

Obezite, Besin Alımı ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin

OBESITY, FOOD INTAKE, CONTROL OF BODY WEIGHT AND LEPTIN

Ahmet ERGÜN*

*Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, ANKARA

Özet

Vücut ağırlığı alınan besinlerden sağlanan enerji ve harcanan enerji arasındaki dengeyle korunmaya çalışılır. Obeziteyi belirlemede vücut yağ yüzdesi (VYY)'nin kullanılması standart bir yöntemdir. VYY biyoelektriksel empedans ve infra-red'e yakın ışınların kullanılması ile noninvaziv olarak tama yakın doğrulukta kolayca saptanabilir. VYY'nin erişkin sağlıklı kadınlarda %12-24, erkeklerde %12-18 değerlerde olması istenir. Yağ hücreleri enerji fazlasının depolandığı veya enerji açığının karşılandığı, hacimce sürekli değişiklik gösterebilen aktif hücrelerdir. İnsülin, adipsin, kortizon gibi hormonlar yağ hücresinde lipojenik etki oluştururken tiroksin, büyüme hormonu adrenalın ve noradrenalin lipolitik etkide bulunur. Yağ hücre kültür çalışmaları yağ hücresinin endokrin fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Yağ hücresinin sentezlediği bazı proteinler apolipoprotein E2 anjiotensinojen, IGF-1, adipsin, TNF- α ve leptindir.

Besin alımının kontrolü hipotalamus açlık ve tokluk merkezlerinin karşılıklı çalışmalarıyla sağlanır. Hipotalamus bazal metabolizmayı etkileyerek, besin alımını kontrol ederek, enerji harcaması ve fiziksel aktiviteyi değiştirerek etkin olur. Besin alımının kontrolü kısa süreli ve uzun süreli olarak düzenlenir. Kısa süreli kontrol direkt besinin sindirim kanalında yaptığı uyarıcı etki ve indirekt olarak sindirim kanalından salgılanan kolesistokinin (CCK) gibi hormonlarla düzenlenir. Uzun süreli besin alımının kontrolünde hipotalamusta nöropeptit-Y (NPY) içeren nöronların büyük rolü vardır. Bu nöronlara etki eden bir çok transmittir ve hormon vardır. Bunlardan en güncel ve önemli olanı leptin gibi görünmektedir.

Leptin yağ hücresinde salgılanan ve kan yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşarak reseptörü aracılığıyla etkide bulunan 167 aminoasitli bir proteindir. Besin alımını hipotalamusta NPY sentezini baskılayarak azaltır. Leptin yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilir. Vücutta yağ hücresi ve sayısı arttıkça plazma leptin miktarı da artar. Leptin plazma glukoz ve insülin düzeyini azaltırken metabolik hızı ve fiziksel aktiviteyi arttırarak vücut yağ miktarında azalmaya neden olur.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Besin alımı, Vücut ağırlığı, Leptin

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:220-225

Geliş Tarihi: 13.02.1998

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ERGÜN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, ANKARA

Summary

Body weight is preserved by the balance between gained energy from food and used energy. Lipid cells are active cells that shows changes in volume continuously and in lipid cells excess energy is deposited and energy deficit is compensated. While hormones as insulin, adipsin and cortison causes lipogenic effect in adiposit tiroxin, growth hormone, adrenaline and noradrenaline causes lipolytic effect. Adiposit culture studies show that adiposit have endocrine functions. Certain proteins which were synthetized by adiposit are: apolipoprotein E, angiotensinogen, IGF-1, adipsin, TNF- α and leptin.

Food intake is regulated by reciprocal working of satiety and hunger centers. Hypothalamus acts through effecting basal metabolism, controlling food intake, changing energy usage and physical activity.

There are short term and long term regulations of food intake. Short term regulation is controlled by direct stimulatory effect of food in the gastrointestinal tract and indirectly by hormones such as CCK which are secreted from the gastrointestinal tract. NPY containing neurons in the hypothalamus has a major role in longterm control of food intake. Many transmitters and hormones which effect these neurons effects food intake. It appears that leptin is the most important and actual one among these. Leptin is a protein composed of 167 a.a. and it is secreted from lipid cells, is carried to the CNS by blood and shows its effect through its receptor. It decreases food intake by supressing NPY synthesis in the hypothalamus. Leptin is produced by ob-gen by encoding to mRNA in the lipid cells. Plasma leptin amount increases as the numbers and volumes of lipid cells increases Leptin decreases body lipid content by decreasing plasma glucose and insulin levels and increasing metabolic rate and physical activity.

