

Bir adipositokin üyesi: Leptin

Adipocytokines a member: Leptin

Öz

Yağ dokusu, bilinen fonksiyonlarına ek olarak adipokin olarak adlandırılan salgıları vasıtasıyla büyük bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, fonksiyonları keşfedildikçe fizyologların dikkatini çekmekte ve güncelliğini korumaktadır. Leptinin kan düzeyi, vücut yağ dokusu ile doğru orantılıdır. Yapılan araştırmalarda organizmanın beslenme ve enerji dengesini düzenleyen leptinin daha birçok sistem üzerinde etkilerinin olduğu bulunmuştur. Leptinle ilgili yapılmış yaklaşık 30.000 çalışmaya rağmen hala leptinin araştırılması gereken bir molekül olduğu konusunda araştırmacılar hemfikirdir. Bu derlemenin yazılma amacı, okuyucuların literatür bilgileri ışığında leptin hakkında temel bir fikir edinmelerini sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: leptin, obezite, adipoz doku, adipositokin.

Abstract

Adipose tissue, in addition to its known functions it works like a huge endocrine organ excretes the out puts which are called adipokine. As the functions have been started to explore the leptin that is welded by adiposities have been interested physiologists and the actuality of the matter is kept on. The level of the leptine in the blood is directly proportional to the body adipose. During the researches, the leptin that regulates nourishment of the organism and energy homeostasis is also has effects on many other systems has been proved. Although there has been about 30.000 studies the researchers still agree on that leptine should be studied. This compilation's aim is to introduce the readers' main ideas about leptin in the scope of the literature knowledge.

Keywords: leptin, obesity, adipose tissue, adipocytokines,

Cennet Ak

Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji A.D., Isparta

Yazışma Adresi:
Uz. Dr. Cennet Ak
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.
Doğu Kampusu, Morfoloji Binası
Çünür, Isparta
Tel: +90 246 211 36 12
Fax: +90 246 237 11 65
e-mail: cennetak32@gmail.com

Giriş

Yağ dokusu veya adipoz doku, çok sayıda yağ granülleri içeren adiposit denilen yağ hücrelerinden ve kısmen gevşek bağ dokusu elemanlarından meydana gelir. Yağ dokusu yeterince tanınmadan önce sadece bir enerji deposu, mekanik bariyer ve bu sebeplerle vücutta pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Yapılan çok sayıda çalışma yağ dokusunun oldukça aktif bir doku olduğunu gösterdi. Bu çalışmalara göre, yağ dokusunun organizmadaki en büyük enerji deposu olma, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, ısı üretimi gibi görevlerinin yanında sentez ve salgılama görevinde vardır. Yağ dokusu adeta büyük bir endokrin organ gibi çalışarak, adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen, otokrin, parakrin ve endokrin etkiler gösteren, protein yapılı maddeler salgılar (1). Bu maddelerin vücudun bütün sistemlerini etkilemeleri nedeniyle, yapı ve fonksiyonlarının tam olarak bilinmesi oldukça önemlidir. Adipositokinler obeziteye nedenli bazı hastalıklardan da sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalıklar çok çeşitlidir ve visseral yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak görülme sıklıkları artar. Bunlardan; insülin direnci, diyabet, artrit, astma, inflamasyon, yüksek tansiyon ve metabolik sendrom sık görülenlerdir (2). Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipositokinler; leptin, adiponektin, rezistin, metalotionin, adipisin, plazminojen aktivator inhibitörü, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-6, visfatin, apelin, adipisin, asilasyon uyarıcı protein, renin-angiotensin sistem proteinleridir (3). Bunlardan leptin multifonksiyonel özelliği ile en çok araştırılan ve fizyolojide güncelliğini yitirmeyen bir adipositokindir.

Leptin

Eski Yunanca 'leptos' ve 'thin=ince' kelimelerinden adını alan leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasitten oluşan, 16 kDA ağırlığında protein yapıda bir hormondur. Leptin 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından, ob/ob genotipli mutant farelerde mutajenik gen ürünü olarak bulundu (4). Leptinin en temel görevi iştahı ayarlamak ve enerji harcamasını düzenlemektir. Bundan dolayı keşfedildiği yıllarda obeziteye karşı mucize buluş olarak tanımlanmış, insanlarda leptinin kullanılmasıyla obezitenin önlenebileceği sanılmış, ancak obeziteyi tek başına kontrol etmediği anlaşıldığında hayal kırıklığı yaratmıştır. Sonraki çalışmalar ile leptinin sanıldığı gibi

