

LEPTİN

Mehmet ÜNAL*

Leptin; Yunanca "Leptos: ince" kelimesinden türetilmiş bir kelimedir. Ob geninin ürettiği yağ doku kaynaklı bir moleküldür. İlk kez 1994 yılında Zhang ve ekibi (38) tarafından tanımlanmıştır. İnsanlarda ilk konjenital leptin eksikliği, 1997 yılında Pakistan'lı bir ailenin iki çocuğunda erken başlayan obezite, hiperfaji, hiperinsülinemi, hipotermi, kemik yaşında ilerleme ve ölçülemeyecek kadar düşük leptin düzeylerinin bulunması ile tanımlanmıştır.

Leptin hormonu tanımlandığı günden itibaren bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş ve bugüne kadar 6000'den fazla çalışma yayınlanmıştır.

Leptin; 167 aminoasitten oluşan bir proteindir. Leptin geni 7. kromozomun uzun kolunun 3. bölgesinde (7q31) bulunmaktadır. 15000 baz çifti içeren bir DNA yapısına sahiptir (3,35).

Leptin hormonu ve leptin reseptörlerinin yapısı sitokinelere benzemektedir. Bu nedenle sitokin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilirler. Leptinin yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 reseptörleri ile benzerlik göstermektedir. Dolaşımda esas olarak soluble leptin reseptörlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Sentral ve periferik etki gösterirler (40).

Leptin reseptörleri (ob/R) Klas-I sitokin reseptör ailesinden olup, hipotalamus başta olmak üzere diğer dokularda da bulunur. Leptin reseptörleri (ob/Ra, ob/Rb, ob/Rc, ob/Rf) ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler zincirden oluşur (15,19). Obez çocuklarda ob mRNA ve serum leptin düzeyleri yüksektir

ve vücut kitle indeksi ile pozitif koreledir. Leptin düzeyinin yüksekliği leptin direncine bağlıdır ve kilo kaybı ile normale döner. Obezlerdeki leptin direnci, leptinin transportunda ya da leptinin reseptör veya post-reseptör düzeyinde etkisiz olmasına bağlı olabilir. Ayrıca leptin reseptör mutasyonları ve konjenital leptin eksikliği ağır obeziteye neden olur (28).

Leptin Salınımı

Başlıca yağ dokusu hücrelerinden salgılanan bir hormon olup (Leptin'in esas salınım yeri beyaz yağ dokusudur. Çok az esmer yağ dokusundan salgılanır), hipotalamus düzeyinde etki ederek iştahı azaltmaktadır (6). Ayrıca enerji tüketimini artırarak, kilo artışına engel olmaktadır. Beyni, vücudun yağ dokusu hakkında bilgi sahibi yapmaktadır. Leptinin ön hipofiz bezinden, mide epitelyumundan ve plasentadan da az miktarda salgılandığı gösterilmiştir.

Başlangıçta bir tokluk faktörü olarak tanımlanmış olan leptinin (6,26,34,30), başta hipotalamus olmak üzere, kalp, plasenta, akciğerler, karaciğer, kas, böbrekler, pankreas, dalak, timus, prostat, testisler, overler, ince barsaklar ve kolonda reseptörlerinin gösterilmesiyle, sadece enerji regülasyonunda (8,16) rol almadığı, vücudun birçok sisteminin fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir.

Leptin hormonu sirkadiyen ritimde salgılanır. Serum leptin düzeyleri gece en yüksek, öğle saatlerinde en düşük düzeydedir (1). Serum leptin düzeyini etkileyen faktörlere bakığımızda;

Serum Leptin Düzeyini Artıran Faktörler:

- Obezite,
- Gıda alımı,
- Glikoz,
- İnsülin,
- Kortizol,
- Endotoksinler,
- Sitokinler, serum leptin düzeylerini artırmaktadır.

Serum Leptin Düzeyini Azaltan Faktörler:

- Ağırlık kaybı,
- Açlık,
- Tip-1 DM,
- Soğuğa maruz kalma, serum leptin düzeylerini azaltmaktadır.

Leptin Direnci

İnsanlarda gözlenen obezite, yalnızca leptin yokluğundan kaynaklanmaz. Bazı durumlarda ortamda yeterli miktarda leptin bulunmasına rağmen, leptin direnci söz konusudur (7). Leptin direncinin nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyonundaki bir bozukluktur. Leptinin etkili olabilmesi için Kan-Beyin Bariyerini (K-BB) geçmesi gerekmektedir. Geçişini sağlayan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozukluk da leptin direncine neden olmaktadır. Leptinden yoksun ob/ob farelere periferik verilen leptin etkili olmaz iken, sentral verilen leptin sonucu farelerde kilo kaybı gözlenmiştir (25,39).

