



# Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Derleme Makalesi

## Diyabette Leptin Hormonun Olası Etkileri

 Eylem TAŞKIN<sup>a\*</sup>  Celal GÜVEN<sup>b</sup>  Salih Tunç KAYA<sup>c</sup>  Yusuf SEVGİLER<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde, TÜRKİYE

<sup>b</sup> Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde, TÜRKİYE

<sup>c</sup> Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

<sup>d</sup> Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Adıyaman Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

\* Sorumlu yazarın e-posta adresi: eylemtaskin@yahoo.com

DOI : 10.29130/dubited.578925

### ÖZET

Şeker hastalığı olarak bilinen diyabet, çeşitli komplikasyonları (kalp ve dolaşım hastalıkları, kanser ve buna benzer hastalıklar) beraberinde getiren, insan hayatını olumsuz yönde etkileyen metabolik bir hastalıktır. Genel olarak diyabet tip I ve tip II olmak üzere iki büyük alt grupta toplanan bir hastalıktır. Tip I diyabette beta ( $\beta$ ) hücrelerinin apoptoz ile kaybı insülin salgısının azalmasında önemli bir mekanizmadır. Leptin de insülin gibi antiapoptotik ve proliferatif hormonlardan biridir. Dahası düşük leptin ve insülin tedavisinin sadece yüksek doz insülin kullanımına oranla kan şekerinin tamponlanmasında daha etkili olduğu bildirilmektedir. Fakat leptinin tip I diyabetteki bu etkisi/etkileri hala gizemini korumaktadır. Leptinin tip I diyabetteki önemli etkisinden biri de yağların  $\beta$  oksidasyonunun artmasına neden olarak, kan şekerinin tamponlanmasını da sağlar. Bu da insülin direncinin oluşmasının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca leptinin insülinin anabolik etkilerini taklit ettiği gibi diyabette meydana gelen ketoasidozu önlediği de vurgulanmaktadır. Dolayısıyla leptin tedavisi, zorunlu yüksek doz insülin kullanımı azaltılmasına olanak tanıyabilmektedir. Bu derleme, literatürdeki leptin ve diyabet arasındaki bu karmaşık ilişkinin mekanizmasının aydınlatılmasında önemli bir katkı sağlayabilecek potansiyele sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Leptin, Diyabet, Oksidatif stres, İnsülin, Apoptozis, Aktin filamentleri, ATP'ye duyarlı potasyum kanalları

## The Possible Effects of Leptin Hormone in Diabetes

### ABSTRACT

Diabetes, known as a disorder of glucose, is a metabolic disease that brings about various complications (cardiovascular and circulatory disorder, cancer, and similar diseases) and affects human life negatively. Diabetes is a disease that has two big sub-categories as type I and type II. Beta ( $\beta$ ) cell loss by apoptosis in type I diabetics is an important mechanism in the decrease of insulin secretion. Like insulin, leptin is also one of the anti-apoptotic and proliferative hormones. Moreover, it is known that low leptin and insulin treatment are more effective in tamponing blood glucose than only high dose of insulin use. However, this effect/these effects of type I diabetics still keeps its mystery. Another significant effect of leptin in type I diabetes is to tampon blood glucose by increasing in fat oxidation. Moreover, this causes a decrease in insulin resistance. In addition, it is emphasized that

leptin not only imitates anabolic effects of insulin but also avoids ketoacidosis that occurs in diabetes. Consequently, leptin treatment enables a decrease in high dose of insulin use. The evidence to be obtained has a potential to help enlighten this complicated relationship between leptin and diabetes in literature by the review.

*Keywords: Leptin, Diabetes, Oxidative stress, Insulin, Apoptosis, Actin filaments, ATP sensitive potassium channels*

