

LEPTİN

LEPTİN

M. Emin BÜYÜKOKUROĞLU, Fatma GÖÇER, Necdet ÜNÜVAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji (MEB) ve Endokrinoloji (NÜ) Anabilim Dalları, Erzurum

Özet

Leptin 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obes geninin bir ürünü olarak ortaya kondu. 167 aminoasit içermektedir. Leptin başlıca yağ dokusunda sentezlenerek kan dolaşımına salgılanır. Leptin spesifik etkilerini santral sinir sistemi ve periferik dokularda yerleşmiş olan reseptörleri aracılığıyla oluşturur. Nöroendokrin, üreme, hemopoietik ve metabolik düzenleme olaylarında rol oynar. Bu derlemede leptinin özellikleri ve sistemler üzerine etkileri özetlendi.

Anahtar kelimeler: Yağ dokusu, Hormon

Summary

Leptin was identified by Friedman and his colleagues in the 1994 as the product of the obese gene. It contains 167 aminoacids. Leptin is mainly produced in adipose tissue, which secretes this hormone into the blood. Leptin achieves its specific effects by interacting with the specific receptors located in central nervous system and in peripheral tissue. It plays role in neuroendocrine, reproductive, haemopoietic, and metabolic control pathways. Features of leptin and its effects on systems were summarized in this review.

Key words: Adipose tissue, Hormone

Giriş

Leptin 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez geninin bir ürünü olarak belirlenmiştir (1). Leptin ismi Yunanca "leptos" (ince anlamına gelir) kelimesinden türetilmiştir. İnsandaki leptin geni 7. kromozomun uzun kolunun 3,1 bölgesinde bulunur ve DNA'sında 15 000 'den fazla baz çifti vardır (2). Leptin 167 aminoasit içeren bir proteindir (1). Esas olarak yağ dokusunda (çoğu beyaz, az bir kısmı ise kahverengi yağ dokusunda) sentezlenip kan dolaşımına salınır. İnsan ve hayvanlarda dolaşımdaki leptinin molekül ağırlığı 16 000 'dir (3). Fakat rat midesinde molekül ağırlığı 19 000 olan leptin molekülü de belirlenmiştir. Ancak, bunun yapısı ve fonksiyonel önemi bilinmemektedir (4). Leptin vücut ağırlığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen ve dolaşan kanda bulunan bir hormondur. Sitokin ailesinin bir üyesi olup, silier nötrofilik faktör ve lösemi inhibe edici faktör ile yakın ilişkisi vardır (5). Başlangıçta yalnızca yağ dokusunda sentezlenip salgılandığı düşünülürken yakın zamanlarda plasenta, mide mukozası ve karaciğer stellat hücrelerinde de sentezlendiği belirlenmiştir (5,6). Çeşitli hormonlar ve sitokinler dolaşımda serbest veya protein ve/veya solubl reseptörlere bağlı olarak bulunurlar. Leptinin de dolaşımda bağlandığı makromoleküller olup, bu bağlanma spesifik ve reversibl şekildedir. İnsan serumunda leptine afinitesi olan protein ve solubl reseptörler 240-280 kDa ağırlığındadır (7). Bağlı ve serbest leptin düzeyleri insanlarda farklılıklar göstermektedir. Şişman kişilerle kıyaslandığında zayıf olanlarda bağlı leptin oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu karşılaştırmada şişmanlardaki total leptin düzeyi 4 kat daha fazla iken, serbest leptin düzeyi 5 kat daha fazla bulunmuştur (7). Leptinin santral sinir sistemine taşınmasının mekanizması bilinmemektedir. Fakat insan ve fare beyin kapiller endotelinden leptin uptake'inin muhtemel mekanizmasının Ob-Ra veya diğer proteinler aracılığıyla ve aktif transport şeklinde olduğu ileri sürülmüştür (8). Leptin sirkadien ritimde ve pulsatil olarak salgılanmaktadır. Yemek yemenin leptin salgısına bir etkisi yoktur. Zayıf, obez ve insüline bağımlı olmayan diabetli kişilerin leptin salgısında gıda alımıyla ilişkisiz olarak gece yükselme olmaktadır. Serum leptini gece yarısı ile sabahın erken saatleri arasında en yüksek, öğle ile öğle-sonrasının yarısına kadar olan sürede en düşük düzeydedir (7). Leptin salgısının sirkadien ritmi hipotalamo-pituiter-gonadal aksın anormalliklerinden etkilenmektedir. Leptin düzeyi gıda alımına bağlı insülin cevabı ile doğru orantılı, 24

saatlik kortizol ritmi ile ters orantılı olarak değişmektedir (7). Leptinin pulsatil olarak salgılanması 12 saat boyunca 2 ile 7 dalgalanma göstermekte ve bu pulsatil salgılanmanın fizyolojik önemi henüz bilinmemektedir (7).

