

Leptin ve İmmün Sistem

Demircan Özbalcı, Mehmet Şahin

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı

Özet

Leptin, hipotalamustaki reseptörüne bağlanıp, Interlökin-1 üzerinden yaptığı etkiyle insanlarda yemek yeme hissini azaltarak kilo alımını engelleyen, sitokinlere benzer yapıda bir hormondur. Kandaki düzeyi vücut yağ dokusu ile doğru orantılıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda leptinin organizmada birçok sistem üzerinde etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Leptin hematopoez, sitokin sentezi, anjiogenez ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta görevlidir. Yeni yapılan çalışmalarda immün düzenleyici etkileri de ortaya çıkmıştır. Obezitede etkin olan mekanizmanın , sekonder leptin yetmezliği olduğu görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bu derlemede immün sistem üzerine olan etkileri ve kısaca obesitedeki rolü tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: leptin, immün sistem, sitokin, obezite

Abstract

Leptin and Immune System

Leptin is a cytokine-like hormone that makes an effect on decreasing the appetite via on Interleukin-1 after it bounds to its receptor in hypothalamus. The level of the hormone is directly proportional with the body fat tissue. Recent studies showed that Leptin has effects on multiple systems of organisms. Leptin has effects on hematopoiesis, synthesis of cytokines, angiogenesis and hypothalamus- pituitary-adrenal axis. Immune regulatory functions of leptin are found in recent studies. The mechanism responsible in obesity is thought to be secondary leptin deficiency. In this review, its effects on immune system and briefly its role in obesity is discussed.

Key words: leptin, immune system, cytokine, obesity

Leptin, 16 kDa ağırlığında, çoğunlukla yağ dokusundan oluşan, yağ dokusu ile orantılı olarak miktarı artan, peptid yapıda bir hormondur (1). Hipotalamusta yer alan reseptörüne bağlanarak kilo alımını kontrol etmektedir (2). Yapılan çalışmalarda esas fonksiyonu bu reseptörün uzun izoformunun yürüttüğü anlaşılmaktadır ve bu formdan yoksun deney hayvanlarının leptinin etkilerine karşı dirençli ve obez oldukları bilinmektedir (3,4). Leptin deney hayvanlarına uygulandığında metabolik hızı arttırmakta ve gıda alımını azaltmaktadır (5). Leptine olan ilgi, özellikle kilo alımının kontrolü dışındaki etkileri saptanınca daha da artmıştır. Leptin enerji regülasyonunun yanında endokrin sistem ve immün sistem üzerinde de oldukça önemli regulatuar görevler yapmaktadır.

Leptin düzeyi doğrudan vücuttaki yağ dokusu düzeyi ile ilişkilidir (6). Yağ dokusu miktarı arttıkça vücuttaki leptin düzeyi de hızla artmakta ve hipotalamustaki uzun form reseptörüne bağlanarak iştahı azaltmaktadır,

ancak yemeyi tamamen kesmemektedir (7, 8). Yapılan çalışmalarda leptinin etkisinin sadece santral olmadığı anlaşılmıştır. Leptin, adipoz dokuda da lipolizi uyarmakta, pankreasta beta hücrelerinden insülin salınımını engellemekte, overlerden steroid salınımını baskılamaktadır (9-11). Leptinin surrenal bezden de kortikosteroid yapımını baskıladığı gösterilmiştir (12).

Leptin ob (obese) gen ürünü olup, başlıca adipositlerden kaynaklanan bir hormondur. Yapısal olarak uzun zincirli helikal sitokin yapısındadır. Interleukin-2 (IL-2), IL-12, growth hormon (GH) ile benzer yapıdadır. Class I sitokin reseptör ailesi, leptin reseptörü (Ob-R) ile benzerlik gösterir. Yapılan son çalışmalarda Ob-R'nin bu ailenin bir üyesi olduğu gösterilmiştir (13). Leptinin önemli pleiotropik etkileri söz konusudur. Örneğin; gıda alımında, endokrin ve metabolik sistemde önemli etkilere sahiptir ve organizma için enerji dengesinin düzenlenmesinde son derece önemli bir moleküldür. Bunun yanı sıra sitokin sentezinde, monosit-makrofaj aktivasyonunda, yara iyileşmesinde, angiogenezisde , hematopoezde, üreme sisteminde, hipotalamo-hipofizyer aksın

