

## Leptin ve psikiyatrik bozukluklar

Ceyhan BALCI ŞENGÜL,<sup>1</sup> Cem ŞENGÜL,<sup>1</sup> Tuncer OKAY,<sup>2</sup> Nesrin DİLBAZ<sup>3</sup>

### ÖZET

Psikiyatrik bozukluklar ile ilgili, biyolojik göstergelerin (marker) arayışı ve bunların tedaviyle değişimi üzerinde uzun süredir çalışılmaktadır. 1994 yılında Zang tarafından keşfinin üzerinden henüz kısa bir süre geçmiş olmasına karşın, leptin gerek genel tıpta, gerekse psikiyatride oldukça çalışılmış göstergelerdendir. Leptin, endokrin sistemle olan ilişkisi, periferik ve santral etkilerinin niteliği gibi nedenlerle oldukça dikkat çekicidir. Adipozit dokudan 167 aminoasit olarak salınır dolaşımında ise 146 aminoasit halinde serbest halde veya özgün proteinine bağlı halde bulunur. Beyinde ise hipotalamus ve amigdalada bulunur. Araştırmalar arttıkça sadece gıda alımı ve enerji harcanmasıyla değil, bunun yanı sıra uyku, cinsel davranış, impulsivite gibi birçok alanda etkili olduğu görülmüştür. Bu da leptinin psikiyatride depresyon, bipolar bozukluk, intihar ve yeme bozukluğu gibi birçok durumda incelenmesinin yolunu açmıştır. Bu yazıda psikiyatride leptinle ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:37-44*)

**Anahtar sözcükler:** gösterge, leptin, psikiyatrik bozukluklar

## Leptin and psychiatric disorders

### ABSTRACT

For a long time biologic markers have been searched and alterations of these markers with treatment were studied. Zang discovered Leptin in 1994, since then many studies were performed in general medicine and psychiatry. Leptin draw attention because of its central and peripheric effects. Leptin is synthesized in adipose tissue as a 167-aminoacide polypeptide and then transform in to a 146-aminoacide polypeptide in circulatory system. It is also found at hypothalamus and amygdale in brain. In recent researches, some evidences were determined that leptin is not only involved in food intake and energy consumption but also involved in sleep regulation, sexual behavior, and impulsivity. These evidences gave rise to a lot of studies, which had been performed to designate the role of leptin in psychiatric disorders and conditions like depression, bipolar disorder, suicidality and eating disorder. In this article researches of leptin in psychiatry literature were reviewed. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:37-44*)

**Key words:** marker, leptin, psychiatric disorders

### GİRİŞ

Psikiyatrik bozuklukların temelinde bazı biyolojik

süreçlerin rol oynayabileceği 19. yüzyıldan beri üzerinde durulan bir konudur. Birçok araştırmacı

<sup>1</sup> Asist.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği, ANKARA

<sup>2</sup> Uzm.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği, ANKARA

<sup>3</sup> Doç.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği, ANKARA

**Yazışma adresi:** Dr. Ceyhan BALCI ŞENGÜL, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği D. Blok  
1. Kat, Samanpazarı/ANKARA

**E-posta:** acemsen@hotmail.com

bu düşünceden yola çıkarak çeşitli araştırmalar yapmışlar ve psikiyatrik bozukluklarda ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler ile ilgili birçok veri elde etmişlerdir. Günümüzde, tıpta ve teknolojiye meydana çıkan yenilikler birçok yeni biyolojik göstergenin bulunmasına yol açmıştır. Bu göstergelerin çeşitli hastalıklar ve sendromlarla olan ilişkisi de ilgili dal uzmanlarınca araştırılmaya devam etmektedir. Psikiyatrik bozukluklarının çoğunun etiyolojisinde multifaktöriyel sebepler rol olduğundan bu göstergelerin psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde sağlıklı insanlardan ne kadar farklı olduğu, tedavi ile ne kadar değiştiği araştırmacıların ilgisini çekmekte ve elde edilen sonuçlar ilgi ile karşılanmaktadır. Bu göstergelerden birisi olarak değerlendirilen leptin gerek yurt dışından gerekse ülkemizden birçok araştırmacı tarafından incelenmiş ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar ile ilgili olabileceği yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Leptinin 1994 yılında keşfinden bu yana hakkında 2000'den fazla makale yayınlanmıştır.<sup>1</sup>

### FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Leptin, ob geninin bir ürünü olan bir adipozit doku hormonu olup, ilk kez Rockefeller Üniversitesi'nde Friedman tarafından 1994 yılında yağ dokusundan klonlanmıştır.<sup>2</sup> Aynı yıl, Zang farelerde obezite (ob) genini ve onun insan homologunun yapısını tanımlamıştır. Bu ob genin ürününe yunanca zayıf anlamına gelen "leptos" kelimesinden geliştirilmiş leptin adı verilmiştir.<sup>1</sup> Ob geni insanda 7-alfa 31.3 kromozomunda bulunmaktadır. Leptin ilk kez erişkin hayvanlarda primer olarak beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda saptanmıştır.<sup>3,4</sup> Yüz atmış yedi aminoasitten oluşmaktadır. Yirmi bir aminoasitlik kısmı adipozitlerden salındıktan sonra ayrılır, geriye 146 aminoasitten oluşan aktif kısmı kalır. Bu aminoasit yapı memelilerin %80'inde homologdur. Leptin plazmada serbest olarak veya proteinlere (leptin binding protein) bağlı olarak dolaşır. Leptin kan seviyeleri kortizolün aksine gece artar, gecenin ortasında (03:00'te) en yüksek düzeyine ulaşır.<sup>1,5</sup> Leptin yaşlanmayla birlikte azalır, bu azalma kadınlarda daha belirgindir ve beden kitle indeksi (BMI: Body Mass Index) ve diğer endokrin değişikliklerden bağımsızdır.<sup>6</sup> Leptin reseptörleri (obR) vücutta yaygın olarak periferde; karaciğer, kalp, böbrekler, akciğerler, ince barsak, testisler, overler, dalak, pankreas ve yağ dokusunda bulunur. Beyinde ise,

yoğun olarak hipotalamusta arcuat, ventromedial, dorsomedial, lateral hipotalamik, paraventriküler nükleuslarda ve amigdalada bulunmaktadır.<sup>7</sup>

Yağ hücreleri sayı ve boyut olarak büyüdükleri zaman ob geni leptin üretip dolaşıma salmaya başlar, leptin hipotalamusa ulaştığı zaman gıda alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Bunu hipotalamustaki ventromedial nükleus yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir.<sup>8,9</sup> Leptinin hipotalamustaki bir diğer etkisi de nöropeptid-Y'yi (NPY) azaltmasıdır. Nöropeptid-Y hipotalamustaki arkuat ve paraventriküler nükleuslardan salınır ve en önemli iştah açıcı hormonlardandır. Leptin NPY sentezini azaltarak veya NPY'ye duyarlılığı azaltarak yiyecek alımını kısıtlar.<sup>10,11</sup> Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri, melanin stimüle edici hormon (MSH), orexin, kortikotropin saliverici hormon (CRH), proopiomelanocortin (POMC), koka-in ve amfetamin düzenleyici hormon(CART) gibi nöropeptitlerdir.<sup>1</sup>

Leptin kilo alımıyla artmasına, kilo kaybıyla azalmasına karşın, bir antiobezite hormonu değildir. Leptin seviyesini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan obezite, aşırı beslenme, bozulmuş böbrek fonksiyonları, insülin, glukoz, glukokortikoidler, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), östrojen, endotoksin, interlökin-1 (IL-1) ve alkol serum leptin seviyesini artırırken; androjenler, açlık beta adrenerjik reseptör agonistleri, büyüme hormonu, soğuğa maruz kalma, egzersiz, somatostatatin, c-AMP, sigara ve serbest yağ asitleri ise serum leptin düzeyini azaltır.<sup>7</sup>

