

Leptin ve Metabolik Düzenlenmedeki Rolü

Volkan KELEŞ¹, Kemal BÜYÜKGÜZEL², Ender BÜYÜKGÜZEL³

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zonguldak

³Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Zonguldak

ÖZ

Leptin, adipositlerden salınan 16 kDa molekül ağırlığında ve 167 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur. En önemli fizyolojik etkisi, serbest ve proteine bağlı formları arasındaki dengeye göre gıda alımını baskılaması, bazal metabolizmayı hızlandırmasıdır. Bunun yanında büyüme ve gelişmeyi, üremeyi, vücut ısısındaki dengeyi, nöroendokrin sinyal oluşumunu ve insülin direncini düzenleyen bir sinyal faktörü olarak da görev aldığı gibi gastrointestinal fonksiyonlar, immün sistem, endokrin sistem, osteogenesis, hematopoez ve anjiogenez üzerinde de önemli rollere sahiptir. Dolaşımdaki leptin seviyesinin aşırı kilolu bireylerde zayıf bireylere oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu sebeple insanlarda gözlemlenen enerji harcanmasındaki dengesizlik ve buna bağlı oluşan metabolik bozukluklar, obezitenin yüksek leptin seviyesi ile ilişkisini ortaya koymaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yağ dokudan salgılanan leptin, adiponektin ve omentin gibi uyarıcı faktörlerin çeşitli metabolik süreçlerde kritik roller üstlendiklerini ve insülin duyarlılığını artıran ve enerji dengesini düzenleyen mekanizmalar üzerinde etkileri bulunduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Leptin, Diyabet, Obezite, Adipokinler

Leptin and Role in Metabolic Regulation

ABSTRACT

Leptin is a 16 kDa molecular weight peptide hormone, that released from adipocytes composed of 167 amino acids. The most important physiological effect of leptin is increased basal metabolism while suppressing food consumption according to the balance between its free and protein-bound forms. Moreover, it plays an important role in growth, development, reproduction, balance in body temperature, neuroendocrine signaling, and regulating insulin resistance as a signaling factor. It has also functions on gastrointestinal functions, immune system, endocrine system, osteogenesis, hematopoiesis and angiogenesis. It is known that circulating leptin level is higher in obese individuals than in weaker individuals. For this reason, occurred metabolic disorders as a result of imbalance of energy expenditure in humans indicates there is a relation between obesity and high leptin levels. Recent research reports show that stimulating factors, which are released from adipose tissue including leptin, adiponectin and omentin, play crucial roles on various metabolic processes and they have also functions on mechanisms increasing regulates energy balance and insulin sensitivity.

Key Words: Leptin, Diabetes, Obesity, Adipokines

GİRİŞ

Leptinin Tanımı

Yağ doku, % 95'i yağ damlacıklarından oluşan, vücut yerleşimine göre gen ifadelerinde farklılıklar gösterebilen,

polipeptidik sitokinler ve hormon benzeri moleküller salgılama yeteneğine sahip olan adiposit hücrelerden oluşmuştur (1). 1994 yılında Zhang ve ark. tarafından keşfedilen leptin, adipositlerden salınan 16 kDa molekül ağırlığında ve 167 aminoasitten meydana gelen vücuttaki

DOI: 10.25048/tjdo.2018.24

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Volkan KELEŞ

Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0(543) 857 71 76 • E-posta: volkankeles@outlook.com

Geliş tarihi / Received : 08.12.2017

Revizyon tarihi / Revision : 26.12.2017

Kabul tarihi / Accepted : 08.01.2018

<http://turkjod.beun.edu.tr>

enerji dengesini düzenleyen protein yapısında bir hormon olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolundaki *ob* geni (*Lep^{ob}*) tarafından kodlanmaktadır. Leptin ilk olarak farelerdeki *Lep^{ob}* allelinde anlık gelişen bir mutasyon sonucu oluşmuş hiperfajiyle ve bu genin homozigot olduğu durumlarda (*Lep^{ob/ob}*) gelişen obeziteyle ilişkilendirilmiştir (2). Daha sonra yapılan çalışmalarda leptinin, adipositlerden uyarıcı bir faktör olarak salınıp hipotalamusla etkileşerek merkezi sinir sistemi üzerinden immün sistem, endokrin sistem ve üreme sistemindeki başta enerji dengesi olmak üzere birçok metabolik süreci düzenleyen bir antiobezite faktörü olduğu anlaşılmıştır (3).

