

# Leptinler

## LEPTINS

Kanat GÜLLE\*, Erdal KARAÖZ\*\*

\* Biyolog, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji - Embriyoloji AD,

\*\* Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji - Embriyoloji AD, ISPARTA

### Özet

Plazmada dolaşan 16-kDa'luk bir peptid olan leptin, besin alımını azaltıp enerji harcanmasını artırarak yağ kütleini düzenleyen bir geribildirim döngüsünün parçasıdır. Leptin, adipositler, plasenta, ve mide tarafından salgılanır. Dolaşımdaki düzeyi, yağ derecesine, cinsiyete, enerji dengesindeki akut değişikliklere (adipositedeki değişikliklerden bağımsız olarak), insülin ve glukokortikoidler gibi çeşitli hormonların etkisine bağlı olarak değişir. Bu makalede, leptinin yapısı, reseptörleri, işlevleri, ve obesite ile ilişkisi hakkındaki son bilgiler derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Leptin, Yapısı, Obesite, Dağılım

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:112-121

### Summary

Leptin, a 16-kDa peptid that circulates in plasma, is a part of a feedback loop that regulates fat mass by decreasing food intake and increasing energy expenditure. Leptin is secreted by adipocytes, placenta, and stomach. Circulating levels of it is influenced by the degree of adiposity, gender, acute changes in energy balance (independent of changes in adiposity), and various hormones, such as insulin and glucocorticoids. In this article we have reviewed the latest information about leptin, including the structure, functions, receptors, and relationship with obesity.

**Key Words:** Leptin, Structure, Obesity, Expression

T Klin J Med Sci 2000, 20:112-121

Besin asimilasyonu, depolanması ve enerjilerinin kullanımı, hayat için çok önemli olan bir homeostatik sistem oluşturur. Omurgalılarda, enerjice yoğun trigliseritlerin yeterli miktarını adipoz dokuda depolama yeteneği, evrim sürecinde hayatta kalmayı sağlar. Yakıt depolarını ve enerji dengesini optimum seviyede düzenlemek için kompleks bir fizyolojik sistem gelişmiştir. Adipoz doku tarafından salınan leptin ve reseptörü, bu sistemin integral komponentleridir. 20. yüzyılın geç dönemlerinde batı toplumlarında zayıf olmak için yoğun bir baskı mevcuttur. Ayrıca, obesite genelde psikolojik sorunlara yol açan yaygın bir durumdur. Buna ek olarak, istatistiksel verilere göre vücut ağırlığı

indeksi, idealin %20'si veya daha yukarısında ise [Body Mass Index (BMI), Vücut Ağırlığı İndeksi = Vücut ağırlığı (kg) / Boyun karesi (m<sup>2</sup>)] ömür uzunluğu azalır. BMI, ömür uzunluğunun maksimal olduğu seviyedir, ve >28'lik bir BMI'nın bugün obesiteyi temsil ettiği düşünülür. Obesitenin sağlık riski diabet, yüksek tansiyon ve kalp hastalıklarıdır, ve BMI ile doğru orantılı olarak artar.

Obesitenin büyük oranda irade gücü eksikliğine dayandığı inancı yaygın olmasına rağmen bu doğru değildir. İkizlerde yapılan çalışmalar, ailesel agregasyon analizleri ve obesite hayvan modelleri, obesitenin genetik ve çevresel faktörlerin bir sonucu olduğunu gösterir. Kilo kontrolü sonucunda verilen kiloların uzun süre muhafaza edilmesinde diyet genelde başarılı değildir, ve çoğu zayıflamış şişman birey, sonunda kaybedilen kiloları geri almıştır. İşte ob (obesite) geninin ürünü olan ve dolaşımda bulunan leptin, besin alımını ve vücut ağırlığı home-

**Geliş Tarihi:** 07.01.2000

**Yazışma Adresi:** Kanat GÜLLE  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji AD  
321000, ISPARTA

ostazisini kontrol eden merkezi Ob reseptörlerine, yağ depolarının büyüklüğü hakkında geribildirim sağlar (2). Leptinin metabolik hızı dolayısıyla da iştahı regüle ettiği ve ayrıca da kemiricilerde gonadal fonksiyonları da etkilediği gösterilmiştir (3).

### ob Geni

Leptin ilk olarak genetik şişman ob/ob farelerde inaktif olan ob genetik lokusunun bir ürünü olarak tanımlanmıştır (Leptos, Yunanca'da zayıf anlamına gelmektedir) (4).

Farede obese (ob) ve diabet (db) genlerinde resesif mutasyonlar, obesite ile sonuçlanır. ob/ob ve db/db fareler benzer fenotiplere sahiptir; her biri normal fareden 3 kat daha ağırdır (aynı diyetle beslendiklerinde bile) ve vücut yağ içeriğinde beş kat artış gösterir. Kros dolaşım (parabiosis) deneylerinden elde edilen veriler, ob geninin, enerji dengesini düzenleyen ve dolaşımında bulunan bir faktörün oluşumundan sorumlu olduğunu veya bu faktörü kodladığını göstermektedir. Ancak, bu sonuçlara birçok kişi tarafından şüpheyle bakılmıştır, ve onaylanması, ob ve db genlerinin tanımlanmasına kadar gerçekleşmemiştir. ob geninin klonlanması ve özelliklerinin ortaya konmasıyla, bunun bir hormonu, yani adipoz dokuda ifade edilen ve daha düşük düzeylerde gastrik epitelde ve plasentada bulunan leptini kodladığını göstermiştir. ob geni pozisyonel klonlama ile izole edildi, ve yeni 167 a.a'lık bir proteini kodladığı bulundu. İlk veriler leptinin, bir negatif geribildirim döngüsünde adipoz doku kütlelerini regüle eden bir aferent sinyal olabileceğini göstermiştir (Şekil 1) (1). Eğer bu doğruysa, leptin RNA'sı, yağ depolanmasında birincil bölge olan adipositlerde gösterilmeli, leptin plazmada dolaşmalı, plazma leptin düzeyleri adipoz doku kütlesi ile ilişkili olmalı; ve rekombinant leptin, ob/ob ve yaban tip farelere enjekte edildiğinde vücut yağ içeriğini azaltmalı, ancak db/db farelerde aynı etkiyi göstermemelidir (1). Nitekim tüm bu bulgular bugün için doğrulanmıştır.

