

Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri

İsmail KÜÇÜKKURT

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar/TÜRKİYE

ÖZET

Leptinin etkilerinin anlaşılması hayvanlarla yapılan ve önemli ipuçları bırakmaya devam eden fizyoloji, metabolizma ve hücrel sinyalizasyon deneylerinden kaynaklanmıştır. Leptin keşfedilmesinden bu yana, bazı metabolitler ve hormonlar ile çeşitli yollarla bağlantılı olmuştur. Leptin özellikle kalori kısıtlaması ve açlığa uyum sırasında hipotalamus-hipofiz fonksiyonlarını etkiler. Leptindeki düşüş tiroid hormonu, büyüme hormonu ve cinsel hormonların salgılanmasını sınırlayarak ve kortizol salınımını artırarak enerji harcamasını azaltmak için bir sinyaldir. Bazı etkiler ön hipofiz hücreleri tarafından doğrudan leptini bağlayarak meydana gelebilmektedir. Ancak, leptin sinyaline esas olarak hipotalamik çekirdek içinde yer alan reseptörler aracılık eder. Ayrıca leptin bu dokularda bulunan leptin reseptörleri aracılığıyla tiroid ve böbreküstü bezi fonksiyonlarını düzenleyebilir. Son olarak, leptin dokulardan farklı adipokinlerin salgılanmasını değiştirebilir ve adipoz doku fonksiyonu üzerine doğrudan etkide bulunabilir. Böylece leptin metabolik bir sinyal olarak, birçok endokrin sistem üzerinde önemli düzenleyici etkilere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Yağ doku, İnsulin, Hormonlar

•••

The Effects of Leptin on Other Hormones

S U M M A R Y

Our understanding of the effects of leptin have stemmed mainly from animal studies, which continue to leave important clues of its roles in physiology, metabolism, and cell signaling. Since its discovery, leptin has been linked to various pathways with some metabolites and hormones. Leptin influences hypothalamic-pituitary function, particularly during the adaptation to caloric restriction and starvation. The fall in leptin is a signal to reduce energy expenditure by limiting thyroid hormone, growth hormone, and gonadal hormone secretion and by increasing cortisol release. The leptin signal is primarily mediated through receptors located within hypothalamic nuclei, although some effects may occur by leptin binding directly to cells of the anterior pituitary. Leptin may also regulate thyroid and adrenal gland function through leptin receptors located on these tissues. Finally, leptin has direct effects on adipose tissue function, which can alter secretion of various adipokines from the tissue. Thus leptin, as a signal of metabolic, has significant regulatory effects on many endocrine systems.

Key Words: Leptin, Adipose tissue, Insulin, Hormones

GİRİŞ

Yunanca ince zayıf anlamına gelen “leptos” kelimesinden türetilen leptin, ilk kez 1994 yılında yağ doku kökenli sinyal faktörü olarak Zhang isimli araştırmacı tarafından tanımlanmıştır (Zhang ve ark 1994). Son yıllarda leptinin sentezi, salgılanması, reseptörleri ve etkileri üzerine yoğunlaşan çalışmalar; leptinin iştah, açlık, enerji harcanmasının düzenlenmesi, besinlerin dokular ve vücut yapıları arasına dağılımı, bazı hormonlar ve reproduksiyon üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Bocquier ve ark 1998, Delavaud ve ark 2002, Ren ve ark 2002, Towhidi ve ark 2002, Küçükkurt 2007, Küçükkurt ve ark 2013).

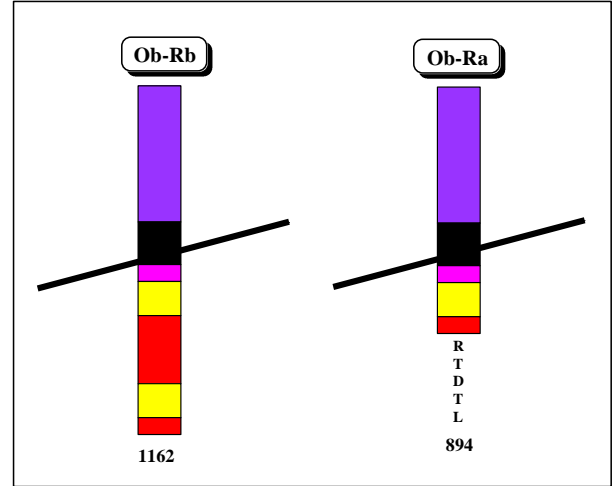
Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pitüiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (Ahima ve Flier 2000). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, birçok faktör leptin salınımının düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu faktörlerden insulin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, NPY, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (Sliker ve ark 1996, Florkowski ve ark 1996, Escobar-Morreale ve ark 1997, Gualillo ve ark 1999).