Leptin Reseptörleri

Leptin metabolik etkilerini, santral sinir sistemi ve perifer dokularda yerleşmiş olan spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (9,10). Leptin reseptörü ilk defa fare koroid pleksusundan izole edilmiştir. Sitokin reseptör ailesinin (bu ailede interlökin-2, interferon ve büyüme hormonu reseptörleri de vardır) bir üyesi olup, leptinin nanomolar düzeydeki konsantrasyonlarına afinite gösterir (2). Leptin reseptörlerinin farede belirlenmiş en az beş farklı tipi vardır. Bunlar: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re. En uzun reseptör tipi Ob-Rb olup, bu Ob-R_L şeklinde de isimlendirilir. Ob-Re dışındaki bütün leptin reseptörlerinin farklı uzunlukta hücre içi uzantıları bulunmaktadır (9,11). Ob-Re ise solubl reseptör şeklinde olup, leptin bağlayıcı proteinlerden kabul edilmektedir. Bu reseptör-leptin kompleksinin, leptinin kan-beyin bariyerini geçişini hızlandırdığı düşünülmektedir (7). Ob-Rb reseptörü leptinin vücut ağırlığını azaltıcı etkilerine aracılık eden esas reseptördür. Bu reseptörün sitoplazma içindeki uzantısı diğer tiplere göre en uzun olanıdır (9,11). Ob-Ra (veya Ob-Rs) izoformunun sitoplazma içi uzantısı kısa olup koroid pleksus ve diğer dokularda belirlenmiştir ve bunun fonksiyonel önemi bilinmemektedir (5).

Ob-Ra reseptörü kültür yapılmış hücrelerde gen ekspresyonunu ve sinyal aktarımını zayıf da olsa aktive etmekte fakat, bunun in-vivo olarak meydana gelip gelmediği bilinmemektedir (11). Kültürü yapılan karaciğer hücreleri, yağ dokusu hücreleri, hematopoietik sistem hücreleri ve pankreas adacık hücrelerinde biyolojik olarak leptine çok anlamlı cevaplar oluşması, periferik dokularda da leptin reseptörlerinin bulunduğunu ve leptinin periferik etkilerine aracılık ettiğini gösterir (9-12).

Ob-Rb tipi leptin reseptörü en çok hipotalamusta (vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan arkuat, dorsomedial, paraventriküler, ventromedial ve lateral nükleuslarda) bulunmakla beraber T hücreleri, damar endotel hücreleri, akciğer, böbrek, yağ dokusu ve pankreas adacık hücrelerinde de belirlenmiştir (9,11,13,14). Ob-Ra reseptöründe bir çok dokuda

belirlenmiş olup diğerlerine göre daha fazla miktarda bulunmaktadır (11).

Sinyal Transdüksiyonu

Leptin reseptörünün sinyal transdüksiyonunda sitoplazmik protein kinaz olan *Janus kinaz-2* (JAK-2) ile sinyal aktarıcı ve transkripsiyon aktive edici (STAT) proteinler rol oynar (2,13,15,16). Yine reseptörün (Jb-Rb) hücre içi uzantısı intrasellüler sinyalin başlamasına direkt olarak katılır (16). Leptin reseptöre bağlanınca reseptörün hücre içi uzantısının tirozin rezidüsü JAK-2 aracılığıyla fosforlanarak STAT proteinlerinin yanaşabileceği bir alan oluşturur. Daha sonra fosforlanmış tirozin rezidüsü ve STAT proteini birleşerek reseptörün hücre içi uzantısından ayrılır ve dimer oluşturur. Bu dimer yapısı nükleus içine girerek duyarlı bölgeye bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonunun oluşmasını uyarır (2). İn vitro ortamda leptinin reseptörüne bağlanması STAT -1, -2, ve -5 'in aktivasyonuna neden olurken in vivo olarak yalnızca STAT-3 aktive olmaktadır (11).

