

## Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü

Aşkın Hekimoğlu

### ÖZET

*Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, beslenme ve enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Leptin yapıcı sitokinlere olan benzerlikleri nedeniyle, sitokin olarak da sınıflandırılabilir. Leptin eksikliği veya rezistans durumları insanlarda obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır. Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazi ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri geniş olarak gösterilmiştir. Leptinin büyümede de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu tedavisinin vücut ağırlığını azaltarak dolaylı bir şekilde leptin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Leptin santral veya periferik karmaşık biyolojik etkilerini reseptörleri aracılığı ile düzenlemektedir. Leptin reseptörleri sınıf I sitokin reseptör superfamilyasındandır. Leptin reseptörleri santral sinir sistemindeki gibi, hematopoetik ve immun sistemler de dahil olmak üzere periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Leptin reseptörlerinin en az 5 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Leptinin santral etkilerinin yanında bu reseptörlerin dokulardaki varlığı leptinin bu hücreler ve dokular üzerinde direkt etkisinin de olduğunu göstermektedir.*

*Anahtar Kelimeler: Leptin, Fizyopatoloji.*

### Role of Leptin on Physiopathologic Actions

#### SUMMARY

*Leptin is an adipocyte-derived hormone that acts as a major regulator for food intake and energy homeostasis. Because of the similarities to cytokines, also identified as cytokine. Leptin deficiency or resistance can result in profound obesity, diabetes, and infertility in humans. Our understanding of leptin's biological functions has expanded from anti-obesity to broad effects on reproduction, hematopoiesis, angiogenesis, blood pressure, growth, bone mass, lymphoid organ homeostasis, and T lymphocyte systems. Some studies show that leptin acts on growth. Growth hormone therapy reduce the level of leptin by decreasing body weight. Leptin orchestrates complex biological effects through its receptors, expressed both centrally and peripherally. Leptin receptor belongs to the class I cytokine receptor superfamily. The leptin receptor is expressed in the central nervous system, as well as in a wide spectrum of peripheral tissues, including the hematopoietic and immune systems. At least five isoforms of leptin receptor exist. Beside central effects the presence of leptin receptors in tissues throughout the body suggests that leptin can also have direct effects on cells and tissues.*

*Key Words: Leptin, Physiopathologie.*

### GİRİŞ

Leptin, Zhang ve ekibi tarafından hormonal protein ürünüdür. Başlangıçta keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılan obezite geninin 167 aminoasitli doygunluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa

\* Dicle Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.

feedback etkili antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştü (1). Artan kanıtlar, hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli bir hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır (2).

Diğer araştırma sonuçlarına göre leptin metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır (3). Leptin adipöz dokudaki adipositler tarafından sentezlenir ve kana salınır. İnsülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünülmekteydi ancak insanlarda yapılan in vivo çalışmalarda insülinin leptin konsantrasyonunun yükselmesinde akut bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (4,5). Sadece kronik olarak yüksek insülin seviyelerinin leptin konsantrasyonunu belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir (6,7).

Leptin sekresyonu beslenme esnasında belirgin şekilde baskılanmaktadır ancak bu etkinin mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. Beyaz adipöz dokunun leptinin majör kaynağı olduğu düşünülmekteydi ancak diğer organ sistemleri ile yapılan çalışmalarda leptinin çok çeşitli bölgelerden üretildiği ve çeşitli fonksiyonlarının bulunduğu gösterilmiştir.

Leptinin yarı ömrü insanlarda yaklaşık 25 dakika (8) sıçanda 3 ile 10 dakika arası (9,10) farelerde ise 1-3 saat arasındadır (11,12).

Leptin plazma konsantrasyonu sabit değildir ancak sirkadian varyasyon göstermektedir. Seviyeler öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra pik yaparak ve gün doğumuna doğru en alt seviyelere iner (13,14).

Rodent ve insanlarda leptin büyük ölçüde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi diğer splanknik organlar tarafından itrah edilir (15).

## LEPTİN VE ENDOKRİN SİSTEM

Bir tokluk faktörü olarak bilinen leptinin enerji regülasyonu dışında endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Bunlardan kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolon, leptin reseptörlerinin varlığının bulunduğu dokulardır. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, burada salgılandığı-

nı ve bu hormonun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da regülatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Leptin ekspresyonu sadece adipöz doku tarafından değil diğer doku ve organlar tarafından da yapılır ve diğer sitokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleiotropik etkiler yapar.