Bu derleme ile leptinin açlık, iştah, termogenezis, enerji harcanması ve metabolizma üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesine katkı sağlamak için leptin ile bazı hormonlar arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

1. Leptin Reseptörleri

Leptin geninin 1995 yılında klonlanmasından bir yıl sonra OB-Rb şeklinde kodlanan leptin reseptörünün tanımlanması, leptin araştırmalarında önemli bir aşama olarak kabul edilir (Tartaglia ve ark 1995). Leptinin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda bulunan spesifik reseptörlerle etkileşerek gösterdiği anlaşılmıştır (Houseknecht ve ark 1998). Resim 1’de de görüldüğü gibi uzun ve kısa olmak üzere iki ayrı formda leptin reseptörü izole edilmiştir (Wallace 2000). Uzun formdaki reseptörlerin (OB-Rb) yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği ve bu reseptörün birincil olarak leptin sinyalizasyonunda etkili olduğu kaydedilmektedir (Houseknecht ve ark 1998, Wallace 2000). Uzun leptin reseptörleri (OB-Rb); büyük bir ekstraselüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran kısım ve oldukça kısa bir intraselüler kısım olmak üzere üç

farklı yapıdan oluşmaktadır (Fei ve ark 1997, Mercer ve ark 1998). Kısa reseptör izoformunda ise reseptörün hidrofobik transmembran kısmı bulunmaz. Bu izoformun muhtemelen leptin reseptörünün çözülebilir şekli olduğu beynin koroid pleksus ile leptomeninks gibi alanlarında yoğun olarak bulunduğu kaydedilmiştir (Lee ve ark 1996). Bu bölgelerde kan-serebrospinal sıvıdan leptin alınmasına bu reseptör formun destek olduğu sanılmaktadır (Blache ve ark 2000).



Resim 1. Leptin reseptörleri uzun ve kısa form

Figure 1. Leptin receptors long and short form

İnsan, fare ve sıçan reseptörleri uzunluk bakımından birbirleri ile benzerdirler. Farelerdeki ekstraselüler ve sitoplazmik segmentler insandaki reseptörler ile kıyaslandığında sırasıyla % 77 ve % 72 oranında benzerlik gösterir (Chen ve ark 1996). Leptin reseptörleri koyunlarda hipotalamus, hipofiz ön lobu, yağ dokusu, meme bezi ve böbrek üstü bezinin medulla hücreleri gibi birkaç dokuda sentezlenmektedir. Uzun leptin reseptörleri normalde hipotalamik nöronlarda yüksek düzeyde, yağ doku ve damar endotelial hücreler gibi diğer hücre tiplerinde düşük düzeyde bulunmaktadır (Friedman ve Halaas 1998, Kielar ve ark 1998). Etçi ve sütçü ırk sığırlarda yapılan araştırmada ise, hipotalamustaki leptin reseptör mRNA düzeyleri bakımından ırklar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (Ren ve ark 2002).

2. Leptinin Genel Özellikleri

Hayvanlarda leptin üretimi ve plazma leptin düzeyleri tür, ırk gibi genetik ve yaş, gebelik, laktasyon, beslenme alışkanlıkları gibi fizyolojik faktörler ile ısı, ışık gibi çevresel şartlara bağlı olarak değişebilmektedir (Andrews 1998, Chilliard ve ark 1999, Williams ve ark 2002). Serum leptin

düzeylerine etkili çeşitli faktörleri içeren veriler Tablo 1.'de gösterilmiştir (Margetic ve ark 2002).

Leptin sentezini adipoz hücre büyüklüğü, sayısı ve vücut yağ kitlesi uzun sürede, beslenme düzeyi ve gün uzunluğu ise, orta sürede artırmaktadır. Saatler içinde gelişen kısa süreli değişimler ise, glikoz,

esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), keton cisimleri ile insülin, büyüme hormonu (GH), kateşolaminler, glukokortikoidler gibi hormonlardan etkilenmektedir (Chilliard ve ark 1999).

Tablo 1. Serum Leptin Seviyelerini Artıran ve Azaltan Faktörler
Table 1. Serum Leptin Levels Increase and Decrease Factors

