

LEPTİN VE NÖROENDOKRİN DÜZENLEME

Sefa GÜLTÜRK¹, Gonca İMİR²

İnsan ob gen kromozomu tarafından yağ dokusunda sentezlenen bir hormon olan leptin iştahı ve enerji harcamasını düzenler. Obez kişilerde serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Ob gen defekti olan ob/ob tipi farelerde, leptinin yeterince üretilmemesi nedeniyle yağ depolanması fazladır. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Leptin reproduktif fonksiyonlarda da görevlidir. İnfertil ve gonadotropin seviyesi düşük ob/ob farelere leptin enjekte edildiğinde, uterus ve overlerinin ağırlıkları ve overlerdeki folikül sayısı artarak fertilitenin korunması sağlanmıştır. Normal dişi farelere leptin uygulandığında ise pubertenin hızlandığı gözlenmiştir. Diğer yandan leptin osteoblastik hücre büyümesinde ve kemik mineralizasyonunda rol oynayabilir. Leptin ayrıca nöropeptid Y'yi inhibe edip gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini stimüle eder. Uterin miyomlarda leptin geninin ekspresyonu gösterilirken sağlıklı insanlardan alınan miyometriyumda gösterilememiştir, bu nedenle uterin miyom etyopatogenezinde leptinin rolü olabileceği savunulmaktadır. Sonuç olarak iştahı ve enerji harcanmasını regüle eden leptin reproduktif ve nöroendokrin sistemde de önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: leptin, bazal metabolizma hızı, osteoporoz, uterin miyom

Leptin and Neuroendocrine Regulation

SUMMARY

Leptin, the product of the ob gene, is produced exclusively by the adipose tissue and regulates energy intake and expenditure. Obese individuals have considerably higher serum leptin concentrations. In *ob/ob* mice, the fat deposition is increased as a result of insufficient production of leptin. In obese women and men, there is correlation between serum leptin concentrations and body mass index. Leptin appears to influence various reproductive functions. Injecting leptin into *ob/ob* mice that are infertile and with low levels of gonadotropin increases the weight of the uterus and ovaries and the number of follicles, resulting in restoration of fertility. Administering leptin treatment to normal female mice accelerates puberty. Leptin may be of importance for osteoblastic cell growth and bone mineralization. Leptin may also be expected to stimulate gonadotropin and sex-steroid synthesis and secretion through inhibition of Neuropeptide Y. It has been reported that leptin was expressed in several uterine myomas but not in normal myometrium, so leptin may have a role in the etiopathogenesis in uterine leiomyoma. In conclusion, leptin, regulating energy intake and expenditure also has regulatory effects on reproductive and neuro-endocrine systems.

Key words: leptin, basal metabolic rate, osteoporosis, uterine leiomyoma

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından obezitenin tipik fenotipinden sorumlu obez gen klonu (*ob/ob*) bulunduğu bildirilmiştir.¹ İnsan *ob* gen kromozomu 7q31'dedir ve yapısı sitokinlere benzeyen 167 amino asit içeren, 16 kilodalton ağırlığında bir protein olan leptin (*leptos*: zayıf) hormonunu sentezler.^{2,3} *Ob* gen defekti olan *ob/ob* tipi farelerde, leptinin yeterince üretilmemesi nedeniyle yağ depolanması fazladır. *Db/db* tipi farelerde ise hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinden birindeki defekte bağlı olarak leptinin etkisine karşı bir direnç geliştiği ve bu nedenle leptin seviyesinin bu farelerde yüksek olduğu, bundan dolayı kilo kaybının görülmediği anlaşılmıştır.^{4,5}

1. Dolaşımdaki leptin düzeyini etkileyen faktörler

Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir.

