

Leptin, Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi

Tuğçe ŞAHİN¹ , Duygu TOZCU²  

¹Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

²Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Şahin T ve Tozcu D. Leptin, mikrobiyota ve obezite ilişkisi. Turk J Diab Obes 2022;1: 77-84.

ÖZ

Obezite vücut yağ dengesinin bozulması ile karakterize olan küresel bir sağlık sorunudur. Bu sorunla mücadelede yeni bakış açıları kazanabilmek için obezite gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili biyokimyasal, fizyolojik vb. süreçleri anlamaya yönelik çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Tokluk hormonu olarak adlandırılan leptin, iştah metabolizmasından bağışıklık sistemine birçok yaşamsal faaliyette görevli olmakla beraber enerji homeostazında da etkilidir. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde büyük rol oynayan leptin hormonunun sinyalizasyonundaki ya da bileşenlerindeki genetik bozukluklar leptin direncine dolayısıyla da obeziteye neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının da obezite, insülin direnci, gibi pek çok metabolik bozukluğunda patogenezinde olası katkıları araştırılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası; besin sindirimi ve emilimi, çeşitli iştah hormonları veya peptitlerinin salgılanmasının düzenlenmesi gibi birçok metabolik olaydan sorumludur ve mikrobiyotadaki bozukluklar da obezite için risk faktörüdür. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının leptin ile bağlantılı olduğu bunun da obezite üzerinde etkili olabileceği yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Bu derleme obezitenin etiolojisinde mikrobiyota ve leptin hormonunun rolüne dikkat çekebilmek amacıyla araştırılan güncel bilgiler doğrultusunda hazırlanmıştır. Araştırma hakemli dergilerde yayınlanan ve PubMed, Web of Science ve Google Scholar'da taranan yayınlardan derlenmiştir. Bu amaçla leptin, bağırsak mikrobiyotası, obezite, leptin direnci anahtar kelimeleri birlikte kullanılmış ve bu çalışmada araştırma makalelerine yer verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Leptin, Bağırsak mikrobiyotası, Obezite, Leptindirenci, Mikroorganizma

The Relationship of Leptin, Microbiota and Obesity

ABSTRACT

Obesity is a global health problem characterized by the deterioration of body fat balance. In order to gain new perspectives in the contend with this problem, various researches are carried out to understand the biochemical, physiological, etc. processes related to the development and progression of obesity. Leptin, called the satiety hormone, is involved in many vital activities from appetite metabolism to the immune system and is also effective in energy homeostasis. Genetic defects in the signaling or components of the leptin hormone, which plays a major role in the regulation of body weight, may cause leptin resistance and thus obesity. In addition, possible contributions of intestinal microbiota to the pathogenesis of many metabolic disorders such as obesity, insulin resistance are being investigated. Intestinal microbiota; it is responsible for many metabolic events such as food digestion and absorption, regulation of secretion of various appetite hormones or peptides, and disorders in the microbiota are also risk factors for obesity. It is also supported by studies that the intestinal microbiota is associated with leptin, which may have an effect on obesity. This review has been prepared in line with current information researched in order to draw attention to the microbiota and the role of leptin hormone in the etiology of obesity. The research was compiled from publications published in peer-reviewed journals and scanned in PubMed, Web of Science, and Google Scholar. For this purpose, the keywords leptin, intestinal microbiota, obesity, leptin resistance were used together and research articles were included in this study.

Keywords: Leptin, Intestinal microbiota, Obesity, Leptin resistance, Microorganism

ORCID: Tuğçe Şahin / 0000-0003-1437-2158, Duygu Tozcu / 0000-0002-3972-5442

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Duygu TOZCU

Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye
Tel: 0 (506) 690 17 26 • E-posta: duygu.tozcu@amasya.edu.tr

DOI: 10.25048/tudod.1005455

Geliş tarihi / Received : 06.10.2021

Revizyon tarihi / Revision : 22.01.2022

Kabul tarihi / Accepted : 23.01.2022



GİRİŞ

Leptin vücut yağ seviyesi ile orantılı olarak adipositlerden salgılanan bir proteindir. Temel olarak vücut ağırlığının ve enerji dengesinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (1,2). İlk kez 1994'te tanımlanan ve Leptin geni (Lep veya ob) tarafından kodlanan leptin 16 kDA molekül ağırlığında ve 167 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur ve mRNA'ya yönelik protein sentezi ile üretilir. Fizyolojik etkilerinden en önemli olanı, serbest ve proteine bağlı formları arasındaki dengeye göre gıda alımını baskılaması, bazal metabolizmayı hızlandırmasıdır (3,4). Leptin homeostatik etkisini temel olarak hipotalamusa sinyal göndererek gösterir. Burada pro-opiomelanokortin eksprese eden anoreksijenik nöronları uyarır. Nöropeptid Y ve melanokortin antagonisti Agouti related peptidi eksprese eden oreksijenik yolları inhibe ederek iştahı baskılar (2). Leptin etkisini, hücre yüzeylerinde bulunan leptin reseptörlerine (LR) bağlanarak gösterir. LR nöronal, hepatik, pankreatik, kardiyak ve perivasküler bağırsak dokuda bulunur (4).