Leptinin kan konsantrasyonunun vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğu biliniyor. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür (3). Leptin yaşamın farklı dönemlerinde de kendini gösterir. Örneğin overlerde sentez edilir oosit tarafından taşınır ve gebeliğin son ayında plasenta ve fötüs tarafından da imal edilir. Laktasyondaki meme bezleri tarafından yapılır ve yeni doğan bu şekilde anne sütünden leptin alır. Tüm doku ve organları gerek hücreler üzerine direkt etkisi ile gerekse beyne etkisi ile çeşitli pituitar fonksiyonları ve nöronal olarak innerve edilmiş periferik organları etkiler. Farelerde termoregülasyon ve beslenme yanında çeşitli hipotalamik-pituitar-endokrin organ ekseninde (adrenal, tiroid, pankreatik, gonadal, growth hormon) regülasyonda rol oynar. Bir çok fonksiyonda rol oynasa da hipotalamik-pituitar-endokrin organ ekseninde ve beslenme regülasyonundaki rolü insanlar için iki majör önemli rol olarak ortaya çıkmaktadır. Leptinin karıştığı şu an için önemli görülen diğer alanlar; hematopoez, anjiyogenez ve immün yanıtıdır.

Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile fare ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir. Bu durumda leptin rezistansı adlı bir kavram oluşmuştur. Muhtemelen db/db farelerde oluşan leptin reseptör geninde mutasyon insanlarda saptanamamasına rağmen obez insanlar da leptine rezistandır. Halen obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmiyor. Yüzlerce çalışmanın çok azında leptin



mutasyonu sonucu gelişen obezite bulunmuştur (16-19).

Bu çalışmalar sonucunda şu an bilinen leptin veya reseptörlerinde oluşan mutasyonun nadiren olarak obeziteye neden olduğu ve bunun tüm obez popülasyonun obezite nedeni olmadığı düşünülmektedir (20).

Leptinin büyümede de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu lipoliz ve total enerji tüketiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Büyüme hormonu eksikliği vücut yağ oranı artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birlikte (21-23).

Büyüme hormonu tedavisi akut olarak plazma leptin konsantrasyonlarını etkilemese de (24) uzun sürede vücut yağ oranını ve leptin konsantrasyonunu düşürür (25). Plazma leptin seviyelerindeki düşüş uygulanmış olan büyüme hormonu tedavisinin başarısının bir markırı olabilir (26).

Leptinin, büyüme hormonu üzerine bir etkisinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili ve birbiri ile çelişen iki görüş bulunmaktadır birine göre leptin muhtemelen büyüme hormonu sekresyonunu stimüle eder çünkü leptin rezistansı bu etkiyi azaltmaktadır (27), diğerine göre ise leptin büyüme hormonu sekresyonunu inhibe etmekte böylece obez bireylerde düşük büyüme hormonu sekresyonu gelişmektedir (28).

Büyüme hormonu kullanımının leptin üzerine kısa dönemde uyarıcı, uzun dönemde ise baskılayıcı etkisi vardır. İnsanlarda açlıkta, büyüme hormonu ve IGF-I düzeyleri üzerine leptinin rolünün bulunup bulunmadığı tartışmalıdır (29).

## LEPTİN, İNFLAMASYON VE İMMÜN SİSTEM

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon / inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, tümör nekroz faktörü-alfa-TNF  $\alpha$ , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda

leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (30).

Leptin helikal sitokin familyasına ait adipositler tarafından salgılanan bir hormondur. Leptinin yapısı interlökin (IL)-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir (31). Hormon olarak yiyecek alımı, bazal metabolizma gibi görevler görür. Sitokin olarak timik homeostazi ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1 (T<sub>H</sub>1)- hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar (32).

Leptinin lökosit sentezi üzerine stimüle edici etkisinin yanı sıra, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır.

Leptin yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır, eksikliği enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır. Leptin-eksikliği veya leptin-reseptör-eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona rezistansı azaltır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir (33).

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla



farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (34).

### **KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Leptin kemik iliğindeki adipositlerden onları adipöz doku adipositlerinden farklı kılan regülasyonla sekrete edilmekte (35) ve hematopoesis, osteogenesis'te destekleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli kanıtlara göre, kemiklerin yeniden oluşumu ve buna bağlı olarak iskelet homeostazisi, endokrin ve / veya humoral faktörler tarafından yönetilmektedir. Antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaş olmaktadır. Leptin bu insan kemik iliği stromal hücrelerin osteoblastlara diferansiyasyonunda rol oynamaktadır. Aynı zamanda hipotalamik yol ile kemik oluşumunu inhibe edici yönde etki de göstermektedir (36).

