



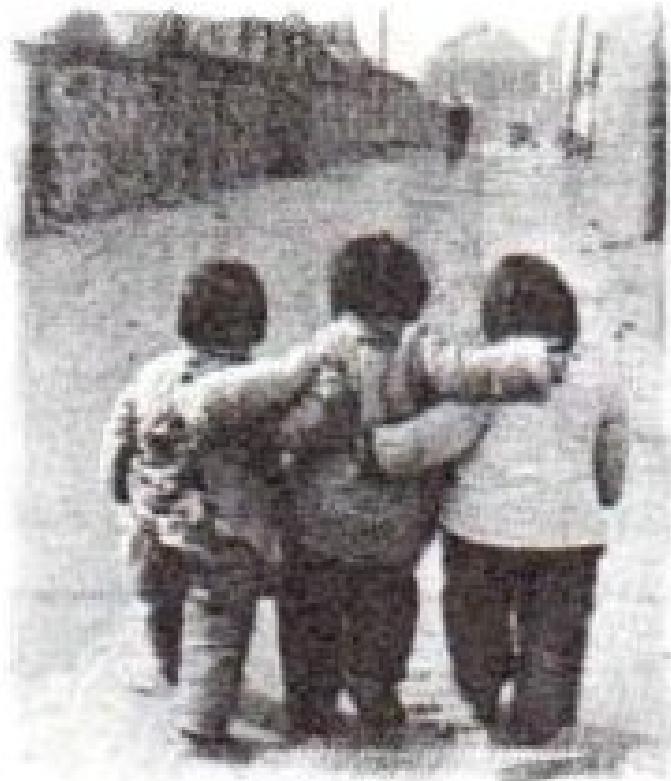
LEPTİN VE KLİNİK KULLANIMI

Doç.Dr. Mustafa ALTINIŞIK
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Biyokimya AD
AYDIN 2005



Dostluk,
"Geleceğini biliyordum" cümlesindedir...

www.incikutusu.com



Dostluk,
Omuzunuzda bir eldir.

www.incikutusu.com



10 Kasım 2001 Google

Web

leptin için yaklaşık **593.000** sonuçtan

Paylaşacaklarımız

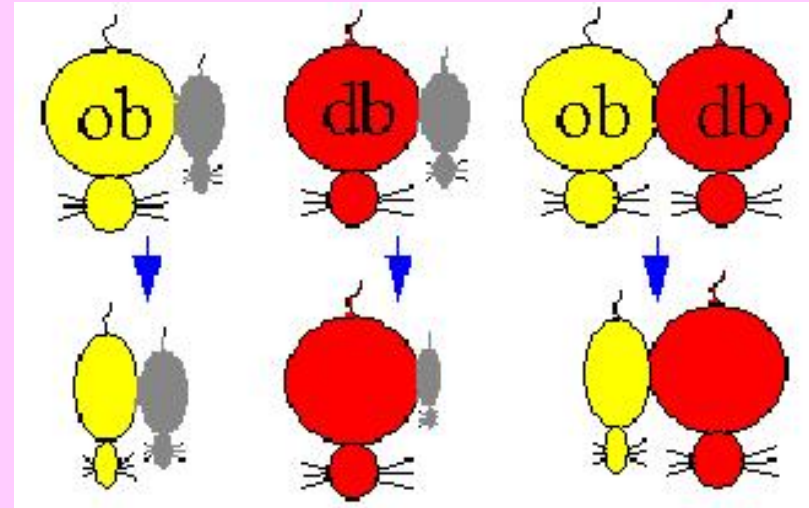
- Leptinin keşfi
- Leptinin doğası
- Leptin reseptörleri
- Leptinin etki mekanizması
- Leptinin fonksiyonları
- Leptin çalışmaları

Leptinin Keşfi

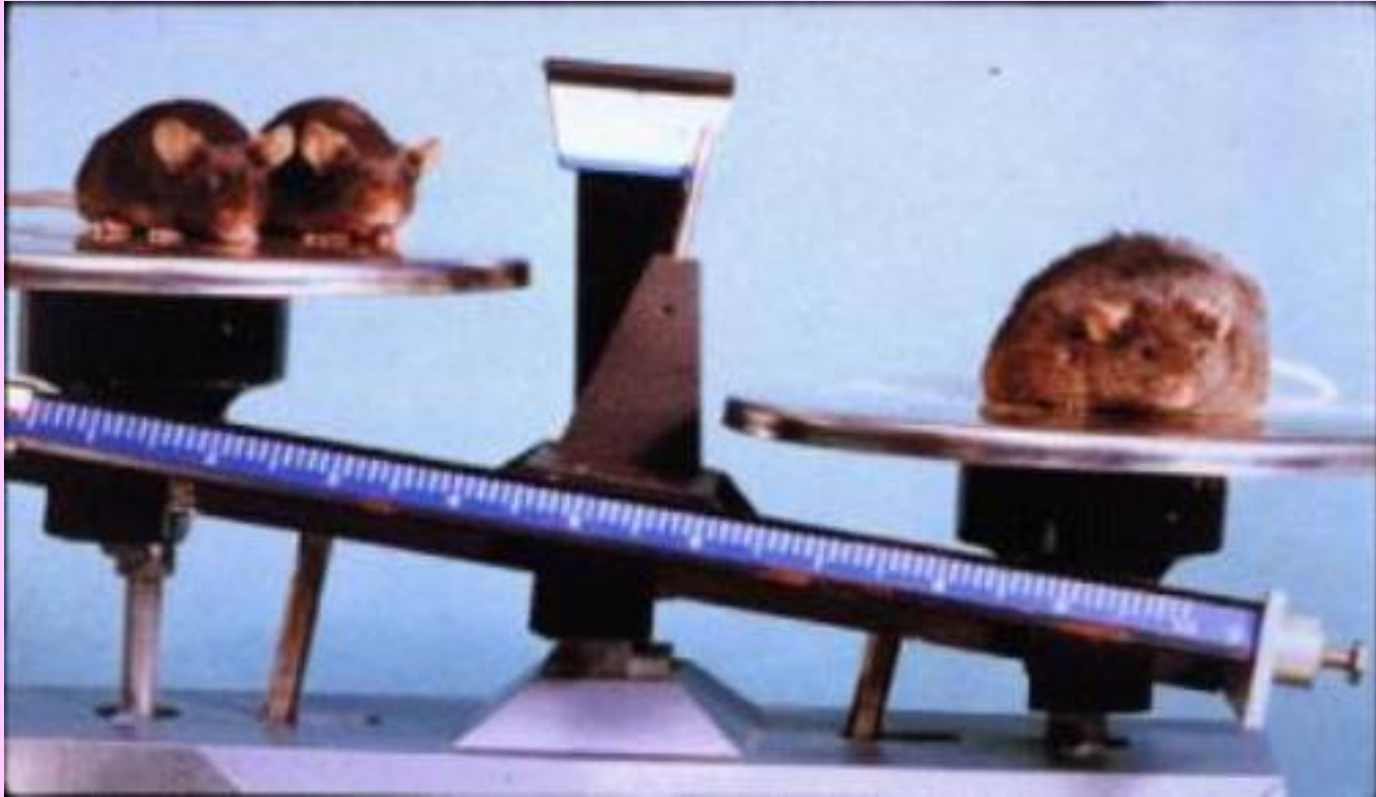
1950'lerin sonlarında, aşırı yiyen ve az enerji tüketen obez farelerde genetik defekt tanımlandı. Gene ob ve mutasyonlu obez farelere ob/ob dendi.



Sonraki yıllarda obez ob/ob ve obez db/db farelerle yapılan parabiyoetik hayvan deneyleri, ob/ob farelerde eksik ve db/db farelerde etkili olmayan bir doygunluk faktörünü akla getirdi.



1994 yılında, Zhang ve arkadaşları tarafından, ob/ob mutant obez farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak leptin keşfedildi.



Nature, 1994; 372: 425-32

Leptinin keşfi, klinikte üç önemli gelişmeyi sağlamıştır:

1. Adipoz dokunun bir endokrin organ olarak incelenmesi.
2. Kemiricilerde ve insanlarda obezitenin monogenik formunun keşfi.
3. Leptin gen mutasyonlu ve lipodistrofili hastaların tedavisi.

Günümüzde adipoz dokudan salgılanan ve hormon etkisi gösteren, adipokinler olarak adlandırılan birçok madde bilinmektedir.

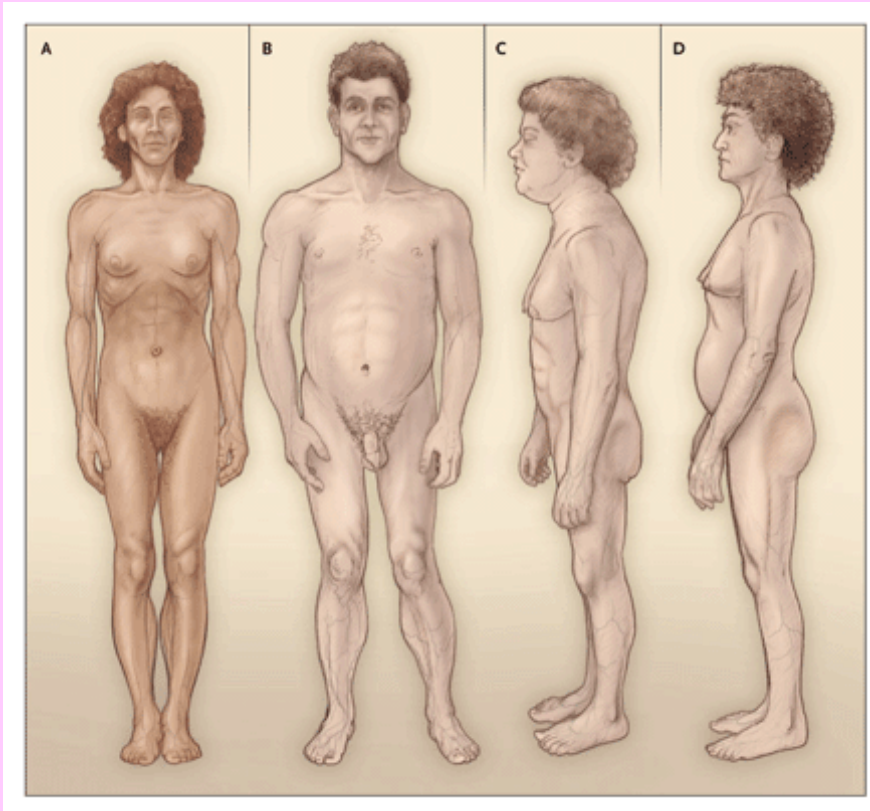
- ◆ **Leptin**
- ◆ **Adipsin**
- ◆ **ASP**
(Açılasyon stimule edici protein)
- ◆ **TNF- α**
- ◆ **Plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)**
- ◆ **IL-6**
- ◆ **Lipotransin**
- ◆ **Fosfolipid transfer protein**

- ◆ **Serbest yağ asidi**
- ◆ **Prostoglandin**
- ◆ **Monobutirin**
- ◆ **Anjiotensinojen**
- ◆ **Lipoprotein lipaz**
- ◆ **Laktat**
- ◆ **Resistin**
- ◆ **Adiponektin**

Obezite, batı ülkelerinde önemli bir halk sağlığı problemidir, nedeni ve tedavisi ile ilgili çalışmalar hep güncel olmuştur.



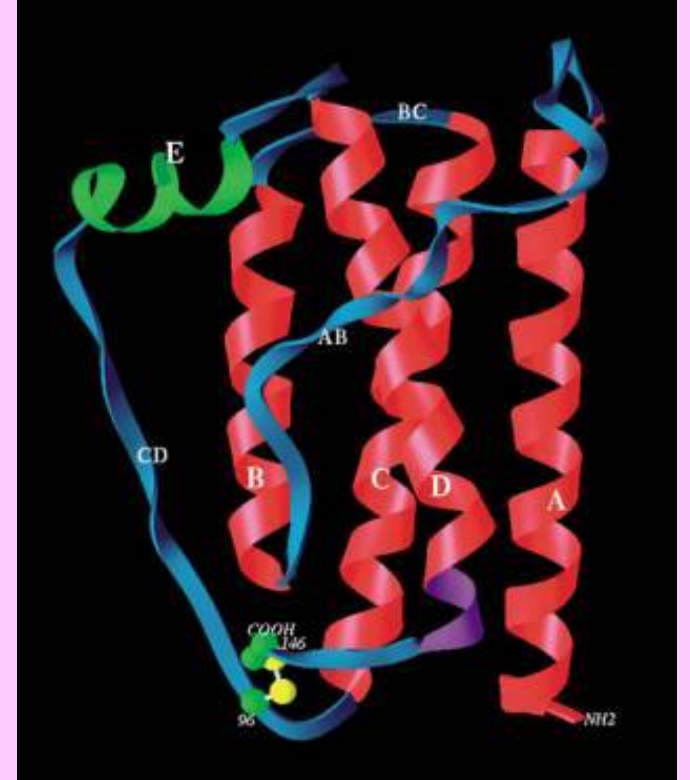
Lipodistrofiler, yağ doku depolarınının kısmi veya genel kaybı ile karakterize bozukluklardır. Lipodistrofili hastalarda leptin seviyesi düşük bulunmuştur ve replasman tedavisi ile ilgili çalışmalarda gelişmeler bildirilmektedir.



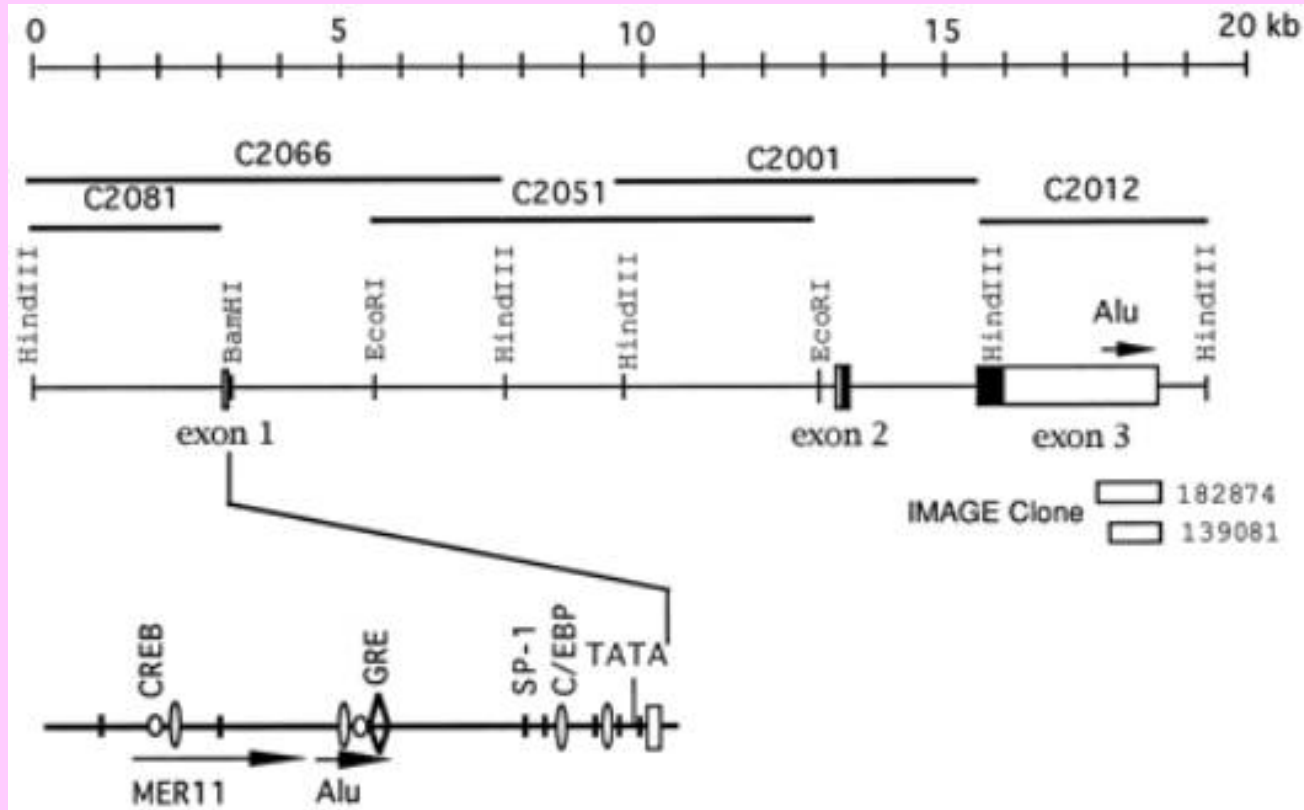
N Engl J Med, 2004;
350 (12): 1220-1234

Leptinin Doğası

Leptin, 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur, molekül ağırlığı 16 kDa'dur. Yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterir. Biyolojik aktiviteden N-terminal bölgesi sorumludur.

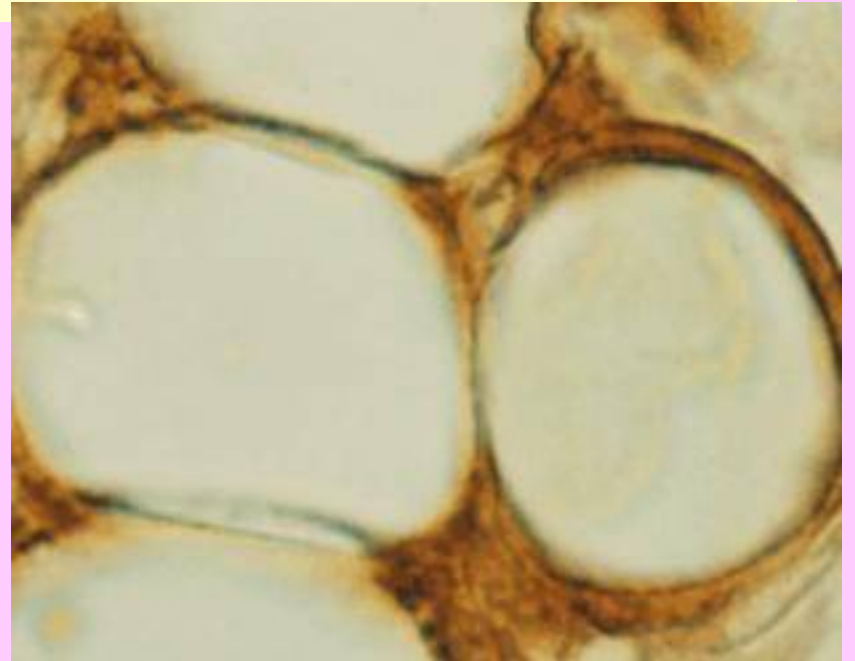


Leptin, OB geni tarafından kodlanır. OB geni, sıçanlarda 6 no'lu kromozomda, insanlarda 7.kromozomun uzun kolundadır (7q31 bölgesinde).



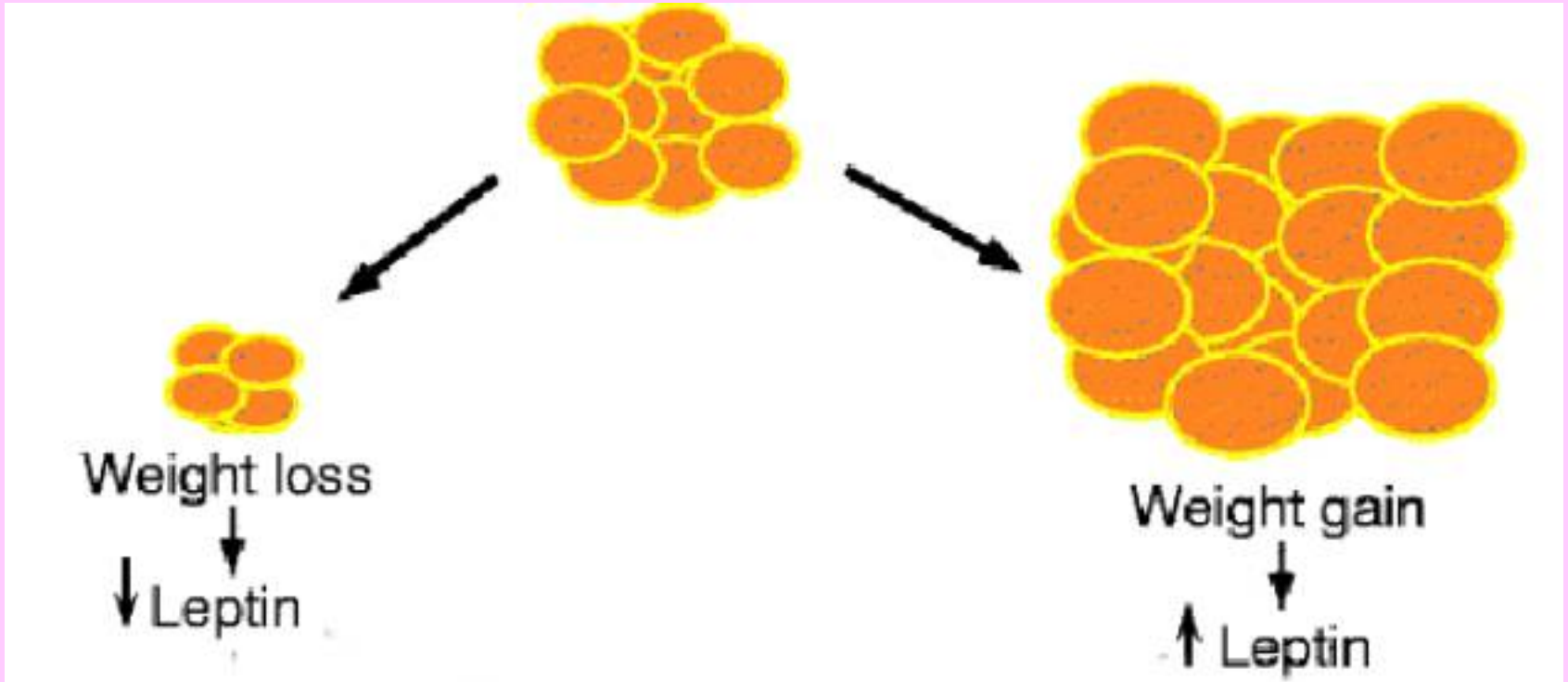
J Biol Chem, 1996; 271 (8): 3971-3974

Leptin, başlıca adipositlerde sentezlenir. Plasentada ve midenin epitel hücrelerinde, iskelet kası, hipofiz ve meme bezinde de sentezlenir. Plazmada serbest ve solubl reseptör proteine bağlı olarak bulunur. Leptinin atılımı başlıca böbrekler yoluyla olur.



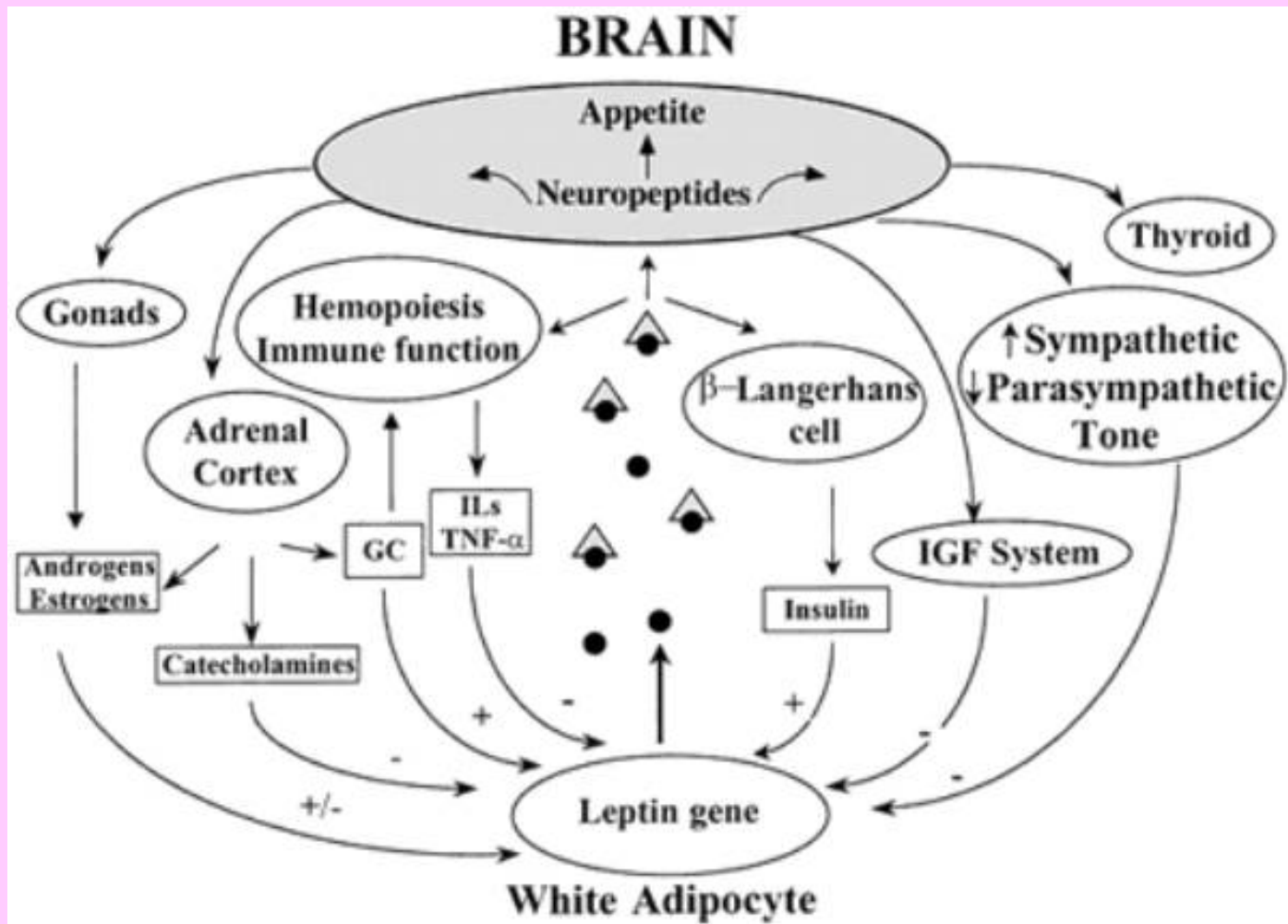
Am J Clin Nutr, 1999; 69: 18-21

Fizyolojik şartlarda adipositlerde eksprese edilen leptinin miktarı, hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir.



