

**UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU**

**VLOGA LEPTINA PRI DEBELOSTI  
ZAKLJUČNA PROJEKTNA NALOGA**

Študentka: POLONA KAMENŠEK

Mentorica: doc. dr. ANA PETELIN

Študijski program: študijski program 1. stopnje Prehransko svetovanje -  
dietetika

**Izola, 2019**

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Ani Petelin za pomoč in vodenje pri pisanju zaključne projektne naloge. Hvala tudi družini in vsem prijateljem, ki so mi kakorkoli pomagali v času študija.

## IZJAVA O AVTORSTVU

Spodaj podpisana Polona Kamenšek izjavljam, da:

- je predložena zaključna projektna naloga izključno rezultat mojega dela;
- sem poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev, ki jih uporabljam v predloženi nalogi, navedena oziroma citirana v skladu s pravili UP Fakultete za vede o zdravju;
- se zavedam, da je plagiatorstvo po Zakonu o avtorskih in sorodnih pravicah, Uradni list RS št. 16/2007 (v nadaljevanju ZASP) kaznivo.

Soglašam z objavo zaključne projektne naloge v Repozitoriju UP.

Izola, 10. 7. 2019

Podpis študentke:



## KLJUČNE INFORMACIJE O DELU

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Naslov</b>             | Vloga leptina pri debelosti   |
| <b>Tip dela</b>           | zaključna projektna naloga  |
| <b>Avtor</b>              | KAMENŠEK, Polona  |
| <b>Sekundarni avtorji</b> | PETELIN, Ana (mentorica) / JURDANA, Mihaela (recenzentka)   |
| <b>Institucija</b>        | Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju   |
| <b>Naslov inst.</b>       | Polje 42, 6310 Izola  |
| <b>Leto</b>               | 2019  |
| <b>Strani</b>             | VI, 28 str., 5 sl., 1. pril., 78 vir  |
| <b>Ključne besede</b>     | debelost, leptin, leptinska rezistenca  |
| <b>UDK</b>                | 613.25:612.018  |
| <b>Jezik besedila</b>     | slv   |
| <b>Jezik povzetkov</b>    | slv/eng   |
| <b>Izvleček</b>           | <p>Leptin je produkt gena <i>Ob</i> in se nahaja na kromosomu št. 7. Je hormon citokin in se izloča predvsem iz belega maščobnega tkiva, manjše koncentracije pa so zaznali tudi v skeletnih mišicah, želodčni sluznici, placenti ter različnih žlezah. Obstaja šest izooblik leptinskih receptorjev, predvsem zaradi alternativnega spajanja. Najdaljša oblika je sposobna popolne signalne transdukcije. Kratke oblike pa služijo kot vezavni proteini, ki vežejo leptin in imajo vlogo pri prenosu skozi krvno možgansko pregrado. Koncentracija leptina v krvnem obtoku je v pozitivni korelaciji z maščobno maso in je ključni regulator telesne mase. Zavira namreč apetit in povečuje stopnjo presnove, nasprotno pa v času stradanja leptinemija pade, kar vodi do zmanjšane porabe energije. Mnogi učinki leptina na vnos hrane in porabo energije so centralno posredovani prek neurotransmitterjev, kot je neuropeptid Y. Napake na signalni poti leptina pa povzročajo debelost pri živalskih modelih. Le nekaj debelih ljudi na svetu je bilo identificiranih z mutacijami v leptinskem genu ali leptinskem receptorju, ostala večina primerov debelosti pri ljudeh pa je povezana z visokimi ravnmi leptina. Tako lahko pri ljudeh debelost predstavlja stanje odpornosti na leptin, kar pomeni, da leptin izgubi sposobnost zaviranja vnosa energije in povečanja porabe energije, kar imenujemo leptinska rezistenca.</p> |

## KEY WORDS DOCUMENTATION

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Title</b>             | The role of leptin in obesity   |
| <b>Type</b>              | Final project assignment  |
| <b>Author</b>            | KAMENŠEK, Polona  |
| <b>Secondary authors</b> | PETELIN, Ana (supervisor) / JURDANA, Mihaela (reviewer)   |
| <b>Institution</b>       | University of Primorska, Faculty of Health Sciences   |
| <b>address</b>           | Polje 42, 6310 Izola  |
| <b>Year</b>              | 2019  |
| <b>Pages</b>             | VI, 28 p., 5 fig., 1. ann., 78 ref.   |
| <b>Keywords</b>          | obesity, leptin, leptin rezistance  |
| <b>UDC</b>               | 613.25:612.018  |
| <b>Language</b>          | slv   |
| <b>Abstract language</b> | slv/eng   |
| <b>Abstract</b>          | <p>Leptin is the product of the <i>Ob</i> gene located on chromosome 7. It is cytokine type hormone and is secreted mainly from white adipose tissue. Smaller concentrations were also observed in skeletal muscles, gastric mucous, placenta and various glands. There are six isoforms of leptin receptors, mainly due to alternative splicing. The longest form is capable of complete signal transduction. Short forms are used as binding proteins that bind leptin and play a role of transport through the blood brain barrier. The concentration of leptin in the blood stream is positively collerated with adiposse mass and is the key regulator of body weight. It inhibits appetite and increases the rate of metabolism, but the oposit happens at fasting, leptinemia decreses, leading to reduced metabolic rate. Many of the effects of leptin on food intake and energy consumption are centrally mediated via neurotransmitters, such as the neuropeptide Y. Leptin signaling defects also trigger obesity in animal models. Only a few obese people in the world have been identified with mutations in the leptin gene or leptin receptor, and the rest of the majority of cases of obesity in humans are associated with high levels of leptin. In humans, obesity can present a state of resistance to leptin, which means that leptin loses the ability to inhibit energy intake and increase energy consumption, this is called leptin resistance.</p> |

## KAZALO VSEBINE

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| KLJUČNE INFORMACIJE O DELU .....                     | I                                     |
| KEY WORDS DOCUMENTATION .....                        | II                                    |
| KAZALO VSEBINE.....                                  | III                                   |
| KAZALO SLIK.....                                     | IV                                    |
| SEZNAM KRATIC.....                                   | V                                     |
| 1 UVOD.....  | 1                                     |
| 2 NAMEN, HIPOTEZE IN RAZISKOVALNO VPRAŠANJE.....     | 3                                     |
| 3 METODE DELA IN MATERIALI .....                     | 4                                     |
| 4 REZULTATI.....                                     | 5                                     |
| 4.1 Debelost .....                                   | 5                                     |
| 4.1.1 Maščobno tkivo.....                            | 5                                     |
| 4.1.2 Posledice debelosti .....                      | 7                                     |
| 4.2 Odkritje leptina.....                            | 9                                     |
| 4.3 Leptin.....                                      | 10                                    |
| 4.4 Biološki učinki leptina .....                    | 12                                    |
| 4.4.1 Zmanjšanje vnosa hrane .....                   | 12                                    |
| 4.4.2 Povečanje porabe energije in termogeneze.....  | 13                                    |
| 4.4.3 Povečanje srčnega utripa in krvnega tlaka..... | 13                                    |
| 4.4.4 Zmanjšanje glikemije .....                     | 13                                    |
| 4.5 Leptinski receptroji.....                        | 14                                    |
| 4.6 Leptinska signalna pot JAK-STAT .....            | 15                                    |
| 4.7 Leptinska rezistenca .....                       | 16                                    |
| 4.7.1 Teorija 1 .....                                | 17                                    |
| 4.7.2 Teorija 2.....                                 | 18                                    |
| 5 RAZPRAVA .....                                     | 20                                    |
| 6 ZAKLJUČEK.....                                     | 22                                    |
| 7 VIRI.....  | 23                                    |
| PRILOGE.....   | <b>Napaka! Zaznamek ni definiran.</b> |

## **KAZALO SLIK**

|   |    |
|---|----|
| Slika 1: Shematski prikaz poskusov parabolicke                | 10 |
| Slika 2: Mehanizem delovanja leptina                          | 11 |
| Slika 3: Struktura izooblik leptinskih receptorjev            | 14 |
| Slika 4: JAK-STAT pot   | 16 |
| Slika 5: Kronična JAK-STAT3-SOCS3 signalizacija pri debelosti | 19 |

## SEZNAM KRATIC

|               |  |
|---------------|--|
| AgRP          | agouti-related protein, agoutiju sorodni peptid  |
| ARH           | Arcuate nucleus, arkuatno jedro  |
| BMT           | belo maščobno tkivo  |
| CART          | cocaine and amphetamine regulated transcript, s kokainom in amfetaminom uravnavani primarni transkript |
| CRP           | C-reactive protein, C-reaktivni protein  |
| CT            | Computerised tomography, računalniška tomografija  |
| CŽS           | Centralni živčni sistem  |
| DXA           | dual energy x-ray absorption, dvoenergijska rentgenska absorpciometrija                                |
| GABA          | gamma-aminobutyric acid, gama-aminobutanojska kislina  |
| Gen <i>Ob</i> | obese gen, gen za debelost   |
| HDL           | high density lipoprotein, lipoprotein velike gostote   |
| IARC          | International Agency for Research on Cancer , Mednarodna agencija za raziskave raka                    |
| ICAM          | intercellular adhesion molecule  |
| IL-6          | interleukin-6, interlevkin-6   |
| iNOS          | inducibilna (sprožljiva) sintaza dušikovega oksida   |
| ITM           | indeks telesne mase  |
| JAK           | janus kinaza   |
| KMP           | krvno možganska pregrada   |
| LDL           | low density lipoprotein, lipoprotein majhne gostote  |
| MC3R          | Melanocortin receptor, melanokortinski receptor 3  |
| MC4R          | Melanocortin receptor, melanokortinski receptor 4  |
| MRI           | Magnetic resonance imaging, magnetnoresonančno slikanje  |
| MSH           | melanophore stimulating hormone, melanocit stimulirajočim hormonom                                     |



|                |  |
|----------------|--|
| NIJZ           | Nacionalni inštitut za javno zdravje                         |
| NPY            | neuropeptide Y, neuropeptid Y                                |
| POMC           | proopiomelanocortin, proopiomelanokortin                     |
| PVH            | paraventrikularno jedro                                      |
| RMT            | rjavo maščobno tkivo   |
| STAT           | prenašalci signalov in aktivatorji transkripcije             |
| TGF- $\beta$ 1 | transforming growth factor- $\beta$ 1                        |
| TNF- $\alpha$  | tumor necrosis factor alpha, tumor nekrotizirajoči faktor    |
| VMH            | ventromedialno jedro   |
| ZDA            | Združene države Amerike                                      |
| WHO            | World health organization, Svetovna zdravstvena organizacija |

## 1 UVOD

Debelost je resna kronična bolezen, ki se kaže s čezmernim kopičenjem maščobe v telesu. Telesna masa je določena z interakcijo med genetskimi, okoljskimi in psihosocialnimi dejavniki, ki delujejo preko fizioloških mediatorjev vnosa energije in porabe. Čeprav so genetske razlike nedvomno pomembne, se izrazito povečanje prevalence debelosti najbolje pojasni z vedenjskimi in okoljskimi spremembami, ki so posledica tehnološkega napredka (Kopelman, 2000). Pri Svetovni zdravstveni organizaciji (angl. »World health organization« - v nadaljevanju WHO) (2018) navajajo, da se je debelost po svetu od leta 1975 skoraj potrojila. Nacionalni inštitut za javno zdravje (v nadaljevanju NIJZ) (2015) pa kot vzrok debelosti navaja, da se povečuje vnos energijsko goste hrane, ki je bogata z maščobami, soljo in sladkorji, ter osiromašena vitaminov, mineralov in drugih esencialnih snovi. Hkrati opažajo zmanjšano telesno dejavnost zaradi sedeče narave dela, spremenjenih oblik transporta in večje urbanizacije. Na pojav debelosti pa vplivajo tudi socialno-ekonomski dejavniki.