## I. GİRİŞ

Şeker hastalığı olarak bilinen, Diabetes mellitus (DM) sıklığı global olarak her geçen yıl artmaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, 1985'te toplam diyabet popülasyonu 30 milyonu (nüfusun %0,6'sı), bu 2000 yılında 171 milyona çıktı (nüfusun %2,8'i) ve 2030 yılında 366 milyona çıkması beklenmektedir (nüfusun % 4,5) [1]. Sınırlı egzersiz ve kötü beslenme bu artışı tetiklemektedir. DM sıklıkla yalnızca diyabet olarak adlandırılan, genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glikoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle (hiperglisemi) sonuçlanan metabolik bir bozukluktur [2]. Vücutta kan şekerinin düzenlenmesi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun karmaşık etkileşimi sonucunda sağlanır. Şeker metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan hormonlardan en önemlisi pankreasın beta ( $\beta$ ) hücrelerinden salgılanan insülin hormonudur. DM ya insülin salgılanmasındaki yetersizlik ya da insülinin etkisindeki bir bozukluk sonucunda ortaya çıkabilir. DM özetle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında oluşan bozukluklar, çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların aynı anda olduğu, kandaki glikoz değişimindeki artış ile belirlenen karmaşık bir hastalıktır. DM'nin tüm alt tipleri, yetersiz oranda insülin desteğinden ya da insülinin sahip olduğu etkiyi yerine getirememesinden dolayı oluşan, doku yanıtının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır [3-5]. Diyabet genellikle tip I diyabet ve tip II diyabet olarak iki tipe ayrılmaktadır. Tip I diyabet, otoimmün yolakla pankreas adacıklarında insülin üretiminde görev alan  $\beta$  hücrelerinin yıkılmasından kaynaklanır. Tip II diyabet ise, insülin direnci ve  $\beta$  hücre sistem işlevindeki bozukluklarının (disfonksiyon) kombinasyonu sonucu oluşan ilerleyici (progresif) bir hastalıktır [6].

Leptin, beyaz yağ dokusunda bulunan adipositlerde sentezlenip, salınan bir hormondur [7]. Kısa (Ob-Ra) ve uzun reseptörler (Ob-Rb) olarak leptin reseptörleri iki gruba ayrılmaktadır. Sinyal aktarımı kapasitesine Ob-Rb reseptörleri sahip ve en fazla hipotalamusta (nükleus arkuatus) olmakla birlikte vücutun; plasenta, kemik iliği, bağırsak, mide, ovaryum, testis, meme dokusu, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas ve epitel hücrelerden de salgılanmaktadır [7-15]. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz bakımından zengindir. Yağ dokusu hücreleri kendi aralarında kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir [16]. Leptin ve adiponektinde olduğu gibi diğer adipokinler, iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu stimüle etmesiyle dokuların daha az miktarda insüline ihtiyaç duymalarına neden olmaktadır [17, 18]. Yapılan birçok çalışmada da, tip II diyabetlilerde insülin ile uyarılmış glikoz kullanımında bozulmanın en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir [19, 20]. İskelet kasında glikoz kullanımındaki problem, tip II diyabetikler dışında non-diyabetik bireylerde de görülmektedir.

Leptin Janus kinaz (JAK) ve Sinyal Dönüştürücü-Transkripsiyon proteinlerinin Aktivatörü-3 (STAT-3) proteinleri aracılığı ile hücre içi etki yapmaktadır. Leptin ayrıca  $K_{ATP}$  kanallarının açılmasına ve plazma

membran hiperpolarizasyonuna yol açar, aktin hücre iskeletinin PI3K bağımlı yeniden düzenlenmesi aktive eder [21]. İnsülin salınım mekanizmasının aydınlatılmasıyla, pankreatik  $\beta$  hücrelerinin ATP-duyarlı potasyum kanallarının ( $K_{ATP}$ ) glikoz homeostazisinde kritik bir rol oynadığı da ortaya çıkmıştır [22].  $K_{ATP}$  kanalları sadece pankreatik insülin salınımında değil, periferel hücrelerde iskelet kasına glikozun alınımının düzenlenmesi, karaciğerden glikoz üretiminin kontrol edilmesi ve glukagon gibi hormonların salınımını artırarak merkezi ve periferel hipoglisemiye karşıt-düzenleyici cevabın kolaylaştırılması gibi rollere de sahiptir [22]. Bu hastalığıdaki hemodinamik değişikliklerde nitrik oksit (NO) etkili rol oynayan bir mediyatördür. Apoptotik süreçte DNA tamirinde rol oynayan poli ADP riboz polimeraz (PARP) ise önemli bir enzimdir. Diyabetik süreçte bu enzimin proteolitik yıkımı DNA onarımını engeller ve apoptozise sebep olur [23, 24].