Leptinin Yapısı

Yapılan analizler sonucu leptinin 4'lü sarmal yapıya sahip olduğu tespit edilmiş ve yapısal olarak helikal sitokin ailesi üyelerine benzediği için sitokin olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca leptin molekülünün sahip olduğu disülfit bağlarının fonksiyonunda önemli bir yeri olduğu belirlenmiştir (4). Aynı zamanda leptin, sitokin ailesinden olan interlökin 6 (IL-6), interlökin 12 (IL-12), interlökin 15 (IL-15), prolaktin, granülosit koloni-düzenleyici faktör ve büyüme hormonu ile yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Leptin reseptörleri de IL-6 ile benzerlik göstermektedir (3). Leptinin tüm reseptör tipleri *Lepr* geni tarafından kodlanmaktadır, fakat translasyonda kullanılan alternatif mRNA'lar ve proteolitik süreçler sonucu farklı uzunluklardaki sitoplazmik domainlere bağlı bir şekilde OBRa, OBRb, OBRc, OBRd, OBRe ve OBRf olmak üzere 6 formda bulunurlar. Bu reseptörler sınıf 1 sitokin reseptör ailesi üyesidirler (5). İnsanlarda hücre dışında Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser amino asit dizisini içerirken, sitoplazmik alanda janus kinaz ailesi (JAK) ve transkripsiyonun sinyal iletilicileri ve aktivatörleri (STAT) etkileşimi gösteren bölgelere sahiptirler. Uzun reseptörler (OBRb) hipotalamusta hücre içi sinyal iletiminde görev alırken, kısa reseptörler (OBRa) hücre içi sinyal iletimi için gerekli segmentlere sahip olmadığından sinyal taşınmasında görev almaz. Fakat son yapılan çalışmalarda beyin kapillerinde ve plexus koroideus'da OBRa'nın bol miktarda bulunduğu tespit edilmiş ve leptinin merkezi sinir sistemine geçişinde önemli görevleri olabileceği ileri sürülmüştür. Bunun yanında diğer dokulara göre daha çok akciğer ve böbrekte bulunmaktadır. OBRb'nin hücre dışındaki kısmı, iki adet sitokin-benzeri bağlanma bölgelerine sahip sitokin reseptörü, Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser (WSXWS) ve fibronektin tip 3 bölgelerinden oluşur ve 816 aminoasit uzunluğundadır. Leptin hedef hücredeki reseptörüne bağlandıktan sonra OBRb-ilişkili Janus ailesi tirozin kinaz 2 (JAK2) ile fosforilasyona uğrayarak aktive olur ve aktif olan tirozin, reseptörün sitoplazmik kısmını fosforile eder. Sitoplazmik alanda membrana en uzak noktadaki fosforilenmiş olan tirozinlerin dördüncüsü (Tyr-1138) sitoplazmik adaptörler

gibi işlev göstererek transkripsiyon faktörlerini (STAT3) aktive eder. Daha sonra STAT3 nükleusa taşınarak JUN ve FOS geni tarafından kodlanan proteinleri ve sitokin sinyallerini baskılayıcı 3 (SOCS3) proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırır. SOCS3, fosforilenmiş tirozinlere bağlanarak leptin sinyalinin inhibisyonunu sağlayan bir geri bildirim faktörü olarak etki gösterir. SRC homolog 2 içeren fosfataz 2, Tyr985 ve Tyr974 ile etkileşir ve adaptör protein olarak fonksiyon gösteren büyüme faktörü reseptörü-bağlı protein 2 aracılığıyla hücre dışı sinyal-düzenleyici kinaz 1/2 (ERK1/2) ve p38 mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolaklarını aktive eder. Sonuç olarak FOS ve JUN proteinlerinin ekspresyonlarını indükler. Leptin bağlandıktan sonra JAK2, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonundan sorumlu olan insülin reseptör substrat 1/2 (IRS1/2) proteinlerinin fosforilasyonunu indükler ve endoplazmik retikulumun yüzeyinde bulunan fosfotirozin fosfataz 1B, JAK2'yi defosforilize ederek OBRb sinyalinin negatif regülasyonunu sağlar.