Na najosnovnejši ravni se telesna masa določi glede na razmerje med količino pridobljene in porabljene energije. Če vnos energije presega porabo energije, se odvečna energija kopiči v obliki trigliceridov, shranjenih v maščobnem tkivu, kar povzroči povečanje telesne mase in debelost (Hruby in Hu, 2015). Zato možgani združujejo signale dolgoročnih zalog energije z drugimi fiziološkimi vnosi in tako modulirajo vnos energije glede na njeno porabo. Ko se maščobne zaloge energije zmanjšajo, se poveča lakota in poraba energije se zmanjša za zaščito energijskih zalog v telesu; obratno pa se možgani odzovejo na prehranski presežek z omogočanjem povečane porabe energije in zmanjšanim hranjenjem, da bi ohranili stalno telesno maso (Allison in Myers, 2014).

Eden od najpomembnejših in najbolj raziskanih hormonov pri nadzoru energetske bilance je hormon leptin. Leptin so odkrili Friedman in njegovi sodelavci leta 1994. Leptin se proizvaja v adipoznem tkivu v sorazmerju s skladiščenimi trigliceridi in služi kot kritični indikator dolgoročnega energetskega stanja organizma (Ahima in Flier, 2000). Leptin deluje preko receptorjev v hipotalamusu, tako da zavira hranjenje in poveča termogenezo, kar povzroči zmanjšanje telesne mase. Znani so trije koraki regulativne povratne zanke: (1) senzor (proizvodnja leptina iz maščobnih celic), ki spremlja raven zaloge energije; (2) hipotalmični centri, ki prejmejo in integrirajo jakost leptinskega signala preko leptinskih receptorjev; (3) efektorni sistem vključno s simpatičnim živčnim sistemom, ki nadzoruje dva glavna dejavnika energijske bilance - vnos in porabo energije (Jéquier, 2006). V splošnem pri debelosti leptin izgubi sposobnost zaviranja vnosa energije in povečanja porabe energije; to imenujemo odpornost na leptin oz. leptinska rezistenca (Enriori, Evans, Sinnayah in Cowley, 2006).

Odpornost na leptin in pojav epidemije debelosti sta en z drugim izjemno povezana. Smiselno pa ju je gledati v kontekstu evolucije. Hitre okoljske spremembe, ki jih je povzročila industrializacija (povečana razpoložljivost hrane in zmanjšanje telesnih naporov), so bile povezane s povečanjem debelosti, ker so vplivale na človeški biološki sistem, nagnjen k debelosti. Ta nagnjenost k debelosti verjetno izhaja iz evlucijske prednosti preživetja (zaradi periodične lakote, poškodb ali okužbe) za tiste, ki so najboljše opremljeni za shranjevanje

energije v času prehranskega obilja. Zaradi te prilagoditve pa se danes kažejo številne negativne kardio-metabolične posledice (Martin, Qasim in Reilly, 2008).

## **2 NAMEN, HIPOTEZE IN RAZISKOVALNO VPRAŠANJE**

Pri pregledu literature smo zasledili mnogo raziskav o epidemiji debelosti, ki opozarjajo na to, kako velik javnozdravstven problem je debelost. Izmed več različnih mehanizmov nas zanima, kakšno vlogo ima leptin kot hormon sitosti na razvoj debelosti in leptinske rezistence.

Na podlagi tega smo si zastavili naslednja raziskovalna vprašanja:

- Kakšen je mehanizem delovanja leptina pri človeku?
- V kakšni povezavi sta debelost in leptinska rezistenca?
- Kakšne so posledice leptinske rezistence?

### **3 METODE DELA IN MATERIALI**

V obdobju od septembra 2018 do junija 2019 smo pregledali relevantne znanstvene in strokovne članke na zgoraj omenjeno temo leptinske rezistence ter debelosti, do katerih smo dostopali preko specializiranih zbirk podatkov: PubMed, Sciencedirect, Google učenjak, The Lancet in Wiley Online Library. Uporabljali smo ključne besede in njihove kombinacije: debelost (angl. »obesity«), leptin, leptinska rezistenca (angl. »leptin resistance«). Monografije in konferenčne zbornike smo poiskali s pomočjo sistema COBISS.

## 4 REZULTATI

### 4.1 Debelost

Debelost je kompleksna, večplastna in v veliki meri preprečljiva bolezen. Skupaj s prekomerno telesno maso se pojavlja pri več kot tretjini današnje svetovne populacije (Hruby in Hu, 2015). Povezana je z nastankom sladkorne bolezni, metabolnega sindroma, srčno-žilnih bolezni, nekaterimi oblikami raka ter motnjami spanja in dihanja. Opredeljena je z indeksom telesne mase (ITM) (telesna masa, deljena s kvadratom višine)  $30 \text{ kgm}^{-2}$  ali več. Globalna epidemija debelosti je posledica kombinacije genetske dovzetnosti, povečane razpoložljivosti živil z visoko energijsko vrednostjo in telesne neaktivnosti v sodobni družbi (Kopelman, 2000).

Razlike med stopnjami debelosti med državami in v posameznih državah so velike, prekomerna telesna masa in debelost pa lahko obstajata skupaj s podhranjenostjo, zlasti v državah v razvoju in državah, kjer potekajo gospodarske in kulturne spremembe. Prevalenca debelosti pri odraslih je visoka v vzhodni Evropi, vzhodnem Sredozemlju, Severni Ameriki (zlasti v Združenih državah Amerike - v nadaljevanju ZDA), Srednji in Južni Ameriki (zlasti v Argentini, Čilu, Paragvaju in Mehiki) in nekaterih delih zahodne Evrope (Finska, Nemčija, Španija in Združeno kraljestvo) (Calle in Kaaks, 2004). Epidemija debelosti se giblje skozi populacijo v precej doslednem vzorcu, kar se odraža v različnih vzorcih v državah z nizkim in visokim dohodkom. V državah z nizkim dohodkom je debelost pogostejša pri ljudeh z višjim socialno-ekonomskim statusom in pri tistih, ki živijo v mestnih skupnostih. Pogosto se pojavlja pri ženskah srednjih let. V bolj bogatih državah je povezana z nižjim socialno-ekonomskim statusom, zlasti pri ženskah in podeželskih skupnostih. Razlike med spoloma so manj izrazite v bogatih državah, debelost pa je običajno pogosta pri mladostnikih in mlajših otrocih (Swinburn, Caterson, Seidell in James, 2004).

Fiziološko debelost predstavlja motnjo energetske bilance, kjer se presežek energije shrani kot maščoba, kadar energijski vnos presega energijsko porabo (Margetic, Gazzola, Pegg in Hill, 2002). Pri večini odraslih je telesna masa kljub velikem nihanju pri dnevnem vnosu hrane in porabi energije skoraj konstanta. Za ta reguliran proces skrbijo kompleksni fiziološki sistemi, ki uravnavajo porabo energije in vnos energije. Energetsko ravnovesje uravnavajo periferni signali (hormoni), ki so integrirani v možganskih centrih, vključno s hipotalamusom, možganskim deblom in centri nagrajevanja. Nekateri hormoni odražajo dolgoročno prehransko stanje telesa (npr. leptin, insulin, adiponektin), medtem ko drugi hormoni, ki krožijo po črevesju, delujejo akutno in povzročijo stimulacijo apetita ali sitosti (npr. grelin, peptid YY<sub>3-36</sub>, pankreatični polipeptidi, oksintomodulin, glukagonu soroden peptid 1 in 2 in holecistokinin) (Enriori, idr., 2006).

#### 4.1.1 Maščobno tkivo

Maščobno tkivo pri človeku shranjuje energijo v obliki maščobe. Trigliceridi, so glavni skladiščniki lipidov (Calle in Kaaks, 2004). Poleg vsebnosti maščobnih celic je maščobno tkivo dobro ožiljeno in oživčeno. Vsebuje vezivno tkivo in številne imunske celice vključno z

makrofagi (Shoelson, Herrero in Naaz, 2007). Maščobne celice imajo svojo maksimalno kapaciteto polnjenja maščobnih zalog, ki pa je odvisna od vsakega posameznika. Kjer shranjevanje maščobe doseže svoj maksimum v kapaciteti, tako hiperplastično (povečano število novih maščobnih celic) kot hipertrofično (širitev obstoječih celic), se maščoba prelije na ektopična mesta izven maščobnega tkiva v notranje organe, in sicer v mišice, jetra in krvni obtok (Rössner, Egger, Binns in Sagner, 2017). Tudi zato se pri debelosti spremeni presnovna in endokrini funkcija maščobnega tkiva ter povzroči povečano sproščanje maščobnih kislin, hormonov in proinflammatoryh molekul, ki prispevajo k zapletom, povezanim z debelostjo (Weisberg, idr., 2003). Debelost je prav tako povezana s kroničnim vnetnim odzivom, za katerega so značilni nenormalna produkcija citokinov, povečani reaktanti v akutni fazi in aktivacija vnetnih signalnih poti (Wellen in Hotamisligil, 2003). Za debelost je značilna povišana masa maščobnega tkiva. Obstajata dve vrsti maščobnega tkiva: belo maščobno tkivo (v nadaljevanju BMT), ki shranjuje energijo in rjavo maščobno tkivo (v nadaljevanju RMT), ki generira toploto. RMT ima pomembno vlogo predvsem pri novorojenčkih, z leti pa postopoma izginja ali postane neaktivno. BMT pa ohranja največjo energijsko rezervo in predstavlja največji endokrini organ v telesu (Li in Li, 2016).

BMT je seveda več kot pasivno skladišče za maščobo: predstavlja urejen in koordiniran endokrini organ z učinki na vnos energije, porabo energije in presnovno delovanje. Ti učinki lahko vplivajo tako na razvoj in vzdrževanje debelosti kot tudi na pojav srčno-žilnih in drugih zapletov pri debelosti (Kushner, Lawrence in Kumar, 2013.). BMT sestavljajo številni tipi celic - največ adipociti in makrofagi. Adipokini, kot sta leptin in adiponektin, pa so beljakovine, ki jih proizvajajo adipociti (Fantuzzi, 2005).

