

## Leptin Direnci ve Obezite

*Yrd.Doç.Dr.Aşkın HEKİMOĞLU\**

Leptin, 16-kilodalton adiposit kaynaklı, serumda serbest ve bağlı formda sirküle olan bir hormondur. Leptinin serum seviyeleri adipöz dokuda depolanmış olan enerji miktarını yansıtır. Leptin, etkinliğini hipotalamustaki spesifik reseptörlerine bağlanarak nöroendokrin fonksiyon, enerji alımı ve kullanımını düzenleyen çeşitli nöropeptidlerin ekspresyonunu değiştirerek göstermektedir. Dolayısıyla leptinin obezite ve beslenme düzensizliklerinin patogeneğinde önemli rol oynadığı ve beslenme yetersizliklerine karşı nöroendokrin yanıtlara aracılık ettiği düşünülmektedir<sup>1</sup>. Leptinin *ob* gen tarafından kodlandığı 1994'te bulunmuştur<sup>2</sup>. Daha sonra leptinin tüm vücut adipöz doku kitlesine orantılı bir şekilde adiposit kaynaklı olarak kanda sirküle olduğu belirlendi. Obez kişilerin az bir kısmında leptin yetersizliği saptanmıştır<sup>3</sup>. Bu durum çoğu obez bireyde obezitenin leptine dirençli bir durum olabileceğini işaret etmektedir.

Leptinin, genç ve zayıf rodentlere uygulanması belirgin yağ ve kilo kaybına neden olmuştur<sup>4</sup>. Ayrıca obez *ob*/*ob* farelerde leptin replasmanı metabolik defektleri doğrulamış ve obeziteyi düzeltmiştir<sup>5</sup>. Ancak diyetle indükte veya erişkin obeziteli rodent ve insan modellerinde leptin adipositeye orantılı bir şekilde artsa da artan leptin obezitenin ilerlemesini engelleyememiştir. Ayrıca obez insan ve rodentler eksojen leptine karşı zayıf yanıt vermiş ya da yanıtsız kalmıştır<sup>6</sup>. Bu belirgin leptin etkisizliği leptin direnci olarak tanımlanmıştır. Yaygın çalışma ve çabalara rağmen bu direncin doğası tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut bilgi, leptin direncinin öncelikle leptin reseptör aktivasyonu defektlerini ve sonra post reseptör seviyelerindeki defektleri işaret etmektedir<sup>7</sup>. Bunlar periferik leptinin hipotalamusa ulaşmasındaki başarısızlık, hipotalamik leptin reseptör sayısının azalması, leptin sinyal

---

\*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

transdüksiyonunun azalmasını içermektedir<sup>8</sup>. Sirküle leptinin santral sinir sistemine transportundaki bozukluk, diyetle indükte veya yaşa bağlı obezitede gözlenmiştir<sup>9</sup>. Leptin transportunu etkileyen çok sayıda faktör identifiye edilmiştir. Bunlardan alfa 1-adrenerjik agonistler, lipopolisakkaridler, trigliseridler, obezite, uzun süreli beslenme ya da açlık leptin transport aktivitesini ve transport oranını düşürürler<sup>10,11,12,13,14</sup>. Periferal defekt leptin direncine önemli derecede katkıda bulunsa da santral sinir sisteminde leptinin kronik artışı, santral leptin reseptörlerini negatif olarak regüle etmekte ve leptin direncine önemli katkıda bulunmaktadır. Ayrıca leptin direnci normal enerji homeostazisini sağlasa da pozitif enerji birikimine neden olmakta ve bunun da daha fazla obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir<sup>15</sup>.

### 1. Hipotalamik Leptin Sinyali

Leptin reseptör aracılı hipotalamik sinyalleme birçok yolağı içermektedir. Bunlardan Janus tyrosine kinaz 2 (JAK2)/sitolik sinyal iletimi ve transkripsiyon protein 3 aktivatör (STAT3) yolağı en iyi karakterize edilenidir, ayrıca JAK2-fosfotidilinosital 3 kinaz (PI3K) yolağı da dikkat çekmektedir. JAK2/STAT3 yolağına kıyasla leptin, leptin reseptörünün uzun formuna bağlanmakta (Ob-Rb) ve JAK2 tarafından Ob-Rb'nin tirozin fosforilasyonunu başlatmaktadır. Fosforile leptin reseptörü daha sonra JAK2 tarafından fosforilasyonla aktive edilen STAT3'ü aktive eder<sup>15</sup>. Aktive edilmiş STAT3 proteinleri hücre çekirdeğine geçerek DNA'ya bağlanır ve gen transkripsiyonunu başlatır<sup>16</sup>. Sitokin sinyal supresörü (SOCS-3) ve fosfotirozin fosfataz 1B (PTP1B) Ob-Rb aktivasyonunu izleyen leptin sinyalinin bilinen iki negatif regülatörüdür. JAK2/STAT3 yolağının leptinin etkilerine aracılık eden homeostatik enerji regülasyonu için esansiyel olduğuna inanılmaktadır<sup>17</sup>.

