

Leptin (Ob Protein)

LEPTIN

Ahmet ERGÜN*

*Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, ANKARA

Özet

Leptin, 1994'de keşfedilen, vücutta özel reseptörleriyle birleşerek vücut ağırlığını, besin alımını ve enerji harcamasını kontrol eden yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Leptin yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilir. Çok yenilerde yağ dokusu dışında da leptinin üretildiği de belirlenmiştir. Leptin kan yoluyla taşınır ve beyne özel bir transport sistemiyle geçer. Obezlerde bu taşıyıcı sistem zayıflayarak leptine karşı direnç gelişir. Leptinin dolaşımdaki miktarı vücut yağ miktarıyla orantılıdır. Leptin üretimi, sadece yağ dokusu miktarına bağlı değil aynı zamanda metabolik hormonlar, farmakolojik ajanlar, vücudun enerji gereksinimine de bağlıdır. Leptinin vücut ağırlığı ve metabolizmayı kontrol etmesi yanında nöroendokrin, üreme ve hemopoetik sistemi uyarıcı etkisi de vardır. Son zamanlarda leptin obezite tedavisinde kullanılacak kombine ilaçlar arasında yerini almıştır.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Obezite

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:130-136

Summary

Leptin was identified in 1994 and described as an adipocyte derived signalling factor. After interaction with its receptors, it controls body weight, food intake and energy expenditure. Leptin is produced by ob-gen by encoding to mRNA in the adipocyte. Recently it has been shown that leptin to be also produced in non-adipose tissue. Leptin is carried by blood and enters the brain and arrives hypothalamus by a transport system. The capacity of leptin transport sistem is lower in obese individuals and may provide a mechanism for leptin resistance in humans. Leptin circulates in proportion to the amount of adipose tissue in the body. Leptin production is not only determined by fat mass but is also influenced by gender, metabolic hormones, pharmacological agents and current body energy requirements. Nowadays leptin has been incorporated into the therapy of obesity.

Key Words: Leptin, Obesity

T Klin J Med Sci 1999, 19:130-136

Leptin, latince leptos kelimesinden türetilmiş zayıflatıcı anlamında, yağ hücresinde ve diğer birçok dokuda ob-gen tarafından üretilen ve plazmaya salınan bir hormondur (1-4). Ob-gen tarafından üretildiği için fizyologlar tarafından ob protein de denmiştir (2). Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir (4-8). Bu etkileri nedeniyle leptin eksikliği olan, kan leptin seviyesi düşük obezlerin te-

davisinde başarılı şekilde kullanılmaya başlandığı görülmektedir (4,5). Leptin son yıllarda yeni bulunan, besin alımının kontrolü ve vücutta enerji dengesinin düzenlenmesinde rolü olan yeni fizyolojik moleküller arasında yerini almıştır (Tablo 1).

Leptinin Tarihçesi

1953 yılında GC Kennedy besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde lipostatik teoriyi açıklarken yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ilk defa ileri sürdü (1). 1958 yılında G R Harvey ilk defa vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonu ve bu hormonun yağ dokusundan salgılandığını deneylerle göstermeye çalıştı (5). Yapılan 'parabios çalışmaları' ve hipotalamus lezyonu ile yapılan hayvan deneyleri kanla taşınan bir hormonun varlığını ve

Geliş Tarihi: 24.11.1998

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ERGÜN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, ANKARA

Tablo 1. Son yıllarda bulunan enerji dengesi ve metabolizmada rolü olan bazı moleküller ve besin alımına etkileri (3,4,6,7,9-14)

Besin alımına etkisi	
1990 ↑	CRF ürokortin (Kortikotropin salgılatıcı faktör)
1992 ↓	MSH Agouti (Melanosit sitimüle edici hormon)
1994 ↑	PPAR γ (Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ)
1994 ↓	Leptin
1996 ↓	GLP-1 (Glukagon benzeri peptit-1)
1996 ↑	MCH (Melanin konsantre edici hormon)
1997 ↓	MC4-R (Melanokortin-4-Reseprörü)
1997 ↓	UCP-1-3 (Uncoupling protein 1-3, çiftlenmemiş protein)
1998 ↑	Orexin A (Lateral hipotalamus nöronlarından salınan protein)