Spremenjena proizvodnja proinflammatoryh molekul, tako imenovanih adipokinov, v adipoznem tkivu je bila vpletena v presnovne zaplete debelosti. V primerjavi z maščobnim tkivom vitkih posameznikov pri debelih posameznikih maščobno tkivo izrazito izraža povečane količine proinflammatoryh beljakovin, kot so TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS, TGF- $\beta$ 1, CRP, topni ICAM in monocitni kemotaktični protein-1 (MCP-1) in prokoagulantne proteine, kot so zaviralci plazminogenskega aktivatorja tipa 1 (PAI-1), tkivni faktor in faktor VII. Proinflammatory molekule neposredno vplivajo na celično presnovo (Weisberg, idr., 2003).

Ker se pri debelosti večina maščobnih zalog vidno širi, je pri opredelitvi pomembno, kje se ta nahaja v telesu (Rubenstein, 2005). Ločimo podkožno (oz. subkutano) in visceralno maščobo. Subkutana maščoba je v veliki meri opredeljena kot maščobno tkivo med kožo in mišico, medtem ko se visceralna maščoba nahaja v glavnih votlinah telesa, predvsem v trebušni votlini. Abdominalni visceralni adipociti so bolj metabolično aktivni kot abdominalni podkožni adipociti (Calle in Kaaks, 2004). Študije so dokazale, da je visceralna maščoba tudi boljši pokazatelj motenj, povezanih z debelostjo, kot pa količina skupne maščobe (Rubenstein, 2005). Pomembno je upoštevati, da razmerje med ITM in maso telesne maščobe ni dovolj močno, da bi lahko natančno ocenili debelost pri posamezniku, saj ITM ne upošteva sestave telesa (tj. skeletne mišične mase) (Goossens, 2017). Alternativa določanja prehranjenosti z ITM je zato lahko razmerje med pasom in boki, ki je pri debelih ljudeh značilno povečano (Coppack, 2005).

Druge metode vključujejo podvodno tehtanje (oz. hidrodenzitometrijo), hidrometrijo, dvojno energijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA), meritve kožne gube s pomočjo kalibra, bioimpedančno analizo ter slikovne metode, kot so računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MRI) (Rubenstein, 2005).

#### 4.1.2 Posledice debelosti

Prekomerna telesna masa in debelost sta znana dejavnika tveganja za sladkorno bolezen, bolezni srca, možgansko kap, hipertenzijo, bolezen žolčnika, osteoartritis, apnejo med spanjem in nekatere oblike raka (denimo maternice, dojke, debelega črevesja, na ledvicah in žolčniku). Debelost je povezana tudi z visokimi vrednostmi lipoproteinov nizke gostote v krvi (v nadaljevanju LDL holesterol), zapletom v nosečnosti, menstrualnimi nepravilnostmi, stresno inkontinenco, psihološkimi motnjami, vključno z depresijo, in povečanim tveganjem pri kirurških posegih (Rubenstein, 2005). Povečanje telesne mase spremlja globoke spremembe v fiziološki funkciji maščobnega tkiva. Te spremembe so do določene mere odvisne od regionalne porazdelitve le tega. Generalizirana debelost na primer povzroči spremembe v skupnem volumnu krvi in srčni funkciji, medtem ko porazdelitev maščobe okoli prsne kletke in trebuha omejuje dihanje in spreminja dihalno funkcijo (Kopelman, 2000). Kopičenje maščobnega tkiva v zgornjem delu telesa (v trebušni regiji) je povezano z razvojem sočasnih bolezni, povezanih z debelostjo, in celo smrtjo zaradi vseh vzrokov. V nasprotju s tem so populacijske študije pokazale, da je kopičenje maščobe v spodnjem delu telesa (v gluteofemoralni regiji) povezano z zaščitnim lipidnim in glukoznim profilom ter zmanjšanjem razširjenosti srčno-žilnih in presnovnih bolezni po prilagoditvi celotne telesne maščobe. Te razlike v tveganju za bolezen so posledica izrazito različnih funkcionalnih lastnosti teh mest kopičenja maščobnega tkiva (Goossens, 2017). Študija, ki so jo opravili Calle in sodelavci (1999), pa je dokazala, da obstaja krivulja, v kateri se tveganje za smrt poveča med tistimi z najvišjo ali najnižjo telesno maso. V prospektivni študiji, ki je vključevala več kot milijon moških in žensk, so pokazali, da so najnižje stopnje smrti iz vseh vzrokov ugotovili pri indeksih telesne mase med 23,5 in 24,9 pri moških in 22,0 in 23,4 pri ženskah. Med drugim pa debelost pušča tudi posledice pri stroških zdravstvene oskrbe.

Neposredni stroški debelosti so predvsem zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, srčno-žilnih bolezni in hipertenzije. Posredni stroški, ki so precej višji od neposrednih stroškov, vključujejo izgubljene delovne dni, obiske zdravnika, invalidske pokojnine in prezgodnjo smrtnost, ki se povečujejo s povišanjem ITM (Wolf in Colditz, 1996). Neopredmeteni stroški (slabša kakovost življenja) niso bili ocenjeni, vendar se domneva, da so glede na socialne in psihološke posledice debelosti ogromni (Swinburn, idr., 2004). Čeprav obstajajo številne negativne posledice, povezane s prekomerno telesno maso, je mnoge možno popraviti ali odpraviti z izgubo telesne mase. Randomizirane raziskave Nacionalnega inštituta za srce, pljuča in kri (angl. »National heart, lung, and blood institute«) so pokazale, da izguba telesne mase povzroči znižanje krvnega tlaka, boljšo toleranco na glukozo in izboljššan profil lipidov. Delovna skupina za preventivne storitve v ZDA je ugotovila, da te izboljšave vmesnih rezultatov zagotavljajo posredne dokaze o koristih za zdravje, ki jih je mogoče doseči s skromnim zmanjšanjem telesne mase (Stein in Colditz, 2004).



#### a) Sladkorna bolezen tipa 2

Visoka prevalenca sladkorne bolezni pri prekomerno težkih ali debelih posameznikih je še posebej zaskrbljujoča, zlasti pri mladih odraslih. Poleg genetske predispozicije so za nastanek pomembni tudi okoljski dejavniki, kot so debelost, sedeči način življenja in prehrana, bogata z nasičenimi maščobami (Astrup, 2001). Kot primer, med bolniki, pri katerih je bila ugotovljena sladkorna bolezen tipa 2, je imelo 67 % ITM  $\geq 27$ , 46 % pa ITM  $\geq 30$ . Približno 70 % tveganja za sladkorno bolezen v ZDA je mogoče pripisati prekomerni telesni masi (Rubenstein, 2005). Povečano tveganje za sladkorno bolezen ob povečanju telesne mase so pokazale tudi prospektivne študije na Norveškem, v ZDA, na Švedskem in v Izraelu. Visok ITM je povezan z višjim krvnim tlakom in tveganjem za hipertenzijo, višjim skupnim holesterolom, LDL holesterolom in trigliceridi ter nižjo koncentracijo HDL holesterola. Celotno tveganje za koronarno bolezen srca in možgansko kap se torej bistveno poveča s povečanjem telesne mase in debelostjo (Jung, 1997). V zadnjem času je študija The Nurses' Health Study z uporabo podatkov, ki temeljijo na telesni masi, o katerih so poročali posamezniki, ugotovila, da se tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 povečuje ob povečanju ITM, ki je lahko celo tako nizek kot 22,78 (National Heart, Lung, and Blood institute, 1998). Zapleti sladkorne bolezni vključujejo slepoto, bolezen ledvic, bolezen srca, kap, bolezen perifernih žil in nevropatijo (Stein in Colditz, 2004).

#### b) Srčno žilne bolezni

Opazovalne študije so pokazale, da so prekomerna telesna masa, debelost in presežki trebušne maščobe neposredno povezani s srčno-žilnimi dejavniki tveganja, vključno z visokimi ravnmi skupnega holesterola, LDL holesterola, trigliceridov, krvnega tlaka, fibrinogena in insulina, ter nizkimi ravnmi HDL holesterola. Nedavne študije so pokazale, da se tveganje za nefatalni miokardni infarkt in smrt zaradi srčno-žilnih bolezni povečata s povečanjem ravni ITM. Tveganja so najnižja pri moških in ženskah z indeksom telesne mase 22 ali manj in se povečujejo s skromnimi povišanji ITM (National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998). Pri moških in ženskah s prekomerno telesno maso ali debelostjo obstaja od dva- do trikrat večja verjetnost za razvoj srčno-žilnih bolezni kot pri njihovih vitkejših vrstnikih (Rimm, idr., 1995), prav tako pa tudi pogosteje umirajo zaradi srčno-žilnih bolezni (Seidell, Verschuren, van Leer in Kromhout, 1996). Poleg tega je prekomerna telesna masa v začetku življenja kazalnik smrtnosti zaradi koronarne srčne bolezni. Mladostniki s prekomerno telesno maso imajo več kot dvakrat višjo verjetnost smrti zaradi koronarne srčne bolezni v odrasli dobi od svojih vitkih vrstnikov (Must, Jacques, Dallal, Bajema in Dietz, 1992).

#### c) Rak

Delovna skupina Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) za ocenjevanje strategij za preprečevanje raka je nedavno objavila celovito oceno razpoložljive literature o telesni masi in raku, ki je obravnavala epidemiološke, klinične in eksperimentalne podatke. V njihovem poročilu je bilo ugotovljeno, da izogibanje povečanju telesne mase zmanjšuje tveganje za razvoj raka debelega črevesa, dojke (pri ženskah po menopavzi), endometrija, ledvic (ledvičnih celic)

in požiralnika (adenokarcinom). Te ugotovitve temeljijo na epidemioloških študijah predebelih in/ali debelih posameznikov v primerjavi z vitkejšimi posamezniki (Calle, Thun, Petrelli, Rodrigues in Heath, 1999).

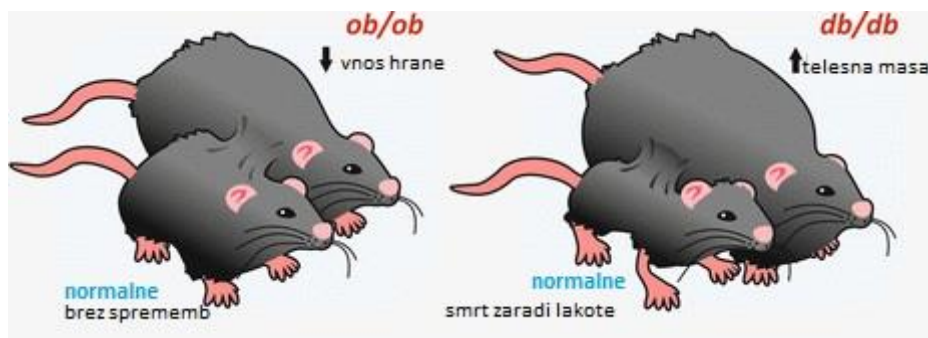
#### d) Težave s spanjem

Težave z dihanjem med spanjem so pogosta posledica debelosti. Študije so pokazale, da imajo nekateri debeli moški v času REM spanja nizko nasičenost s kisikom, medtem ko so v budnem času arterijski plini normalni (Rubenstein, 2005). Debelost, zlasti debelost zgornjega dela telesa, je dejavnik tveganja za apnejo med spanjem., večina ljudi z apnejo med spanjem ima ITM > 30 (Kopelman, 2000).

## 4.2 Odkritje leptina

Leta 1949 so v laboratoriju The Jackson Laboratory ugotovili obstoj kolonije zelo debelih miši, to je v raziskovanje debelosti prineslo genetski pristop. Mutacijo na kromosomu št. 6 so označili kot »*ob*« (obesity - debelost). Drugi mišji sev s sindromom debelosti so odkrili Doug Coleman in njegovi sodelavci leta 1966 (Hummel, Dickie, Coleman, 1966). S postopkom homozigotne mutacije so dobljeni gen označili »*db*« (diabetes) (Li, 2011) Obe vrsti miši sta bili zelo debeli, s hiperglikemijo, hiperinsulinemijo, insulinsko rezistenco in periferno nevropatijo (Li in Li, 2016).

Da bi dokazali obstoj leptina in tako potrdili, da je signalna molekula vključena v uravnavanje sitosti in debelosti, so uporabili postopek parabioze (Slika 1). Ta tehnika omogoča, da živalim z različno fiziologijo in genetiko povežejo krvna obtoka in tako delijo zaloge krvi (Castracane in Henson, 2006). Povezali so normalno miš z *ob/ob* debelo mišjo. Ta je počasneje pridobivala na telesni masi in se je približala normalni telesni masi, kar je pokazalo, da nek faktor iz normalne kontrolne miši prehaja na debelo miš in povzroči sitost. To je pokazalo, da ima debela miš pomanjkanje faktorja sitosti in da prav tako ne proizvaja nobene snovi, ki bi negativno vplivala na kontrolno miš. Pri *ob/ob* miši so se izboljšale koncentracije plazemskega insulina in glukoze. Nasprotno pa je pokazala parabioza normalne in *db/db* miši. Normalna miš je hitro izgubila telesno maso, postala hipoglikemična in umrla zaradi lakote v 50 dneh. Miš *db/db* je bila odpora na endogeni faktor normalne miši (Castracane in Henson, 2006).



**Slika 1: Shematski prikaz poskusov parabioze (prirejeno po Poian in Castanho, 2015)**

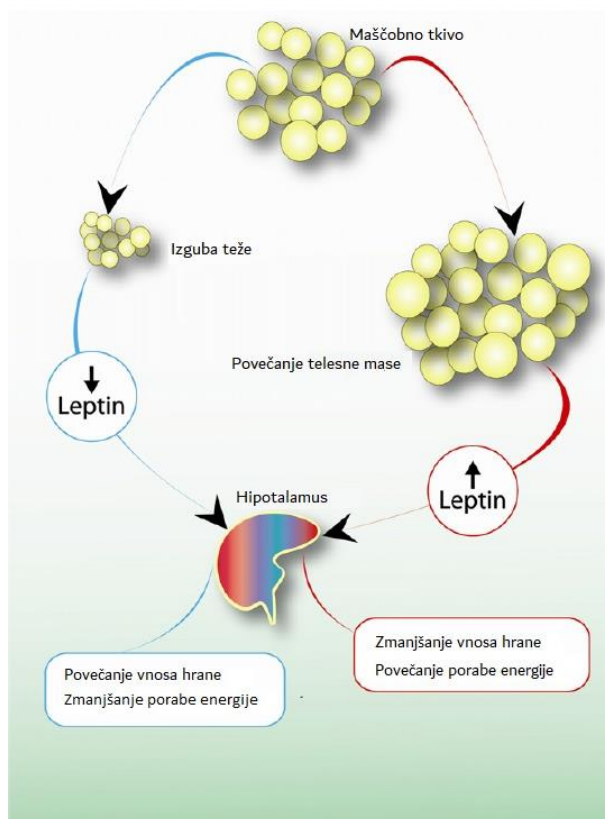
Leta 1990 so poročali o uspešnem kartiranju gena *ob* in *db*, leta 1994 je Friedmanov laboratorij kloniral *ob* gen s pomočjo pozicijskega kloniranja. Friedman je ta novi hormon poimenoval "leptin" iz grškega korena "lepto", kar pomeni "vitek". Poročilo iz leta 1995 je pokazalo, da gen *db* kodira leptinski receptor (Li in Li, 2016).

Tako so končno potrdili napovedi poskusov parabioze: *ob/ob* gen kodira hormon (leptin), ki se prenaša s krvjo in deluje preko negativne povratne zanke tako, da nadzoruje maso maščobnega tkiva z uravnavanjem apetita; gen *db/db* kodira leptinski receptor; leptin proizvaja maščobno tkivo; leptinski receptor se izraža predvsem v hipotalamusu (Castracane in Henson, 2006).

### 4.3 Leptin

Leptin je adipocitni hormon, ki možgane obvešča o stanju energetskih zalog v perifernih tkivih (Li, 2011). Deluje kot posrednik pri dolgoročni regulaciji energetskega ravnovesja, ki zavira vnos hrane in s tem povzroča izgubo telesne mase (Klok, Jakobsdottir in Drent, 2007). Večino svojih presnovnih učinkov doseže z interakcijo s specifičnimi receptorji, ki se nahajajo v osrednjem živčevju in perifernih tkivih (Auwerx in Staels, 1998).

Regulacija energijske bilance vključuje skupek energijskega vnosa in energijske porabe, ki sta ključna pri uravnavanju stabilne telesne mase skozi čas. Odkritje leptina je osvetlilo njegovo ključno vlogo pri uravnavanju telesne mase (Slika 2). Leptinski receptorji so bili identificirani v skoraj vsakem tkivu, kjer so povezani z več različnimi funkcijami (Cottrell in Mercer, 2012).



**Slika 2: Mehanizem delovanja leptina (prirejeno po Ricci in Bevilacqua, 2011)**

Beseda leptin izhaja iz grške besede »leptos«, ki pomeni vitek (Šabovič in Mavri, 2002). Je beljakovina, ki jo sestavlja 146 aminokislin (Šabovič in Mavri, 2002), in je produkt gena *Ob* (Pan, Guo in Su, 2014). Gre za hormon citokin, ki kroži in se izloča predvsem iz belega adipoznega tkiva (Pan, idr., 2014).

Leptin deluje na specifične nevrone v možganih vključno z nevroni v hipotalamusu, srednjih možganih in možganskem deblu. Ključen je pri uravnavanju energijske homeostaze in živčne funkcije. Poleg tega ima leptin tudi več vlog pri delovanju metabolizma, reproduktivnega sistema, imunske funkcije ipd. (Li in Li, 2016). Leptin se veže na svoje receptorje leptina na dveh vrstah nevronov v hipotalamusu. Ena vrsta nevronov sintetizira in sprošča dva oreksigena peptida (spodbujata hranjenje): neuropeptid Y (v nadaljevanju NPY) in agoutiju sorodni peptid (v nadaljevanju AgRP). Leptin zmanjša izražanje teh dveh neuropeptidov. Druga vrsta nevronov izraža gene, ki kodirajo anoreksigen  $\alpha$ -melanocit-stimilirajoči hormon (v nadaljevanju  $\alpha$ -MSH), ki izhaja iz proopiomelanokortina (v nadaljevanju POMC). Slednji nevroni izražajo tudi prepis CART peptida (s kokainom in amfetaminom uravnavani primarni transkript). Leptin inducira ekspresijo  $\alpha$ -MSH in CART anoreksigenov (Jéquier, 2006).

Leptin se kot glavni regulator vnosa hrane ter porabe energije po sintezi izloči iz maščobnega tkiva v krvni obtok, kjer kroži v plazmi, vezan na plazemske prenašalne beljakovine ali pa

prosto, in prečka krvno-možgansko pregrado (v nadaljevanju KMP), kjer doseže in se veže na določene receptorje na hipotalamusu (Jacquier, Soula in Crauste, 2015). Delež prostega leptina in leptina, vezanega na prenašalne beljakovine, se spreminja glede na telesno maso posameznika. Pri vitkih posameznikih po krvi kroži več leptina v vezani obliki v primerjavi z debelimi posamezniki. Prav tako se količina vezanega leptina poveča med nosečnostjo. Prosti leptin pa se v obtoku poveča z višanjem ITM (Dallongeville, Fruchart in Auwerx, 1998). Leptin je prevelik, da bi s pasivno difuzijo zlahka prodril v KMP. Vstop leptina v cerebrospinalno tekočino poteka prek specifičnega transportnega mehanizma z uporabo endocitoze (Haynes, Morgan, Walsh, Sivitz in Mark, 1998). Ko leptin aktivira leptinske receptorje, povzroči kaskado signalov, ki negativno regulirajo vnos hrane (Jacquier, idr., 2015).

Dva glavna dejavnika, ki določata serumske koncentracije leptina pri ljudeh z doslednim uživanjem hrane, sta maščobna masa in spol. Ekspresija gena *Ob* je večja v velikih adipocitih v primerjavi z manjšimi, močno je povezana tudi z volumnom maščobnih celic. Serumska koncentracija leptina je pri ženskah bistveno višja kot pri moških z enako količino maščob. Ena razlaga za to ugotovitev je, da imajo ženske več podkožnega maščevja glede na visceralno maščevje kot moški. Proizvodnja leptina pa je večja v podkožnem maščevju. Prav tako na regulacijo leptinske produkcije vplivajo spolni steroidi (Considine, 2014). Drugi dejavniki, ki vplivajo na izločanje in ekspresijo leptina, vključujejo hormone (insulin, estrogen, glukokortikoidi ...), metabolite (glukoza, maščobne kisline ...) in vnetne citokine. Prav tako so dokazali, da raven leptina sledi dnevno-nočnemu ritmu (cirkadiani ritem), z najnižjimi ravni okoli poldneva do sredine popoldneva, najvišje ravni pa dosega med polnočjo in zgodnjim jutrom (Li in Li, 2016). Ekspresija leptina je povezana tudi z nivojem insulina, kar dokazuje dejstvo, da insulin sproži izražanje leptina neposredno v izoliranih adipocitih in poveča nivo leptina pri injiciranju v glodavce (Pan, idr., 2014).

## **4.4 Biološki učinki leptina**

Leptin je pleiotropni hormon, ki kaže različne učinke, odvisne od njegove ravni v obtoku (Andreoli, Donato, Cakir in Perello, 2019). Poleg svoje vloge pri uravnavanju telesne mase je torej vpleten kot regulativni signal v številnih drugih fizioloških procesih. Mnoge od teh funkcij leptina so posredovane preko centralnega živčnega sistema, čeprav prisotnost receptorjev leptina v številnih neživčnih celicah nakazuje, da ima lahko leptin neposredne učinke tudi na te celice in tkiva (Considine, 2014).