### 2.Yaşa Bağlı Leptin Direnci

Yapılan bir çalışmada hipotalamik P-STAT3 ve serum leptin arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Yaşla birlikte gelişen kiloya sahip 24 aylık obez ratlarda 3 aylık ratlara göre 3-4 kat daha yüksek serum leptin seviyeleri

tesbit edilmiştir. Kilo kaybı ve zayıflama sağlaması beklenen hiperleptinemiye rağmen obezite değişmemiştir. Yaşa bağlı olarak kilo artışının altında yatan mekanizmanın incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada leptinle indükte STAT3'ün fosforilasyonu ile değişip değişmeyeceği araştırılmıştır. STAT3'ün maksimum fosforilasyonu genç ve zayıf olanlarda yaşlı ve şişman olanlara göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Yaşlı ve kilolu ratlarda leptin dozunun yükseltilmesiyle STAT3'ün maksimum fosforilasyonu değişmemiştir. Ayrıca total STAT3 protein seviyelerinde leptinin artan dozu veya obezite ile değişmemiştir. Yine P-STAT3 transkripsiyon faktör bağlayıcısının bazal seviyeleri açısından genç ve zayıf olanlar ile yaşlı ve şişman olanlar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Zayıf ratlarda leptin transkripsiyon faktörünü kontrol sıçanlarına göre sekiz kattan daha fazla artırırken, yaşa bağlı obez hayvanlarda aynı yaştaki normal ağırlıkta olanlara göre dört kat daha düşük olarak bulunmuştur. Sonuçta STAT3 fosforilasyonu ve P-STAT3 transkripsiyon faktör bağlanmasının bazal ve stimüle edilmiş hipotalamik leptin sinyal transdüksiyon ve maksimal sinyal kapasitesinin belirlenmesinin ölçümünde önemli göstergeler olabileceği sonucuna varmışlardır<sup>15</sup>. Bu bilgi aynı zamanda yaşla kilo alan ratlarda hipotalamusta bozulmuş leptin sinyalini göstermektedir.

### **3. Leptin Reseptör Ekspresyonunun Regülasyonu ve Yağlı Besleme ile Kalori Kısıtlamasında Maksimal Sinyalleme**

Leptin direnci ile ilgili olarak yapılan çalışma modelleri çoğunlukla yüksek yağ ile besleme sonucu oluşturulan diyetle indükte model idi. Bu model bozulmuş leptin yanıtları, düşmüş leptin reseptör ekspresyonu ve/veya protein seviyeleriyle birlikte seyretmektedir. Ancak bu sonuçlarda paradoksik olarak yüksek yağla beslenmiş olanlarda normal yemle beslenenlere göre, bazal leptin sinyali kalıcı olarak yükselmiştir (hipotalamik P-STAT3'e kıyasla genelde 2-3 kat farklı). Leptin reseptörleri yüksek oranda yağla beslenmiş hayvanlarda azalmıştır<sup>18-19</sup>. Azalmış reseptörler özellikle reseptör rezervi olmadığı hallerde sinyali bozabilir. Bazal sinyal, total leptin sinyal