Beklendiği gibi 415 bp uzunluğunda bir PCR ürünü, fundus epitelyumda ve test edilen tüm adipoz dokularda görülmüş ancak karaciğerde görülmemiştir. Amplifiye edilen ürünün nükleotid dizisi belirlenmiş ve ob geninin mRNA ürününe eş olduğu bulunmuştur (2).

### Leptinin Yapısı

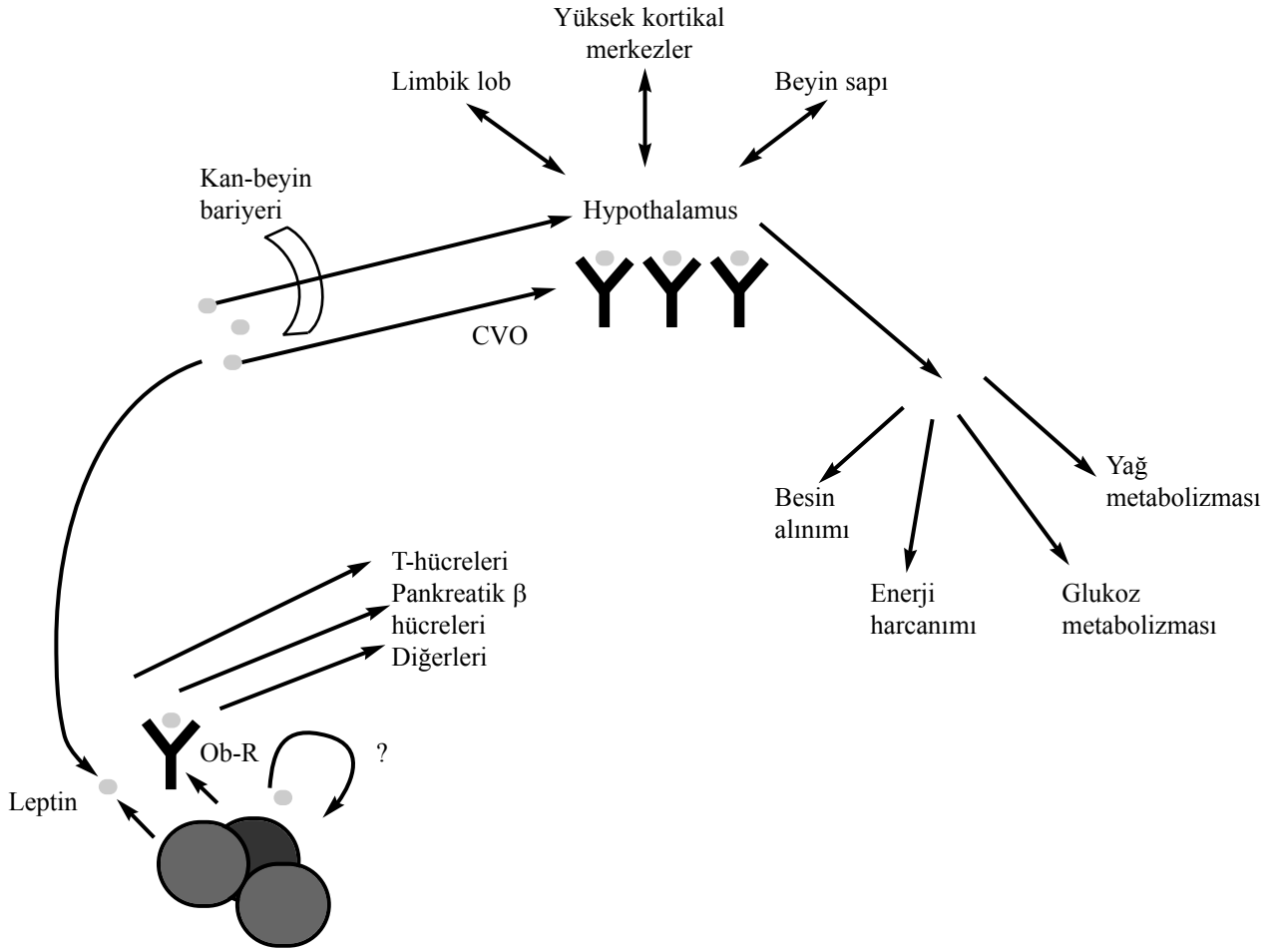
Leptinin bir 4 $\alpha$ -heliks sitokin yapısına sahip olduğu bilinmiyordu, fakat diabetik şişman farelerin db/db lokusunda mutant gen olarak leptin reseptörünün klonlanması ve diğer tip 1 sitokin reseptörlerine net bir homoloji göstermesi (özellikle gp130) leptinin bir 4 $\alpha$ -helikal yapısına sahip olduğunun öne sürülmesine yol açmıştır (4). Tip 1 sitokin reseptörüne benzerlik gösteren leptin reseptörünün genelde hipotalamusta bulunduğu bildirilmiştir (5).

Tip 1 süperailesinin reseptörleri için ligandların bilinen tüm yapıları karakteristik topolojili 4 helikal bağlı proteinlerdir. Kısa kıvrımlar aracılığıyla bağlanmış anti-paralel helikslerin farklı ortak düzenleri (4 heliks bağlı hematopoietik ligandların sahip olduğu up,up,down,down oryantasyonları) ilk 2 heliksin birbirine paralel, bunların da son ikisine anti-paralel olması ile oluşur. Bu, A heliksini B heliksine, ve C heliksini D heliksine bağlayan 25-40 residue uzunluğunda uzun çapraz (cross-over) bağlantılarla gerçekleştirilir. GH (Growth Hormon), G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), LIF (leukemia inhibitory factor), IL-6 (Interlökin-6) ve leptinin yapılarından anlaşıldığı üzere uzun zincir grup üyeleri 160- 200 kadar aminoaside ve uzun helikslere sahiptir. AD ve BC heliks çiftinin arasındaki açısı yaklaşık olarak 160°'dir (6).

Leptin RNA'sı, in situ hibridizasyon, ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak adipositlerde gösterilmiştir. Leptin, fare ve insan plazmasında 16.000 relatif moleküler ağırlıklı (Mr 16K) bir protein olarak dolaşır. Sıçan mide ekstraktlarında ilaveten bir 19k formu da tanımlanmıştır, ancak bu formun moleküler yapısı ve fonksiyonel önemi bilinmemektedir. Leptinin plazma düzeyleri ile, adipoz doku kütlesi arasında önemli bir ilişki vardır. İnsanlarda ve farelerde kilo kaybında plazma leptin düzeyleri düşer. Ayrıca leptin düzeyleri şişman insanlarda ve obese kemirici formlarında çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle artar (1).

### Leptin Reseptörü

Leptin reseptörü, tip 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir; gp 130'a önemli derecede homoloji gösterir, ancak gp 130 leptin sinyal mekanizmasında rol almaz.



Şekil 1. Adiposit leptin ve adipoz doku kütlesinin regülasyonu.

Uzun bir izoforma ek olarak (sinyali gerçekleştiren formu olduğu düşünülüyor), insan leptin reseptörü en az iki tane daha kesik formda ifade edilir. Bu formlar 5' uçlarında farklılık gösterir, kısa izoformlar tüm reseptörün janus kinazlarla etkileşim için gerekli motifleri içeren intraselüler kısmının çeşitli segmentlerini bulundurmaz (7).

Leptin reseptörü (Ob-R) ilk defa fare Koroid pleksusundan "ekspresyon kloning" ile izole edilmiştir. Sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır, ve leptini nanomolar bir afinite ile bağlar. Bağlanmanın sitokiometresi bilinmiyor, ancak Ob-R dizisi olasılıkla 2 ligand bağlayan domaini içerir (1).

Ob-R geni db (diabet) geninin pozisyonel klonlanması ve bu genin dolayısıyla leptin reseptörünün çeşitli alternatif ek formlarını kodladığını

gösterdi. Bunlar; Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, ve Ob-Re'dir. Ob-Re transmembran leptin reseptörünün çözülebilir bir formudur.

Çözülebilir leptin reseptörünün (Ob-Re), leptini bağlama yeteneğinde olduğu gösterilmiştir. Sinha ve arkadaşları (3) leptin reseptörünün çözülebilir formunun leptin bağlı proteinlerin %10 kadarlık bir bölümünü oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (3).

Ob-Rb (Ob-Rl olarak da bilinir), sinyal transdüksiyonu için gerekli çeşitli kısımları içeren bir sitoplazmik bölgeye sahiptir. Diğer formlar bu kısımların bir kısmını veya hiçbirini bulundurmaz (1).

Leptin, sitokin reseptör ailesinin bir tek transmembran domain reseptörü olan leptin reseptörü aracılığıyla etki eder. Kemiricilerde leptin reseptörü

törü veya leptini kodlayan genlerdeki homozigot mutasyonlar, başlıca erken yaşlarda şişmanlık hastalığı, hiperfaj ve enerji kullanımının azalmasına neden olur. Ayrıca bu kemiricilerde hiperkortizolemi, glukoz dengesinde değişikliğe, dislipidemi ve hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite görülür (8).

Leptin kemiricilerde total yağ düzeyini gösteren veya temsil eden bir lipostat gibi hareket eder (9). Leptinin bu fonksiyonları yerine getirebilmesi için beynin merkezine ulaşması gerekir ve bunu Koroid pleksustaki bir leptin reseptörü aracılığıyla yapar. Koroid pleksus leptine serebrospinal sıvı aracılığıyla hipotalamusa girme imkanı verir (4). Leptin reseptörünün bu formu, Ob-Ra izoformu olup daha birçok dokuda eksprese edilmiştir. Kısa sitoplazmik domaine sahip olan Ob-Ra izoformu kültüre edilmiş hücrelerde gen ifadesini ve sinyal iletimini, zayıf da olsa aktive eder.

Ob-Rb normalde hipotalamik nöronlarda ve diğer hücre tiplerinde, örneğin T hücreleri ve vasküler endotel hücrelerde, yüksek seviyelerde ifade edilir. Hipotalamik arkuate çekirdeği, dorsomedial hipotalamik çekirdek (DMH), paraventricüler çekirdek (PVN), ventromedial hipotalamik çekirdek (VMH), ve lateral hipotalamik çekirdeğin (LH) merkezi sinir sisteminde Ob-Rb ifadesinin temel bölgeleri olarak tanımlanmasında in situ hibridizasyon kullanılmıştır. Bu çekirdeklerin herbiri, vücut ağırlığının regülasyonunda oldukça önemlidir (1).

İnsanlarda da ob/ob farelerdeki mutasyona benzer bir mutasyon son zamanlarda gösterilmiştir, ve insanlarda da leptin reseptör defektlerinin varlığı ispatlanmıştır (6).

### Leptin Üretimi

Leptin, yağ hücrelerinden, plasentadan ve mideden olmak üzere 3 farklı bölgeden salgılanır.

Leptin daha çok yağ hücreleri tarafından sentezlenir. Leptin üretiminin yağ içeriğiyle doğru orantılı olduğu bulunmuştur. İnsülin, yağ hücrelerinden salınan leptinin stimülatörüdür. Ancak stimülasyonun direk mi yoksa yağ hücresi kitlesindeki bir artış ile mi olduğu bilinmemektedir. Leptin geni bir cEBP $\alpha$  bağlayan bölge içerir ve transkripsiyonu bu transkripsiyon faktörü tarafından inhibe edilir.