Leptin Etkili Olduğu Sistemler

Dolaşımda esas olarak soluble leptin reseptörlerine bağlı olarak bulunan leptin sentral ve periferik etki göstermektedir. Başlangıçta bir tokluk faktörü olarak tanımlanmış olan leptinin (30,34), sadece enerji regülasyonunda

(8,16) rol almadığı, gastrointestinal sistem fonksiyonlarından (2), sempatik sistem aktivasyonuna (5), cinsel gelişmeden (23,24), üremeye (4), hematopoezden (10), immun sistemin (22) düzenlenmesine kadar birçok sistemin fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Fizyolojik rolü henüz tam netlik kazanmış değildir. Leptin hormonunun etkili olduğu sistemler şunlardır:

- * Metabolizmanın kontrolü
- * Seksüel gelişim
- * Üreme
- * Hematopoesis
- * İmmun Sistem
- * Kardiyovasküler Sistem
- * Gastrointestinal Sistem
- * Sempatik Aktivasyon
- * İskelet Sistemi Gelişimi

Metabolizmanın Kontrolü

Biyolojik etkileri gıda alımının baskılanması ve enerji tüketiminin artırılmasıdır (6,26). Bu etkileriyle leptin vücudun ağırlık kontrolünde önemlidir. Bu etkisini hipotalamusta ventro-medial nükleusta, doyma merkezi üzerinden göstermektedir. K-BB'nden geçebilir. Hipotalamik nöropeptid-Y (NPY)'nin sentez ve salınımını inhibe eder. Bu özelliği ile aşırı yemeyi ve kilo alımını azaltır. Ayrıca sempatik sistemi aktive ederek (5) enerji tüketimini artırır, böylece pozitif enerji dengesi oluşmasını engelleyici etkiye sahiptir.

Genetik ve diyetle uyarılarak obez hale getirilen kemirgenlerde leptin enjeksiyonundan sonra vücut ağırlığında azalma ve metabolik kontrolde iyileşme görülmüştür. Serum Leptin düzeyi ile yağ dokusu hacmi arasında pozitif korelasyon mevcuttur (14). Düşük kalorili diyet programlarında serum leptin seviyelerinde de akut azalmalar tespit edilmiştir. Leptin yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan asetil ko-A karboksilaz aktivitesi üzerine inhibitör etkilidir. Böylece yağ asidi

ve trigliserid sentezini azaltıp, lipid oksidasyonunu artırarak yağ depolanmasını azaltır (5,20).

Yüksek doz Leptin hormonu akut olarak glikoz oksidasyonunu inhibe eder. Leptin, pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını etkilemektedir (33). Gıda alımı arttığında leptin salgısı artar ve insülin rezistansı gelişir. Hiperfaji, obezite, hiperinsülinemi ve hiperleptinemi beraber görülür.

Leptin hormonunun tiroid bezi büyümesini ve tiroid bezi sekresyonlarını artırdığı gösterilmiştir (28).

İmmun Sistem ve Leptin

Leptin doğal ve edinsel immunitede önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon/inflamasyon durumlarında konağın leptin düzeyleri artar ve anti-inflamatuvar etki gösterir. Enfeksiyonlar esnasında gözlenen anorekside TNF- α , IL-1, ve IL-6'nın yanı sıra, artan leptin seviyesinin de etkili olduğuna inanılmaktadır (36).

Leptinin lökosit sentezi üzerinde stimule edici etkisi vardır. Leptin hormonu veya leptin reseptör yokluğunda, aynı açlık durumlarında olduğu gibi T-lenfosit yanıtları baskılanır ve enfeksiyona direnç azalır. Ayrıca makrofajları aktive ederek, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır (22).

Leptin neovaskülarizasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırır. Leptin eksikliğinde enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığın arttığı gösterilmiştir (36).

Kan Yapımı ve Leptin

Leptin hormonu eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini artırarak kan yapımını stimüle eder. Leptin, trombosit agregasyonu ve tromboziste etkilidir. Fibroblastlarda leptin sentez ve sekresyonu gösterilmiştir.

Monositlerde ve B lenfositlerinde de leptin reseptörleri gösterilmiştir (10).