| Faktör | Leptini Artıran Faktörler | | Leptini Azaltan Faktörler | |
|-------------------------------|--|-------|-----------------------------------|---|
| | Faktör | Model | Faktör | Model |
| Obezite | İnsanlar, kemiriciler | | Androgenler | Yağ dokusu hücreleri |
| Aşırı beslenme | İnsanlar, kemiriciler | | Açlık | İnsanlar |
| Böbrek fonksiyon bozuklukları | İnsanlar | | β -Adrenoseptör agonistleri | İnsanlar, kemiriciler, yağ dokusu hücreleri |
| İnsülin | Yağ dokusu, insanlar, ratlar, Ob/ob fare | | Growth hormon | Zucker ratlar, rat, çocuk |
| Glukoz | Fare | | Soğuk maruziyeti | İnsanlar, ratlar, insan yağ dokusu |
| Glukokortikoidler | Yağ dokusu, ratlar, insanlar | | Ekzersiz- uzun süreli | İnsanlar, ratlar |
| TNF-a | Yağ dokusu, insanlar | | Somatostatin | İnsanlar, ratlar |
| Östrojen | Yağ dokusu, insanlar, ratlar, domuz | | Siklik AMP | Yağ dokusu hücreleri |
| Endotoksin | Hamster | | Thiazolidinedions | Yağ dokusu hücreleri |
| Interleukin-1 | İnsanlar, hamster | | Sigara İçmek | İnsanlar |
| Alkol | İnsanlar | | IGF-1 Serbest yağ asitleri | Ratlar Yağ dokusu hücreleri |

3. Leptin ve Diğer Hormonlar Arasındaki İlişkiler

3.1. Leptin ve İnsülin

İnsülin enerji dengesinin en önemli düzenleyicisidir. Glikoz, serbest yağ asitleri ve amino asitlerin dokular tarafından kullanımını sağlar. Esas etkisini kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerinde gösterir. Anabolizan bir hormon olan insülin, özellikle kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranından glukozun hücre içine girişini sağlar ve kullanımını artırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile trigliseritlere dönüşür. Hücrelerde aminoasit uptake'ni ve protein sentezini de artırır. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipit seviyesini azaltarak fazla olan enerji substratlarının depolanmasını sağlar. Kan glukozu düştüğünde insülin sekresyonu bazal düzeye iner. Böylece glikojenoliz, glukoneogenez gerçekleşir ve trigliseritler serbest yağ asitlerine, onlarda asetil CoA yolu ile glukoz ve ketoasitlere dönüşür (Alikışıfoğlu 2000). Bu bilgiler enerji

dengesinin düzenlenmesinde leptin ve insülin arasında bir ilişkinin varlığını kaçınılmaz kılmakta ve insülinin leptin üretimi üzerinde etkisinin önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olanı insülin dir (Margetic ve ark 2002).

İnsülin leptin sentezini direk olarak uyarır, bunu mRNA düzeyindeki direk etkisi ile gösterir. Uzun süreli hiperinsülinemi leptin düzeyini yaklaşık olarak %40 oranında artırmaktadır. Bu artış insülinin adipositler üzerine olan trofik etkisinden kaynaklanmaktadır (Stenvinkel 2001). Leptinin insülin ile ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemide ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin üzerine pozitif etkisi olsa da insanlarda aynı durum sözkonusu değildir. Yapılan birçok çalışmada ne postprandial fizyolojik hiperinsülineminin ne de kısa süreli hiperinsülineminin plazma leptin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir

ilişkinin olmadığı bildirilmektedir (Dagogo ve ark 1996, Iraklinaou ve ark 2001). Plazma insülin düzeyindeki artış aynı zamanda plazma leptin seviyesini arttırmakta ve insülin enjeksiyonu ile hem plazma leptin, hem de yağ doku leptin mRNA düzeyleri artmaktadır (Saladin ve ark 1995). Ancak zayıf farelere insülin verilmesi leptin düzeyini akut olarak yükseltirken, obez Zucker (fa/fa) farelerde böyle bir leptin artışı görülmemektedir. Genetik obez Zucker (fa/fa) farelerde leptin geninde bir mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle leptin direnci sonucunda ob gen transkripsiyonunda ve dolayısıyla serum leptin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Fa/fa farelerde hiperinsülinemi nedeni ile maksimum insülin uyarısı olduğu için dışardan insülin verilmesinin leptinde bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir (Güven ve ark 1999).

Tip 2 Diabetes Mellituslu (DM) hastalarda insülin verilmesinden sonra insülinin 4 saate kadar bir etkisinin olmadığı, 6 ile 8.5 saat sonra ise serum leptin seviyesinin yaklaşık 1.5 kat arttığı bulunmuştur (Malmström ve ark 1996). Bu nedenle insanlarda insülinin leptin üretimini akut olarak uyarmadığı 24, 72, 96 saat gibi uzun sürelerde ise uyardığı, bunun da muhtemelen hiperinsülineminin yağ dokusundaki trofik etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (Lönnqvist ve ark 1997, Kolaczynski ve ark 2001).