Dünya üzerinde en büyük sağlık sorunlarından biri olan obezite diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıklara yakalanma riskini artıran, yağsız vücut kütle oranla aşırı miktarda vücut yağ kütlesi olarak ifade edilir. Gen mutasyonu, hipotalamik inflamasyon ya da leptin sinyalizasyonunda bozukluklar gibi nedenlerle leptin direnci oluşabilir. Oluşan leptin direnci, leptin hormonunun iştah bastırmada yetersiz kalmasına neden olur bu da hiperfajiye yol açarak obeziteye davetiye çıkarabilmektedir (5,6).

Her insanın doğum anından itibaren vücudunda kendi hücreleri yanında mantarlar, virüsler ve bakterilerden oluşan bireye özel mikroorganizma topluluğu vardır. Vücudumuzda ökaryotik hücrelerin sayısından daha çok miktarda mikroorganizma vardır ve bunlar vücudun tamamında bulunur. Mikrobiyota olarak bilinen bu topluluğun büyük bir kısmı sindirim sisteminde bulunur ve trilyonlarca mikroorganizma taşıyan bağırsak mikrobiyotasını oluşturur. Bu oran yetişkin bir insan vücudundaki tüm hücrelerin yaklaşık 10 katı kadardır. Bu trilyonlarca bakteri türü arasında bağırsak mikrobiyotasında en fazla bulunan Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria filumlarıdır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası endokrin bir organ olarak tanımlanmakta ve kullanılan ilaçlardan (antibiyotik maruziyeti), diyet içeriğinden, enerji miktarından, yaşam koşullarındaki farklılıklardan alkol sigara kullanımından ve stres faktöründen bunların yanı sıra doğum şekline de etkilenir. Bağırsak mikrobiyotası bu faktörlerin içinde en fazla diyet içeriğinden etkilenir. Bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun değişimi ile dengenin bozulması (disbiyoz) glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı, immün yanıt değişikliği gibi fizyolojik bozuklukları tetikler (7-10).

Disbiyoz, bağırsakta bulunan moleküllerin işlevlerini yerine getirememesi, emilim bozuklukları, bağırsak epitelindeki sıkı bağlantılarda bozulma, bağırsak geçirgenliğinin artması gibi sonuçlara neden olabilir. Bu sonuçlar bireyi obeziteye daha yatkın hâle getirir, bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıların gevşemesine yol açarak lipopolisakkaritler (LPS) gibi inflamasyona neden olan moleküllerin dolaşıma girmesine neden olur ve bu da obeziteye bağlı yağ dokusu inflamasyonuna yol açabilir (11). Bunun yanı sıra, bağırsak mikrobiyotasının konağın enerji metabolizmasını hangi mekanizmalar yoluyla etkilediği son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Metodolojik olarak bakterilerin metabolitlerinin gaita ve plazmada belirlenmesi ve bakteriyel translokasyonun var olup olmadığının tespitindeki yöntemlerin geliştikçe daha anlaşılır olacaktır (7).

Leptinin salgı ya da sinyalizasyonundaki bozukluklar obezite oluşmasında en önemli nedenlerden biri olarak görülsede altta yatan mekanizma hâlâ net olarak açıklanamamıştır. Özellikle bağırsak mikrobiyotası ve leptin ekspresyonu arasındaki bağlantılar araştırılmış ve obeziteye etkileri hakkında birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Biz bu derlemede obezite-leptin, mikrobiyota-leptin ilişkilerini ve birbirine etkilerini anlamayı, ayrıca bağırsak mikrobiyotası ve leptin ekspresyonu üzerinden obezite oluşumu hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