Leptin ve Endokrin Sistem

Leptin hormonunun metabolik etkilerinin yanında üreme ile olan ilişkisi son zamanlarda oldukça araştırılmıştır. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerdeki çalışmalarda bu farelerin seksüel olgunluğa erişemedikleri görülmüştür (24). İnsanlarda da leptin eksikliği sonucu sekonder seks karakterlerinde gelişme olmadığı ve infertil oldukları görülmüştür. Leptin hormonu veya leptin reseptörlerinin olmaması hipogonadotropik hipogonadizm ile kendini gösterir. İnsanlarda puberte öncesi serum leptin seviyesinin %50 arttığı ve pubertenin ardından tekrar düştüğü görülmüştür. Leptin GnRH-gonadotropin sistemi üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir (23).

Leptin hormonu hipotalamus-hipofiz ve gonadal aks etkisiyle puberteye geçiş zamanının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, bu hormonun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da düzenleyici role sahip olabileceğini ortaya koymaktadır (19,27). Melanosit uyaran hormon, glukagona benzeyen peptid-1, melanin konsantre edici hormon ve kortikotropin serbestleştirici hormon gibi hormonların da beyindeki aktivitelerinin leptin hormonu tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Ayrıca leptin, hipotalamik NPY'nin sentezini azaltarak üreme fonksiyonları üzerinde etkili olabilir.

Konjenital Leptin Yetmezliğin Özellikleri

- Hiperfaji
- Devamlı gıda arama davranışı
- Normal doğum kilosu
- Hızla morbid obezite gelişimi
- Sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalma
- İmmun sistem bozukluğu

- Beyin hacimlerinde küçüklük
- Erişkinlerde hipogonadizm
- GH, LH, FSH, TSH, ACTH düzeylerinin düşük olması.

Konjenital leptin yetmezliğinde leptinin diurnal ritmi bozulmuştur. Serum leptin düzeyleri sıfıra yakın derecede düşüktür. Hastalarda sürekli yiyecek arama ve yeme davranışı gözlenmektedir. Hastalarda hızla kilo artışı olur ve mortalite riski yüksektir. Homozigot çocuklarda subklinik hipotiroidi vardır. GH seviyesi düşük, kortizol-ACTH diurnal ritmi bozulmuştur (23,28).

Gastrointestinal Sistem ve Leptin

Midede özellikle fundus bölgesinde yoğun olmak üzere leptin reseptörleri ve mRNA'sı bulunmuştur. Gastroprotektif etkisiyle mide-deki gastrik lezyonları azalttığı gösterilmiştir. İnce barsakta ve daha çok jejunumda leptin reseptörleri bulunmaktadır. Leptin NPY yapımını inhibe ederek iştahı azaltır, dolayısıyla gıda alımı azalır (2).

Leptin ve İskelet Sistemi

Leptin anabolik ve iskelet koruyucu fonksiyonları doğrudan etkileme potansiyeline sahiptir (osteoblastları kendiliğinden uyarabilir ve osteoklast farklılaşmasını önleyebilir) (31). İnsan mononükleer hücrelerinin osteoklastogenezisini önleyebilir (12). Bağ dokusu hücrelerine leptin uygulanması, mRNA ve leptin reseptörü için protein oluşması, ayrıca adipozit fenotipe karşı seçici osteoblast farklılaşmasında artış şeklinde sonuçlanmıştır (33). Kemik doku üzerinde de osteoblastik aktiviteyi artırıcı etkilere sahiptir. İnsan iskelet sistemi üzerinde anabolizan etki göstermektedir (29,37).

İnsan fetal gelişme sürecinde leptin önemli bir büyüme faktörü olabilir. Göbek kordon kanı leptin seviyesi ile yeni doğan bebeklerin vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi

(BMI) arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (13). Ayrıca post-pubertal döneme oranla pre-pubertal dönemde serum leptin düzeylerinin daha yüksek olması, daha hızlı büyüme ve gelişme için bir düzenleme mekanizmasını yansıtabilir (13). Thomas ve ekibi (33) kemik mineral dansitesi (BMD), vücut kompozisyonu ve serum leptin seviyesi üzerinde yaptıkları çalışmalarında; kadınlarda serum leptin düzeyleri ile BMD arasında bir ilişki tespit edilirken, erkeklerde böyle bir ilişkinin söz konusu olmadığını belirtmişlerdir. Pasco ve ekibi (29), serum leptin ve BMD arasında vücut ağırlığı ve vücut yağ kitesinden bağımsız olarak bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Leptin ve Merkezi Sinir Sistemi

Leptin esas etkisini hipotalamusta ventromedial nükleusta, doyma merkezi üzerinden göstermektedir. Hem kan-beyin bariyerinden (K-BB) (40), hemde kan serabrospinal sıvı (K-SS) (32) bariyerinden geçebilir. Hipotalamik nöropeptid-Y (NPY)'nin sentez ve salınımını inhibe eder. Bu özelliği ile aşırı yemeyi ve kilo alımını azaltır.