### **LEPTİN DAĞILIMI VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

Leptinin hem beyin hem de periferik dokularda yerleşik reseptörlere sahip olduğu ve bu reseptörler aracılığıyla beslenme, termogenez, immün sistem, üreme, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmiştir. Bu fonksiyonlarının büyük bir kısmı, merkezi sinir sistemi aracılığıyla gerçekleştirilir. Leptinin merkezi sinir sisteminde ki (MSS) etkileri çok daha yaygındır. Leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda da yapısal bozuklukların ortaya çıktığı belirlenmiştir.

Leptinin beyne girişi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Leptinin beynin çeşitli bölgelerine ulaşabilmesi için Kan-Serebrospinal Sıvı (K-SSS) ve/veya Kan-Beyin Bariyerinden (K-BB) geçmesi gereklidir. Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonunun leptinin plazma konsantrasyonu ile ters korele olduğunu savunan araştırmacılar vardır (37). Bu özelliğe bağlı olarak erkeklerde serebrospinal sıvıdaki

leptin oranı kadınlara göre daha yüksektir (38). Bunun dışında serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonunu etkileyen diğer bir faktör transport sisteminin doyurulabilir olmasıdır (39).

Son zamanlardaki in situ beyin perfüzyon çalışmaları leptinin hem Kan-SSS hem de K-BB'den taşınmasında rol oynayan taşıyıcıların tanımlanmasını ve kinetik özelliklerinin ortaya konmasını sağlamıştır. Kısa form reseptörler taşıyıcı kabul edilmesine rağmen taşıyıcıların ayrı bir orijinden kaynaklandığı da ileri sürülmektedir. Beyin leptin alımının, soğuk leptin verilmesiyle (ob/ob ve db/db farelerinde) tamamen bloke edilememesi reseptör ve transportörlerin farklı orijinlerden kaynaklanabileceğini ve doyurulabilir / doyurulabilir olmayan ikili transport sisteminin varlığını ortaya koymaktadır (40).

Leptin beyin her bölgesine K-BB yoluyla taşınır. Ancak bu taşınma hızı beyinde bölgesel değişiklik gösterdiği gibi leptin miktarları da her beyin bölgesinde farklıdır. Hipotalamus en hızlı oranda leptin alımının görüldüğü beyin bölgesidir. Buna karşılık en yavaş leptin alımı serebral kortekste gözlenir. Beyine leptin transportu serum leptin düzeyi ile lineer bir ilişki göstermez. Düşük serum leptin düzeyinde hızlı olan transport, serumda yükselen leptin düzeyiyle aynı hızda artmaz. Bu da leptin taşıyıcılarının saturasyonunu gösterir. Beyinde leptin taşınmasında gözlenen bu saturasyon beyin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Bu durum, serum leptin düzeyi düşükten yükseğe değiştiğinde bazı beyin bölgelerinin nispeten daha az transport duyarlılığı gösterdiğini ortaya koyar. Serum leptin düzeyi yüksek iken (30 ng/ml) pons ve medulla en yüksek transport hızına sahiptir (41). Hipotalamusta ise en yavaş transport hızı saptanır ve bu beyin ortalama transport hızından daha düşüktür. Buna göre, beyin her bölgesi için transportu tetikleyen serum leptin düzeyi de farklıdır. Ayrıca eğer leptinin farklı etkileri farklı beyin bölgeleri aracılığı ile gerçekleşiyorsa o zaman leptinin her farklı etkisi için optimum serum leptin düzeyleri de farklı olacaktır (37).

İnsanlarda gözlenen obezite, yalnızca leptin yokluğundan kaynaklanmaz. Leptinin obezlerde etkili olamamasının diğer bir nedeni



de kendisine karşı ortaya çıkan dirençtir. Direnç sendromunda önemli olan efektör düzeyidir. Leptine direnci yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gerekir, bunun için yağ dokudan daha çok leptin salgınır, daha çok leptin salgınımı kendisini üreten yağ dokunun artışına yol açar.

Leptine direnç sendromunun klasik nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyondaki bir bozukluktur. Leptin etkili olmak için K-BB'ni geçmek zorunda ve bu geçiş satüre olabilen taşıyıcılara bağlı olduğundan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozuklukta leptine dirence yol açar. K-BB'den geçişteki bir bozukluk dolaşımdaki veya periferik uygulanan leptine dirençte rol oynar MSS içindeki leptinin etkisini değiştirmez (42).