So it seems that it will take place in the treatment of obesity.

Key Words: Obesity, Food intake, Body weight, Leptin

T Klin J Med Sci 1998, 18:220-225

Vücut ağırlığı, alınan besinlerin kalori değeri ve harcanan enerji arasındaki dengeyle sağlanır. Eğer alınan besinlerden sağlanan enerji, harcanan enerjiye eşitse vücut ağırlığı dengeli kalır ve

değişmez. Denge enerjetik besin alımı yönünde baskın olursa kilo alımı, enerji harcama yönünde ise zayıflama ortaya çıkar (1,2,3,4). Gıdalarla alınan her fazladan 9.3 kalorilik besin vücutta 1 gr yağ oluşturur (4). Vücut ağırlığının beklenen normal ağırlıktan, erkeklerde %20, kadınlarda %25 daha fazla olması obezite (şişmanlık) olarak kabul edilir (4-6).

Obeziteyi belirlemede kullanılan yöntemler:

1) *Boy-Yaş-Cins'e göre düzenlenmiş ağırlık cetvelleri:*

Bu standartlara bakılarak vucut ağırlığının normal olup olmadığına hazır cetvellerden karar verilebilir. Epidemiyolojik saha çalışmalarında kullanılmaktadır (6-8).

2) *Vücut Kitle indeksi (BMI, body mass index):* Vucut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile hesap edilir. En çok kullanılan obezite belirleme yöntemidir. BMI değeri 2-25 arası normal, 25-30 arası fazla kilolu, 3-40 arası obez ve 40 da fazla olması aşırı obez olarak kabul edilir (4-6).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Vücut ağırlığı}}{\text{boyun karası}} \quad \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$$

3) *Abdomil çevre/gluteal çevre oranı:* Bu oran vücut yağının hangi bölgede daha çok toplandığını gösterir. Kostaların altından göbek üzerinden ölçülen en küçük abdominal çevre ve kalçaların posterior çıkıntısından en geniş çevre değeri ele alır (6,8). Bu oran kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.9 dan büyükse androit tip (elma tipi) obeziteden, düşük ise gynoid tip (armut tipi) obeziteden bahsedilir (6).

Bu her üç yöntemde sedanter yaşayanlar ve orta yaş gurubu için obeziteyi belirlemede geçerlidir. Fakat kas kitlesini artıran, sporları yapan sporcular, çocuklar ve yaşlılar için bu yöntemlerin kullanılması yanlış olur.

4) *Deri kıvrımı kalınlığının ölçülmesi:* Depo yağın büyük bir kısmı deri altında toplandığı için belirli vucut bölgelerinden ölçülen deri kıvrımı kalınlığı bilgileriyle vücut yağı hakkında bilgi edinilir. Genelde deri kıvrımı kalınlığı ölçülen deri bölgeleri biceps, triseps, supskapula ve suprailiak bölgelerdir (6,8-12).

5) *Vücut yağ yüzdesi (VYY) nin saptanması:* Vucut yağı ve yüzdesi hakkında bilgi verir ve vucut yağını etkileyen yaş, boy, cins gibi bir çok faktör akarte edilmiş olur (9,10).

VYY aşağıdaki yöntemlerle saptanabilir:

1. *Hidrostatik tartı yöntemi:* Yağsız vücut kitlesinin özgül ağırlığıyla vücut yağının özgül ağırlığı farkından yararlanarak VYY'e ulaşılır (7,8).

2. *Deri kıvrımı kalınlığından* geliştirilen formüllerle hesaplanır (8,9).

3. *Bio-elektriksel empedans (BEI):* Vucut sıvılarının iletkenliğinden yararlanılarak elde edilen impedans değerinden hesaplanır (13-15).

4. *İnfa-red'e yakın ışın kullanılması (IRI):* Bir tür deri altı yağ kalınlığının infa-red'e yakın ışınlar kullanılarak spektrofotometrik ölçümüdür (16,17).

Noninvaziv olan obeziteyi belirleme yöntemlerinden en kullanışlı ve en yaygın olanı BEI ve IRI yöntemleridir.