sinyal molekülü olabileceğini gösteriyordu fakat bu madde henüz keşfedilmemişti (4). Parabios çalışmalarda ventromedial hipotalamus (VMHT) lezyonu oluşturulan fareler (lezyon sonucu aşırı yemek yeme nedeniyle gelişen obez fareler), hipotalamus lezyonu olmayan normal hayvanlar kullanıldı (15). VMHT lezyonlu hayvanın plazması normal hayvana enjekte edildiğinde hayvanın zayıfladığı ve açlıktan öldüğü görüldü (4,15). Bu deneyler VMHT lezyonlu obez farelerin kanındaki bir maddenin normal farede açlığa ve ölüme neden olduğunu gösterdi (4,5). 1959'da FX Hausberger genetik olarak obez (ob/ob fare) farenin, normal (obez olmayan) farenin kanındaki bir madde ile zayıfladığını gösterdi (5). Bu çalışmada ob/ob farenin, normal farenin kanında bulunan maddeyi üretmediği, bu yüzden hayvanın şişmanladığı vurgulandı (1,4). 1969 da DL Coleman ve RBS Harris obezitenin genetik mekanizmasını açıklamak için obez hayvan modelleri tanımladılar. Bu hayvanlar: ob/ob fare (genetik obez), db/db fare (diyabetik obez) ve fa/fa sıçan (hipotalamik obez) olup yıllar boyu ve halen günümüzde obezite çalışmaları bu hayvanlar üzerinde yapılmaktadır (5,13,15). ob/ob fare obezite maddesini üretmediği, db/db fare ve fa/fa sıçanın obezite maddesini ürettiği fakat bu maddeye (Leptin) karşı reseptör mutasyonu olduğu ve merkezi sinir sisteminin hassasiyetinin kayb olduğu parabios çalışmalar sonucu ileri sürüldü (4,5,7,13,15). Fakat ob/ob farenin kanında bulunmayan, obezitede rolü olan madde henüz

keşfedilmemişti. ob/ob fare leptine zayıflayarak cevap verirken db/db fare leptine cevap vermez (4,5,15).

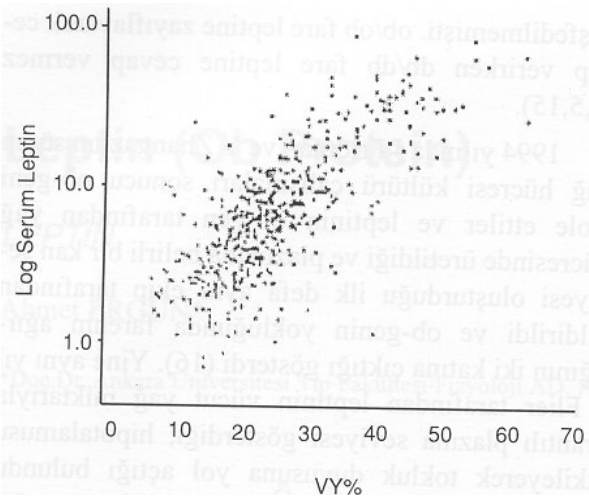
1994 yılında J Fridman ve Y Zhang uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob-geni izole ettiler ve leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi ve ob-genin yokluğunda farenin ağırlığının iki katına çıktığı gösterdi (16). Yine aynı yıl J Flier tarafından leptinin vücut yağ miktarıyla orantılı plazma seviyesi gösterdiği, hipotalamusu etkileyerek tokluk duyusuna yol açtığı bulundu (10). L Tartaglia insanda ve farede leptin reseptörlerini saptadı (17). 1996'da J Caro aşırı kilolularda kan leptin düzeyinin leptin reseptör mutasyonu nedeniyle yüksek olduğunu gösterdi (1). Aynı yıl M Schwarts beyin omurilik sıvısında (BOS) leptin düzeyini belirledi ve leptinin intracerebroventriküler (ICV) olarak hipotalamusa uygulanmasının besin alımını baskılayan nöropeptit-Y(NPY) salgılanmasını azalttığını saptadı ve bu çalışma leptinin hipotalamusta NPY'yi baskılayarak etki ettiğini gösterdi (18).