Leptinin de insülin sekresyonu üzerine etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli leptin uygulamalarının insülin ve glikojen sentezini artırdığı bildirilmektedir (Haris 1998). Leptinin, β hücrelerinde ATP duyarlı K^+ kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Böylece, β hücreleri insülin salınımı için depolarize olamadan hiperpolarize olurlar (Harvey ve ark 1997). Birçok çalışmada elde edilen veriler leptinin bazal ve glikoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir, bu durum leptinin insülin üzerine negatif feedback oluşturduğunu göstermektedir. Bu etkinin dozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Tallman ve Taylor 1999, Wauters ve ark 2000). Leptin verilmesi normal kemirgen pankreas β hücrelerinden insülin sentezini %20 azaltır. Ayrıca proinsülin gen ekspresyonunu da azaltır. Bunu glikoprotein (GLP-1)'in uyardığı proinsülin mRNA düzeylerini antagonize ederek yapar. GLP-1 normalde leptinin insülin sentezine olan inhibisyonunu önler (Seufert ve ark 1999). Leptin reseptörlerindeki bir defekt sonucu adipoinsüliner döngüsü bozulmuş aşırı obez kişilerde kronik hiperinsülineminin gelişmesi diyabetin patogeneze katkı yapabilir (Seufert ve ark 1999). Böylece yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyabilirken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarmaz (Tallman ve Taylor 1999).

Gıda alımının azaldığı durumlarda leptinin dolaşımdaki insülin düzeylerini azalttığı kaydedilmektedir (Emilsson ve ark 1997). Monogastrik türlerde açlıkta leptin mRNA'daki azalmanın, sempatik aktivitede artma ile insülin sekresyonundaki düşmeden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Trayhurn ve ark 1995). Sempatik sinir sistemi lipolizisin önemli düzenleyicilerinden oldukları için, leptin salınımının azalması β -reseptörlere kateşolaminlerin hızlı etkisi nedeniyle olmaktadır (Kauter ve ark 2000). Bu durum gebe olmayan ve iyi beslenen düvelerde β -adrenerjik etkiye sahip isoproterenolun plazma leptini üzerine inhibisyon etkisiyle gösterilmiştir (Yanagihara ve ark 2000).

3.2. Leptin ve Ghrelin

Ghrelin ilk defa 1999 yılında farelerin midelerinden izole edilmiş ve büyüme hormonu (BH) salgılatıcı reseptörün doğal ligandı olduğu tespit edilmiş bir peptiddir. Ghrelin, BH'unun salınımını arttırması yanı sıra iştahı artırır ve obeziteye neden olur. Ghrelin verilen hayvanlarda, aşırı yiyecek almına bağlı olarak kilo artışı ve yağlanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bunun aksine ghrelin antikorları verilen hayvanlarda ise iştahın azaldığı saptanmıştır. Midede ghrelin üretimi ve salınımı kalori alımıyla düzenlenir, açlıkta ghrelin salınımı artar, toklukta azalır (Tschöp ve ark 2000, Wren ve ark 2000, Kamegai ve ark 2001, Inui ve ark 2004, Lengyel 2006).

Son yıllarda leptinin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde gastrointestinal sistem tarafından üretilen ghrelin hormonu ile birlikte santral sinir sistemindeki özel nöronları etkileyerek rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ghrelinin, leptinin tersine iştah ve yağ miktarını artırıcı özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Yiş ve ark 2005). Ghrelin ve leptin, "Ying-Yang" prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile grelin/leptin derişimleri "feed back" mekanizma ile kontrol edilmekte ve vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık-tokluk, glukoz ve diyet, insülin, barsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyel basınçta yükselme (Nagaya ve ark 2001), ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (Correia ve ark 2001, Lin ve ark 2004).

3.3. Leptin ve Adiponektin

Adiponektini kodlayan cDNA ilk olarak 1995'de tanımlanmıştır (Scherer ve ark 1995). Adiponektin esas olarak beyaz adipositlerden salınan 30 kDa ağırlığında olan bir proteindir (Viengchareun ve ark 2002). Beyaz adipöz doku en büyük enerji deposudur ve enerji homeostazisi için oldukça önemlidir. Adiponektin, özellikle beyaz yağ dokusundan üretilen ve insülin duyarlılığını artırıcı etkisi olan bir proteindir. Aşırı beslenme durumunda enerjiji trigliseridler şeklinde depolayan beyaz adipöz doku ile obezite ile ilişkili sağlık problemleri arasında bağlantı bulunmaktadır. Çok sayıda hormonal sinyal, nükleer hormon reseptörleri ve santral sinir sistemi tarafından regüle edilen beyaz adipöz doku son yıllarda çok sayıda biyolojik aktif adipokin salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Bu adipokinlerden bazıları insülin sinyalini, glukoz ve lipid metabolizmasını direkt veya indirekt olarak etkilemektedir. Bu adipokinlerden adiponektin antidiabetik ve antiaterojenik etkilerinden ötürü ilgi çekmekte ve diabet ile metabolik sendromda yeni terapötik bir araç olması umud edilmektedir (Hekimoğlu 2007). Adiponektin düzeyleri ile dolaşımdaki leptin konsantrasyonu ve insülin duyarlılığı arasında ters orantı söz konusudur. Genellikle leptin düzeylerindeki artış ile adiponektinde azalma görülmektedir (Matsubara ve ark 2002).