### **4.4.1 Zmanjšanje vnosa hrane**

Leptin daje možganom signal o količini zaloge maščob. Signali, ki izvirajo iz leptinsko občutljivih območij možganov, vplivajo na nevroendokrine funkcije in vedenje povezano s hrano (Rosenbaum in Leibel, 2014). Anorektični učinek leptina večinoma posreduje hipotalamično arkuatno jedro (ARH). V ARH leptin aktivira anoreksigene nevrone, ki izražajo POMC in  $\alpha$ -MSH.  $\alpha$ -MSH zavira vnos hrane preko melanokortinskega receptorja 3 in 4 (MC3R / MC4R). V ARH leptin tudi zavira oreksigene nevrone, ki proizvajajo NPY, AgRP in gama-aminobutanojsko kislino (GABA) (Coppari, idr., 2005). Leptinsko odzivni nevroni zunaj ARH,

kot na primer ventromedialno jedro, dorzomedialno jedro in paraventrikularno jedro, lahko tudi posredujejo anorektične učinke hormona (Myers, Münzberg, Leininger in Leshan 2009; Perello in Raino, 2013; Sutton, idr., 2016).

#### **4.4.2 Povečanje porabe energije in termogeneze**

V nasprotju s pomanjkanjem leptina, ki zmanjšuje skupno porabo energije, povečanje leptina v obtoku je povezano s povečano porabo energije. Študije kažejo, da povečanje telesne mase spremlja povečanje porabe energije pri ljudeh in glodavcih. Povečanje porabe energije se odvija preko simpatičnega živčnega sistema in je v obliki povečane termogeneze rjavega maščobnega tkiva in srčnega utripa (Pandit, Beerens in Adan, 2017). Leptin deluje na centralne efektorske poti v hipotalamusu, kar zavira možganske anabolične živčne kroge, ki spodbujajo prehranjevanje in zavirajo porabo energije, hkrati pa aktivirajo katabolne kroge, ki zavirajo vnos hrane in povečajo porabo energije (Schwartz, Woods, Porte, Seeley in Baskin, 2000). Učinke leptina na porabo energije posredujejo tako avtonomni živčni sistem kot nevroendokrini os hipotalamus–hipofiza–ščitnica. Leptin poveča aktivnost simpatičnega živčnega sistema, verjetno preko njegovega delovanja na več nevronske tarče (Andreoli, idr., 2019).

#### **4.4.3 Povečanje srčnega utripa in krvnega tlaka**

Leptinski receptor Ob-Rb je izražen v številnih regijah možganov in perifernih organih (npr. srce, ledvice in nadledvične žleze), ki so pomembni pri nadzoru srca in ožilja ter regulaciji krvnega tlaka (Fruhbeck 2002). V študiji so Shek, Brands in Hall (1997) ugotovili, da je kronična infuzija leptina, ki je povečala koncentracijo leptina v plazmi na raven, primerljivo s tisto pri debelih ljudeh, pri normalnih podganah izrazito zmanjšala vnos hrane ter povišan arterijski tlak in srčni utrip. Vendar pa je fiziološki pomen teh opazovanj negotov. Pri ljudeh dajanje leptina dlje časa ne zviša krvnega tlaka (Simonds, idr., 2017).

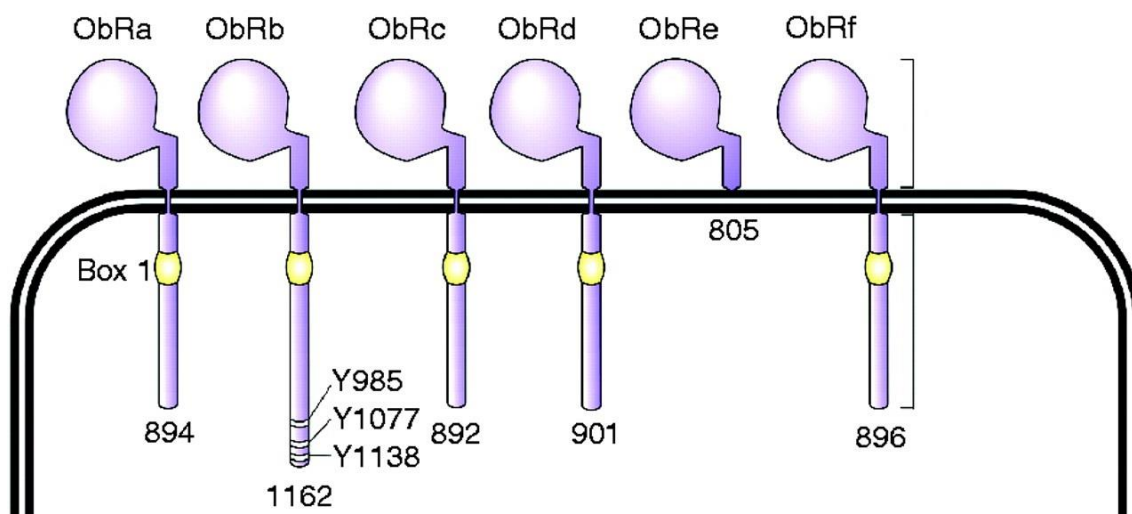
#### **4.4.4 Zmanjšanje glikemije**

Podatki, zbrani v zadnjih nekaj letih, so pokazali, da ima leptin pomembno vlogo pri uravnavanju homeostaze glukoze neodvisno od učinkov na energetske ravnovesje. Zdravljenje z leptinom je bilo že odobreno za zdravljenje lipodistrofije in ima učinke zniževanja glukoze pri modelih glodavcev sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2 (Fernández-Formoso, Pérez-Sieira, González-Touceda, Dieguez in Tovar, 2015; Meek in Morton, 2016). Dajanje leptina v odmerku, ki ne vpliva na telesno maso in vnos hrane, normalizira koncentracijo glukoze v krvi in ravni insulina pri sicer hiperglikemičnih miših *ob/ob* (Pellemounter, idr., 1995). Leptin izboljša urejenost glikemije z učinki na centralni in periferni ravni, kjer leptin zavira proizvodnjo glukagona in kortikosterona, poveča privzem glukoze in zavira izločanje glukoze v jetrih (D'Souza, Neumann, Glavas in Kieffer, 2017). Mehanizmi delovanja še niso popolnoma odkriti, vendar jasni dokazi kažejo, da se učinki izvajajo na različnih ravneh, vključno z absorpcijo glukoze ter izločanjem insulina in protiregulatornih hormonov (Fernández-Formoso, idr., 2015).

## 4.5 Leptinski receptroji

Leptinski receptor oziroma receptor za debelost (Ob-R) spada v skupino citokinskih receptorjev razreda I. in je produkt gena *db*. Poznamo šest izooblik leptinskega receptorja (Ob-Ra-f). Znotrajcelične signalizacije sta sposobni le izooblika Ob-Ra in Ob-Rb.

Glede na dolžino znotrajcelične domene izoformne oblike razvrščamo na kratke ali dolge (Slika 3). Obstaja pa še tretja sekretorna izoformna oblika. Kratke izoforme (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re and Ob-Rf) imajo omejeno zmogljivost signalizacije, medtem ko se za dolgo obliko Ob-Rb domneva, da je primarna signalna oblika receptorja (Oswal in Yeo, 2007), ter da je edina sposobna v celoti prenesti aktivacijski signal v celico (Gorska idr., 2010).



Struktura izooblik leptinskih receptorjev - 6 različnih izooblik leptinskega receptorja Ob-R (a – f). Zunajcelična domena je skupna za vse izooblike, znotrajcelična domena pa se razlikuje. Število pod vsako obliko označuje število aminokislin, značilnih za vsako izoformo. Box 1 je potreben za interakcijo in aktivacijo JAK. Tirozinski ostanki, katerih fosforilacija je pomembna za signalizacijo leptina, so navedeni v ObRb.

**Slika 3: Struktura izooblik leptinskih receptorjev (prirejeno po Marroquí, idr., 2012 )**

Vse izoforme Ob-R imajo podobno zunajcelično ligandno vezavno domeno, ki se nahaja na N-koncu proteina. Domena je sestavljena iz 816 aminokislin in vsebuje štiri cisteinske ostanke. Pet izooblik, vključno z dolgo izoformo Ob-Rb in kratkimi izoformami Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd in Ob-Rf, ima transmembransko domeno, sestavljeno iz 34 aminokislin. Ob-Re izoforma ne vsebuje intracelularnih in citoplazmatskih domen in se izloča v krvni obtok kot topni receptor. Znotrajcelična domena dolge izoforme je sestavljena iz 303 aminokislin na karboksilnem koncu, medtem ko je pri kratkih oblikah sestavljena iz 32 do 40 aminokislin. Poleg identičnih zunajceličnih in transmembranskih domen imajo kratke in dolge izoforme enako zaporedje prvih 29 znotrajceličnih aminokislin (Gorska idr., 2010).

Leptinski receptorji so bili zaznani v številnih tkivih v telesu, vključno z jetri, srcem, ledvicami, pljuči, tankim črevesjem, modi, jajčniki, vranico, trebušno slinavko, možgani in maščobnim tkivom. Medtem ko druge izoforme najbolj prevladujejo v perifernih tkivih, je Ob-Rb najbolj izražen v centralnem živčnem sistemu, zlasti v hipotalamusu (Ladyman in Grattan, 2013).

Ob-Ra in Ob-Rc sta izražena v mikrokapilarah, ki tvorijo KMP. Predstavljajo pomembno vlogo pri transportu leptina v centralni živčni sistem. Pomanjkljiv transport leptina preko KMP naj bi bil eden od mehanizmov odpornosti na leptin. Dolga oblika receptorja Ob-Rb je močno izražena v hipotalamusu, kjer posreduje učinke leptina na energijsko homeostazo v telesu. Ob-Rb je prisoten tudi v vseh vrstah imunskih celic ter vključen v prirojeno in pridobljeno imunost (Gorska idr., 2010).

#### 4.6 Leptinska signalna pot JAK-STAT

Raven leptina v obtoku tesno korelira z maščobno maso telesa. Stradanje povzroči padec nivoja leptina, kar sproži vrsto sprememb v vnosu energije, porabi energije in nevroendokrine funkcije vzdrževanja homeostaze energije. Mnogi fiziološki učinki leptina so posredovani preko centralnega živčnega sistema, zlasti v hipotalamusu, ki je mesto najvišjega izločanja mRNA dolge izoforme leptinskega receptorja (Farooqi in O'Rahilly, 2008). Kot že povedano, sodi leptinski receptor v skupino citokinskih receptorjev razreda I, končni rezultat vezave leptina na receptor pa je aktivacija signalnih pretvornikov in aktivatorjev transkripcije (v nadaljevanju STAT). Najpomembnejša signalna pot aktivacije leptinskega receptorja je prek Janusove tirozinske kinaze 2 (v nadaljevanju JAK2) na STAT (Slika 4) (Dallongeville, idr., 1998).