Leptinin Salınımı

Vücuttaki lipid depoları arttıkça adipositlerdeki leptin salgısı da buna bağlı olarak artmaktadır. Yağ depolarının azaldığı durumlarda ise leptin tekrar akut bir cevap olarak salınmaya hazır bir biçimde veziküllerde depolanmaktadır. Bu yüzden dolaşımdaki leptin seviyesi ilk olarak yağ depolarındaki leptini kodlayan mRNA transkripsiyonuna ve translasyonuna bağlıdır ve adipoz dokudaki değişiklikler kandaki leptin seviyesinin değişmesini direkt olarak etkilemektedir (4). Beyaz adipositlerden salınan leptinin daha sonra yapılan çalışmalarda kalp, iskelet kası, mide, karaciğer, ovaryum, testisler ve bağırsakta leptin reseptörlerinin varlığının tespit edilmesiyle bu dokulardan da salgılandığı anlaşılmıştır. Salgılanan leptinin sistemden uzaklaştırılması ise böbrekler ve karaciğer üzerinden olmaktadır (6). Dolaşımdaki leptin miktarı başta yağ dokudaki enerji depoları olmakla birlikte hormonal dengeye, vücuttaki yağ oranına, deri kalınlığına ve cinsiyete göre de farklılık göstermektedir (7). Kanda serbest veya proteine bağlı halde bulunmaktadır. Serbest hali işlev gösteren formudur. Serbest olmayan formunun yapısındaki bağlayıcı proteinler leptinin aktivitesini ve yarılanma ömrünü belirlemektedir (8). Leptin salındıktan sonra periferik ve santral etkilere sahiptir. Santral etkilerinde hipotalamusu uyararak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) hormonlarının salınımını, kemik büyümesini, iştahı ve otonomik sinir sistemi çıkışlarını düzenlemektedir. Periferik olarak ise bazal metabolizmayı hızlandırır, üreme fonksiyonlarını, hematopoezi, pankreatik-β hücre fonksiyonlarını ve insülin sekresyonunu düzenler, T-hücrelerin timik jenerasyonunu ve lenf nodüllerindeki yardımcı T hücrelerin (TH1) farklılaşmasını etkiler ve endotenyal hücreler için pro-anjijenik etki göstermektedir (9).

Leptinin Metabolik ve Fizyolojik Etkileri

Kandaki leptin bir sinyal molekülü olarak görev almaktadır (9). Serbest ve proteine bağlı formları arasındaki dengeye göre gıda alımını baskılayarak, metabolizma hızını artırmaktadır. Bunun yanında büyüme ve gelişmeyi, üremeyi, vücut ısısındaki dengeyi düzenler ve nöroendokrin sinyal oluşumunu ve insülin direncini de önemli ölçüde etkilemektedir (6). Ayrıca gastrointestinal fonksiyonlar, immün sistem, endokrin sistem, osteogenesis, hematopoez ve anjiogenez üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (10).

Leptinin karbonhidrat mekanizmasındaki etkileri dokudan dokuya farklılık göstermektedir. Örneğin kahverengi yağ dokuda glukoz alımını ve harcanmasını artırırken beyaz yağ dokuda glukoz taşıyıcılarını baskılayarak glukoz alımını azaltmaktadır. Karaciğer dokularında insülin direncini azaltarak glikojen sentezini uyarmaktadır (2). Kasta ise glikojen sentezini düşürerek yağ asidi oksidasyonunu artırmaktadır (10).

Leptin lipit metabolizması üzerinde adipositlerdeki lipit sentezini ve taşınmasını düzenlemektedir. Yağ asidi sentezinde görev alan regülatör enzimlerin aktivitelerini inhibe ederek yağ asidi alımını ve oksidasyonunu artırmaktadır. Genel olarak dokulardaki oksijen kullanımını artırarak enerji kaynağı olarak yağların kullanımını indüklemektedir. Ayrıca iskelet kası, karaciğer ve pankreasta hücre içi lipit düzeyini düşürerek vücuttaki lipit dengesini sağlamaktadır (11).