Leptin Sentezinin Düzenlenmesi

Leptin konsantrasyonunun kantitatif değişikliklerin düzenlenmesinde ob geni kritik kontrol noktasını oluşturur (11,17). Hücreden ob geni ekspresyonunun miktarı ile kişinin yağ dokusu miktarı ve lipid içeriği arasında ilişki vardır (11). Yağ hücrelerinde lipid içeriklerine duyarlı sinyal transdüksiyon sistemi ve buna uyan ob geni ekspresyonu düzeyinin ne olduğu bilinmemektedir (11). Ekstrinsik faktörlerde leptin salgısını düzenlerler. Gece leptin salgısı yaklaşık olarak %30 oranında artar (18). Beslenme leptin salgısını artırmazken, açlık plazma leptin konsantrasyonunu azaltır. Yüksek hücre içi glukozamin konsantrasyonu, yağ dokusu ve iskelet kasında leptin üretimini artırır. Tümör nekrotizan faktör, insülin, glukokortikoidler, interlökin-1 ve diğer proteinler ob geninin ekspresyonunu düzenlerler (11,18). Yağ dokusunda bulunan yağ hücreleri, fibroblast, mast hücreleri ve vasküler hücrelerden yalnızca yağ hücrelerinden leptin salgılanır (16). Yüksek yağlı diyetle beslenme leptin sentezinin artmasına neden olur. Kilo kaybı ise plazma leptin düzeyinin azalmasına neden olur. Bütün bunlar gösteriyor ki yağ dokusundaki artış leptin sentezinin artmasına neden olmaktadır. İnsülin, kan glukoz düzeyinden bağımsız şekilde leptin sentezini düzenler. Açlık sonrası leptin düzeyinin düşmesi ve tekrar beslenmeden sonra veya insülinin

tek injeksiyonu sonrası 4 saat içinde leptin düzeyinin yükselmesi, leptin sentezinin düzenlenmesinde insülinin anahtar rolünün olduğunu gösterir (16). İnsülinin kültürü yapılmış yağ hücrelerinde de leptin mRNA sentezini artırması, insülinin yağ hücrelerine direkt etkisinin olduğunu gösterir (16). Yüksek doz çeşitli glukokortikoid injeksiyonu ratlarda leptin sentezini artırmıştır. Yine izole yağ dokusunda da glukokortikoidler leptin mRNA ve protein sentezini artırmıştır (16). Bir başka çalışmada ise 24 saatlik kortizol salınma ritmi ile leptin salgısı arasında ters bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüştür (7).

Fizyolojik Etkileri

Leptin başlıca yağ dokusunda sentezlenerek kana salgılanır. Dolaşımdaki leptin beyin-omurilik sıvısına taşınır ve hipotalamusta enerji homeostazisini düzenleyen nöronlardaki spesifik reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder. Hipotalamusta arkuat nükleustaki nöronların leptin tarafından uyarılması enerji metabolizması ve vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlayan çeşitli spesifik sinirsel yolların aktivasyonuna neden olur. Bu yolların nöropeptid Y (NPY), melanokortin, melanin-konsantr edici hormon, oreksin-A , oreksin-B ve diğer hormonların aracılık ettiği cevaplarla ilişkili olduğu görülmektedir (5). Kan leptin düzeyinin yükselmesi hipotalamusu uyararak gıda alımını azaltır ve enerji kullanımını artırır (5). Leptin gıda alımının güçlü uyarıcısı olan hipotalamik NPY' nin sentezinide inhibe eder. Bunun dışında aktivitesi leptin tarafından düzenlenen ve beyinde aktif olan diğer moleküllerde vardır. Bunlar; melanosit stimüle edici hormon ve reseptörleri, glukagon-benzeri peptid-1, kortikotropin salgılatıcı hormon ve melanin konsantr edici hormon (2,19). Beslenme davranışı ve enerji dengesini düzenleyen kısa ve uzun süreli sistemler vardır. Plazma glukoz konsantrasyonu, vücut sıcaklığı, plazma amino asitleri, kolesistokinin (CCK) ve diğer hormonlar, açlık ve tokluğu düzenleyen kısa süreli sistemin parçalarıdır. Leptin kan düzeyi, yemek sonrası anlamlı olarak yükselmediği gibi yemeğin sonlandırılmasına da neden olmaz. Leptinin etkisi çoğunlukla uzun süreli sistem içinde görülür ve harcanan enerji miktarına göre alınan gıda miktarını etkiler. Bununla beraber ratlarda yemek sonrası ve CCK verilmesi sonrası mideden leptin salgılanmakta olup, bu leptin gastrointestinal sistemde kısa süreli sisteme benzeyen ve lokal olarak kalan etkilerinin de olabileceği görülmektedir (11,18). Leptin hücrelerdeki lipid birikimini önlemektedir. Bu etkisini yağ asidi

sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan asetil CoA karboksilazın etkisini önleyip yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltarak ve lipid oksidasyonunu artırarak gösterir (2). Leptin pubertenin başlangıcının düzenlenmesinde de önemli rol oynar. Aşırı derecede zayıf kadınlarda ovulasyonun durması ve anormal derecede zayıf adolesan çağıdaki kızlarda pubertenin yaşlarına göre daha geç başlaması, yağ dokusunun üremeyi düzenleyen uyarıcılar ürettiğini gösterir. Bu yağ dokusu kaynaklı uyarıcı leptin olabilir. Farelerin leptinle tedavi edilmesi dişi üreme sisteminin olgunlaşmasını hızlandırmakta, erken menstrüasyon ve üreme yeteneğinin artmasına neden olmaktadır (20,21). Puberte öncesi erkek çocuklarda plazma leptin düzeyinin hızla yükseldiği görülmektedir (20). Kız çocuklarda pubertal gelişme sırasında leptin düzeylerinde düzenli bir artış söz konusu olup, erkek çocuklarda ise erken puberte döneminde en yüksek artış olmaktadır (22). Leptinin iştah kesici etkisi olup, ayrıca hipotalamo-hipofizo-adrenal aksı inhibe edici etkisi de bulunmaktadır. Genetik olarak obez olan farelere verilen leptin, plazma kortikosteroid düzeyini azaltmıştır (4). Aynı şekilde leptin hipoglisemi ile oluşturulan CRH salgısını izole rat hipotalamusunda inhibe etmektedir. Plazma leptini ile plazma kortikosteroid konsantrasyonu arasında bir ilişki olup, leptin kortikosteroidin diurnal salgılanma ritmini düzenliyor olabilir (17,23). Leptin hipotalamus arkuat nükleusu opiatejik nöronlarından melanokortin salınımına neden olur. Leptinle uyarılan melanokortin salgısı ise melanokortin-4 reseptörleri aracılığıyla yiyecek alımını azaltır. Opiaterjik nöronların başka fonksiyonları da olup, bu nöronlar β -endorfinler aracılığıyla CRH nöronlarının aktivitesini baskılar. Bundan dolayı plazma leptini arkuat nükleus opiatejik nöronlarını uyararak bu nöronlardan CRH salgısını azaltır (23). Leptin insanda CD₄ tipi T hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder ve T-helper-1 hücrelerinden sitokinlerin üretimini artırır. Bu sonuçlar leptinin beslenme durumu ile immun sistem arasında anahtar rolünün olabileceğini gösterir (13). Leptin endotel hücreleri direkt olarak etkileyerek angiogenezi artırır. Yüksek dozlarda in vivo olarak pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarını düzenler (11). İnsan ve fare plasentasında da leptin RNA ve reseptörleri belirlenmiş olup bunun fonksiyonel önemi bilinmemektedir (11). Leptin yalnızca seksüel gelişmede değil ayrıca üremede de rol oynar (21,22). Doğumdaki kord kanı leptin konsantrasyonu ile doğum ağırlığı arasında önemli ilişki olup, maternal leptin düzeyi ile herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (22).