Bunun obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen bir duyarsızlığa bağlı olduğuna inanılmaktadır.^{6,7} Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Ancak normal kilolularda bu ilişki gösterilememiştir.⁸⁻¹⁰

24 saatlik açlık leptin düzeyini % 30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini % 50 artırır.¹¹

Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri cinsiyettir. Normal kilolu kadınlarda serum leptin seviyesinin yine normal kilolu erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur.⁶ Kadınlarda leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi VKİ gibi görünürken, erkeklerde en önemli belirleyici bel çevresidir.¹⁰ Konuyla ilgili çalışmalarda vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹² Seks steroidleri ve androjenlerin de leptin seviyelerini etkileyebileceği öne sürülmüşse de

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, SİVAS, TÜRKİYE

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, SİVAS, TÜRKİYE

buradaki asıl mekanizma açık değildir.¹³

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler. Considine ve arkadaşlarının¹³ yapmış oldukları çalışmada % 10 oranında kilo kaybının leptin seviyesinde % 53 azalmaya neden olduğu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık olarak % 70'ine ulaştığı bulunmuştur. Kilo kaybı leptin düzeyinde azalmaya, kilo alımı ise artışa yol açar. Mantzoros ve arkadaşlarının⁹ anoreksia nervozalı hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, plazma ve BOS leptin düzeyleri çok düşük olarak tespit edilirken, tedavi sonrası vücut ağırlığı henüz yeterli seviyeye gelmeden de plazma ve BOS leptin düzeylerinin yüksek normale geldiği bildirilmiştir.

Açlık ve gıda alımı bir gün içerisinde leptin seviyesini hızla değiştirebilir, bunda insülinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (Tablo 1).¹⁴ Diyete başlayan kişilerde kilo kaybedilmesiyle azalan leptin hormonuna bağlı olarak artan iştah zaman içerisinde diyeti bırakmaya neden olabilir. Bu esnada ekzojen leptin uygulaması yararlı olabilir.¹⁵

Tablo 1: Yağ dokusundan leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler^{14,61}

Artıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
İnsülin	Katekolaminler
Glukokortikoidler	Androjenler
Endotoksin, TNF α , İL-1	Soğuğa maruziyet
Böbrek fonksiyon bozukluğu	cAMP
Kısa dönem Somatotropin	Uzun dönem
Ateş	Somatotropin
	Noradrenalin

Sağlıklı kişilerdeki leptin düzeyini, primer olarak yağ dokusundaki yapımı belirlese de, dolaşımdan uzaklaştırılmasında böbrek klirensi ana belirleyicidir.¹⁶ Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada¹⁷, böbrek leptin klirensindeki bir bozukluğun leptin seviyesini yükselttiğini ve bu yüksekliğin böbrek bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yüzden, kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki iştahsızlığın nedeni yüksek leptin seviyesi olabilir.¹⁶

Giannini ve ark.¹⁸ kronik hepatitli hastalarda serum leptin seviyesinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Ancak kronik hepatit C'li hastalarda steatoz derecesinin serum leptin seviyesine bağlı olmadığı ve fibrozisin de leptin seviyesi ile etkilenmediği gösterilmiştir. Karaciğer harabiyetinin ilerlemesi ile serum leptin seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Uygun ve ark.¹⁹ ise alkolik olmayan steatohepatitli olgularda leptin seviyelerinin tam tersine yüksek olduğunu ve bunun steatoz tablosunun kötüleşmesinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Mantzoros ve ark.²⁰ VKİ benzer olan tip 2 DM'li

kadınlardaki TNF- α ve leptin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda aktive olmuş TNF- α sisteminin dolaşımdaki leptin seviyesini etkileyerek bazı fizyolojik mekanizmalarda önemli değişiklikler yapabileceği düşünülmektedir.