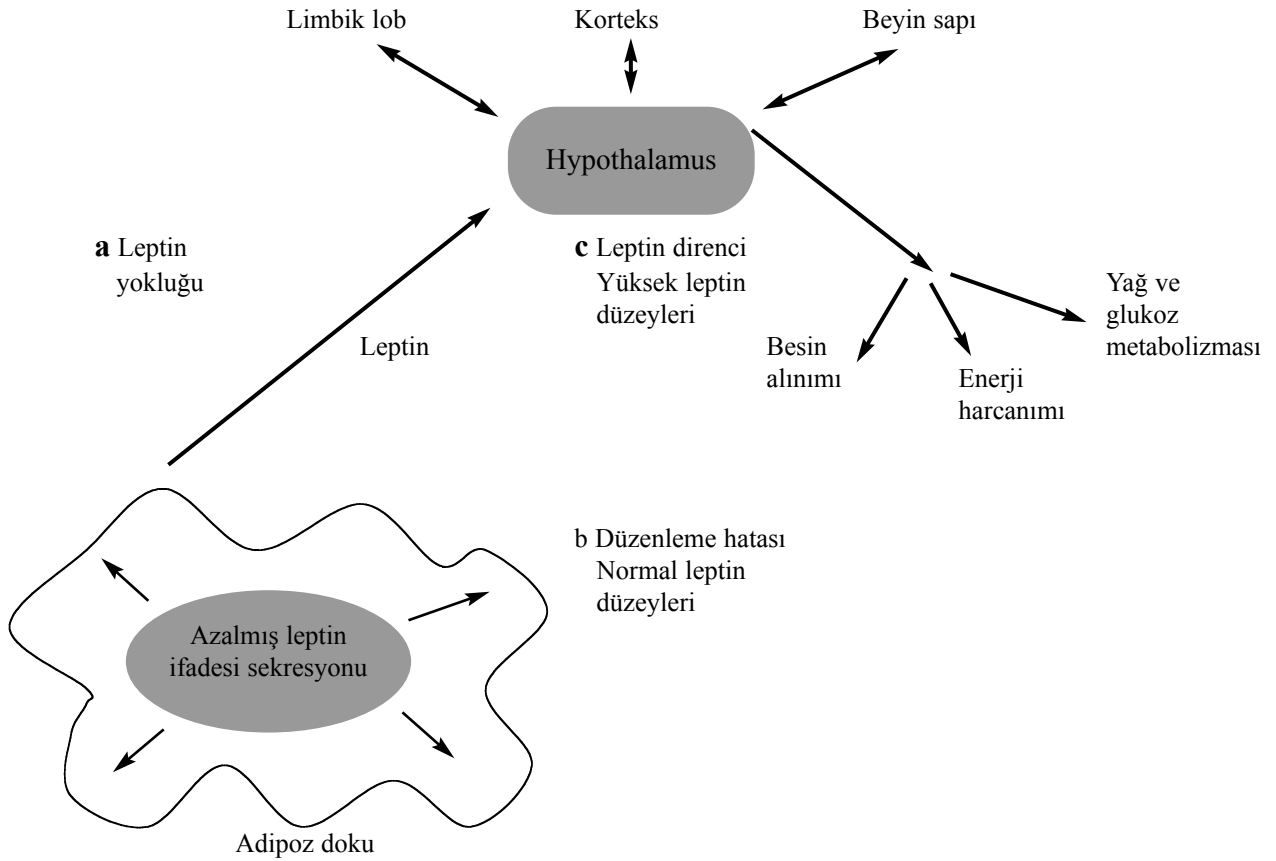
cEBP $\alpha$ , yağ hücrelerinin farklılaşması ile ilgili çeşitli genlerin indüksiyonunda görev alır, ve glukokortikoidler tarafından indüklenir (4).

Yağ hücrelerinde leptinin bulunmasından kısa süre sonra plasental dokuda leptin reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Bu da plasentayı leptin faaliyeti için muhtemel bir bölge olarak düşündürmüştür. Leptin, plasental trofoblast hücreleri tarafından üretilir ve maternal dolaşıma önemli miktarlarda salınır. (Farelerde ise plasental leptin üretimi leptin plazma seviyelerine önemli bir katkı yapmaz) (10). Leptin, hamilelikte iştah ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Sıçan ve insanlarda leptin düzeyleri fetal doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Ancak, maternal leptin seviyeleri ve fetal büyüme arasında bir korelasyon gözlenmemiştir (3).

Şimdiye kadar leptinin sadece adipoz doku ve plasenta tarafından salgılandığı bilgisi vardı, ancak yakın zamanda midenin de bir leptin kaynağı olduğu bulunmuştur. Leptin mRNA'sı ve leptin proteini sıçan gastrik epitelyumunda bulunmuştur, gastrik fundus mukoza bezlerindeki hücrelerin leptin için immünoaktif olduğu gösterilmiştir. Yalnız bu kaynağın fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. Ancak hem beslenme hem de CCK-8 uygulaması (kolesitokininin biyolojik olarak aktif karboksil ucu) leptin immünoaktivitesinde ve fundus epitelyumun leptin içeriğinde hızlı bir düşüşe ve bu arada da plazmada leptin konsantrasyonunda bir artışa neden olur. Bu sonuçlara göre gastrik leptin, besin alınımı (muhtemelen buna tokluk da dahil olmak üzere) ile aktive olan CCK aracılığıyla ortaya çıkan erken etkilerin oluşumuna katılıyor olabilir (2).

### Leptin Üretiminin Düzenlenmesi

Leptin konsantrasyonundaki kantitatif değişikliklerin fizyolojik önemi, ob geninin regülasyonunun kritik bir kontrol noktası olduğunu gösterir (11). Adiposit başına, azalmış leptin ekspresyonu, normal plazma leptin konsantrasyonları ile obeziteye yol açabilir (Şekil 2). Bu görüş, zayıf eksprese edilen leptin transgeni taşıyan ob/ob farelerin, göreceli olarak normal leptin düzeylerine sahip olmalarına rağmen obes olduğu gözlemi ile desteklenmiştir.



Şekil 2. Obesitenin patogenezi.

Dış faktörler de leptin ekspresyonunu modüle eder. Leptin seviyeleri gece %30 artar. Beslenme; leptin ifadesini artırıyor gibi görünmese de, aç kalma plazma leptin konsantrasyonlarını akut olarak düşürür (1). Yüksek intraselüler glukozamin konsantrasyonları, adipoz dokuda ve iskelet kasında leptin üretimini artırır (12). Tümör nekrozis faktör, insülin, glukokortikoidler, IL-1, ve diğer proteinler de ob gen ifadesini modüle eder. Ob promotörü, C/ EBP ve peroksizom proliferatörce aktive edilmiş reseptör- $\gamma$  da dahil olmak üzere birçok transkripsiyon faktörüne cevap verebilir. Leptinin depo veziküllerinden mi salınıp regüle edildiği veya temel bir yol tarafından mı salındığı bilinmiyor (1).

### Leptinin Biyolojik İşlevleri

Leptinin biyolojik işlevleri arasında metabolik hızın artması, seks dürtüsünün artması ve adrenal stres hormonlarının üretimini azaltması yer almak-

tadır (13). Bunun yanısıra leptin dişi farelerde puberteye ulaşma hızını da artırır. Hayvanda total yağ seviyesini gösteren veya temsil eden bir lipostat gibi hareket eder ve buna bağlı olarak yağ seviyelerini düşürmek için gerçekleşen davranışları aktive eder (1).