Vücut Yağı ve Vücut Kompozisyonunu Etkileyen Faktörler

Bireyin vücut yağ kitlesini bir çok faktör belirler. Bunlar arasında bireyin beslenme şekli, yaşam tarzı, bazal metabolizması, yaşı, cinsi, sportif etkinliği, günlük yaptığı işi, genetik yapısı, iklim ve diğer çevre ile ilgili faktörler sayılabilir (6,18,19).

İşte bu faktörleri ekarte etmek için VYY değerine bakılarak obezite hakkında karar verilir. Erişkin sağlıklı birey için VYY'nin kadınlarda %12-24 ve erkeklerde %12-10 değerleri normal kabul edilir. Bu sınırların altındaki değerler zayıflık, üstündeki değerler şişmanlık olarak adlandırılır (2,4,10).

Yağ Hücreleri

Vücut yağ hücre sayısı yeni doğan bir bebekte yaklaşık 30-40 milyar kadardır. Yaşamın ilk yılında beslenmeye, enerji fazlalığına bağlı olarak yağ hücreleri, enerji fazlasını yağ olarak depolayarak belirli büyüklüğe ulaşıncaya proliferasyon olarak sayıca ikiye katlanacak şekilde artarlar (6,19,21). Bu artış yaşamın diğer yıllarında da olabilir. Erişkin yaşta yağ hücre sayısı ortalama 75 milyar kadardır ve artık yağ hücreleri proliferasyon olmaz, ancak hacimce değişikliğe uğrar. Yağ hücreleri hacimce normalin 5

misli kadar büyüyebilir. Yağ hücreleri hacimce sürekli değişim gösteren aktif hücreler olup pozitif ve negatif enerjik beslenmeden etkilenir (19, 20,21). Pozitif beslenmede yağ hücresi hacimce artarken negatif beslenmede küçülür. Yağ hücresi hem lipojenik hemde lipolitik etkiyle sürekli hacim değiştirir. Bu özelliğin invitro ve invivo şartlarda sürdürüldüğü yağ hücre kültürleriyle gösterilmiştir (19). İnsülin, adipsin ve kortizon gibi hormanlar yağ hücresinde lipojenik etkiyi artırırken yağ hücresinin hacimce büyümesinde sağlar. Tiroksin, büyüme hormonu, adrenalin ve noradrenalin gibi hormonlar lipolitik etkide bulunurlar ve yağ hücresini hacimce küçültürler (19,20,21).

Yağ dokusunun artışıda, azalmasıda morbidite ve mortalite nedenidir. VYY'nin vücutta çok dengeli bir şekilde ayarlanması gerekir. VYY'nin azalması kaşeksi, anoreksia nevroza gibi ölümcül hastalıklara yol açarken, artmasıda ömür kısalığıyla diabet, kardiovasküler hastalıklar (koroner kalp hastalığı, hipertansiyon.... gibi), safra kesesi taşları, kanser ve infertilite ye neden olur (6,19,21,22).

Yağ hücrelerinin öncüleri olan preadipositlerin yağ hücrelerine dönüşümünü kontrol eden bazı genler (ob-gen) tanımlanmıştır. Yağ hücresi kültür çalışmalarından yağ hücresinin aktif bir hücre olduğu, bir gurup proteini sentez ve sekrete ettiği bulunmuştur. Yağ hücresi nukleusu periferite iterek yağ asitlerini depolama yanında endokrin fonksiyon olarak bazı proteinleride sentezliyerek dolaşıma verir (18,19,21).

Yağ Hücresinin Sentezlediği proteinler (19,21)

Apolipoprotein-E
Anjiotensinojen
ILGF-1
Adipsin
TNF- α
Leptain

Aşırı beslenmeye bağlı yağ hücre sayısında büyük değişiklik olmaz, fakat DNA içeriği azalır (19). Bu proteinler yağ dokusunun gelişme ve metabolizmasının lokal regülasyonunda rol aldıkları gibi endokrin hormon olarak plazmaya geçip kan yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşip etkili olurlar (18,19). TNF-a yağ hücresinden immünolojik fonksiyon, yağ hücre sayısı ve hacimce büyüklüğü düzenler (20). Leptin vucut yağ kitlesi hakkında

kan yoluyla beyine özellikle hipotalamusa bilgi ileterek besin alımı ve enerji depolanmasında ayarlayıcı rol oynar (18,19).