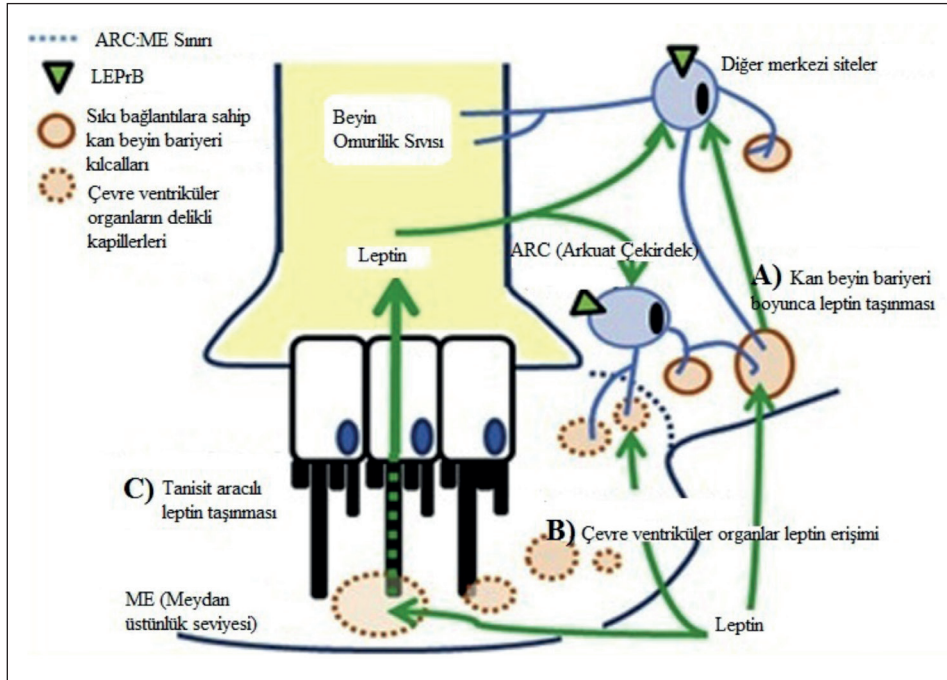
LEPTİN

Lep gen dizisinden türetilen leptin adını leptostan almıştır. Leptos Yunanca'da ince anlamına gelmektedir. Lep geni kromozom 7'de bulunur ve 16 kD moleküler ağırlığa sahip olan 167 amino asitlik bir peptidi kopyalar (12). Leptinin beyaz yağ dokuda ve çok az miktarda kahverengi yağ dokuda üretilmesinin yanında, karaciğer, mide, meme dokusu, kemik iliği, bağırsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusu ve plasentadan da salgınır (13).

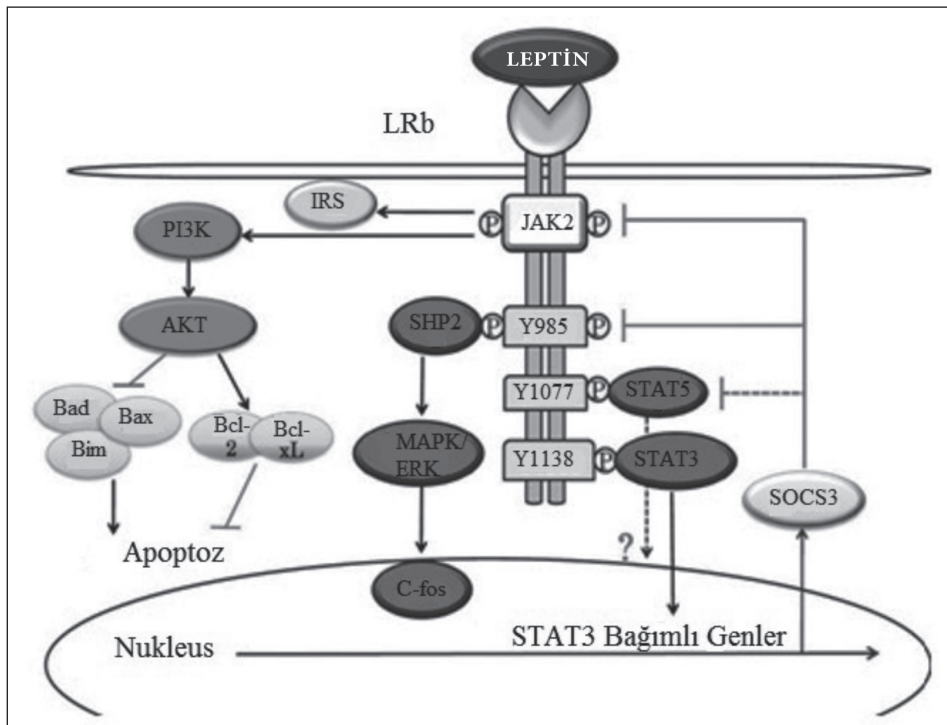
Leptinin merkezi erişimi üç şekilde olur: birincisi leptinin reseptörlerinden bağımsız olarak kan beyin bariyerinde taşınmasıdır. Kan beyin bariyerine çok büyük moleküller giremez bu yüzden leptin bu bariyere doyurulabilir bir taşıma sistemi ile taşınır, ikincisi medyan eminens, area postrema, organum vaskülozum gibi çevre ventriküler organların gözenekli/delikli kılcal damarlarına, perivasküler boşluğa yakın projeksiyonlar ile LR'nin dolaşıma doğrudan erişmesi şeklindedir, üçüncüsü ise tanisitler aracılığı ile leptinin beyin omurilik sıvısına direkt olarak taşınmasıdır (Şekil 1) (14). Leptin merkezi sistem üzerinden yalnızca beden ağırlığı ve besin alınımını kontrol eden bir anti obezite faktörü değildir. Bunun yanı sıra osteogenesis, hematopoez, anjiogenez ve glukoz homeostazisi, immün ve gastrointestinal sistemde önemli rollere sahip bir hormon-

dur (3). Leptinin reseptör sinyalizasyonu, leptin hormonunun LepRb'nin ekstraselüler ligand bağlanma alanına bağlanması ile başlar. Bu bağlanma sonucunda ise JAK2 aktifleşir. Aktifleşen JAK2, LepRb üzerindeki tirozin kalıntıları olan Tyr 985, Tyr 1077, Tyr 1138'i fosforile eder ve bu fosforile edilmiş tirozin kalıntıları SHP2, STAT3 ve STAT5 tarafından tanınır. JAK2, STAT3 ve STAT5'i fosforile ettikten sonra diğer sinyalizasyon yolları başlar. LepRb sinyalinin

zayıflatıp Tyr 985'e bağlanarak uyarılırken, STAT3'ü geri besleme yolu ile inhibe eden SOCS3 ise pSTAT3 tarafından salgılanması uyarılır. İnterlökin 6 (IL6) veya pro-opiomelanokortin gibi inflamatuvar ve metabolizmada etkili olan genlerin salgılanmasını da uyararak pSTAT3, SOCS3 ve leptinle aktive olur (Şekil 2) (15). Bu sinyal molekülleri; bağırsak epitel hücrelerinde çoğalma ve farklılaşmaya, antimikrobiyal peptid salınımına, kemokin ve sitokinlerin



Şekil 1: Leptin hormonunun merkezi erişimi (14 numaralı kaynak, Gruzdeva ve ark. nın "Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis" başlıklı yayınından uyarlanmıştır.)