Leptin, kemik iliğindeki adipositlerin osteoblastlara farklılaşmasını indükleyerek kemik oluşumunu ve hematopoezi üzerinde düzenleyici bir role sahiptir (6). Yapılan çalışmalarda obez kişilerde yüksek leptin düzeyinin kemik oluşumunu yoğunlaştırdığı fakat aynı zamanda hipotalamusla etkileşerek kemik oluşumunu negatif yönde etkileyebileceği de tespit edilmiştir (10). Kemik iliğindeki adipositlerden salınan leptin, hematopoezde rol alan hücreler, embriyonik gelişimdeki hücreler ve anjiogenezde görev alan hücreler için indükleyici bir faktör olarak görev almaktadır. Bu üç hücre tipinde de leptin reseptörlerinin olduğu tespit edilmiştir (9).

Dolaşımdaki leptin eritrositlerin eritropoetinlerle olan ilgisini güçlendirerek makrofajların fagositik aktivitelerini artırmakta ve sitokinlerin salınmasını uyararak bakteri ve virüse karşı verilen immün cevabı indüklemektedir (10). Ayrıca yara iyileşmesinde ve lenfosit sentezinde de düzenleyici etkisi olduğu tespit edilmiştir (7).

Leptinin endokrin ve nöroendokrin sistemler üzerinde de düzenleyici olarak görev yaptığı bilinmektedir. Nöroendokrin ve immün sistemin çift yönlü bir şekilde birbirleriyle iletişimini sağlayan temel yapılardan bir tanesi HPA aksıdır. Stres halinde ve enflamasyondaki immün cevabın kontrolünde HPA aksından salınan hormonlar (CRH-kortikotropin-salgılatıcı-hormon, ACTH- adrenokortikotropik

hormon ve glukokortikoidler) görev almaktadır. Akut faz reaktanları (interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktörü ve leptin) HPA hormonlarının salınımını regüle etmektedir (10). Ayrıca açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarında leptin eksikliği görülmektedir. Bu aktivitelerinin çoğunu merkezi sinir sistemindeki reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (9).

Leptinin kandaki seviyesi total yağ miktarıyla ilişkilidir. Kronik insülin yüksekliği, proklaktin ve enflamasyon (interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü) gibi faktörler leptin sentezini artırırken, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, tümör nekroz faktörü (TNF- α), katekolaminler ve soğuğa maruz kalma gibi faktörler dolaşımdaki leptin seviyesini düşürmektedir (2). Ayrıca testosteron hormonu da kandaki leptini baskılamaktadır. Buna bağlı olarak kadınlardaki yağ ve leptin hormonu miktarı erkeklere göre daha fazladır. Büyüme hormonu eksikliğinde görülen total yağ oranı artışı vücuttaki leptin miktarının artmasıyla da doğru orantılıdır (6).

Leptinin iştah azaltıcı etkisi mediobazal hipotalamustaki reseptörünün aktive olmasıyla gerçekleşir. Aktive olan OBRb, buradaki proopiomelanokortin (POMC) nöronlarını uyararak α -melanosit-düzenleyici hormonun (α MSH) seviyesini artırır. Artan α MSH seviyesi güçlü bir anoreksi (iştahsızlık) sinyal oluşturur ve nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilgili nöropeptid (AgRP) salgılayan nöronları baskılayarak buradan salınan oreksijenik (iştah artırıcı) nöropeptidlerin salınımını inhibe eder. Leptin eksikliğinde ise NPY ve AgRP gibi oreksijenik hormonların hipotalamus seviyesi artarken, POMC kaynaklı anoreksi nöropeptidler baskılanır ve gıda alımında artış görülmektedir (3). Leptin iştah azaltıcı etkisini benzer bir mekanizmayla CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) salınımını uyararak da göstermektedir. (5).