Yazışma Adresi: Dr. Demircan Özbalcı
S.D.Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çünür-İSPARTA

Telefon: 0 246 211 26 51- 0 505 575 62 92 Fax: 0 246 237 02 40
E-mail: demircan@med.sdu.edu.tr

işlevinde önemli görevleri vardır(14). İmmün sistem çalışmasında ise hem antijen spesifik hem de inflamatuvar efektör sisteme ait etkileri vardır(8). Leptin ve leptin reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar cevaplarda değişkenliğe yol açar. Bu değişiklik leptinle ilgili olarak açlık ve malnütrisyonda da ortaya çıkar. Her iki durumda da leptin düzeyleri serumda düşüktür. Malnütrisyonlu ratlarda hem leptin seviyesi, hem de lenfoproliferatif cevap düşük bulunmuştur (15). Leptin eksikliği olan farelerde düşük vücut ısısı hiperfaji, infertilite ve lenfoid organ atrofisi ile birlikte immün sistem defektleri de ortaya çıkabilir. Bu farelerde timus boyutlarında ve hücre yoğunluğunda da etkilenme ortaya çıkabilmektedir. Farelerde akut olarak ortaya çıkan açlık durumları da azalmış leptin düzeyleri ve timus atrofisi ile birlikte ve gecikmiş tipde hipersensitivite reaksiyonunun cevabında da azalma gözlenir (16). Leptin replasmanı akut açlıktaki immüno-suppressif etkilerden korur. Leptin naive ve bellek T lenfositlerinin in vitro proliferasyonunu uyarır, dolayısıyla sitokin üretimini etkiler bunu da IL-2 yapımını arttırarak başarır. Buna karşın interferon- γ (IFN- γ) üretimi proliferasyona yol açmaz. Leptin varlığı proinflamatuvar Th1 cevabının uyarılmasında ve devam ettirilmesinde gerekli gibi görünmektedir. Bu bulgular T lenfosit fonksiyonu leptinin ve de nutrisyonel durumun önemini göstermektedir (17). Kilo alımı ise serum leptin seviyesi ile birlikte Th1 aktivitesinde de artışa neden olmaktadır (18). Leptinin serum seviyeleri yağ kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. Leptin antiobesite hormonu gibi düşünülmüştür, ancak T lenfositlerinde, lösemik hücrelerde ve hematolojik progenitor hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik etkiye sahiptir. Lenfoid organların homeostazisinde ve T lenfositlerin fonksiyonlarında önemli etkileri vardır. Leptin beslenme durumu ve enerji dengesindeki değişikliklere karşı oluşabilecek proinflamatuvar Th1 immün cevabını düzenler. Azalmış gıda alımı leptin seviyesini etkileyerek immün cevapta değişkenliğe yol açabilir. Leptin seviyesi enfeksiyonlarda ve inflamasyon durumlarında artmıştır (19). Leptin düzeyi vücuttaki yağ dokusu ile orantılı olmasına rağmen tamamen de ona bağımlı değildir. Bunun en önemli göstergesi, açlık durumunda daha yağ dokusunda ciddi azalma olmadan leptinin düzeyinin düşmesi ve beslenme ile daha yağ depoları dolmadan leptin düzeyinin yükselmesidir (20). Beslenmesi bozulmuş deney hayvanlarında leptin uygulaması sonrası immün cevaptaki bozulma ortadan kalkmıştır (16).

