

Leptin ve Metabolik Etkileri

Arzu COMBA¹ Handan MERT¹ Bahat COMBA²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Van, Türkiye

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 21.05.2014

Kabul Tarihi: 05.06.2014

ÖZET

Leptin, son zamanlarda keşfedilen ve önemi giderek artan metabolik bir hormondur. Leptinin esas salınım yeri ve etkisi yağ dokusu olarak bilinse de, yapılan son çalışmalar leptinin ve leptin reseptörlerinin vücudun diğer organlarında da üretildiğini kanıtlamaktadır. Leptin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda bulunan reseptörlerle etkileşerek göstermektedir. Bu derlemede, leptinin yapısı, salgılanması, karbonhidrat ve lipit metabolizmasına, kilo artışına etkisi değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Leptin, Metabolizma, Kilo artışı, Karbonhidrat, Lipid

Leptin and Metabolic Effects

SUMMARY

Leptin; a metabolic hormone was recently discovered and has increased importance in the metabolism. Although the location of secretion and the target of leptin was known as adipose tissue, recent studies have shown that other part of body could also produce leptin and its receptor. Many metabolic effects of leptin could be done by the interacting receptors in central nervous system and peripheral tissues. In this review, the structure, secretion of leptin its effect on the carbohydrate and lipid metabolism and weight gain was evaluated.

Key Words

Leptin, Metabolism, Weight gain, Carbohydrate, Lipid

GİRİŞ

İlk kez 1994 yılında keşfedilen Leptin, obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürününe verilen addır (Zhang ve ark. 1994). Leptin; 16 kilodalton moleküler ağırlıkta, tek zincirli ve polipeptid yapıya sahip bir hormondur (Christos ve Mantzoros 1999; Meier ve Gressner 2004).

Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türeyen leptin, esas olarak beyaz adipoz dokuda, çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda üretilir ve 21 amino asitlik sinyal peptidin molekülünden ayrılmasından sonra kan dolaşımına salınır (Auwerx ve Staels 1998; Barb ve ark. 2001).

İlk olarak doygunluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptin hormonunun, daha sonra adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite faktörü olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark. 1994).

Leptinin yapısı

Leptin hormonunun yapısı sitokinlere benzemektedir. IL-6 reseptör ailesinin bir üyesi olan gp130 ve leptin reseptörü arasındaki yapısal benzerlik temel alınarak bir sitokin olarak sınıflandırılmıştır. NMR (nükleer manyetik rezonans) incelemeleri leptinin 4'lü sarmal bir yapıya sahip olduğunu gösterir. İnsan leptin proteininin bir mutant formunun (E-100) kristal yapı analizi ile leptinin 4'lü heliks yapıda olduğu onaylanmış ve uzun zincirli sitokin ailesi ile benzerliği de ispatlanmıştır. Leptin, iki uzun çapraz bağla bağlanmış dört antiparalel heliks ve sola dönüşlü helikste yer alan kısa bir ilmek (loop) içermektedir. Buna ek olarak NMR ve kristal yapı analizleri

leptinin tek bir disülfid bağına sahip olduğu ve bu disülfid bağının leptinin fonksiyonu için önem taşımaktadır (Houseknecht ve Portocarrero 1998; Prolo ve ark. 1998).

Leptinin salgılanması

Leptinin beyaz adipoz dokuda ve çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda üretilmesinin yanında (Guerre-Millo 2002), karaciğer, mide, meme dokusu, kemik iliği, barsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusu ve plasentadan da salınır (Ahima ve ark. 1996; Moran ve Phillip, 2003; Meier ve Gressner 2004).

Kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunan leptin aktivitesinden serbest formu sorumludur. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük bir kısmı serbest formdadır (Brabant ve ark. 2000; Meier ve Gressner 2004).