2. Leptin ve bazal metabolizma hızı

Leptin, iştahı azaltarak enerji harcamasını artıran ve yağ dokusunun saldıgı tek afferent uyarıcı hormondur.²¹⁻²³

Anoreksia Nervozalı hastalarda kontrollere göre, bazal metabolik hız (BMR) % 21 ve plazma leptin düzeyleri % 76 baskılanmaktadır ve bu durum vücut kompozisyon değişiklikleri ile açıklanamamıştır. Leptin ve BMR arasındaki ilişki, kronik enerji yetmezliğine maruziyet durumunda leptinin enerjinin idareli kullanılmasında rol aldığı şeklindedir. Rehabilit edilen anoreksia nervozalı hastalarda, BMR'nin kontrollerden çok farklı olmadığı, leptin konsantrasyonlarının da artarak normale yakın düzeye geldiği görülmüştür. Böylece leptinin BMR üzerindeki etkisinin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.²²

Leptin ile günlük enerji alımı arasında zıt ilişki vardır. Vücut adipositesi, enerji dengesi ve insülin direncinin serum leptin konsantrasyonunun düzenlenmesinde rol aldığı da gösterilmiştir.¹⁰

Leptin diyet indüklemeli termogenezinin düşük olduğu durumlarda oksijen tüketimini artırmıştır. 230 pmol NPY ile birlikte 60 pmol leptinin intraseroventriküler enjeksiyonu *ob/ob* farelerde NPY'nin uyardığı beslenmeyi azaltmıştır. Leptin yiyecek alımı ve metabolik hızın kontrolünü merkezi sinir sistemi içinde hızlı-başlangıçlı-hareket ile yapar.²⁴

İntraseroventriküler olarak uygulanan leptin 17 günün üzerindeki yavru farelerde oksijen tüketimini artırmıştır. Yavrular, leptin aracılı metabolik hızı artırma yeteneği kazanır ve böylece yuvadan ayrılmaları ile birlikte leptine cevap olarak vücut ısılarını devam ettirirler ancak yiyecek alımları baskılanmaz. Leptinin yiyecek alımını baskılaması ve metabolik hızı artırmaya yönelik etkileri eş zamanlı değildir. Neonatal fareler üzerindeki çalışmalar, leptinin metabolik hızı artırma yeteneğini hayatın erken döneminde kazandığını ve bu etkinin anorektik etkisinden (28 günlüklerde) bağımsız olduğunu göstermiştir.²⁵

Diğer bir çalışmada dışardan leptin uygulaması ile *ob/ob* farelerdeki O₂ tüketimi (VO₂) artmış ama kontrol grubundaki farelerde artış olmamıştır. Bununla birlikte deney grubunda gözlenen VO₂'deki artış gözönüne alındığında *ob/ob* farelerdeki leptin yetmezliğinin metabolik hızın azalmasına neden olduğu kanısına varılmıştır. Sonuçta leptin yetmezliği olan farelerin yağı, bir yakıt kaynağı olarak etkili bir şekilde kullanamadığı gösterilmiştir.²⁶

3. Leptin ve seks steroidleri arasındaki ilişki

Leptin enerji metabolizmasındaki etkisinin yanı sıra reproduktif fonksiyonlarda da görevlidir. İnfertil ve gonadotropin seviyesi düşük ob/ob farelere leptin enjekte edildiğinde, uterus ve overlerinin ağırlıkları ve overlerdeki folikül sayısı artarak fertilitenin korunması sağlanmıştır. Normal dişi farelere leptin uygulandığında ise pubertenin hızlandığı gözlenmiştir.²⁷ Ayrıca insanlarda yüksek leptin düzeyleri erken menarş ile doğru orantılıdır.²⁸ Leptinin bu etkileri temelde beyindeki ob gen reseptörü ile düzenlenmektedir. Leptin mRNA ve proteini ile ob gen reseptörü mRNA'sı periferdeki reproduktif organlardan granüloza hücrelerinde, insan preovuluar foliküllerindeki kumulus hücrelerinde, oositlerde ve embriolarında ve insan plasental trofoblast hücrelerinde gösterilmiştir.²⁹ Bu çalışmalar leptinin implantasyon ve embriyo dönemindeki rolünü açıklamaktadır.