kapasitesinin zayıf bir göstergesidir. Belirlenen paradoksun çözümlenebilmesi için yapılan çalışmada yüksek yağla beslenen ve kalori kısıtlaması yapılan ratlarda leptin reseptör ekspresyonu ve maksimal leptin sinyali araştırılmış ve genç ve zayıf ratların, yüksek oranda yağlı beslenmesinden sonra leptin reseptör ekspresyonu, protein seviyesi azalmış ancak bazal leptin sinyali yaklaşık 3 kat artmıştır. Normal beslenen ve DIO ratlar (yüksek yağlı diyetlere insan yanıtını taklit eden rat modeli) 2µg'lık akut dozdan sonra maksimal leptin sinyalinde indüksiyon göstermiştir. Normal yemle beslenen ratlarda leptin, STAT3 fosforilasyonunda 6 kattan daha fazla artışa neden olmuştur ancak DIO ratlarında 2 kattan daha az artışa neden olmuştur. Çalışmanın devamında DIO ratlarına 45 gün boyunca kalori kısıtlaması ve sonra 2 µg leptin uygulanmıştır. Kalori kısıtlamasından sonra maksimal STAT3 fosforilasyonu hem normal yemle beslenen kalorisi kısıtlanmış, hem de DIO kalorisi kısıtlanmış ratlarda artmıştır. Kalori kısıtlaması normal yemle beslenen ratlara ve kalori kısıtlaması yapılmamış DIO ratlarına göre leptin reseptör mRNA'sında artışa neden olmuştur. Leptin reseptör proteinindeki değişimler mRNA'ya yansımıştır. Çünkü DIO artmış serum leptini ile birlikte ve kalori kısıtlaması uygulanmış olanlarda serum leptin düzeyini düşürmüştür<sup>15</sup>. Sonuçlar ligand aracılı reseptör downregülasyonu ile uyumludur. Bu leptinin kendi yanıtlarını kendisinin regüle etmesi veya en azından reseptör ve reseptör aracılı sinyal transdüksiyonunu etkileyen bir proses olabilir. Daha önce yapılan benzer çalışmada yaşa bağlı olan ve hiperleptinemik F344xBN ratlarda leptin reseptör protein seviyelerini düşürmüştür<sup>7</sup>.

#### **4. Leptin Sinyali ve Leptin Fizyolojik Yanıtları Arasındaki Korelasyon**

Yapılan çalışmada santral leptin gen ekspresyonu doksisisiklin varlığında artmış ve yansıması olarak artmış hipotalamik STAT3 fosforilasyonu, besin alımında azalma ve kilo kaybı saptanmıştır. Diğer yandan doksisisiklinin leptin transgen ekspresyonunu azaltmış ve sonuç olarak besin alımı, beden ağırlığı ve adiposite normale dönmüştür. Leptin reseptör ekspresyonu leptin gen ekspresyonu aktivasyonu sonrası ve leptin ekspresyonu durdurulduğunda

ölçülmüştür. Sürekli transgen ekspresyonuna maruz kalan ratlar kontrol ratlarına kıyasla düşmüş hipotalamik leptin reseptör ekspresyonu göstermişlerdir<sup>15</sup>.

### **5. Leptinle İndükte Leptin Direnci**

Bahsedilen çalışmalar leptinin kendi reseptörlerini ve maksimal sinyali regüle ettiği ile ilgilidir. Bunun dışında leptinin kendine karşı oluşan direnci regüle ettiği savunulmaktadır. Santral leptin gen terapisinin, serebrospinal sıvıda leptini kronik olarak artırdığı ve kendine karşı direnç oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür<sup>20,21</sup>. Oluşan leptin direnci yaşlı ratlarda daha hızlı olarak gelişmektedir. Obezitenin komplikasyonlarının önüne geçilmesi amacıyla genç ve zayıf ratlarda yapılan çalışmada santral olarak hipotalamik rAAV-leptin gen terapisi uygulanan ratlarda leptine karşı süreçte yanıtızlık gelişmiştir. Bu hipotalamik leptin direnci obez olmayan genç ratlarda oluşmakta ve artmış santral leptinin leptin direncine neden olan bağımsız bir faktörü olduğunun muhtemel göstergesidir<sup>15</sup>.

### **6. Diyetle İndükte Obezitede Leptin Direnci**

Yine hipotalamik rAAV-leptin gen terapisi uygulanan diğer bir grup yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda kontrol ratlara göre belirgin olarak fazla besin alımı ve kilo artışı saptanmıştır.

Sonuç olarak artmış leptinin, leptin direncinin ve obezitenin nedensel bir faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. Yükselmiş santral leptin bozulmuş hipotalamik leptin reseptör ekspresyonu ve protein seviyeleri sonucunda ortaya çıkıyor olabilir. Bahsedilmiş olan rAAV-leptin gen terapisi aracılı kronik leptin artışı öncelikle güçlü anorektik ve enerji kullanımı yanıtları üretmiştir. Ancak gen terapisinin sürdürülmesi hem leptin transgen ekspresyonuna hem de eksojen olarak uygulanan leptine karşı yanıtızlığa neden olmuştur. Leptin direncinin diyetle indükte obeziteyle artmakta olduğu gözlenmiştir ve obezitenin hem sebebi hem de sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Genellikle obez hayvanlar ve insanlar zayıf bireylere göre daha yüksek