Leptinin rodentlerde yaklaşık 85, 176 ve 240 kDa'luk olmak üzere 3, insanlarda yaklaşık 176 ve 240 kDa'luk olmak üzere 2 serum makromolekülüne bağlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca 80 ya da 100 kDa moleküler ağırlıkta bağlayıcı proteinler de bulunmuştur. Bağlayıcı proteinler muhtemelen leptin reseptörlerinin eriyebilir formlarıdır. Leptin bağlayıcı protein, leptinin yarı ömrünü ve biyolojik aktivitesini düzenler (Houseknecht ve Portocarrero 1998; Fruhbeck ve ark. 1998).

Leptinin yarı ömrü; insanlarda yaklaşık 25 dakika (Klein ve ark. 1996), sıçanda 3-10 dakika arası (Vila ve ark. 1998), farelerde ise 1-3 saat arasındadır (Harris ve ark. 1997). Leptin büyük ölçüde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi diğer iç organlar tarafından atılır (Zeng ve ark. 1997).

Leptinin plazma konsantrasyonu sabit olmamakla birlikte

sirkadian varyasyon göstermektedir. Leptinin günün farklı zamanlarındaki miktarını belirlemek için yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermiştir. Yapılan bir çalışmada, (Van Aggel-Leijssen ve ark. 1999) leptin seviyelerinin öğleden sonra yükselmeye başladığı ve gece yarısından sonra pik yapıp gün doğumuna doğru en alt seviyelere indiği bildirilirken, başka bir çalışmada (Boden ve ark. 1996) ise, gece en yüksek, gece yarısı ile sabah erken saatleri arasında pik, öğleden sonra ise en düşük seviyelere inmekte olduğu bildirilmiştir.

Leptinin gece uykusu sırasında iştah azaltıcı etkisi olduğu (Kirel ve Doğruel 1998), geceleyin artmasının gün boyunca devam eden gıda alımı ve hiperinsülinemi etkisi ile olabileceği belirtilmektedir (Goumenou ve ark. 2002).

Leptinin genel metabolik etkileri

Leptin, metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) bulunan reseptörlerle etkileşerek gösterir (Goumenou ve ark. 2002; Houseknecht ve ark. 1998). Asıl etki alanı hipotalamus olan leptin reseptörleri; iştah, üreme ve büyümenin kontrolü ile ilişkili hipotalamik alan içindedir (Yu ve ark. 1997; Jin ve ark. 1999).

Yağ hücresi kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanan leptin, bu faktörün, reseptörüyle etkileştikten sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolü gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli rol oynadığı görülmüştür. Kardiovasküler ve üriner sistemin çalışmasına katılan leptin, homeostazisin sürdürülmesinde önemli fonksiyonunun olmasının yanı sıra, insanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-hipofizer fonksiyonların regülasyonunda ve insülin direncinde önemli görevler üstlenmektedir (Goumenou ve ark. 2002; Teker ve ark. 2002).

Leptin, gıda alımı, enerji harcanması, termogenezis, kardiovasküler, nöroendokrin; büyüme hormonu, tiroid ve adrenal sistem immün fonksiyonların düzenlenmesi üzerine hem merkezi hem de periferik olarak etki eder (Thong ve Graham 1999; Caprio ve ark. 2001; Teker ve ark. 2002; Dulloo ve ark. 2002). Bununla birlikte, reproduktif sistem (Chehab ve ark. 1996), hematopoez (Bennet ve ark. 1996), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (Pellemounter ve ark. 1995), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (Bado ve ark. 1998), anjiyogenez ve osteogenezis (Iwaniec ve ark. 1998), karbonhidrat-yağ depolanması ve metabolizmasında da (Comba 2014) önemli metabolik rolünün olduğu bildirilir.

Leptin immün fonksiyonun düzenlenmesi ile de ilgilidir (Barb ve ark. 2001). Leptinin lökosit sentezi üzerine stimüle edici etkisinin yanı sıra, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositlik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır (Hekimoğlu 2006).

Leptin düzeyini belirleyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, total yağ dokusu kitlesi, deri kalınlığı ve yaşa bağlı olarak kadınlardaki leptin düzeyi erkeklerden daha fazladır (Schwartz ve Seeley 1997). Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksek olmasının yanında erkeklerde de

testosteronun leptin seviyesini baskılaması bu durumda rol oynayan bir faktördür (Himms-Hagen 1999).