Bugüne kadar elde edilen veriler leptine direncin hem K-BB'indeki taşıyıcılardaki hem de MSS'indeki reseptörler düzeyindeki bozuklukların yol açtığını gösterir. İnsan ve hayvan deneylerinden elde edilen bulgular, obezitenin temel nedeninin, serum leptininin K-BB'den transportundaki bozukluklardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (43). K-BB'den leptin transportunun obez Zucker sıçanları, obez Koletsky sıçanları, diyetle şişmanlatılan LEW sıçanları ve maturasyon obezitesi gösteren farelerde azalmış veya tamamen yok olduğu gözlenmiştir. Maturasyon obezitesi modelinde obez farelerde (kan leptini 30 ng/ml), intravenöz uygulanan leptin, normal farelerdekinin (kan leptini 10 ng/ml) ancak 1/3 kadar taşınmıştır.

Görüldüğü gibi serum leptin düzeyi obez farelerde 3 kat yüksek olmasına karşın leptin transportu normallere göre 3 kat daha düşüktür. Bu sonuç, leptin direncinde K-BB deki transport bozukluğunun %100'e yakın sorumlu olduğunu gösterir. Bunun gibi insanlarda da elde edilen bulgular, transport sistemlerindeki bozuklukların SSS'nde bulunan leptin reseptörlerindeki bozukluklardan çok daha önemli olduğunu ortaya koymuştur (44).

Beyin bölgeleri arasında leptin taşınması ve saturasyonu da farklılıklar gösterir. SSS'ne taşınan maksimum leptin miktarı açısından, beyin çeşitli bölgeleri arasında anlamlı farklar saptanır. Hipotalamus leptin transportunun en fazla, serebral korteks ise en az olan beyin

bölgesidir (45). Kısa form leptin reseptörlerinin Kan-SSS ve K-BB'de leptin transportunda rol aldıkları kabul edilir. Fizyolojik serum leptin düzeylerinde SSS'e leptin transportu hızlı, ancak yüksek farmakolojik düzeylerde SSS'e transport satüre olur. K-BB'den transport önem kazanır. Leptin transportörleri beyin bütün bölgelerinde kısmen satüre olurlar (bu durum sadece obez kişilerde serumda görülen yüksek leptin düzeyinde değil, tüm leptin düzeylerinde gözlenir).

### LEPTİN VE ÜREME SİSTEMİ

İnsan plasentası leptini sentezleyip fetal dolaşıma ve amniyotik sıvıya salgılar (46). Leptin aynı zamanda matür ovarian folikülde üretilir ve oosite doğru yönelir (47).

Leptin hormonunun metabolik etkilerinin yanında üreme ile olan ilişkisi son zamanlarda yoğun araştırmalara sahne olmaktadır. Üreme sistemi ile olan bağlantılarını inceleyen ilk çalışmalar leptin eksikliği olan ob/ob farelerindeki çalışmalardır. Bu fareler seksüel olgunluğa erişemezler ve infertilirdirler. Üreme ve gonadotropin hormon seviyeleri de düşüktür. Fakat leptin uygulaması sterilitiyi ortadan kaldırır. Leptin hamilelik ve laktasyon esnasında plasenta ve meme bezlerindeki sekretuar epitelyal hücreler tarafından üretilerek ve maternal sütün özellikle lipid fraksiyonuna geçer ve buradaki fonksiyonlarda rol oynar (48-50).

Embriyonik gelişim ve trofoblast invazyonu esnasında bu küçük protein overler, desidua ve matür oosite bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda leptin eksikliği bulunan ob/ob farelerde eksojen leptin uygulaması ile fertilité sağlanabiliyor (51).

Kadın ve erkeklerde leptin düzeylerinin farklı seviyelerde olması nedeniyle adipöz doku ve üreme sistemi arasındaki etkileşimin farklı cinsiyetlerde androjenik ve östrojenik hormonlar aracılığı ile farklı yollarla oluşabileceği öne sürülüyor (52). Kadınlardaki leptin konsantrasyonu genellikle erkeklerden daha fazladır (53). Subkutenöz depolar abdominal depolara göre daha fazla leptin eksprese etme ve salgılama kapasitesine sahiptirler (54,55).



Kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve mestruasyondan önce düşmektedir (56-60)

Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır, bu da leptin ekspresyonuna testosteronun negatif etkisi olarak düşünülebilir (61-63)

Yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak erkeklerdeki seviyesinde artma oluşur (64) kadınlarda ise menapoz sonrası leptin seviyelerinde azalma meydana gelir.