Nature, 1998; 395: 763-770

Leptin salınımı sirkadiyen ritim gösterir ve çeşitli faktörlerle düzenlenir.



Ann Intern Med, 1999; 130 (8): 671-680

-Adipoz dokuda leptin sekresyonunu,

Aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamator sitokinler (TNF- α , IL-1) arttırır.

Açlık, soğuk, β -adrenerjik agonist, testosteron azaltır.

-İskelet kasında leptin sekresyonunu,

Glukoz, glukozamin, lipidler arttırır.

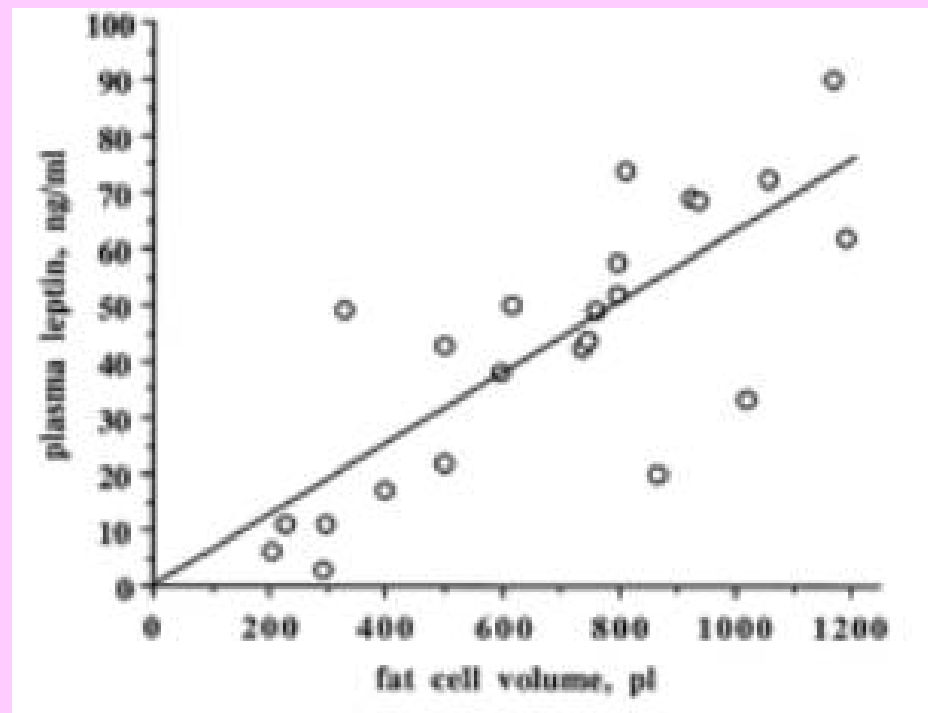
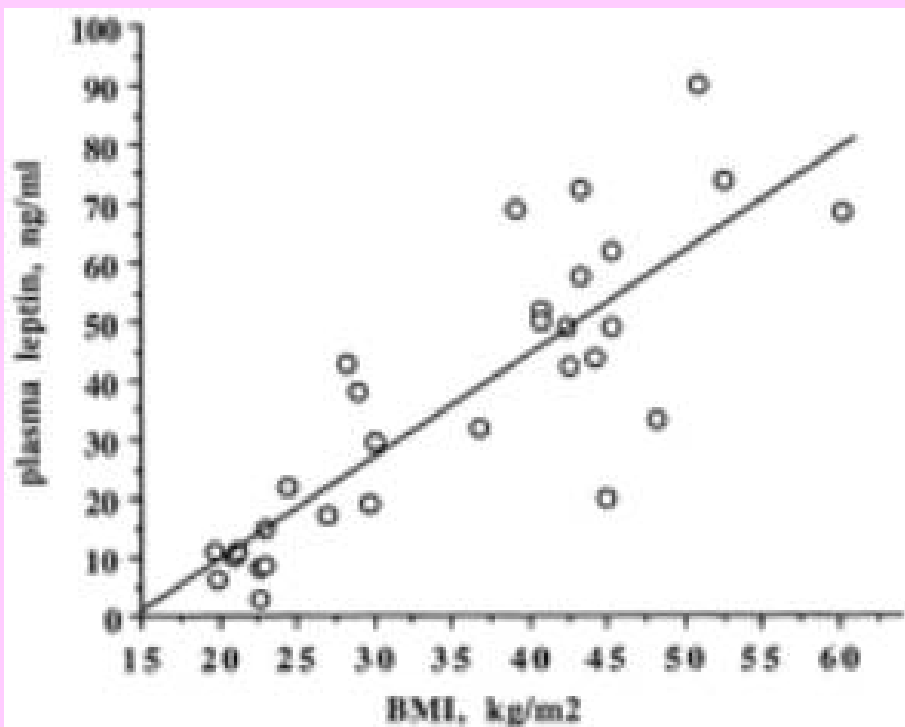
-Plasentada leptin sekresyonunu,

İnsülin, glukokortikoidler, hipoksi arttırır.

-Midede leptin sekresyonunu,

Beslenme, kolesistokinin arttırır.

Plazma leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi (BMI) ve yağ hücre volümü arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunmuştur.



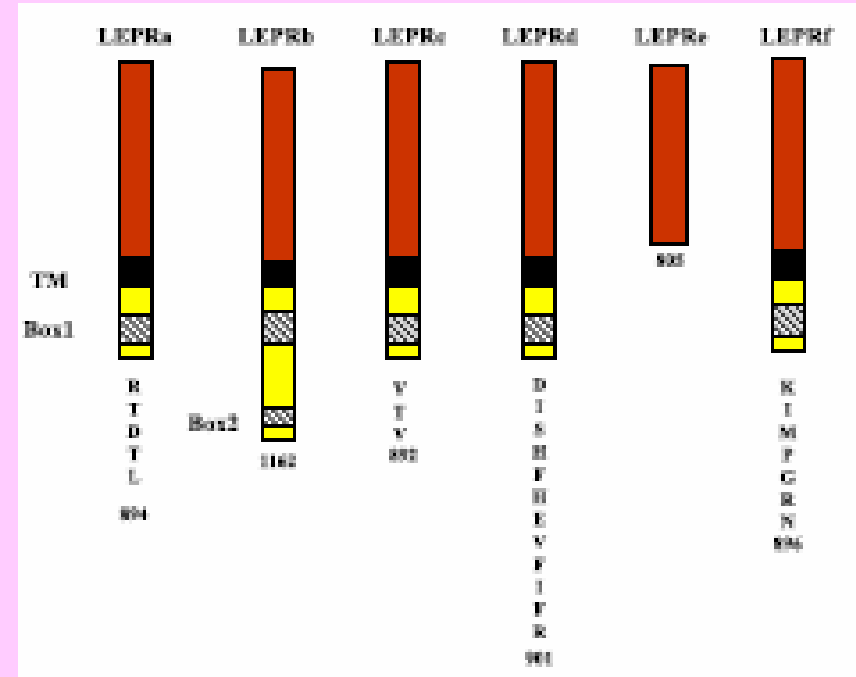
J Clin Invest, 1997; 99 (10): 2398-2404

Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörü, 1996 yılında, leptine rezistans olduğu gösterilen db/db farelerde db gen ürünü olarak keşfedilmiştir.

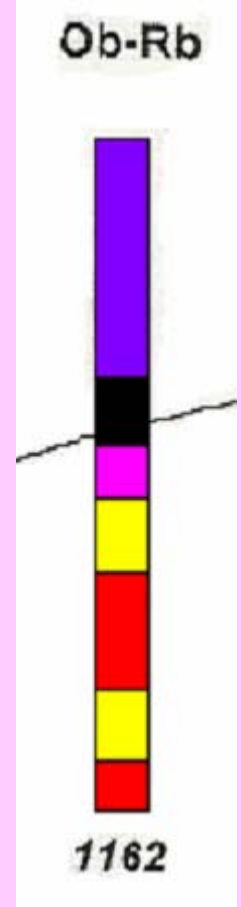
Yapısı sınıf I sitokin reseptörleri gibidir.

Leptin reseptörleri, farelerde 4.kromozomda bulunan DB geni tarafından kodlanır.

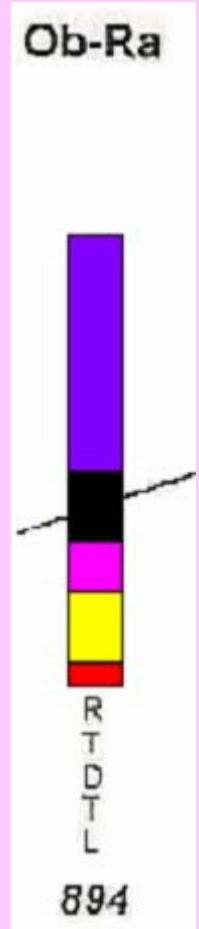


Physiology & Behavior,
2004; 81: 223-241

OB-Rb (uzun form) reseptörler, sinyal iletme kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta; az miktarda akciğer, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, ince barsaklar, overler, testisler, hematopoietik hücreler, yağ doku ve daha birçok hücre ve dokuda bulunur.



OB-Ra (kısa form) reseptörlerinin sinyal iletiminde rolleri çok azdır. Bunlar, başlıca böbrek, akciğer, beyin kapillerleri ve pleksus koroideusta bulunurlar. Olasılıkla leptinin merkezi sinir sistemine transportunda rol oynarlar.



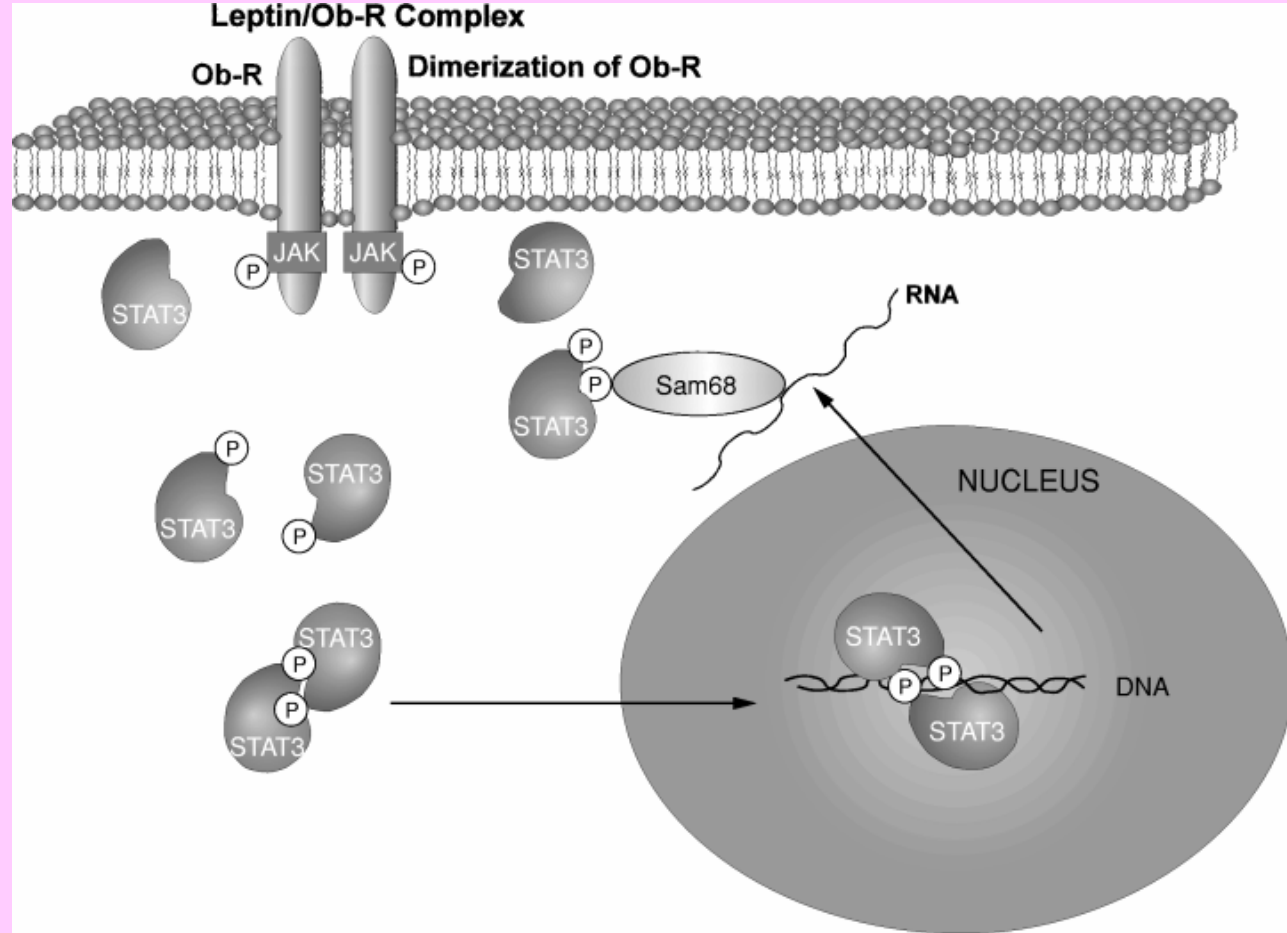
Ann Clin Biochem 2000; 37: 244-252

db geninde mutasyon olan db/db fareler ve Zucker fa/fa ratları da mutant ob/ob fareler gibi obezdirler. Bunlarda leptin reseptör yetmezliği ve buna bağlı olarak leptin rezistansı vardır.

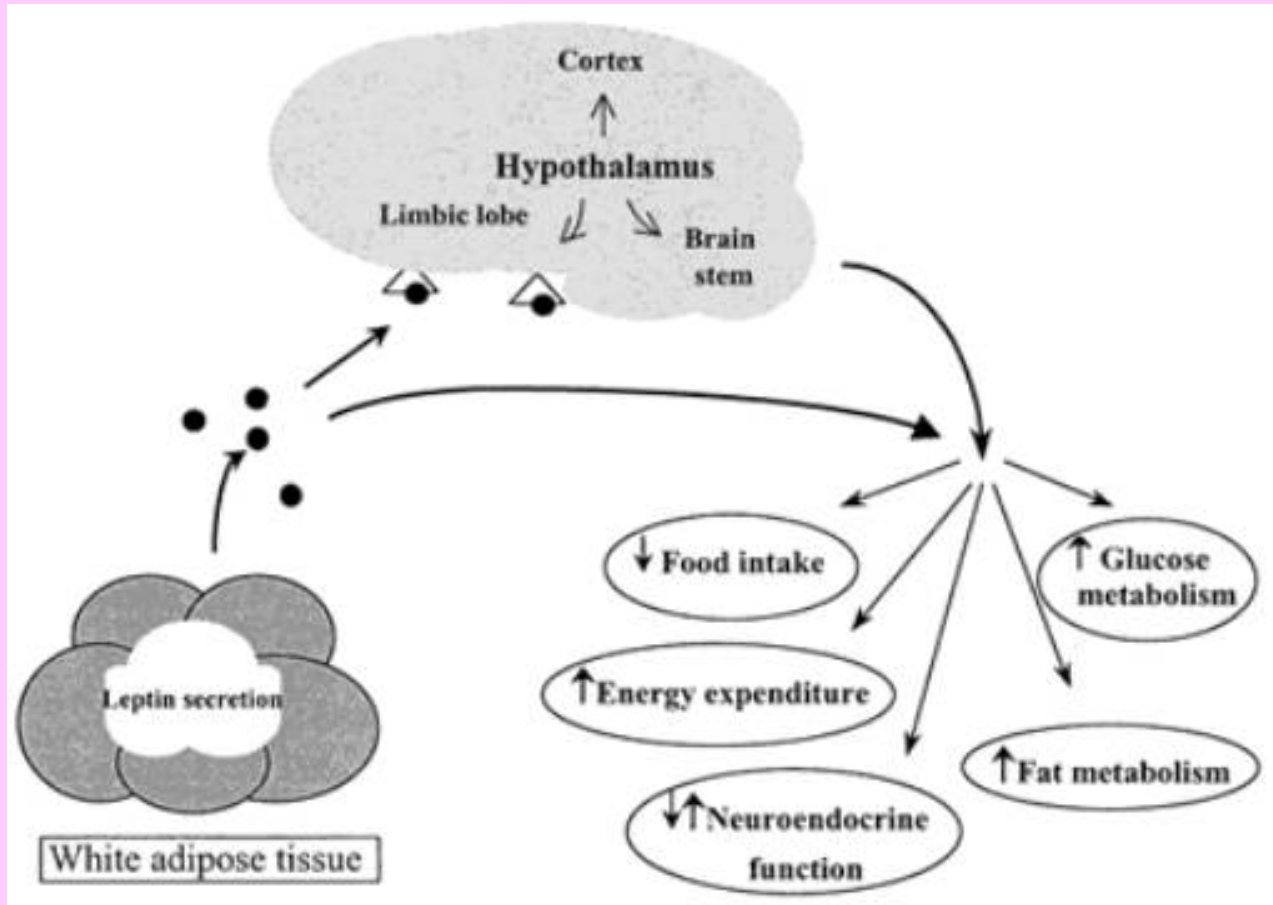


Leptinin Etki Mekanizması

Leptinin reseptörüne bağlanması, JAK-STAT kaskatının başlamasına neden olur.

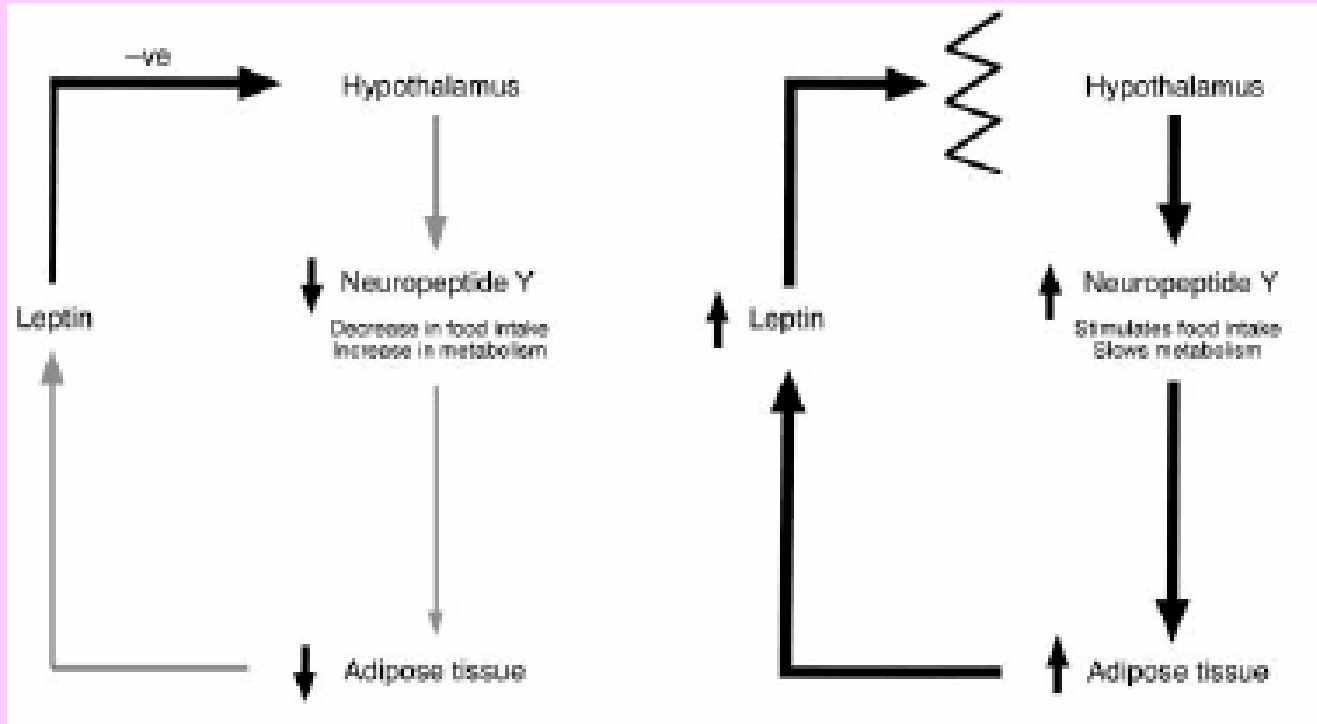


Leptin etkilerinin çoğu hipotalamustaki reseptörlerine bağlanma sonucu ortaya çıkar ancak periferik etkileri de vardır.

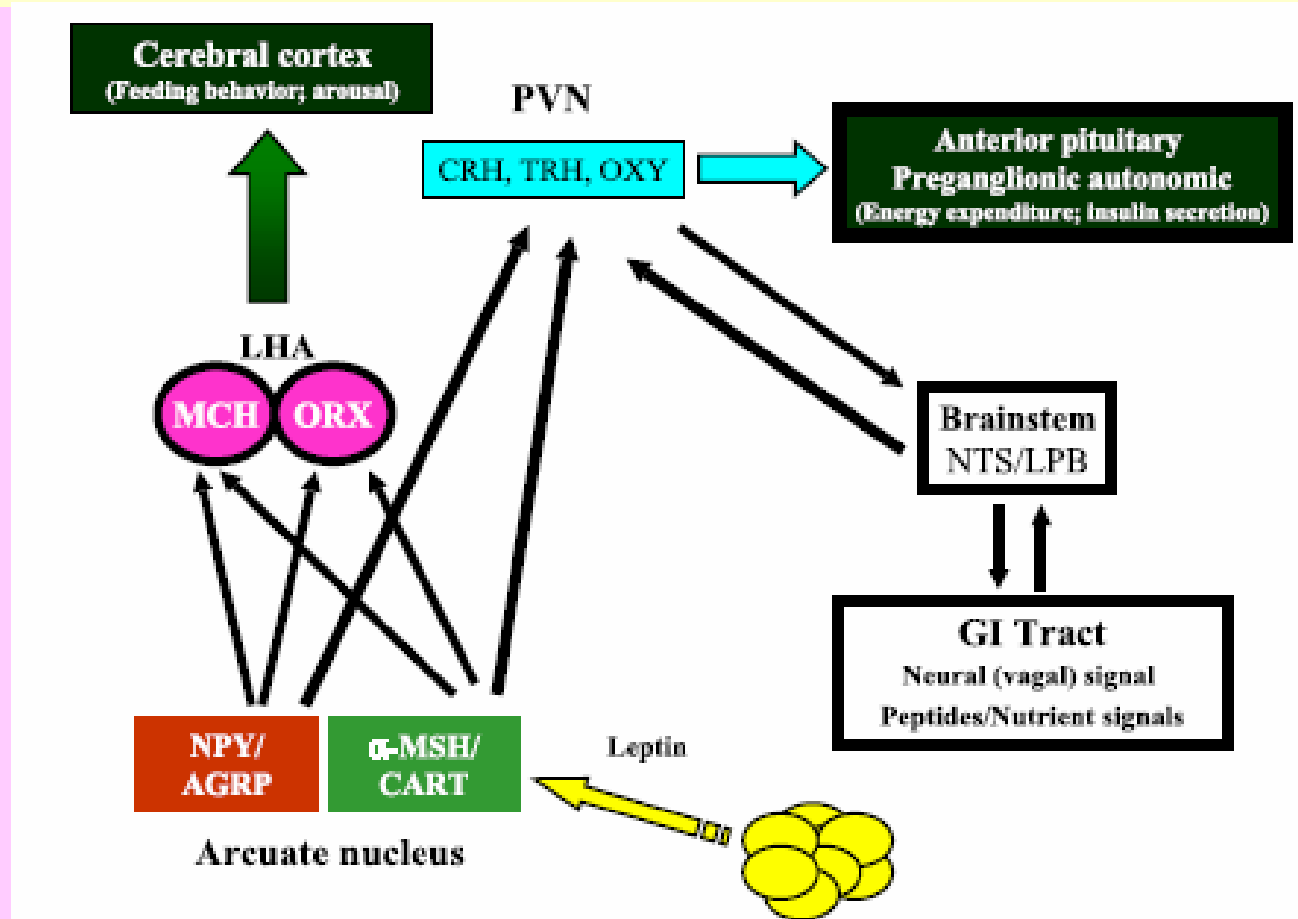


Ann Intern Med, 1999; 130 (8): 671-680

Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptit Y'nin (NPY) arkuat nükleus'tan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektedir.