Številne izoforme leptinskega receptorja (Ob-R) obstajajo zaradi alternativnega spajanja Ob-R gena, a je Ob-Rb edina izoforma s polno zmogljivostjo prenosa signala zaradi velike intracelularne domene (Ladyman in Grattan, 2013). Dolga izoforma leptinskega receptorja vsebuje intracelularne motive, potrebne za aktiviranje JAK in STAT signalnih poti (Farooqi in O'Rahilly, 2008). Poleg tega intracelularna domena Ob-Rb vsebuje štiri tirozinske ostanke (Tyr<sup>974</sup>, Tyr<sup>985</sup>, Tyr<sup>1077</sup> in Tyr<sup>1138</sup>), ki aktivirajo poti znotrajcelične signalne poti (Gorska idr., 2010).

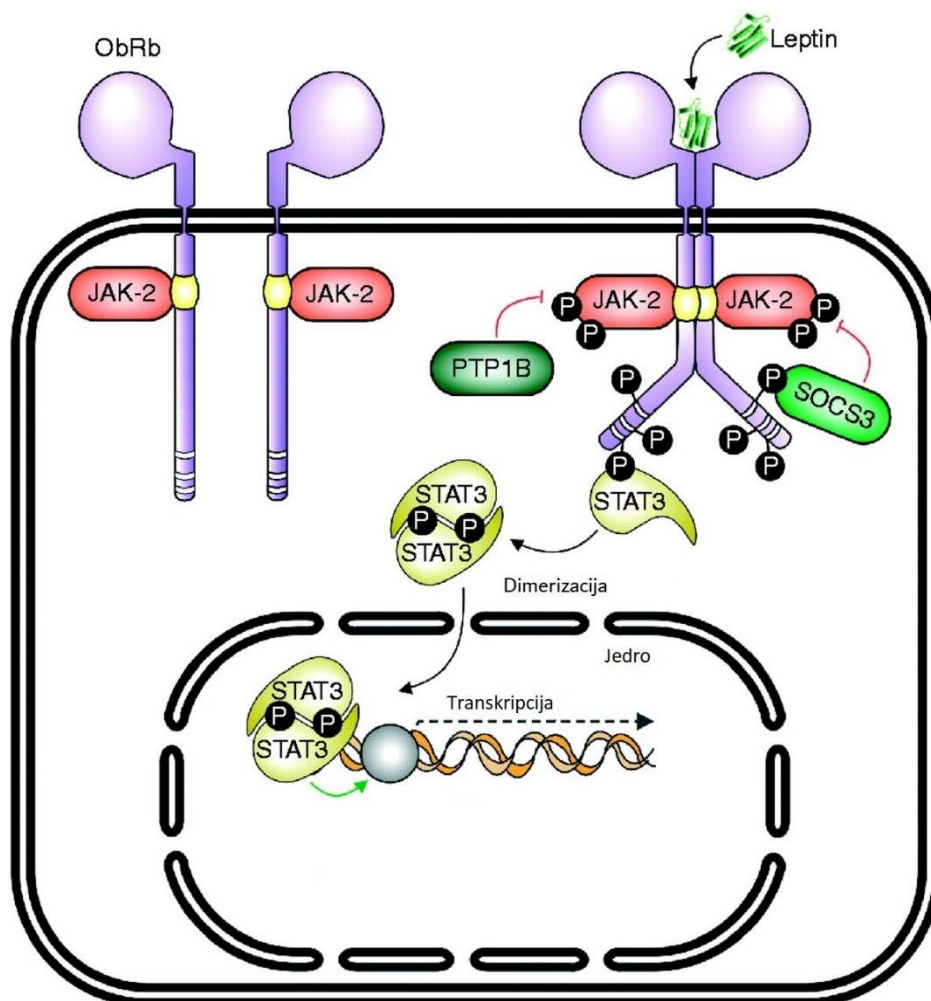
Signalizacija leptina preko JAK-STAT poti je bila dokaj dobro dokumentirana, prispevek JAK-STAT poti k energetske homeostazi je bil obravnavan neposredno s preučevanjem "knock-in" mišjega modela. Izsledki kažejo, da je signal STAT3 pomemben pri regulaciji krmilnega obnašanja, vendar ni potreben za regulacijo drugih funkcij leptina v hipotalamusu, kot je denimo nadzor reprodukcije in rasti (Houseknecht, Baile, Matteri in Spurlock, 1998).

Vezava leptina na Ob-Rb aktivira JAK2, aktivirani JAK2 pa fosforilira tirozinske ostanke Tyr<sup>985</sup>, Tyr<sup>1077</sup> in Tyr<sup>1138</sup> v citoplazmatski domeni Ob-Rb. Mutacija teh treh tirozinov v Ob-Rb povzroča debelost pri miših, vendar v manjši meri kot pri Ob-Rb pomanjkljivih *db/db* miših, kar kaže, da Ob-Rb vpliva na energetske homeostazo prek tirozinsko odvisnih in neodvisnih mehanizmov (Jiang, idr., 2008).

Fosforilacija Tyr<sup>1138</sup> je nujna za vezavo Src homologne domene 2 (v nadaljevanju SH2), molekule STAT in zaviralca citokinske signalizacije 3 (v nadaljevanju SOC3). STAT3 se nato fosforilizira z Ob-Rb povezanim JAK2, pri čemer nastane pSTAT3, ki se dimerizira in translocira v celično jedro, kjer deluje kot aktivni transkripcijski faktor (Andreoli, idr., 2019). pSTAT3 v arkuatnem jedru v hipotalamusu poveča ekspresijo POMC in zavre delovanje AgRP



in NPY (Pan, idr., 2014). Ta zapleten fiziološki proces urejajo pozitivni in negativni regulatorji. Negativni regulatorji delujejo kot inhibitorji povratne signalizacije leptina z vezavo na pY985 in preprečujejo aktivacijo JAK2-STAT3 signalne poti, vključno z SOCS3 in protein tirozin fosfatazo 1B (PTP1B). SOCS so ena od znanih družin molekul, ki jih transkripcijsko urejajo STAT molekule. SOCS molekule se inducirajo s citokini in delujejo tako, da zmanjšajo signalizacijo citokinov preko znotrajcelične negativne povratne zanke (Ladyman in Grattan, 2013).



Leptin, ki se veže na leptinski receptor Ob-Rb, aktivira JAK-2, ki kasneje fosforilira intracelularne tirozinske ostanke receptorja. To vodi do aktivacije STAT3, ki dimerizira in migrira v jedro, kjer deluje kot transkripcijski faktor, ki spodbuja izražanje genov

Slika 4: JAK-STAT pot (prirejeno po Marroquí, idr., 2012)

## 4.7 Leptinska rezistenca

Leptinska rezistenca je stanje, pri katerem leptin ne opravlja več svojih učinkov. Pomen leptina pri energetski homeostazi je najbolj očiten pri pomanjkanju le tega. Tako *ob/ob* miši ob

popolnem pomanjkanju leptina razvijejo hudo hiperfagijo, znižanje metabolizma in debelost. Vse to je povezano z visoko izraženostjo NPY ter nizko izraženostjo POMC v hipotalamusu. Zdravljenje z leptinom je pri takih posameznikih vodilo do izrazito manjšega energijskega vnosa ter znižanja telesne mase in telesne maščobe (Park in Ahima, 2014). Odpornost na leptin se pojavlja najprej v centralnem živčnem sistemu (v nadaljevanju CŽS), kar povzroči povečan vnos hrane in posledično spremembo porabe energije. Dodatna periferna aktivnost leptina v trebušni slinavki, maščobnem tkivu in drugje ima lahko tudi anti-adipogene učinke, ki povzročajo zmerno stopnjo debelosti. Obsežne intervencijske študije s spremembo življenjskega sloga pri debelosti z opazovalnim obdobjem najmanj enega leta so pokazale negativno napovedno vrednost izhodiščnih koncentracij leptina. Izhodiščne koncentracije leptina so imele statistično pomembne negativne korelacije z izgubo telesne mase, odstotkom izgubljene telesne maščobe in spremembo obsega pasu (Reinehr, Kleber, Sousa, in Andlerl, 2009). Poleg tega dodajanje leptina pri debelih preiskovancih ni zmanjšalo telesne mase, razen v zelo redkih primerih pomanjkanja leptina (Reinehr, idr., 2009; Paz-Filho, Volaco, Suplicy, Radominski in Boguszewski, 2009; Kalra, 2008). Merjenje trenutne ali dolgoročne sposobnosti eksogeno dodanega leptina za zmanjšanje telesne mase, debelosti in/ali vnosa hrane se uporablja tudi za oceno občutljivosti na leptin. Trenutno je odpornost na leptin široko uporaben termin in odvisen od konteksta, brez univerzalne, merljive in klinično uporabne definicije (Myers idr. 2012). Natančni mehanizmi nastanka leptinske rezistence še niso popolnoma razjasnjeni, najverjetneje pa vključujejo okvare receptorjev ali drugih načinov blokiranja delovanja leptina. Raziskovalci so namreč predstavili več mehanizmov, ki bi lahko prispevali k leptinski rezistenci. Dve teoriji, ki sta prejeli največ pozornosti, pa pojasnujeta, da cirkulirajoči leptin ne doseže svojih receptorjev v možganih oziroma da pride do odpovedi komponent znotrajcelične signalne kaskade po vezavi leptina na svoj receptor (Enriori, idr., 2006). Pomanjkanje odziva na leptin tako zmanjša učinke leptina in vodi v moteno regulacijo energetske bilance (Bell in Considine, 2006).

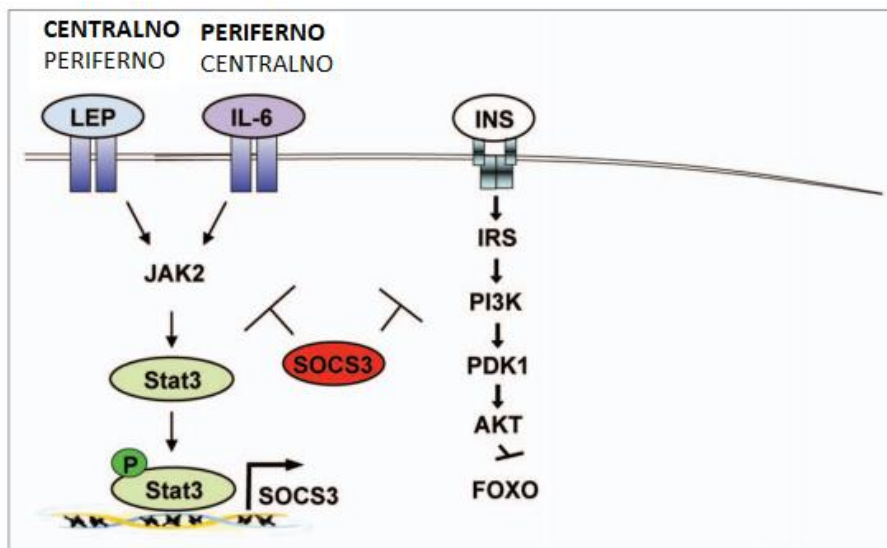
#### 4.7.1 Teorija 1

Nezmožnost leptina preiti KMP omejuje njegov dostop do CŽS in preprečuje, da bi dosegel živčne receptorje. Odpornost na tej ravni je prevladujoča v začetnih stadijih debelosti. Molekularni mehanizem, ki je podlaga za odpornost leptina na prečkanje KMP, je posledica posredovanja pri prenašanju serumskega leptina iz maščobnega tkiva v možgane s transporterjem, in ker se serumske ravni leptina med debelostjo povečujejo, je transporter leptina vse bolj nasičen (Crujeiras, idr., 2015). Pri podganah, ki nimajo vseh izooblik receptorjev leptina, je bilo opazno zmanjšanje hitrosti prenosa leptina iz krvnega obtoka v možgane. Miši *db/db*, ki nimajo dolge oblike receptorja Ob-Rb, vendar imajo nedotaknjene kratke oblike, kažejo normalne stopnje prenosa leptina v možgane. Zmanjšan transport leptina po KMP je bil dokazan tudi pri miših, ki so jih prekomerno hranili z visoko vsebnostjo maščob ter predstavljajo klasičen model debelosti in leptinske rezistence (Münzberg, Björnholm, Bates in Myers, 2005).

