

# Leptin Hormonu

Durmuş KAHRAMAN<sup>1</sup>, Şima ŞAHİNDURAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kahraman Veteriner Kliniği

<sup>2</sup>Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 31-03-2016 Kabul Tarihi: 08-04-2016

Makale Kodu: 5000183097

## ÖZET

Leptin, yakın zamanda keşfedilen ve halen araştırılmakta olan, metabolizmayı ve tüm vücut sistemlerini düzenleyici bir hormondur.

Leptin kelimesi Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. Leptin hormonu, Zhang ve ekibi tarafından 1994 yılında keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılmış ve obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünü olduğu bulunmuştur. Hormon aşırı gıda alan ve az enerji tüketen obez farelerde genetik defekt olarak tanımlanmış, gene “ob” ve mutasyonlu obez farelere “ob/ob” denmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır.

Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** *Leptin, hayvanlar, insan*

## LEPTIN

### ABSTRACT

Leptin is a hormone which regulates energy homeostasis, neuroendocrine function, and metabolism. Since its discovery in 1994. Studies have been focused on the cellular and molecular mechanisms underlying its biological effects.

Word of “Leptin” was derived from “leptos”, meaning slim and thin in Greek word. It has been researched in detail and found that it associated with obesity gene that is a 167 amino acid product of the leptin gene. After its discovery by Zhang and his team in 1994, leptin hormone, leptin deficiency occurs as a genetic defect in obese mice which have signs of extreme food consumption and less energetic. A gene is named “ob” and obese mice carrying this gene are called “ob/ob”. The gene was coded in (7q31) ob/ob in the long part of 7th chromosome in humans.

Leptin was first related with to feeling of satiety and energy balance but then it was suggested that it has a feedback effect from adipocytes to hypothalamus as an anti-obesity factor.

**Keywords:** *Leptin, animals, human*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TURKEY



0248-213 22 02



sahinduran@mehmetakif.edu.tr

## GİRİŞ

Leptin hormon salınımı vücut kitlesinin düzenlenmesinde rolü olan obezite (ob) geni tarafından kontrol edilir (1), diğer büyüme faktörleri ve sitokinler gibi solübl (çözünür) leptin reseptörü, leptin bağlayan proteinler ve serbest leptin insan serumunda mevcuttur (2).

Leptin esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılanmasına rağmen kahverengi yağ dokusu, plesenta, iskelet kası, mide, meme epitelinde ve beyin dokusu tarafından da salgılanmaktadır (3).

Leptinin sistemik etkisini göstermesine yardımcı olan en kritik organ hipotalamustur. Leptin hipotalamusu etkileyerek iştahın azalmasını ve enerji tüketimini artırır (3). Leptin hormonu peptit yapısında bir hormon olup hipotalamusta nöropeptit sentezini baskılayarak yiyecek alımı ve enerji sarfiyatını düzenlemektedir (3).

Artan çalışmalar sonucu hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli bir hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır (4).

### Leptin Reseptörleri

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle 1. grup sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (5).

### Kısa Form Reseptörler

Kısa form reseptörler (Ob-Ra) intraselüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerleridir. Beyin kapillerleri ve pleksus koroideus'da Ob-Ra reseptörlerinin bol ola-

rak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin MSS'ne transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (5).

### Uzun Form Reseptörler

Uzun form reseptörler (Ob-Rb), primer olarak hipotalamusta salgılanır. Ob-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır (5).

### Leptinin Biyolojik

#### Fonksiyonları

Leptin reseptörünün aktivasyonunun ve transkripsiyon faktörlerinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden genler henüz tam olarak bilinmemektedir.

Genetik olarak şişman ob/ob ratlarda infertilite, hiperinsulinemi, hiperglisemi ve tiroid fonksiyon yetmezliği gösterilmiştir. ob/ob ratların rekombinant leptin ile tedavi sonucu vücut ağırlığının düştüğü ve vücut yağ yüzdesinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca ob/ob ratlarda leptin tedavisi infertilite, hiperinsulinemi ve hiperglisemiye de düzeltmiştir (6). Dışarıdan leptin verilmesi bu farelerde hem hızlı ağırlık azalmasına hem de metabolik anormalliklerin düzelmesini sağlamıştır (6). İnsanlarda plazma düzeyleri toplam vücut yağı ve özellikle kadınlarda obezite ile ilişkilidir. Leptinin normal ve tümör hücre büyümesini stimüle etmesi, yayılım ve invazyonuna katkıda bulunması ve angiogenezdeki artırıcı rolü ile östrojenden bağımsız olarak meme kanseri gelişiminde rolü olabileceğini akla getirmektedir (6).