İmmunomodulatuvar etkileri

Leptin immün sistem üzerinde baskılayıcı etkilere sahip olan kortikosteroidlerin salınımını inhibe etmek suretiyle de immün fonksiyonlar üzerinde rol oynayabilmektedir ve bu önemli etkilerinden birisidir. Özellikle açlık durumunda leptin seviyesi azalırken kortizol artmakta ve hipotalamo-hipofiziyer aksı aktifleştirmektedir (8). Leptin düzeyinin düşük olduğu durumlarda veya doğuştan leptin düzeyi düşük olan deney hayvanlarında ve insanlarda timusun hacimce küçüldüğü, lenfosit sayısının azaldığı ve lipopolisakkaritlerle oluşan sepsisin daha ölümcül seyrettiği gösterilmiştir (18, 21). Leptinin timositlerin apoptozunu önleyebildiği bildirilmiştir (16). Leptinin mürinlerin peritondaki makrofajlarında G-CSF ve GM-CSF'i aktive edebildiği gösterilmiştir (22). Ayrıca yine mürin makrofajlarında fagositozu ve proinflamatuvar sitokin yapımını arttırdığı gösterilmiştir (23).

Leptin, primer aminoasit dizilişi açısından olmasa bile tersiyer yapısı ile bazı uzun sarmal interlökinler (IL-6, IL-11, IL-12, G-CSF gibi) ile oldukça benzerdir (8). Sitokin yapısına benzerlik, reseptör düzeyinde de ortaya çıkmaktadır. Ob-R intrinsek tirozin kinaz aktivitesine sahip değildir. Leptin reseptör bağımlı Janus kinaz (JAKs)'ları aktive ederek signal transducers and activation of transcription (STAT)'ların aktif olmasını sağlar ve Leptinin etkileri ortaya çıkar. Hipotalamusta STAT'lar leptin tarafından aktive edilmesi ile dimerize olurlar ve nukleusa yönelerek gen yanıtlarının ortaya çıkmasında yardımcı olurlar (24).

Leptin mononukleer hücreler üzerinde mitogen-activated protein kinaz (MAPK) ve fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3K)'ı aktive etmektedir (25). Bu her iki yol da mononukleer hücrelerin proliferasyonunda rol oynamaktadır.

Leptin immün sistemde hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar üzerinde etkisi olan bir moleküldür. Leptin akut olarak enfeksiyonlarda ve inflamatuvar olaylarda artar ve konağı bu tür etkilerden korumayı hedefler. Leptin eksikliği enfeksiyonlara ve inflamatuvar uyarılara karşı organizmanın duyarlılığını arttırır ve sitokin üretiminde de çeşitli bozukluklara yol açar. Yine leptin eksikliği hematopoezde defektlere neden olur. Yapılan çalışmalarda leptinin, immün sistem hücrelerini de aktive edebildiği gösterilmiştir. Leptin monositleri direkt olarak aktive ederken, lenfositleri concavalin A veya fitohemaglutinin ile birlikte aktive edebilmektedir (26). Bu hücreler üzerindeki etkilerine bakacak olursak;

Monositler-Makrofajlar

Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu uyarmaktadır ancak bu uyarı doza bağımlıdır (27). Aktivasyon göstergeleri olarak da bilinen CD71, CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25'in hücre yüzeyinde ekspresyonları leptin ile artmaktadır (28-30). Leptinin bu etkisinin deneylerde kullanılan örneklerin endotoksin ile kontamine olup olmadığını anlamak için Polimiksin-B ile örnekler karıştırıldıktan sonra sonuçlar tekrar karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. (Polimiksin-B, endotoksinin etkisini bloke ederken leptin ile herhangi bir etkileşime girmez). Leptin ayrıca kısa vadeli monosit aktivasyonunun önemli bir göstergesi olan CD69'u aktive eder (31). Monosit aktivasyonunun yanı sıra, monositlerdeki sitokin üretimini de arttırmaktadır (22). Genetik olarak leptin defektli farelerde yapılan çalışmalarda makrofajların tam olarak fagositoz yapamadıkları ve leptin replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (32). Leptin tüm bu etkilerini monosit yüzeyine tutunmuş reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Bu farelerden alınan makrofajlar incelendiğinde; COX-2 üretimini uyardığı ve yine normalden daha çok hidrojen peroksit, superoksit ve prostaglandin sentezlettiği gözlenmiştir (33). Leptin ayrıca mononükleer hücrelerde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IFN- γ yapımını arttırmaktadır (34). Bütün bunlar leptinin daha çok proinflatuar etkinliği olduğunu düşündürmektedir.