Leptin ve Obezite

Obezite, çocuklar ve yetişkinlerdeki artan prevalansı ile diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon olmak üzere birçok tehlikeli hastalıkları içeren komplikasyonlara sebep olması nedeniyle halk sağlığını tehdit eden büyük bir problem olarak tanımlanmıştır (11). Obezite, genetik yatkınlık, tek gen mutasyonları ve çevresel faktörler arasındaki ilişkinin sonucuyla oluşan kompleks bir hastalıktır. Ancak bu gen ve gen-çevre arasındaki ilişkiler hâlâ belirsizdir (12). Obeziteden sorumlu *ob* geninin hormonal bir ürünü olan leptinin metabolik yolağındaki bozukluklar obeziteye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda leptin veya leptin reseptörlerinin mutant genlerini taşıyan bireylerde büyüme hormonu eksikliği gözlenmiştir (11).

Hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, bozuk insülin sekresyonu gibi hastalıklara yol açan metabolik

bir hastalık olmakla beraber yüksek diyabet, arteroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla da yakından ilişkilidir. Bunların yanı sıra obezite, uyku apnesi, osteoartrit, safra taşı ve belli kanser tiplerini tetikleyen bir hastalıktır. Klinik ve fizyolojik açıdan obezite çok heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir (11).

Birçok metabolik bozuklukla ilişkisi olan obezitenin insülin direnciyle olan ilişkisi, hastalığın moleküler mekanizmalarının anlaşılması açısından büyük bir önem taşımaktadır. Vücuttaki glukoz dengesi, insülin ve glukagonun dışında besin alımında da rol oynayan büyüme hormonu, amilin ve leptin tarafından multifonksiyonel mekanizmalarla düzenlenmektedir (8). Yiğitbaşı T. ve ark.'nın yaptığı çalışmada kilolu ve obez hastalardaki leptin seviyesinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve bu ters orantının leptin reseptörlerinde oluşan bozuklukla ya da leptin salgılayan adipositlerdeki insülin direnci ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada leptin seviyesinin, obezitede görülen insülin direncinin ilişkisi de araştırılmıştır. İnsülin direnci pozitif obez grup ile insülin direnci negatif obez gruptaki leptin seviyeleri karşılaştırılmış ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Buna bağlı olarak leptinin vücut kitle indeksiyle ilişkili olmasına karşın insülin direnciyle direkt olarak ilişkisinin olmadığı ortaya konulmuştur.

Koçak ve ark tarafından çalışmada obeziteye neden olan çevresel faktörlerin yanı sıra insülin direncinin leptin, interlökin 6, fibrinojen ve yüksek duyarlı C-reaktif proteinler ile olan ilişkisi incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda obezitede belirleyici bir kriter olan vücut kitle indeksi ile obeziteye bağlı komplikasyonlardan olan hipertansiyon arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca leptin, interlökin 6, insülin ve fibrinojen seviyeleri obez bireylerde ve bel çevresindeki yağ oranı fazla olan bireylerde obez olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunlardan farklı olarak evli olan bireylerde ve eğitim düzeyi düşük olanlarda obez olma oranı diğer bireylere göre daha fazla olarak tespit edilmiştir.

Obez bireylerde salgılanan leptin seviyesinin zayıf bireylere göre daha yüksek olmasının sebebi leptinin obezlerde kan beyin bariyerini aşamaması veya leptin reseptörlerine karşı gelişen bir dirençten kaynaklanmaktadır. Bu yüzden obezitede gözlemlenen enerji harcanmasındaki dengesizlik ve bu etkiyle kendini gösteren metabolik bozukluklar, obezitenin yüksek leptin seviyesi ile ilişkisini ortaya koymaktadır (2). Obez kişilerde karakteristik olarak leptin reseptörlerinde bozukluk sonucu leptin direnci gelişmiştir. Bu yüzden obez bireylerdeki leptin seviyesi beklenilen tersine normal bireylerdekine göre daha fazladır fakat aktivite gösteremez (12). Yapılan çalışmalarda kilo kaybının leptin seviyesini azaltırken, kilo kaybının durmasının leptin seviyesini artırdığı tespit edilmiştir (10).

Obezitenin moleküler mekanizmalarını anlamak için yapılan çalışmalar arasında genom taramaları ve aday gen çalışmaları kritik bir rol oynamaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar santal sinir sistemi üzerinden gıda alımının kontrolü, glukoz dengesi ve dokulardaki insülin direnci, lipid depolarının taşınması, harcanması ve depolanması, lipid oksidasyonu ve enerji dengesi gibi moleküler mekanizmaları aydınlatmaktadır (11).