### A) Leptinin Kilo Düzenlemedeki Rolü

Leptin, kemiricilerde güçlü bir besin alımı supresörü ve enerji harcama stimülatörü olarak beslenme davranışını düzenler (14). Beslenmenin azaltılması için hipotalamusta 4 melanokortin reseptörü üzerinde hareket ederek melanokortinlerin üretimine sebep olabilir ve bir nörotransmitter stimüle edici rolünde hipotalamusta nöropeptit Y üretimini baskılar (4).

Genetik veriler, nöropeptit Y (NPY) ve reseptörlerinden bir ya da daha fazlasının leptin yokluğunda (muhtemelen düşük düzeyde olduğunda) tepki verdiğini, melanosit stimüle edici hormon

(MSH) reseptörü, melanokortin 4 reseptörü ve muhtemelen Agouti ilişkili transkriptin (ART, bir başka melanokortin 4 reseptörü olan AGRP olarak da bilinir) artmış plazma leptin konsantrasyonuna tepkide gerekli olduğunu göstermektedir (15).

NPY, intratekal olarak uygulandığında bilinen en güçlü oreksijenik ajandır. NPY RNA'sı ob/ob farelerde yüksektir ancak leptin uygulamasından sonra azalır. Sarı agouti veya melanokortin 4 knockout farelerde anormal melanokortin sinyalleri, obesiteye ve leptin direncine yol açar (1). Bir nöron alt grubu, hem Ob-R'yi hem de proopiomelanokortini (POMC) ifade eder ve leptin POMC gen ifadesini modüle eder (POMC, MSH öncüsüdür) (16).

$\alpha$ -MSH ve MSH antagonistleri, besin alımını azaltır ve hayvanların bir  $\alpha$ -MSH antagonisti ile önceden mumamele edilmesi, enjekte edilen leptinin anorektik etkisini baskılar (17).

Melanokortin sinyal mekanizmasında endojen bir antagonist olan ART, kilo düzenlenmesinde de ortaya çıkar, bu nedenle ART'yi aşırı ifade eden transgenik fareler oldukça şişmandır. Bu hipotalamik peptidi kodlayan mRNA düzeyleri ob/ob farelerde 8 kat artmıştır. Tablo 1'de gösterilen diğer nörotransmitterler ve nöropeptitler de bu homeostatik sistemde görev alır. Leptin, anoreksojenik ajanların etkilerini stimüle edip, diğerlerinin oreksijenik etkilerini antagonize edebilir. Kolesistokinin (CCK), leptinin anorektik etkisini kuvvetlendirir. Ayrıca, CCK-8 midede leptin depolarını azaltır (1).

Bir hipotalamik peptid olan CART (kokoin ve amfetamin regulated transcript), besin alımını azaltır; anti-CART antikorları besin alımını artırır ve mRNA'sının düzeyleri ob/ob farelerde artmıştır (18).

Bombesin de besin alımını azaltır ve Bombesin 3 te oluşturulan mutasyonlar hafif obezite ile sonuçlanır. İnsülin, besin alımını azaltmak için hipotalamus üzerine etkilidir. Lateral hipotalamusta ifade edilen bir nöropeptid olan melanin concentrating hormon (MCH) düzeyleri ob/ob farelerde artar ve enjeksiyonları farelerde besin alımını artırır. Orexin-a ve orexin-b'de lateral hipotalamusta ifade edilir ve besin alımını artırır. Leptin, PVN'de kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) mRNA'sının düzeylerini yükseltir ve

**Tablo 1.** Besin alımının hipotalamik modülatörleri

Besin Alımını Arttıranlar	Besin Alımını Azaltanlar
NPY	CART
MCH	CCK
Galanin	CRH
Orexin a ve b	$\alpha$ -MSH
Peptide YY	İnsülin
Noradrenalin	GLP-1
( $\alpha_2$ reseptörü)	Bombesin
	Ürokortin
	Serotonin

amygdala ve PVN'nin perfüzyon kısımlarından CRH salınımını stimüle eder (19).

### B) Leptinin Metabolizma Üzerine Olan Etkileri

Leptinin kiloyu azaltmak için merkezi olarak faaliyet gösterdiği kanıtı merkezi sinir sisteminin (CNS) leptin konsantrasyonundaki farklılıklara cevap olarak periferik metabolizmayı nasıl regüle ettiği sorusunu ortaya çıkarmaktadır. Artan leptin düzeyi yağ oksidasyonuna yol açar ve adipoz doku kütlelerinde azalmaya neden olurken, leptin yetersizliği ise (ob/ob farelerde veya leptin antagonisti verilen farelerde), yağ depolarında artış ile ilişkilidir. ob farelerin metabolik aksaklıklarının sadece tamamen besin alımının artışıyla bir sonucu mu olduğu belli değildir.

Leptine metabolik tepki, besin alımının azalmasına verilen tepkiden oldukça farklıdır. Besin kısıtlanması (diyet) Adipoz doku kütlelerinin kaybına yol açarken, leptin kaynaklı kilo kaybı adipoz doku kütleleri için spesifiktir. Leptin aynı zamanda normalde az besin alımı ilişkili olan düşük enerji harcanmasında önler.

Leptin glukoz metabolizması üzerine de etkilidir. Zayıf hayvanlara leptin uygulaması, insülin düzeylerini değiştirmeden serum glikoz seviyelerinde azalmaya yol açar ve euglycaemic clamp deneylerinde glukoz kullanımını artırır.

Önceki veriler, CNS'in insülin salınımı ve glukoz metabolizması üzerine de önemli etkileri olduğunu gösterdi. Eğer leptin, insanlarda periferik dokularda glukoz alımını kilo kaybından bağımsız olarak artırıyor, non-insülin bağımlı diabetes

mellitus hastalarının bazılarında yararlı olabilir. CNS'in leptine cevap olarak yağ ve glukoz metabolizmasını düzenleme mekanizması da bilinmiyor. Sinir aktivitesinin direkt ölçümü, leptin infüzyonunun kahverengi adipoz dokuda, böbrekte, arka limb'de ve adrenal bezde sempatik aktiviteyi artırdığını gösterdi.  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin blokajının leptin kaynaklı kilo kaybını bloke edip etmediği henüz bilinmiyor. Bu nedenle leptinin kilo azaltıcı etkisini yönetmede sempatik sinir sisteminin rolü henüz belirlenmemiştir (1). Kahverengi adipoz dokuda sempatik aktivitede artış, leptinle muamele edilmiş ob/ob farelerde gözlenmiştir. Bu durum uncoupling protein (UCP-1) mRNA düzeyindeki artışla ilgilidir. UCP'ler kahverengi yağ dokusunda (muhtemelen diğer dokularda da) mitokondriyel proton gradientini parçalar, bu da ısı oluşumu ile sonuçlanır (20).