Şekil 2: Leptinin reseptör sinyalizasyonu (15 numaralı kaynak, Guo ve ark. nın "Leptin signaling in intestinal epithelium mediates resistance to enteric infection by Entamoeba histolytica" başlıklı yayınından uyarlanmıştır.)

salgılanmasına, mikrobiyomun değiştirilmesine ve mukus üretimini sağlayan goblet hücrelerinin miktarının artmasına neden olmaktadır (16).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Bağırsak mikrobiyotası; metabolitler ve vitaminlerin oluşturulması, sindirilemeyen besinlerin yıkılması ve immün sisteminin gelişiminde önemli rol oynar (9). Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen ve mikrobiyotanın hangi metabolitleri ürettiğini belirleyen diyet, mikrobiyotada önemli yere sahiptir. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve ikincil safra asitleri gibi metabolitler reseptörlerine bağlanıp GLP1, PYY, leptin gibi hormonların düzenlenmesini sağlayabilirler. Ayrıca bu metabolitler beyinde de etki gösterir ve bu etkilerini dolaşıma girerek veya vagal afferent sinirlere bağlanarak gerçekleştirirler.

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Altıdan az karbon atomuna sahip olan kolonik fermantasyonla üretilen KZYA bakteriyel atıklardır ve bağırsaktaki redoks durumunu dengede tutmakla görevlidir. Protein, peptid ve diyet liflerini aneorobik olarak parçalar ve Bacteroidetes filum tarafından üretilen asetat ve propiyonat, Firmicutes filumu tarafından üretilen bütirat gibi türleri de vardır. Bütirat ve propiyonat yüksek miktarda yağ alımı ve hiperfaji ile karakterize diyet temelli obeziteye karşı vücudu korurken; asetat glikoz toleransını düzeltir. Obez farelerin dışkıları incelendiğinde dışkıdaki KZYA miktarının çok fazla olduğu görülmüş bunun nedeni ise obeziteye bağlı bağırsak absorpsiyonunda azalma olarak bildirilmiştir. KZYA'lar enerji metabolizmasıyla ilgili birçok peptidi ve yağ hücrelerinden leptin salgılanmasını da uyarır (10).

Safra Asitleri

Bağırsak mikrobiyotası karaciğerde kolesterolden üretilen birincil safra asitlerini ikincil safra asitlerine dönüştürür ve sonrasında duodenuma geçer. Birincil safra asitlerinden, kenodeoksikolik asit ve kolik asit sentezlenirken, ikincil safra asitleri, litokolik asit ve deoksikolik asit sentezlenir ve bunlar karaciğerde glisin ve taurin ile birleşerek konjuge safra asitlerini oluşturur (9). Safra asitleri trigliserid ve diğer kompleks lipidlerin pankreas sindirim enzimleriyle parçalanmasını hızlandırır. Yağ emilimini ve yüksek yağlı diyetle beslenen obezlerde karaciğerde trigliserid depolanmasını artırır (10).

Caseinolytic Protease B (ClpB) Sinyali

ClpB bir anoreksijenik nöropeptid olan a-melanosit uyarıcı hormonun (a-MSH) konformasyonel bir taklidi olarak tanımlanmaktadır (17). Pro-opiomelanokortinin nöral uyarımı toklukla sonuçlanır ve bağırsak mikrobiyotası ClpB bakteriyel ürünü aracılığıyla pro-opiomelanokortin fonksiyonunu düzenleyerek iştah kontrolünde etkili olur (18).

Lipopolisakkaritler (LPS)

Gram negatif bakterin dış zarının ana bileşeni olan LPS obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıklarda inflamasyonu başlatmaktadır. Beyaz yağ dokusu iltihabının en büyük nedenlerinden birisi mikrobiyotadır ve yüksek yağlı diyetin bileşimine bağlıdır. Bargut ve ark. yaptığı bir çalışmada 3 aylık erkek farelere 8 hafta boyunca standart yemek diyeti, yüksek yağlı domuz yağı diyeti, yüksek yağlı domuz yağı ve balık yağı diyeti ve yüksek yağlı balık yağı diyeti verilmiştir. Deney sonrası sonuçlar incelendiğinde yüksek yağlı domuz yağı diyeti; artan vücut kütlesi, glukoz intoleransı, yüksek proinflamatuvar sitokin ekspresyonu ve hiperleptinemi ile sonuçlanmıştır. Diyetinde balık yağı bulunduran gruplarda ise; sitokin ekspresyonu, glikoz toleransı ve trigliseminin düzenlenmesi sonucu vücut ağırlığı kazancının azaldığı görülmüştür (19).

