



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*
<http://otd.odu.edu.tr>

Derleme

Review

Odu J Med
(2015) 2: e36-e40

Leptin Hormonunun Özellikleri
Features of the Hormone Leptin

Ali ASLAN¹, Sibel SARI¹, Sevil ARABACI¹

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., Sakarya/ Türkiye

Yazının geliş tarihi / Received: 11 Mart 2014 / March 11, 2014
Kabul tarihi / Accepted: 01 Nisan 2014 / Apr 01, 2014

Özet

Friedman ve arkadaşları tarafından 1994 yılında ilk kez tanımlanan ve primer olarak adipositlerden salınan leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının korunmasında etkili peptid yapıda bir hormondur. Bu derlemede leptinin özellikleri ve sistemler üzerine olan etkileri özetlendi.

Anahtar Kelimeler: Leptin, nörolojik, psikiyatrik

Abstract

Leptin is a peptide hormone, primarily secreted by adipocytes and effective in the maintenance of energy balance and body weight, described the first time by Friedman et al. in 1994. In this review, the features of leptin and its effects on systems were summarized.

Key Words: Leptin, neurologic, psychiatric

Giriş

İlk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanan, 16 kDa ağırlığında olan leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının korunmasında etkili peptid yapıda bir hormondur (1). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31), üç ekzon ve iki intron bölgesi içeren obez (ob) geni tarafından kodlanmaktadır (2, 3). Primer olarak adipositlerden salınan leptin (4), daha az miktarda plesanta (5), fibroblastlar (6), osteoblastlar (7), iskelet kası (8), mide (9), kalp (10) ve çeşitli fetal dokularda (11) sentezlenmektedir.

Sitokin reseptör ailesinin üyesi olan leptin reseptörü (OB-R) diabet (db) geninde kodlanmaktadır (12). JAK2/STAT3 sinyal yolağını aktive ederek fonksiyon sağlayan leptinin buna ek olarak besin alımı ve enerji dengesinin kontrolünde rol alan PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağını da kullanarak hipokampal nöronal hayatta kalmayı sağladığı bildirilmiştir. Leptin reseptörlerine bağlanarak bu iki sinyal yolağı dışında ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz (ERK) ve adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyal yollarını da kullanmaktadır (13,14).

Leptin reseptörlerinin koroid pleksus, meninksler ve kan damarlarının çevresinde, serebral korteks, serebellum, beyin sapı, hipokampusun CA1 ve CA3 bölgeleri, talamus ve özellikle hipotalamusun supraoptik (SON) ve paraventriküler çekirdeği (PVN), arkuat çekirdek, lateral ve medial preoptik çekirdekler, suprakiazmatik çekirdek, ventromedial ve dorsomedial çekirdekler ve tuberomamiller çekirdekte bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle ventromedial hipotalamus, arkuat çekirdek ve dorsomedial hipotalamus gibi beyin bölgelerinde yüksek düzeyde eksprese olan leptin reseptörlerinin bu bölgelerde enerji homeostazisinin sağlanmasında rol aldığı bildirilmektedir. Ayrıca farklı hipotalamik çekirdeklerdeki reseptörlerinin geniş dağılımı, leptinin beslenme davranışlarının düzenlenmesinin yanı sıra nöroendokrin sistemin düzenlenmesinde de etkili olabileceğini göstermektedir (15-18).

Talamus ve serebellum gibi ekstrapotalamik bölgelerde leptin reseptör mRNA'sının yerleşimi nedeniyle leptinin motor ve özel duyu sistemlerinde rolü olabileceği ifade edilmektedir (17). Bununla birlikte, leptinin metabolik etkilerini akciğer, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hematopoietik hücreler gibi periferik dokularda bulunan spesifik reseptörler ile etkileşerek gösterdiği de belirtilmektedir (19-21).

Leptin hormonunun genel etkileri

Esas olarak adipositlerden salınan bir hormon olan leptinin üreme (22), glukoz homeostazisi (23), osteogenez (24) ve inflamasyonu içeren immün sistem (25) üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir.

Üreme

Leptinin üreme üzerine olan etkisi fonksiyonel leptin geni mutant ob/ob farelerin infertil ve üreme organlarının atrofik olduğunun gösterilmesiyle incelenmiş olup bu farelere leptin uygulanmasının ardından gonadotropinlerin sekresyonu yoluyla üreme organlarının büyümesi ile fertilitate fonksiyonlarının gelişmesinin sağlandığı gösterilmiştir (26).