İnsülin ve Leptin her ikisi de hem anti-apoptotik hem de proliferatif etkiye sahip hormondur [25]. Leptinin tip I diyabetli hayvanlarda glikoz metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu ve insülin tedavisine aday bir adjuvan olabileceği de rapor edilmiştir [26]. Ayrıca başka bir çalışmada ise, leptinin insülin duyarlılığını tip II diyabetik hayvan ve insanlarda arttırdığı da belirtilmektedir. İlginç olarak, leptinin tek başına uygulanması yüksek kan şekerini ve insülin sinyal eksikliğine bağlı ölümleri insülininden bağımsız olarak önlediği vurgulanmaktadır. Fakat leptin tedavisinin tip I diyabette olan bu etkilerinin mekanizması hala gizemini korumaktadır. Ayrıca leptinin bu anti diyabetik etkileri düşük konsantrasyondaki insüline bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir [27]. Yine yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada leptinin insülinin anabolik etkilerini taklit ettiğini, ketoasidozu önlediği ve hemoglobin A1c miktarını normaleştirdiği belirtilmektedir [28]. Ayrıca leptin serbest yağ asitlerinin kullanımını arttırarak glisemiyi stabilize eder. Serbest yağ asitlerinin insülin direncinin ortaya çıkmasında payı düşünülduğünde, Leptin yağ asitlerini azaltıcı etkisi aynı zamanda insülin direncinin azalmasına da katkı sağlar. Ek olarak düşük doz insülin ve leptin tedavisinin periferik dokulardaki fizyolojik insülin miktarındaki etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayarak, fizyolojik olmayan yüksek doz insülin kullanımını önlediği vurgulanmaktadır [28]. Başka bir çalışmada ise, yüksek doz leptinin hiperlipidemi ve hiperglisemiyi düzelttiği belirtilmektedir. Dahası leptin ile insülinin birlikte tedavisinin normal glisemik kontrolü sadece insülin tedavisine oranla daha başarılı olduğu vurgulanmaktadır. Leptinin tip I diyabet tedavisindeki diğer etkisi kan şekerini kontrol ederken hastaların kilo almamasıdır. Sadece insülin tedavisinin istenmeyen diğer bir yanı ise kan şekerini yüksek doz leptine göre çok düşürmesidir. İlginç bir bulgu ise düşük doz leptin tedavisinin 125 adacığın yaklaşık 300 adacık hücrelerine karşılık gelecek şekilde glisemiyi kontrol edecek miktarda insülin salgısını arttırmaktadır. Leptinin aynı zamanda lipotoksisiyi önlediği ve  $\beta$  hücre apoptozunu azalttığı da belirtilmektedir [29]. Zıt olarak, Leptinin  $\beta$  hücrelerdeki lipit metabolizması üzerinden pankreas fonksiyonlarında bozulmalar yapabileceği de belirtilmektedir [30]. Diyabetik kemirgenlerde leptinin insülin duyarlılığını arttırdığı da bildirilmektedir [29]. Leptinin anti diyabetik etkisi aynı zamanda tip I diyabette glukagon hormonunu baskılaması aracılığıyla da olmaktadır [31]. Böylece leptin hem insülin etkinliğini artırabilecek, hem de glukagonun baskılanmasını sağlayacak bir tedavi edici ajan olarak çifte kazanım sağlayabilir. Leptinin otoimmün bir hastalık olan tip I diyabete getirdiği diğer bir kazanım ise immün sistemi modüle etmesidir. Bu etkisini yardımcı T lenfositler ile düzenleyici T lenfositler arasındaki dengeyi sağlayarak, otoimmüniteyi baskılayarak yapar. İntravenöz leptin infüzyonu farelerde, glikozun değişimi (turnover), iskelet kaslarına ve kahverengi yağ dokusuna glikoz girişi, hepatik glikojen içeriğinin azaltılması gibi farklı düzeylerde leptinin insülinin düzenlediği işlemleri etkilediği bildirilmiştir. *In vivo* leptin uygulamasının aynı zamanda insülinin fosfoenol pürivat karboksilaz ve glikokinaz gibi iki en önemli metabolik enzim üzerine olan etkisini antagonize ederken, insülinin hepatik glikoz çıkmasını bastıran etkisini arttırır. Ayrıca azalmış leptin etkinliği tip II diyabette insülin direncinin gelişmesiyle ilişki olabileceği düşünülmektedir [31].

## II. SONUÇ

Sonuç olarak; tip I şeker hastaları kan şekerlerini düzenlemek için düzenli olarak insülin enjeksiyonu yapmak zorundadır. Alternatif olarak bazı durumlarda pankreatik  $\beta$  hücre transferleri de yapılmaktadır. Fakat günümüze kadar hala istenilen düzeyde bir tedavi bulunmuş değildir. Leptin yağ dokusundan salınmakta ve insülin benzeri etkisinden dolayı insülin ile birlikte şeker hastalarına uygulandığında hem düşük doz insülin uygulanmakta hem de hormonun etkilerinin daha da güçlendiği belirtilmektedir. Bu bilgiler insülin ve leptinin birlikte şeker hastalığında birlikte kullanımının hastalar için daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

## III. KAYNAKLAR

- [1] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree and H. King, "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 5, pp. 1047-1053, 2004.
- [2] J. M. Forbes and M. E. Cooper, "Mechanisms of diabetic complications," *Physiol Rev*, vol. 93, no. 1, pp. 137-188, 2013.
- [3] J. B. Buse, S. Caprio, W. T. Cefalu, A. Ceriello, S. Del Prato, S. E. Inzucchi, S. McLaughlin, G. L. Phillips, 2nd, R. P. Robertson, F. Rubino, R. Kahn and M. S. Kirkman, "How do we define cure of diabetes?," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 11, pp. 2133-2135, 2009.
- [4] R. F. de Wilde, B. H. Edil, R. H. Hruban and A. Maitra, "Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, no. 4, pp. 199-208, 2012.
- [5] S. Kawamoto, P. T. Johnson, C. Shi, A. D. Singhi, R. H. Hruban, C. L. Wolfgang, B. H. Edil and E. K. Fishman, "Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes: evaluation with MDCT," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 200, no. 3, pp. W283-290, 2013.
- [6] L. M. Dickson and C. J. Rhodes, "Pancreatic beta-cell growth and survival in the onset of type 2 diabetes: a role for protein kinase B in the Akt?," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 287, no. 2, pp. E192-198, 2004.
- [7] F. Zhang, Y. Chen, M. Heiman and R. Dimarchi, "Leptin: structure, function and biology," *Vitam Horm*, vol. 71, no. pp. 345-372, 2005.
- [8] O. Moran and M. Phillip, "Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects--a review," *Pediatr Diabetes*, vol. 4, no. 2, pp. 101-109, 2003.

- [9] R. S. Ahima and S. Y. Osei, "Leptin signaling," *Physiol Behav*, vol. 81, no. 2, pp. 223-241, 2004.
- [10] L. Huang and C. Li, "Leptin: a multifunctional hormone," *Cell Res*, vol. 10, no. 2, pp. 81-92, 2000.
- [11] I. C. McMillen and J. S. Robinson, "Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming," *Physiol Rev*, vol. 85, no. 2, pp. 571-633, 2005.
- [12] L. L. Bellinger and L. L. Bernardis, "The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies," *Physiol Behav*, vol. 76, no. 3, pp. 431-442, 2002.
- [13] I. Kelesidis and C. S. Mantzoros, "Leptin and its emerging role in children and adolescents," *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 15, no. 1, pp. 1-14, 2006.
- [14] T. Kelesidis and C. S. Mantzoros, "The emerging role of leptin in humans," *Pediatr Endocrinol Rev*, vol. 3, no. 3, pp. 239-248, 2006.
- [15] F. Malli, A. I. Papaioannou, K. I. Gourgoulisanis and Z. Daniil, "The role of leptin in the respiratory system: an overview," *Respir Res*, vol. 11, no. pp. 152, 2010.
- [16] P. Schling and G. Loffler, "Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology," *News Physiol Sci*, vol. 17, no. pp. 99-104, 2002.
- [17] X. D. Chen, T. Lei, T. Xia, L. Gan and Z. Q. Yang, "Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway," *Diabetes Obes Metab*, vol. 6, no. 4, pp. 271-279, 2004.
- [18] B. E. Wisse, K. Ogimoto, G. J. Morton, C. W. Wilkinson, R. S. Frayo, D. E. Cummings and M. W. Schwartz, "Physiological regulation of hypothalamic IL-1beta gene expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 287, no. 6, pp. E1107-1113, 2004.
- [19] S. Fernandez-Veledo, I. Nieto-Vazquez, J. de Castro, M. P. Ramos, S. Bruderlein, P. Moller and M. Lorenzo, "Hyperinsulinemia induces insulin resistance on glucose and lipid metabolism in a human adipocytic cell line: paracrine interaction with myocytes," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no. 7, pp. 2866-2876, 2008.