Yüksek yağlı diyetle beslenenlerde sıkı bağlantı (tightjunction) proteinlerinin salgılanmasının azalması bağırsak geçirgenliğini artırdığı bunun da serum LPS düzeylerinde artmaya yol açtığı görülmüştür. Dolaşımdaki LPS seviyelerinin artmasının ise reseptörü olan CD14'e bağlı bir mekanizma yoluyla tek başına kilo alımına veya insülin direncine neden olabileceği de belirtilmiştir. Bakterilerin parçalanmasıyla ortama salınan potansiyel olarak toksik olabilecek endotoksinlerin dolaşımdaki miktarı obez ve diyabetli bireylerde zayıf bireylere göre çok daha fazladır. Bu fazlalık yağ dokusunda bulunan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin miktarının artmasına yol açar. Yağlı beslenme ise LPS içeren bakteri seviyelerini artırırken endotoksinlerin kana karışmasına yani endotoksikoza neden olmaktadır (20).

OBEZİTE VE LEPTİN

Vücuttaki yağ deposu, besin alımı ve enerji tüketimiyle fizyolojik olarak düzenlenirken bu durumlardaki anormal sapmalar obeziteye neden olabilir. Gıda alımı hipotalamus gibi santral sinir sistemi merkezleri tarafından karmaşık ve koordine bir şekilde düzenlenirken; dokudan salgılanan leptin, mide mukozasından salgılanan ghrelin, bağırsak mukozası peptidleri ve glukagon like peptid 1, diğer iştah düzenleyici nöropeptid ve hormonlar bu düzenlemede etkilidir (21). Yağ kütlesinde azalmaya yol açan; kalori kısıtlama, açlık, hastalık vb. durumlarda leptin seviyeleri düşer, sempatik sinir sistemi tepkisi azalır, hipotalamus uyarılır ve iştahı inhibe eden sinyaller azalır. Obezite de ise vücuttaki leptin miktarının beyin tarafından algılanamaması sonucu kişide tokluk hissinin oluşmaması ve açlık hissinin bastırılmaması durumuyla karakterize leptin direnci oluşur ve dolaşımda leptin fazla olsa da beyin tokluk sinyallerini alamaz ve bu durum hiperfajiye neden olur (22).

Kan beyin bariyeri; metabolizması ve besin alımı, obezite veya açlık vb. çeşitli durumlarda dolaşımdaki miktarı kolaylıkla değişen leptin tarafından düzenlenirken bu bariyer hormonların ve besinlerin beyin ve kan arasında çift yönlü hareket etmesini sağlamaktadır. Bu ilişkiye bağlı olarak obezite, uzun süre yüksek yağlı diyetlerle beslenme gibi durumlar plazma leptin düzeylerini aşırı artırarak kan beyin bariyerine girmesine yardımcı olan doyurulabilir taşıyıcılara direnç göstermiştir. Böylelikle kan beyin bariyerinden geçen leptin düzeyi azalırken vücut ağırlığı kontrolü de zorlaşmaktadır. Bozulmuş leptin aktivitesi ise yağsız dokularda fazla miktarda yağ birikimine yol açar. Sonuç olarak fazla yağ birikimi ise obeziteye neden olur (12). Obez bireylerdeki leptin düzeyleri obez olmayanlarla karşılaştırılmış ve obez bireylerin plazma leptin düzeyleri obez olmayanlara göre daha yüksekken serebral sıvıdaki leptin yoğunluğu da daha yüksek bulunmuştur. Plazmadaki yüksek leptin düzeylerinin nedeni ise hipotalamik reseptörlerin duysuz kalmasıdır. Serebral sıvıdaki düşük leptin düzeyi ise bozulmuş leptin transportundan kaynaklanmaktadır (23).

OBEZİTE VE MİKROBİYOTA

2000'den fazla türden oluşan 10^{14} mikrobiyal hücre içeren ve 1,5 kg ağırlığında olan insan bağırsağı mikrobiyotası metabolizma ve trofik fonksiyonları düzenleme, bağışıklık sisteminde etkili olma, konakla etkileşime giren virüs, bakteri vb. yapılardan oluşmaktadır. Mikrobiyota alınan besin türleriyle ve diyetle sıkı bir ilişki içerisindeyken; obezite, kanser, diyabet, yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar ve mide-karaciğer hastalıklarında da bir değişim içindedir ve bu gibi durumlar mikrobiyota disbiyozuna (bozulmasına) neden olabilmektedir (Tablo 1). Bağırsağın mikrobiyal hücrelerinin %90 kadarını Firmicutes ve Bacteroidetes'ler oluştururken yetişkin insanlarda en fazla bulunan bakteri filumu 16S ribozomal RNA gen dizilimli Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Spirochaetae ve Verrucomicrobia'dır (24).

Palmas ve ark.nın obez/aşırı kilolu ve normal kilolu bireyler ile yaptığı çalışmaya göre, obez grubun bağırsak mikrobiyotasının normal kilolu kontrol grubuna göre değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Obez bireylerde Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) oranının normal kilolu bireylere göre iki kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Firmicutes seviyelerindeki artış KZYA üretimini artırmış ve bu da daha fazla enerji ile sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak obez bireylerdeki F/B oranının fazlalığı artan besin emilimi ile bağdaştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmaya göre KZYA üreten bakteri seviyelerinde de artma olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak obez hastalardaki bağırsak mikrobiyota disbiyozu doğrulanmıştır (25).