sadece doyumluk hormonu olmadığı, birçok alanda fonksiyonları olan multifonksiyonel bir hormon olduğu saptanmıştır (5-7). Araştırmalara göre iki farklı leptin fonksiyon bozukluğu vardır. Bunlardan; genotipi ob/ob olan mutant farelerde, sorun leptinin sentez ve salgılanmasının yetersizliğidir ve buna bağlı olarak yağ depolanması fazladır, genotipi db/db olan farelerde ise sorun reseptör düzeyindedir. Hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinin duyarsızlığına bağlı olarak leptinin etkisine karşı bir direnç dolayısıyla leptin etkisizliği söz konusudur. (8,9). Her iki durumda da leptinin 'Dur, artık yeme!' diye bağırdığı uyarı beyne iletilmez. Kısaca özetlersek; etkilerinden faydalanabilmek için leptin hem yüksek olmalı, hem de bize verdiği sinyallere karşı direncimiz olmamalıdır. Daha çok yağ dokusundan ve bu dokunun miktarı ile orantılı olarak salgılanan leptin, daha az miktarda plasenta, mide epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi gibi başka dokular tarafından da salgılanmaktadır (10-12). Leptinin santral sinir sistemi(=SSS) düzeyi, plazma düzeyi ile orantılı olarak artar. SSS'ne ulaşan leptin hipotalamusta yer alan reseptörüne bağlanarak enerji dengesini kontrol eder. Leptin bu görevini, en önemli etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y (=NPY) hormonunun arkuat nükleusdan sentez ve salınımını inhibe ederek yapar. Plazmada serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunan leptinin aktivitesinden serbest formu sorumludur. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü 30 dakikadır ve yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde en yüksek düzeydedir, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (13-15).

Leptinin Fizyolojik Etkileri

Leptinin birçok sistem üzerine etkileri söz konusudur ve gün geçtikçe yenileri saptanmaktadır. Esas fonksiyonu, hipotalamus üzerine, negatif feedback etki ile gıda alımını düzenlemektir. Ayrıca, nöroendokrin sistemin ve metabolizmanın düzenlenmesi, puberte, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez, osteogenez, termogenez ve hafıza üzerinde de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır (16-22).

Leptin ve Obezite

Leptin eksikliğinin veya reseptör duyarsızlığının obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen bir gerçektir. Teorik olarak obez kişilerde plazma leptin düzeyinin düşük olması beklenirken aksine daha yüksektir, bu durum leptine karşı hipotalamik reseptör duyarsızlığından dolayıdır (23,24). Obez insanlarda plazma leptin yoğunluğu obez olmayanlara göre oldukça yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin yoğunluğunun düşük olması, SSS'ne leptin transportunda bozukluk olduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, transport sistemlerindeki bozuklukların SSS'nde bulunan leptin reseptörlerindeki bozukluklardan çok daha önemli olduğunu ortaya koymuştur (25).

Leptin ve Nöroendokrin Sistem

Yüksek leptin düzeyi NPY aktivitesini baskılar, ayrıca gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini stimüle eder, dolayısıyla reproduktif fonksiyon ve seksüel olgunlaşmayı etkiler. Artmış NPY aktivitesi gonadotropin aksını ve seksüel olgunlaşmayı inhibe eder. Leptinin hipotalamustan NPY salınımını etkileyerek, reproduktif fonksiyon ve seksüel gelişmede rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Glukokortikoidler, çocuklarda ve erişkinlerde dolaşımdaki leptin düzeylerini artırır (26-29).

Leptin ve Metabolizma

Leptin yiyecek alımı ve metabolik hız kontrolünü SSS'ni etkileyerek yapar. İntraserabroventriküler leptin uygulanan yavru farelerde oksijen tüketimi ve leptin aracılı metabolik hızın arttığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada dışarıdan leptin uygulaması ile ob/ob farelerdeki oksijen tüketimi artmış ama kontrol grubundaki farelerde artış olmamıştır. Leptin yetmezliği olan farelerin yağı, bir yakıt kaynağı olarak etkili bir şekilde kullanamadığı gösterilmiştir. Leptin, iştahı azaltıp enerji harcamasını artıran, yağ dokusunun salgıladığı tek afferent uyarıcı hormondur (30-32).

Leptin ve Puberte

Leptin enerji metabolizmasındaki etkisinin yanı sıra

pubertenin başlamasında da görevlidir. Gonadotropin seviyesi düşük ob/ob farelere leptin enjekte edildiğinde, uterus ve overlerinin ağırlıkları ve overlerdeki follikül sayısının artarak pubertenin başladığı, normal dışı farelere leptin uygulandığında pubertenin hızlandığı gözlenir. Ayrıca kızlarda yüksek leptin düzeyleri puberte göstergesi olan erken menarş ile doğru orantılıdır. Puberte öncesi erkek çocuklarda plazma leptin düzeyi hızla yükselir. Leptinin büyümede etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu eksikliği vücut yağ oranı artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birliktedir (33-36).