Leptin'in Fizyolojik Özellikleri

Leptini vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen hipofajik hormon olarak tanımlamak mümkündür (4,11). Leptin 167 amino asit içeren, 16 kDa molekül ağırlığında yağ hücresi ve bir çok dokudan salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturan kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptidir (3,4). Yağ dokusu dışından leptin salgılanması ile ilgili yayınlar henüz çok yenidir (Tablo 2) ve bu dokulardaki fonksiyonları da tam olarak bilinmemektedir (19-22). İnsanda leptin geni 7q31 kromozomun-

Tablo 2. İnsan ve memeli organizmasında leptin üretim yerleri (1,2,3,4,5,19-22)

- | |
|---|
| 1. Asıl üretim yerleri (1,2,3,4): Yağ dokusu hücreleri: <ol style="list-style-type: none"> Visseral yağ hücreleri Deri altı yağ hücreleri Kahverengi yağ hücreleri |
| 2. Diğer üretim yerleri: Plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç follikülü gibi fetal doku hücreleri (22) Mide fundus epiteli, koryokarsinoma hücreleri (19,20) |



Şekil 1. Toplam 500 denekte vücut yağ yüzdesi (VY%) ve serum leptin düzeyleri arası ilişki (1).

da yerleşiktir ve leptin yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilir (3,23,24). Leptinin deri altı yağ dokusu hücrelerinde mRNA miktarı visseral yağ dokusuna göre 2 misli fazladır ve yağ hücresinden salgılanması $\beta 3$ adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (1,5,6). Leptin organizmadan böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrarla atılır (22). Leptin plazmada ve diğer dokularda radioimmünoassey yöntemiyle ölçülebilir ve normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeyindedir (1,3,5). İnsanda vücut yağ yüzdesi (VY%) ve plazma leptin düzeyi arasında, VY% değeri arttıkça plazma leptin düzeyinin artması şeklinde, güçlü bir korelasyon vardır (1,13,25,26) (Şekil 1). Leptin etkisini özel reseptörleri aracılığıyla gösterir, leptin reseptörleri hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde bulunur ve sitokin reseptörü sınıfında yer alır (17,27,28). Leptin reseptörünün(transmembran protein) hücre içi kısa (OB-Rs) ve hücre dışı uzun (OB-RL) olmak üzere iki kısmı vardır (1,17). Bilinen leptin reseptörleri: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re dir ve hipotalamusta bulunan leptin reseptörleri OB-Ra ve OB-Rb reseptörleridir (28).

Leptin'in İnsan ve Memelilerde Fonksiyonları:

1. Beslenme davranışını düzenler
2. Metabolizma hızını ayarlar
3. Otonom sinir sistemi aktivitesini ayarlar

4. Anjiyogenezi stimüle eder
5. Termoregülasyonda rol alır
6. Büyüme ve gelişmede rolü vardır
7. Üreme ve hematopoeziste etkindir
8. Sempatik aktivitede artışa neden olur

Leptin, hipotalamusta arkuata nöronlarında besin alımını arttıran NPY mRNA miktarını azaltarak NPY salgılanmasını inhibe ederken α MSH yapımını stimüle ederek besin alımını azaltır (3,4,5,29). Leptin hipotalamus paraventricüler nöronlar aracılığı ile otonom sistemi aktive ederek enerji harcanmasını arttırır ve hipofiz ön ve arka lob fonksiyonlarını arttırır (10,30). Leptin enerji dengesi değişikliklerini açlık ve tokluk sinyalleri oluşturup akut olarak düzenleyen bir sensör görevi yaparken negatif enerjiyle beslenmede plazmada azalarak, pozitif enerjiyle beslenmede artarak vücut yağ miktarı ve kişinin olması gereken ağırlığını ayarladığı söylenebilir (1,4,11). Normal sağlıklı bireylerde enerji alımı ve harcanması dar sınırlarda dengelidir ve bu nedenle vücut ağırlığı değişmez (4,11). Leptin yağ hücresinde yağ dokusu trigliserid depolama miktarını sabit tutmaya çalışarak TNF α ile birlikte dengeler (4). Enerji dengesi bozulduğunda leptin bir sensoryal rol oynayarak plazmada artar veya azalır fakat çevresel ve genetik faktörler yemeklerin lezzeti nedeniyle iştah artışı ve enerji harcamasındaki azalma vücut yağ dokusu miktarını, plazma leptin miktarını arttırır ve leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevli 'set point'i merkezi sinir sistemi aracılığı ile belirli bir noktada sabit tutmaya çalışır (1,4,30). 'Set point' her kişi için genetik ve çevresel faktörlerle (günlük diyet, fiziksel aktivite, stres, psikolojik durum gibi...) belirlenir (1,4,10).

Leptinin yağ hücresinde glukoz homeostazisini geliştirici ve lipit metabolizmasını inhibe edici etkisi vardır fakat bu etkilerin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (3,31). Leptin hücrede yağ asidi sentezleyen enzimlerin (malonyl-CoA, cornitil acyltransferaz-I) inhibisyonunu sağlamakta, mitokondrial β -oksidasyonu azaltmakta, yağ asidi kullanımını artırarak hücre içi yağ asidi konsantrasyonunu azaltmaktadır. Leptinin plazma kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeyini azalttığı saptanmıştır (31). Leptin merkezi sinir sistemi aracılığı ile glukoz homeostazisini geliştirir.

Leptin kan beyin bariyerini (KBB) ve kan - BOS bariyerini özel bir taşıyıcı sistemle aşarak BOS'da belirli bir leptin düzeyi oluşturur (32). Leptinin KBB'ni ve kan - BOS bariyerini aşması kolaylaştırılmış diffüzyonla olur ve sirkumventriküler organ, median eminens, koroid pleksuslar arkuata nükleusları ve ventromedial hipotalamus leptin reseptörü bakımından zengindir (1,32). Obezlerde, ya leptinin taşıyıcı sisteminde transport kapasitesinde defekt vardır ya da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine direnç gelişmiştir (10). Leptin hipotalamustaki reseptörlerine ulaşır bir kotransmitter olan NPY salgılanmasını inhibe ederek etkisini gösterirken hipotalamusta NPY den başka CRH, α -MSH ve histamin salgılanmasını etkileyerek besin alımını kontrol ettiğine dair çalışmalar da vardır (3,32,33).

Plazmasında leptin bulunmayan ob/ob fareye 50 μ g/gün intraperitoneal (IP) leptin enjeksiyonu beyin nöron sayısını, beyin hücre DNA miktarını %33 ve beyin ağırlığını %15 arttırdığı yine başka bir deneyde aynı miktar leptin 4 hafta verildiğinde femur başı çevresini %18, femur uzunluğunu %6 arttırdığı saptanmıştır (34).

Leptin her iki cinsten de üreme sistemi hormonlarının (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) salgılanmasını stimüle eder. Leptinin pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır. Kadınlarda ilk östrojen siklusu, bölünmenin hızlanması, lüteinizan hormon (LH) ve östrojen seviyelerinde değişiklikler leptin tarafından başlatılır (35). Deney hayvanlarına eksojen leptin verilmesi hem fiziksel aktiviteyi hem de vücut sıcaklığını artırır (36).

Leptinin reseptörü aracılığı ile periferik doku hücreleri hepatositler, hemopoetik hücreler, damar endotel hücreleri, adipositler ve pankreas adacık hücrelerini etkilediği ve leptin aynı zamanda aortik ve umbilikal endotel hücreleriyle yapılan çalışmalarda ob-Rb reseptörünü etkileyen güçlü anjiyogenik bir ajan olduğu gösterilmiştir (37,38).

Plazma leptini yüksek olan obezlerde sempatik aktivite artışı ve buna bağlı α -adrenerjik vazokonstriksiyon ve renin anjiyotensin sisteminin stimülasyonu ile hipertansiyon görülür (39). ICV leptin enjeksiyonu ile yapılan hayvan deneylerinden de leptinin sempatik aktiviteyi arttırdığı ve

daha çok sistolik kan basıncında artışa yol açtığı saptanmıştır (10,40).

Plazma Leptin Miktarını Etkileyen Faktörler (Tablo 3):

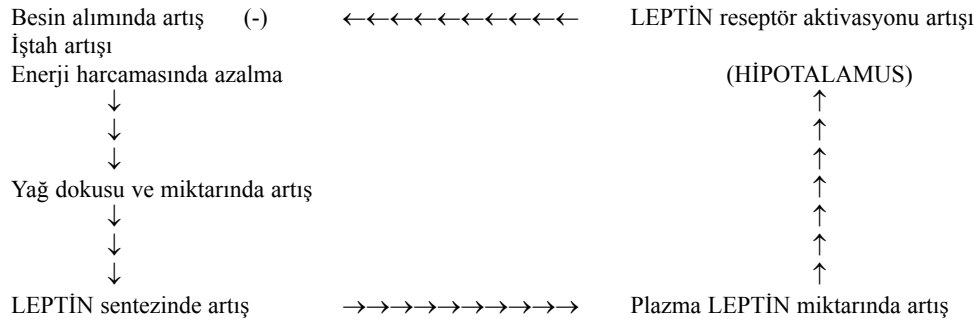
1. Hiperinsülinemi
2. Vücut yağ kitlesi
3. Metabolik hormonlar
4. Cins
5. Farmakolojik ajanlar (İsoproterenol, Propranolol, CGP 12117, R016 8714)
6. Günlük besin alımı
7. Günlük enerji harcanması

Plazma insülin seviyesiyle leptin konsantrasyonu arasında bir korelasyon vardır (36). Yapılan çalışmalarda uzun süreli hiperinsülinemide plazma leptininin arttığı bulunmuştur. Burdan insülinin leptin üretimini yağ hücresinde ob-geni stimüle ederek indirekt yolla arttırdığı söylenebilir (41-43). Leptin yokluğunda hayvanlarda ve insanda obezite ve tip-II diyabet geliştiği bilinmektedir. Leptinin tip-II diabetes mellitusta insüline direnç gelişiminde rolü vardır (44).

Leptin yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmada üretilir ve plazma leptin seviyesi vücut yağ kitlesini temsil eder (1,5,10,45) (Şekil 1). Vücut kitle indeksi (BMI) > 30 obezlerde normal bireylere göre 3 misli fazla bulunur. Plazma leptin seviyesinin vücut ağırlığındaki artışa bağlı olarak logaritmik bir artış gösterdiği bulunmuştur (46). Obezlerde BMI arttıkça BOS/plazma leptin oranında azalma görülür yani beyne geçen leptin miktarı azalmıştır ve obez insan ve hayvan modellerinin çoğunda kan plazma leptin düzeyinin yüksek olmasına karşın leptine karşı bir direnç gelişmiştir (31).

Tablo 3. Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler

Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
Ateş	Soğuk
İnsülin	Egzersiz
Glukokortikoid	Noradrenalin
Dexamethasone	Testesteron
α -MPT (Metil-P-Tirosin)	Thiazolidinedion
TNF α	



Şekil 2. Leptin salgılanması, yağ hücresi ve hipotalamus arasında negatif feedback mekanizma (49).

İnsanda plazma leptini kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat kadar daha yüksektir (1,25,32). Vücut ağırlığında %10 azalma plazma leptininde %53 azalmaya karşılık gelirken, vücut ağırlığında %10 artışın plazma leptininde %300 artışa yol açtığı saptanmıştır (5). Leptinin yağ dokusu dışındaki dokularda da üretildiğinin bulunması obezlerde leptin artışından yağ dokusu dışındaki dokuların sorumlu olabileceği kuşkusunu oluşturmaktadır (22).

48 saat aç bırakılan normal farelerde plazma leptin düzeyi 3.8 ng/ml den 1.5 ng/ml düzeyine düşmüştür (30). İnsanda 24 saat süren açlık, normal plazma leptin seviyesine göre %30 kadar azalmaya yol açarken tek bir gün aşırı yemek yemek 12 saat içinde vücut ağırlığını pek değiştirmez, fakat serum leptinini 6 saat içinde yaklaşık %50 artırır (5,30).

Yağ hücresinden leptin salınımı; aşırı beslenme, glukokortikoidler, sitokinlerin uygulanması ile artarken açlık, toksinler, cAMP, β -reseptör agonistler, tiazolidin verilmesi ile azalmaktadır (1,3,13).

Akut ve kronik egzersizin plazma leptin seviyesini değiştirmedeği yapılan insan deneyleriyle saptanmıştır (13,25). Yağ hücresinde diferansiyasyonu kontrol eden paroxison proliferatör aktive edici reseptör (PPAR γ) leptinin plazma seviyesinin düşmesini başlatarak besin alımını artırır (7).

Normal sağlıklı bireylerde BOS leptini plazma leptin miktarına göre 43 kat daha azdır ve aralarında logaritmik bir ilişki vardır (33). Yağ hücre kültürleriyle yapılan çalışmalarda β 3-adrenoreseptör agonistleri (isoproteronol, propranol, CGP12117,

BRL37344, Ro168714 gibi...) leptin sekresyonunu arttırırken katekolaminler leptin üretimini baskılar (1,3,5,13).

Obezite Tedavisinde Leptin

Leptin enjeksiyonları intravenöz(IV), IP, subcutan(SC) ve ICV olarak yapılan deney hayvanlarında ve insanda denenmiş ve özellikle leptin eksikliği olan hayvanlarda vücut ağırlığını azalttığı, enerji harcamasını arttırdığı ve infertil olan hayvanların üreme fonksiyonlarını düzelttiği görülmüştür (46,47). İnsanlarda obezite ya ob/ob fare gibi leptin yokluğu nedeniyle ya da db/db fare gibi leptin var fakat leptin reseptör mutasyonu sonucu gelişmiş olabilir. İnsan obezitesinin büyük bir kısmı leptine besin alımını azaltarak ve enerji harcamasını arttırarak zayıflama şeklinde cevap verirken çok küçük bir grup leptine refrakterdir (1,5). Leptin yokluğuyla oluşan obezitenin leptin enjeksiyonlarıyla başarılı şekilde tedavi edildiği bildirilmektedir (48). Leptinin obezite tedavisinde kombine ilaç uygulamaları arasında yer alacağı artık açıktır.

İnsanlarda leptinle ilgili obezite nedenleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (1):

1. Yağ hücresinde leptin sentez ve sekresyonunda bir bozukluk olabilir.
2. Kana geçen leptinin taşınmasında bir problem olabilir.
3. Leptin KBB ve kan BOS bariyerini aşamamaktadır.
4. Hipotalamusta leptin reseptör ve sinyal iletimi yetersizliği vardır.

Sonuç olarak insan ve memelilerde leptin; besin alımının düzenlenmesinde rolü olan ve vücut yağ depolarının miktarındaki değişimleri negatif feedbackle merkezi sinir sistemine (hipotalamus'a) bildiren, besin alımını azaltıp enerji harcanmasını arttıran hipofajik etkili bir periferik sinyal proteini-dir (49) (Şekil 2). Leptinin organ ve sistemleri nasıl etkilediği tam olarak bilinmemesine rağmen leptin vücut ağırlığını ve metabolizmayı kontrol için nöroendokrin, reproduktif, hemopoietik ve metabolik fonksiyonları harekete geçiren bir hormon olarak bilinmektedir.

KAYNAKLAR

- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45:1455-62.
- 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.
- Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
- Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *British Medical Bulletin* 1997; 53:286-306.
- Caro JF. Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998; 22(1):18-23.
- Kabalak T. Şişmanlık. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2(10):628-31.
- Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clinical Science* 1997; 92:3-11.
- Scrocchi LA, Brawn TJ, Drucker DJ. Leptin sensitivity in nonobese glucagon-like peptide I receptor $-/-$ mice. *Diabetes* 1997; 46:2029-34.
- Hamilton BS. The fat cell, Leptin and TNF α in obesity. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998; 10:13-7.
- Flier JS, Flier EM. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-40.
- Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin' Türkiye Klinikleri Tıp bilimleri Dergisi 1998; 18(4):220-5.
- Niiijima A, Nagai K. Effect of systemic administration of orexin A on neural activities of autonomic nervous system in rats, 8th International Congress on obesity, Paris, Hot Topic Abstracts:18 1998.
- Considine RV. Invited editorial on Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans" *J Appl Physiol* 1997; 83:3-4.
- Huszar D, Lynch CA, Huntress VF, Dunmore JH, Fang Q, Berkmeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Paul Burn, Lee F. Targeted Disruption of the melanocortin-4 receptor in obesity in mice. *Cell* 1997; 88:131-41.
- Gura T. Obesity sheds its secrets, Leptin's other hormonal links' *Science* 1997; 275:751-3.
- Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-31.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R. Identification and expression cloning of a leptin receptor, ob-R. *Cell* 1995; 83:1263-71.
- Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D. Cerebrospinal fluid leptin levels relationship to plasma levels and to adiposity in humans' *Nat Med* 2:589-593 1996
- Ogawa Y, Masuzaki H, Sagawa N, Nakao K. Adipose and nonadipose tissue production of leptin. *Int J Obesity* 1998; 22 (supplement 3):20.
- Bado A, Attoub S, Slevasseur S, Kermorgant JP, Laigneau NM, Bortoluzzi L, Moizo T, Lehy G, Peranzi Y, Leamarchand-brustel, MJM Lewin 'The Stomach is a source of leptin, 8th International Congress on Obesity Hot Topic abstracts Paris:35 1998.
- Van Haermelen V, Reynisdottir S, Hoffstedt J, Lönnqvist F, Arner P. Leptin secretion rates from subcutaneous and omental fat tissue in women. *Int J Obesity* 22(supplement 3):S41 (8th International Congress on Obesity Paris) 1998.
- Esler M, Vaz M, Collier G, Nestel P, Jennings G, Kaye D, Seals D, Lambert G. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *The Lancet* 1998; 351:879.
- Li H, Matheny M, Nicolson M, Tümer N, Scarpace PJ. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats' *Diabetes* 1997; 46:2035-39.
- Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TIA, Andersen T, Hansen AT, Clausen JO, Hansen L, Hansen T, Pederson O. Identification of two novel missense mutations in the human ob gene. *International Journal of Obesity* 1997; 21:321-6.
- Perusse L, Gcollier, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1):5-10.
- Lahlou N, Landais P, DeBoissieu D, Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity' *Diabetes* 1997; 46:989-93.
- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans. *Diabetes* 1996; 19:992-4.
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379:632-5.
- Mistry AM, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and ob/ob mice. *J Nutr* 1997; 127:2065-72.
- Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of Leptin in fat Regulation. *Nature* 1997; 380:677.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Flier EM, Flier J. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250.

32. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Irina Opentanova, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-61.
33. Krotkewski M, Holmgren E, Ulla Karisson, Carisson LMS, Carrisson B. Weight loss and cerebrospinal-fluid leptin in obesity. *Lancet* 1998; 351:415-6.
34. Steppan CM, Ke HZ, Swick AG. Leptin administration causes an increase in brain size and bone growth in ob/ob mice. *Int J Obesity* 1998; 22(supplement 3):36.
35. 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.
36. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol* 1997; 160:83-7.
37. Bouloumie A, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis, 8th International congress on obesity Paris Hot Topic, 1998: 27.
38. Siera-Honigmann, Nath AK, Garcia- Cardena G, Polverini PJ, Flores-Riveros RJ. Leptin causes angiogenesis in endothelial cells expressing the functional ob-Rb form of the leptin receptor, 8th International congress on obesity Paris Hot Topic, 1998: 27.
39. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 89:2634-40.
40. Dumbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46:2040-43.
41. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996; 45:1511-15.
42. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and Chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45:699-701.
43. Segal RK, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45:988-91.
44. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Jeanrenaud FR, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. *Diabetes* 1995; 44:1467-70.
45. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45:695-8.
46. Smith FJ, Rivera I, Tanenbaum R, Smith W, Campfield LA. Weight loss reverses decreased sensitivity to exogenous ob protein (leptin) in diet-induced obese mice. *Int J Obesity* 1998; 22(Supplement 3):41.
47. Erickson JC, Hallopeter G, Palmiter RD. On raising energy expenditure in ob/ob mice. *Science* 1997; 276:1132.
48. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina J, Patene J, Self B, McCamish M. Weight and body composition changes in lean and obese subjects treated with recombinant methionyl human leptin (rL), 8th International congress on obesity Paris Hot Topic, 1998:28.
49. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, 18th ed. Appletonand-Lange, 1997:223.