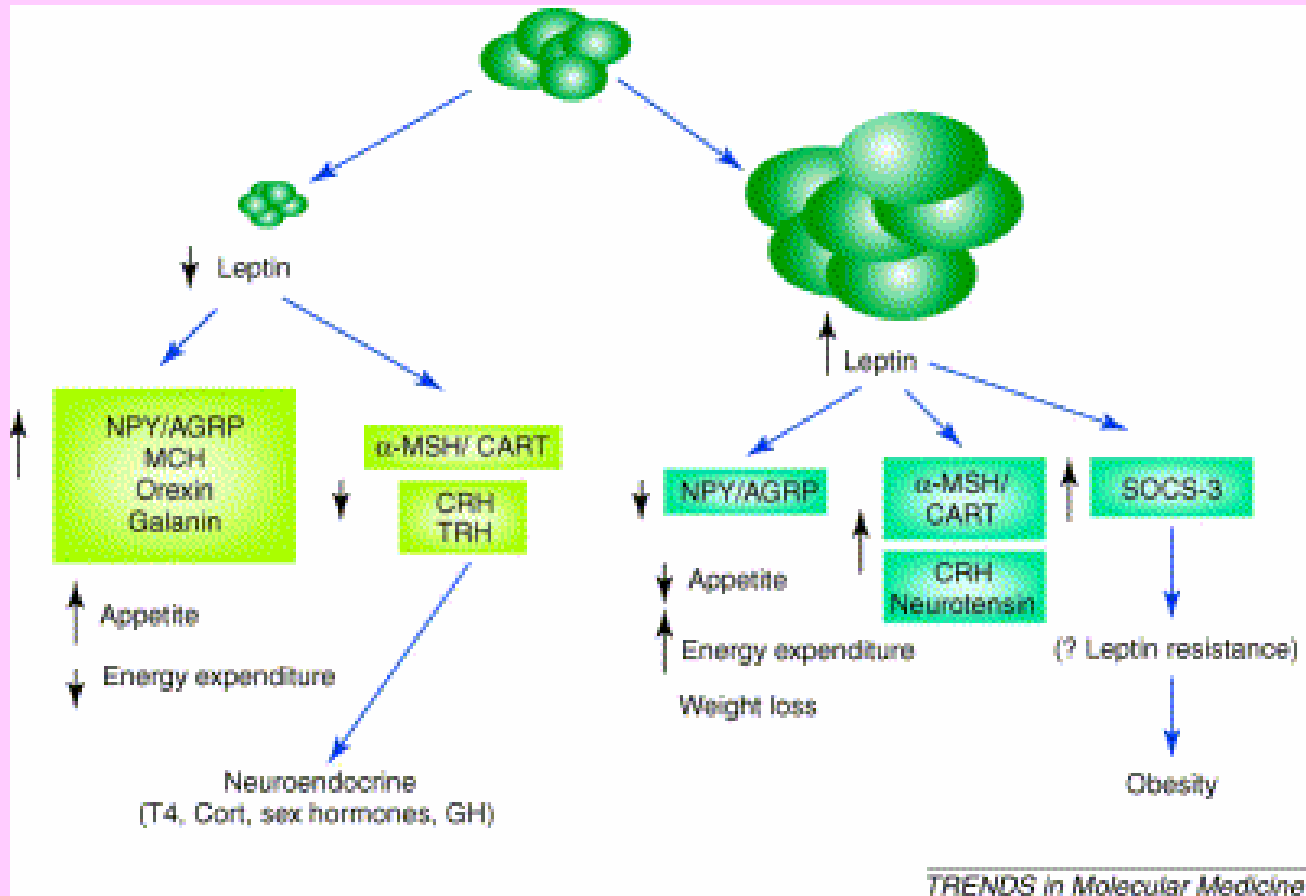


Leptin, arkuat nükleusta NPY/AGRP nöronlarını inhibe eder ve α -MSH/CART nöronlarını uyarır. Arkuat nükleus nöronları leptin sinyallerini LHA ve PVN'a iletirken koordinasyon da sağlanır.



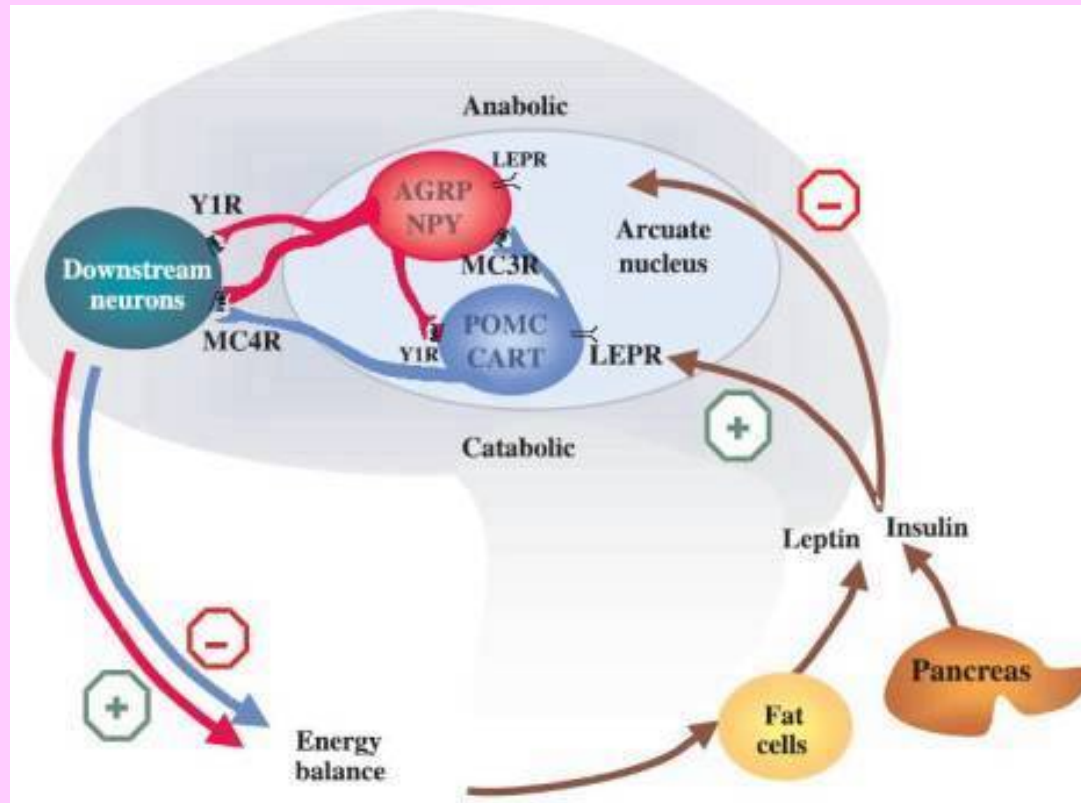
Physiology & Behavior, 2004; 81: 223-241

Düşük leptin düzeyi ve yüksek leptin düzeyi çeşitli mediyatörler üzerinden farklı sonuçlara yol açmaktadır.



Trends in Mol Med, 2001; 7 (5): 205-213

Leptin, beyinde kilo alınma neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alınma engel olur.

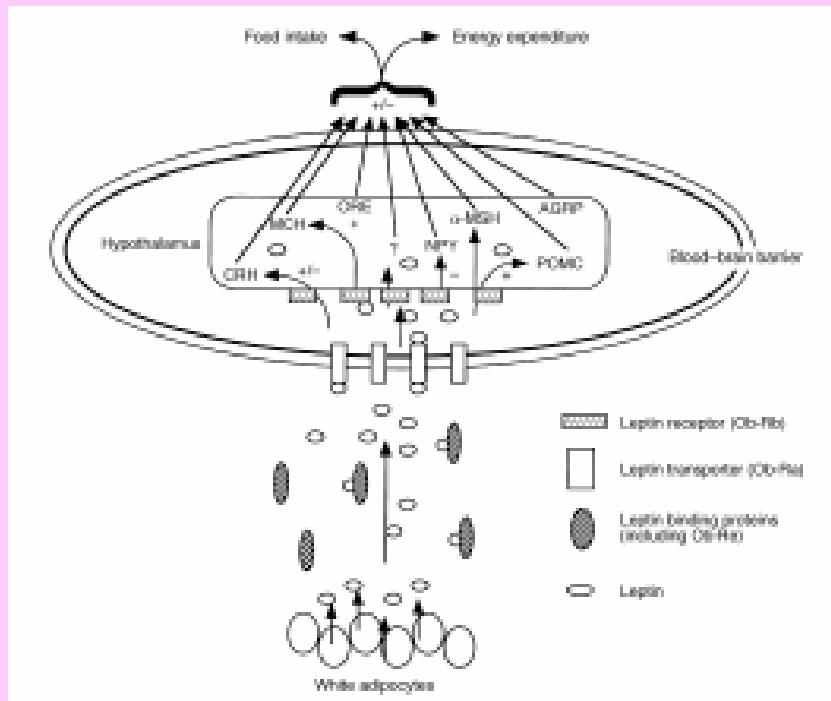


Leptinin Fonksiyonları

Hem ob/ob fareler hem db/db farelerin obez olmalarının yanında anormal üreme fonksiyonu, hormonal dengesizlik, hematopoietik ve immün sistem değişiklikleri göstermeleri, leptinin pek çok fonksiyonu olduğunu akla getirmiştir.

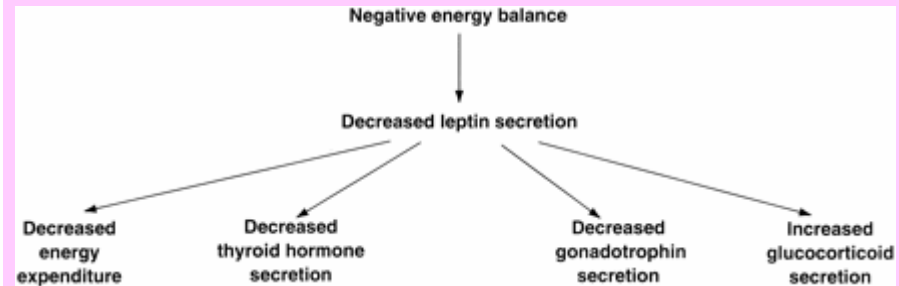
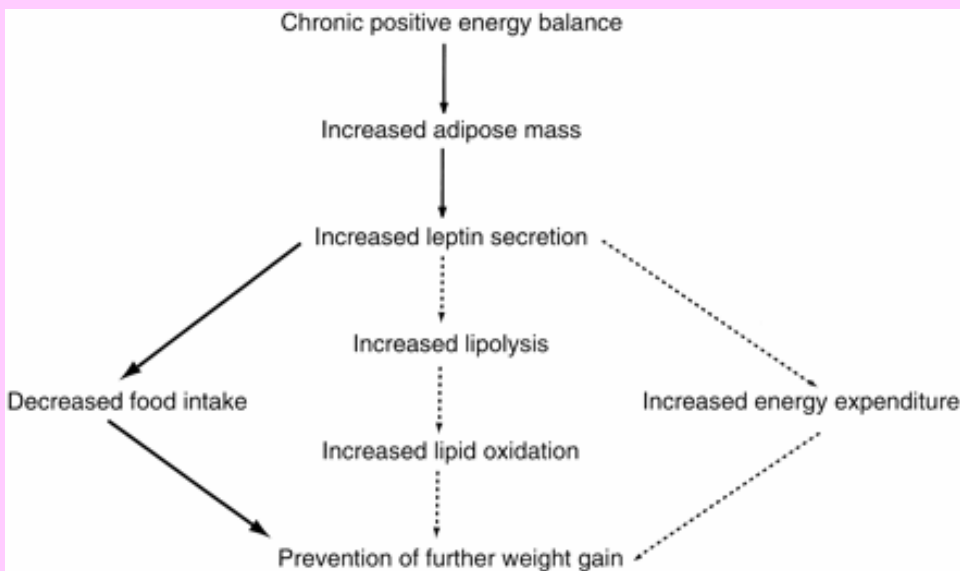
Anjiogenez, yara iyileşmesi, kan basıncının düzenlenmesi üzerine leptinin periferik etkileri olduğunu destekleyen bilimsel kanıtlar ileri sürülmüştür.

Leptinin en iyi bilinen fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir.



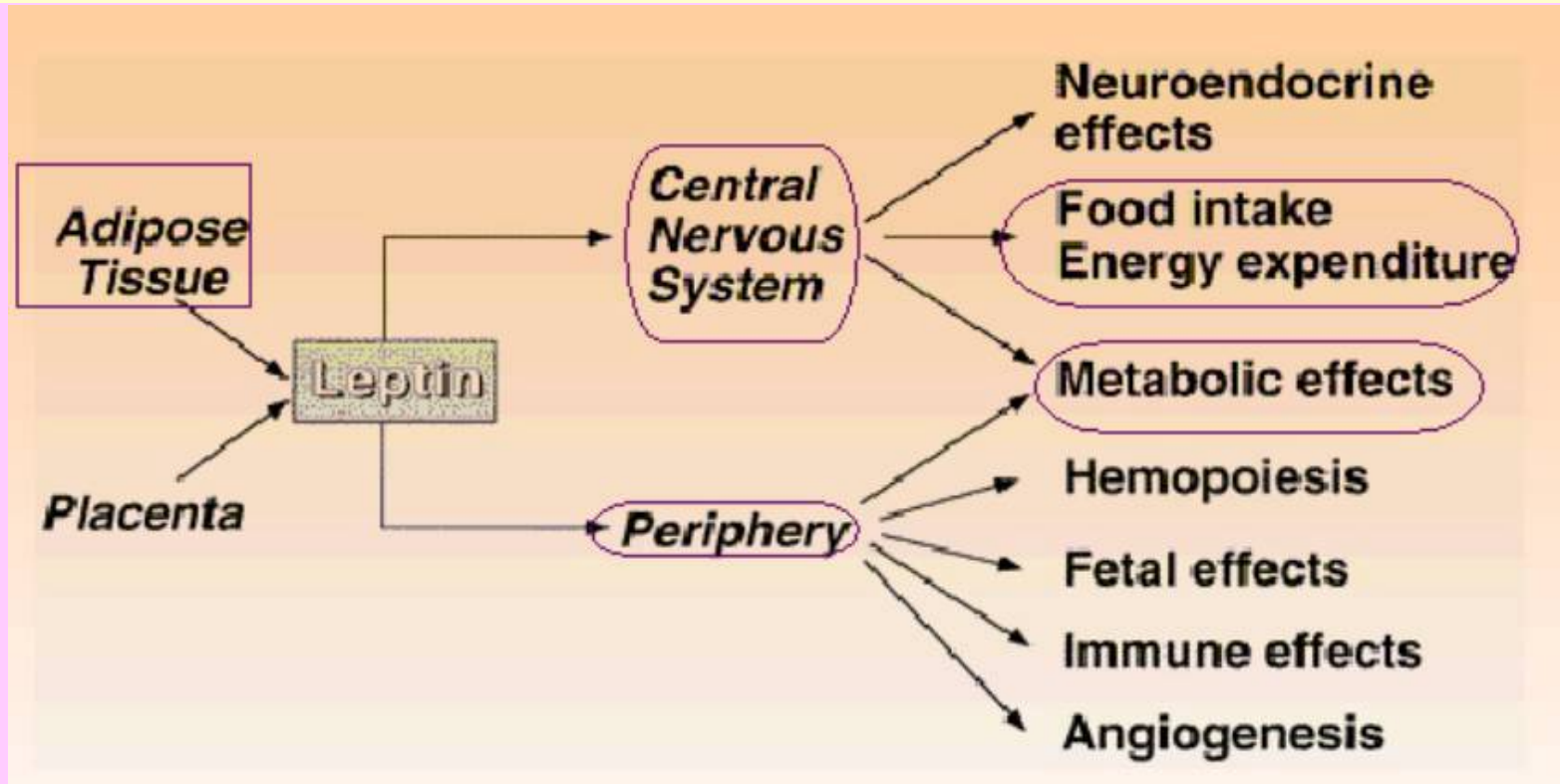
Science, 1995; 269: 540-543

Kronik pozitif enerji dengesinde (gıda alımı > enerji harcanması) artmış leptin sekresyonunun etkileri, negatif enerji dengesinde (enerji harcanması > gıda alımı) azalmış leptin sekresyonunun etkileri gözlenir.



Physiological Reviews, 1999; 79 (2): 451-480

Günümüzde, leptinin özellikle adipoz dokudan olmak üzere çeşitli dokulardan salgılandığı, santral ve periferik pek çok etkileri olduğu bilinmektedir.



Leptin ve Obezite



Obezitenin biyokimyasal temeli, beslenmenin kontrolü, enerji dengesi ve adipogeneze dayanır.

Besin alımı çeşitli peptitlerle düzenlenmektedir. Bazı peptitler gıda alımını (iştahı) artırır, bazıları ise azaltır.

Increase

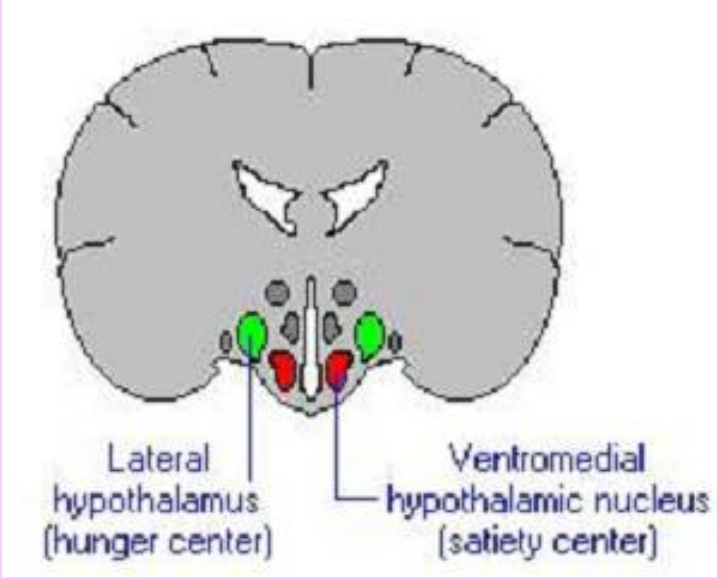
- **Norepinephrine (dose dep)**
- Dynorphin
- beta-Endorphin
- Galanin
- GHRH, MCH
- Neuropep Y (**inhibit LH**)
- Agouti Related Protein
- Ghrelin (block leptin)
- **Endocannabinoids**
- **Orexins (Arousal)**

• Decrease

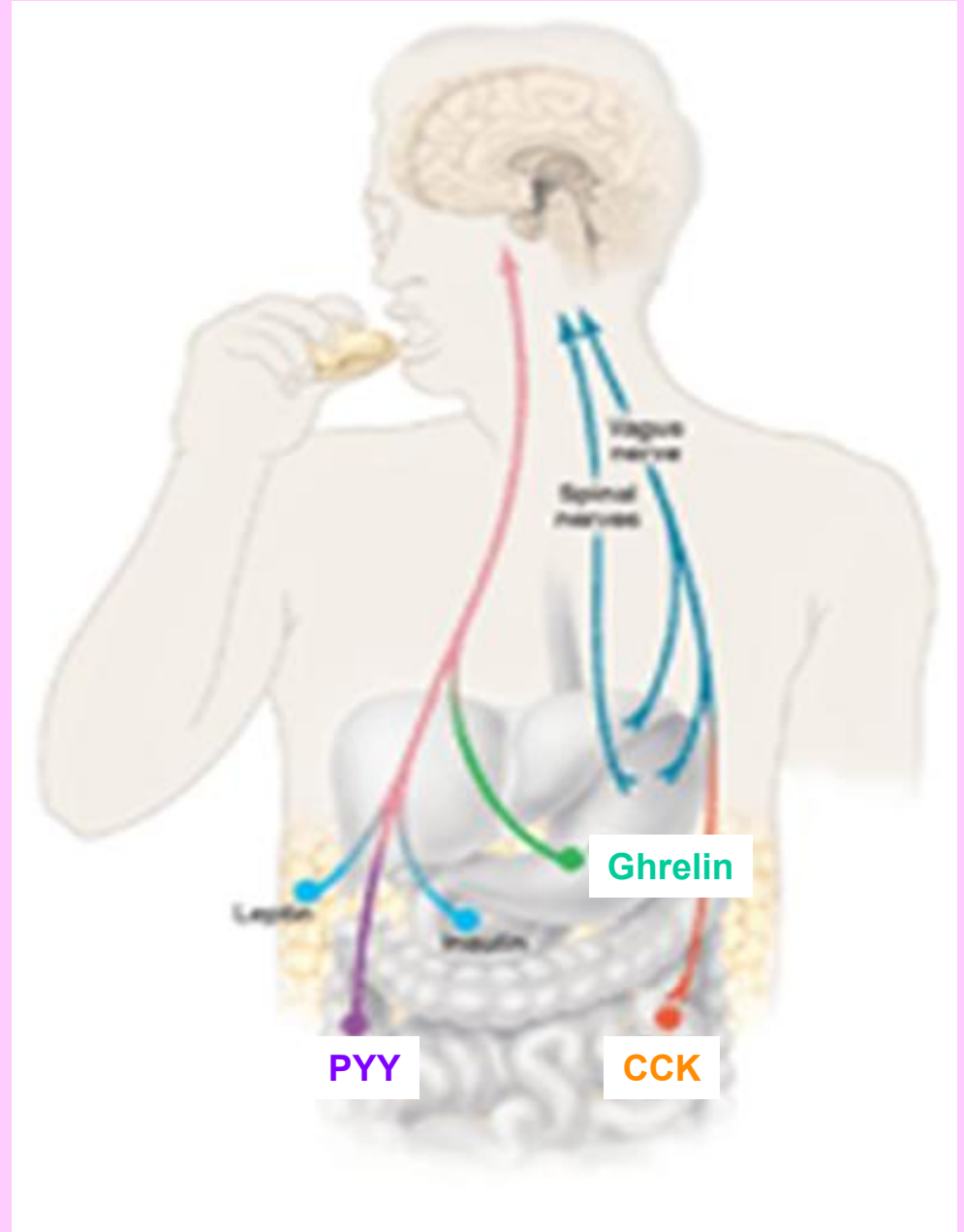
- **Serotonin, Dopamine**
- Leptin
- CCK
- CRH, α -MSH
- Glucagon
- Insulin
- Vasopressin
- CART Cocaine-/Amphet Regulated Transcript
- IL-1, IL-6, TNF α , ciliary neutrophic factor

Yemenin kısa süreli hormonal düzenlenmesinde ghrelin ile kolesistokinin; uzun süreli hormonal düzenlenmesinde insülin, leptin ve PYY rol oynar.

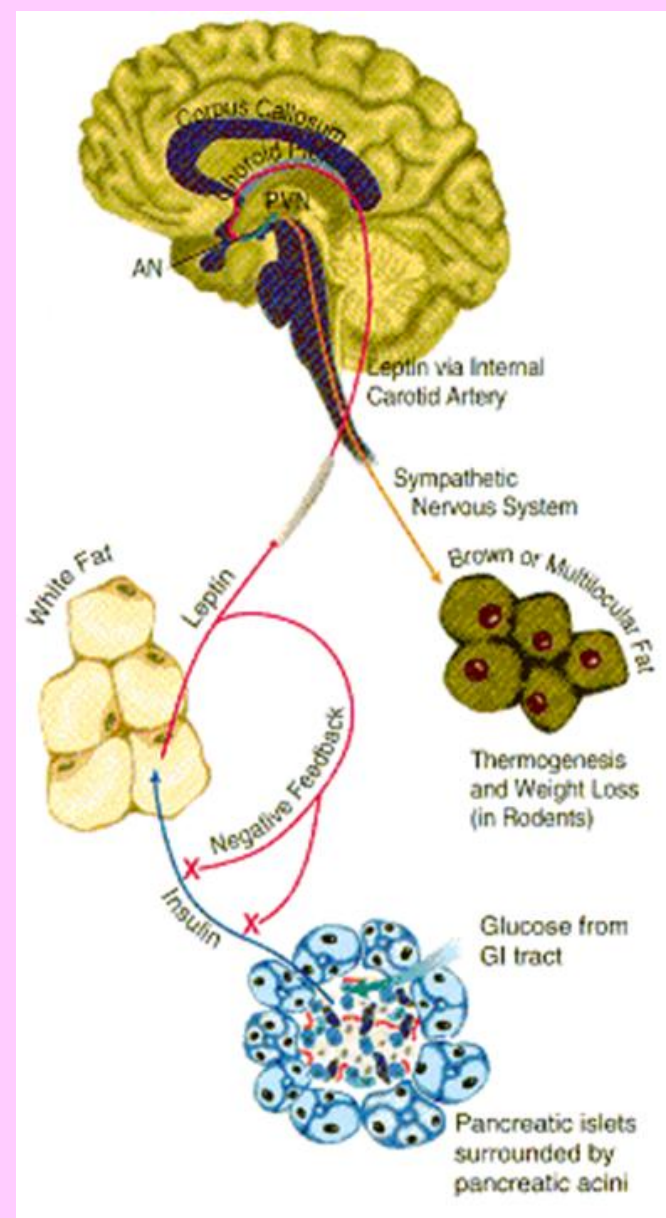




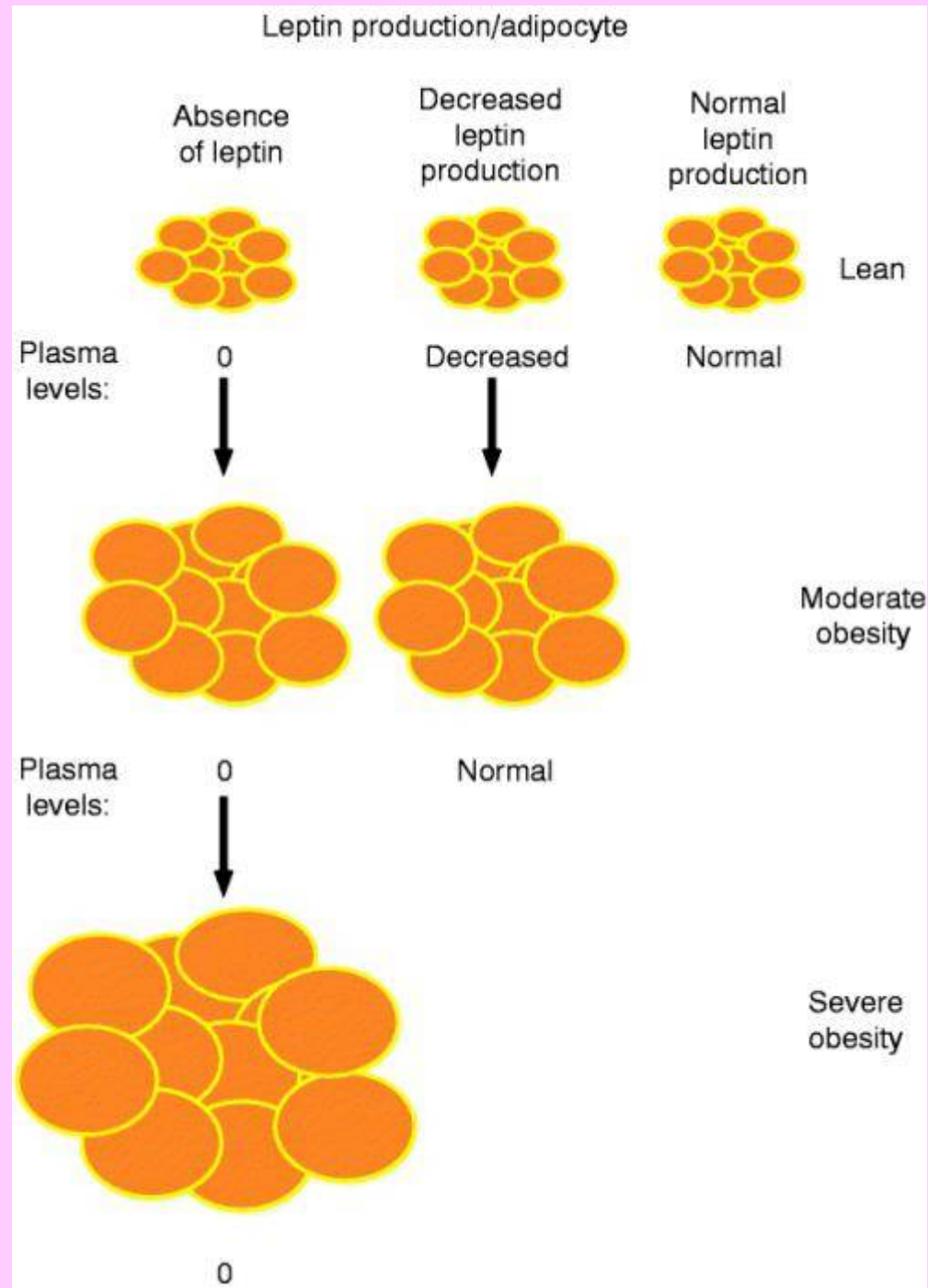
Açlık hissinde ghrelin; tokluk hissinde CCK ve PYY'nin rolü önemlidir.



Leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde insülin ile birlikte önemli rol oynar.



Adipositlerde leptin üretiminde azalma obezite gelişmesine yol açar.



Nature, 1998; 395: 763-770

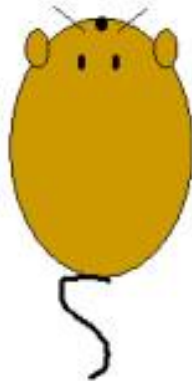
İnsanlarda konjenital leptin eksikliğinin obeziteye neden olduğu 1997 yılından beri bilinmektedir.

1997 yılında, Pakistan'lı bir ailenin iki çocuğunda, erken başlayan obezite, hiperfaji, hiperinsülinemi, hipotermi, ileri kemik yaşı ve konjenital leptin eksikliği saptanmıştır.

Nature, 1997; 387: 903-908

Obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündüren bulgular vardır ve leptin rezistansı sıklıkla insülin rezistansı ile birlikte.

Ob/ob mice



- obese
- hyperphagic
- ↓ body temperature
- insulin resistant
- hyperglycemic
- infertile

lacks leptin

db/db mice



- obese
- hyperphagic
- low body temp.
- hyperglycemic - low insulin
- diabetic
- infertile

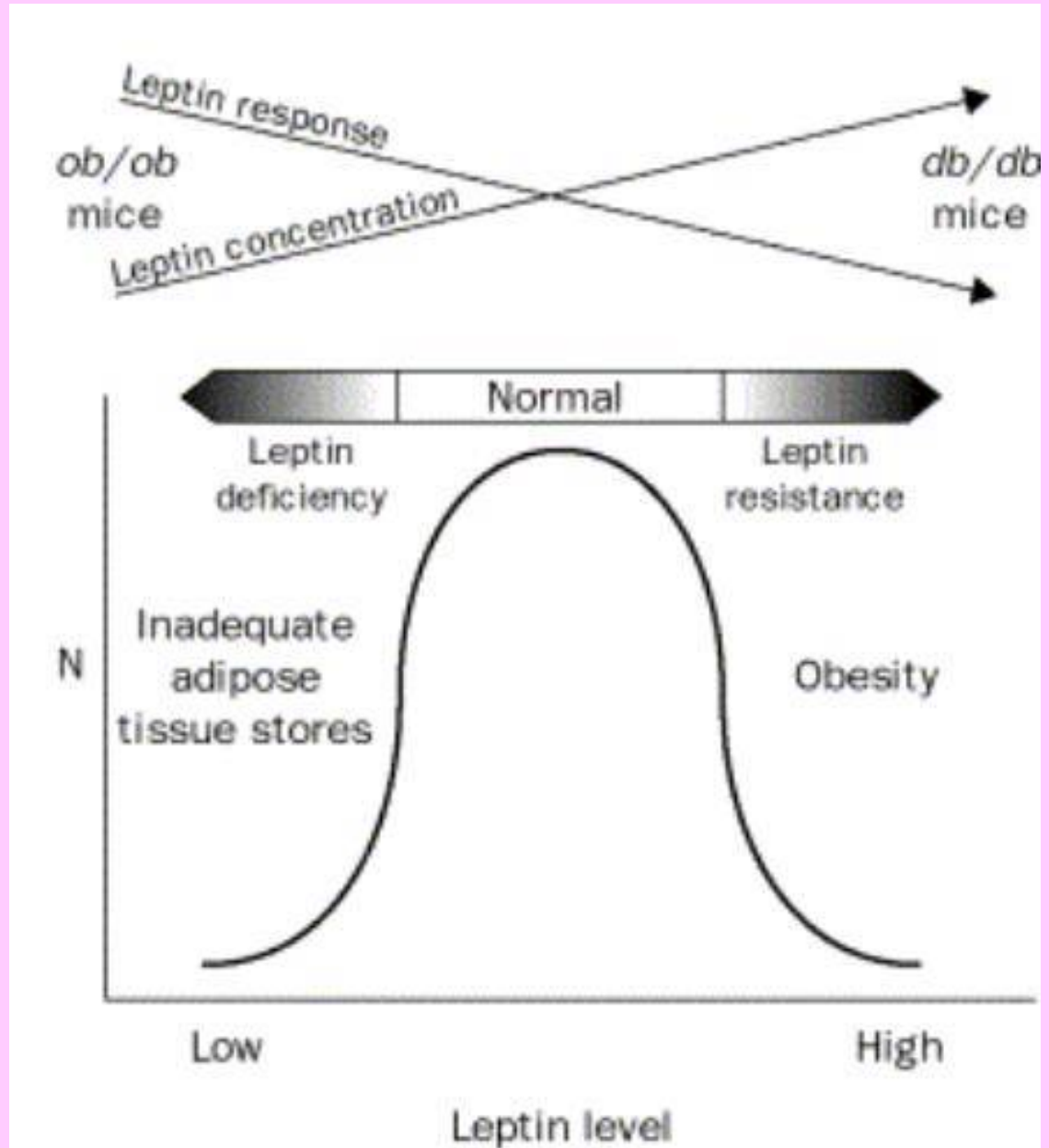
lacks leptin receptor

Obez insanlarda kan leptin konsantrasyonu genellikle artmıştır. Bu kişiler bir bakıma leptine duyarsızdırlar.

Leptin rezistansının olası mekanizmaları ile ilgili olarak;

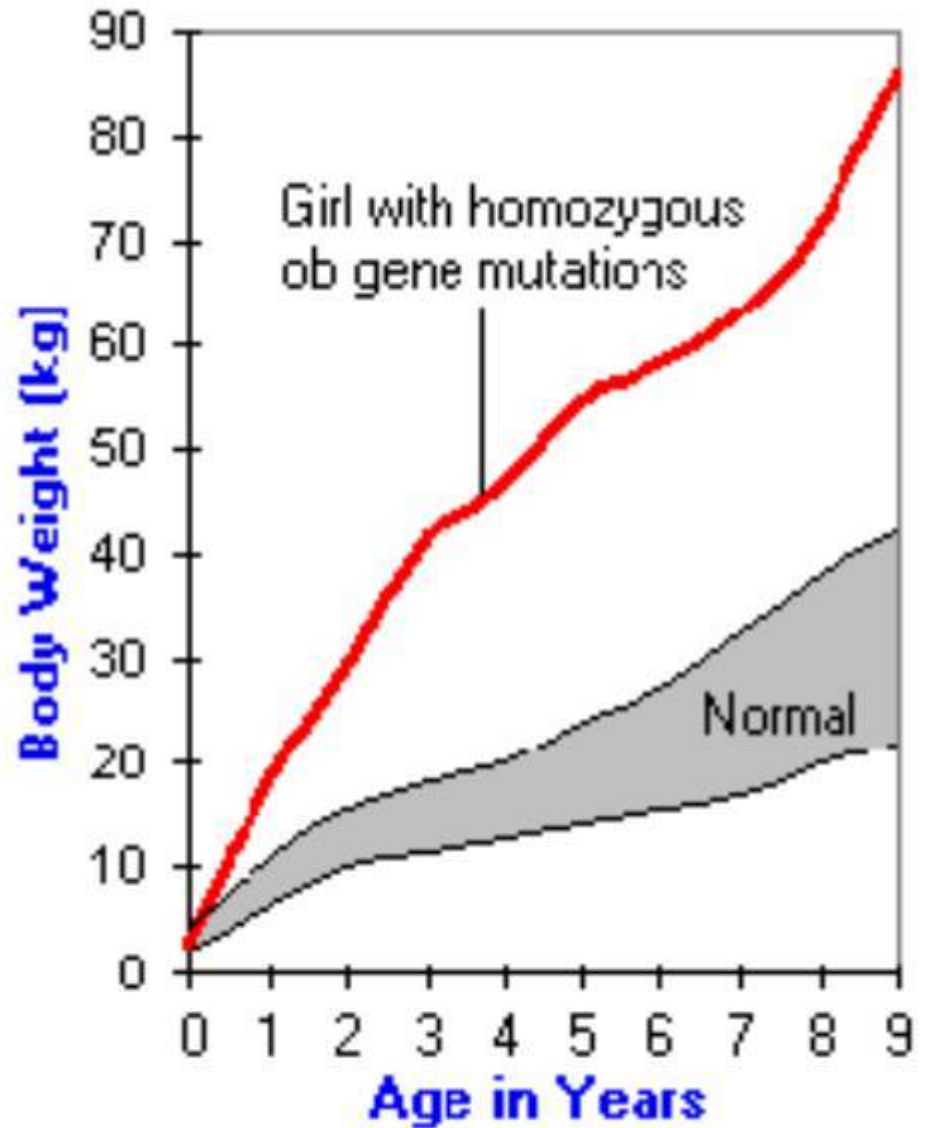
- Kan-beyin bariyerinden leptin transportunda bozulma
- Beyin içine leptin alımında bozulma
- İnhibitör proteinlerin etkisi düşünülmektedir.

Obezite, leptin yokluğunda ve yüksek leptin düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir.



Lancet, 1998; 351: 737-742

ob veya db genlerinde mutasyonların vücut ağırlığı üzerine etkileri dramatiktir.



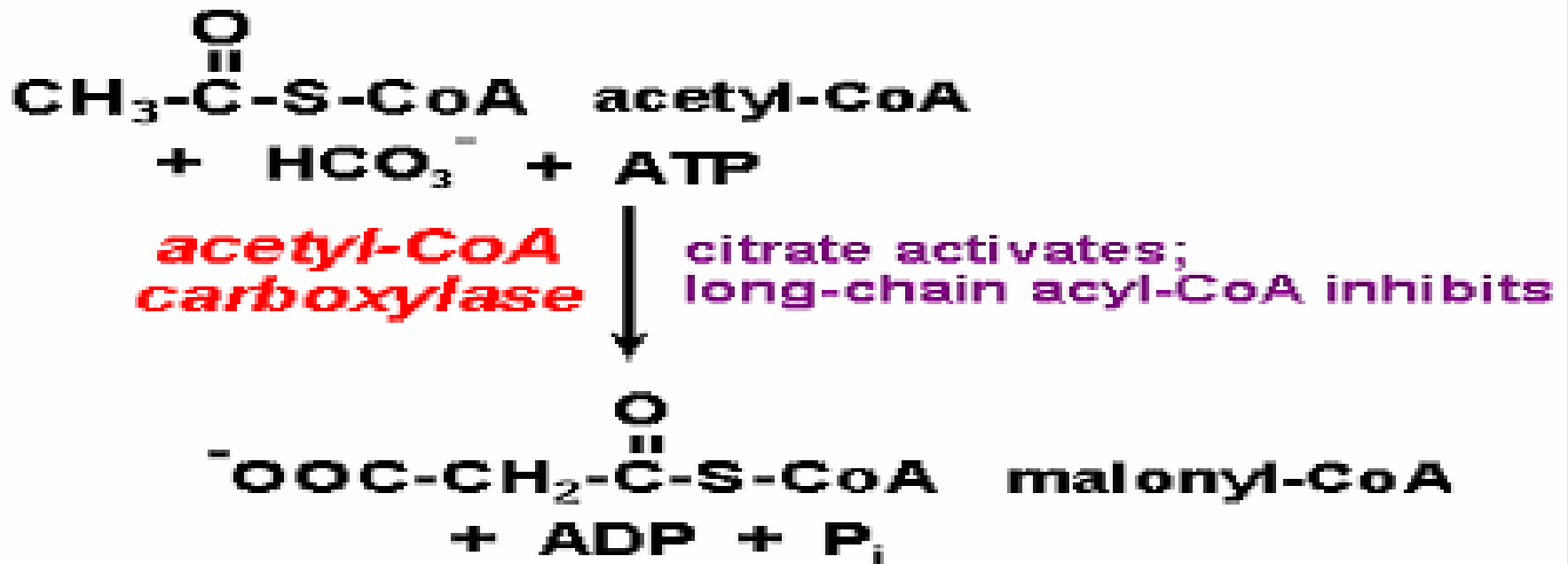
Adapted from Considine, et al.,
New Eng J Med 334:292, 1996.

Leptin ve Metabolizma

Leptinin metabolizma üzerine iyi bilinmeyen ve olasılıkla oldukça kompleks etkileri vardır.

Az gıda alımı, hem yağ kütlesi hem yağsız küttelede kayba neden olur. Leptin ile tedavi ise, adipoz dokuda lipolizi artırır, fakat yağsız dokuya etki belirgin değildir.

Leptin, yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan asetil Ko-A karboksilaz aktivitesini inhibe ederek yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltıp lipid oksidasyonunu artırır.



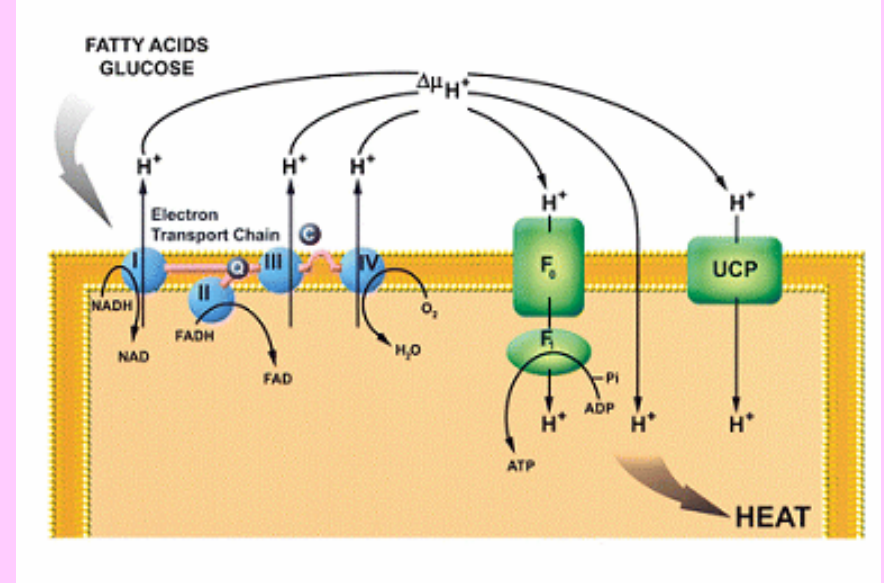
Lancet, 1998; 351: 737-742

Yüksek doz leptin, pankreasın β hücrelerinden insülin salınımı üzerine inhibitör etki göstermektedir; dolayısıyla glukoz oksidasyonunu inhibe eder.

Leptini veya leptin reseptörünü kodlayan gende inaktive edici mutasyon olan fareler obezdirler ve aynı zamanda manifest diyabet ve soğuk intoleransı gösterirler.



Leptin, tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu artırarak kenetlenmeyi bozucu protein (UCP) oluşumunu ve sonuçta termogenezi (ATP sentezi yerine ısı açığa çıkmasını) artırır.

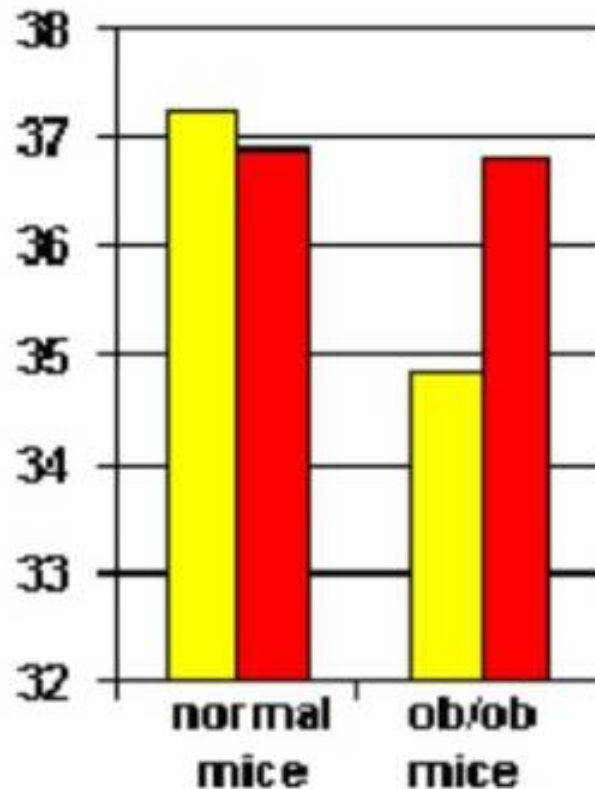


www.molbiotech.chalmers.se

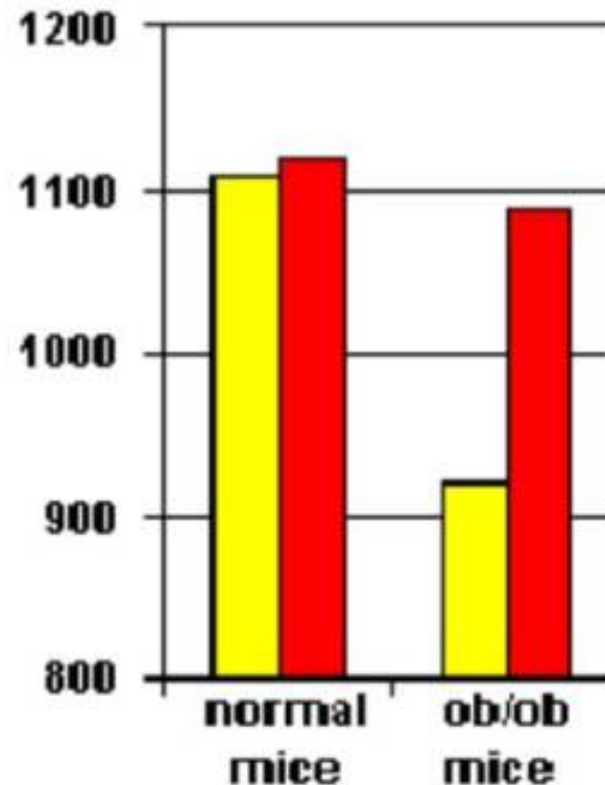
Lehninger Biyokimyanın İlkeleri; Çev, 2005: 896-899

Leptin, ob/ob farelerde vücut sıcaklığını ve oksijen tüketimini arttırmaktadır.

Body Temperature (C)



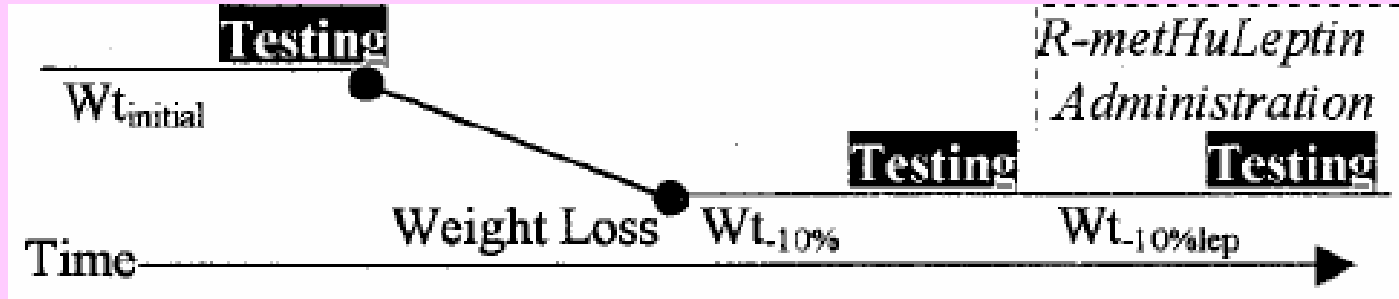
Oxygen Consumption (ml/kg/hr)



■ treated with PBS ■ treated with leptin (10 mg/kg)

(Adapted from Pellymounter et al., Science 269:540, 1995)

İnsanlarda düşük doz leptin verilmesinin, enerji harcanması ve dolaşımdaki tiroid hormonları üzerine ağırlık kaybının etkilerini tersine çevirdiği bildirilmiştir.



Subject	T4 (nmol/L)			T3 (nmol/L)		
	Wt _{initial}	Wt _{10%}	Wt _{10%lep}	Wt _{initial}	Wt _{10%}	Wt _{10%lep}
1	7.54	6.43	8.16	82	71	107
2	6.04	4.84	5.91	102	86	92
3	6.82	5.58	8.46	132	127	143
4	9.42	9.13	9.77	107	103	120
Mean (SEM)	7.46 (0.72)	6.50 (0.93)*	8.08 (0.80)	105.8 (10.3)	96.7 (10.2)*	115.5 (10.8)†

J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87: 2391-2394

Leptin, Cinsel Gelişim ve Üreme

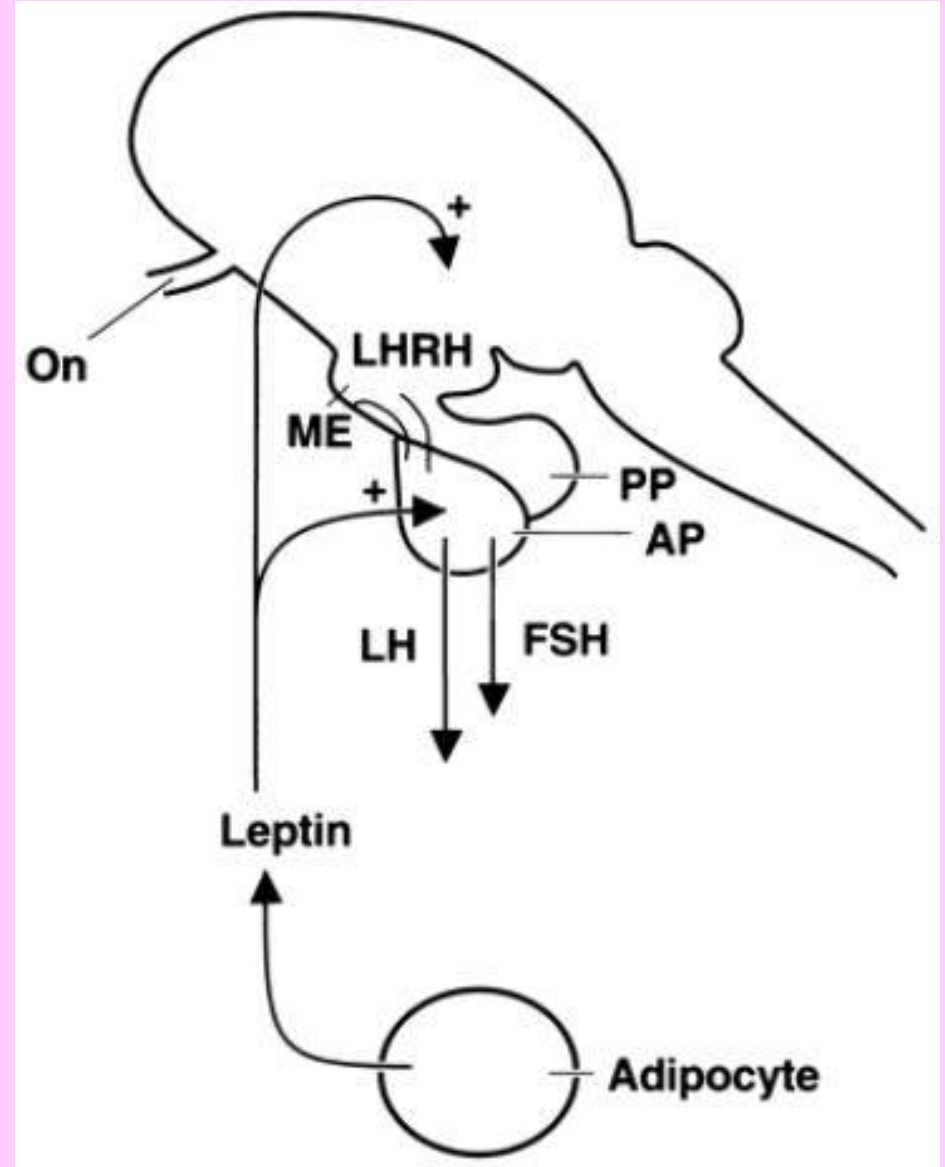
Obez ob/ob farelerin bir türünün genetik olarak hipotalamik hipogonadizm göstermeleri ve steril olmaları, sterilitelelerinin kilo verme ile düzelmemesi, leptinin üreme fonksiyonundaki rolünü düşündürür.

Bu farelere leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilite düzelmiştir.

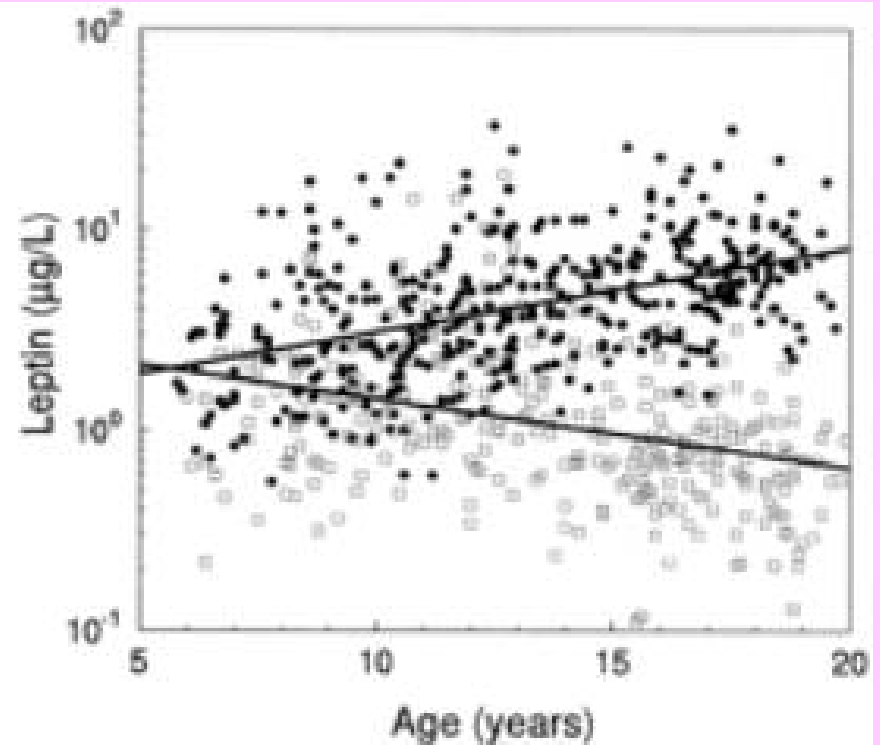
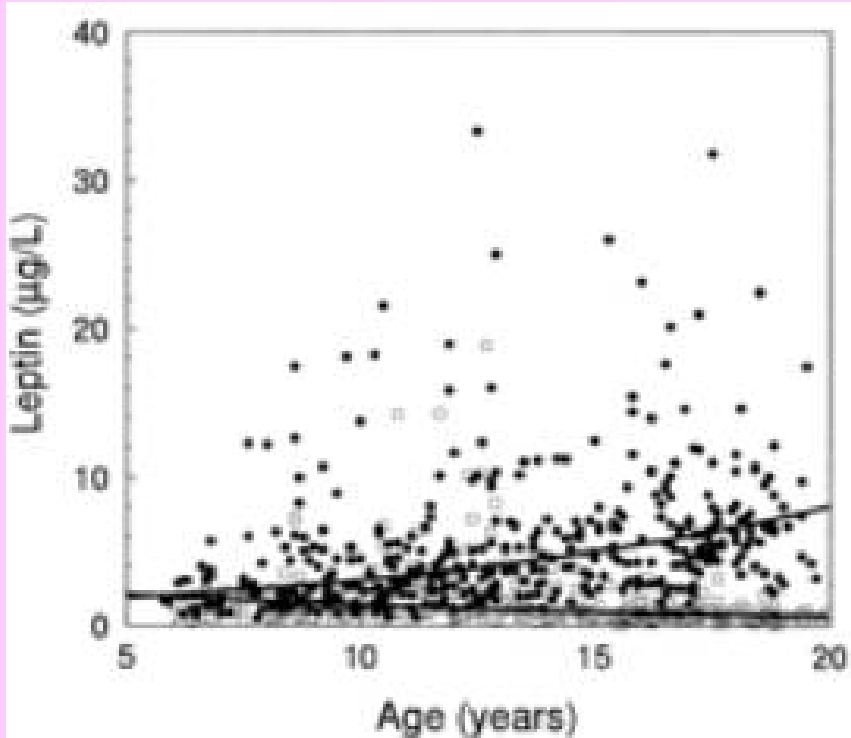
İnsanlarda düşük leptin seviyeleri veya diurnal ritminin bozulması, hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlanmaktadır.

Leptin geninde missense mutasyon saptanan akraba üç Türkte aşırı derecede obezite ve amenore gözlenmiştir.

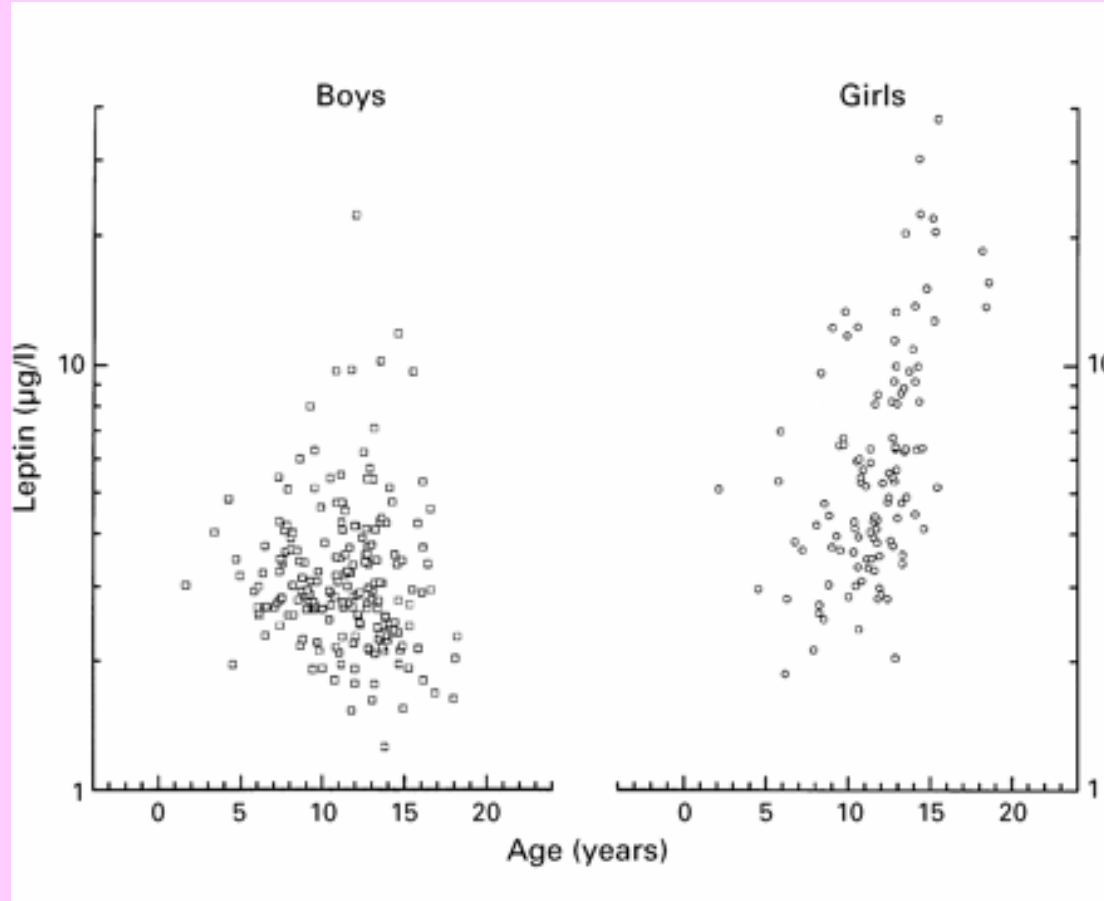
Leptin, olasılıkla Nöropeptit Y üzerinden etki ile hipotalamustan GnRH ve hipofizden FSH ile LH salınımını stimüle etmektedir.



Serum leptin düzeyinin, kız çocuklarda yaşla arttığı erkek çocuklarda ise azaldığı bulunmuştur.

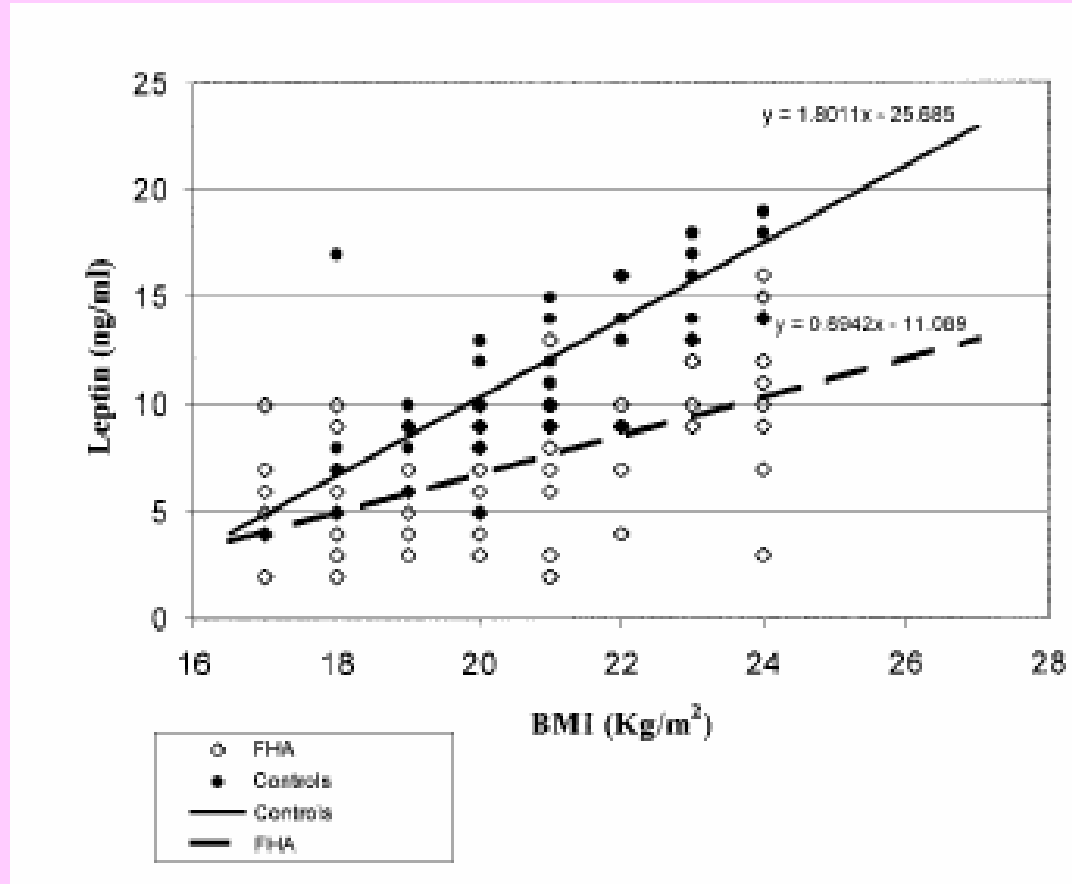


Serum leptin düzeyinin, puberte sırasında kız çocuklarda arttığı erkek çocuklarda ise sabit kaldığını bildiren çalışmalar da vardır.



Arch Dis Child, 1997; 77: 396-400

Fonksiyonel hipotalamik amenoreli (FHA) olgularda leptin profili kontrollere göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



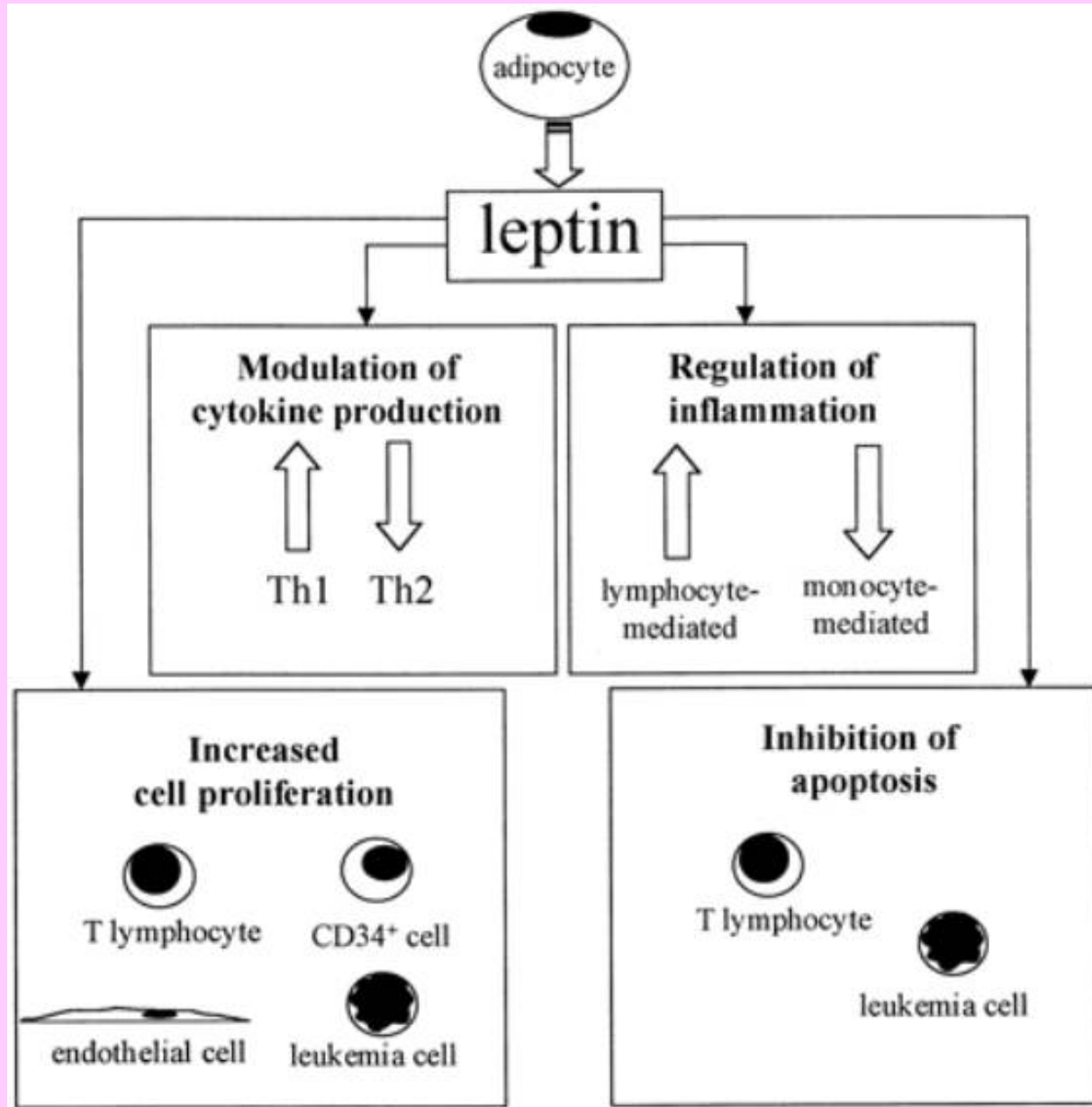
Hum Reprod, 2002; 17 (8): 2043-2048

Leptin, Hematopoietik ve İmmün Sistem

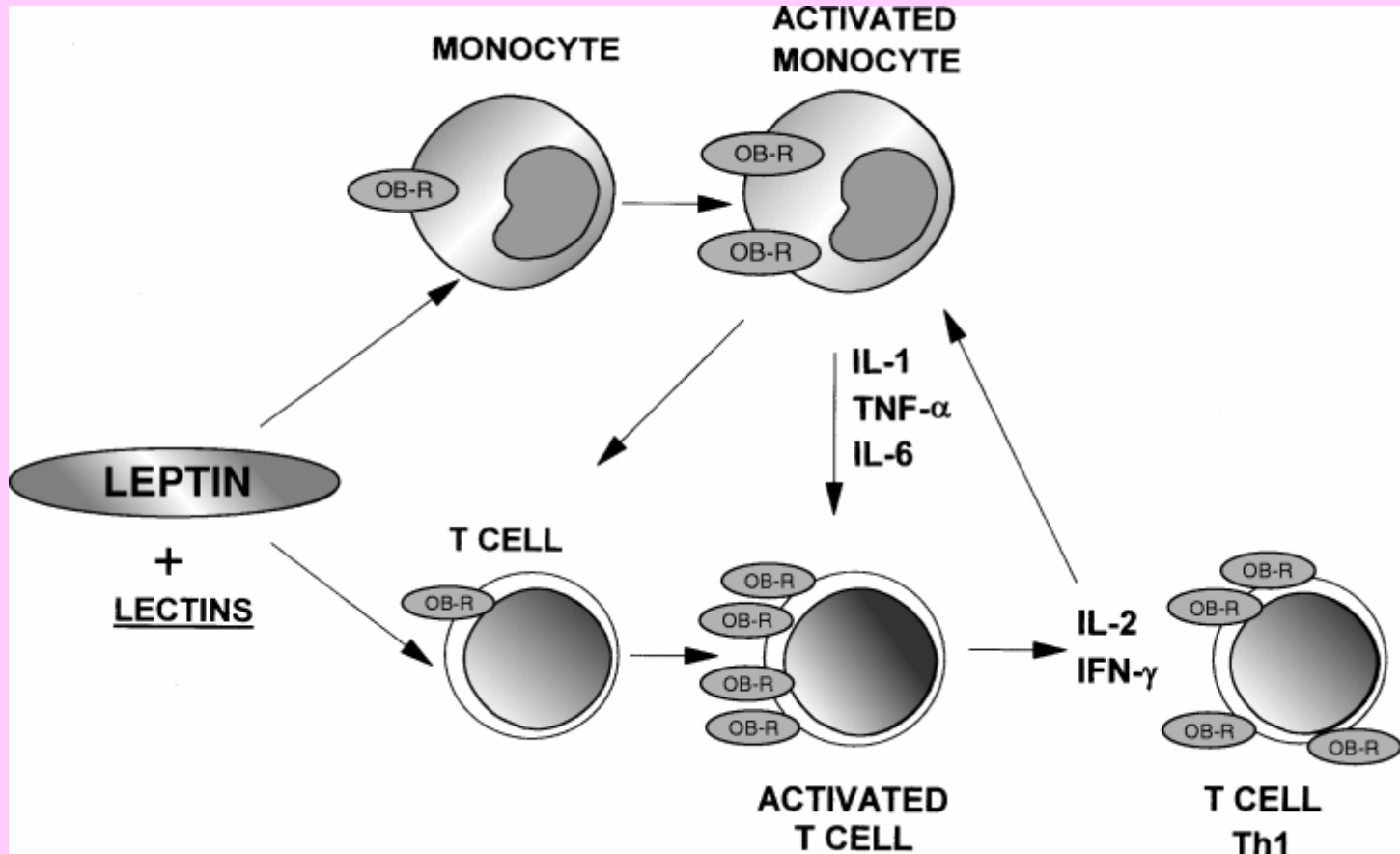
Hematopoietik dokularda ve embriyonik gelişim dönemlerindeki “stem” hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi leptinin hematopoiezde rolü olabileceğini düşündürmüştür.

Leptin, lökosit sentezini uyarır ve eritropoietin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır.

Leptin, çeşitli hücre tiplerinde proliferatif ve anti-apoptotik etkiler gösterir.

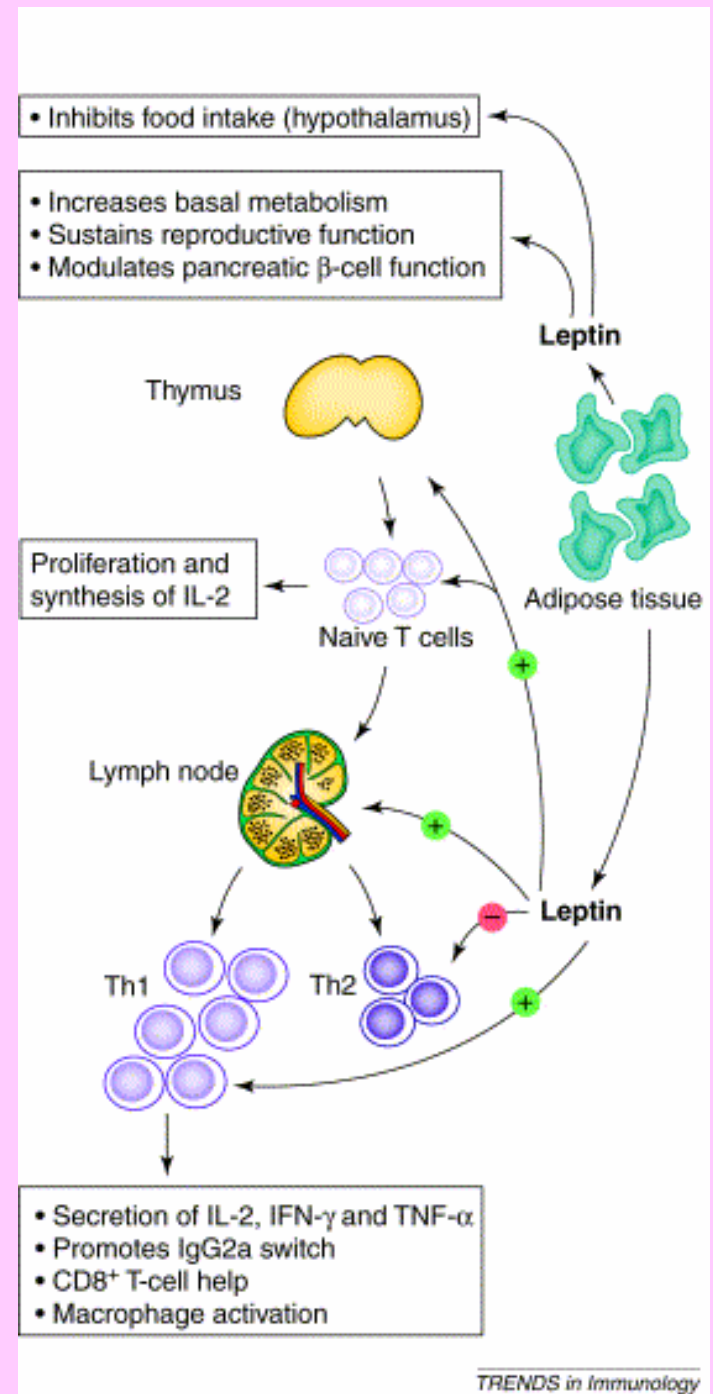


Leptinin, monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu arttırdığı da ileri sürülmüştür.



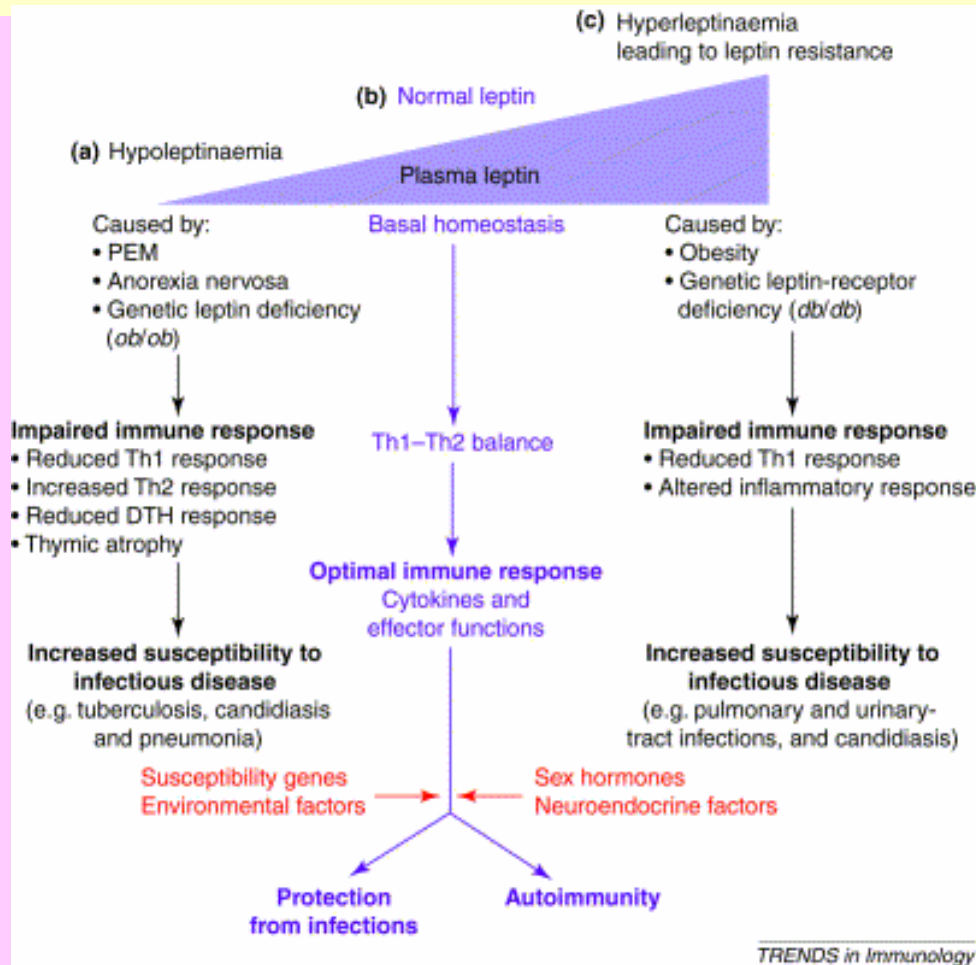
Gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmaktadır.

Leptin, Th2 yanıtını inhibe ederken Th1 yanıtını destekler.

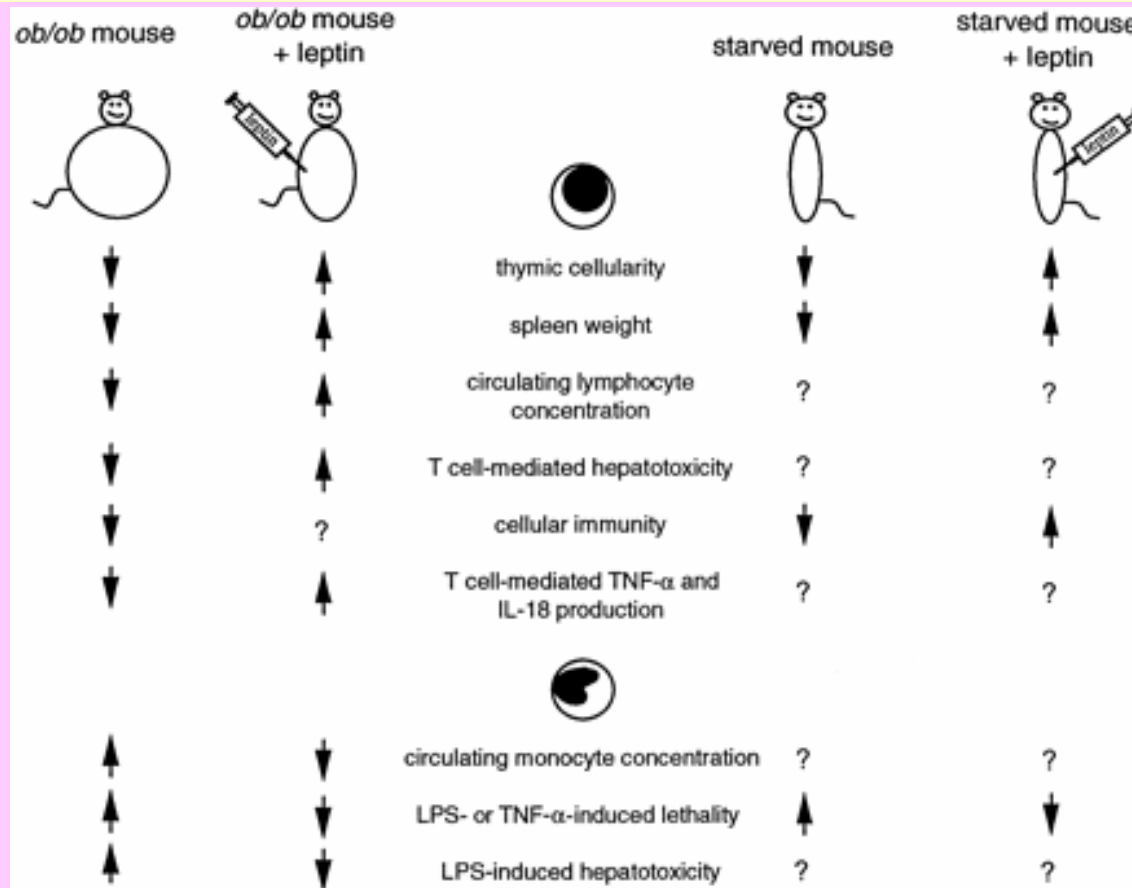


Trends Immunol, 2002; 23 (4): 182-187

Leptin, enfeksiyon ve otoimmünyete duyarlılığın dengelenmesinde önemli role sahiptir.

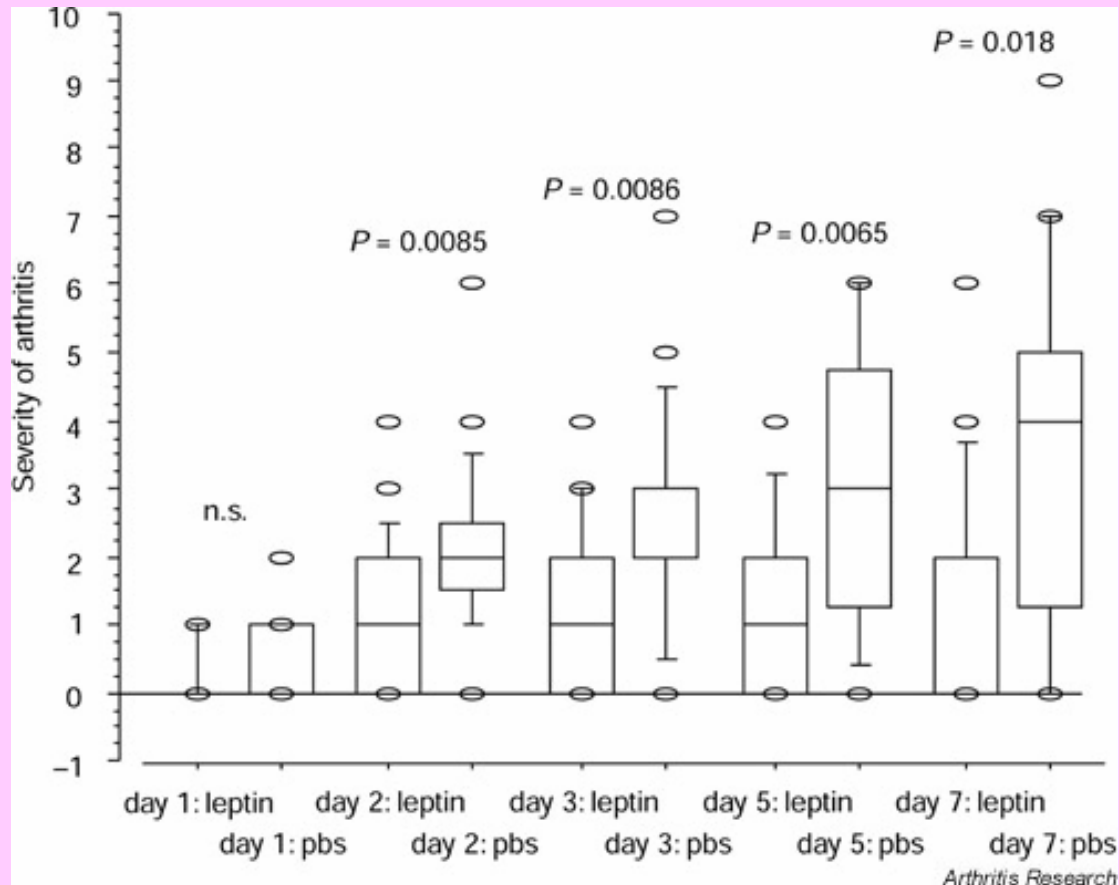


Ekzojen leptin verilmesinin, leptin yetmezliği veya düşük leptin düzeyi ile ilişkili immunolojik bozuklukları düzelttiği bildirilmiştir.



J Leukoc Biol, 2000; 68: 437-446

Ekzojen leptin verilmesi, farelerde deneysel olarak oluşturulan septik artrit şiddetini azaltmıştır.



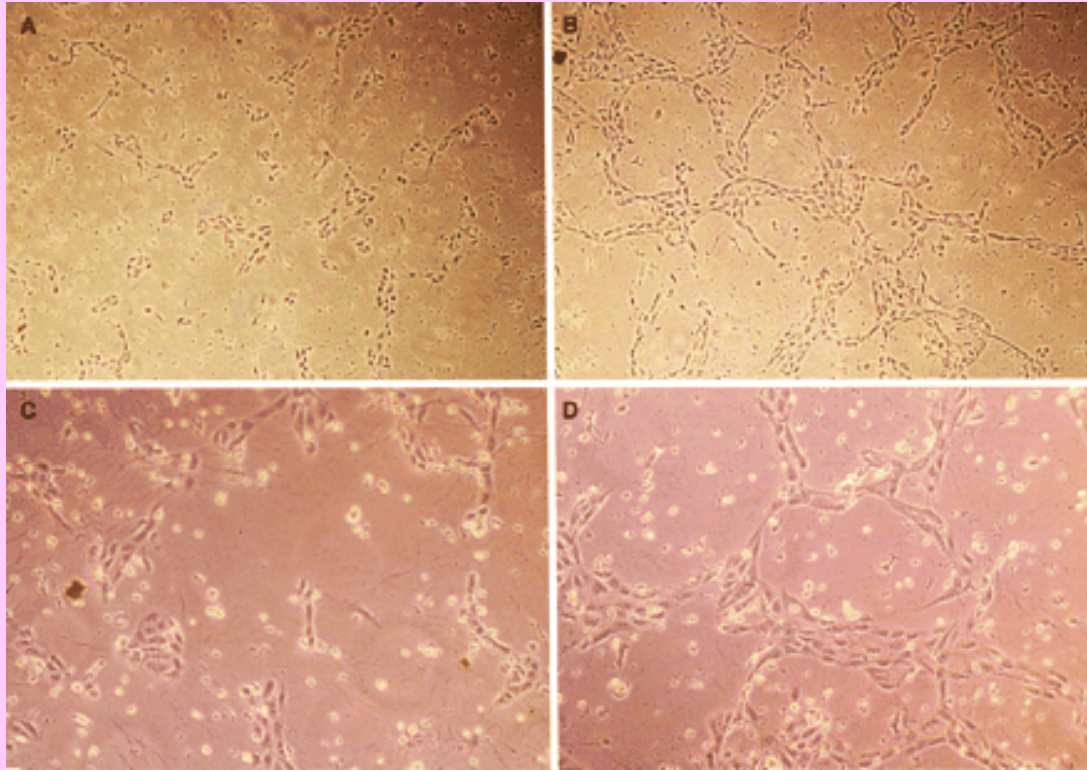
Arthritis Res, 2001; 3: 389-394

Leptin ve Anjiyogenez

Obezitenin gelişme ve düzelme (zayıflama) fazlarında leptindeki artma ve azalmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğu saptanmıştır.

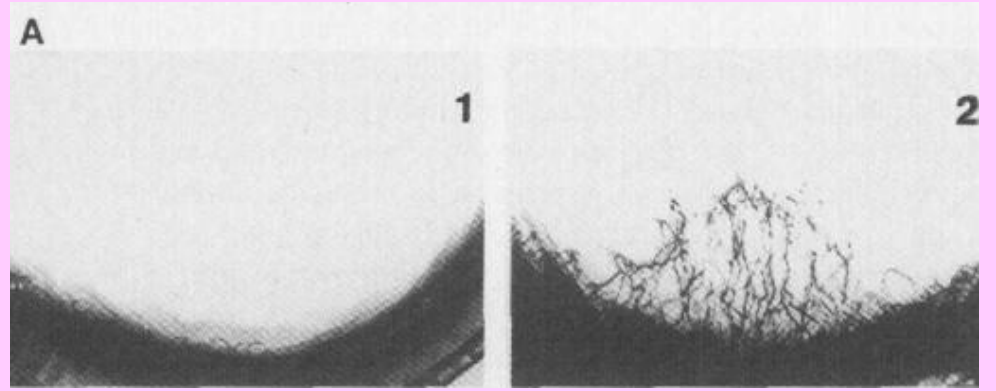
Bu da leptinin anjiyogenezde bir lokal regülatör olarak davrandığını düşündürmüştür.

Human recombinant leptinin, endotelial hücre kültürlerinde anjiogenezin ilerlemesine yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar vardır.



Circ Res, 1998; 83: 1059-1066

Leptin, normal rat korneasında yeni damar oluşumuna neden olurken leptin reseptörü yetersiz olan Zucker fa/fa rat korneası için etkisiz olmuştur.



Hem in vitro hem in vivo çalışmalar, leptinin anjiyogenezi ilerletici aktivitesi olduğunu göstermiştir.

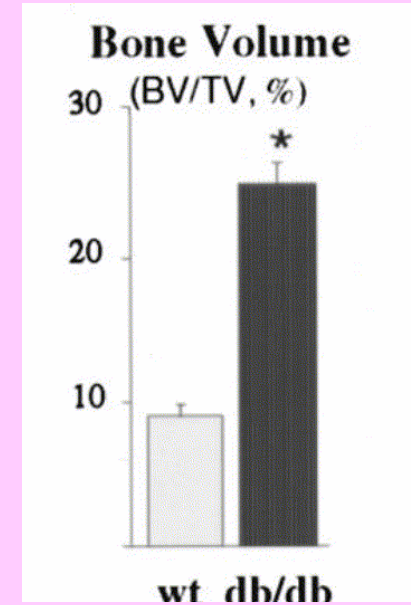
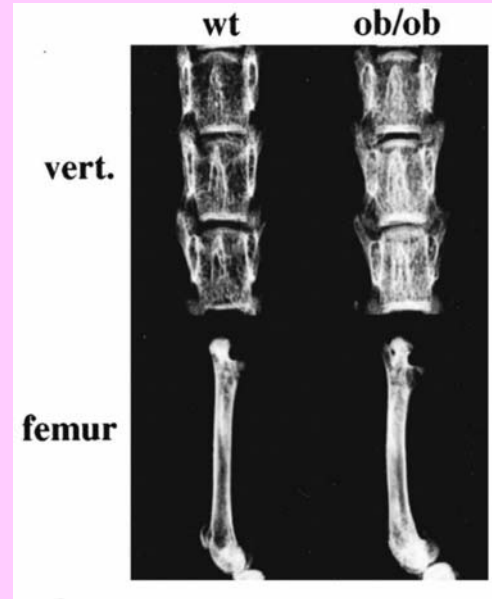
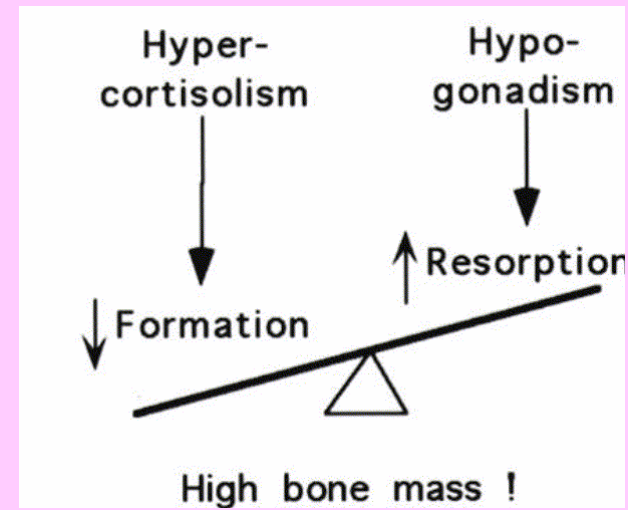
Bununla beraber ob/ob farelere sistemik veya topikal olarak leptin verilmesi anjiyogenezi etkilemeden yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.

Overde bir miktar leptin sentezlenip salınması ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğunun tespit edilmesi, over foliküllerindeki fizyolojik siklik anjiyogenezlerin ve regresyonların leptine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

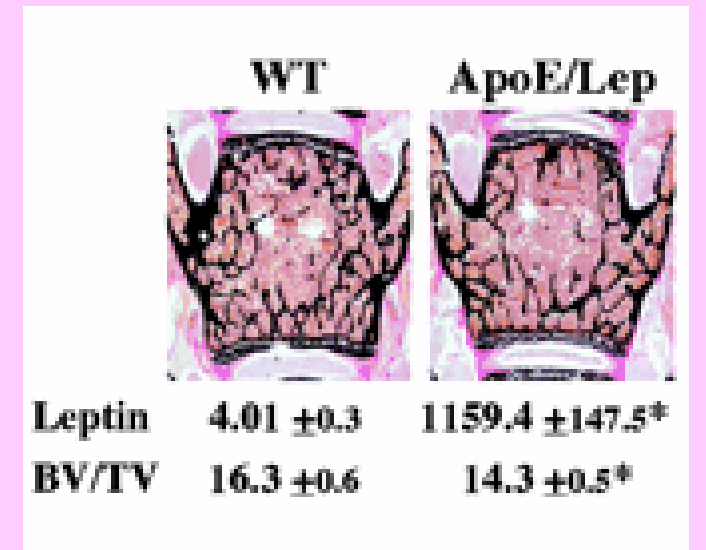
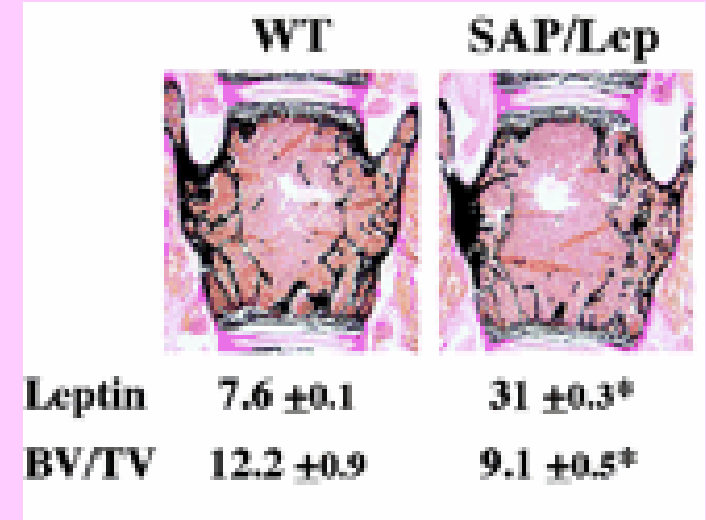
Leptin ve Kemik Metabolizması

Leptinin, in vitro koşullarda sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize kemik nodulnn artışıını sağladığını bildiren çalışmalar vardır.




ob/ob ve db/db farelerde hipogonadizm ve hiperkortizolizme rağmen artmış kemik kütlesi gözlemlendiği bildirilmiştir.



Son yıllardaki çalışmalarda leptinin in vivo kemik oluşumunun güçlü bir inhibitörü olduğu bildirilmektedir. Farelerde deneysel olarak oluşturulan leptin fazlalığında kemik kütlesinde azalma gözlenmiştir.



Lipodistrofik farelerde kemik kitlesinin arttığı, leptin düzeyinin arttırılmasından sonra bunun düzeldiği gözlenmiştir.

	WT	<i>A-ZIP/F1</i>	<i>A-ZIP/F1</i> <i>SAP-Leptin</i>
			
Leptin	7.6 ± 0.1	1.8 ± 0.5*	52 ± 11.0#
BV/TV	12.2 ± 0.9	23.9 ± 1.0*	11.9 ± 2.3#

PNAS, 2004; 101 (9): 3258-3263

Şiddetli lipodistrofili hastalarda leptin replasman tedavisinin kemik mineral içeriği ve metabolizmasını etkilemediği de bildirilmiştir.

Metabolism, 2004; 53 (4): 513-519

Leptin Çalışmaları

Serum, plazma veya BOS'ta leptin, -20°C 'de en az 2 yıl, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de en az 2 ay stabil bulunmuştur.

Leptin, beş kere dondurup eritmeye de stabil bulunmuştur.

Ann Clin Biochem, 2000; 37: 244-252

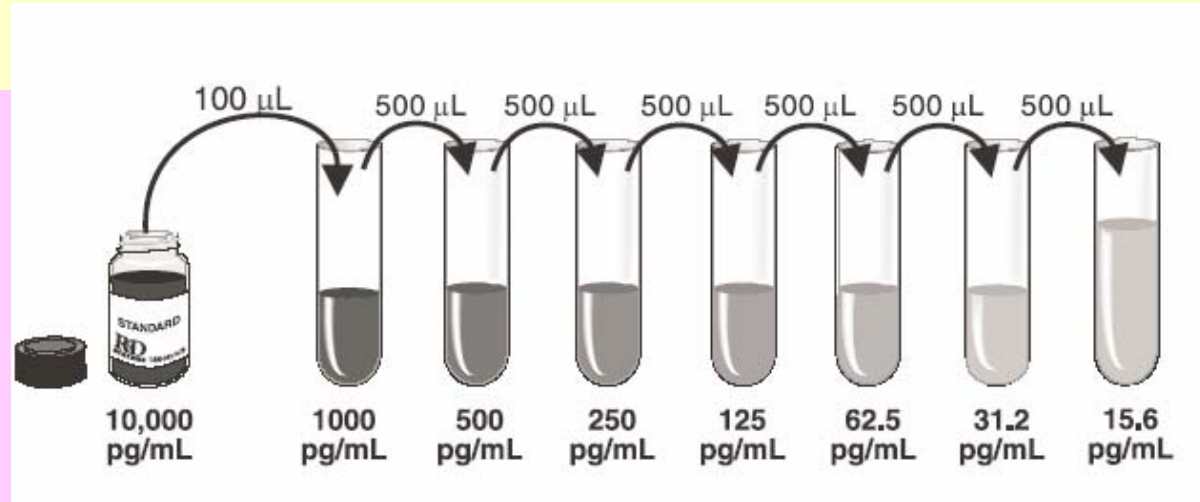
Tam kan örneklerinin -4°C 'de buz paketi üzerinde 36 saat kadar tutulmasının da leptin konsantrasyonunu etkilemediği bildirilmiştir.

Clin Biochem, 1999; 32 (1): 87-89

İlk leptin çalışmaları,
immunopresipitasyon/Western blotting
teknikine dayanan semi-kantitatif
çalışmalardı.

Daha sonra RIA kitleri ve IRMA kitleri üretildi.

Günümüzde yaygın kullanılan ELISA kitleri
de vardır.



Ann Clin Biochem, 2000; 37: 244-252

LINCO Research, Inc.

Human Leptin "Dual Range" ELISA Kit

Catalog No.	Quantity
EZHL-80SK	96-Well

Mouse Leptin ELISA Kit

No.	Quantity
EZML-82K	96-Well

Rat Leptin ELISA Kit

Catalog No.	Quantity
EZRL-83K	96-Well



Cat. No.	Description	Size	Price
RD191001100	Leptin Human ELISA, Clinical Range Datasheet EU (PDF)	96 wells (1 kit)	220 EUR
RD291001200	Leptin Mouse/Rat ELISA Datasheet (PDF)	96 wells (1 kit)	295 EUR



Product	Species	Product Type	Part Number	Size / Volume
Leptin Biotin-Streptavidin-HRP detection	hu	ELISA kit	KAC2281	96 tests
Leptin Biotin-Streptavidin-HRP detection	hu	ELISA kit	KAC2282	192 tests



Factor	Description	Catalog	Size
Leptin	Human Leptin Quantikine ELISA Kit(MSDS)	DLP00	1 KT
Leptin	Human Leptin Quantikine PharmPak (50 Plates)	PDLP00	1 PK
Leptin	Human Leptin Quantikine SixPak (6 Plates)	SLP00	1 PK
Leptin	Mouse Leptin Quantikine ELISA Kit, 2 Plate (MSDS)	MQB00	1 KT
Leptin	Mouse Leptin Quantikine PharmPak(50 Plates)	PMQB00	1 PK
Leptin	Mouse Leptin Quantikine SixPak (6 Plates)	SMQB00	1 PK



Recombinant Human or Mouse Leptin (OB)

Catalog Number	Size	Price
L1102S-Human	2.0mg	\$298.00
L1102L-Human	5.0mg	\$448.00
L1103S-Mouse	1.0mg	\$148.00
L1103L-Mouse	10.0mg	\$898.00



ProSpec-Tany TechnoGene LTD.
Protein Specialists & Advisors



Recombinant Human Leptin

Source:
E.Coli

Catalog No.
CYT-228



Factor	Species	Description	Catalog	Size
Leptin	Human	Recombinant Human Leptin, CF	398-LP-01M	1 MG
		Recombinant Human Leptin, CF	398-LP-05M	5 MG
Leptin	Mouse	Recombinant Mouse Leptin, CF	498-OB-01M	1 MG
		Recombinant Mouse Leptin, CF	498-OB-05M	5 MG
Leptin	Rat	Recombinant Rat Leptin, CF	598-LP-01M	1 MG
		Recombinant Rat Leptin, CF	598-LP-05M	5 MG

Leptin çalışmalarında serum leptin düzeylerinin **vücut kitle indeksi (BMI) ve cinsiyet** ile değiştiği, erkeklerde **testosteron** kullanılmasıyla azaldığı ve kadınlarda menstrual siklusun **luteal fazı** sırasında arttığı, ayrıca leptin sekresyonunun diurnal ritmi nedeniyle **saat 00:00-04:00 arasında pik** yapıp saat 08:00-12:00 en düşük olduğu, **uzamış açlıkta azalıp aşırı beslenmede arttığı** akılda tutulmalıdır.

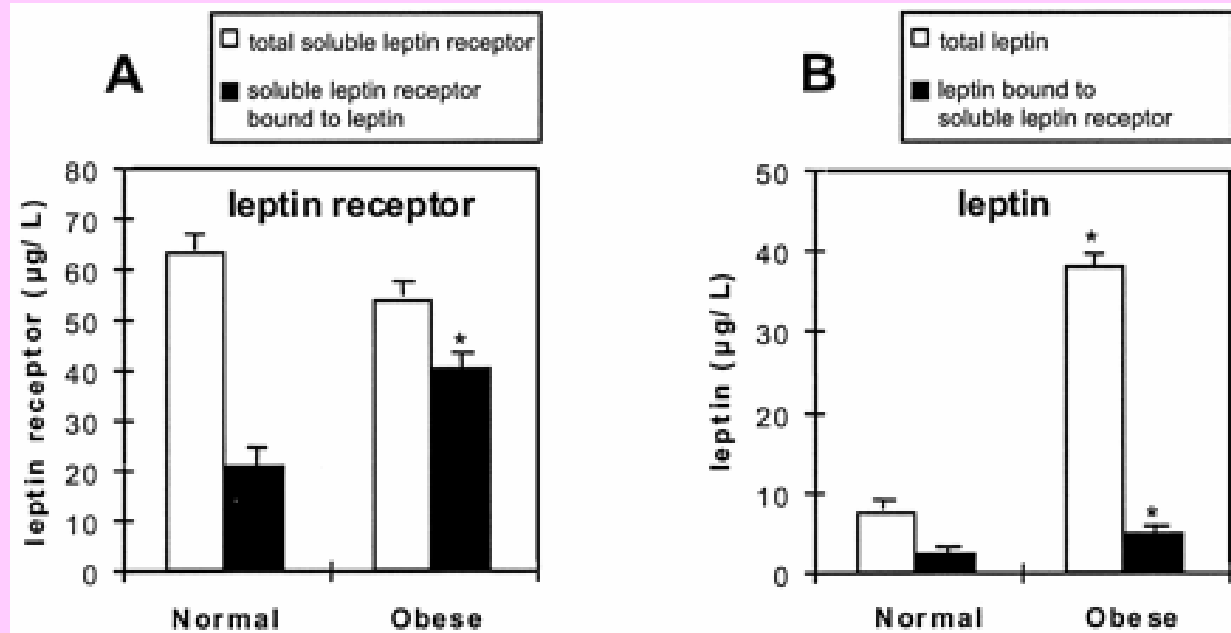
Leptin ve leptin reseptörleri, yaygın olarak ob veya ob-reseptör genlerindeki mutasyonlara bağlı obezite olgularının yakalanması amacıyla ölçülmektedir.

Araştırmacılar, leptinin keşfinden bu yana pek çok farklı durum için leptin çalışması yapmışlardır ve yapmaktadırlar.



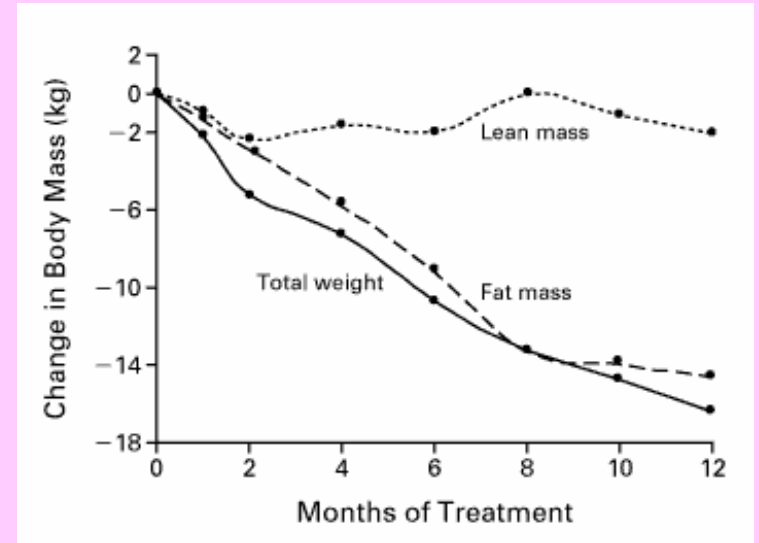
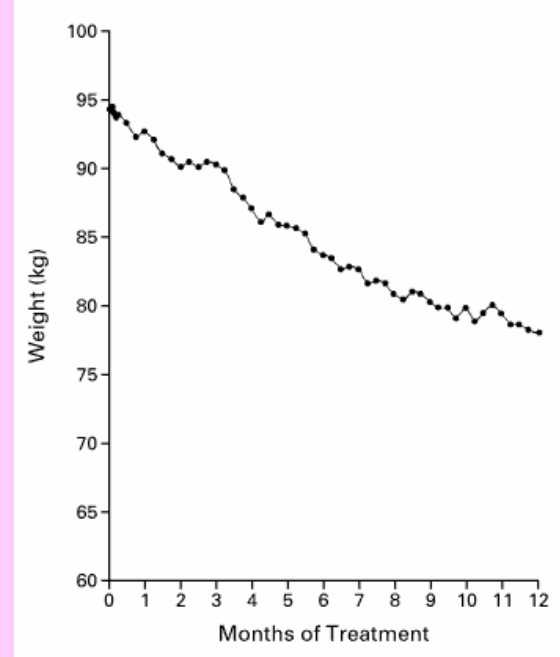
Obezitede Leptin Çalışmaları

Obezlerde, leptin ile bağılı solubl leptin reseptörü, total leptin ve leptin/solubl leptin reseptör kompleksi daha yüksek bulunmuştur



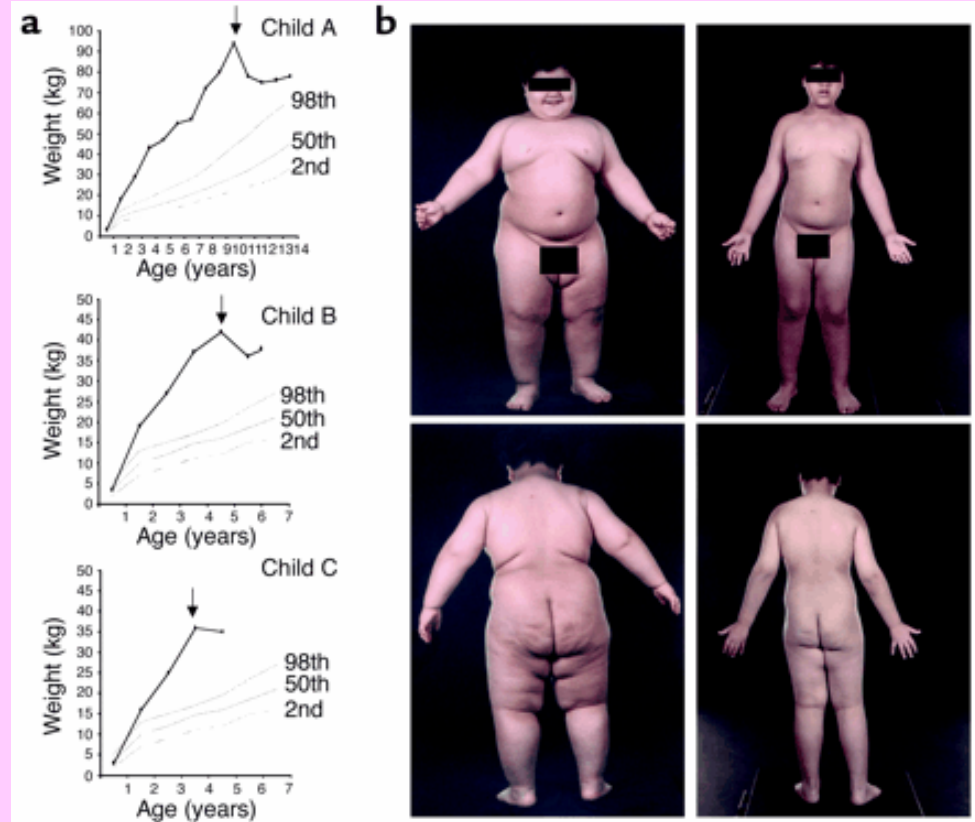
J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87: 2931-2939

Konjenital leptin yetmezliği saptanan bir çocuğun subkutanöz rekombinant metionil human leptin tedavisiyle ayda yaklaşık 1-2 kg zayıfladığı bildirilmiştir.



N Engl J Med, 1999; 341 (12): 879-884

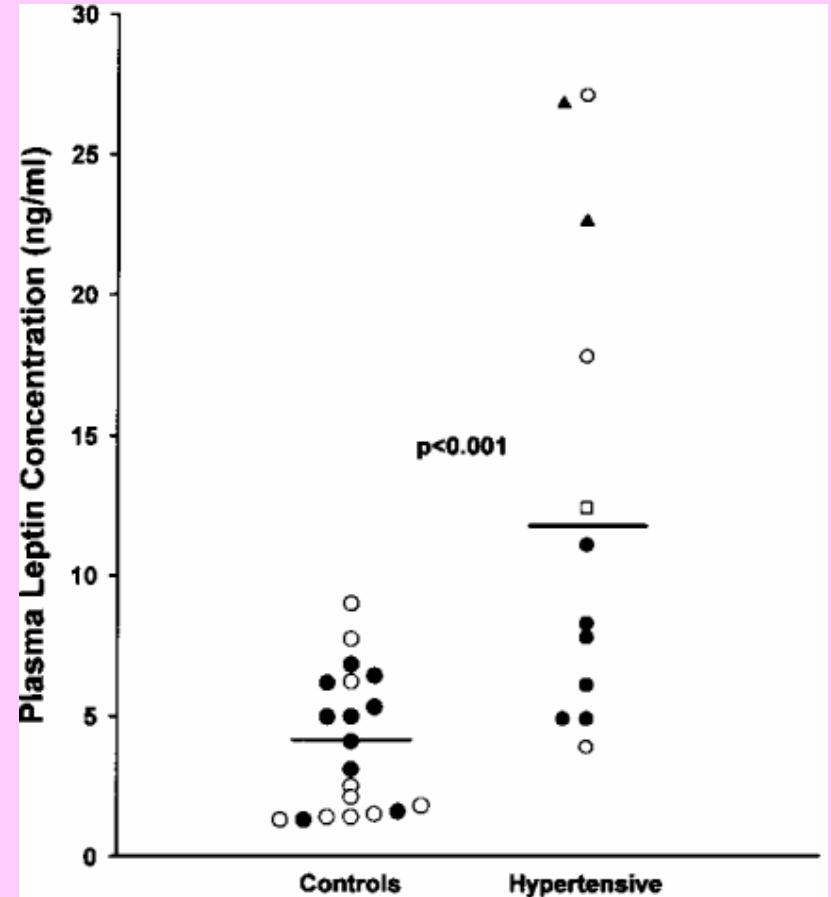
Bir başka çalışmada da konjenital leptin yetmezliği saptanan üç çocuğun subkutanöz rekombinant metionil human leptin tedavisiyle zayıfladıkları bildirilmiştir.



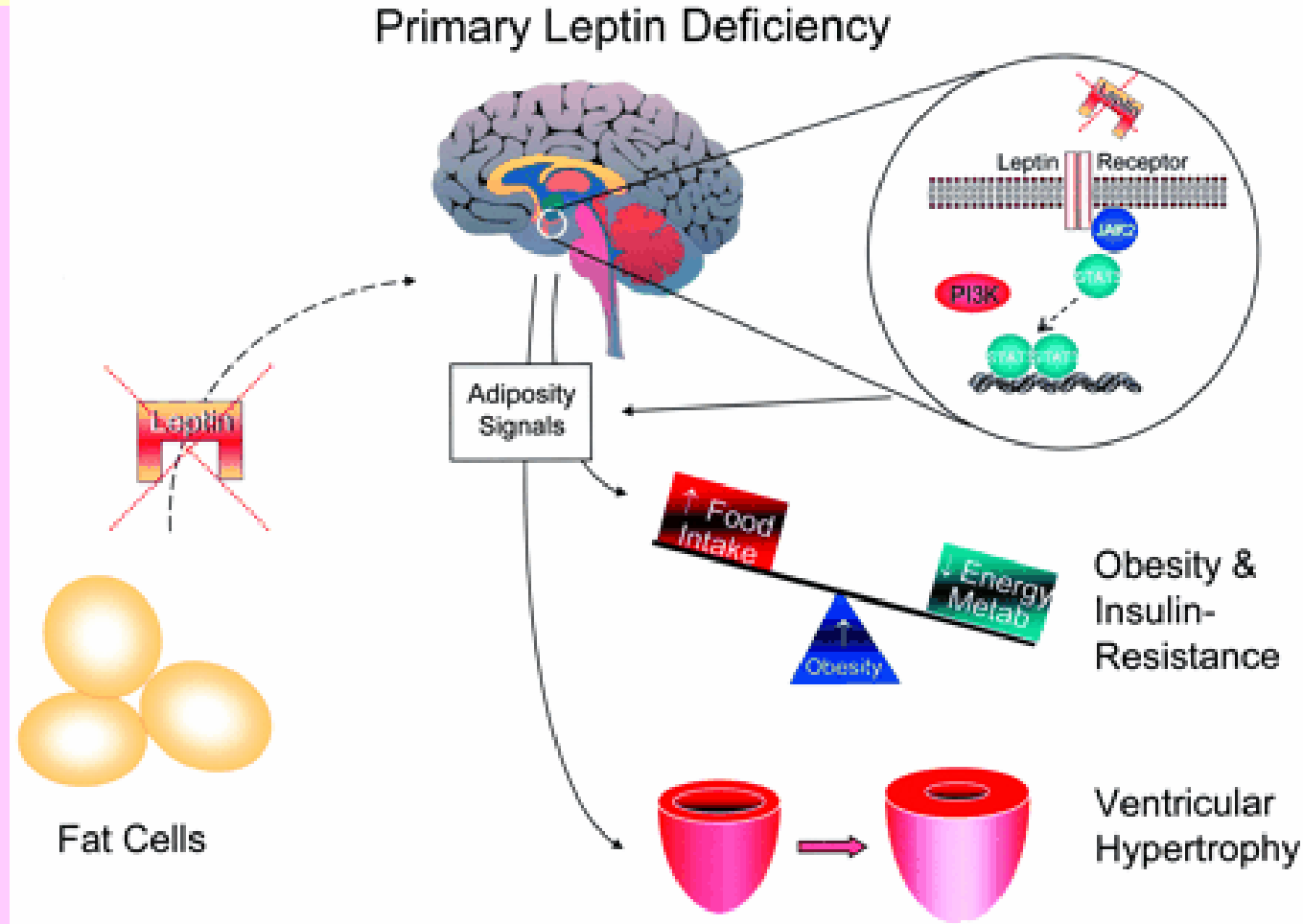
J Clin Invest, 2002; 110: 1093-1103

Hipertansiyon ve Kardiyak Hastalıklarda Leptin Çalışmaları

Arteriyel hipertansiyonlu hastalarda plazma leptin konsantrasyonu oldukça yüksek bulunmuştur.



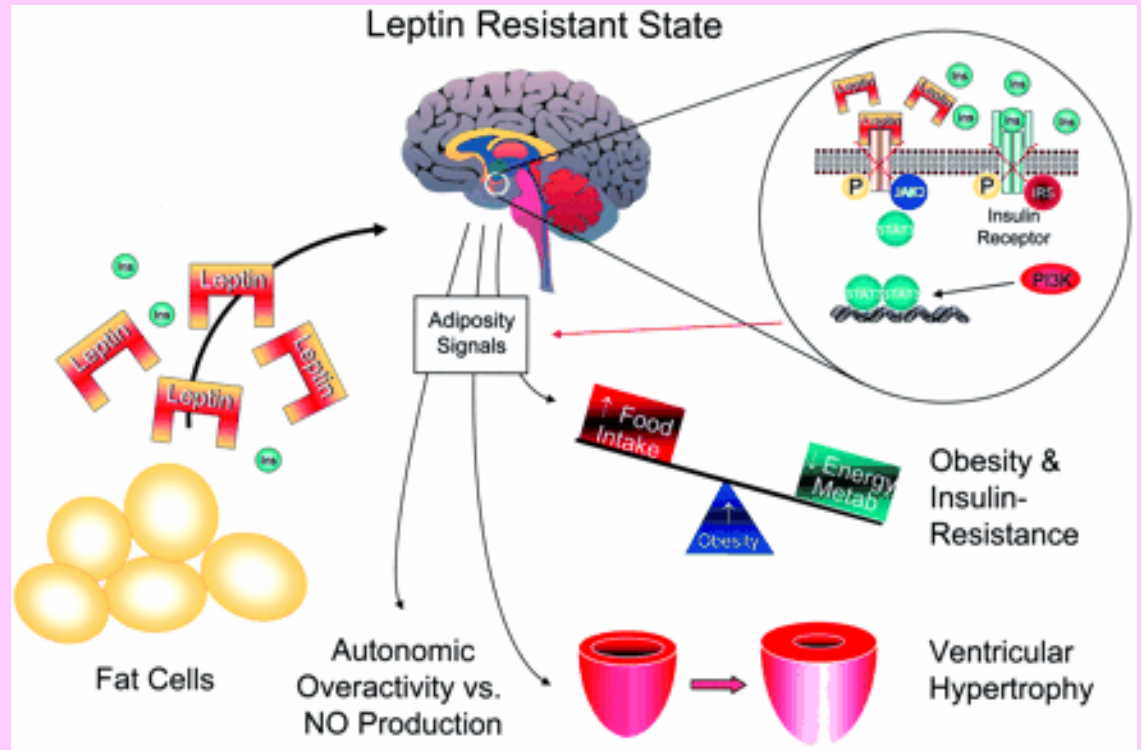
Primer leptin yetmezliği bulunan ob/ob farelerde, ventriküler hipertrofi olduğu ve bunun leptin verilmesiyle azaldığı bildirilmiştir.



Circulation, 2003; 108: 644-646

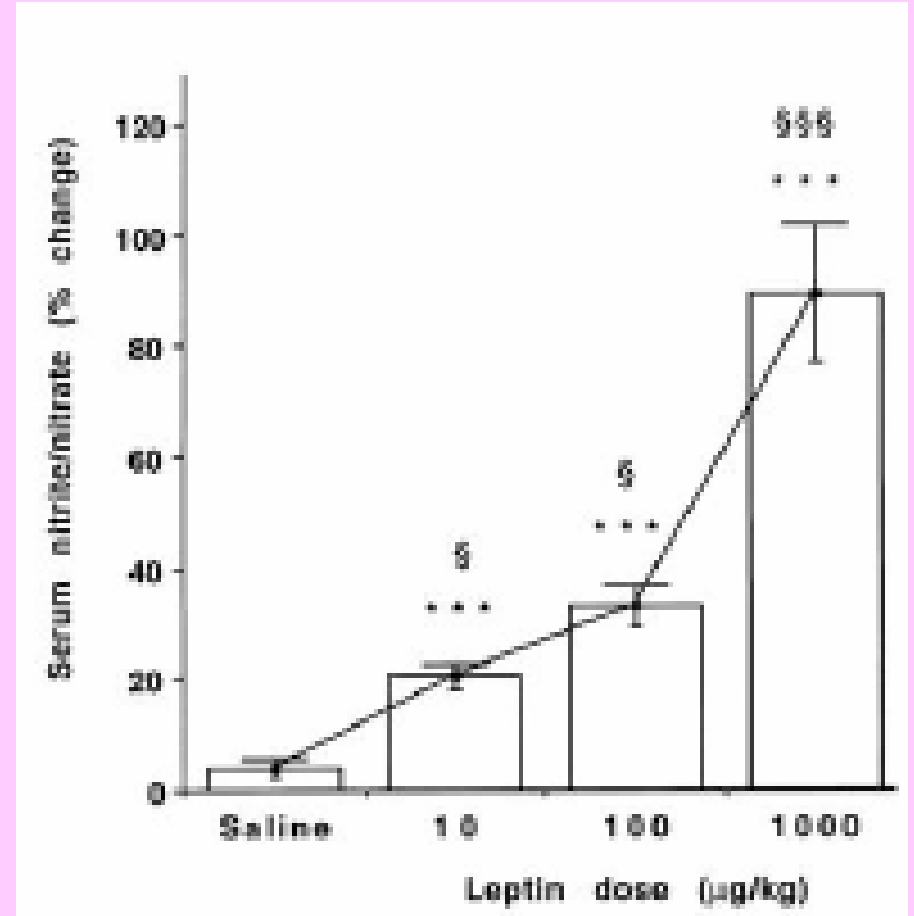
Klinikte sık rastlanan leptin rezistansında, yüksek leptinin, kan basıncını sempatik aktivite yoluyla arttırma yönünde, lokal NO üretimi yoluyla düşürme yönünde etkili ve kalp üzerine antihipertrofik olabileceği ileri sürülmektedir.

Circulation, 2003;
108: 644-646



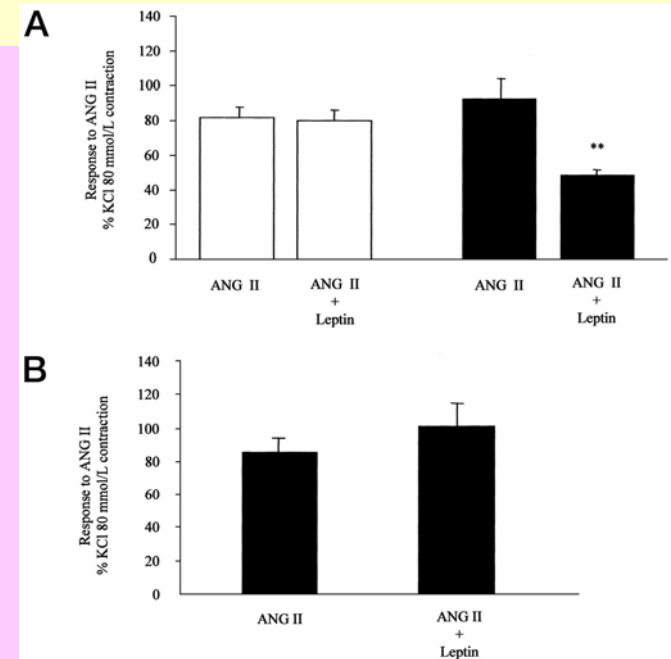
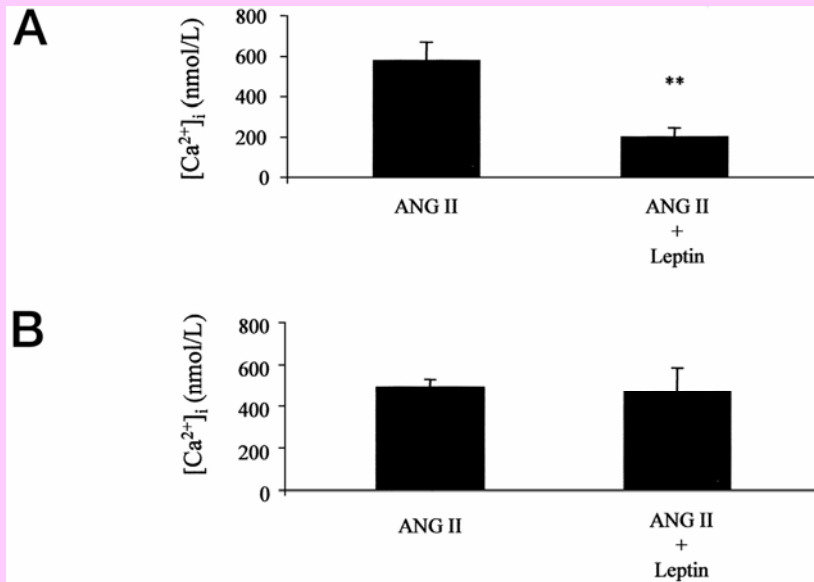
Wistar ratlara IV leptin verilmesi, serum nitrit/nitrat konsantrasyonunu doza bağımlı olarak arttırmıştır.

Bu, kan basıncı üzerine leptinin denge etkisini desteklemektedir.

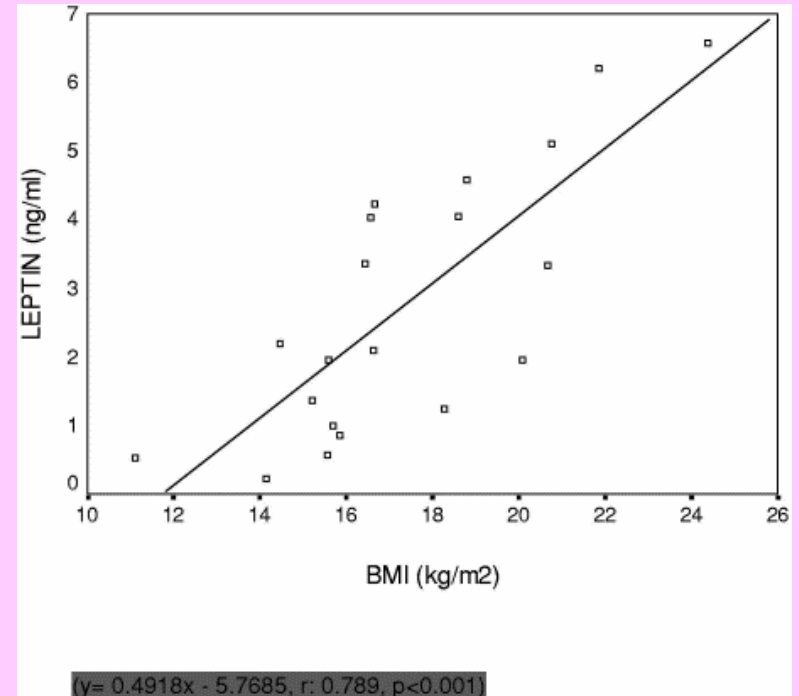
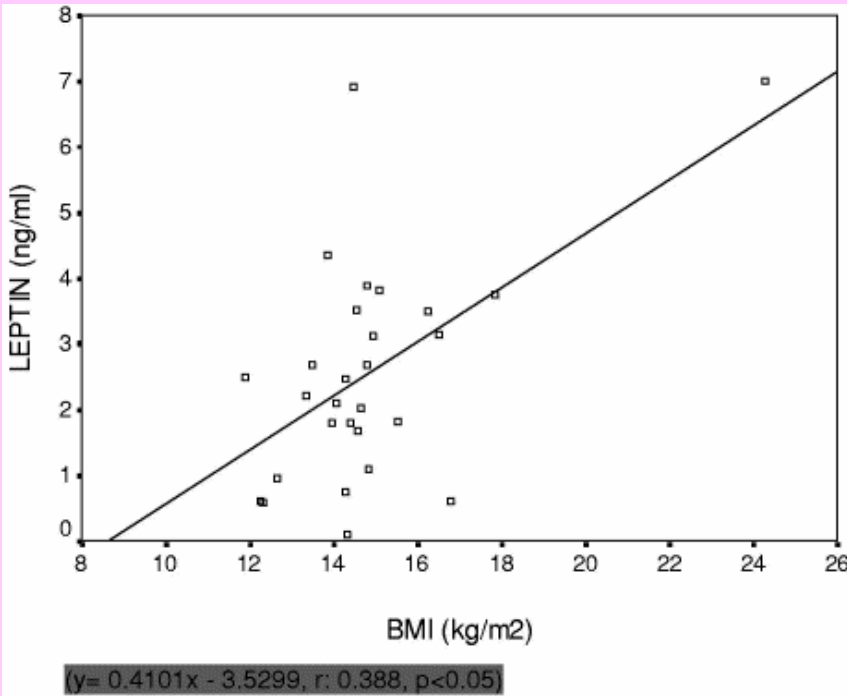


Diabetes, 1999; 48: 903-908

Leptinin kan basıncının düzenlenmesi üzerindeki fizyolojik etkilerinin, ratlarda anjiotensin II'nin yol açtığı intrasellüler kalsiyum artışını ve aortada vazokonstriksiyonu inhibe etmesi ile ilgili olduğu da bildirilmiştir.

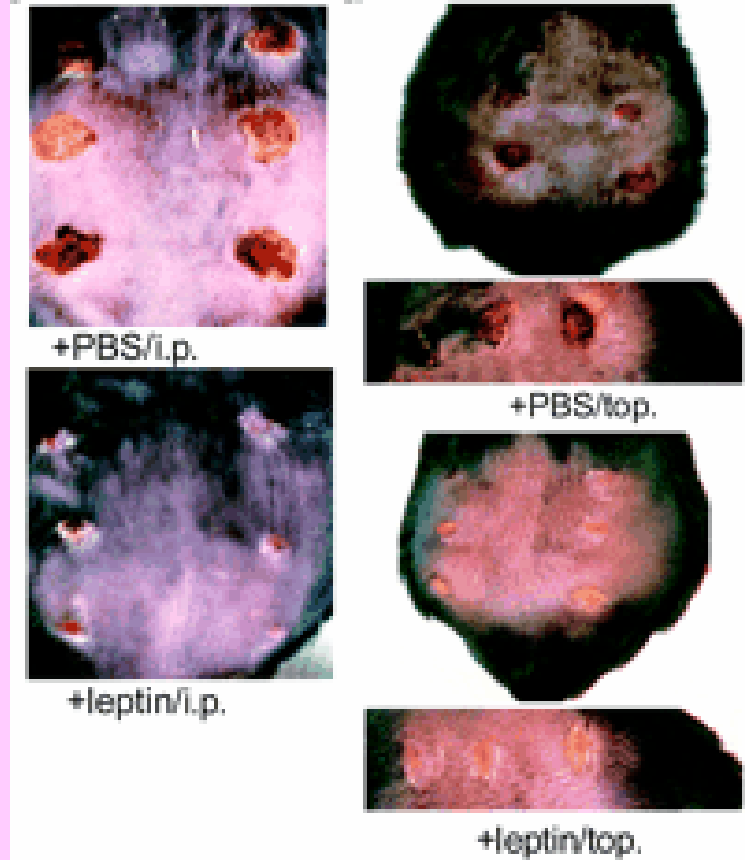


Plazma leptin seviyesinin hem siyanotik hem asiyanotik konjenital kalp hastalarında vücut kitle indeksi (BMI) ile korele olduğu bulunmuştur.

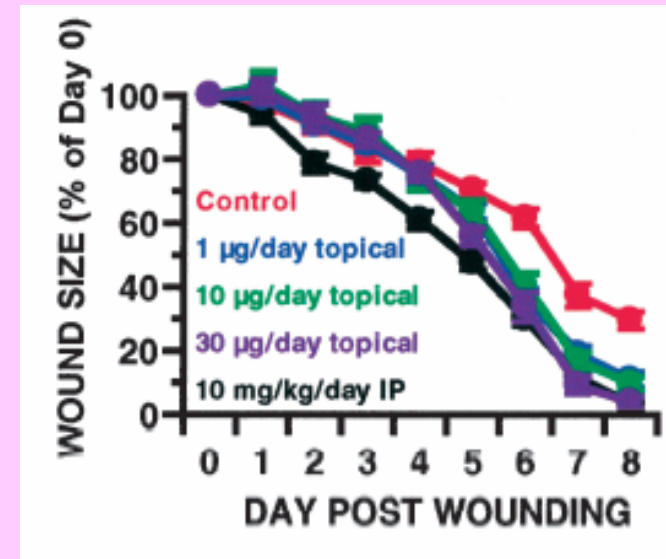
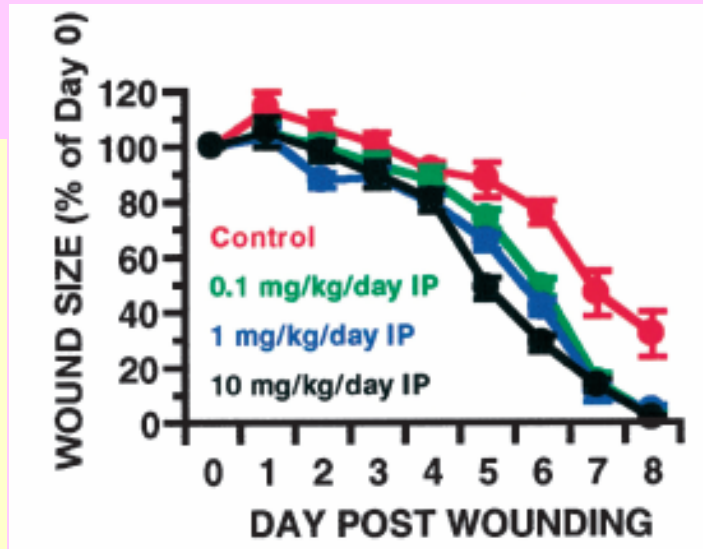


Yara İyileşmesinde Leptin Çalışmaları

Sistemik ve topikal leptin kullanımının, leptin yetmezliği olan ob/ob farelerde yara re-epitelizasyonunu ilerlettiği bildirilmiştir.

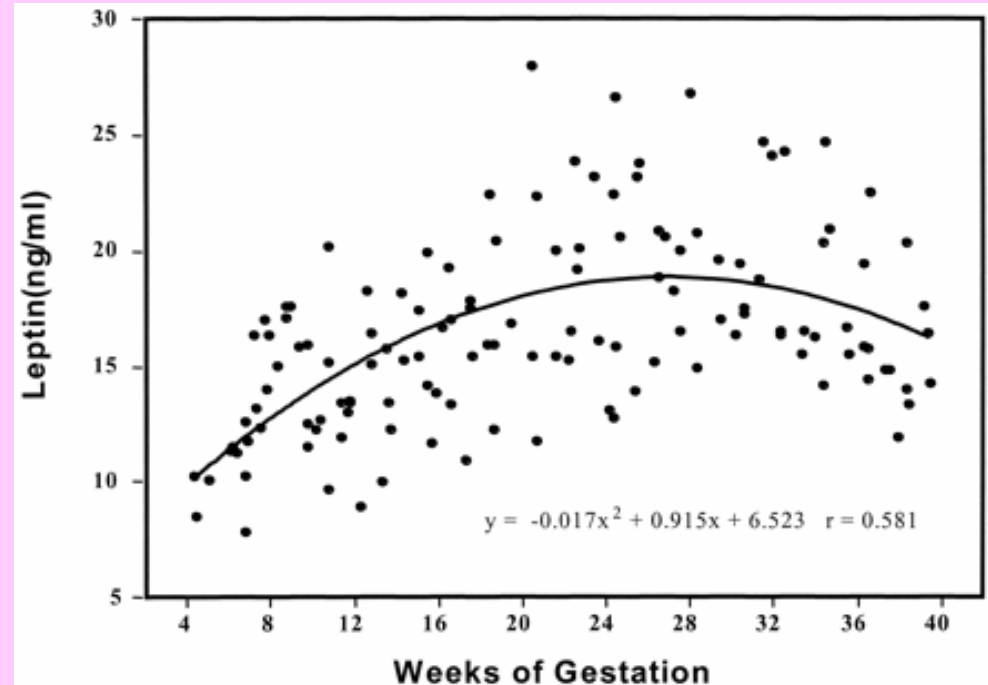


Leptin, yara iyileşmesini, diyabetik ob/ob farelerde reseptörleriyle etkileşimi sonucu sağlamakta, db/db farelerde etkili olmamaktadır.



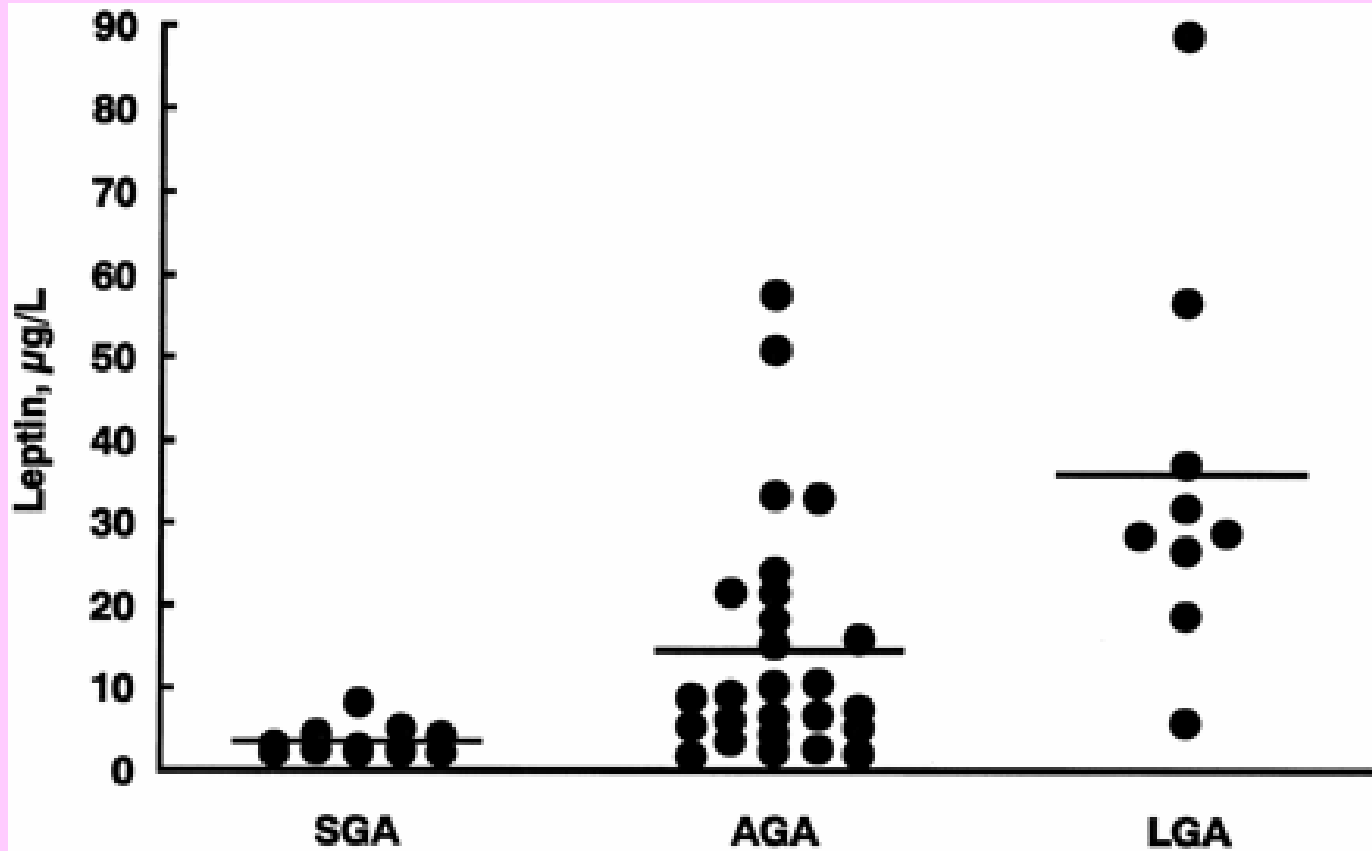
Gebelerde Leptin Çalışmaları

Gebelik süresince serum leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Gebelerde leptinin, embriyogenez, fetal/plasental anjiogenez ve hormon biyosentezinin düzenlenmesi, embriyonik hematopoiez üzerinde fizyolojik rolü olabilir.



Biol Reprod, 2000; 63:
1219-1228

Kord kanı leptin konsantrasyonunun intrauterin gelişme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.



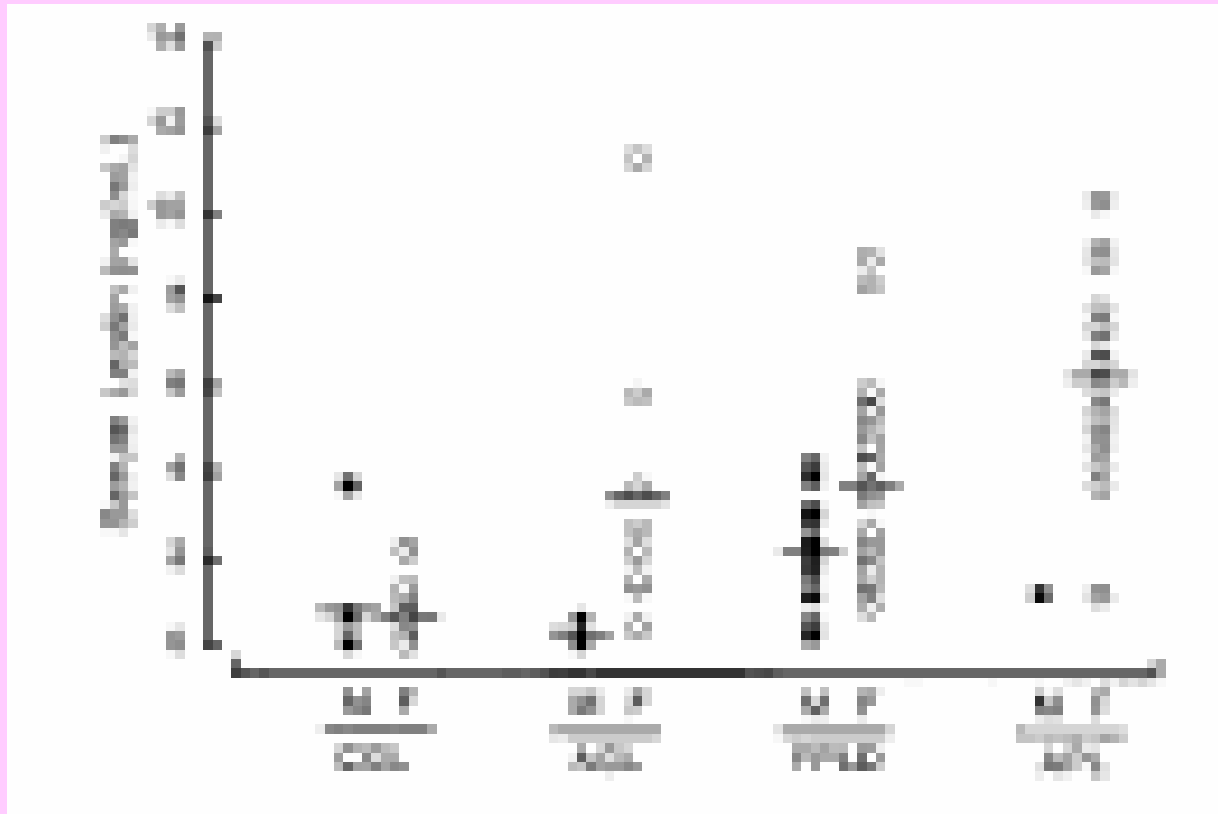
J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82 (10): 3328-3330

Lipodistrofilerde Leptin Çalışmaları

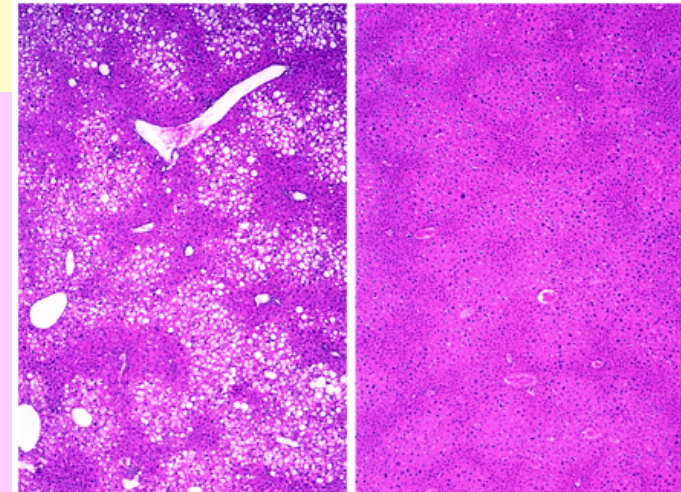
Jeneralize lipodistrofli hastalarda şiddetli insülin rezistansı, hipertrigliseridemi, erken yaşta diabetes mellitus ve yağlı karaciğer (steatozis) saptanır. Lokalize lipodistrofli hastalarda kozmetik problemler önemlidir.



Konjenital jeneralize lipodistrofilerde plazma leptin konsantrasyonu aşırı düşük bulunmuştur.



Şiddetli lipodistrofili hastalarda leptin replasman tedavisinin, vücut kompozisyonunu değiştirdiği, insülin rezistansı, steatozis ve lipid abnormalitelerini kısmen geri döndürdüğü, hipofizial-gonadal eksenini sağlığına kavuşturduğu, bildirilmiştir.



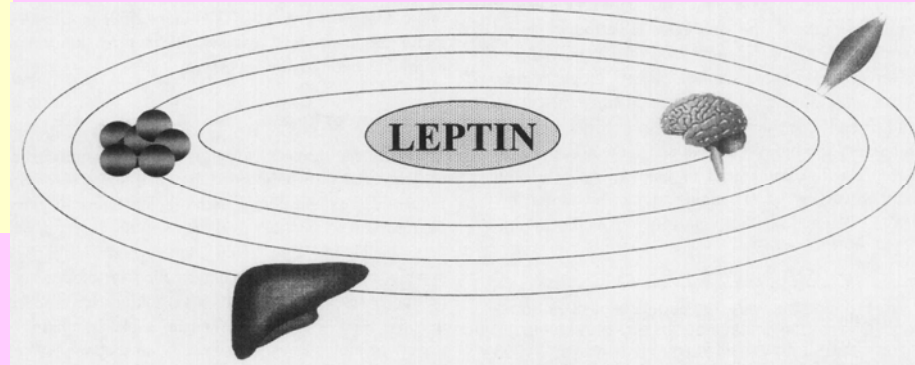
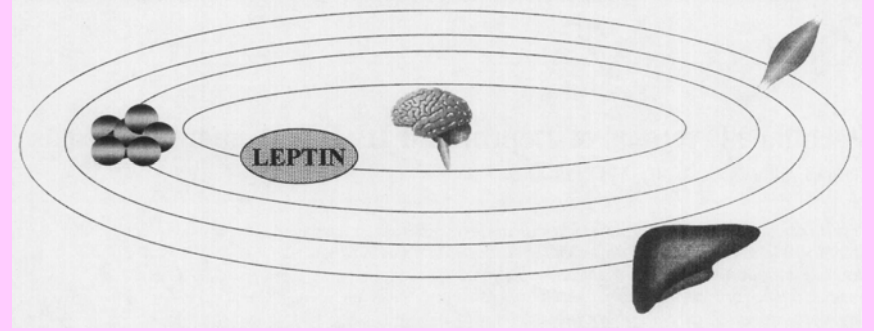
N Engl J Med, 2002; 346: 570-8

J.Clin.Invest, 2002; 109: 1345-1350

ÖZET

-Leptin, yağ doku başta olmak üzere çeşitli dokulardan salgılanan multifonksiyonel bir hormondur.

-Leptinin etkileri ve klinik kullanımı hakkındaki çalışmalar ve tartışmalar güncelliğini korumakta, bilgiler hızla artmaktadır.





Dostlarınızın gücü sizi yukarı çekmeye yetmeyebilir

AMA ONLAR

Düşmenize izin vermemek için herşeyi düşünürler.

14 Şubat 2005

Web

leptin için yaklaşık 869.000 sonuçtan



TEŞEKKÜRLER

İletişim

Web sayfası: <http://web.adu.edu.tr/akademik/maltinisik>

E-posta: maltinisik@adu.edu.tr

maltinisik50@hotmail.com

mustafa_altinisik@yahoo.com