Rosebaum ve Leibel tarafından obez fareler üzerinde yapılan çalışmada ise leptin ve reseptörlerinde gerçekleşen mutasyonların sırasıyla leptin eksikliği ve leptin sinyal iletiminin bozulmasına yol açtığı öne sürülmektedir. Bu mutasyonlarla meydana gelen immün sistem zayıflığı, hiperfaji, kısa boy, santral sistemde bozukluk gibi metabolik dengesizlikler vücutta gıda alımını artırıp ve enerji harcanmasının azaltarak erken gelişen obeziteye neden olmaktadır.

Erken obezitede görülen leptin seviyesindeki artış gıda alımını azaltıp enerji harcanmasını artırarak hücrelerdeki inflamatuvar yanıtı indüklemekte ve oksijen tüketimini artırmaktadır (15). Mitokondride gerçekleşen oksijenli solunum gibi metabolik süreçlerle ortaya çıkan reaktif oksijen türevleri, hücreler arasındaki haberleşmede ve sinyal iletiminde görev alarak patojeniteye karşı bir savunma mekanizması oluşturmaktadır (16). Vücutta leptin seviyesinin artmasıyla ortaya çıkan oksijen tüketimindeki ve inflamatuvar yanıtlardaki artış mitokondride gerçekleşen metabolik süreçler sonucunda yan ürün olarak üretilen reaktif oksijen türlerinin de artması anlamına gelmektedir (17). Hücredeki süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz gibi antioksidan enzimlerin seviyelerindeki dengesizlikler reaktif oksijen türlerinin protein, nükleik asit ve lipidlerle etkileşime girerek oksidatif stres oluşturmaya sebep olmaktadır (15,16, 17). Obeziteyle yakından ilişkilendirilen antioksidan enzimlerden paraoksonazlar daha çok böbrekler ve karaciğerde sentezlenerek plazmadaki lipoproteinlerin oksidasyonlarını inhibe ederler (15). Sonuç olarak lipoproteinlerin oksidatif hasara karşı korunması arteriyel hücrelerdeki inflamatuvar yanıtı baskılayarak etki gösterir (17). Obeziteyle ilişkilendirilen diğer bir antioksidan enzim ise peroksiredoksinlerdir. Bu enzimler hücrelerdeki hidrojen peroksitleri temizleyerek hücre çoğalmasını, sinyalleşmeyi ve apoptozisi stimüle ederler (15).

Protein, lipid ve DNA gibi temel moleküller üzerinde meydana gelen oksidatif hasar ve reaktif oksijen türleri ile antioksidan enzimler arasındaki dengesizlik, vücutta enerji harcanmasını ve leptin, interlökin 6, interlökin 1 gibi sitokinlerin ve T lenfositlerin salınımını aşırı bir şekilde artırmaktadır (16, 17, 18). Bunun sonucunda yaşlanma, kardiyovasküler bozukluklar, kanser türleri, obezite ve diyabet gibi hastalıklar ortaya çıkmaktadır (15).

Leptin ve Diyabet

İnsülin, glikoz dengesinde kritik görevler alan ve vücuttaki enerji dengesini düzenleyen bir hormondur (8). Leptin ile yapılan çalışmalarda daha çok insülin ile ilişkisine odaklanılmasının sebebi plazmadaki artmış insülin seviyesinin leptin seviyesi ile pozitif bir korelasyon göstermesi ve buna bağlı olarak leptinin vücuttaki etkisini artırmasıdır (9). Tip 2 Diabetes mellitus (Tip 2 DM - insüline bağlı olmayan diyabet) hastalarında yapılan bir çalışmada hastaya insülin verilmiş ve leptin seviyesinin akut olarak olmasa da uzun bir süre sonra arttığı ortaya konulmuştur (19). Bunun sebebinin de dışarıdan ilave olarak alınan insülinin yağ dokuyu besleyerek adipositlerdeki uyarıcı bir faktör olan leptinin sentezini artırması olarak düşünülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada ise aynı vücut kitle indeksine sahip tip 2 DM hastalar ile diyabetik olmayan bireylerdeki leptin seviyelerinin istatistiksel olarak farklı bulunmadığı tespit edilmiştir (20). Obezite ve diyabet gibi hastalıkların neden olduğu komplikasyonların moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında ve tedavisinde insülin direnci kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci pozitif olan hastalarda insülin duyarlılığını artıran tedavilerle insülin seviyelerinin normale dönmesi sağlanmış fakat leptin seviyelerinde bir azalma belirlenmemiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda plazma leptin seviyesinin direkt olarak insülin ile alakalı olmadığını diğer çalışmalarda da belirlendiği gibi vücuttaki yağ oranı ile ilgili olduğu belirtilmiştir (8).