Leptin insülin sekresyonunu ve dokunun insüline cevabını düzenler. Karaciğer hücrelerinde leptinin karmaşık etkileri vardır. Burada glukoz taşınması ve dönüşümünü uyarır. Bununla beraber insülinle uyarılan çeşitli hücre içi sinyal proteinlerine bağlı fosforilasyonu inhibe eder, glukoneogenezi azaltır ve insüline rezistans oluşmasına yardım edebilir (12). Leptin düzeyi yüksek şişman kişilerdeki karaciğer yağlanması için, leptinin insüline direnci hızlandırıp insülin düzeyini yükseltmesi ve karaciğer hücrelerinde insülinin sinyal mekanizmasını bozup hücre içinde yağ asidi birikimini hızlandırması sonucu olabilir (5). Leptin çeşitli sitokinlerin salgılanmasını artırır ve bu nedenle proinflamatuvar cevapların artmasına yardım edebilir. Karaciğerden lokal olarak salgılanan leptin, karaciğerin çeşitli yaralanmalarına karşı cevap oluşturmasına yardımcı olur. Buna bağlı olarak karaciğerin yağlanması başlatan veya çoğaltan proinflamatuvar etkileri görülür (5). Sirozlu hastalarda dolaşımdaki leptin düzeyinin bir miktar yükseldiği bildirilmiştir. Bu durum sirozda gelişen inflamasyonun ve fibrozisin nedenlerinden biri olabilir. Mideden de leptin salgılanmakta olup, bu salgılanma bölgesi mide fundusundadır. Fundusta bulunan bezlerin leptin salgılanma yeri pepsinojen salgılayan esas hücrelerin bölgesinde ve alt yarısında lokalizedir. Mideden leptin salgısı açlıktan etkilenmemektedir. Gıda alımı mide dokusundan hızlı leptin sekresyonunu uyarır. Bu etki kolesistokinin verilmesi ile de oluşturulabilir ve dolaşımdaki leptin düzeyinin artmasına neden olur. Kolesistokinin-uyarıcılı leptin sekresyonu gıda sindiriminin intestinal düzenlenmesini artırabilir veya uzatabilir (5). Mideden salgılanan leptinin hedef dokusunun ne olduğu bilinmemekle beraber lokal olarak mide mukozasında parakrin etki oluşturuyor olabilir veya santral sinir sistemine vagus yoluyla uyarılar gönderiyor olabilir. Ayrıca gastrik leptin doğrudan portal dolaşıma salgılandığında mide ile karaciğer arasındaki haberleşmeye aracılık ediyor olabilir (5).

Leptinin Klinikte Kullanılması

Leptinin 33 gün süreyle farelere intraperitoneal olarak günlük 5 μ gr/kg dozunda verilmesi %40 kilo kaybına neden olmuştur (3). Klinik çalışmalar leptinin obezite tedavisinde yararlı etkiler oluşturabileceğini ortaya koymuştur. 4 hafta süreyle günlük leptin injeksiyonu zayıf ve şişman kişilerde küçük fakat anlamlı kilo kaybına neden olmuştur. 6 ay boyunca 0.3 mg/kg dozunda (s.c.) leptin verilen 8 şişman kişide 7.1 kg kilo kaybı olurken, plasebo verilenlerde 1.7 kg'lık

kayıp gözlenmiştir. Sınırlı sayıdaki çalışmalar leptinin obezite tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. Leptinin subkutan verilmesi intraperitoneal vermeye göre daha etkili bulunmuştur (3,4,11,24,25). Leptin kemirgenlerde, kiloya etkilerinden bağımsız olarak glukoz metabolizmasını hızlandırmaktadır. Bu sonuçlar tip-II diabet tedavisinde leptinin kullanılması mümkün olabileceğini gösterir (11). Bunun dışında bazı puberte gecikmelerinde ve bazı infertilite durumlarında (sporcularda) da leptin tedavisinin yararlı etkileri olabilir (22). Ancak bu gibi kullanımlar için çok daha fazla hayvan çalışmaları ve geniş klinik çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman MJ. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-431
2. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742
3. Halaas JL, Gajiwala SK, Maffei M, et al. Weight-reducing effect of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543-546
4. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in obesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-534
5. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 997-1001
6. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793
7. Sinha M. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461-464
8. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17(2): 305-311
9. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635
10. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84(3): 491-495
11. Friedman JM, Halaas JF. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770
12. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-1188
13. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Brooms SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-900
14. Glihardi N, Zeigler S, Wiester A, Stoffel R, Heim MH. Defective STAT signaling by leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(13): 6231-6235
15. Baumann H, Morella K, White DW, et al. The full length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8374-8378
16. Hamman A, Matthaei S. Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 293-300
17. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252
18. Considine RW, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295
19. Spina M, Merlo-Pich E, Chan RKW, et al. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996; 273: 1561-1564
20. 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
21. 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
22. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 26-29
23. Wand GS, Schumann H. Relationship between plasma adrenocorticotropin, hypothalamic opioid tone, and plasma leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2138-2142
24. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543
25. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549

Yazışma Adresi:

Dr M. Emin BÜYÜKOKUROĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum