

# Leptin, İnsülin ve Diabet

## LEPTIN, INSULIN AND DIABETES

Gönen DENİZ\*, Şahan SAYGI\*\*

\* Doç.Dr., GATA Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD,

\*\* Doç.Dr., GATA Tıp Fakültesi Analitik Toksikoloji BD, ANKARA

### Özet

Leptin, yağ hücreleri tarafından üretilen ve vücut ağırlığının kontrolünde anahtar bir rol oynadığı düşünülen hormondur. Leptin'in keşfi şişman bireylerin ümitlerini artırmıştır. Leptin beslenmeyi inhibe eder, termogenezi uyarır, hedef organlardaki farklı reseptörler aracılığı ile besin alımını ve enerji metabolizmasını kontrol ederek vücut ağırlığını azaltır. Deneysel ve klinik olarak yokluğu şişmanlık oluşturur. Şişmanlık ve insülin direnci diabetes mellitus için önemli risk faktörleridir. Şişman kimseler karakteristik olarak insülin dirençli ve hiperinsülinemik olup, bu durum glukoz intoleransı, diabet ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratır. İnsanlarda insülin, adipositlerde leptin üretimini uyarır. Yakın zamanlardaki çalışmalar insülin direnci ve leptin arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Leptinin insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz metabolizmasını düzelttiği gösterilmiştir. Leptin ağırlık azalması yapmayan dozlarında ob/ob farelerde hiperinsülinemi ve hiperglisemiyi normalleştirir. Bu bakımdan leptinin diabette önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Leptin, İnsülin, Diabet

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:170-173

### Summary

Leptin is a hormone produced by adipocytes and is thought to play a key role in the control of body weight. The discovery of leptin raised the hopes of obese population. Leptin inhibits feeding, stimulates thermogenesis, and decreases body weight through distinct receptors in target organs, which controls food intake and energy metabolism. Its absence experimentally and clinically produces obesity. Adiposity and insulin resistance are important risk factor in diabetes mellitus. Obese individuals characteristically manifest insulin resistance and hyperinsulinemia, which predispose to glucose intolerance, diabetes, and cardiovascular disease. In humans, insulin stimulates leptin production in adipocytes. Recent studies suggest a complex relationship between leptin and insulin resistance. Leptin has been shown to increase insulin sensitivity and improve glucose metabolism. It normalizes the hyperglycemia and hyperinsulinemia in ob/ob mice at doses that do not decrease weight. Thus, leptin may play an important role in the diabetes.

**Key Words:** Leptin, Insulin, Diabetes

T Klin J Med Sci 2003, 23:170-173

Leptin adipoz doku tarafından üretilen ve vücut yağ kitlesinin kontrolünü sağlayan düzenleyici bir hormondur (1,2). İlk defa 1958 yılında G.R.Hervey tarafından hipotalamus ile ilişkili olarak vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonun varlığına değinilmiş, bundan beş yıl önce de bu hormonun üretim yerinin yağ dokusu olduğu gösterilmiştir (3). 1994 Yılında Friedman ve arkadaşları tarafından farelerde obez (ob) genin teşhis edilip tanımlanması, şişmanlık üzerindeki araştırmalara yeni ufuklar açmış ve şişman populasyonun tedavi ümitlerini artırmıştır (4,5). Leptin obez gen ürünü olup yağ hücrelerinde sentez edilir, kan dolaşımına salınır, besin alımını azaltır, termogenezi artırır, vücut ağırlığını azaltır, kısaca enerji metabolizmasının kontrolünde rol oynar. Leptinin yağ dokusundaki sentezinin bozulmasına bağlı olarak besin alımının artması obezite oluşumunda önemli bir faktör olarak görünmektedir. Obezite de, kardiyovasküler risk faktörleri, diabetes mellitus,

dislipidemi ve hipertansiyon gibi problemlerle sıklıkla birlikte olması nedeniyle önemle üzerinde durulması gereken bir sağlık sorunudur.

Deneysel çalışmalar leptin dışında kolesistokinin, galanin, nöropeptid Y ve insülinin de beslenme davranışında etkili nöropeptidler olduğunu göstermektedir (6-8).

Özellikle leptin ile insülin arasındaki ilişkinin aydınlatılması ile obez kişilerde sıklıkla görülen diabetin tedavisinde yeni bir aşama kaydedileceği ümidi yaygındır.

### Leptin ve İnsülin

Yağ hücrelerinde ob genin ekspresyonunu ve leptin üretimini indükleyen sinyal yolu hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak insülin ve kortikosteroidlerin leptin ekspresyonunda kuvvetli uyarıcı oldukları ve leptin salınımında da insülinin önemli bir uyarıcı olduğu kabul

edilmektedirler. Özellikle diabetik hastalarda leptin ve insülin arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve insülinin hem *in vivo* ve hem de *in vitro* koşullarda adipoz dokuda leptin üretimini uyardığı gösterilmiştir (9). Esasen obezite ve hiperinsülinizm leptinin yağ dokusunda üretimi yönünden majör uyarıcılar olarak kabul edilmektedir. Bazı tür farelerde hiperinsülinemi ile birlikte hiperleptinemi gelişmesi bunu doğrulamaktadır (10,11).

Leptin seviyeleri artan vücut yağına bağımlı olarak artar. Ancak leptin seviyeleri, açlık insülin seviyeleri ile vücut yağından bağımsız olarak pozitif korelasyon gösterir (12-16). Ob/ob farelerde ob genindeki bir mutasyona bağlı olarak yağ hücrelerinden normal leptin üretiminin önlenmesi, hem obeziteye ve hem de diabete sebep olmaktadır. Ayrıca leptin ekspresyonu besin alımından sonra artar, açlık ve diabete azalır. Açlıkta insülin ve leptin düzeyleri düşer, ancak insülin verilmesi leptin üretimini reaktifte edebilir (17). Açlık durumunun dışında akut uygulanan insülin insanlarda leptin sekresyonunu etkilemez, ancak insülin kronik olarak uygulanırsa leptin üretimi artmaya başlar (18). Fizik aktivite, günlük enerji alımı ve sigara içimi serum leptin konsantrasyonları ile negatif olarak ilişkili iken, trigliserid konsantrasyonları ve insülin, leptin ile pozitif olarak ilişkilidir (19). Subkutan leptin infüzyonu ile plazma insülin, trigliserid ve glukoz seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (20,21).

Diabet araştırmacıları leptinin vücut ağırlığını azaltıcı etkilerine aşırı ilgi göstermektedirler. Çünkü obezite, Tip II diabet hastalarının kontrol ve tedavisinde önemli bir sorundur. Diabet hastalığının etiolojisinde leptinin kesin rolü açık değildir. Bir çalışmada leptin seviyelerinin artışı, gelişen diabet risklerinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Diğer bir çalışmada leptinin, obez ve zayıf kişilerin yağ hücreleri kültürlerinde leptinin bazal ve insülinle stimüle edilen glukoz geri alımını artırdığı gösterilmiştir. Bu da leptinin insan yağ hücrelerinde glukoz metabolizmasında düzenleyici rol oynayabileceğini göstermektedir. Kısaca leptinin Tip II diabette ya ağırlık kaybı sağlayarak indirekt, ya da glukoz metabolizması üzerinden direkt etki ile fayda sağlayabileceği ifade edilmektedir (15,22).

### Leptin -İnsülin Direnci

Obezite genellikle insülin direncine bağlı lipid metabolizmasındaki bozukluklarla birlikte. Son zamanlardaki çalışmalar ile leptin ve insülin veya insülin direnci arasında kompleks bir bağıntı olduğu gösterilmiştir (23-25).

İnsülin direnci Tip II diabette ve bazı ender görülen diabetes mellitus şekillerinde olduğu gibi doğal olarak gelişir veya insülin tedavisi esnasında iyatrojenik olarak ortaya çıkar. Uzun süre insülin tedavisi yapılan hastalarda bu maddeye karşı antikor oluşması ve antikorun insülini

bağlayarak onu inaktive etmesi sonucu hastada insüline immün direnç gelişir. Hastanın günlük insülin ihtiyacı 200 ünitenin üstüne çıkmışsa hastada insüline direnç geliştiğinden söz edilir. İnsülin direnci glukokortikoidlerle tedavi edilebilir (26).

Antiobezite hormonu olarak bilinen leptinin farelerde besin alımının azaltılması, enerji sarfiyatının uyarılması, obezitenin geri döndürülmesi yanında insülin direncinin düzeltilmesi gibi önemli etkileri tesbit edilmiştir, ancak bu etkileri insanlarda yeteri kadar bilinmemektedir (27). Fare ve sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalar insülinin leptin konsantrasyonlarını, leptinin de insülin direnci ve trigliserit metabolizmasını etkilediğini göstermektedir (28-30). Bazı araştırmacılar leptinin insülin direnci üzerine etkilerini kabul ederken, bazıları ise insülin direncinin leptin üzerinde etkisi olduğunu ileri sürmektedirler (31,32).

İnsülin direnci, insülin konsantrasyonu ve açlık plazma glukoz değerleri kullanılarak HOMA yöntemi ile hesaplanır. Ancak bu maksatla kullanılan Sigma, HEK tekniği gibi başka yöntemler de mevcuttur.

$$\text{İnsülin Direnci} = \text{Açlık İnsülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık Kan Şekeri (mMol/L)} / 22.5$$

Artan vücut yağı genellikle artan insülin direnci ile beraberdir. Artan leptin seviyeleri de genellikle artan insülin seviyeleri ile ilişkilidir. Ancak bu etkileşimin leptin sekresyonunun insülin tarafından uyarılmasına mı, yoksa insülin direncinin hem insülin hem de leptin seviyelerini arttırması ile mi oluştuğu hala tartışma konusudur (33,34). Lipodistrofik ve insüline dirençli farelerde leptinin güçlü anti-diabetik etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsülin yetmezliği hem insanlarda hem de ob/ob farelerde aşırı besin alımı, insülin direnci ve obezite gibi metabolik bozukluklara yol açar. Böyle bir durumda leptin uygulanması ile düzelme sağlanabilmektedir (23).

Değişmeyen leptin seviyeleri, leptin sentezinde insülinin akut uyarıcı etkisine bir direncin mevcudiyetini düşündürür. Açlık plazma leptin değerleri insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) hastalarında kontrole göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık söz konusu hastaların devamlı olarak insülin tedavisi altında olmaları ve kronik olarak yüksek insülin seviyelerine sahip olmalarına bağlanmaktadır (35).

Normoinsülinemik sağlıklı ve obez rodentlerde leptinin glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir. Ancak enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki leptinin etkisinin insülin bağımsız olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır (36).

### Leptin ve Glukoz Metabolizması

Leptinin glukoz metabolizması üzerinde yeni etkileri saptanmıştır. Leptinin ağırlık kaybı yapmayan dozlarında ob/ob farelerde hiperglisemi ve hiperinsülinemi düzelttiği ve yağsız hayvanlarda leptin tedavisinin insülin

seviyelerini değiştirmeksizin serum glukoz seviyelerinde bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (37). Bu etkiler leptinin intra serebroventriküler (icv) infüzyon uygulamalarında gözlenmiştir. Glukoza insülin sekresyon cevabı bifaziktir, bunlardan biri başlangıçtaki kısa süreli faz (birinci faz), diğeri sonraki uzun süreli sekresyon fazı (ikinci faz)'dır. Başlangıç döneminde sadece önceden depolanmış insülin salıverildiği halde, ikinci dönemde hem depolanmış hem de yeni sentezlenmiş insülin salıverilir. Leptinin insülinin glukoz metabolizması üzerine olan kısa süreli etkilerine negatif bir etkisinin olmadığı, ancak glukojen depolanmasını uyardığı ve insülinin glikojene glukoz katılım etkisini potansiyelize ettiği ifade edilmekte ve bu etkilerinin insülinin zamana bağlı etkilerinden bağımsız olduğu görüşü hakimdir (38,22,39).

Fizyolojik hiperinsülinemi esnasında leptin insülinin hepatik glukoz üretimi üzerine olan inhibitör ve glukoz geri emilimi üzerine olan uyarıcı etkisini belirgin şekilde arttırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (40).

Bir çalışmada lipodistrofik farelere 5 µg rekombinant leptin devamlı infüzyon şeklinde uygulanmış, 12 günlük uygulama esnasında besin alımı ve vücut ağırlığı yanında plazma insülin ve glukoz ile karaciğer trigliserit seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır (41).

Leptinin güçlü antidiabetik etkileri streptozotosin kullanılarak insüline bağımlı diabet oluşturulmuş sıçanlarda ve transgenik farelerde gösterilmiştir (39). Leptinin antidiabetik etkisinin santral sinir sistemi aracılığıyla mı, yoksa direkt periferik dokular üzerine etkileri ile mi oluştuğu halen tam olarak açıklanamamıştır. Ancak leptinin iv ve icv infüzyon arkası hepatik glukoz metabolizmasını artırması, olayın santral sinir sistemi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (42). Ancak perfüze sıçan karaciğerinde glikojenoliz ve glikoneogenezis üzerinde direkt etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle leptinin muhtemel antidiabetik etkilerinin hem periferik dokularda, hem de santral sinir sistemindeki etkilerinin bir kombinasyonu olabileceği ifade edilmektedir (43).

### Sonuç

Rodentler üzerindeki çalışmalar leptinin insülin ile karmaşık bir şekilde etkileştiğini ve özellikle obez farelerde antidiabetik bir etkisinin olabileceğini göstermektedir. Ancak insanlarda leptin ile insülin arasında pozitif bir korelasyonun olup olmadığı halen tartışma konusudur. Bu aşamada leptinin insanlarda antidiabetik bir etkisini kanıtlayan önemli bir çalışmaya rastlanmamakla beraber rodentlerde gözlenen pozitif bulgular, leptinin diabetik hastalarda rolü olabileceği ümidini arttırmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Ruige JB, Decker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy S, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Leptin and variables

of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-104.

2. Pellemont MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.

3. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.

4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.