3.4. Leptin ve Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları hayvanların çoğunda metabolik hızı artırır. Tiroid hormonlarındaki artış, oksijenin yakılması, vücut ısısı, nabız, sistolik kan basıncı, lipolizis ve kilo kaybındaki artış ile ilgilidir (Ersoy ve Bayşu 1986). Tiroid dengesindeki bozulmalar ile enerji metabolizmasında ve vücut ağırlığında değişikliklere neden olur. Hipertroidizm ile artmış termogenez oluşurken hipotroidizm ile vücut ısısında ve bazal metabolizma hızında azalma görülür. Leptin ve tiroid hormonlarının termogenez ve enerji metabolizması üzerine benzer etkileri olması her ikisinin de bu etkilerini başlıca adrenerjik üst ayarlama olmak üzere sempatik sinir sistem aktivasyon regülasyonu gibi benzer fizyolojik yollarda gösterme olasılığı ortaya çıkmıştır. Açlıktan beslenmeye geçişte tiroid hormonları bazal metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Kemirgen hayvanlarda açlık durumlarında enerjinin korunması ve metabolizmanın yavaşlaması T3 ve T4 düzeylerini önemli derecede azaltmaktadır (Fain ve ark 1997).

Tiroid hormonlarının leptin ekspresyonu ve sekresyonu modüle edip etmediği diğer bir araştırma konusudur. Teorik olarak tiroid hormonlarının leptin

sekresyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu kabul edilebilir. Zaten tiroid hormonlarının beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile katelokolaminlerin etkileri üzerine izin verici bir rolü mevcuttur ve bu reseptörlerin uyarımı ile leptin ekspresyonu suprese edilir (Fain ve ark 1997). Bu durum normal şartlarda gözükken leptin ve tiroid hormonları arasındaki ters ilişki ile uyumludur. Bu teori tiroid hormonlarının serum leptin seviyelerine karşı negatif etki gösterdiği hayvan deneyleri ile doğrulanmıştır. Leptin troidektomi uygulanmış ratlerde kontrol grubuna göre yükselirken T4 veya T3 infüzyonu sonrası ise bu ratlarda leptin seviyesi düşmektedir (Escobar-Morreale ve ark 1997). Hipotiroid ratlere T3 verilmesi yağ dokusunda leptin mRNA ekspresyonunda ve dolaşan leptin seviyelerinde düşmelere neden olur (Fain ve ark 1997).

Tiroid hormon uygulamaları adrenalinin lipolitik etkisini artırmaktadır. Adrenerjik sinirlerin bloke edilmesi, tiroid hormonlarının kalorijenik etkisini ortadan kaldırmaktadır (Yaman 1996). Yetersiz beslenme sığırlarda hem leptin hem de tiroksin (T4) düzeylerini azaltmaktadır. Leptin düzeylerindeki azalma direkt ya da indirekt bir şekilde tiropin releasing hormon (TRH) salınımını baskılamak dolayısıyla T4 üretim düzeyini azaltmak için beyinde bir işaret meydana gelmesine neden olabilmektedir (Delavaud ve ark 2002). Triiodotiroasetikasit (Triaç) ve T3 uygulamaları ratların beyaz ve kahverengi yağ dokusundan leptin sentez ve salınımını inhibe etmektedir (Medina-Gomez ve ark 2004). Zabrocka ve ark. (2006), ratlarda farklı dozlarda T3 uygulamasının serum leptin düzeylerini ve beyaz yağ doku mRNA seviyelerini doza bağlı olarak azalttığını bildirmektedirler.

Tiroid hormonlarının termogenezisi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıklarında bilinmektedir. Termogenezisde en önemli faktörler "uncoupling" proteinler (UCP)'dir. UCP'ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını buna bağlı olarak daha fazla enerji harcanmasını sağlarlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha fazla UCP oluşmasını sağlar ve bu yolla termogenezisi artırır. Böylece obezite gelişiminin önlenmesinde iştahın azaltılması yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da artırılmış olur (Aslan ve ark 2004).

Serum leptin ve tiroid hormonları arasında tiroid bezinin fonksiyon bozukluklarında bir ilişkinin olduğu saptanamamıştır. Hipertiroidli ratlarda serum leptin düzeylerinin azaldığını ve hipotiroidli ratlarda

leptin seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte aynı durumlarda leptin seviyelerinin değişmediğini gösteren çalışmalarda rastlamak mümkündür (Fain ve ark 1997).