İnsülinin vücuttaki leptin sekresyonunu dolaylı yoldan artırmasına karşın yüksek leptin seviyeleri insülin sekresyonunu baskılamaktadır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), leptinin insüline olan antagonistik etkisini önlemektedir. Fakat kandaki yüksek leptin seviyesi, pankreas B hücrelerindeki GLP-1 ile etkileşerek proinsülin mRNA sentezini baskılamaktadır. Bu etki normal kemirgenlerde insülin sentezini yaklaşık olarak %20 oranında inhibe etmektedir (8).

SONUÇ

Leptin merkezi sistem üzerinden sadece vücut ağırlığını ve beslenmeyi kontrol eden bir anti obezite faktörü değil aynı zamanda osteogenesis, hematopoez, anjiogenez ve glukoz dengesinin düzenlenmesinde, immün sistem ve gastrointestinal sistemde kritik roller üstlenerek tüm vücutta etkili olan bir hormondur. Yapılan çalışmalarda yağ dokudan salgılanan leptin, adiponektin, omentin, TNF- α ve interlökin-6 gibi uyarıcı faktörlerin çeşitli metabolik süreçlerde önemli roller üstlendiği anlaşılmıştır. Özellikle insülin duyarlılığını artıran ve enerji dengesini düzenleyen leptin, adiponektin ve omentin gibi adipokinler tek başlarına veya diğer ilaçlar ile birlikte obezite, diyabet ve bunların neden olduğu komplikasyonların tedavisi

için kullanılacakları ileri sürülmektedir. Leptin ve buna benzer sinyal moleküllerinin etki mekanizmalarının aydınlatılması aynı zamanda bu moleküllerin sebep olduğu multifonksiyonel hastalıkların genetik temellerinin araştırılması açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla mevcut çalışmaların dışında benzer çalışmaların yaygınlaşmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Irigaray P, et al. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2007;61(10):665-678.
2. Özen ŞV, Özen G. Leptin hormone: Relationship with exercise and obesity. *Sport Sciences*. 2011;6(2):114-127.
3. Aslan K, ve ark. Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(2):113-118.
4. Martin GM Jr, Megan GY. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Chapter 152; 2013:1129-1133.
5. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(5):371-379.
6. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006;33(4):259-267.
7. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;29:35-40.
8. Yiğitbaşı T, ve ark. Obez hastalarda büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid-1 seviyeleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2010;35(3):177- 182.
9. Gültürk S, İmir G. Leptin ve nöroendokrin düzenleme. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;7(3):49-54.
10. Comba A, et al. Leptin ve metabolik etkileri. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2014;25(3):87-91.
11. Trinh I, Boulianne GL. Modeling obesity and its associated disorders in *Drosophila*. *American Physiological Society*. 2013;28(2):117-124.
12. Semerci CN. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004;46 (4): 353-359.
13. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: Relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics*. 1998;101(2):525-539.
14. Koçak A, ve ark. Obezitede insülin direnci ile leptin, interlökin-6, hs-CRP ve fibrinojen ilişkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2014;39(3):373-382.
15. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2015;5(3):197-203.
16. Buyukguzel E. Protein oksidasyonunun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*. 2013;3(1):40-51.
17. Wong-ekkabut J, et al. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: A molecular dynamics study. *Biophysical Journal*. 2007;93(12):4225-4236.

18. Aktaş G, ve ark. Yeni adipokinler: Leptin, adiponektin ve omentin. *Abant Medical Journal*. 2013;2(1):56-62.
19. Kolarczynski JW, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro (abstract). *Diabetes*. 1996;45(5):699-701.
20. Lönnqvist F, et al. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *International Journal of Obesity*. 1997;21(4):255-260.