Glukoz Homeostazisi

Pankreasta direkt olarak alfa ve beta hücrelerine etki eden leptin, glukoz homeostazisinin önemli modülatörleri arasında yer almaktadır (27). Adacık hücre fonksiyonunda ve glukoz homeostazisinin sağlanmasında görevli olan leptin sinyalizasyonunda meydana gelen defektlerin obez bireylerde diyabet gelişimine neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir (28, 29).

Osteogenez

İn vivo çalışmalarda, leptin *knock out* farelere (ob/ob) sistemik leptin uygulamasının ardından kemik yoğunluğu, mineral içeriği ve total kemik alanının arttığı ve kemik gelişimindeki defektler ile osteopeninin geri çevrildiği bildirilmiştir (30, 31). İnsan osteoblast hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda da hücrelere uygulanan leptinin bu hücrelerde kollajen sentezi ve mineralizasyonu indüklediği belirtilmiştir (32).

İmmün Sistem

Doğal immünette makrofaj ve monositlerdeki reseptörüne bağlanan leptinin oksidatif stresi düzenleyerek fagositozun gelişimini sağladığı bilinmektedir. Ayrıca leptin bu hücrelerde eikozanoidler, nitrik oksit (NO), sitokinlerin sentezini ve yüzey belirleyicilerinin ekspresyonunu uyarmaktadır (33). Kazanılmış immün yanıtta ise timosit matürasyonunu ve naive T hücrelerinin proliferasyonunu artırırken, bu hücrelerle birlikte hafıza T hücreleri ile B hücrelerinde apoptozu da önlediği bildirilmektedir (34, 35).

Leptin ve nörolojik hastalıklar

Leptin ekspresyon seviyeleri ve sinyal yollarının, parkinson hastalığı, epilepsi, iskemik inme, migren, kognitif gerileme ve demans gibi nörolojik hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (36-39).

Parkinson Hastalığı

En yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığının patogenezi genellikle substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöron sayısındaki azalmanın yol açtığı belirtilmektedir (42, 43). Leptinin de bu nigrostriatal yolağın homeostatik düzenlenmesinde rolü olabileceği ifade edilmektedir (44).

Epilepsi

Leptinin NMDA ve kainat aktivasyonu ile prokonvulsan etki gösterdiğibildirilmektedir (45). Penisilin ile indüklenen epileptik aktivite sıklığını arttıran leptinin bu etkisini NO aracılığıyla gerçekleştirdiği ifade edilmektedir (46). Bununla birlikte, leptinin etkilerine zıt etki gösteren ghrelinin de penisilin ile indüklenen epileptiform aktiviteye karşı inhibitör etki gösterdiği belirtilmektedir (47). İn vitro ve in vivo çalışmalarda astrositik leptin reseptörlerinin regülasyonu ve fonksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada ise leptin sinyalizasyonunun astrositlerde nöbetlere karşı koruyucu rol oynadığı ve glutamat toksisitesinin azaltılmasına kısmen aracılık ettiği bildirilmektedir (48).

Serebral İskemi

Leptinin in vitro ve in vivo deneysel modellerde, iskemik inme ile oluşan nöronal hasara karşı nörojenezi ve anjiyogenezi uyarak nöro-protektif etki gösterdiği ve inme tedavisi için etkili bir aday olabileceği belirtilmektedir (49-51). Zhang ve arkadaşları leptinin serebral iskemide nöroprotektif etkisini PI3K/Akt sinyal yolağını aktive ederek gösterdiğini ifade etmektedirler (52).

Migren

Migren, hastayı hayatı boyunca etkileyebilecek yaygın nörolojik hastalıklardan biridir (53). Migren hastalarının leptin seviyesine bakıldığında oldukça düşük olduğu görülmüş, tedaviden sonra ise leptin seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir (54, 55).

Kognitif Gerileme ve Demans

Hayvan modellerinin kullanıldığı çalışmalar kısıtlı olmasına rağmen, yaşlı popülasyonda yapılan çalışmada yüksek leptin seviyelerine sahip bireylerin kognitif gerileme ve demans ile ilişkili olarak daha az risk taşıdıkları belirtilmektedir (39, 40). Leptin sinyal bozukluğunun Alzheimer hastalığı ile ilişkili faktörleri etkilediği de ifade edilmektedir (41).