Yuan ve ark. 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının obez çocukların metabolik durumu üzerindeki rolü incelenmiştir. Bu çalışma için metabolik olarak sağlıklı obez (MHO), metabolik sağlıklı obez (MUO) ve sağlıklı normal kilo kontrol (Con) grupları oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda MUO grubu mikrobiyotasının MHO'ya göre belirgin farklılıklara sahip olsa da iki grupta da bağırsak mikrobiyota disbiyozunun mevcut olduğu görülmüştür. Çalışmada MHO ve Con gruplarına göre MUO grubunda *Tenericutes* bolluğunda azalma görülmüştür bu sonuç *Tenericutes*'i metabolik hastalıklarla ilişkilendirmiştir. Ayrıca bu iki grup arasında leptin açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (26).

İNFLAMASYON, BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE OBEZİTE İLİŞKİSİ

Yapılan deneylerde yüksek yağlı bir diyetle beslenmenin artan yağ kütlesi, plazma glukozu ve insülin seviyelerinin ileumdaki proinflatuar TNF- α haberci RNA seviyeleri

Tablo 1: Bağırsak mikrobiyotası fizyolojisi ve obezite gelişimi (21).

Mikrobiyota	Mikrobiyota Disbiyozu Sonucu Obeziteye Neden Olabilecek Durumlar
Lenfoid Yapılar	<ul style="list-style-type: none"> GALT homeostazında düşüş Bağırsak bariyer bütünlüğünde bozulma Bakteriyel translokasyonda artış
İmmün Sistem	<ul style="list-style-type: none"> LPS translokasyonunda artış NF-kB ekspresyonunda artış Kazpaz 1'de artış İnsülin direncinde artış
Besin Metabolizması	<ul style="list-style-type: none"> CLA üretiminde düşüş Diyetten enerji eldesinde artış PPAR ekspresyonunda artış Adipogenezde artış
Lipid Metabolizması	<ul style="list-style-type: none"> Endokannabinoid sistem aktivasyonu Bütirat üretiminde azalma LPL'de artış Yağ depolarında artış İkincil safra asitlerinde azalma Ateroskleroz riskinde artış
İştah Hormonları	<ul style="list-style-type: none"> Ghrelin üretiminde artış GLP 1 üretiminde azalma PYY üretiminde azalma Gıda alımında artma

GALT: Bağırsak ile ilişkili lenfoid doku, **LPS:** Lipopolisakarit, **NF-Kb:** Nükleer faktör kapa B, **CLA:** Konjuge Linoleik Asit, **PPAR:** Peroksizom proliferatör aktivite reseptör, **GLP 1:** Glukagon benzeri peptit 1, **PYY:** Peptit YY, **LPL:** Lipoprotein lipaz.

ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obeziteye eğilimli, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda daha fazla ileal inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu ve Toll benzeri reseptör 4 (TLR-4) aktivasyonu bildirilmiştir. Ayrıca bu sıçanlarda Gram-negatif bakterilerin dış zarının bileşeni olan ve bağırsaktan türetilen bakteriyel LPS dolaşımına fazla miktarda sızarak bağırsak geçirgenliğini artırdığı bu durumun da obezite sonucunda kronik fakat az miktarda inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (27). Birçok yönden, 4 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmeye benzer şekilde sonuçlar elde edilen bir diğer çalışma ise farelere 4 hafta boyunca deri altından LPS enjekte edilerek gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda TNF- α , Interlökin-1 (IL-1), IL-6 seviyelerinde artışla karakterize inflamasyon ve karaciğer, yağ dokuları ve tüm vücutta kilo artışı görülmüştür. Yüksek yağlı diyetle beslenmenin bağırsaktaki gram negatif patojen mikroorganizmalarda aşırı miktarda büyümeye neden olarak bağırsak bariyerinde LPS emilimini teşvik ettiği gösterilmiştir. Bunlara bağlı olarak yüksek yağlı diyetlerin LPS emilimini artırarak obeziteye bağlı inflamasyon riskini de artırabildiği bildirilmiştir (28).

OBEZİTE, LEPTİN MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Bağırsak mikrobiyotası son zamanlarda metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Enerji homeostazında etkin rol oynayan mikrobiyota endokrin bir organ olarak kabul edilir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak değişen mikrobiyota bileşimi obezite gibi olumsuz sağlık koşulları ile sonuçlanabilmektedir (24).

GermFree (GF) fareleri bağırsak mikrobiyotasına sahip olmayan zayıf farelerdir. Mikrobiyotanın obeziteye etkisini araştırmak için deneyler yapılmış ve bu deneyde normal boyuttaki farelerden GF farelerine fekal transplantasyon yapılmıştır. Transplantasyon sonucunda mikrobiyotaya sahip olmayan farelerde yağ depolamaya başlama ve dolaşımdaki trigliserit seviyelerinde artma olduğu görülmüştür. Bu deneyden anlaşılacağı gibi mikrobiyota enerji harcanmasında ve vücut yağ depolanmasında da etkilidir (29). Ayrıca obez ve leptin eksikliği olan farelerin mikrobiyotalarını incelemek amacıyla bir deney yapılmış ve sonuçlar zayıf olan farelerin mikrobiyotaları ile karşılaştırılmıştır. Zayıf farelere kıyasla obezlerde Firmicutes oranı artarken Bacteroidetes oranı azalmıştır (30). Bağırsak mikrobiyota yoksunluğunun veya mikrobiyotadaki bozulmaların obezite ile leptin salgısı anormallikleri arasındaki ilişkiyi anlamak için bağırsak mikrobiyotası olmayan zayıf GF fareler ve normal fareler üzerinde bir deney yapılmıştır. Bu deneyde 16 hafta boyunca fareleri normal yağlı diyet veya yüksek yağlı diyet verilmiş son 7 günde ise farelere leptin enjekte edilmiş ve sonuçlar gözlemlenmiştir. Normal yağlı diyetle beslenen GF farelerinde leptin salgılanması ve vücut ağır-