Leptin ve Üreme

Leptinin plasenta tarafından sentezlenmesi ve leptin reseptörlerinin plasenta ve overlerde bulunması, leptinin üreme sistemi üzerinde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşündüren ilk keşifler olmuştur. İnsanlarda düşük leptin seviyeleri ve bozulmuş diüurnal ritmin hipotalamik hipogonadizm, amenore ve kısırlık ile sonuçlandığı görülmüştür. Hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilen leptinin, bu etkisini NPY üzerinden gösterdiği sanılmaktadır. NPY, yüksek düzeylerde gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkilidir. Dolayısıyla yetersiz gıda alımı ve aşırı enerji harcanması gibi durumlarda NPY seviyesi artarak seksüel gelişmeyi ve üremeyi inhibe eder. Ayrıca leptinin gonadotropin ve seks steroid sentez ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır. (37-39).

Leptin ve Hematopoez

Kemik iliğindeki kök hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi leptinin hematopoezde de rolü olabileceğini düşündürmüştür. Kemik iliği adipositlerinden sentezlenen leptin, hematopoetik hücre prekürsörleri için bir diğer lokal leptin kaynağıdır. Hematopoetik hücre prekürsörleri leptine doza bağımlı olarak yanıt verirler. Araştırmalar leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber özellikle T hücreleri ile makrofajlar başta olmak üzere bir çok hematopoetik hücrenin gelişmesini etkilediği ve eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiğini göstermiştir (40,41).

Leptin ve İmmünite

Leptin defekti (ob/ob), veya leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. bu bozukluklar başlıca hücrel immün yanıtta olmaktadır. Bu durum özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları şeklinde ortaya çıkar. Leptin bakterilere benzer şekilde makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-inflamatuar sitokin salınımını uyarır. Leptin seviyesi enfeksiyonlarda ve inflamasyon durumlarında artar. Bu artma enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında görülen iştahsızlığın nedenini açıklayabilir (42,43)

Leptin ve Gastrointestinal Sistem

Çalışmalar leptinin gastrointestinal sistemdeki mediatörler ile etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. CİS hormonlarından kolesistokinin, yağın duodenuma girmesine yanıt olarak salgılanır ve aşırı yemeyi azaltmak için beslenme merkezleri üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahiptir Leptin kolesistokinine olan duyarlılığı artırır ve beslenmenin düzenlenmesinde ikisi beraber rol alırlar. Leptinin kolesistokinin varlığında barsak kontraksiyonlarını artırdığı da gösterilmiştir. Rat ince barsağında çok sayıda leptin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Çalışmalar leptinin ratlarda ince barsak boyunu uzattığını, mukozal kütleyi artırdığını ve ince barsaklarda emilim fonksiyonlarını geliştirdiğini göstermiştir. Leptin bu özellikleri nedeniyle ince barsak için yeni bir büyüme faktörü olarak adlandırılmıştır (44-46).

Leptin ve Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu leptin sekresyonunu azaltır, bu nedenle feokromasitomada düşük leptin plazma seviyeleri vardır. Soğuğa maruz kalınca leptinin plazma düzeyleri azalır. Uzun süreli sempatik sinir sistemi aktivasyonu kan basıncını ve kalp hızını etkiler. Leptinin, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırarak, tiroid hormonlarının plazma seviyesini yükselttiği çalışmalarla gösterilmiştir(47,48).

Leptin ve Hipertansiyon

Leptinin hipertansiyon gelişmesindeki rolü uzun zamandır merak edilen ve araştırılan bir konu olup hiperleptinemi ile seyreden obez hastalarda hipertansiyonun sık görülmesi bu düşüncenin temelini oluşturmuştur. Çalışmalar kronik leptin infüzyonunun kan basıncı ve kalp hızını artırdığını göstermiştir (26,48).

Leptin ve Anjiyogenez

İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır. Leptin plazma düzeyinde görülen azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusu vasküleritesinde görülen azalma ve artmalar, leptinin anjiyogenezde etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, over follüküllerindeki fizyolojik anjiyogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over dokusu da bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (49,50).