Leptinin aşırı yağ deposunun bir düzenleyicisi olması dışında kötü beslenmeye karşı hayvanların adaptasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilir (Cha ve Jones 1998). Yetersiz beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduksiyonda kesilme, tiroid aktivitesi, enerji harcanmasında ve protein sentezinde azalma görülür (Chelikani ve ark. 2004).

Leptinin karbonhidrat metabolizmasına etkisi

İnsanlarda yapılan in vivo çalışmalarda insülinin leptin konsantrasyonunun yükselmesinde akut etkisinin olmadığı, (Pratley ve ark. 1997; Schoeller ve ark. 1997) sadece kronik olarak yüksek insülin seviyelerinin leptin konsantrasyonunu belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir (D'Adamo ve ark. 1998).

In vivo olarak kronik leptin uygulaması, insülin duyarlılığını artırmakla beraber (Kamohara ve ark. 1997), in vitro olarak iskelet kası ya da adipositlerin leptine maruz kalması, insülinin varlığında ya da yokluğunda, glukoz transportunu kesinlikle etkilememiştir (Zierath ve ark. 1998).

Yapılan başka bir çalışmada (Houseknecht ve ark. 1998), glukokortikoidlerin ve hiperinsülineminin leptin salınımını arttırdığı, adrenerjik stimülasyonun ise leptin salınımını azalttığı bildirilmiştir.

Leptinin glukoz ve oksijen kullanımı üzerine yapılan çalışmalarda (Wang ve ark. 1999b) kahverengi adipoz dokuda ve kasta enerji tüketiminde artış ve beyaz adipoz dokuda enerji depolanmasında düşüşle sonuçlanan farklı spesifik etkilere sahip olmaktadır. Leptinin kronik periferik enjeksiyonu ile kahverengi adipoz dokuda glukoz taşıyıcısı GLUT4'ün düzeylerini ve glukoz kullanımını artırdığı, fakat beyaz adipoz dokuda GLUT4 düzeyini ve glukoz alınımını düşürdüğü görülmüştür. Bu uygulama ayrıca karaciğer dokusunun insüline duyarlılığını ve dolayısıyla insülinle uyarılan glikojen sentezini artırmaktadır. Kasta, leptin glikojen sentezini düşürmekte, yağ asidi oksidasyonunu artırmakta ve yağ asidinin trigliseritler haline çevrilmelerini azaltmaktadır (Muoio ve ark. 1997).

Laboratuvar hayvanlarına leptin enjekte edildiği zaman glukoz homeostazisini iyileştirmektedir (Fruhbeck ve ark. 1998). Farelere (ob/ob) günlük enjeksiyonlarla leptin verildiğinde enerji harcamasının arttığı, gıda alımının azaldığı ve buna bağlı olarak hayvanlarda belirgin bir kilo kaybının gözlemlendiği, glukoz intoleransının yok olarak diyabetin düzeldiği bildirilmektedir (Kim 1996).

Çeşitli dokularda lipid birikimini tersine çeviren leptinin S hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine yararlı etkiye sahip olduğu ve sonuçta glukoz homeostazisini iyileştirdiği ileri sürülmüştür (Muzumdar ve ark. 2003). Kamohara ve ark. (1997) da glukoz homeostazisinde iyileşmenin kısmen merkezi sinir sistemi aracılığıyla gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Açlık sırasında vücut ağırlığında çok az değişme olmasına rağmen serum leptininin glukoz ve insülin düzeyindeki azalmaya paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Serum glukoz ve insülin kontrol altına alındığında ise açlık sırasında leptin düzeylerinde değişiklik olmaması, leptinin vücut yağ dokusu kitlesi üzerine direkt olarak etki ettiğini ortaya koymuştur (Morton ve ark. 1999). Sağlıklı ratlarda, leptinin i.v. (intra venöz) enjeksiyonu hipoglisemiye neden olmakta, glukagon cevabını artırmakta, fakat sempatektomili ratlara etki etmemektedir. Vagotomik ratlarda glukozla uyarılmış insülin düzeyleri leptin enjeksiyonundan sonra

düşmektedir, fakat sempatektomi cevabı elimine etmektedir (Mizuno ve ark. 1998).