lığı artmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen fareler de kilo ve leptin ekspresyonunda bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Buradan yola çıkarak bağırsak mikrobiyotasının olmaması normal yağlı diyetle beslenmesine rağmen farelerde kilo artışına neden olduğu söylenebilir. Ayrıca bu farelerde artmış plazma leptini de görülmüştür. Sonrasında ekzojen leptin uygulaması iki fare türünde diyetten bağımsız olarak kilo oranlarında azalmaya neden olsa da bu azalmanın normal farelerde daha büyük etki gösterdiği bulunmuştur. Yapılan deney sonucunda bağırsak mikrobiyotasının leptin ekspresyonunu artırmada ve kilo alımında etkili olduğu görülmüştür (31).

SONUÇ

Modern yaşamın beraberinde getirdiği alışkanlıklar sonucu günümüzde insanlar hazır gıda tüketimine ve hareketsiz yaşam koşullarına neredeyse uyum sağlamış durumdadırlar. Yüksek kalorili gıdalar, işlenmiş besinler, lif ve posa içeriğinden yoksun yiyecekler ve sedanter bir hayat obezitenin neredeyse tüm yaş gruplarında hızla artmasına neden olmaktadır. Obezite bireyler için çok önemli metabolik, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olduğu gibi toplumlar için de önemli bir ekonomi yüküne neden olmaktadır. Bireylere özgü kalori kısıtlamaları yapılan beslenme programları ve fiziksel aktivitenin artırıldığı yaşam tarzı değişiklikleri obez bireylerin tedavisi için bilinen en önemli yöntemdir. Son yıllarda beslenme ve hareket programları ile bu sorunun kalıcı bir çözümünün bulunamadığı gözlenmiş ve buradan yola çıkarak pek çok bileşen araştırılmaya başlanmıştır. Konuya ilişkin yapılan araştırmalarda leptin direnci, bağırsak disbiyozu ve obezite arasında sıkı bir bağlantı olduğu gösterilmektedir. Leptin direncinin altında yatan nedenlerle beraber bu direncin önlenmesi obezite ve iştah kontrolü üzerinde büyük etkilere sahip olabileceği görülmüştür. Leptin direncinin en büyük nedeninin kan beyin bariyeri taşınmasında bozukluklardan kaynaklandığı belirtilse de henüz net bir sonuç elde edilememiştir; çünkü leptin reseptörlerindeki mutasyonlarda bu sürece oldukça önemli katkılar sağlamaktadır. Yapılan bu araştırmalar sayesinde küresel bir sorun olan obeziteye neden olan süreçlere yönelik çeşitli çözümler üretmeye çalışılmaktadır. Örneğin, Xu ve ark. *Panax notoginseng* saponinlerin (PNS), leptin sinyalizasyonu ile diyetle bağlı obezitede termojenezi ve bej yağ doku rekonstrüksiyonunu teşvik etmek için bağırsak mikrobiyotasını düzenlemesi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. PNS'nin anti obezite etkisinin olduğunu ve mikrobiyotayı modüle ederek leptin-AMPK/STAT3 sinyal yolunu aktiveleştirip enerji harcanmasının teşvik edilmesine yol açtığını bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı diyetle bağlı obeziteye sahip (DIO) fareler, PNS ile tedavi edilmiş ve sonuç olarak bu farelerin kilo alımı azalmıştır. Zayıf fareler

ile karşılaştırıldığında DIO farelerde yağ dokusunda artışa bağlı olarak serum leptin seviyesi yükseldiği fakat PNS ile tedavi sonucunda serum leptin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Bunun da kilo kaybı ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonucunda mikrobiyotanın PNS ile düzenlenmesi bej yağ doku termojenezini artırıp, beyaz yağ doku esmerleşmesini aktive ederek obezitede umut verici tedavi yöntemi doğurduğu bildirilmiştir (1).

Besin sindiriminde, emiliminde ve salgıladığı metabolitlerle iştah hormonlarını düzenlemek gibi önemli metabolik faaliyetlerde etkili olan bağırsak mikrobiyotasının obezite ve leptin ekspresyonu üzerindeki etkileri hakkında deneyler yapılmıştır. Bu deneyler sonucunda mikrobiyotanın yağ depolanmasında ve enerji harcanmasında etkili olduğu ayrıca diyet sonrası leptin enjeksiyonu verilen farelerde mikrobiyotaya sahip olan farelerin daha fazla kilo verdiği göz önünde tutularak mikrobiyotanın leptin ekspresyonunda artmaya da neden olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenme bağırsaktaki sıkı bağlantı proteinlerinin üretilmesinde bozukluklara yol açarak LPS gibi inflamasyona neden olan metabolitlerin dolaşıma katılmasına veya endotoksikoza ve obezitenin inflamasyonuna neden olabileceğini göstermiştir. Bağırsak mikrobiyota düzenlenmesi üzerindeki klinik etkileri ve bu uygulamaların sonuçlarını daha iyi anlamak için, randomize kontrollü daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıkça görülmektedir. Mekanizmalar anlaşıldıkça çözüme yönelik uygun tedavi stratejilerinin geliştirilebileceğini ve buna yönelik daha geniş kapsamlı deneysel çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Çalışmalarımızı yürüttüğümüz, Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na ve bizleri her zaman destekleyen ailelerimize teşekkürü borç biliriz.