Leptin ve Osteogenezis

Leptin defektli sıçanlarda azalmış kemik kitlesi, artmış kemik rezorbsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri gelişimi leptin-kemik ilişkisine ilgiyi arttırmıştır. İn vitro koşullarda leptin sıçan kemik iliği kültürlerinde mineralize olmuş kemik nodulünün artışı sağlamıştır. Konjenital leptin eksikliği olan sıçanlara leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik oluşumu hızlanmıştır. İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Leptin kemik iliğindeki adipositlerden sekrete edilir ve osteogenesisite kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlara diferansiyasyonunu destekler. Başka bir çalışmada ise leptinin sıçan tibia kırık iyileşmesi üzerine doza bağımlı olarak olumlu etkiye sahip olduğu bulunmuştur (51-53).

Leptin ve Termogenez

Alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmı metabolizma

sırasında ısı olarak açığa çıkar, bu termogenez olarak adlandırılır. Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezde artış sağlamasıdır. Tiroid hormonlarının termogenezini artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir. Termogenezde en önemli faktör; ayırıcı proteinlerdir (=UCP). UCP'ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarır böylece daha fazla ısının oluşmasını ve daha fazla enerji harcanması sağlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezini artırır. Böylece leptin etkisiyle iştahın azaltılmasına ilave olarak enerji kullanımı arttırılarak obezite gelişimi önlenmiş olur (54,55).

Sonuç

Bu derlemede leptinle ilgili çalışmalar incelenmiş olup, leptinin henüz tam anlaşılammış özelliklerini ortaya koymak için yapılacak yeni çalışmalara ışık tutabilecek konular ele alınmaya çalışılmıştır. Leptin, multifonksiyonel özellikleri nedeniyle üzerinde yeni çalışmalar yapılmaya aday bir moleküldür, çünkü leptin fizyolojisi ile ilgili birçok konu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. 'Leptinin SSS'ne transport mekanizması nasıldır? Leptin reseptör defektinin ayrıntıları nelerdir? Leptinin diğer tüm sistemlere etkileri ne yöndedir? Leptinin faydalı etkileri gözönüne alındığında ilaç olarak kullanılabilir mi?' gibi sorular açıklanmayı beklemektedir. Leptin yapılacak yeni çalışmalar ile tüm fonksiyonları keşfedildikçe, halen tam olarak bilinmeyen, araştırmaya açık birçok yönü bulunan gizemli molekül olmaktan kurtulacaktır.

Kaynaklar

- 1- Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3: 705-713.
- 2- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, *JAMA* 2003; 289(1): 76-79.
- 3- Fasshauer M, Bluher M, Adipokines in health and disease *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015; May(25): 147-165
- 4- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- 5- Noratto G, Martino HS, Simbo S, Byrne D, Mertens-Talcott SU. Consumption of polyphenol-rich peach and plum juice prevents risk factors for obesity-related metabolic disorders and cardiovascular disease in Zucker rats. *J Nutr Biochem*. 2015; 26(6): 633-641.
- 6- Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015; 64(1): 13-23
- 7- Huang L, Li C, Leptin: a multifunctional hormone *Cell Res*. 2000; 10(2): 81-92.
- 8- Schubring C, Blum W F, Kratzsch Z, Deutscher J, Kiess W. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000; 88: 121-127.
- 9- Hyeong-Kyu P, Rexford S. A, Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015; (1) 64: 24-34
- 10- Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 239-248.
- 11- Lin J, Barb CR, Matteri RL, Kraeling RR, Chen X, Meinersmann RJ, Rampacek GB, Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig. *Endocrinol* 2000 Jul; 19(1): 53-61
- 12- Muoio DM, Lynis Dohm G. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 653-666.
- 13- Scott B, Bayer, Kevin Hope, Shannon Guyot, Christian Bjørbaek, Catherine Kaczorowski, and Kristen M. Leptin Modulates the Intrinsic Excitability of AgRP/NPY Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus. *The Journal of Neuroscience*, 2014; 34(16): 5486-5496
- 14- Widjaja A1, Hofmann R, Bruhn J, von zur Mühlen A, Brabant G. Free and bound leptin levels during human pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2000; 14(4): 264-269
- 15- Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-442.
- 16- Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via β 1- and β 2-adrenergic receptors. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 439-445.
- 17- Giordano C, Vizza D, Panza S, Barone I, Bonofiglio D, Lanzino M, Sisci D, De Amicis F, Fuqua SA, Catalano S, Andò S. Leptin increases HER2 protein levels through a STAT3-mediated up-regulation of Hsp90 in breast cancer cells. *Mol Oncol*. 2013; 7(3): 379-391
- 18- Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, et al. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body