Leptin, yine mononükleer hücrelerde IL-1Ra sentezini arttırarak antiinflatuar etkinlik göstermektedir (21). IL-1Ra bir blokan antikordur, etkisini interlökin reseptörünü bloke ederek gösterir (35). Leptinin hipotalamustaki etkilerinin direkt olarak IL-1 aracılığı ile olduğu düşünüldüğünde, leptinin kendi etkilerini bloke edecek, yani feed-back etkiye sahip bir sitokinin salınımını da uyardığı görülmektedir (36). Interferon- α ile indüklenebilen protein (IP-10), mononükleer hücreler için uyarıcı bir proteindir ve aterosklerotik lezyonlar içinde bol miktarda salınmaktadır (37). Leptinin, IP-10 salınımını uyardığı ve aterosklerotik plakları içindeki yer alan hücre tipinin çoğunlukla monosit olduğu göz önüne alındığında; leptinin özellikle obezlerde artmış kardiyovasküler hastalıklar riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (38).

Lenfositler

Leptin, hem lenfositlerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu hem de aynı zamanda lenfositlerden

sitokin salınımını sağlar. Leptin, lenfositlerden özellikle IL-2 ve IFN- γ salınımını uyarak etkili olmaktadır (25). Ayrıca lenfositlerde anti CD3 uyarımına yol açarak lenfositleri Th1 yönünde proliferere olmaya doğru ilerletirler (39). Monositlerden TNF- α ve IL-6 salınımını indüklerler. Bilindiği gibi Th1 lenfositler proinflatuar yolakları aktive etmektedir. Leptinin ek olarak strese bağlı T lenfosit apoptozisini inhibe edebildiği gösterilmiştir (17). Genetik olarak leptinden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda hücrel immün yanıtların bozuk olduğu ve buna bağlı olarak da gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma görüldüğü saptanmıştır (16). Leptinin ayrıca CD4+ T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (40).

Leptin, sadece adipoz doku ile orantılı olarak salgılanan ve santral etkisiyle kilo alımını düzenleyen bir hormon değil, aynı zamanda immün sistem üzerine çok çeşitli etkileri bulunan düzenleyici bir sitokindir. İmmün sistem üzerine olan etkileri, genetik olarak leptinden yoksun veya leptine dirençli deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla çok daha iyi anlaşılabilmiştir. Ancak insanda konjenital leptin yetmezliği ile seyreden hasta sayısı çok azdır. Obezitede etkin olan mekanizmanın, sekonder leptin yetmezliği olduğu görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bu görüşe göre, obez kişilerde fazla miktarda olan yağ dokusu ile orantılı olarak, yine fazla miktarda leptin yapılmakta, ancak yine leptinin yapımında sorumlu bir molekül olan ve kan beyin bariyerini geçebilen IL-1Ra ile, leptinin hipotalamus üzerindeki (IL-1 aracılığı ile) etkileri bloke edilmektedir (38). Bu durumda yemek yeme baskılanamamakta ve böylece kilo alımı devam ederek bir kısır döngü oluşmaktadır. Obez insanlarda kontrollere göre yedi kat daha yüksek seviyede IL-1Ra seviyeleri bulunmuş ve seviyeler kilo vermeye düşmüştür (41).

Sonuç olarak; leptin üzerinde oldukça fazla tartışma yapılmaya aday bir moleküldür. Yapılacak yeni çalışmalar ile immün fonksiyonlar ve hatta immün aracılı hastalıklardaki etkileri daha iyi anlaşılacaktır.