Ruminantlarda yetersiz beslenme leptini azaltıp kortizolün artırarak yetersiz beslenmeye karşı metabolik adaptasyona yardımcı olur. Yeterli beslenmeye geçildiğinde insülin salgılanması stimüle olmakta ve mevcut yüksek kan kortizol düzeyleri leptin salgılanmasını stimüle etmektedir. Yüksek kan leptin düzeyine ulaşıldıktan sonra homeostatik dengeyi yeniden sağlamak üzere kan insülin ve kortizol düzeyleri normale döner. Bundan dolayı kortizol-insülin-leptin etkileşimleri ruminantlarda yetersiz beslenme ve tekrar normal beslenme sürecine adaptasyonda önemli bir rol oynar (Chilliard ve ark. 2000; Chilliard ve ark. 2001).

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, leptin uygulamasının kan glukoz ve insülin düzeylerini değiştirmesi, leptinin glukoz kullanımının regülasyonunda yer aldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, insülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünüldüğünde doyguluk hormonu olarak kabul edilebilir.

Leptinin lipit metabolizmasına etkisi

Leptin yağ hücresinden B-3 adrenerjik reseptör aracılığıyla salgılanır. Leptin üretimi subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusuna oranla daha fazladır. Obezlerde normale göre yaklaşık iki kat daha fazla leptin düzeyi ölçülür ve kan leptin miktarı vücut yağ kitlesiyle doğru orantılıdır. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır. Bu durum leptin salgılanmasının depolanmış yağ kütlesinden başka faktörlere bağlı olarak değiştiğini de açıklamaktadır (Clement 1999; Maffei ve ark. 1996).

Leptin sentezi ve salgılanmasının düzenlenmesi adiposit miktarı ile doğru orantılıdır. Leptin, vücut kitle indeksi ya da yağ yüzdesinden çok mutlak yağ kitlesi ile daha ilişkilidir. Dolaşımdaki leptin düzeylerinin direkt olarak adipoz dokudaki leptin mRNA miktarı ile ilgili olduğu bildirilmektedir (Bartness ve Bamshad 1998; Baile ve ark. 2000).

Leptin adipositlerde lipit sentezi ve mobilizasyonu üzerine direkt ve indirekt etkilere sahiptir. In-vitro olarak leptin, Zucker zayıf ratlarından elde edilen olgun beyaz adipositlerde lipolizisi hızlandırmıştır (Siegrist-Kaiser ve ark. 1997). Lipolitik geçitte başlıca düzenleyici enzim olan hormona duyarlı lipazın ekspresyonu, leptin verilmiş farelerdeki beyaz adipoz dokuda belirgin olarak artmıştır. Bunun direkt ya da indirekt bir etki olup olmadığı belirlenmemiştir. Ratlarda hiperleptinemi, denervasyon yapılmış yağ kısımlarından elde edilen lipitin tamamen eksilmesiyle sonuçlandığından, nöral mekanizma leptinle uyulmuş lipit mobilizasyonunda yer almamış gibi görünmemektedir (Siegrist-Kaiser ve ark. 1997; Wang ve ark. 1999a). Rasyonun total kalorisi ve doymamış yağ içeriği yükseldiğinde, plazma leptin düzeyi artmaktadır (Yıldız ve ark. 2003).