leptin seviyelerine sahiptir<sup>22,23</sup>. Bu durum obeziteye leptin direncinin eşlik ettiğini düşündürmektedir. Tüm gelişmelere rağmen leptin direnci ile ilgili birçok soru yanıtız kalmıştır. Bunlardan biri yükselmiş leptin düzeyinin leptin direncine nasıl yol açtığıdır. Bir down-regülasyon mekanizmasından söz edildiği halde araştırmacılar bu mekanizmanın oldukça büyük miktarda eksik olan leptin yanıtlarını karşılayamayacağını ileri sürmektedirler. Acaba santral sinir sistemindeki selektif leptin direnci bu farkı karşılar mı? Ortaya çıkan delillere göre leptin sinyali daha çok hipotalamusun arkuat nükleusunda düşmekte<sup>24,25</sup>, ancak leptin reseptörlerinin bulunduğu hipotalamusun ventromedial, dorsomedial ve/veya premammiller nükleusunda düşmemektedir<sup>26</sup>. Leptin direncinin nedeni olabileceği kabul edilen reseptör ve sinyaldeki azalmadan bu bölgelerin hangi mekanizmalar ile korunduğu, cevabı önemli bir anahtar olabilecek bir soru olarak kalmıştır.

### Kaynaklar

1. Mantzoros CS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-680.
2. Zhang Y, Proenc R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372 6505, pp. 425–432.
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normalweight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
4. Ahima RS and Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; pp. 413–437.
5. Muzzin P, Eisensmith RC, Copeland KC and Woo SL. Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 25, pp. 14804–14808.
6. Levin BE and Dunn-Meynell AA. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283 (4), pp. R941–R948.
7. Scarpace PJ, Matheny M and Tumer N. Hypothalamic leptin resistance is associated with impaired leptin signal transduction in aged obese rats. *Neuroscience* 2001; 104 (4), pp. 1111–1117.

8. Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL and Tumer N. Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Diabetes* 2000; 49 (3), pp. 431–435.
9. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C and Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105 (12), pp. 1827–1832.
10. Banks WA. Enhanced leptin transport across the blood–brain barrier by alpha 1-adrenergic agents. *Brain Res* 2001; 899 (1–2), pp. 209–217.
11. Nonaka N, Hileman SM, Shioda S, Vo TQ and Banks WA. Effects of lipopolysaccharide on leptin transport across the blood–brain barrier. *Brain Res* 2004; 1016 (1), pp. 58–65.
12. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, *et al.* Triglycerides induce leptin resistance at the blood–brain barrier. *Diabetes* 2004; 53 (5), pp. 1253–1260.
13. Banks WA, DiPalma CR and Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood–brain barrier in obesity. *Peptides* 1999; 20 (11), pp. 1341–1345.
14. Kastin AJ and Akerstrom V. Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides* 2000; 21 (5), pp. 679–682.
15. Zhang Y and Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2006; 30;88(3):249-56.
16. Darnell Jr JE. STATs and gene regulation. *Science* 1997; 277 (5332), pp. 1630–1635.
17. Bates SH, Stearns WH, Dundon TAM, *et al.* STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003; pp. 856–859.
18. Wilsey J and Scarpace PJ. Caloric restriction reverses the deficits in leptin receptor protein and leptin signaling capacity associated with diet-induced obesity: role of leptin in the regulation of hypothalamic long-form leptin receptor expression. *J Endocrinol* 181 2004; (2), pp. 297–306.
19. Wilsey J, Zolotukhin S, Prima V and Scarpace PJ. Central leptin gene therapy fails to overcome leptin resistance associated with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285 2003; (5), pp. R1011–R1020.
20. Zhang Y, Matheny M, Tumer N and Scarpace PJ. Aged-obese rats exhibit robust responses to a melanocortin agonist and antagonist despite leptin resistance. *Neurobiol Aging* 25 2004; (10), pp. 1349–1360.
21. Scarpace PJ, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N and Zhang Y. Leptin-induced leptin resistant rats exhibit enhanced responses to the melanocortin agonist MT II. *Neuropharmacology* 45 2003; (2), pp. 211–219.

22. 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; pp. 1311–1314.
23. Friedman JM and Halas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; pp. 763–770.
24. Ahima RS and Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; pp. 223–241.
25. Lin S, Thomas TC, Storlien LH and Huang XF. Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; pp. 639–646.
26. Munzberg H, Flier JS and Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004; (11), pp. 4880–4889.

**Yazışma Adresi :**

Yrd.Doç.Dr.Aşkın HEKİMOĞLU  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
DIYARBAKIR

E-posta: askin@dicle.edu.tr