Besin Alımında Hipotalamus'un Rolü

Enerji dengesinin kontrolünü yapan açlık ve tokluk merkezlerinin hipotalamusta olduğu bilinmektedir. Hipotalamusun ventromedial nukleusları (VMN, doyma merkezi) ve lateral hipotalamus (LH, açlık merkezi) merkezleri karşılıklı birbirlerine aktif olduklarında inhibe ederek çalışırlar. Yapılan hayvan deneylerinde, hipotalamusa mikroenjeksiyon ve oluşturulan mikrolezyon çalışmaları bu bölgelerin besin alımıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (1,4). VMN'ların tahrip edildiğinde hayvanın aşırı yemek isteği ve doymaması bu merkezin açlığı baskılayıcı merkez, fazla yemeyi önleyici merkez olduğu ve lezyonlarında insanlarda ve hayvanlarda aşırı yeme ve obezite geliştiği görülür (1,3,18,19,23).

LH lezyonlarında ise iştah azalması yememe olur ve hayvan zayıflar. Bu bölgelerdeki, VMN ve LH'daki nöronlar, arter-ven glukoz farkına hassas glukoreseptör görevi yaparak besin alımının kontrolünde rol alırlar. VMN'lar, besin alımıyla uyarıldığında, alfa-adrenerjik reseptörler aracılığıyla, tokluk hissi ile besin alımı durdurulurken; lezyonlarında kilo alımını takiben obesite gelişir (4,23). LH nöronları β -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörleri uyarıldığında açlık hissi meydana gelir. VMN'lar ve LH nöronları besin alımını karşılıklı bir ilişki içinde birbirlerini inhibe ederek kontrol ederler (4,18,23).

Hipotalamus 1-bazal metabolizmayı etkileyerek, 2-besin alımını kontrol ederek 3-enerji harcanmasını ve fiziksel aktiviteyi değiştirerek vücut ağırlığını düzenler. Yine hipotalamus besin alımında hoşça giden sinyaller, özel besinler, besinin kalitesi, lezzeti, arzulanması ve yemek yemekten alınan zevk alınmasını sağlar ve besin alımıyla ilgili periferik sinyallerden etkilenir (18,19).

Besin Alımının Kontrolü

Besin alımının kontrolü kısa ve uzun süreli olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır.

1-Kısa süreli besin alımın kontrolü

Direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılır.

a) *Direkt kontrol*: Besinin ağızdan alındıktan sonra sindirim kanalından çekuma kadar bulunduğu bölgede absorbe olmadan büyüklüğüne ve içerdiği lifsel yapılara bağlı çiğneme yalama ve sindirim kanalı geriminin oluşturduğu sinyallerin oral ve visseral afferent nöronlarla (Vagus simiriyle) MSS ne hipotalamusa ulaşarak tokluk veya doyma hissine yol açması şeklindedir (18,23,24).

b) *İndirekt Kontrol*: Besinin absorbiyonundan sonra sindirim kanalından salgılanan hormonlar endokrin, parakrin, nörokrin yolla indirekt olarak MSS ni etkileyerek besin alımını durdurması ve doyma hissini oluşmasıdır (8,18,23,24). Bu şekil kontrolde yemekten sonra salgılanan gastrointestinal (GI) hormonlara en önemli örnek CCK, glukagon ve bombesin dir. CCK GI duvardan yağ asitlerince zengin yemeklerce salgılanır, portal dolaşıma geçerek safra kesesi pankreas dış salgısını uyarırken ; MSS de hipotalamusu etkileyerek besin alımını inhibe eder. Pankreatik glukagon ve bombesin’de besin alımını merkezi yolla inhibe eder. Yine indirekt kontrolde, besin alımını yemekten sonra dolaşıma absorbe olan besinlerin özellikle kan glukozunun ve insülin’in MSS’ i aracılığıyla inhibe edici etkisi vardır (18,24).

2-Uzun süreli besin alımının kontrolü

Yağ hücresinin salgıladığı proteinlerin özellikle leptinin rolü vardır. Ayrıca dolaşımdaki besinler ve glukokortikoidler ve insülin gibi hormonlarda besin alımını bir ‘set point’ oluşturarak kontrol ederler (18). İnsülin glukokortikoidler ve leptin vücut ağırlığını uzun süreli düzenlemede etkin olurlar. Her birey için vücut ağırlığını yağ kitlesini düzenleyen bir ‘set point’ olduğu ileri sürülmektedir. Bu set point noktası genetik, intrauterin hayat ve doğumdan sonraki çevresel faktörler (örneğin besinin lezzeti, fiziksel aktivite, diyet gibi) le belirlenir (1,18).

MSS’de vücut ağırlığının düzenlenmesinde bir çok nörotransmitterin rolü olabileceğide ileri sürülmektedir. Bunlardan daha çok NPY (nöropeptit-Y), 5-HT (serotonin), CRF (kotikotropin salgılatıcı faktör) ve GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) en çok bilinenlerdir.

NPY: 36 aminoasitli bir polipeptid olan NPY sempatik sistem nöronlarından noradrenalinle bir-

likte, ATP gibi, cotransmitter olarak salgılanır. Hipotalamus arkuat ve paraventricüler nükleusları ve hipotalamusta sonlanan nöronlarda yoğun olarak bulunur. Intraser baroventriküler veya mikroenjeksiyonla hipotalamusa NPY enjeksiyonu besin alımını 10-15 da içinde artırır, termogenezi azaltır ve hiperfaji yaratır. Açlık sırasında, besin kısıtlaması ve insülin yetersizliğinde NPY miktarı artar. NPY reseptörü (Y5) besin alımıyla ilgilidir. Leptin ve insülin NPY salgılayan nöronlarda inhibisyon yapar (18,25,26).

5-HT: Monoamin transmitterlerden olup besin alımını kemiricilerde artırırken, insanda besin alımının kontrolünde hipotalamus ve koroid fleksuslarda leptin gibi 5-HT_{2c} reseptörü rol alır ve besin alımını azaltır. Bu nedenle 5-HT agonistleri (sibutramin, dexfenfluramine gibi maddeler) antiobesite ajanı olarak kullanılmaktadır (18,26).

CRF ve GLP-1: İştah azalması ve besin alımını azaltıcı etki yaparlar. CRF hipotalamus paraventricüler nükleuslarından salgılanır ve ACTH, kortikosteroid sekresyonunu düzenler.

Besin Alımını Etkileyen Nörotransmitterler (18)

<u>Artıranlar</u>	<u>Azaltanlar</u>
Nöradrenalin	Serotonin, Dopamin
Opioid Alkoloidleri	CCK, CRF
Büyüme hormonu	Nörotensin, Bombasin
Salgılatıcı faktör	Kalsitonin salgılatıcı peptit
Galanin	Amylin, Glukajon,
NPY	Adrenomodülin
Melatonin Konsantre	Glukajon benzeri peptid-1
edici faktör	

Leptin

Leptin vücut yağ miktarının kontrol ve düzenlenmesinden sorumlu, insanda enerji harcanmasının homeostazisini kontrol eden, yeni vücut ağırlığı düzenleyicisi bir protein olarak bilinmektedir (18,19,26-28). Leptin fizyolojik ve fizyopatolojik olarak vücut ağırlığının düzenlenmesinde ve obezitenin tedavisinde yeni bir ufuk gibi görünmektedir. Leptin latince leptos kelimesinden türetilmiş olup zayıflatıcı anlamına gelmektedir (18). Leptin yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA ya kodlanarak üretilir. (19,29,30). Leptin negatif feedback’le kan yoluyla hipotalamusu etkileyerek vücutta yağ dokusu miktarını ve besin alımını azaltırken enerji harcanmasını artırır (26,27).

Leptin 167 aminoasitli 16 kda molekül ağırlıklı yağ dokusu hücrelerinden sekrete edilen bir hormondur. Yağ hücresinden leptinin salgılanması beta-3 adrenerejik reseptör aracılığıyla olur. Beta-3 adrenereseptör stimulanı Ro 16-8714 maddesi uygulanması yağ hücresinde leptin sentez ve sekresyonunu artırır. İnsanda vücut yağ doku miktarı arttıkça leptin miktarı da artar. Obezlerde normale göre yaklaşık iki misli daha fazla leptin düzeyi vardır ve kan leptin miktarı vücut yağ kitle-siyle korelasyon gösterir (8-9). Leptinin vücutta Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re olmak üzere 5 ayrı reseptörü tanımlanmıştır (18,19,23). Leptinin hipotalamusta ventro medial, paraventriküler nükleuslar, arkuata nükleuslarında amigdaloid nükleuslar ve choroid pleksuslarda reseptörü vardır. Leptin hipotalamusta Ob-Ra reseptörüne etki ederek NPY üretimini azaltır (23). Diyabetik, db/db farelerde hipotalamik leptin reseptör defekti olduğu için kan leptin düzeyi yüksektir (24-25). Leptin özel bir aktif transport sistemiyle kan beyin bariyerini aşar. Obez insanda beyin omurilik sıvısında leptin düzeyi dolaşımdaki yüksek olan miktarına göre daha az yüksektir (26). Bu durum obezlerde transpot sisteminde bir eksikliğin olabileceğini düşündürmektedir. Dışardan leptin uygulaması vücut yağ kitlesini, besin alımını ve vücut sıcaklığını azaltır ve hiperglisemiye yol açar. Herhangi bir nedenle leptin yetersizliği veya leptin reseptör değişikliği olursa hipotalamusta NPY üretimi ve salgılanması artar ve besin alımını artırarak obeziteye yol açar (8,16,18).

Ob-gen defekti olan ob/ob farelerde leptin yeteri kadar üretilmediğinden kan leptin düzeyi düşüktür ve obezite bu nedenle gelişir (25,26). Bu hayvanlara leptin verildiğinde besin alımı azalmakta, enerji harcaması artarak vücut ağırlığı azalmaktadır (26,28). Hiperinsülinemi ve glukokortikoidler leptinle birlikte hayvan deneylerinde yağ hücresinde leptin sentez ve sekresyonunu artırırken yağ hücresi volum ve sayısını da artırır (26,27). Hayvanlar aç bırakılırsa vücut yağ miktarının azalmasına paralel leptin sentez ve salgılanması, kan glukozu, insülin, gonodotropinler ve seks steroidleri seviyesinde azalır (27). Hayvanlarda endotoksinler, TNF- α IL-1, leptin üretimini sitümüle ederler. Hipotalamus lezyonlu veya leptin yokluğu olan hayvanlarda tip-II diyabet ve obesite görülür (1,8,23,27).

Leptin pankreas beta-hücrelerinde leptin reseptörünü direkt olarak etkileyerek insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Leptin insülin antagonisti gibi çalışarak yağ hücresinde lipogenezi kısıtlar (23,24). Leptin üretimini insülin ve kortizon sitümüle ederken beta-adrenerejik agonistler ve thiazolidinler inhibe ederler.

Leptin serum glukoz ve insülin düzeyini azaltırken metabolik hızı ve fiziksel aktiviteyi artırır (28). Diyabet, gastrointestinal ve böbrek hastalıklarında kan leptin düzeyi düşüktür. Akut ve kronik egzersizin serum leptin seviyesine etkisi yoktur fakat açlıkta leptin seviyesi azalır (24,27,29,30).

Leptinin plazma seviyesi ortalama olarak erkeklerde (n=51) 4.6, kadınlarda (n=46) 11.9 ng/ml olarak saptanmıştır (30).

Sonuç olarak leptin yağ hücresi (perifer doku) ile beyin arasında bağlantı kuran önemli bir protein olup obezitenin tedavisinde gelecekte yer alacaktır. İnsanlar her istediğini yiyecek fiziksel aktivite az yapacak ve leptin tabletleri alarak vücut ağırlığını normal kiloda tutacak gibi görünüyor.