### C) Leptin ve İnsülin Salınımı

Leptin kemiricilerde insülin salgılanmasını baskılamak üzere pankreatik  $\beta$  hücrelerindeki reseptörlere direkt olarak etkilidir. Leptin izole adacıklarda perfüze edilmiş fare ve kemirici pankreatada ve in vivo çalışmalar yapılan sıçanlarda, insülin salgılanmasını, insülin mRNA düzeylerini ve sıçan insülin promotöründen transkripsiyonu baskılar (14). Leptinin  $\beta$ - hücrelerinde ATP sensitiv potasyum kanalını aktive ederek insülin salgılanmasını baskıladığı gösterilmiştir. Leptin bu sayede  $\beta$ -hücrelerini, insülin salgılanması için gerekli olan depolarizasyona karşı direnmesi için hiperpolarize eder (21).

Leptin, GLP-1 tarafından indüklenen proinsülin mRNA düzeylerini antagonize eder. GLP-1, leptinin neden olduğu insülin salgılanması inhibisyonunu önler (Ancak GLP-1 ve glukoz potasyum kanalını inaktive etmek üzere sinerjistik olarak çalışır). Leptin KATP'yi aktive eder, GLP-1'in KATP'yi inaktive etme faaliyetlerini antagonize eder ve leptin sonuçta insülin salgılanmasını baskılar.

Fare adacıklarında leptin tarafından insülin salgılanmasının baskılanması, insülin adipogenez ve leptin üretimini stimüle ettiği ve leptinin insülin salgılanmasını inhibe ettiği bir adipoinsülin ekseninin varlığını düşündürüyor. Bu adipoinsülin ekseninin, GLP-1 ve diğer intestinal incretin hormonlarının in-

sülin salgılanmasını stimüle ettiği enteroinsülin eksenle uyum içinde olduğu sanılıyor. Obesite ve uzun süreli plazma leptin seviyesi artışı durumunda pankreatik  $\beta$ - hücrelerindeki reseptör sisteminin duyarlılığını kaybettiği ve böyle bir kaybın adipoinsülin ekseninin disregülasyonuna uğradığı ve insülin salgılanmasının durduğu ve bunun kronik hiperinsülinemi ile sonuçlandığı ileri sürülmektedir (14). Son yıllarda, Tip-1 diabetik hastalarda yapılan iki yeni klinik çalışma karşı sonuçlar göstermiştir. İnsülin tedavisinden önce hastalarda düşük leptin düzeyi gözlemlendi, artan insülin tedavisi sırasında iken Tip-1 diabetik hastalarda serum leptinin düzeyi kontrol grupla aynı olduğu bulundu (22).

### D) Leptinin İnfertilite-Over Fonksiyonu

Leptin reseptörünün uzun ve kısa formları insan overinde gösterilmiştir, ve leptinin, in vitro fertilizasyon işleminden elde edilen granuloza luteal hücrelerinde LH-stimüle estradiol üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (23).

Leptinin overde insülin fonksiyonu üzerine etkileri kesin olarak tanımlanmamış, ancak leptinin overdeki insülin fonksiyonu üzerinde, IGF-I fonksiyonu üzerine olduğu gibi bir negatif etkisi olması potansiyeli mevcuttur. Elde edilen verilere göre, obes kadınlarda yüksek leptin konsantrasyonları bunları infertiliteye daha yatkın hale getiriyor.

Leptinin over fonksiyonu ile ilgili olarak fizyolojik önemi, büyük ihtimalle trofik uyarıcılara over tepkilerinin bir modülatörü olarak. Şişman kadınlarda yüksek leptin konsantrasyonları, lokal olarak üretilen büyüme faktörlerinin duyarlılık etkilerine zıt yönde çalışabilir. Dominant folliküllerinden, IGF-I gibi moleküllerin üretiminin FSH'ın stimulator etkilerinin artırdığı, ve böylece dominant folliküllere büyüme ve gelişme avantajı sağladığı düşünülür. FSH konsantrasyonu, menstrüel döngünün orta folliküler fazından geç folliküler fazına gittikçe düştüğünden, dominant follikül büyüme ve gelişmeye devam edebilir, diğer folliküller ise yetersiz trofik uyarı alır ve atrezi'ye gider. Yüksek leptin konsantrasyonlarının dominant follikül gelişimi üzerinde etkilediği ve estradiol üretimini baskıladığı ihtimali mevcuttur (7).

### Leptinin Diğer Fonksiyonları

ob/ob fareler, aç kalan hayvanlarda görülen anormalliklerin bir çoğunu gösterir; düşük vücut sıcaklığı, hiperfaji, düşük aktivite, düşük immün fonksiyonu ve infertilite. Leptin verilmesi bu anormalliklerin hepsini düzeltmektedir (1).

Düşük plazma leptin düzeylerinin besin yokluğunun sinyalini verdiği fikri, ekzojen leptinin besin kısıtlanmasına karşı norendokrin tepkileri zayıflattığının gözlenmesi ile destek bulmuştur (11).

Aç bırakılmış ve leptin verilen yaban tip farelerin ovulasyonu sürmektedir, ancak salınan aç kontroller ise birkaç günlük ovulasyon gecikmesi yaşamaktadır. Leptin uygulaması normalde besin yokluğu ile ilişkili, dolaşımdaki tiroid hormonu ve kortikosteron düzeylerindeki değişiklikleri baskılar. İleri derecede açlık aynı zamanda immün fonksiyonunun azalması ile de ilgilidir, ve leptin bu anormallikleri düzeltir. Leptin CD4+ T hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder, ve T-yardımcı -1 hücreleri tarafından sitokin üretimini artırır (24). Tüm bu sonuçlar, leptinin aynı zamanda beslenme durumu ve immün sistem arasında anahtar bağlantı olabileceğini göstermektedir.