Sonuç olarak önceleri enerji dengesi ve vücut yağ dağılımı üzerinde etkili bir hormon olarak tanımlanan leptinin günümüzde fetal büyümeden pubertal gelişmeye, hematopoezden iskelet sistemi gelişimine kadar fizyolojik fonksiyonlardaki rolü araştırılmaktadır ve fizyopatolojik olaylardaki bilinmeyen yönleri yapılmakta olan çalışmalarla önümüzdeki yıllarda açıklığa kavuşacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372:425-432.

2. Considine RV, Sinha MK, Heinman ML et al. Serum immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese human. *New England Journal Of Medicine*, 1996; 334:292-295.

3. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999; 36:575-655.

4. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, et al. Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol* 1997; 273: E644–E649.

5. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1882–1887.

6. D'Adamo M, Buongiorno A, Maroccia E, et al. Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in

patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 1998;47:1625–1629.

7. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699–701.

8. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984–987.

9. Vila R, Adan C, Rafecas I, et al. Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 1998; 139: 4466–4469.

10. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, et al. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obesity* 1998; 22: 765–770.

11. Harris RBS, Zhou J, Weigle DS, et al. Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium. *Am J Physiol* 1997; 272: R1800–R1808.

12. Van Heek M, Compton DS, France CF, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997; 99: 385–390.

13. Van Aggel-Leijssen DPC, van Baak MA, Tenenbaum R, et al. Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obesity* 1999; 23: 151–158.

14. Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2541–2546.

15. Zeng J, Patterson BW, Klein S, et al. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: E1102–E1106.

16. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–908.

17. Farooqi S, Rau H, Whitehead J, O'Rahilly S. ob gene mutations and obesity. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 471–475.



18. O'Rahilly S. Life without leptin. *Nature* 1998; 330-331.
19. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-215.
20. Clément K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 428: 51-57.
21. Brennan BMD, Rahim A, Blum WF, et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol* 1999; 50: 163-169.
22. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, et al. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 591-597.
23. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, et al. Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 1997; 46: 812-817.
24. Nørrelund H, Gravholt CH, Englaro P, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 644-652.
25. Janssen YJH, Frölich M, Deurenberg P, et al. Serum leptin levels during recombinant human GH therapy in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 650-654.
26. Krström B, Carlsson B, Rosberg S, et al. Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2735-2741.
27. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obesity* 1999; 23: 260-271.
28. Casanueva FF, Dieguez C. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 297-314.
29. Cocchi D, De Gennaro Colonna V, Bagnasco M, Bonacci D and Müller EE. Leptin Regulates GH Secretion in the rat by acting on GNRH and somatostatinergic functions. *Journal of endocrinology* 1999; 162, 95-99.
30. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*.2000;68:437-446.
31. Agnello D, Meazza C, Rowan CG, et al. Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; Vol. 275, Issue 3, R913-R919.
32. La Cava A & Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004; 4:371-379.
33. Faggionni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB Journal*. 2001; 15:2565-2571.
34. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004; 82:4-11.
35. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles A-M, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998; 12: 747-752.
36. Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 2002; 50:159-69.
37. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-593.
38. Koistinen HA, Karonen S-L, Iivanainen M, et al. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 894-897.
39. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-311.
40. Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and  $\alpha$ -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *The Journal of Clinical Endocrinology*



& Metabolism 2001;Vol. 86, No.10 4849-4853.

41. 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; 269:546–549.

42. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, et al. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 2004; 53:1253-1260.

43. Banks WA. Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*.2001; 7:125-133.

44. Banks WA, Neihoff ML, Martin D, Farrel CL. Leptin transport across the blood brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Peptides* 2002; 950:130-136.

45. Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, et al. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*. 2000; 141:1434-1441.

46. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3:1029–1033.

47. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, et al. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 467–472.

48. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Johnston J, et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1810–1813.

49. Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, et al. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4270–4273.

50. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, et al. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 742–747.

51. Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P, et al. Leptin and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2000;6:290-300.

52. Casabiell X, Pineiro V, Vega F, et al. Leptin, reproduction and sex steroids. *Pituitary*. 2001; 4:93-99.

53. Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4140–4147.

54. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913–917.

55. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342–347.

56. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 101–106.

57. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, et al. Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13: 1152–1156.

58. Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E, et al. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14: 913–918.

59. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, et al. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 528–531.

60. Quinton ND, Laird SM, Okon MA, et al. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 16–19.

61. Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM, et al. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 291–297.

62. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3243–3246.





63. Nyström F, Ekman B, Österlund M, et al. Serum leptin concentrations in a normal population and in GH deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 191–198.

64. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, et al. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999; 48: 378–384.

**Yazışma Adresi**

Aşkın HEKİMOĞLU  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D.  
E-mail: askinh@dicle.edu.tr