İnsan ve ratlarda çinkonun organizmada tüketilmesi leptin seviyesinin azalmasına yol açarken çinko takviye edilmesi leptin düze-

yini artırdığı araştırmalarda belirtilmektedir (7, 8, 9).

Tek mideli türlerde olduğu gibi ruminantlarda da dolaşımdaki leptin düzeyinin de vücut yağ deposundaki değişimleri göstermede iyi bir indikatör olduğu kabul edilmektedir (10, 11).

Leptin hayvanların yetersiz beslendiği zamanlarda açlığa adaptasyonda büyük rol oynayarak enerji harcanmasını artırmakta ve iştahı azaltmaktadır (6, 11).

Koyunlarda yapılan çalışmalarda plazma leptin düzeyinin ve mRNA ekspresyonunun vücut yağ kitlesiyle pozitif ilişkide olduğu bildirilmiş, ayrıca besin alımı, vücut yağ kitlesi artışı, glikokortikoidler ve insülin seviyesindeki artışların ob gen mRNA ve plazma leptin seviyesini artırmıştır (10, 11).

Yağlı hayvanların yağsız hayvanlara göre plazma leptin düzeylerinin daha fazla olduğu bildirilmiş, fakat Akkaraman koyunlarda kuyrukta depo edilen yağın genel leptin düzeyini etkilemediği bildirilmiştir. Bu durum değişik yağ depo bölgelerindeki insülin hormonuna karşı duyarlılığın farklı oluşuna ya da yağ dokusundaki miktarlarının farklı oluşuna bağlanmaktadır (12, 13).

Yapılan bir çalışmada farklı tür ve cinslerin serum leptin değerlendirilmesinin üzerinde durulmuştur. Bu amaçla serum leptin konsantrasyonları (kobay, hint domuzu) leptin antikoru içeren ikili antikor radio immunoassay kit kullanılarak ölçülmüştür. Serum leptin konsantrasyonları Brown swiss ve Holstein, İvesi koyun, Saanen ve Türk kıl keçisini içeren sağlıklı tür ve cinsleri de deneklerde belirlenmiştir. Bunlar şu şekilde Brown Swiss (12 aylık yaşta):  $2,35 \pm 0,34$ , Holstein (12 aylık yaş):  $3,55 \pm 0,53$ , İvesi koyun (16 aylık yaşta):  $2,16 \pm 0,29$ , Saanen keçisi (16 aylık yaşta):  $2,23 \pm 0,46$ , Türk kıl keçisi (16 aylık yaşta):  $0,94 \pm 0,10$  ng/ml-1  $\pm$ SEM olarak ölçülmüştür (14).

### Leptin ve Aterosklerozis

Leptin hormonu adipokinler grubuna dahil olan ve kardiovasküler sistem üzerinde etkileri nedeniyle son zamanlarda dikkat çeken bir maddedir. Leptin hormon reseptörleri kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Plazma leptin konsantrasyonu daha önce bahsedildiği gibi vücut yağlanmasıyla orantılıdır ve plazma leptin kan konsantrasyonu obez bireylerde yüksektir. Son yapılan çalışmalarda hiperleptinemi, ateroskleroz da dahil olmak üzere obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynar. Leptin fazlalığı endotel indüksiyon disfonksiyonu, yangısal reaksiyonların uyarılması, stres, trombosit göçü, hipertrofi ve damar düz kas hücrelerinin çoğalmasının uyarılması gibi birçok aterojenik etki gösterir. Leptin eksikliği ve leptin reseptörlerinin eksikliği olan farelerde arteriyel tromboz ve neointimal hiperplazi düşüktür. Çeşitli klinik çalışmalarda yüksek leptin seviyeleri akut kardiyovasküler olaylar, koroner anjiyoplasti sonrası resteroz ve serebral felçlere yol açtığı görülmüştür. Leptin uyarılarının engellenmesi hiperleptinematik obez bireylerde aterosklerozisin ilerlemesini yavaşlatmak için umut verici yöntem olabilir (13).

Obez köpeklerde leptin konsantrasyonunun arttığı bildirilmiş olmakla birlikte bunun kalp hastalıkları üzerindeki rolü bilinmemektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerle kalp hastalıkları olan köpeklerden kan alarak leptinin bu durum üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Testler sonucunda kalp rahatsızlığı bulunmayan sekiz köpek ve konjestif kalp yetmezliği olan sekiz köpekten alınan kan örneklerinden leptin mRNA'sı analiz edilmiş, buna ek olarak 10 tane kalp rahatsızlığı bulunmayan köpekten myokardiyal biyopsi örnekleri alınmıştır (interventriküler septum,

sağ ve sol atriumlar, ventriküller). Edinsel olarak kalp hastalığına yakalanmış 7 köpek ve konjenital kalp yetmezliğine yakalanmış 3 köpek PCR yöntemiyle incelenmiştir (13).

Konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerin sağlıklı normal köpeklere göre kanlarında aşırı derecede leptin mRNA konsantrasyonuna sahip oldukları tespit edilmiştir (P=0,013). Myokardiyal leptin sentezi edinisel olanlarda gözle görülür miktarda yükselmiş (P=0.035), konjenital kalp hastalarında ise düşmüştür (P=0.016). Myokardiyal bölgelere göre leptin konsantrasyonlarında farklılıklar gözlenmiş, kalp hastalıklarına sahip köpeklerde atriumlarda ventriküllere göre daha yüksek leptin konsantrasyonu tespit edilmiştir (P=0,005). Kalp hastalıklarına sahip olan dişi ve erkek köpekler kıyaslandığında dişi köpeklerde leptin konsantrasyonunun yüksek olduğu gözlenmiştir (P=0,01). Bu bulgulara dayanarak leptin mRNA konsantrasyonu kalp hastalıklarına, kalp hastalıklarının derecesine, myokardiyal bölgeye ve cinsiyete göre değişmektedir. Bu nedenle köpeklerin kalp hastalıklarında kan leptin düzeyi rol oynayabilir (13).

### Leptin ve Üreme Sistemi

Leptin hormonu birçok sistem üzerine etkili olduğu gibi üreme sistemi üzerine de etkisinin olduğu yapılan araştırmalar sonucu ortaya konulmuştur. Memelilerde üreme organızmanın en çok enerji harcadığı biyolojik zamandır. Canlıların üreyebilmesi ve reproduktif sistemin iyi çalışması için yeterli beslenmelidir. Kronik ve tek yönlü beslenmede enerji açıklığının yanı sıra enerji fazlalıkları yaşanabilir bu durumda gametler, gebelik ve laktasyon dahil olmak üzere reproduktif kapasite bozulabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda enerji dengesinin homeostatik kontrolünden sorumlu olan çok sayıda hipotalamik peptiderjik sistemlerin GnRH nöron-

larına sinyalizasyonda rol oynadığı belirlenmiştir (7).

Yapılan bir çalışmada infertil ve doğuştan leptin eksikliği olan obez farelerde leptinin üreme üzerine etkileri incelenmiştir. Erkek ve dişi farelere günde iki defa 50 mikrogram 14 gün süreyle leptin uygulanmıştır. Leptin uygulanan dişi farelerde kontrol grubuna göre serum LH seviyelerinde, yumurtalık ve uterus ağırlıklarında artış tespit edilmiştir. Leptin verilen erkek farelerde ise kontrol grubuna göre serum FSH düzeyleri artmış, testis ve seminal vezikül ağırlıkları, daha fazla vezikül epitel hücreleri ve sperm sayısında da artış görülmüştür (15).

### Leptin ve İmmun Sistem

Leptin hormonu birçok fonksiyon üzerine etkisinin olduğu gibi immün sistem üzerine de etkisinin olduğu araştırmalar sonucu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmada gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar hücre aracılı immün yanıtın dolaylı olmaktadır ve özel viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları olarak kendini göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve eritropoietin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır (16). Tıpkı bakteriler gibi leptin hormonu da makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-enflamatuar sitokin salınımını uyarır. Aynı zamanda yara iyileşmesini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir (17).

Akut yangılarda görülen anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel çalışmalarda pro-inflamatuar etki gösterirken, bazı durumlarda ise anti-enflamatuar etki sağlamıştır. Bunun nedeni yangının farklı dönemlerinde araştırmaların yapılmasından kaynaklanmaktadır (18).

### Leptin ve Diabetes Mellitus

Plazma leptin konsantrasyonları diabetes mellituslu köpeklerde araştırılmıştır. Yirmi normal ve on altı diyabetik köpek sırasıyla, vücut kondisyon skoruna göre obez olmayan ve obez gruba ayrılmıştır. Obez olmayan diyabetik köpeklerde plazma leptin konsantrasyonunun obez normal köpeklerde önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, diyabetik köpeklerde plazma leptin konsantrasyonları yağlanma dışında başka faktörler tarafından da etkilenmiştir. Plazma leptin konsantrasyonları obez olmayan normal köpeklerde  $13.1 \pm 7.6$  ve  $1.1 \pm 0.3$  ng/ml, obez ve diyabetik köpeklerde  $1.5 \pm 1.0$  ng/ml, obez olmayan diyabetik köpeklerde  $2.3 \pm 2.7$  ng/ml ölçülmüştür (19).