Leptin, yağ asitlerinin sentezi ve alımını da etkilemektedir. In-vitro olarak leptin, yağ asidi sentezinde başlıca hız sınırlayıcı enzim olan asetil-CoA karboksilazın ve yağ asidi biyosentezinde yer alan yağ asidi sentetazın ekspresyonunu inhibe etmektedir. Asetil-CoA karboksilazın inhibisyonu, karnitin açıl transferaz I'de ve mitokondrial beta oksidasyonun inhibitörü olan malonil-CoA'da azalmaya neden olur. Böylece yağ asidi alımı ve oksidasyonu da artmaktadır. Leptin ayrıca kahverengi adipoz dokuda lipoprotein lipazın ekspresyonunu da artırmaktadır, fakat beyaz adipoz dokudaki lipoprotein lipaz ekspresyonu üzerine etkisi ya yoktur ya da oldukça

azdır (Siegrist-Kaiser ve ark. 1997; Scarpace ve Matheny 1998).

Leptinin adipositlerde alışımlı dışında bir lipolizis şeklini indüklediği ileri sürülmektedir (Shimabukuro ve ark. 1997). Tipik olarak besin eksikliği ile indüklenmiş lipit mobilizasyonu sırasında, adipositlerden hem gliserol hem de serbest yağ asitleri salınımında bir artış olmaktadır. Serum FFA (serbest yağ asitleri) ve keton düzeyleri yükselmektedir. Bununla birlikte, leptin hem in vivo hem de in vitro olarak FFA salınımını artırmaksızın lipolizisi hızlandırmaktadır. Yağ asitlerinin artmış mitokondrial alımını ve metabolizmasıyla ilgili olarak artan lipoprotein lipaz ekspresyonu, leptinle tedavi esnasında plazma trigliserit ve FFA düzeylerinde artış olmamasının nedeni alabileceği düşünülmektedir. Beyaz adipoz dokudan mobilize edilen lipitin mitokondrial oksidasyon için kullanılabilmesi, kas ve kahverengi adipoz doku tarafından alındığı ve tekrar dönüştürüldüğü, böylece plazma trigliserit düzeylerinde yükselmenin önlenmesi ileri sürülmüştür (Wang ve ark. 1999a).

Leptin vücuttaki yağ miktarının sabit tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Leptin seviyesinin serum ve yağ dokusunda düşmesi, beyinde enerji açığı bulunduğu işaret etmektedir. Leptin iskelet kasları, karaciğer ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipit düzeyini insülinle etkileşerek düşürmektedir (Klaus 2004). Leptin yağ depolanmasının düzenlenmesini sağlamakla beraber hayvanların iyi beslenememe durumlarına adapte olmalarında da etkindir (Delavaud ve ark. 2002).

Büyüme, reproduksiyon gibi fizyolojik olayların lipogenezis veya lipolizis ile ilişkileri son yıllarda besi hayvanlarında yapılan önemli çalışma alanları içinde yer almaktadır. Bu olaylar metabolik hormonlardan geniş ölçüde etkilenmektedir. Bu hormonlar arasında önemli yeri olan insülin ve büyüme hormonunun yanı sıra leptinin de dikkate değer etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Leptinin vücut ağırlığı üzerine etkisi

Vücut ağırlığı, leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktördür (Fruhbeck ve ark. 1998; Comba 2014). Özellikle, yağ ve vücut kitle indeksine göre yağ dokusunun toplam kütlesi ve serum leptin düzeyleri arasında doğru orantı vardır. Yani vücut ağırlığının leptin tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. Vücut ağırlığı dengesinin hipotalamus ve perifer dokular arasındaki bir dizi etkileşime neden olan leptin aracılığı ile sağlandığı bildirilmektedir (Baile ve ark. 2000).

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına salındıktan sonra beyne taşınmaktadır. Metabolizmada temel olarak besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artışa sebep olmaktadır. Hayvanlarda doza bağlı olarak yapılan leptin tedavisinin besin alımına, iştaha ve vücut ağırlığında azalmaya, yağ depolarında kayba ve enerji metabolizmasında artmaya yol açmaktadır (Kirel ve Doğruel, 1998). Leptinin tüm bu metabolik etkileri santral yolla olmaktadır. Leptin hipotalamusun arkuat nükleusunda yiyecek alımı için bir stimulatör olan nöropeptid Y sentezini inhibe eder (Houseknecht ve ark. 1998).

