



LEPTİN

Prof. Dr. Volkan Yumuk

İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Leptin obez (ob) geni türünü 167 amino asitten oluşan bir proteindir ve esas olarak adipositler tarafından salgılanır. Leptin hiperfajik obez ob/ob fareleriyle yapılan deneyler sonucu keşfedilmiştir. Dolaşımları normal farelerinkine bağlandığında (parabiozis) bu farelerin ağırlık kaybına uğradıkları görülmüştür. Daha sonra gerçekleştirilen çalışmalar ob/ob farelerin bu genlerdeki mutasyon sonucu leptini sentezlemediklerini göstermiştir. Aşırı obez olmanın yanında bu farelerin büyümesi yavaştır ve gonadal hipofonksiyona bağlı infertilidirler. Bu hayvanlara leptin verilmesi gıda alımında dramatik azalmaya, ağırlık kaybına ve büyümelerinin hızlanmasına neden olmuştur. ob/ob farelerin fenotipik olarak benzeri olan db/db farelerde ise leptine direnç bulunduğu gösterilmiştir. İnsanlarda leptin geni 7q32 kromozomunda bulunmaktadır ve 20 kilobazlık DNA içerir üç ekson ve iki introndan oluşmaktadır. Fare ve insan leptini %84 homolojiye sahiptir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar leptinin plasenta, overler, iskelet kası, mide, hipofiz ve karaciğerde de üretildiğini ortaya koymuştur. Leptin hipotalamustaki santral devreleri etkileyerek gıda alımını baskılamakta ve enerji tüketimini

artırmaktadır. Çalışmalar leptinin periferik etkilerinin de var olduğunu ve bunu periferik etkileri olan diğer hormonlarla (insülin vb.) etkileşerek gerçekleştirdiğini göstermiştir.¹

Leptin reseptörü (OB-R) izoformları üç gruba ayrılır: uzun, kısa ve çözünebilir izoformlar. Uzun izoform (OB-Rb) leptin sinyallerini ileten reseptördür. OB-Rb yaygın olarak tüm vücutta bulunabilir ama özellikle hipotalamus, monositler, lenfositler, pankreas beta hücreleri, enterositler ve endotelial düz kas hücrelerinde gösterilmiştir. Kısa izoformun (OB-Ra) fonksiyonu tam olarak bilinmemesi de leptinin kan beyin bariyerinden geçmesinde rol oynadığı varsayılmaktadır. Çözünebilir izoform (sOB-R) ise bir leptin taşıyıcı protein olup kanda biyolojik olarak aktif leptinin potansiyel rezervuarı olarak görev görmektedir. Leptin nöroendokrin etkileri yanında immün hücreleri, pankreatik beta hücrelerini, adipositleri, kas ve kan hücrelerini doğrudan uyarmaktadır. Böylelikle leptin puberte ve fertilitate regülasyonunda endokrin ve parakrin faktör olarak rol oynamakta, plasental ve fetal fonksiyonları, kas ve karaciğerde insülin duyarlılığını etkilemekte, ektojik lipid birikimini önlemekte ve deri onarımında endokrin ve immün sistem arasındaki bağı kurmaktadır.¹

Leptinin enerji homeostazındaki belirgin etkisi leptinin obezite tedavisinde yeri olduğunu düşündürmüştür. İnsanlardaki uygulamalarda çok az sayıda bazı özel hasta grupları dışında ağırlık kaybında etkisiz olduğu gözlenmiştir. Genetik leptin yetersizliği bulunan üç hastada insan leptini replasman tedavisi uygulandıktan sonra morbid obez, hipogonad ve diabetik olan bu kişilerin ortalama beden kütle indeksleri 51,2 kg/m² den 26,9 kg/m² a düştüğü, diabet ve hipogonadizmin ortadan kalktığı gözlenmiştir.² Leptin replasman tedavisinin lipodistrofi ve leptin yetersizliği olan kişilerde glisemik ayarı sağladığı ve trigliserid düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir.³ Hipotalamik amenore ve leptin yetersizliği bulunan kadınlarda leptin replasmanının üreme hormonları, tiroid ve büyüme hormonu aksını ve kemik yapımı göstergelerini düzelttiği saptanmıştır.⁴ İnsanlarda diyetle ilgili ağırlık kaybı leptin düzeylerinde düşmeye sebep olur. Diyetle zayıflamanın uzun vadede başarısız olmasını bu düşük leptin düzeyinin hayvan

ve insanlarda iştah ve ağırlık artışına yol açmasıyla açıklayabiliriz. Düşük kalorili diyetle ağırlık kaybedildiği dönemde hastalara leptin vererek vücudun zayıflamaya karşı biyolojik yanıtını değiştirip ağırlığın geri alımını önlemek amacıyla araştırmalar yapılmaktadır.

Leptin geni ekspresyonu hormonal ve nütrisyonel durum tarafından regüle edilir. Beyaz yağ dokusundaki ob mRNA ve dolaşımdaki leptin düzeyleri yağ dokusu kütlesiyle doğru orantılıdır. Total vücut yağına göre düzeltme yapıldığında kadınlarda serum leptin düzeyleri erkeklerle karşılaştırıldığında önemli derecede yüksektir. Leptinin noktural piki vardır ve periferik leptin düzeyleriyle serebrospinal sıvıdaki düzeyler birbirine paralel değildir. Plazma leptin seviyesi açlıkta veya düşük kalorili diyet yaparken önemli derecede azalır ve yemeye başlamayla düzelir. İnsülin, glikoz, estrogen, glukokortikoidler, TNF-alfa ve IL-1 leptin ekspresyonunu artırır. Renal yetersizlik ve akut inflamasyon durumlarında leptin düzeyi yükselir. Beta adrenajik resptör agonistleri, androjenler, soğuga maruziyet, tiazolidinedionlar ve sigaranın leptin düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir.¹

Çoğu obez kişinin endojen leptin düzeyi yüksektir ama buna karşılık olarak gıda alımlarını azaltmazlar. Bu kişilere egzogen leptin verildiğinde de etkisiz olduğu gözlenmiştir. Bu verilerin ışığında tip 2 diabette insülin direncinin var olması gibi obezitede de leptin direncinden söz etmek mümkün olmaktadır. Leptin direnci mekanizması tam açıklığıyla bilinmemekle birlikte leptinin kan beyin bariyerini yeterli derecede geçemesi ve/veya hipotalamik iletiyi başlatamaması direncin oluşmasında rol oynuyor olabilir. Bundan OB-Rb sinyal iletimini inhibe eden iki molekül sorumlu tutulabilir: "Suppressor of cytokine signalling 3" (SOCS3) ve tirozin fosfataz (PTP1B). Bazı kemirici obezite modellerinde hipotalamik SOCS3 ekspresyonunun artmış olduğu ve yüksek leptin düzeylerinin SOCS3 düzeyini artırabileceği bildirilmiştir. Hücre kültürlerinde PTP1B'nin aşırı ekspresyonunun leptin sinyal iletimini zayıflattığı ama PTP1B'den yoksun fibroblastlarda artmış leptin duyarlılığının olduğu gösterilmiştir.¹

Barouch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptinden

yoksun ob/ob ve leptine dirençli db/db farelerde sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olduğunu göstermekle kalmayıp leptin replasmanı yapılan ob/ob farelerde leptine bağlı hipofaji ve ağırlık kaybından kaynaklanabilecek sol ventrikül hipertrofinde beklenen düzelden daha fazlasının gerçekleştiğini göstermişlerdir.⁵ Kardeşoğlu ve arkadaşları hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada sonuç olarak, SVH mevcut olan hipertansif hastalarda leptin düzeyinin SVH olmayan hipertansif hastalardan farklı olmadığını göstermişler ve leptinin sol ventrikül hipertrofinin gelişmesinde belirgin rolünün olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir. İki çalışma da göz önünde bulundurulduğunda leptinin kardiyak hipertrofi üzerinde doğrudan inhibitör etkisinin olduğunu söyleyebilir ve bu iyileştirici etkinin leptin direnci olan hayvanlarda ve insanlarda gözlenmediği varsayabiliriz. Bundan sonraki aşama ise "leptin direncinin tedavisiyle hayvan ve insanlarda sol ventrikül hipertrofini geriletebilir veya önleyebilir miyiz"ın yanıtını bulmaktır.

Keşfinden oniki yıl sonra bile leptinin kesin fizyolojik fonksiyonu belirlenememiştir ama günümüze kadar yapılan birçok çalışmanın önemli veriler elde ettiği yadsınamaz bir gerçektir. Metabolik etkileri yanı sıra aterosklerozda rol oynaması, kanserle batı tarzı yaşam biçimi arasındaki bağ olabileceği ve anti-osteojenik etkisinin varlığı araştırma sahasını genişletmiştir. Bugün bile hala birçok soru yanıtını beklemektedir: Adiposit üreteceği leptin miktarını nasıl belirliyor? Karmaşık bir davranış olan gıda alımını tek bir molekül (leptin) nasıl değiştiriyor? Leptin tarafından kontrol edilen santral yollar periferik metabolizmayı ve insülini nasıl regüle ediyor? Leptin tedavisi insanlarda ağırlık kaybına karşı gelişen biyolojik yanıtı değiştirilebilir mi?

REFERANSLAR

- 1 Koerner A, Kratzsch J and Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
- 2 Licino J, Caglayan S, Ozata M et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism and behavior in leptin deficient adults. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4531-4536.

- 3 Arioglu-Oral E, Simha V, Ruiz E et al. Leptin replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-578.
- 4 Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987-997.
- 5 Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108: 754-759.