KAYNAKLAR

1. Himas-Hagen J. Technical comments: On raising energy expenditure in ob/ob mice. *Science* 1997; 276: 1132-33.
2. West JB. *Best and Taylor's Physiological basis of medical practice* 12th ed. Williams and Wilkins, 1991: 741,774.
3. Guyton AC, Hall JE. *Human Physiology and mechanisms of disease*, 16th ed. WB Saunders, 1997: 486,584.
4. Ganong WF. *Review of Medical Physiology, A lange Medical book*, 17th ed. 1995: 1,215.
5. Sencer E. *Beslenme ve diyet*. Beta basım Yayım, 1987: 258-287,311-332.
6. Telatar H, Şimşek H. *Gastroenteroloji*. Medikomat Basım Yayım, 1993: 124-32.
7. Açıkada C, Ergen E, Alper R, Sarpyener K. Erkek sporcularda vücut kompozisyonu parametrelerinin incelenmesi. *Spor Bilimleri Dergisi* 1991; 2: 1-25.
8. Fox EC, Bowers RW, Foss ML. *The Physiological basis of physical education and athletics*, Saunders college publishing 4th ed. 1988.
9. Ergün A, Yardımcı S, Akçıl E, Yavuzer S. Spor yapan ve yapmayan erkek öğrencilerde vücut yağ yüzdesi. *AÜ Tıp Mecmuası* 1993; 46(2): 221-8.
10. Ergün A, Yardımcı S, Akçıl E, Yavuzer S. 17-21 yaş grubunda vücut yağ yüzdesinin farklı iki yöntemle ölçülüp karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Araştırma Dergisi* 1992; 10: 333-5.

11. Weise LW, Clark FC. Tree protocols for measuring subcutaneous fat thickness on the upper extremities, *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 217-21.
12. Parenti M, Di-Bartolo P, Babini AC, Sorrenti G, Sarretta B. Comparison of three methods for the rapid determination of body composition, *Minerve Endocrinol* 1990; 15: 207-14.
13. Cha K, Chertow GM, Gonzalez J, Lazarus JM, Wilmore DW. Multi frequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. *J Appl Physiol* 1995; 79 (4):1316-19.
14. Hoffer EC, Meador CK, Simson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969; 27(4): 531-4.
15. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Vanitallie TB. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol* 1985; 58(5): 1565-71.
16. Elia M, Parkinson SA, Diez E. Evolution of near infrared interactance as a method for predicting body composition. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 113-21.
17. Conway JM, Norris K, Bodwell CE. A new approach for the estimation of body composition infrared interactance, *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 48-52.
18. Wilding J, Widdowson P, Williams G. *Neurobiology*, British Medical Bulletin 1997; 53(2): 286-306.
19. Prino JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man, *Clinical Science* 1997; 92: 311.
20. Hotamışlıgil GS, Spiegelman BM. Tumor nekrosis factor alfa: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-78.
21. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man, *Clinical Science* 1997; 92(1): 3-11.
22. Ergün A, Yardımcı S. Şişmanlığın etyolojisi ve şişmanlıktan korunma, *Actual Medicine* 1994; 2(10,11,12): 5-10.
23. Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight, *Endocrine Reviews* 1987; 8(3): 256-87.
24. Smith GP. The direct and indirect control of meal size, *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20(1): 41-6.
25. Miller WH, Irving JR, Faust M, Golberger AC, Hirsch J. Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cell in the rat. *Am J Physiol* 1983; 245: 74-80.
26. Spedding M, Ovury C, Millan M, Duhault J, Docquet C. Neurol control of dieting. *Nature* 1996; 380: 488.
27. Griffiths M, Payne PR, Stunkard AJ, Rivers JPN, Cox M. Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity, *Lancet* 1990; 336:76-8.
28. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin reseptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-5.
29. Echwald JM, Rasmussen SB, Sorensen TIA, Andersen T, Tyts-Hansen A, Clausen JO, Hansen L. Identification of two novel missense mutation in the human OB gene. *Int Journal of Obesity* 1997; 21: 321-6.
30. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans, *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 83-7.
31. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenoud F. The gene and insulin. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.
32. Dogogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans, *Diabetes* 1996; 45: 695-8.
33. Zhang Y, Proenca R, Doyle P, Rohner-Jeanrenoud F. The gene and insulin. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.
34. Trisha G. Obesity sheds its secrets. *Science* 1996; 275: 151-3.
35. Bray GA. Progress in understanding the genetics of obesity. *J Nutr* 1997; 127: 940-2.
36. DeFranzo RA, Tabin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 6(3): 214-23.
37. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzaros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Rol of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.
38. Lablov N, Landais P, DeBoissieu D, Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity. *Diabetes* 1997; 46: 989-93.
39. Considine RV. Invited editorial on acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans, *J Appl Physiol* 1997; 83(1) :3-4.
40. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1): 5-10.