Leptin aynı zamanda puberte başlangıcının düzenlenmesinde de önemlidir. Çok zayıf kadınlarda genelde ovulasyon durur, ve anormal derecede zayıf yetişkin kadınlar, daha ağır olan benzerlerinden daha geç puberteye girer, bu da yağ dokusunun üremeyi düzenleyen bir sinyal üretebileceğini göstermektedir. Bu faktör leptin olabilir. Farelerde leptin uygulaması, dişi üreme yolunun olgunlaşmasını hızlandırır ve östroz döngüsünün ve üreme kapatısının daha önce başlamasına yol açar. İnsanda, prepubertal erkeklerde plazma leptin konsantrasyonunda dalgalanma gözlenir.

Leptinin fazla kilo alımını önlemedeki rolünün, fizyolojik olarak önemli olduğu gösterilmiştir. Kronik leptin infüzyonu uygulanan zayıf fareler, fizyolojik aralık içindeki leptin düzeylerinde doza bağımlı bir şekilde adipoz doku kaybına uğrar. O halde, plazma leptin konsantrasyonundaki dinamik değişiklikler, her iki yönde kilo değişimine karşı durmak içindir. Leptin aynı zamanda in vivo pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonunu modüle eder (1).

Leptin periferel hücre tipleri üzerinde de faaliyet gösterir, ve CD4+ insan T- hücreleri üzerinde direk mitojenik etkisi vardır (24). Leptin endotelial hücreleri de direk olarak etkiler ve anjiyogenezini artırır, ancak yüksek dozlar gereklidir (25).

### Leptin ve Obesitenin Patogenezi

İnsan obesitesi, artmış mRNA ve plazma leptin seviyeleriyle ilişkilidir (26). Bu nedenle leptinin obesitenin patogenezindeki rolüne plazma leptininin ölçümü ile bakılabilir. Plazma leptininde bir artış, obesitenin leptine direncin bir sonucu olduğunu gösterir. Leptin, obesite konteksinde düşük veya normal plazma konsantrasyonu, düşük leptin üretimine işaretir. Bu yorum, insülin çalışmalarında ve tip I ve tip II diabetes mellitus çalışmalarında kullanılan benzerdir.

Plazma leptini kemiricilerde ve insanlarda ölçülmüştür. Leptin, Ob-R'nin çözülebilir formu (Ob-Re) ile bir kompleks halinde dolaşır. Genel olarak şişman hayvanlar kontrollerden daha yüksek leptin seviyelerine sahiptir (ob/ob fareler dışında); bu da hayvan obesitesinin bu formlarının leptin rezistansı ile ilgili olduğunu gösterir (1).

Önceki çalışmalarda plazma leptin seviyelerinin vücut yağının miktarı ile ve BMI'yla sıkı bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (27).

Ob genetik lokusunun ürünü olarak tanımlanan leptinin, normal hayvanlara enjekte edildiğinde vücut yağını büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Beslenmenin azaltılması için hipotalamusta melanokortin 4 reseptörü üzerinde hareket ederek melanokortinlerin üretimine sebep olabilir, ve bir nörotransmitter stimüle edici rolünde hipotalamusta nöropeptid Y üretimini baskılar (4). Farelerin hipotalamusunda, bu hayvanlarda besin alımını arttırdığı bilinen NPY leptin tarafından baskılanır. Bununla birlikte bu olay henüz insanlarda netlik kazanmamıştır. Şişman ve zayıf kişilerin serebrospinal sıvılarında leptin ve NPY seviyelerinin ilişkisiz olduğu bulunmuştur (10).

NZO fareleri, periferel olarak uygulanan leptine dirençlidir, ancak merkezi olarak uygulanan leptine normal olarak cevap verir, bu da CNS'e eksik leptin transportunun obesiteye yol açtığına işaretir.



Diğer obes hayvanlarda leptin direncinin hücresel temelleri bilinmiyor. Mutant fat (şişman) ve tubby (fıçı gibi) fareler hiperleptinomiktir. fat lokusunun gen ürünü olan karboksipeptidaz E (CPE), birçok peptidin (insülin, nörotensin, POMC, ve MHC dahil olmak üzere) post-translasyonel prosesini değiştirir. Diğer bir peptid-prosesing enzim olan PC-1'deki mutasyonlar da, obesite ile ve artan leptin konsantrasyonları ile alakalıdır (1). Bu enzimler defektif olduğunda obesiteye yol açan ve kiloyu düzenleyen CPE ve PC-1 substratları bilinmiyor. tab gen ürünü, PUN'de yüksek oranda ifade edilir (28). Daha ileri çalışmalar, bu gen ürünü ile leptine cevap arasında bir bağ ortaya çıkarabilir.

Diyetle indüklenmiş obes AKR/J farelerde görülen leptin direnci, çevresel faktörlerin leptine duyarlılığı modüle edebileceği gerçeğini vurguluyor. AKR/J fareler, standart diyet ile beslendiklerinde zayıf kalır, fakat yağ oranı yüksek diyetle beslendiklerinde obes hale gelir. Diğer fare suşları, benzer bir diyetle beslendiklerinde şişmanlamazlar. Bu durum, diyetle indüklenmiş obesitenin patogenezinin, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olduğunun işaretidir. Diyetteki yağ içeriğinin kiloyu modüle etme mekanizmalarının anlaşılması, birçok popülasyonda obesite sıklığının 'batı' diyetinin yüksek yağ içeriğine paralel olarak artması dolayısıyla muhtemelen insan obesitesi ile ilgilidir. Genler obesiteye yol açmak üzere çevresel faktörlerle nasıl etkileşime giriyor olabilir? Çok lezzetli bir diyet, genelde geçici kilo alımına yol açar. Çoğu durumda, kazanılan kilo hızla kaybedilir. Ancak bazı durumlarda endojen leptin seviyelerinde indüklenen artışın (kilo kazanımı ile birlikte gelir), leptin cevabının aşağı regülasyonuna ve başlangıçtaki kiloya dönülememesine yol açar.

Şişman, hiperleptinemik insanlarda leptin direncinin temelleri bilinmiyor. Hayvanlarla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, bu durumun muhtemelen heterojen olduğunu ve birçok faktörün, vücut ağırlığını düzenleyen aktiviteyi etkileyebileceğini gösterir. Leptinin serebrospinal sıvıya girişi bazı obes bireylerde sınırlayıcı olabilir ve hastalık derecesindeki şişmanlık, plazma leptin seviyeleri transport sisteminin kapasitesini aştığında ortaya çıkabilir. Enerji harcanmasını direk olarak modüle eden veya adipogenezi ve lipo-

genezi aktive eden faktörler de leptin direnci ile sonuçlanabilir. Son olarak, leptinin faaliyetleri muhtemelen yüksek kortikal merkezler arasındaki bağlantılar yoluyla fizyolojik faktörlerden etkilenbilir, bu da bir hayvanın motivasyonel durumunu ve hipotalamusu modüle eder (1).