- composition, insulin sensitivity and energy expenditure. *Metabolism* 1998; 47: 309-312.
- 19- Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
 - 20- Dalamaga M1, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS, Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab.* 2013; 18(1): 29-42
 - 21- Karakaş A, Çoşkun H, Kızılkaya F, Leptin Hormonunun Wistar Albino Sıçanlarda Hafızayı Kuvvetlendirici Etkisi. *TFBD 38. Ulusal fizyoloji kongresi özet kitabı* 2012; 111-112
 - 22- Pieter J, Trina A, Michel G, Nadia N, Jean P, Natalia N, Vladimir L, Paska A, α -Synuclein Is an Adipocyte-Neuron Gene Coordinately Expressed with Leptin and Increased in Human Obesity *The Journal of Nutrition* 2008; 138: 841-848
 - 23- Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene promotes angiogenesis. *Circ Res.* 1998; 83: 1059-1066.
 - 24- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 2-12.
 - 25- Banks WA, Neihoff ML, Martin D, Farrell 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.
 - 26- Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 215-223.
 - 27- Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, et al. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 121-127.
 - 28- Fajardo ME, Malacara JM, Martínez-Rodríguez HG, Barrera-Saldaña HA. Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. *Steroids* 2004; 69: 425-430.
 - 29- Bursać BN, Vasiljević AD, Nestorović NM, Veličković NA, Vojnović Milutinović DD, Matić GM, High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats do glucocorticoids play a role? *J Nutr Biochem.* 2014; 25(4): 446-455
 - 30- Mistry AM, Swick A, Romsos DR. Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol*, 1999; 277: R742-R747.
 - 31- Breslow MJ1, Min-Lee K, Brown DR, Chacko VP, Palmer D, Berkowitz DE. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *J Physiol* 1999; 276: 443-449.
 - 32- Friedman JM, Leptin and the regulation of body weight. *Keio J Med.* 2011; 60(1): 1-9
 - 33- Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 391-395.
 - 34- Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239-3245.
 - 35- Bandini LG, Must A, Naumova EN, Anderson S, Caprio S, Spadano-Gasbarro JI, Dietz WH. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche--a visual representation. *Acta Paediatr.* 2008; 97(10): 1454-1459
 - 36- Mantzoros CS, Flier JS, 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 Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1066-1070
 - 37- Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LMS, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-4148.
 - 38- Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in woman athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 318-321.
 - 39- Garcia-Galiano D, Allen SJ, Elias CF, Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 19(3): 141-149
 - 40- Laharrague P, Larrouy D. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998; 12: 747-753.
 - 41- Laharrague P, Truel N, Fontanilles AM, Corberand JX, Pénicaud L, Casteilla L, Regulation by cytokines of leptin expression in human bone marrow adipocytes. *Horm Metab Res.* 2000; 32(10): 381-385
 - 42- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68(4): 437-46
 - 43- Mackey-Lawrence N M, Petri W A, Leptin and mucosal immunity. *Mucosal Immunol.* 2012; 5(5): 472-479
 - 44- Gülle K, Uyanıkgil Y, Karaöz E Sıçan midesinde leptin ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak gösterilmesi. *Ege tıp dergisi* 2009; 48: 001-006
 - 45- Gaige S, Abysique A, Bouvier M. Effects of leptin on rat intestinal motility. *J Physiol* 2003; 546: 267-277.
 - 46- Saleri R, Giustina A, Tamanini C, et al. Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. *Neuroendocrinology* 2004; 79: 221-228.
 - 47- Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440(2-3): 85-98.
 - 48- Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res.* 2012 Jan; 35(1): 4-16.
 - 49- Kos K, Wong S, Tan B, Gummesson A, Jernas M, Franck N, Kerrigan D, Nystrom FH, Carlsson LM, Randeva HS,

- Pinkney JH, Wilding JP. Regulation of the fibrosis and angiogenesis promoter SPARC/osteonectin in human adipose tissue by weight change, leptin, insulin, and glucose. *Diabetes*. 2009; 58(8): 1780-1788.
- 50- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil H.A. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 30: 113-118.
- 51- Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 2002; 50: 159-169.
- 52- Kerimoğlu G, Yuluğ E, Kerimoğlu S, Çıtlak A. Effects of leptin on fracture healing in rat tibia. *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2013; 24(2): 102-107
- 53- Wang WJ1, Yeung HY, Chu WC, Tang NL, Lee KM, Qiu Y, Burwell RC, Cheng JC. Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis *J Pediatr Orthop* 2011; 31: 14–27.
- 54- Marcin K. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Phar* 2002; 440: 85-98.
- 55- Medina-Gomez G, Calvo RM, Obregon MJ. Thermogenic effect of triiodothyroacetic acid at low doses in rat adipose tissue without adverse side effects in the thyroid axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294(4): 688-697