Yağ hücrelerinden salgılanan leptinin sentezi birçok hormon kontrolü altındadır. Seks steroidlerinin leptin mekanizmasındaki rolü cinsiyetle değişen serum leptin düzeylerini açıklamaktadır. Bazı çalışmalar, östrojenin in vivo³⁰ ve in vitro³¹ olarak serum leptin düzeyini artırırken andojenlerin azalttığını göstermiştir. Fakat östrojen ve leptin arasındaki bu ilişki bütün çalışmalarda kanıtlanamamıştır.³² Premenopozal kadınlardaki bir korelasyon çalışmasında³³, serum leptini, serum östradiol seviyesi ile korele olduğu bulunmuş ($r=0.27$) fakat diğer bir çalışmada³⁴ bu ilişki gösterilememiştir. Shimizu ve ark.³⁵ ve Cella ve ark.³⁶ yaptıkları çalışmalarda plazma leptin ve östradiol düzeyleri menstrual siklus boyunca korele idi. Paolisso ve ark.³² tarafından yapılan çalışmada ise siklus boyunca plazma leptin seviyesindeki değişiklikler gıda alımındaki veya metabolizma hızındaki değişikliklerin bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca plazma progesteron düzeyleri ile korele olmasına rağmen östradiol ile korele değildi. Oofarektomi yapılmış farelere östrojen uygulanması plazma leptin düzeylerini etkilememiş ve vücut kitlesi değişmedikçe oofarektomi leptin sekresyonunu değiştirmemiştir.³⁷ Sıçanlarda oofarektomi sonrası ob (leptin) geni ekspresyonu anlamlı olarak azalmıştır.³⁸ Aynı hayvan modeli ile yapılan başka bir deneysel çalışmada³⁹ oofarektomi plazma leptin düzeyini ani olarak azaltmıştır ve sonradan östrojen uygulanması da bunu değiştirmemiştir. Bununla birlikte 1999'da yapılan bir çalışmada⁴⁰ ise sıçanlarda oofarektomi vücut kütleindeki değişikliklerden bağımsız olarak plazma leptin düzeylerini yükseltmiştir. Menorajisi olan kadınlarda bilateral oofarektomi sonrası plazma leptin seviyeleri azalmış fakat bu korelasyonun östradiol ile değil progesteron ve VKİ ile olduğu bulunmuştur.⁴¹

Matalliotakis ve ark.'nın⁴² yaptığı bir çalışmada endometriozisi olan kadınlarda danazol ve LHRH analoglarından leuprolid 3. ve 6. ayda plazma leptin seviyelerinde artmaya sebep olmuştur. Bu

çalışmadaki en büyük sorun özellikle danazol grubunda görülen kilo artışı idi. Farklı olarak Lin'in⁴³ yaptığı çalışmada normal siklusu olan kadınlara konjuge östrojen verildiğinde plazma leptin seviyelerini artmıştır. Nowicki ve ark.⁴⁴ 2002'de yaptığı çalışmada soliter uterin miyomlu, düzenli siklusu olan kadınlarda goserelin (LHRH analogu) tedavisi öncesi ve sonrasında östradiol ve leptin arasında bir ilişki bulunmamış fakat tedavi sonrası plazma testosteron ve progesteron düzeyleri azalmıştır. Dolayısıyla goserelin ile farmakolojik gonadektominin, vücut kütlelerinde değişiklik olmadığı sürece plazma leptin seviyelerini değişmediğini göstermiştir. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda plazma leptin düzeylerinde değişme gözlenmemiştir.⁴⁵ Fakat bu tür çalışmalarda östrojenin etkisini antagonize edecek olan progesteron hormonu da tedaviye eklenmiştir.