Leptinin MSS'deki etkileri çok daha yaygındır. Leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda yapısal bozukluklar görülmüştür. Ayrıca nöron DNA içeriğinin azaldığı, miyelinizasyonun bozulduğu gözlenmiştir (39). Neonatal ve postnatal devrede nöroendokrin düzenlemede leptinin rolü olduğu bilinmektedir. Ob/ob, db/db ve leptine dirençli Agouti farelerinde mutasyonla oluşan leptin yoksunluğu veya duyarsızlığının beyin ağırlığında azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Bu bozukluğun postnatal leptin uygulaması ile düzeltilebildiği beyin ağırlığının arttığı gösterilmiştir (3).

Egzersiz ve Leptin

Leptin hormonu direkt gıda alımı ve enerji kullanımıyla birlikte anıldığı için bir çok

araştırmaya konu olmuştur. Öncelikle morbid obez ve obezlerde kilo kontrolünde umut olabilir mi tartışılırken, profesyonel sporcularda da vücut yağ ağırlığının kontrolünde etkinliği gündeme gelmiştir. Egzersiz yoğunluğu ve sarf edilen enerji miktarı serum leptin düzeyinin değişmesinde önemlidir (11). Leal-Cerro AP ve arkadaşları (21) 2800 kcal enerji harcaması yapılan bir maraton koşusu sonrası serum leptin seviyesinde azalma olduğunu belirtirken, Essing ve arkadaşları (9) 800-1500 kcal harcama yapılan egzersizlerden 24 saat sonra serum leptin seviyesinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Burada egzersizin yoğunluğu kadar, yapılan egzersizin süresi ve egzersiz sonrası kan alım zamanı da önemlidir (17,18). Max VO₂'nin %70'lerinde ve altında yapılan 60 dakikalık aerobik egzersizlerden sonra serum leptin seviyesinde azalma başlamakta ve egzersiz sonrası 24. saatte bu baskılanma iyice belirgin hale gelmektedir.

Leptin ve egzersizle ilgili çalışmalar genellikle akut egzersiz ve serum leptin seviyesi değişiklikleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Leptin hormonunun vücuttaki kalıcı etkilerini araştırmak için daha çok kronik egzersizler üzerinde durulmalıdır. Uzun süre, düzenli yapılan aerobik egzersizler vücut yağ yüzdelerini azaltarak (egzersize kronik adaptasyon) serum leptin düzeylerini baskılamaktadır. Serum leptin seviyesi ile vücut yağ ağırlığı arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Serum leptin düzeylerindeki artış bireylerin BMI'i ile doğru orantılı olmasına rağmen, esas belirleyici olan vücut yağ dokusu ve vücut yağ yüzdeleridir.

Leptin ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu leptinin vücudun yağ durumu ve enerji depoları hakkında beyine sinyal gönderen bir molekül olduğu gösterilmiş olsa da, vücuttaki bir çok organda reseptörünün gösterilmiş olması leptinin görevinin gıda alımının kısıtlanması ve enerji kullanımının artırılması ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Leptin