## İnsan Fizyolojisinde Leptin

Plazma leptin konsantrasyonu, vücut yağ içeriği ile koreledir, ve genelde obes bireylerde artmıştır. Bu durum, insan obesitesinin genel olarak leptine duyarsızlık ile ilgili olduğuna işaret eder. Ancak, obes insanların %5-10'u, nispeten düşük leptin seviyelerine sahiptir; bu da, bu altgrupta azalmış leptin üretim hızına işaret eder. Düşük leptin seviyeleri obes öncesi Pima Indian'ları da kilo almaya yatkın yapar (1).

İnsanlarda, diyetle-indüklenen kilo kaybı, plazma leptin konsantrasyonunda düşüşle sonuçlanır. Bu, diyetin yüksek başarısızlık oranını açıklar; çünkü düşük leptin, kilo alımı için muhtemelen güçlü bir uyarıcıdır. Anorexia nervosa hastalarında da son derece düşük leptin seviyeleri söz konusudur (29). Bu hastaların tekrar beslenmesi, plazma leptin konsantrasyonunun, birey normal kiloya ulaşmadan önce ani bir artışla normal seviyeye yükselmesi ile sonuçlanır. Bu nedenle, aşırı leptin üretimi, bu durumun patogenezinin izin verici rol oynayabilir.

Hemen hemen her durumda, obes bireyler en azından bir miktar leptin eksprese eder, bu da insan ob mutasyonlarının nadir olma eğilimini gösterir. Buna uygun olarak, yaklaşık 500 obes bireyin üzerinde yapılan bir çalışmada, hiç ob mutasyonu bulunamamıştı (1). Ayrıca, az sayıda ob mutasyonu tanımlanmıştır. Leptin geninde bir homozigot mutasyon açısından homozigot olan iki kuzen, belirgin bir şekilde obes'dir, ve dolaşımlarında leptin bulunamamıştır (30). Leptin geninde missense mutasyona sahip bir Türk ailesinin üç üyesi son derece obes ve amenoreiktir, bu da insan reproduktif fonksiyonunun modülasyonunda leptinin önemli olduğunu gösterir (1). Bir Fransız ailesinin son derece obes üç üyesi, leptin reseptöründe mutasyon taşır ve reptodüktif anormalliklere sahiptir (8). Bu ailelerin heterozigot üyelerinin daha karışık bir fenotip gösterip göstermediği henüz bilinmiyor. Leptin yetersizliği olan insanlarda hiperkortizole-

mi, soğuk intoleransı ve şiddetli diyabet , ob/ob farelerin anormallikleri görülmez. ob geni, bazı aile çalışmalarında şiddetli obesite ile ilişkili bulunmuştur, ancak leptin-kodlayan dizide mutasyonlar tanımlanmamıştır. Bu linkaj için moleküler temeller bilinmemesine rağmen, leptin mRNA'sının ekspresyon miktarındaki farklılıklarla alakalı olabilir. İnsanda 2 no.lu kromozom, leptin seviyeleriyle, ve daha düşük derecede BMI ile bağlantılı olabilir. Bu lokuslar, insan POMC genine yakındır, ve POMC'li iki tane obes, kızıl-saçlı birey tanımlanmıştır.

Leptinde ve reseptöründeki mutasyonların yüksek obesite ile ilişkisi, bunların insan vücut ağırlığının regülasyonundaki önemini konfirme eder. Ancak bu sendromlar nadirdir. Çoğu insan obesitesinin patogenezi bilinmiyor, ve muhtemelen leptin salınımının ve/veya sensitivitesindeki farklılıkların bir sonucudur. Bu tahmini onaylamak için hem genetik hem de fizyolojik çalışmalar gereklidir (1).

#### KAYNAKLAR

1. Ahima RS, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382, 250-2.
2. Wang J, et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393, 384-8.
3. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in animals. *Nature* 1998; 392, 763-71.
4. Bado A, Levasseur S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394, 790-3.
5. Lewandawski K, et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 300-5.
6. Nicola NA, Hilton DJ. *Advances in protein chemistry* 1999; 52, 13-4.
7. Quanton ND, Smith RF. 2340et. al. Leptin binding activity changes with age: The link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 2336-.
8. Kosiakoff AA, De vos AM. *Advances in Protein Chemistry* 1999; 52, 68-87.
9. Agarwal SK, Vogel K, et al. Leptin antagonizes the insulin-like Growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and Theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 1072-1076.
10. Clement K, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392, 398-401.
11. Levine JA, et al. Leptin responses to overfeeding: Relationship with body fat and nonexercise activity thermogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 2751-54.
12. Dösch J, et al. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: Ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 2755-58.
13. Gura T, et al. Obesity sheds its secrets. *Science* 1997; 275, 751-3.
14. Seufert J, et al. 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, 670-5.
15. Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature* 1997; 385, 119-20.
16. Hakansson ML, et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998; 18, 559-72.
17. Satah N, et al. Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by the melanocortin system. *Neurosci Lett* 1998; 249, 107-10.
18. Kristensen P, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393, 72-6.
19. Elmquist JK, et al. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brain stem. *Endocrinology* 1997; 138, 839-42.
20. Collins, S, et al. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996; 380, 677.
21. Harvey J, et al. (). Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J Physiol* 1997; 504, 527-35.
22. Salvatoni A, et al. Leptin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22, 1580.
23. Karlsson C, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 28, 4144-48.
24. Lord GM, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation in induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394, 897-91.
25. Sierra-Honigman MR, et al. Biologic action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281, 1683-85.
26. De marinis L, Mancini A, et al. Plasma leptin levels after biliopancreatic diversion: Dissociation with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 2386-88.
27. Wiesner G, Vaz M, et al. Leptin is released from the human brain: Influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 2270-74.
28. Naggarth K., North J. A candidate for the mouse mutation tubby. *Nature* 1996; 380, 534-8.
29. Mantzoros C, et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82, 1845-51.
30. Montague CT, et al. Congenital leptin deficiency is associated with several early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387, 903-8.