4. Leptin ve osteoporoz

Serum leptin düzeyi obezitede artar ve vücut ağırlığının azalması ile leptin konsantrasyonu belirgin düzeyde azalır.⁴⁶ Artık kanıtlanmıştır ki obezite osteoporoz için koruyucudur. Hem kemik yoğunluğu hem de leptin düzeyleri vücut ağırlığına bağlı olduğu için obez kişilerde leptin kemik yoğunluğunun sağlanmasında rol oynayabilir. Leptinin osteoblastik hücre büyümesinde ve kemik mineralizasyonunda önemli olabileceği savunulmuştur. In vitro çalışmalarla normal insan osteoblastlarının mineralizasyon döneminde ve/veya osteosite dönüşüm döneminde leptin ekspresyonu gösterilmiştir.⁴⁷ Ayrıca leptinin osteoklast jenerasyonunu inhibe ettiği ve kemik yapımına katkısı olabileceği de gösterilmiştir.⁴⁸ Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde leptin kemik büyümesini uyarmıştır.⁴⁹ Ducy ve ark.⁵⁰ ob/ob farelerde hipogonadizm ve hiperkortizolizme rağmen kemik yoğunluğunda yükseklik saptamıştır. Serebroventrikuler leptin infüzyonu bu farelerde kemik kaybına yol açmıştır ki bu leptinin kemik metabolizmasını sempatik yolla regüle edebileceğini göstermiştir. Oofarektomize ratlarda kemik metabolizmasındaki değişiklikler insan menopoz dönemindekine çok benzemektedir ve leptin verilmesi kemik turnoverinin artmasını engellemektedir.⁵¹

İnsanlarda serum leptin düzeyi ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmalar çelişkilidir. Roux ve ark.⁵² nın yaptığı çalışmada erken postmenopozal kadında tibolon ve östrojen-progesteron replasmanı öncesi ve sonrası kemik yoğunluğu, serum leptin düzeyi, osteokalsin ve Tip-I kollajenin telopeptidinin idrardan atılımı gibi kemik yapım ve yıkım belirteçlerine bakılmıştır. Tedavi öncesi serum leptin düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu doğru orantılı, osteokalsin ve Tip-I kollajen ise ters orantılı idi. Vücut kütlelerine göre ayarlandığında ise serum leptin düzeyi ve üriner Tip-I

kollajen düzeyi arasında korelasyon var iken kemik mineral yoğunluğu ile korelasyon yoktur. Sağlıklı obez olmayan postmenopozal kadınlarda leptinin kemik rezorpsiyonunda rolü olabilmektedir. HRT ve tibolonun ise kemik turnoverindeki etkileri leptin düzeylerindeki değişikliklerle açıklanamamıştır. Yamauchi ve ark.⁵³ postmenopozal kadınlarda düşük plazma leptin düzeyi ile vertebra kırığı arasında ilişki olduğunu ve bu nedenle dolaşımdaki leptinin kemik kalitesini iyileştirmede fizyolojik rolünün olduğunu savunmuştur.

Leptin ile kemik rezorpsiyonu arasındaki ilişki in vivo ve in vitro çalışmalarla araştırılmıştır. Burguera ve ark.⁵¹ ratlarda subkutan leptin uygulanmasının oofektomi sonrası oluşan kemik erimesini önlediğini ve östrojen ile leptinin birlikte verilmesi yalnızca östrojen kullanımına göre kemik turnoverini azalttığını göstermiştir. Holloway ve ark.⁴⁸ leptinin kemikte inkübe edilen insan perifer kan mononükleer hücrelerinin ve mürin dalak hücrelerinin osteoklast jenerasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Periferik leptin uygulaması, ob/ob farelerde kemik yapımını uyardığı, osteoblast farklılaşmasını artırdığı ve adipozit farklılaşmasını inhibe ettiğini, böylelikle insan kemik iliği stromal hücreleri üzerine etkisinin olduğu da gösterilmiştir.⁵⁴

5. Nöroendokrin fonksiyon modülatörü olarak leptin

Yağ dokusu, aralarında leptinin de bulunduğu peptidleri ve steroid hormonları üreten kompleks bir endokrin organdır. Postmenopozal kadında yağ dağılımı değişir ve santral obezite oluşur. Menopoz ve östrojen replasmanı serum leptin seviyelerine etki edebilir.⁵⁵ Artmış NPY aktivitesi gonadotropine aksını ve seksüel olgunlaşmayı inhibe eder ayrıca gıda kısıtlaması ve enerji azlığında direkt etki gösterir. Leptin hipotalamustan NPY salınımını etkilediği böylece reproduktif fonksiyon ve seksüel olgunlaşmada rol oynadığı düşünülmektedir. İyi beslenme koşullarında artan leptin düzeyi NPY aktivitesini baskılar. Leptin ayrıca NPY'yi inhibe edip gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini stimüle eder.⁵⁶ Glukokortikoidler ise çocuklarda ve erişkinlerde dolaşımdaki leptin düzeylerini artırır.⁵⁷