hormonunun fizyolojik mekanizmaları üzerinde hala birtakım soru işaretleri bulunmaktadır. Bir çok araştırmacının ilgi alanına girmesi ve çeşitli disiplinler tarafından üzerinde çalışılıyor olması yakın bir gelecekte leptinin etki mekanizmalarının tam aydınlığa kavuşabileceği sinyalinin vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ankerberg LC, Dahlgren J, Carson B, Rosberg S et al: Leptin levels show diurnal variation throughout puber in healthy children, and follow a gender-specific pattern. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145:43.
2. Bado A, Levassure S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, et al: The stomach is a source of leptine. *Nature.* 1998; 394:790.
3. Banks WA: Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des* 2003; 9:801.
4. Chehab F, Lim M, and Lu R: Correction of sterility defect in homozygous obese female mice treated with human recombinant leptin. *Nature Genetics.* 1996; 12:318.
5. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, and Surwit RS: Role of leptin in fat regulation. *Nature.* 1996; 380:677.
6. Considine RV, Sinha MK, Heinman ML, Kriavciunas A, Stepan TW, Nyce MR, et al: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *New England J Med.* 1996; 334:292.
7. El-Haschimi K, Pierroz WM, Hileman SM, Bjobaek C, Flier JS: Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105:1827.
8. Emilson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M: Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islet and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes.* 1997; 46:313.
9. Essing DA, Albertson MA, Garcia-Luna, Astorga L, et al: Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2376.
10. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, Maffelane C, et al: leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hemopoietic cells. *Proc National Academy of Sciences of the USA.* 1996; 93:14564.
11. Gomez Marino D, Chennaoui M, Drogou C, Bonneau D, Guezennec CY: Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:1594.
12. Holloway JE, Collier FM, Aitken CJ, Meyers DE, Hodge JM, and et al: Leptin inhibits osteoklast generation. *J Bone Mineral Research.*; 15:5174 (2000).
13. Hassink CA, Sheslow DV, Smith-Kirwir SM, o Conner RV et al: Placental leptin : an important new growth factor in intrauterine and neonatal development. *Pediatrics.* 1997; 100.
14. Hia MM, Davis JW, Rosa PD, Yates AJ, and Wasnich RD: A multicentre study of the influence of fat and lean

- mass on bone mineral content. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64:354.
15. Houseknecht KL and Portocarrero CP: Leptin and its receptors: Regulators of whole-body energy homeostasis. *Domestic animal endocrinology.* 1998; 15:457 (1998).
 16. Kamohara S, Burceline R, Halas JL, Friedman JM, and Charron MJ: Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389:374.
 17. Koistinen HA, Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T and Koivisto VA: The effect of exercise on leptin concentration in healthy men and in type 1 diabetic patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:805.
 18. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD: Leptin and exercise. *Exp Biol Med*; 227:701 (2002).
 19. Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, et al: Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4587.
 20. Lau R, Blinn WD, Bonen A, Dyck DJ: Stimulatory effects of leptin and muscle contraction on fatty acid metabolism are not additive. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:122.
 21. Leal-Cerro AP, Garcia-Luna, Astorga L, et al: Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2376.
 22. Lord GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR and Lechler RI: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.*; 1998; 384:897.
 23. Mantzoros CS, Flier JS, and Rogol AD: A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys: rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82:1065.
 24. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al: Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin End Met* 1997; 82:3239.
 25. Meier AC, Bobbioni E, Gabay C, Golay A and Dayer JM: IL-1 Receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: A possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab*, March 2002; 87:1184.
 26. Mercer JG, Moar KM, Rayner DV, Trayhurn P, Hoggard N: Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypothalamus of leptin treated obese and cold exposed lean mice. *FEBS Letters* 1997; 402:185.
 27. Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, et al: Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 608.
 28. Özata M: Konjenital leptin yetmezliği. *Genel Tıp Dergisi* 2003; 13.
 29. Pasco JA, Henry JM, Kotowicz MA, Collier GR, et al: Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese woman. *J Clin End Metab* 2001; 86:1884.
 30. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Heet R, Winters D, Boone T, and Collins F: Effects of the obese gene-product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540.
 31. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG and et al: Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Mineral Research.* 2001; 16:1426.
 32. Thomas SA, Pretson JE, Wilson MR, Farrell CL, Segal MB: Leptin transport at the blood-cerebrospinal fluid barrier using the perfused sheep choroid plexus model. *Brain research* 2001; 895:283.
 33. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O Fallon WM, Riggs BL, and Khosla S: 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.*; 29:114 (2001).
 34. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV: Leptin: Fundamental aspects. *Int J Obesity and Related Metabolic Disorders* 1999; 23:22.
 35. Yan GT, Hao XH, Xue H and Lu YP: Establishment of a highly sensitive leptin RIA and detection of increased leptin levels in hyperlipidemia and pregnancy. *J immunoassay Immunochem* 2002; 23:317.
 36. Yegen B: İnfeksiyon ve inflamasyonda leptin. *Genel Tıp Dergisi.* ; 13(2, Ek) (2003).
 37. Yoneda T, Maruyama Y, Uji Y, Motomiya Y, Miura M, Kitajima I, et al: A possible role for leptin in normo or hypoparathyroid, uremic bone in postmenopausal dialysis woman. *J Bone Min Metabl.* 2000; 19:119.
 38. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.*; 372:425 (1994).
 39. Ziylan Z: Merkezi Sinir Sistemindeki Leptin Transportu, *Genel Tıp Dergisi* 2003; 13.
 40. Zlocovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell L: Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport system for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology* 2000; 141:1434.