#### 4.7.2 Teorija 2

Napaka pri signalizaciji po vezavi leptina na svoj receptor je druga možna teorija za nastanek leptinske rezistence. Motnja v signalizaciji JAK-STAT3 je pomemben molekularni mehanizem, ki sodeluje pri odpornosti leptina in prispeva k disregulaciji zaužite hrane. Skupina proteinov, ki je vključena v inhibicijo leptinske signalizacije, so SOCS proteini. Ker se v večini hiperleptinemičnih stanj pojavi povišano izražanje hipotalamičnega SOCS3, se domneva, da povišana koncentracija SOCS3 pomembno vpliva na razvoj leptinske rezistence (Bjorbaek, idr., 1999). Delovanje leptina prav tako uravnava proteinske tirozinske fosfataze, kot je PTP1B, ki blokirajo signalizacijo leptina z defosforilacijo Ob-Rb, JAK2 ali pSTAT3 in so povečane pri nekaterih modelih, ki kažejo odpornost na leptin (St-Pierre in Tremblay, 2012).

Pri nastanku leptinske in tudi inzulinske rezistence v debelosti pa ima pomembno vlogo tudi kronična signalizacija JAK-STAT3-SOCS3 (Slika 5). Pri debelosti opazimo povišan nivo leptina in vnetnega citokina IL-6, ki kronično aktivirata intracelularno signalizacijo JAK-STAT3. Kronična JAK-STAT3 signalizacija vodi do povečane ekspresije negativnega regulatorja SOCS3 ter posledično inzulinske in leptinske rezistence. Med najpomembnejšimi citokini, katerih nivo je v debelosti povišan, sta TNF $\alpha$  in IL-6, vendar je preko JAK in STAT3 signalizacije posredovan samo IL-6 (Heinrich, idr., 2003). JAK-STAT3-SOCS3 signalizacijo naj bi v debelosti povzročalo povišano izločanje leptina preko CŽS in povišanje IL-6 preko perifernega živčevja (Heinrich, idr., 2003). Mehanizem, s katerim lahko kronično povišane vrednosti IL-6 v debelosti povzročijo odpornost tudi na insulin, še ni opredeljen, verjetno pa vključuje bazalno povečanje ravni SOCS proteina v perifernih organih, podobno kot ugotovitve, opisane za prenos leptinskega signala v CŽS (Wunderlich, Hövelmeyer in Wunderlich, 2013).



Debelost poveča koncentracijo leptina in IL-6 v obtoku. Leptin (Lep) deluje pretežno v centralnem živčnem sistemu, IL-6 pa v perifernih organih. Kronično JAK-STAT3 signaliziranje, inducirano z leptinom in IL-6, vodi do povečanega izločanja negativnega regulatorja SOCS3. SOCS3 pa ne le da negativno uravnava signalizacijo leptina in IL-6, ampak tudi zmanjšuje delovanje insulina, kar vodi do debelosti in inzulinske rezistence.

**Slika 5: Kronična JAK-STAT3-SOCS3 signalizacija pri debelosti (prirejeno po Wunderlich, Hövelmeyer in Wunderlich, 2013)**

## 5 RAZPRAVA

WHO je že leta 1997 razglasila debelost kot svetovno epidemijo, saj je bil vzorec ponavljajoč tako v državah v razvoju kot tudi v razvitih državah. Zaradi posledic debelosti na zdravje in še vedno visokega trenda naraščanja je zanimiva povezava med debelostjo in leptinom. Ravno odkritje leptina in njegove vloge je to področje za vedno spremenilo. Odkritje je bilo pomembno, saj so končno lahko dokazali, da debelost ni posledica pomanjkanja volje, temveč neravnovesje hormonske signalizacije, prav tako pa so dokazali, da maščobno tkivo ni le neuporabno in nezaželeno mesto za shranjevanje maščobe, ampak tudi pomemben endokrini organ. Leptin je bil prvič opisan kot adipocitno dobljeni signalni faktor, ki po interakciji s specifičnimi receptorji povzroči kontrolo telesne mase in porabe energije (Auwerx in Staels, 1998).

Primarna vloga leptina v presnovi homeostaze je zagotoviti hipotalamusu informacije o količini telesne maščobe in s tem modulirati funkcije CŽS, ki uravnavajo vnos hrane in energetsko ravnovesje (Paolo Prolo, Ma-Li Wong, Julio Licinio, 1998). JAK-STAT pot zagotavlja intracelularno pot, ki lahko prenese zunajcelični signal v transkripcijski odziv. Ključna funkcija molekul STAT pri fosforilaciji je dimerizacija in translokacija v celično jedro, kjer se veže na specifične regulatorne sekvence, da bodisi aktivira ali zatre transkripcijo ciljnih genov. STAT3 ureja ekspresijo anorektičnih in oreksigenskih peptidov, ki spodbujajo spremembe sitosti. V hipotalamusu so POMC nevroni ključna populacija, ki uravnava apetit in energetsko homeostazo (Ladyman in Grattan, 2013).

S kasnejšimi raziskavami so našli vedno več povezav leptina in telesne mase. Ugotovili so, da ravni serumskega leptina korelirajo s količino telesne maščobe in preko povratne zanke uravnavajo vnos energije in porabo z interakcijo z receptorji v hipotalamusu (Janečková, 2001). Ko so leta 1994 odkrili leptin, kot produkt gena *ob*, so dokazali, da je pomanjkanje bioaktivnosti leptina odgovorno za debel fenotip *ob/ob* miši. Iz tega razloga je to odkritje pritegnilo veliko zanimanja za potencialno uporabo leptina pri zdravljenju debelosti pri ljudeh, leptin pa se je pokazal tudi kot nov patofiziološki marker pri preučevanju motenj, povezanih z maso, kot je debelost.

Kljub koristnim učinkom leptina pri ohranjanju homeostaze telesne mase in uravnavanju vnosa hrane je bila njegova uporaba kot terapevtska oblika za debelost omejena z odpornostjo na hipotalamični leptin pri debelih osebah. Odpornost na leptin se nanaša na stanja, v katerih leptin ne spodbuja svojih pričakovanih učinkov, v večini primerov pa je njegova koncentracija v krvi močno povečana. Čeprav molekularni mehanizmi pri odpornosti na hipotalamični leptin še zdaleč niso povsem razumljivi, je v zadnjih desetletjih prišlo do znatnega napredka. Prihodnje raziskave mehanizmov odpornosti na hipotalamični leptin bodo pomagale pri premagovanju hitro rastoče epidemije človeške debelosti. Večina študij o vlogi leptina pri debelosti je nakazala povezavo med ugotovljeno debelostjo in visokimi ravnmi mRNA ali beljakovin leptina v določenem trenutku in odraža statično oceno. Zaključki, ki temeljijo na takšnih povezavah, pa ne obravnavajo regulativnih ali dinamičnih učinkov, ki bi jih lahko imel leptin v zgodnjem

razvoju sprememb telesne mase. Zato bo opredelitev metaboličnih značilnosti pred in med nastopom debelosti izjemno pomembna (Dallongeville, idr., 1998).

## 6 ZAKLJUČEK

Skozi leta je znanih vse več zdravstvenih tveganj, ki jih povzroča debelost, večja pa se tudi pojavnost debelosti predvsem v razvitih državah. Pomembnejše ugotovitve v zvezi z debelostjo v zadnjem desetletju so povezane z našim boljšim razumevanjem ureditve apetita in porabe energije, ki se je začela z odkrivanjem in karakterizacijo leptina leta 1994. Preboj, ki je pripeljal do tega odkritja, je bila ugotovitev genetske mutacije v miši, ki je povzročila debelost. Te ob/ob miši so zagotovile vpogled v debelost, ki je privedla do pričakovanj, da je bila neka neznana signalna snov povezana z razvojem debelosti v tem modelu.

Kot je znano sedaj, ima hipotalamus osrednjo vlogo pri regulaciji energetske homeostaze z vključevanjem več presnovnih signalov iz perifernih organov ter moduliranjem prehranjevalnega obnašanja in energijske presnove. Leptin, ključni hormon za uravnavanje apetita, ki izhaja iz belega maščobnega tkiva, deluje predvsem na hipotalamične nevrone, da aktivira katabolno pot in zavira anabolno pot (Jung in Kim, 2013). Mutacije, ki povzročajo pomanjkanje leptina so povezane z masivno debelostjo. Zdi se, da je intrinzična občutljivost za leptin spremenljiva in da so na splošno debeli posamezniki odporni na leptin. Določeni posamezniki pa proizvajajo premalo leptina. Genetski, okoljski in celo psihološki dejavniki pa vplivajo na občutljivost organizma na leptin ter njegovo proizvodnjo (Friedman, 2000).