6. Uterin leiomyomlarda leptin

Uterin leiomyomlarda leptinin rolünü araştırmak amacı ile miyometriyumda, RT-PCR ve Western blot teknikleri kullanılarak, leptin geni ve leptin reseptör geni ekspresyonuna bakılmış ve bu genlerin varlığı gösterilmiştir. Fakat miyomu olmayan sağlıklı kadınlarda miyometriyumda ekspresyon gösterilememiştir. Böylece leptinin uterin leiomyomların gelişmesinde rolü olduğu savunulmuştur.⁵⁸ Başka bir çalışmada⁵⁹, uterin miyomları olan ve düzenli adet gören kadınlarda 4 ay boyunca GnRH agonistlerinden leuprorelin asetatın, serum leptin düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Bu

kadınlarda ilk GnRH tedavisinden sonra amenore oluşmuştur. Östradiol seviyesi tedavi sonrası azalmış, toplam vücut yağ kütlesi artmasına rağmen leptin seviyesi değişmemiştir. Sonuç olarak hipogonadizmin dolaşımdaki leptin düzeyine anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Leptinin uterin leiomyomlarla ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada⁶⁰ ise miyomu olan ve olmayan kadınlarda VKİ ve serum leptin düzeyleri incelenmiştir. Hem miyomu olan hem de sağlıklı kadınlarda serum leptin düzeyi ile VKİ arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca miyomlu kadınlarda, serum leptin düzeyleri, leptin/VKI oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sağlıklı kadınlarda serum leptin/VKI oranı ile VKİ arasında korelasyon saptanmıştır.⁶⁰

Sonuç

Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif ilişki bariz olarak gösterilmiştir. Leptinin metabolik hızı artırma yeteneğini hayatın erken döneminden itibaren başlamaktadır. Leptin reproduktif fonksiyonlarda da görevlidir. Normal dışı farelere leptin uygulandığında pubertenin hızlandığı gözlenmiştir. Leptin gen ekspresyonu, miyomlarda gösterilirken sağlıklı kadınların miyometriyumunda gösterilemediği için leptinin uterin miyom etyopatogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. İştahı ve enerji harcanmasını regüle eden leptin reproduktif ve nöroendokrin sistemde de önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue (abstract). Nature 1994; 372:425-432.
2. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin; its role in obesity and beyond. Diabetologia 1997; 40:1371-1379.
3. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. Nature 1997;387:206-209.
4. Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. Pediatr Endocrinol Rev 2006;3:239-48.
5. Muoio DM, Lynis Dohm G. Peripheral metabolic actions of leptin. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16:653-66.
6. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334:292-295.
7. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:670-676.
8. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). Diabetes 1996;45:695-698.
9. Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. J Clin