Kaynaklar

- 1- Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 6957-60.
- 2- Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the

- energy information superhighway?. *Cell* 1995; 80: 15-8.
- 3- Tartaglia, LA, Demski M, Weng X, Deng NH, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression of cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271.
 - 4- Lee GH, Proenza R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadch JG, Lee JL et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 39: 632-635.
 - 5- Pelleymounter MA., Cullen MJ., Baker MB., Hecht R., Winters D., Boone T. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269, 540-543.
 - 6- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB and Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet induced resistance to leptin action. *Nat. Med.* 1995; 1: 1311-1314
 - 7- Maffucci M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat. Med.* 1995; 1: 1115-1161.
 - 8- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB 2001 Symposium 'Nutrients as regulators of the Immune System'*.
 - 9- Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aurby CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin. Invest:* 1997; 100: 2858-2864.
 - 10-Chandra RK. Cell mediated immunity in genetically obese C57BL/6J ob/ob mice. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33: 13-16.
 - 11-Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 138: 3374-3379.
 - 12-Pralong FP, Roudit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, et al. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology* 1998; 139: 4264-4268.
 - 13-Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper C, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
 - 14-Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 269:543-6
 - 15-Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 2011- 25.
 - 16-Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, Ritter MA et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104: 1051-9.
 - 17-Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S et al. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:21-6.
 - 18-Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity. Role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2367-72.
 - 19-Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000 Oct; 68(4): 437-46
 - 20-Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB et al. Expression of Ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995; 96: 1658-63.
 - 21-Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, Moser A, Dinarello CA, Feingold KR, et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 136-142.
 - 22-Gainsford T, Wilson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-8.
 - 23-Loffreda S, Rai R, Yang SQ et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
 - 24-Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE, Stoffel M. and Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat. Genet.* 1996; 14: 95-97.
 - 25-Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Haring HU. Leptin activates PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 1997; 40: 1358-62.
 - 26-Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15-24.
 - 27-Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6-11
 - 28-Scheinbenbogen C, Keilholz U, Richter M, Andressen R, Hunstein W. The interleukin-2 receptor in human monocytes and macrophages: regulation of expression and release of the alpha and beta chains (p55 and p75). *Res Immunol* 1992; 143: 33-7.
 - 29-Czerniecki BJ, Carter C, Rivoltini L, Koski GK, Kim HI, Weng DE et al. Calcium ionophore-treated peripheral blood monocytes and dendritic cells rapidly display characteristics of activated dendritic cells. *J Immunol* 1997; 159: 3823-37.

- 30-Darcissac EC, Bahr GM, Parant MA, Chedid LA, Riveau GJ. Selective induction of CD11a, b, c/CD18 and CD54 expression at the cell surface of human leucocytes by muramyl peptides. *Cell Immunol* 1996; 169: 294-301.
- 31-De Maria R, Cifone MG, Trotta R, Rippon MR, Festuccia C, Santoni A et al.. Triggering of human monocyte activation through CD69, a member of the natural killer cell gene complex family of signal transducing receptors. *J Exp Med* 1994; 180:1999–2004.
- 32-Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12: 57-65.
- 33-Lee FY, Li Y, Yang EK, Yang SQ, Lin HZ, Trush MA, et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin deficient, obese mice. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 386-394.
- 34-Zarkesh E, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leucocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol.* 2001; 167: 4593-4599.
- 35-Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute phase protein. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2930-2940.
- 36-Luheshi GN, Gardner JD, Rushford DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl. Acad. Acad. Sxi. USA* 1999; 96: 7047-7052.
- 37-Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, Wang JM, Ortaldo JR, Harada A, et al. Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. *J. Ex. Med.* 1993; 177: 1809-1814.
- 38-Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory action of leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 194: 1-7.
- 39-Lord GM, Materese G, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI. Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 330-8
- 40-Lord GM, Materese G, Howrad JK, Baker RJ, Bloom SR, and Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature (London)* 1998; 394: 897-901.
- 41-Meier CA, Bobbioni E, Gabey C, Assimacopoulos-jeannet F, Golay A, Dayer JM. Interleukin-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002; 87: 1184-1188.