Leptin ve psikiyatrik bozukluklar

Leptinin yeme bozuklukları, şizofreni, borderline kişilik bozukluğuve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklardaki rolünün incelendiği pek çok çalışma bulunmaktadır.

Yeme Bozuklukları

Literatür bilgilerinde, Anoreksiya nervoza (AN) ve Bulimia nervoza (BN) gibi yeme bozukluklarında leptin seviyelerinin heterojen değerlere sahip olduğu belirtilmiştir (56). Brewerton ve arkadaşları, AN ve BN hastalarında leptin seviyeleri ile vücut kitle indeksi, kilo ve ortalama vücut ağırlığı yüzdesi arasında pozitif

korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (57). Ancak BN hastalarında normal kontrole göre düşük leptin seviyelerinin olduğu ve bu hastalar ile AN hastalarının serum leptin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (58, 59).

Şizofreni

Leptin düzeylerinin pozitif şizofreni semptomları ile korelasyon gösterdiği fakat leptin ve nörobilişsel ya da negatif belirtiler arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (60). Birçok çalışmada leptinin antipsikotik tedavi ve kilo alımı ile ilişkili yollarda rol aldığı gösterilmiştir (61-63). Şizofreni hastalarında atipik antipsikotik tedavi sonrası serum leptin seviyelerinin arttığı bazı çalışmalarda da leptinin vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek bulunduğu ifade edilmektedir (64).

Borderline Kişilik Bozukluğu

Saldırgan davranışlar ve intihar girişimleri gösteren borderline kişilik bozukluğu olan hastaların leptin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, leptin seviyelerinin hasta grubunda oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (65).

Depresyon

Hipokampusun leptinin antidepresan benzeri aktivitesine aracılık eden bir bölge olduğu belirtilmiştir (66). Garza ve arkadaşları, öngörülemez kronik hafif stres (CUMS) uygulanan sıçanlarda kronik leptin tedavisinin stresten dolayı azalan hipokampal nörojenezi ve depresyon benzeri davranışları azalttığını göstermişlerdir (67). CUMS uygulamasının ardından sıçan modellerinde depresyon benzeri davranışların indüklendiği ve serum leptin seviyeleri ve hipotalamik leptin reseptör mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (68).

Sonuç olarak pek çok fizyolojik ve fizyopatolojik olayda etkin rolü olduğu bilinen leptinin, nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların da dahil olduğu pek çok hastalığın gerek tedavisi gerekse prognozu açısından dikkate alınması gereken bir hormon olduğu anlaşılmaktadır.

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(6505):425-32.
2. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. J Biol Chem 1995; 270:27728-27733.
3. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. J Biol Chem 1996; 271: 3971-3974.
4. Priego T, Sánchez J, Palou A, Picó C. Effect of high-fat diet feeding on leptin receptor expression in white adipose tissue