Doğrudan periferik etkileri olmasına rağmen salgılanan leptin, etkisini temel olarak beyin içinde gösterir. Kısa leptin reseptörü aracılığı (Ob-Ra) ile kan-beyin bariyerinden (KBB) geçisini takiben, leptin uzun reseptör izoformuna (Ob-Rb) bağlanarak hipotalamik alana ulaşır. Spesifik bir sinyal akışını takiben leptin birçok oreksijenik (gıda alımını artıran) nöropeptidi inhibe eder, ayrıca birçok anoreksijenik (gıda alımını azaltan) peptidin

etkisini ise artırır. Bu şekilde besin alımı ve vücut ağırlığını azaltıcı etkisini oluşturur ve yağ oksidasyonunu, enerji sarfını artırır, yani vücut yağını azaltır (Baile ve ark. 2000; Jeanrenaud ve Jeanrenaud 2002).

Yağ depolarının azalışıyla birlikte leptin azalarak, iştahı ve beraberinde besin alımını artırır. Yani leptin düzeyinin düşmesi ile gıda alımını artarken, enerji harcanması azalır. Yağ depolarının artışı leptini arttırarak iştahı keser ve bu yolla besin alımını azalmış olur. Leptinin artışı negatif enerji dengesi ile sonuçlanırken, enerji harcanması besin alınmasını geçer. Kemiricilerde kanda leptinin yüksek değerleri, vücut yağının büyük miktarlarının göstergesidir. Gıda alınımının azalması ve enerji tüketimi artışı yoluyla vücut ağırlığı azalır, düşük leptin düzeyleri, küçük enerji stoklarının belirteçlerdir. Enerji harcanması azalarak gıda alımını artır (Friedman ve Halaas 1998; Karlsson 2000).

Vücut enerji dengesinin koordinasyonu hem akut (insülin, katekolaminler) ve kronik (homeoretik) sinyallere karşı yanıtı, hem de enerji alımı ve harcanmasının karmaşık düzenlenmesini içerir. Kronik sinyaller fizyolojik (gebelik) ve besinsel durumdaki (açlık) değişiklikler veya hastalıklara (örneğin; yangı, kaşeksi) karşı yanıt nedeniyle oluşan enerji talebinin bir etkisidir (Houseknecht ve Portocarrero 1998; Harris 1998).

Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile farelerde ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiş ve obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur (Montague ve ark. 1997). Leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir. Bu durumda leptin rezistansı adlı bir kavram oluşmuştur. Muhtemelen db/db farelerde leptin reseptör geninde oluşan mutasyon insanlarda saptanamamasına rağmen, obez insanlar da leptine dirençlidir. Halen leptinin obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Yüzlerce çalışmanın çok azında leptin mutasyonu sonucu gelişen obezite bulunmuştur (Hekimoğlu 2006).

Bugüne kadar elde edilen verilerle, hem Kan Beyin Bariyeri (KBB)'nde bulunan taşıyıcılardaki, hem de Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde yer alan reseptör düzeyindeki bozuklukların leptine direnç oluşmasına sebep olmaktadır. İnsan ve hayvan deneylerinden elde edilen bulgularla obezitenin temel nedeninin, serum leptininin KBB'ndeki transportunda oluşan bozukluklardan kaynaklandığını ispatlamışlardır (Banks 2001).

Yapılan çalışmalar sonucunda şu an bilinen leptin veya reseptörlerinde oluşan mutasyonun nadiren obeziteye neden olduğu ve bunun tüm obez popülasyonda obeziteye nedeni olmadığı düşünülmektedir (Clémen 1999).