3.5. Leptin ve Diğer Hormonlar

Büyüme hormonu (BH) sadece büyüme ve gelişme üzerine etkileri olmayıp vücut kompozisyonunda ve yağ dağılımında önemli bir etkisi vardır. Bu etkiyi lipolitik ve nitrojen koruyucu özellikleri aracılığı ile yapmaktadır. Obezite BH-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İBF-1) aksı içindeki dağılım ile ilişkilidir. Obez kişilerde BH ve İBF-bağlayıcı proteinlerin serum değerleri genelde düşüktür (Scacchi ve ark 1999) ve sonuçta yüksek serum serbest İBF-1 serum değerleri vardır. Ayrıca insanlarda açlıkta BH sekresyonu artar (Hartman ve ark 1992). BH verilmesi ile enerji kullanımı uyarılır ve vücut yağ miktarı azalır (De Boer ve ark 1995). Daha da fazlası leptin yapı olarak BH'nuna benzerdir. Leptin ve BH'nun her ikisi de helikal sitokin ailesinin üyesidir (Madej ve ark 1995).

Gelişmekte olan koyun ve sığırlara büyüme hormonu uygulaması yağ dokuda mRNA'yı artırmış (Roh ve ark 1998), aynı zamanda sığırlarda plazma insülin ve yağ doku IGF-I mRNA'da bir artışa yol açmıştır (Houseknecht ve ark 2000). Büyüme hormonunun leptin üretimi üzerine etkisinin feedback mekanizmasının bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Çünkü in vitro leptinin koyun hipofiz bezinde büyüme hormonu sekresyonunu yapan hücrelerin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon uyarımına karşı verdikleri cevabı düşürdüğü gözlenmiştir (Houseknecht ve ark 2000). Bununla birlikte in vivo leptin enjeksiyonu yetersiz beslenen koyunlarda plazma büyüme hormonu düzeyini artırmıştır. İn vivo ve in vitro bulgular arasındaki farklılıklar in vivo GH ya da kortizolun etkileri gibi sayısız etkileşimden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. GH ya da NPY gibi hormon enjeksiyonları, leptin sentezini artırabilir. Bu durum, leptinin GH, NPY gibi hormonların periferik dolaşıma sekresyonunu azaltmak için beyindeki kendi reseptörlerini etkileyecek bir feedback mekanizmasını işaret ettiği düşünülmektedir (Nagatani ve ark 2000).

Büyüme hormonu salınımı büyüme hormonu salgılatıcı hormon tarafından uyarılırken, somatostatin tarafından inhibe edilir. Büyüme hormonunun salınımının düzenlenmesinde her iki faktörün rolü leptin tarafından kontrol edilmektedir. Leptin aç bırakılan ratlarda somatostatin salınımını inhibe eder ve büyüme hormonu salgılatıcı hormondan büyüme hormonu salınımını artırır (Fain ve ark 1997).

Glikokortikoidler yağ doku leptin gen sentezini uyarılmış ve ratların yağ dokusunda insülin ve glikokortikoidler için pozitif etkiler gözlenmiştir (Bornstein ve ark 1997). İnsülin ve glikokortikoidler arasındaki kompleks ilişkiler insanlarda leptin üretiminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Houseknecht ve ark 2000).

Yetersiz beslenme plazma leptin düzeyini düşürürken, kortizol düzeyini artırır. Bu kortizol artışı açlıkta protein mobilizasyonu, glikoneogenezis gibi metabolik adaptasyonlara katkı sağlamakta ve yeniden beslenme davranışını uyarmaktadır. Beslenme daha sonra insülin sekresyonunu ve leptin sentezini arttırmaktadır. Kan leptin düzeyinin yükselmesi kanda insülin ve kortizol düzeylerini normal düzeylere indirmekte böylece homeostatik denge tekrar sağlanmaktadır. (Chilliard ve ark 2001).

Ratlarda melatonin uygulamasının plazma leptin ve insülin ile intra-abdominal yağ dokusunu düşürdüğü gösterilmiştir (Wolden-Hanson ve ark 2000). Bununla birlikte koyunlara melatonin uygulamasının plazma leptin düzeylerine etkisi gözlenmemiştir (Delavaud ve ark 2002). Diğer taraftan, prolaktin enjeksiyonları rat plazma leptin düzeyini artırmıştır (Gualillo ve ark 1999).

SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar yağ doku kaynaklı leptin hormonunun enerji metabolizmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Eryavuz ve ark 2007, Eryavuz ve ark 2008, Küçük Kurt ve Dündar 2013, Küçük Kurt ve ark 2013). Leptin birçok metabolikle etkileşime girmekte ve bu etkileşimlerin mekanizmalarının aydınlatılması büyük öneme sahip olmaktadır. Leptinin fonksiyonları üzerine hala çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derleme ile araştırmacılara leptin ve diğer hormonlar arasındaki bazı etkileşimler ve ilişkiler hakkında yapılan çalışmalardan örnek verilerek, ileride yapılacak çalışmalara bir temel teşkil etmesi hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

- Ahima RS, Flier JS.** Leptin. *Annu.Rev.Physiol.* 2000; 62: 413-437.
- Alikaşifoğlu A.** Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000; 21(4): 492-499.
- Andrews J.F.** Leptin: energy regulation and beyond to a hormone with pan-physiological function. *Proc Nutr Soc.* 1998; 57: 409-411.
- Aslan K., Serdar Z., Tokullugil A.** Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ*

Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004; 30(2): 113-118.

- Bocquier F, Bommet M, Faulconnier Y, Guerre-Millo M, Martin P, Chilliard Y.** Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reprod Nutr Develop.* 1998; 38: 489-498.
- Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA.** Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. *Diabetes.* 1997; 46: 1235-1238.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al.** Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell.* 1996; 84: 491-495.
- Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C, Faulconniera Y, Leroux C, Djianec J, Bocquier F.** Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2001; 21: 271-295.
- Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG.** Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension.* 2001; 37: 936-942.
- Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M.** Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes.* 1996; 45: 695-698.
- De Boer H, Blok G-J, van der Veen EA.** Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine Reviews.* 1995; 16: 63-86.
- Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y, Bocquier F, Kann G, Chilliard Y.** Plasma leptin concentration in adult cattle: Effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J. Anim. Sci.* 2002; 80: 1317-1328.
- Emilsson V, Liu Y, Cawthorne MA, Morton NM, Devenport M.** Expression and functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes.* 1997; 46: 313-316.
- Ersoy E, Bayşu N.** Biyokimya. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları No: 408. Ders Kitabı. 1986. S: 553-559.
- Eryavuz A, Avcı G, Celik HA, Kucukkurt I.** Plasma leptin, insulin, glucose, and urea concentrations throughout lactation in dairy cows. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2008; 52(3): 381-385.
- Eryavuz A, Avcı G, Kucukkurt I, Fidan AF.** Comparison of plasma leptin, insulin and thyroid hormone concentrations and some biochemical parameters between fat-tailed and thin-tailed sheep breeds. *Revue de Médecine Vétérinaire.* 2007; 158(5): 244-249.
- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G.** Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology.* 1997; 138, 4485-4488.
- Fain J, Coronel E, Beauchamp M, Bahouth S.** Expression of leptin and beta 3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states. *Biochemical Journal.* 1997; 322: 145-150.
- Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM.** Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997; 94 (13): 7001-7005.
- Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA.** Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol.* 1996; 45: 769-773.
- Friedman JM, Halaas JL.** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395: 763-770.
- Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, Diéguez C.** Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology.* 1999; 140: 5149-5153.
- Güven Ş, El-Bershawi A, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR, Kissebah AH.** *Diabetes.* 1999; 48: 347-352.
- Haris RB.** Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 245 (2): 502-509.
- Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML, Lee MM, Alberti KG, Samojlik E, et al.** Augmented growth hormone secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two-day fast in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1992; 74: 757-765.
- Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ.** Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J. Physiol.* 1997; 504: 527-535.
- Hekimoğlu A.** Metabolik Sendromda Adiponektin. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2007; 4(2): 61-68.

- Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME.** The biology of leptin: a review. *J.Anim.Sci.* 1998; 76: 1405-1420.
- Houseknecht KL, Portocarrero CP, Ji S, Lemenager R, Spurlock ME.** Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose IGF-1 expression. *J Endocrinol.* 2000; 164: 51-57.
- Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M.** Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J.* 2004; 18: 439-456.
- Iraklinaou S, Melidonis A, Tournis S, Konstanelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D.** Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1299-1300.
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I.** Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes.* 2001; 50: 2438-2443.
- Kauter K, Ball M, Kearney P, Tellam R, McFarlane JR.** Adrenaline, insulin and glucagon do not have acute effects on plasma leptin levels in sheep: development and characterisation of an ovine leptin ELISA. *J. Endocrinol.* 2000; 166: 127-135.
- Kielar D, Clark JS, Ciechanowicz A, Kurzawski G, Sulikowski T, Naruszewicz M.** Leptin receptor isoforms expressed in human adipose tissue. *Metabolism.* 1998; 47: 844-847.
- Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Hanry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF.** Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro (abstract). *Diabetes.* 2001; 45: 699-701.
- Kucukkurt I, Akbel E, Karabag F, Ince S.** The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and Industrial Health.* Doi: 10.1177/0748233712469648. 2013.(Baskıda).
- Kucukkurt I, Dundar Y.** Effects of dietary *Yucca schidigera* supplementation on plasma leptin, insulin, iodated thyroid hormones and some biochemical parameters in rats. *Revue de Medecine Veterinaire.* 2013; 164(7): 362-367.
- Küçük Kurt İ.** Diyet katılan farklı miktarlardaki *Yucca schidigera* tozunun sığanlarda plazma leptin, insulin ve tiroid hormonları ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 2007.
- Lengyel AM.** Novel mechanisms of growth hormone regulation: growth hormone releasing peptides and ghrelin. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39: 1003-1011.
- Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M.** Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension.* 2004; 43(5): 977-982.
- Lönnqvist F, Wrennlund A, Arner P.** Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity.* 1997; 21: 255-260.
- Madej T, Boguski MS, Bryant SH.** Threading analysis suggest that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Letters.* 1995; 373: 13-18.
- Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Jarvinen HY.** Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1996; 39: 993-996.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA.** Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International J. of Obesity.* 2002; 26: 1407-1433.
- Matsubara M, Maruoka S, Katayose S.** Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 173-180.
- Medina-Gomez G, Rosa-Maria C, Maria-Jesus O.** T3 and Triac inhibit leptin secretion and expression in brown and white rat adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2004; 1682: 38-47.
- Mercer JG, Moar KM, Findlay PA, Hoggard N, Adam CL.** Association of leptin receptor (OB-Rb), NPY and GLP-1 gene expression in the ovine and murine brainstem. *Regul. Pept.* 1998; 75-76: 271-278.
- Nagatani S, Zeng Y, Keisler DH, Foster DL, Jaffe CA.** Leptin regulates pulsatile luteinizing hormone and growth hormone secretion in the shepp. *Endocrinology.* 2000; 141: 3965-3975.
- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K.** Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 280(5): 1483-1487.
- Ren MQ, Wegner J, Bellmann O, Brockmann GA, Schneider F, Teuscher F, Ender K.** Comparing mRNA levels of genes encoding leptin, leptin receptor, and lipoprotein lipase between dairy and beef cattle. *Dom.Anim.Endocrinol.* 2002; 23: 371-381.

- Roh S, Clarke IJ, Xu R, Goding JW, Loneragan K, Chen C.** The in vitro effect of leptin on basal and growth hormone-releasing hormone-stimulated growth hormone secretion from the ovine pituitary gland. *Neuroendocrinology*. 1998; 68(6): 361-364.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J.** Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*. 1995; 377: 527-529.
- Scacchi M., Pincelli A., Cavagnini F.** Growth hormone in obesity. *International Journal of Obesity*. 1999; 23: 260-271.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HFA.** Novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem*, 1995; 270: 26746-26749.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF.** Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 670-676.
- Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW.** Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem*. 1996; 271: 5301-5304.
- Stenvinkel P.** Leptin. In: Shaul G. Massry, Richard J. Glassock (ed). *Textbook of Nephrology*, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2001; pp.1367- 1371.
- Tallman D.L., Taylor C.G.** Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999; 77: 919-933.
- Tartaglia L A, Demski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995; 83: 1263-1271.
- Towhidi A, Rostami F, Khazali H, Ahadi AH.** The effect of energy intake level, body condition score, and leptin on ovulation rate in fat-tailed ewes. *Proceedings of the British Society of Animal Science*. 2002; 80.
- Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV.** Research communication acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: Mediation by the sympathetic system. *Biochem. J*. 1995; 311: 729-733.
- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML.** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908- 913.
- Viengchareun S, Zennaro MC, Pascual-Le Tallec L, Lombes M.** Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett*. 2002; 532: 345-350.
- Wallace A.M.** Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin. Biochem*. 2000; 37 (3): 244-252.
- Wauters M., Considine R.V., Van Gaal L.F.** Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 293-311.
- Williams GL, Amstalden M, Garcia MR, Stanko RL, Nizielski SE, Morrison CD, Keisler DH.** Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Dom.Anim.Endocrinol*. 2002; 23: 339-349.
- Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD.** Daily metatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*. 2000; 141: 487-497.
- Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR.** Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*. 2001; 50: 2540-2547.
- Yaman K.** Fizyoloji. Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayın No:83. 2. Baskı. 1996.
- Yanagihara N, Utsunomiya K, Cheah TB, Hirano H, Kajiwara K, Hara K, Nakamura E, Toyohira Y, Uezono Y, Ueno S, Izumi F.** Characterization and functional role of leptin receptor in bovine adrenal medullary cells. *Biochem. Pharmacol*. 2000; 59: 1141-1145.
- Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B.** Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; 48: 196-201.
- Zabrocka L., Klimek J., Swierczynski J.** Evidence that triiodothyronine decreases rat serum leptin concentration by down-regulation of leptin gene expression in white adipose tissue. *Life Science*. 2006; 79: 1114-1120.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (Lond.)*. 1994; 372: 425-432.