- in rats: depot- and sex-related differential response. *Genes Nutr.* 2009;4(2):151-6.
5. Señaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, et al., Synthesis of leptin in human placenta, *Endocrinology.* 1997;138(10):4501-4.
 6. Glasow A, Kiess W, Anderegg U, Berthold A, Bottner A, Kratzsch J., Expression of leptin (Ob) and leptin receptor (Ob-R) in human fibroblasts: regulation of leptin secretion by insulin, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4472-9.
 7. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res.* 2001;16(8):1426-33.
 8. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L., A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat, *Nature.* 1998 18;393(6686):684-8.
 9. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature.* 1998 Aug 20;394(6695):790-3.
 10. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, Karmazyn M. Rat heart is a site of leptin production and action. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(6):H2877-84.
 11. Chen H, Zhang JP, Huang H, Wang ZH, Cheng R, Cai WB., Leptin promotes fetal lung maturity and upregulates SP-A expression in pulmonary alveoli type-II epithelial cells involving TTF-1 activation, *PLoS One.* 2013 22;8(7):e69297.
 12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al.: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995, 83:1263-1271.
 13. Guo Z, Jiang H, Xu X, Duan W, Mattson MP. Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK/STAT3 and mitochondrial stabilization. *J Biol Chem* 2008;283: 1754-1763.
 14. Marwarha G, Ghribi O. Leptin signaling and Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis.* 2012;1(3):245-65.
 15. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest.* 1996;98(5):1101-6.
 16. Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jensen MD, Lloyd RV. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology.* 1997;66(3):145-50.
 17. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol.* 1998;395(4):535-47.
 18. Håkansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci.* 1998;18(1):559-72.
 19. Pathak RR, Grover A, Malaney P, et al. Loss of phosphatase and tensin homolog (PTEN) induces leptin-mediated leptin gene expression: feed-forward loop operating in the lung, *J Biol Chem.* 2013 11;288(41):29821-35.
 20. Attig L, Brisard D, Larcher T, et al., Postnatal leptin promotes organ maturation and development in IUGR piglets, *PLoS One.* 2013 31;8(5):e64616.
 21. Chakrabarti J, Chatterjee R, Goswami S, et al., Leptin and the adrenal gland, *Eur J Clin Invest.* 2000 Dec;30 Suppl 3:39-45. Overt leptin response to controlled ovarian hyperstimulation negatively correlates with pregnancy outcome in in vitro fertilization-embryo transfer cycle. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(2):194-9.
 22. Pilka L, Rumpík D, Pilka R. Role of leptin in human reproduction (anorexia bulimia). *Ceska Gynekol* 2012;77(6):484-5.
 23. Park SH, Ho WK, Jeon JH., AMPK regulates K(ATP) channel trafficking via PTEN inhibition in leptin-treated pancreatic β -cells, *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 1;440(4):539-44.
 24. Włodarski K, Włodarski P. Leptin as a modulator of osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil* 2009 Jan-Feb;11(1):1-6.
 25. Behnes M, Brueckmann M, Lang S, et al. Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect Dis* 2012 Sep 14;12:217.
 26. Chehab FF, Lim ME, Ronghua L. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
 27. Marroquí L, Vieira E, Gonzalez A, Nadal A, Quesada I., Leptin downregulates expression of the gene encoding glucagon in alphaTC1-9 cells and mouse islets, *Diabetologia.* 2011;54(4):843-51.
 28. Etemad A, Ramachandran V, Pishva SR, et al., Analysis of Gln223Agt polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians, *Int J Mol Sci.* 2013 18;14(9):19230-44.
 29. Wang TN, Chang WT, Chiu YW, et al., Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss, *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29(8):436-43.
 30. Liu C, Grossman A, Bain S, et al. 1997 Leptin stimulates cortical bone formation in obese (ob/ob) mice. *J Bone Miner Res* 12(Suppl1):S115
 31. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG 2000 Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 92:73-78.
 32. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U et al., Leptin stimulates Human Osteoblastic Cell Proliferation de novo collagen synthesis and mineralization. *J Cell Biochem* 2002, 85: 825-836.
 33. Batra A, Okur B, Glauben R, et al., Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo, *Endocrinology.* 2010;151(1):56-62.
 34. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, et al., Role of leptin in the activation of immune cells, *Mediators Inflamm.* 2010;2010:568343.
 35. Tschöp J, Nogueiras R, Haas-Lockie S, et al., CNS leptin action modulates immune response and survival in sepsis, *J Neurosci.* 2010 28;30(17):6036-47.
 36. Warren MW, Hynan LS, Weiner MF., Lipids and adipokines as risk factors for Alzheimer's disease , *J Alzheimers Dis.* 2012;29(1):151-7.
 37. Markaki E, Ellul J, Kefalopoulou Z, et al., The role of ghrelin, neuropeptide Y and leptin peptides in weight gain after deep brain stimulation for Parkinson's disease , *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(2):104-12.
 38. Kantorova E, Chomova M, et al., Leptin, adiponectin and ghrelin, new potential mediators of ischemic stroke, *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(5):716-21.
 39. Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, Yaffe K, Neuhaus J. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(6):400-9.
 40. Beeri MS, Haroutunian V, Schmeidler J, et al., Synaptic protein deficits are associated with dementia irrespective of extreme old age, *Neurobiol Aging.* 2012;33(6):1125.e1-8.
 41. Bonda DJ, Stone JG, Torres SL, et al., Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: evidence for neuronal leptin resistance, *J Neurochem.* 2014;128(1):162-72.
 42. Randhawa BK, Farley BG, Boyd LA., Repetitive transcranial magnetic stimulation improves handwriting in Parkinson's disease, *Parkinsons Dis.* 2013;2013:751925.
 43. Schapira AH., Recent developments in biomarkers in Parkinson disease, *Curr Opin Neurol.* 2013;26(4):395-400.
 44. Benskey M, Lee KY, Parikh K, Lookingland KJ, Goudreau JL., Sustained resistance to acute MPTP toxicity by hypothalamic dopamine neurons following chronic neurotoxicant exposure is associated with sustained up-regulation of parkin protein, *Neurotoxicology.* 2013;37:144-53.