Sonuç olarak, son yıllarda leptin hormonu üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmaların neticesinde görülmektedir ki, leptin metabolizmanın tamamını etkileyen bir hormondur, bu etkisini ilgili organlardaki reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. İleride yapılacak çalışmalarda, leptinin etkilerinin moleküler düzeyde daha iyi açıklanabilmesi, etkili biçim ve yollarının aydınlatılabilmesi için reseptörleri ile birlikte değerlendirilmesinin gerekli olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382, 250-252.
- Auwerx J, Staels B (1998). Leptin. *The Lancet*, 351, 737-742.
- Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM (1998). The stomach is a source of Leptin, *Nature*, 394, 790-793.
- Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ (2000). Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Ann Rev Nutrition*, 20, 105-127.
- Banks WA (2001). Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*, 7, 125-133.
- Barb CR, Hausman GJ, Houseknecht KL (2001). Biology of leptin in the pig. *Domestic Anim Endocrinol*, 21, 297-317.
- Bartness TJ, Bamshad M (1998). Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *Am J Physiol*, 275, 1399-1411.
- Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR (1996). A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol*, 6, 1170-1180.
- Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 3419-23.
- Brabant G, Horn R, Mary M, Wuster U, Schnabel D, Heindenreich F (2000). Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 43, 438-42.
- Caprio M, Fabbri E, Isidori AM, Aversa A, Fabbri A (2001). Leptin in reproduction. *Trends in Endocrinol & Metabol*, 12, 65-72.
- Cha MC, Jones PJ (1998). Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. *J Lipid Res*, 39, 1655-1660.
- Chehab FF, Lim ME, Lu R (1996). Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant Leptin. *Nat Genet*, 12, 318-320.
- Chelikani PK, Ambrose JD, Keisler DH, Kennelly JJ (2004). Effect of short term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Dom Anim Endocrinol*, 26, 33-48.
- Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C, Faulconniera Y, Leroux C, Djianec J, Bocquier F (2001). Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Dom Anim Endocrinol*, 21, 271-295.
- Chilliard Y, Ferlay A, Faulconnier Y, Bonnet M, Rouel J, Bocquier F (2000). Adipose tissue metabolism and its role in adaptations to undernutrition in ruminants. *Proc Nutr Society*, 59: 127-134.
- Christos S, Mantzoros MD (1999). The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 13, 671-680.
- Clement K (1999). Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr*, Suppl 428:51-57.
- Comba A (2014). Farklı koyun ırklarında leptin ve lipid profili düzeylerinin belirlenmesi. Y. Y. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van.
- D'Adamo M, Buongiorno A, Maroccia E, Leonetti F, Barbetti F, Giacari A, Zorretta D, Tamburrano G, Sbraccia P (1998). Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes*, 47, 10, 625-9.
- Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y, Bocquier F, Kann G, Chilliard Y (2002). Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J Anim Sci*, 80, 1317-1328.
- Dulloo AG, Stock MJ, Solinas G, Boss O, Montani JP, Seydoux J (2002). Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 515, 109-113.
- Friedman JM, Halaas JL (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-770.
- Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM (1998). Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*, 18, 399-419.
- Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK (2002). The role of leptin in fertility. *Eur J Obs & Gyn Reprod Biol*, 106, 118-124.
- Guerre-Millo M (2002). Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*, 25, 855-861.
- Harris RB (1998). Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 245, 502-509.
- Harris RBS, Zhou J, Weigle DS, Kuijper JL (1997). Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium. *Am J Physiol*, 272, R1800-R1808.
- Hekimoğlu A (2006). Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Derg*, 33, 4, 259-267.
- Himms-Hagen J (1999). Physiological roles of the leptin endocrine system: Differences between Mice and Humans. *Crit Rev Cl Lab Sci*, 36, 6, 575-655.
- Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RI, Spurlocks ME (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science*, 76, 1405-1420.
- Houseknecht KL, Portocarrero CP (1998). Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol*, 15, 457-475.

- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA (1998).** Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res*, 13, 2-12.
- Jeanrenaud B, Jeanrenaud R (2002).** Nöropetidler ve leptinin besin alımı ve obezitedeki rolü. Editör: Dursun N, International Textbook of Obesity, 1 baskı, AND Danışmanlık & Yayıncılık, İstanbul, sayfa 101-112.
- Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scherthauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lloyd RV (1999).** Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocr Metab*, 84, 2903-2911.
- Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ (1997).** Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389, 74-377.
- Karlsson C (2000).** Leptin-a slimmer's dream that crashed? *J Int F Clin Chem Lab Med*, 12, 1-9.
- Kim KH (1996).** Scientists Sprint to Understand Fat-Busting Protein Leptin. *Purdue News*, 11.
- Kirel B, Doğruel N (1998).** Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğt Derg*, 7, 421-423.
- Klaus S (2004).** Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*, 5, 241-50.
- Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M (1996).** Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*, 45, 984-987.
- Maffei M, Stoffel M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M (1996).** Absence of mutations in the human OB gene in Obese/diabetic subjects. *Diabetes*, 45, 675-678.
- Meier U, Gressner AM (2004).** Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*, 50, 9, 1511-1525.
- Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K (1998).** Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology*, 139, 3863-3870.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997).** Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 903-908.
- Moran O, Phillip M (2003).** Leptin: obesity, diabetes, and other peripheral effects- a review. *Pediatr Diabetes*, 4, 101-109.
- Morton NM, Emilsson V, De Groot P, Pallett AL, Cawthorne MA (1999).** Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 22, 173-184.
- Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT, Tapscott EB, Coleman RA, Dohn GL (1997).** Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*, 46, 1360-1363.
- Muzumdar R, Ma X, Yang X, Atzmon G, Bernstein J, Karkanias G, Barzilai N (2003).** Physiologic effect of leptin on insulin secretion is mediated mainly through central mechanisms. *FASEB J*, 17, 1130-1132.
- Pelleymounter M, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Bone T, Collins F (1995).** effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269, 540-543.
- Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin, E (1997).** Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol*, 273, E644-E649.
- Prolo P, Wong ML, Licinio J (1998).** Leptin. *Int J Biochem Cell Biol*, 30, 1285-1290.
- Scarpace PJ, Matheny M (1998).** Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am J Physiol*, 275, 259-264.
- Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF (1997).** Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest*, 100, 1882-1887.
- Schwartz MW, Seeley RJ (1997).** Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New Eng J Med*, 19, 1807-1811.
- Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH (1997).** Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *P Natl Acad Sci USA*, 94, 4637-4641.
- Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Burger AG, Zapf J, Meier CA (1997).** Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest*, 100, 2858-2864.
- Teker Z, Özer G, Topaloglu K, Mungan NÖ, Yüksel B (2002).** Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv*, 11, 30-40.
- Thong FSL, Graham TE (1999).** Leptin and reproduction: is it a critical link between adipose tissue, nutrition, and reproduction? *Can J Appl Physiol*, 24, 317-336.
- Van Aggel-Leijssen DPC, van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WHM (1999).** Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obesity*, 23, 151-158.
- Vila R, Adan C, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Alemany M (1998).** Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology*, 139: 4466-4469.
- Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Qi M, Shi ZQ (1999b).** Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo. *Endocrinology*, 140, 2117-2124.
- Wang ZW, Zhou YT, Lee Y, Higa M, Kalra SP, Unger RH (1999a).** Hyperleptinemia depletes fat from denervated fat tissue. *Biochem Biophys Res Co*, 260, 653-657.
- Yıldız S, Blache D, Çelebi F, Kaya I, Saatçi M, Çenesiz M, Güven B (2003).** Effects of short-term high carbohydrate or fat intakes on leptin, growth hormone and luteinizing hormone secretions in prepubertal fat-tailed tuj lambs. *Reprod Dom Anim*, 38, 182-186.
- Yu Wh, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Mccann SM (1997).** Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *P Natl Acad Sci USA*, 94, 1023-1028.
- Zeng J, Patterson BW, Klein S, Martin DR, Dagogo-Jack S, Kohrt WM, Miller SB, Landt M (1997).** Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol*, 273, 1102-1106.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994).** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
- Zierath JR, Frevert EU, Ryder JW, Berggren PO, Kahn BB (1998).** Evidence against a direct effect of leptin on glucose transport in skeletal muscle and adipocytes. *Diabetes*, 47, 1-4.