## 7 VIRI

- Ahima, R. S. in Flier J. S. (2000). Leptin. *Annual review of physiology*, 62(1), 413–437. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.413>
- Ahima, R. S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E. in Flier, J. S. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382(6588), 250–252. <https://doi.org/10.1038/382250a0>
- Allison, M. B. in Myers, M. G. (2014). 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. *Journal of endocrinology*, 223(1), 25–35. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0404>
- Andreoli, M. F., Donato, J., Cakir, I. in Perello, M. (2019). Leptin resensitisation: a reversion of leptin-resistant states. *Journal of endocrinology*, 241(3), 81–96. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0606>
- Astrup, A. (2001). Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public health nutrition*, 4(2b), 499–515. <https://doi.org/10.1079/PHN2001136>
- Auwerx, J. in Staels, B. (1998). Leptin. *The Lancet*, 351(9104), 737–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)06348-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)06348-4)
- Bell, L. N. in Considine, R. V. (2006). Leptin and obesity. V V. D. Castracane in M. C. Henson (ur.), *Leptin* (str. 33–51). Boston: Springer. Pridobljeno s [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-31416-7\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-31416-7_3)
- Bjorbaek, C., El-Haschimi, K., Frantz, J. D. in Flier J. S. (1999). The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *Journal of biological chemistry*, 274(42), 30059–30065. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.42.30059>
- Calle, E. E. in Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews cancer*, 4(8), 579–591. <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
- Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., Heath, C. W. (1999). Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*, 341(15), 109–1105. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910073411501>
- Castracane, V. D. in Henson, M. C. (2006). The obese (*ob/ob*) mouse and the discovery of leptin. V V. D. Castracane in M. C. Henson (ur.), *Leptin* (str. 1–9). Boston: Springer. Pridobljeno s [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-31416-7\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-31416-7_1).
- Considine, R. V. (2014). Leptin. V L. Martini (ur.), *Encyclopedia of endocrine diseases* (str. 164–170). New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03843-5>
- Coppack, S. W. (2005). Adipose tissue changes in obesity. *Biochemical society transactions*, 33(5), 1049–1052. <https://doi.org/10.1042/BST20051049>



- Coppari, R., Ichinose, M., Lee, C. E., Pullen, A. E., Kenny, C. D., MCGovern, R. A., ... Elmquist, J. K. (2005). The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell metabolism*, 1(1), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.004>
- Cottrell, E. C. in Merce, J. G. (2012). Leptin receptors. V H. Joost (ur.), *Appetite control* (str. 3–22). Berlin: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3>
- Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Cabia, B., Andrade, S., Amil, M. in Casanueva, F. F. (2015). Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life sciences*, 140(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
- D'Souza, A. M., Neumann, U. H., Glavas, M. M. in Kieffer, T. J. (2017) The glucoregulatory actions of leptin. *Molecular metabolism*, 6(9), 1052–1065. <https://doi.org/1016/j.molmet.2017.04.011>
- Dallongeville, J., Fruchart, J. in Auwerx, J. (1998). Leptin, a pleiotropic hormone: physiology, pharmacology, and strategies for discovery of leptin modulators. *Journal of medicinal chemistry*, 41(27), 5337–5352. <https://doi.org/10.1021/jm9802867>
- Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., Cowely, M. A. (2006). Leptin resistance and obesity. *Obesity*, 14(8), 254–258. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.319>
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of allergy and clinical immunology*, 115(5), 911–919. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023>
- Farooqi, I. S. in O'Rahilly, S. (2008). Mutations in ligands and receptors of the leptin–melanocortin pathway that lead to obesity. *Nature clinical practice endocrinology & metabolism*, 4(10), 569–577. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0966>
- Fernández-Formoso, G., Pérez-Sieira, S., González-Touceda, D., Dieguez, C. in Tovar, S. (2015). Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis. *Life sciences*, 140(1), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.02.008>
- Friedman, J. M. (2000). Obesity in the new millennium. *Nature*, 404(6778), 632–634. <https://doi.org/10.1038/35007504>
- Fruhbeck, G. (2002). Peripheral actions of leptin and its involvement in disease. *Nutrition reviews*, 60(10), 47–55. <https://doi.org/10.1301/002966402320634931>
- Goossens, G. H. (2017). The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obesity facts*, 10(3), 207–215. <https://doi.org/10.1159/000471488>
- Gorska, E., Popko, K., Stelmaszczyk Emmell, A., Ciepiela, O., Kucharska, A. in Wasik M. (2010). Leptin receptors. *European journal of medical research*, 15(2), 50–54. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-S2-50>
- Haynes, W. G., Morgan, S. A., Sivitz, W. I. in Mark, A. L. (1998). Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 25(1), 65–69. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1998.tb02147.x>

- Heinrich, P. C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H. M., Müller-Newen, G., Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *The biochemical journal*, 374(1), 1-20. <https://doi.org/10.1042/BJ20030407>
- Houseknecht, K. L., Baile, C. A., Matteri, R. L., Spurlock, M. E. (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of animal science*, 76(5), 1405–1420. <https://doi.org/10.2527/1998.7651405x>
- Hruby, A. in Hu, F. B. (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *PharmacoEconomics*, 33(7), 673–689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Hummel, K. P., Dickie, M. M. in Coleman, D. L. (1966). Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science*, 153(740), 1127 – 1128. <https://doi.org/10.1126/science.153.3740.1127>
- Jacquier, M., Soula H. A. in Crauste F. (2015). A mathematical model of leptin resistance. *Mathematical Biosciences*, 267(1), 10–23. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2015.06.008>
- Janečková, R. (2001). The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiological research*, 50(5), 443–459. Pridobljeno s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702849#>
- Jéquier, E. (2006). Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Annals of the New York academy of sciences*, 967(1), 379–388. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04293.x>
- Jiang, L., You, J., Yu, X., Gonzalez, L., Yu, Y., Wang, Q., ... Liu, Y. (2008). Tyrosine-dependent and -independent actions of leptin receptor in control of energy balance and glucose homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(47), 18619 – 18624. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804589105>
- Jung, C. H. in Kim, M. (2013). Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Archives of pharmacal pesearch*, 36(2), 201–207. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0020-y>
- Jung, R. T. (1997). Obesity as a disease. *British medical bulletin*, 53(2), 307–321. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011615>
- Kalra, S. P. (2008). Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides*, 29(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.017>
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S. in Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews*, 8(1), 21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
- Kopelman, P. G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, 404(6778), 635–643. <https://doi.org/10.1038/35007508>
- Kushner, R., Lawrence, V., Kumar, S. (2013). *Practical manual of clinical obesity*. Oxford: John Wiley & Sons.

- Ladyman, S. R. in Grattan, D. R. (2013). JAK-STAT and feeding. *JAK-STAT*, 2(2), 23675-1–23675-9. <https://doi.org/10.4161/jkst.23675>
- Li, M. D. (2011). Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale journal of biology and medicine*, 84(1), 1–7. Pridobljeno s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064240/>
- Li, S. in Li, X. (2016). Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Science bulletin*, 61(19), 1480–1488. <https://doi.org/10.1007/s11434-015-0951-4>
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. G. in Hill, R. A. (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International journal of obesity*, 26(11), 1407–1433. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802142>
- Martin, S. S., Qasim, A. in Reilly, M. P. (2008). Leptin Resistance. *Journal of the American college of cardiology*, 52(15), 1201–1210. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.060>
- Meek, T. H. in Morton, G. J. (2016). The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia*, 59(5), 928 – 932. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3898-3>
- Münzberg, H., Björnholm, M., Bates, S. H. in Myers, M. G. (2005). Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cellular and molecular life sciences*, 62(6), 642–652. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4432-1>
- Must, A., Jacques, P. F., Dallal, G. E., Bajema, C. J. in Dietz, W. H. (1992). Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard growth study of 1922 to 1935. *The New England journal of medicine*, 327(19), 1350–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199211053271904>
- Myers, M. G., Münzberg, H., Leininger, G. M. in Leshan, R. L. (2009). The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. *Cell metabolism*, 9(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.001>
- National heart, lung and blood institute. (1998). *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. Pridobljeno 24. 5. 2019 s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>
- Oswal, A. in Yeo, G. S. H. (2007). The leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obesity reviews*, 8(4), 293–306. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00378.x>
- Pan, H., Guo, J., Su, Z. (2014). Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiology & behavior*, 130(1), 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.003>
- Pandit, R., Beerens, S. in Adan, R. A. H. (2017). Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology*, 312(6), 938–947. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00045.2016>

- Park, H. K. in Ahima, R. S. (2014). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, 64(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
- Paz-Filho, G. J., Volaco, A., Suplicy, H. L., Radominski, R. B., Boguszewski, C. L. (2009). Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(9), 1088–1095. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000900005>
- Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T. in Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269(5223), 540–543. <https://doi.org/10.1126/science.7624776>
- Perello, M. in Raingo, J. (2013). Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents. *Public library of science*, 8(3), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059625>
- Reinehr, T., Kleber, M., de Sousa, G., Andlerl, W. (2009). Leptin concentrations are a predictor of overweight reduction in a lifestyle intervention. *International journal of pediatric obesity*, 4(4), 215–223. <https://doi.org/10.3109/17477160902952464>
- Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Giovannucci, E., Ascherio, A., Spiegelman, D., Colditz, G. A. in Willett, W. C. (1995). Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older U.S. men. *American journal of epidemiology*, 141(12), 1117–1127. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>
- Rosenbaum, M. in Leibel, R. L. (2014). 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *Journal of endocrinology*, 223(1), 83–96. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0358>
- Rössner, S., Egger, G., Binns, A. in Sagner, M. (2017). Overweight and obesity: the epidemic's underbelly. V G. Egger, A. Binns, S. Rössner, M. Sagner (ur.), *Lifestyle Medicine: lifestyle, the environment and preventive medicine in health and disease*, (str. 105–132). Amsterdam: Elsevier.
- Rubenstein, A. H. (2005). Obesity: a modern epidemic. *Transactions of the American clinical and climatological association*, 116(1), 103–113. Pridobljeno s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1473136/>
- Schwartz, M. W., Woods, S. S., Porte, D., Seeley, R. J. in Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
- Shek, E. W., Brands, M. W. in Hall, J. E. (1998). Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31(1), 409–414. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.1.409>
- Shoelson, S. E., Herrero, L., Naay, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 132(6), 2169–2180. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.059>

- Simonds, S. E., Pryor, J. T. in Cowley, M. A. (2017). Does leptin cause an increase in blood pressure in animals and humans? *Current opinion in nephrology and hypertension*, 26(1), 20–25. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000287>
- Stein, C. J. in Colditz, G. A. (2004). The epidemic of obesity. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 89(6), 2522–2525. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0288>
- St-Pierre, J. in Tremblay, M. L. (2012) Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell metabolism*, 15(3), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.02.004>
- Sutton, A. K., Myers, M. G. in Olson, D. P. (2016). The role of PVH circuits in leptin action and energy balance. *Annual review of physiology*, 78(1), 207–221. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105347>
- Swinburn, B. A., Caterson, I., Seidell, J. C. in James, W. P. T. (2004). Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public health nutrition*, 7(1a), 123–146. <https://doi.org/10.1079/PHN2003585>
- Šabovič, M. in Mavri, A. (2003). Leptin in debelost nevroendokrini, presnovni in aterogeni učinki leptina. *Zdravniški vestnik* 72 (1), 19–23. Pridobljeno s <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-IPMVPAF9>
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., in Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The journal of clinical investigation*, 112(12), 1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
- Wellen, K. E. in Hotamisligil G. S. (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The journal of clinical investigation*, 112(12). 1785–1788. <https://doi.org/10.1172/JCI20514>
- Wolf, A. M. in Colditz, G. A. (1996). Social and economic effects of body weight in the United States. *The American journal of clinical nutrition*, 63(3), 466–469. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.3.466>
- World Health Organisation (WHO). (2018). *Obesity and overweight*. Pridobljeno 15. 4. 2019 s <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wunderlich, C. M., Hövelmeyer, N. in Wunderlich, F. T. (2013). Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAK-STAT*2(2), 1–7. <https://doi.org/10.4161/jkst.23878>