45. Lynch JJ 3rd, Shek EW, Castagné V, Mittelstadt SW. The proconvulsant effects of leptin on glutamate receptor-mediated seizures in mice. *Brain Res Bull.* 2010 29;82(1-2):99-103.
46. Aslan A, Yildirim M, Ayyildiz M, Güven A, Agar E. Interaction of leptin and nitric oxide pathway on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 2010 19;1321:117-24.
47. Aslan A, Yildirim M, Ayyildiz M, Güven A, Agar E. The role of nitric oxide in the inhibitory effect of ghrelin against penicillin-induced epileptiform activity in rat. *Neuropeptides.* 2009;43(4):295-302.
48. Jayaram B, Khan RS, Kastin AJ, Hsueh H, Wu X, Pan W., Protective role of astrocytic leptin signaling against excitotoxicity, *J Mol Neurosci.* 2013;49(3):523-30.
49. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke.* 2007;38(8):2329-36.
50. Avraham Y, Davidi N, Lassri V, et al. Leptin induces neuroprotection neurogenesis and angiogenesis after stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2011 Nov;8(4):313-22.
51. Avraham Y, Dayan M, Lassri V, et al. Delayed leptin administration after stroke induces neurogenesis and angiogenesis. *J Neurosci Res* 2013;91(2):187-95.
52. Zhang J, Deng Z, Liao J, et al. Leptin attenuates cerebral ischemia injury through the promotion of energy metabolism via the PI3K/Akt pathway. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(4):567-74.
53. Edvinsson L, Warfvinge K. CGRP receptor antagonism and migraine therapy. *Curr Protein Pept Sci.* 2013;14(5):386-92.
54. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache.* 2008;48(7):1103-7.
55. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Gulbahar O, Cansu A. Prophylactic drugs and cytokine and leptin levels in children with migraine. *Pediatr Neurol.* 2009;41(4):281-7.
56. Zupancic ML, Mahajan A., Leptin as a neuroactive agent, *Psychosom Med.* 2011 Jun;73(5):407-14.
57. Brewerton TD, Lesem MD, Kennedy A, Garvey WT. Reduced plasma leptin concentrations in bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(7):649-58.
58. Jimerson DC, Mantzoros C, Wolfe BE, Metzger ED. Decreased serum leptin in bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4511-4.
59. Monteleone P, Martiadis V, Colurico B, Maj M. Leptin secretion is related to chronicity and severity of illness in bulimia nervosa. *Psychosom Med* 2002; 64: 874– 9.
60. Takayanagi Y, Cascella NG, Santora D, Gregory PE, Sawa A, Eaton WW. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Res.* 2013;77(1-2):97-101.
61. Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, et al. Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003 25;83(24):2119-23.
62. Herrán A, García-Unzueta MT, Amado JA, de La Maza MT, Alvarez C, Vázquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry.* 2001;179:59-62.
63. Peña R, Marquina D, Serrano A, et al., Frequency of abnormal correlation between leptin and the body mass index during first and second generation antipsychotic drug treatment, *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):315-9.
64. Panariello F, Polsinelli G, Borlido C, Monda M, De Luca V., The role of leptin in antipsychotic-induced weight gain: genetic and non-genetic factors, *J Obes.* 2012;2012:572848.
65. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B., Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder, *Neuropsychobiology.* 2002;45(4):167-71.
66. Lu X, Kim C, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1593– 8.
67. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β / β -catenin signaling. *Mol Psychiatry.* 2012;17(8):790-808.
68. Ge JF, Qi CC, Zhou JN., Imbalance of leptin pathway and hypothalamus synaptic plasticity markers are associated with stress-induced depression in rats, *Behav Brain Res.* 2013 15;249:38-43.