5. Sorensen IT, Echwald MS, Holm JC. Leptin in obesity. *BMJ* 1996; 313: 953-4.

6. Seufert J, Keiffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-6.

7. Meinders AF, Tooruliet AC, Pijl H. Leptin. *Nath J Med* 1996; 49(6): 247-52.

8. Frankish HM, Dreyden S, Hopkins D, Wang Q, Williams G. Neuropeptide Y, the hypothalamus, and diabetes insights into the central control of metabolism. *Peptides* 1995; 164: 757-71.

9. Surwit RS, Petro AE, Parekh P, Collins S. Low plasma leptin in response to dietary fat in diabetes and obesity prone mice. *Diabetes* 1997; 46: 1516-20.

10. Dumber JC, Xu Y. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46(12): 2040-3.

11. Panarotto D, Ardilouche JL, Tessier D, Maheux P. The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only. *Metabolism* 2000; 49(8): 1055-62.

12. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, Courten M, Moore J. Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans. *BMJ* 1996; 313: 965-9.

13. Houseknecht KI, Raile CA, Matteri RI, Spurlock MF. The biology of leptin. *J Animal Sci* 1998; 76(5): 1405-20.

14. McNelly MJ, Boyko EJ, Weigle D, Shofer JB, Chessler SD, Leonetti DL, Fujimoto WY. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999; 22: 65-70.

15. Komodo T, Saitoh H, Nakahara S, Izumi I, Hirano T, Matsui A. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol Oxf* 1998; 49(3): 385-9.

16. Trayburn P, Rayner DV. Leptin: The weight-reducing plasma protein encoded by the obese gene. *Nutr Rev* 1996; 54(3): 91-3.

17. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance. *Metab* 1997; 23(3): 16-24.

18. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R. Acute and chronic effect on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.

19. Hodge AM, Westerman RA, Courteen MP, Collier GR, Zimmet PZ. Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain. *Int J Obese* 1997; 21: 50-3.

20. Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Meiyong QI. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in-vivo. *Endocrinology* 1999; 140: 2117-24.

21. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W, Leibel RL. Plasma leptin in diabetic and insulin treated diabetic and normal rats. *Metabolism* 1998; 47(5): 584-91.

22. Aiston S, Agius L. Leptin enhances glycogen storage in hepatocytes by inhibition of phosphorylase and exerts an additive effect with insulin. *Diabetes* 1999; 48: 15-20.

23. Berg JP. Leptin is a potent anti-diabetic in mice with lipodistropy and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2000; 192: 114-6.

24. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond. *Diabetologica* 1997; 40: 1371-9.
25. Segal KR, Lansdt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-91.
26. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 3. cilt, 7. baskı, Ankara: Feryal Basımevi, 1997: 2363-4.
27. Sagal KR, Landh M, Kleine S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 588-91.
28. Rohner F, Cusin I, Sainsbury A, Zakrzewska KE, Jeanrenaud B. The loop system between NPY and leptin in normal obese rodents. *Horm Metab Res* 1996; 28: 642-8.
29. Muoio DM, Dohn GL, Fiedmach FT, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997; 46: 1360-3.
30. Shimohukoro M, Koyoma K, Chen G, Wang M, Trieu F, Lee Y, Newgard CB. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Sci US* 1997; 94: 4637-41.
31. Courten M, Zimmet P, Hodg A, Collins V, Nicolson M, Dowse G, Alberti KG. Hyperleptinemia: The missing link in the metabolic syndrome. *Diabet Med* 1996; 14: 200-8.
32. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawieck A, Boyko EJ, Porte D. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 1997; 20: 1476-81.
33. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol* 1997; 82: 654-7.
34. Donahue PR, Prineas JR, Donahue DR, Zimmet P. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 1999; 22: 1092-6.
35. Tuominen AJ, Ebeling P, Stenman UH, Heiman ML, Stephens TW, Koivista VA. Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 381-2.
36. Güven S, Bershawi AE, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR, Kissbah AH. Plasma leptin and insulin levels in weight reduced obese women with normal body mass index. *Diabetes* 1999; 48: 347-52.
37. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
38. Ookuma M, Ookuma K, York DA. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *Diabetes* 1998; 47: 219-23.
39. Chinookoswong N, Wang JL. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes* 1999; 48(7): 1487-92.
40. Barzilar N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rosetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997; 100(12): 3105-10.
41. Ogawa Y, Masuzaki K, Hosoda K, Aizawa-Abe M, Suga J, Suda M. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 1999; 48: 1822-9.
42. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-7.
43. Nemezc M, Preininger K, Englisch R, Furnsinn C, Schneider B, Waldhausl W. Acute effect of leptin on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in perfused rat liver. *Hepatology* 1999; 29: 166-72.

---

**Geliş Tarihi:** 21.05.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Gönen DENİZ  
GATA Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD,  
06018- Etlik, ANKARA