4.
17. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942- 6.
18. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.
19. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; 271: 5301-4.
20. Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, Diéguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999; 140: 5149- 53.
21. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997;138: 4485- 8.
22. Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1996;45: 769- 73.
23. Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4139- 43.
24. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett* 1996; 379: 55-9.
25. Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 1995; 311: 729- 33.
26. Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via β 1- and β 2-adrenergic receptors. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 439- 45.
27. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374- 77.
28. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology* 1999;140:1581- 5.
29. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12: 318- 20.
30. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6:1170- 80.
31. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
32. Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998;83:1059- 66.
33. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13: 2-12.

34. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997;272: 6093 - 6.
35. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84: 491-5.
36. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590-1.
37. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev* 2002; 60: 20-9.
38. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-95
39. Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol* 1999; 276: 386- 94.
40. Laharrague P, Larrouy D. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998; 12: 747- 53.
41. Foldes J, Shih MS. Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int Obes Relat Metab Disor* 1992; 16: 95-102.
42. Liu C, Grossman A. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res* 1997;12: 115.
43. Klein KO, Larmore KA. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 3469- 75.
44. Thomas T, Burguera B, Atkinson EJ. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20.
45. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997;4: 211-32.
46. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998;139: 528-31.
47. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 11073- 8.
48. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LMS, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 4144-8.
49. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275: 88-90.
50. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in woman athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 318-21.
51. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 1023- 8.
52. Kiess W, Blum WF. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endoc* 1997;138: 26 - 9.
53. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
54. Marcin K. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Phar* 2002;440: 85- 98.
55. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141- 8.
56. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1995;334: 292 - 5.
57. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1:1155 - 61.
58. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37: 717-23.
59. Lonngqvist F, Arner P. Over expression of the obese gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1: 950-3.
60. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17: 305- 11.