İnsanlarda yapılan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda serum leptin düzeyi ile kan lipitleri ve vücut adipöz dokusu arasındaki ilişki araştırılmış; elde edilen bulgularda kadınlarda erkeklere oranla serum leptin düzeyi daha yüksek bulunmuş, vücut yağ oranı arttıkça leptin düzeyinin buna paralel olarak arttığı, diyabetin ise leptin seviyesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür (20).

### SONUÇ

Leptin hormonu gerek insan, gerekse hayvan metabolizmasında hayati derecede öneme sahip hormon olması ve vücutta birçok sistemde düzenleyici ve kontrol edici rollerde görev alması bilim insanlarının ilgisini çekmiş araştırmalar sonucu leptinin önemi canlılar için hayati olduğu açığa kavuşturulmuştur. Canlı metabolizmasında karmaşık birçok sistemde etkisinin olduğu birçok hastalığın tedavisinde, hastaların sağlığına kavuşmasında yararlı olduğu gün yüzüne çıkmıştır. İnsan ve hayvanlarda glikoz, yağ, protein mekanizmalarında, kardiyovasküler sistem, üreme ve endokrin sistemlerde önemli görevler aldığı yapılan bilimsel

çalışmalarda tespit edilmiştir. Günümüzde beşeri ve veteriner hekimliği alanında leptin hormonuyla ilgili yeni bilgiler ve gerçekler hızla bilim dünyasında aydınlatılmaya devam etmektedir (18,21,52).

### KAYNAKLAR

- 1-Allison A, Venner, Martha, E.Lyon, Patricia, K.Doyle-Baker. Leptin : a potential biomarker for childhood obesity. An Clin Biochem . 2006; 46, 65-72.
- 2-Kirsz K, Zieba DA. Selected hypothalamic factors integrating reproduction and energy balance control in animals. Medycyna weterynaryjna. 2012; 68, 1, 35-39.
- 3-Alver A. Sıçan Yağ Hücrelerinde Leptin Hormonu ile Karbonik Anhidraz 3 İzoenzimi Arasındaki Etkileşmenin İn Vitro İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü . Trabzon, 2003.
- 4-Considine RV, Sinha MK, Heinman ML. Serum immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese human. New England Journal Of Medicine. 1996; 334, 292-295.
- 5- Cava AL, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. J Mol Med. 2004; 82, 4-11.
- 6- Topal ÇA. Meme kanserli hastalarda serum Leptin Düzeyleri ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği İstanbul, 2004.
- 7- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, Grabowski, S, Kaplan J, Adair C, Brewer GJ. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. Journal of the American College of Nutrition. 1998; 17, 270-275.

- 8- Mangian HF, Lee RT, Paul GL, Emmert JL, Shay NF. Zinc deficiency suppresses plasma leptin concentrations in rats. *J Nutr Biochem.* 1998; 9,47-51.
- 9-Ott ES, Shay NF. Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med.* 2001; 226, 841-846.
- 10-Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin Tıp Bilimleri.* 1998; 18, 220-225.
- 11-Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent measurement of plasma leptin and weight-reduced subjects. *Nature Medicine.* 1995; 1,1155-1161.
- 12-Eryavuz A, Avcı G, Küçükkurt I, Fidan AF. Comparison of plasma leptin, insülin and thyroid hormone concentrations and some biochemical parameters between fat-tailed and thin-tailed sheep breeds. *Revue Med Vet.* 2007; 158,244-249.
- 13-Fonfara S, Hetzel U, Tew S. R, Dukes-McEwan J, Cripps P, Clegg P. D. Leptin expression in dogs with cardiac disease and congestive heart failure. *Journal of veterinary internal medicine.* 2011; 25, 1017-1024.
- 14-Guzel S, Tanrıverdi M, Gunes N. Remove from marked Record Serum leptin concentrations in some ruminant species and breeds. *Journal of Animal and Veterinary Advances.* 2012; 11, 2753-2755.
- 15- Barash IA, Cheung C C, Weigle D S, Ren H , Kabigting E B, Kujiper J L, Clifton D K, Steiner R A. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology.* 2013; 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.137.7.8770941>.
- 16- Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol.* 1999; 276, 386-394.
- 17-Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995; 269,540-543.
- 18- Cava AL, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004; 82, 4-11.
- 19-N.Naohito, Y.Miho, T.Masaki, H.Tsutomu, S. Haruki, O.Yoshihiko, T. Satoshi O, Yasunori K, Hitoshi. (2010): Plazma Leptin Concentration in Dogs with Diabetes Mellitus. *J Vet Med Sci.* 2010; 72(6), 809-811.
- 20- Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272, 6093-6096.