- [20] P. Cettour-Rose, C. Theander-Carrillo, C. Asensio, M. Klein, T. J. Visser, A. G. Burger, C. A. Meier and F. Rohner-Jeanraud, "Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion," *Diabetologia*, vol. 48, no. 4, pp. 624-633, 2005.
- [21] L. Marroqui, A. Gonzalez, P. Neco, E. Caballero-Garrido, E. Vieira, C. Ripoll, A. Nadal and I. Quesada, "Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signaling pathways," *J Mol Endocrinol*, vol. 49, no. 1, pp. R9-17, 2012.
- [22] J. S. McTaggart, R. H. Clark and F. M. Ashcroft, "The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet," *J Physiol*, vol. 588, no. Pt 17, pp. 3201-3209, 2010.
- [23] A. Nakbi, N. Koubaa, K. Ben Hamda, S. Hammami, N. Attia, R. Boumiza, A. Miled, M. Ben Farhat and M. Hammami, "[Association between oxidative stress parameters and inflammation markers according to the gravity of the acute coronary syndrome]," *Tunis Med*, vol. 89, no. 7, pp. 621-626, 2011.
- [24] L. Wang, S. Gao, W. Jiang, C. Luo, M. Xu, L. Bohlin, M. Rosendahl and W. Huang, "Antioxidative dietary compounds modulate gene expression associated with apoptosis, DNA repair, inhibition of cell proliferation and migration," *Int J Mol Sci*, vol. 15, no. 9, pp. 16226-16245, 2014.
- [25] J. H. Rubenstein, H. Morgenstern, D. McConell, J. M. Scheiman, P. Schoenfeld, H. Appelman, L. F. McMahon, Jr., J. Y. Kao, V. Metko, M. Zhang and J. M. Inadomi, "Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus," *Gastroenterology*, vol. 145, no. 6, pp. 1237-1244 e1231-1235, 2013.
- [26] K. Tucholski and E. Otto-Buczowska, "The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism," *Endokrynol Pol*, vol. 62, no. 3, pp. 258-262, 2011.
- [27] T. Fujikawa, J. C. Chuang, I. Sakata, G. Ramadori and R. Coppari, "Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, no. 40, pp. 17391-17396, 2010.
- [28] M. Y. Wang, L. Chen, G. O. Clark, Y. Lee, R. D. Stevens, O. R. Ilkayeva, B. R. Wenner, J. R. Bain, M. J. Charron, C. B. Newgard and R. H. Unger, "Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, no. 11, pp. 4813-4819, 2010.
- [29] H. C. Denroche, W. L. Quong, J. E. Bruin, E. Tuduri, A. Asadi, M. M. Glavas, J. K. Fox and T. J. Kieffer, "Leptin administration enhances islet transplant performance in diabetic mice," *Diabetes*, vol. 62, no. 8, pp. 2738-2746, 2013.
- [30] T. Sakai, T. Kusakabe, K. Ebihara, D. Aotani, S. Yamamoto-Kataoka, M. Zhao, V. M. Gumbilai, C. Ebihara, M. Aizawa-Abe, Y. Yamamoto, M. Noguchi, J. Fujikura, K. Hosoda, N. Inagaki

and K. Nakao, "Leptin restores the insulinotropic effect of exenatide in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and high-fat diet," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 307, no. 8, pp. E712-719, 2014.

[31] H. S. Moon, M. Dalamaga, S. Y. Kim, S. A. Polyzos, O. P. Hamnvik, F. Magkos, J. Paruthi and C. S. Mantzoros, "Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals," *Endocr Rev*, vol. 34, no. 3, pp. 377-412, 2013.