- Endocrinol Metab 1997; 82:1845-1851.
10. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22:1097-1104.
 11. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:244-252.
 12. Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1997; 21:255-260.
 13. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1293-1300.
 14. Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48:2-8.
 15. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin Tıp Bilimleri* 1998; 18:220-225.
 16. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity* 1996; 20:1120-1126.
 17. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:847-850.
 18. Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3211-3217.
 19. Uygun A, Kadayıfci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3584-9.
 20. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3408-3413.
 21. Rosenbaum M, Libel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:396-407.
 22. Polito A, Fabbri A, Luzzi A, et al. Basal metabolic rate in anorexia nervosa : relation to Body composition and leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1495-1502.
 23. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997; 53:286-306.
 24. Mistry AM, Swick A, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and *ob/ob* mice. *J Nutr* 1997; 127:2065-2072.
 25. Mistry AM, Swick A, Romsos DR. Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol*, 1999; 277:R742-R747.
 26. Breslow MJ, Min-Lee K, Brown DR, et al. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in *ob/ob* mice. *Am J Physiol* 1999; 276:E443-E449.
 27. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99:391-395.
 28. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3239-3245.
 29. Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H et al. Expression of Leptin Receptor in Human Endometrium and Fluctuation during the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3292-6.
 30. Ambrosius WT, Compton JA, Bowsher RR, Pratt JH. Relation of race, age, and sex hormone differences to serum leptin concentrations in children and adolescents. *Horm Res* 1998; 49:240-6.
 31. Machinal F, Dieudonne MN, Leneuve MC, et al. In vivo and in vitro ob gene expression and leptin secretion in rat adipocytes: evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. *Endocrinology* 1999; 40:1567-74.
 32. Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, et al. Lack of association between changes in plasma leptin concentration and in food intake during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:490-5.
 33. Perry HM, Morley JE, Horowitz M. Body composition and age in African-American and Caucasian women: relationship to plasma leptin levels. *Metabolism* 1997; 46:1389-405.
 34. Mills PJ, Ziegler MG, Morrison TA. Leptin is related to epinephrine levels but not reproductive hormone levels in cycling African-American and Caucasian women. *Life Sci* 1998; 63:617-23.
 35. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154:285-92.
 36. Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:174-8.
 37. Pellemounter MA, Baker MB, McCaleb M. Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? *Am J Physiol* 1999; 276:E955-63.
 38. Yoneda N, Saito S, Kimura M, et al. The influence of ovariectomy on ob gene expression in rats. *Horm Metab Res* 1998; 30:263-5.
 39. Chu S-C, Chou Y-C, Liu J-Y, et al. Fluctuation of serum leptin level in rats after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. *Life Sci* 1999; 64:2299-306.
 40. Pinilla L, Seoane LM, Gonzales L, et al. Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:468-73.
 41. Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E, et al. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14:913-8.
 42. Matalliotakis IM, Koumantaki YG, Neonaki MA, et al. Increase in serum leptin concentration among women with endometriosis during danazol and leuprolide depot treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:58-62.
 43. Lin KC. Increase of leptin levels following exogenous administration of estrogen in women with normal menstruation. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 2000; 16:13-9.
 44. Nowicki M, Adamkiewicz G, Bryc W, Kokot F. The influence of luteinizing hormone-releasing hormone analog on serum leptin and body composition in women with solitary uterine myoma. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:340-4.
 45. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training but not hormone replacement therapy in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3980-5.
 46. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normalweight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;

- 334:292-5.
47. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001;16:1426-33.
 48. Holloway WR, Collier F, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; 17:200-9.
 49. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73-8.
 50. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
 51. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142:3546-53.
 52. Roux C, Arabi A, Porcher R, Garneroc P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone* 2003;33:847-852.
 53. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:341-7.
 54. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-8.
 55. Fajardo ME, Malacara JM, Martínez-Rodríguez HG, Barrera-Saldaña HA. Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. 2004; *Steroids* 2004;69:425-30.
 56. Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, et al. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:121-7.
 57. Larson H, Ahren B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4428-32.
 58. Markowska A, Rucinski M, Drews K, Malendowicz LK. Further studies on leptin and leptin receptor expression in myometrium and uterine myomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:517-25.
 59. Douchi T, Kuwahata T, Yoshimitsu N, et al. Changes in serum leptin levels during GnRH agonist therapy. *Endocr J* 2003; 50:355-9.
 60. Chan TF, Su JH, Chung YF, et al. Decreased serum leptin levels in women with uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:173-6.
 61. Ergün A. Leptin (Ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999;19:130-136.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd.Doç.Dr. Sefa GÜLTÜRK
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji
Anabilim Dalı, SİVAS

Tel : 0.346.2191300
E-Posta : sgulturk@yahoo.com