Yazarların Katkıları

Derleme fikri, araştırmaya yönelik literatür taraması, yorumlanması derlenmesi, yorumlanması ve yazımı tamamıyla yazarlara aittir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek gerekmemiştir.

Etik Kurul Onayı

Derleme makalesi olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Zhang Z, Feng Y. Panax notoginseng saponins modulate the gut microbiota to promote thermogenesis and beige adipocyte reconstruction via leptin-mediated AMPK α /STAT3 signaling in diet-induced obesity. *Theranostics*. 2020;10(24):11302-11323.
- Benbaibeche H, Bounihi A, Koceir EA. Leptin level as a biomarker of uncontrolled eating in obesity and overweight. *Ir J Med Sci*. 2021;190(1):155-161.
- Keleş V, Büyükgüzel K, Büyükgüzel E. Leptin ve Metabolik Düzenlemedeki Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2018; 2(1): 17-22
- Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. 2021 Apr 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Ahima RS. HDAC6 inhibition overcomes leptin resistance in obesity. *Nat Metab*. 2022 Jan 17. doi: 10.1038/s42255-021-00500-w. Epub ahead of print.
- Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., & Cowley, M. A., Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006;14(S8):254S-258S.
- Yetkin İ, Yetiş H, Kayahan Satış N. Bağırsak Mikrobiyotasının İnsülin Direnci, Diabetes Mellitus ve Obezite ile İlişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2018; 2(1):1-8.
- Aksoyalp Z Ş, Nacitarhan C. Diabetes Mellitus'ta Mikrobiyotanın Rolü ve Hedeflenmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2021; 5(1): 51-58.
- Durmaz, B. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 2019; 76(3).
- Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M., The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids in health and disease*. 2016;15(1):1-8.
- Amabebe, E., Robert, F. O., Agbalalah, T., & Orubu, E. S., Microbial dysbiosis induce obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020; 123(10): 1127-1137
- Münzberg, H., & Morrison, C. D., Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015; 64(1): 13-23.
- Tiaka EK, Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. Unraveling the link between leptin, ghrelin and different types of colitis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2011; 24(1):20.
- Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y. ve Barbarash, O., Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and treatment*. 2019; 12: 191.
- Guo, X., Roberts, M. R., Becker, S. M., Podd, B., Zhang, Y., Chua, S. C., Petri, W. A., Leptin signaling in intestinal epithelium mediates resistance to enteric infection by *Entamoeba histolytica*. *Mucosal immunology*. 2011; 4(3): 294-303.
- Mackey-Lawrence, N. M., Petri, W. A., Leptin and mucosal immunity. *Mucosal immunology*. 2012; 5(5): 472-479.

17. Dominique M, Breton J, Guérin C, Bole-Feysot C, Lambert G, Déchelotte P, Fetissov S. Effects of Macronutrients on the In Vitro Production of ClpB, a Bacterial Mimetic Protein of α -MSH and Its Possible Role in Satiety Signaling. *Nutrients*. 2019 Sep 5;11(9):2115.
18. Bhaskaran, S., Pharaoh, G., Ranjit, R., Murphy, A., Matsuzaki, S., Nair, B. C., Deepa, S. S., Loss of mitochondrial protease ClpP protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *EMBO reports*. 2018; 19(3):e45009.
19. Bargut TC, Silva-e-Silva AC, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Mice fed fish oil diet and upregulation of brown adipose tissue thermogenic markers. *Eur J Nutr*. 2016 Feb;55(1):159-69.
20. Chakraborti, CK., New-found link between microbiota and obesity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2015; 6(4): 110.
21. Park, H. K., & Ahima, R. S., Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015; 64(1): 24-34.
22. Myers Jr, M. G., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W., Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010; 21(11):643-651.
23. Cennet, A. K., Bir Adipositokin Üyesi: Leptin. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;23(1).
24. Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F., The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut microbes*. 2018; 9(4):308-325.
25. Palmas V, Pisanu S, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, Uva P, Vascellari S, Loviselli A, Manzin A, Velluzzi F. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):5532.
26. Yuan X, Chen R, McCormick KL, Zhang Y, Lin X, Yang X. The role of the gut microbiota on the metabolic status of obese children. *Microb Cell Fact*. 2021;20(1):53.
27. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016 Jul;31(4):283-93.
28. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., & Burcelin, R., Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56(7):1761-1772.
29. Klancic, T., & Reimer, R. A., Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *Journal of sport and health science*. 2020; 9(2): 110-118.
30. Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., & Martinez, J. A., Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications. *Advances in Nutrition*. 2019; 10(suppl_1): S17-S30.
31. Yao, H., Fan, C., Fan, X., Lu, Y., Wang, Y., Wang, R., & Qi, K., Effects of gut microbiota on leptin expression and body weight are lessened by high-fat diet in mice. *British Journal of Nutrition*. 2020; 124(4):396-406.