Leptin konsantrasyonu cinsiyetler arası farklılık gösterir, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Tam olarak bilinmese de, bu durumun erken çocukluk döneminden itibaren böyle olduğu düşünülmektedir. Bu durumun kadın ve erkek yağ dokusunun farklı yapısı ve kadınlarda vücut yağ oranının daha yüksek olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir diğer neden ise, androjenlerin (östrojenler hariç) leptin salınımını azaltmasıdır.<sup>12</sup> Kadınlarda da menstrüel döngünün luteal fazında leptin düzeyinin yükselmesi ve postmenepozal dönemde azalması, leptin sekresyonunda cinsiyet hormonlarının önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>13</sup> Östrojenlerin leptin yapımını artırdığını bulan çalışmaların yanı sıra, etkisiz olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar da vardır.<sup>14</sup>

Yapılan araştırmalar, leptinin vücut metabolizması

ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Tiroid hormonlarının in-vitro adipozitlerden leptin salınımını düzenlediği, leptin reseptör mutasyonu olan hastalarda hipotroidi ve TRH'ya TSH yanıtında gecikme gözleendiği, in-vitro olarak leptinin TRH nöronlarından TRH sentezine yol açtığı belirlenmiştir.<sup>15</sup> Leptin hipofiz bezinde bulunan reseptörleri sayesinde büyüme hormonu (GH) salınımını da etkilemektedir. Leptinin hipotalamik somatostatatin gen ekspresyonunu etkilediği ve GH sentezi üzerine arttırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Adipozit kültür çalışmaları, in-vivo ve in-vitro kobay çalışmaları glukokortikoidlerin leptin gen ekspresyonunu ve serum leptin seviyesini artırdığını göstermiştir. İnsanlara deksametazon verilmesinin leptin seviyesini arttırdığı gözlenmiştir.<sup>17</sup> Putignano ve arkadaşları deksametazonun normal ve obez kişilerde plazma leptin düzeyiyle ilişkisini araştırdıkları çalışmalarının sonunda düşük doz deksametazonun özellikle obez kadınlarda leptin salınımını artırdığını bulmuşlardır.<sup>18</sup> İnsülinin in-vitro olarak kobay ve insan çalışmalarında leptin üretimini artırdığı gözlenmiştir. Bunun da insülinin adipozit hücreler üzerine olan trofik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Leptinin insülinle birlikte veya bağımsız olarak hipotalamusu etkileyerek NPY'yi inhibe ettiği ve iştahı azalttığı düşünülmektedir.<sup>19</sup>

## PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR VE LEPTİN

Leptinin birçok periferik ve santral etkileri olması, endokrin sistemle etkileşim halinde olması, yeni araştırmaların yolunu açmış ve yapılan araştırmalarda obezitedeki rolü dışında, diyabet, iştah, termogenez, immun sistem ve üreme; ayrıca uyku, cinsel davranış, impulsivite, depresyon, anksiyete, anoreksiya nervoza, bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, alkol kullanım bozuklukları, psikotropalara bağlı kilo değişiklikleri gibi birçok psikiyatrik durum ile ilgili araştırmaların yapılmasına neden olmuştur.

### Yeme bozuklukları ve leptin

Anoreksiya nervoza (AN) etiyolojik etkenleri tam olarak bilinmeyen, ciddi açlık ve kilo kaybıyla karakterize, çoklu endokrin bozuklukların olduğu bir sendromdur. Leptin seviyesi vücut yağ oranıyla ilişkili olarak AN hastalarında azalmıştır.<sup>20</sup> AN hastalarında iyileşme döneminde serum lipid, total

protein, albumin ve prealbumin konsantrasyonları değişmezken, serum leptin seviyesi kilo alımına bağlı olarak değişmektedir. Bu da AN hastalarının beslenme durumuyla ilgili olarak leptinin duyarlı bir parametre olduğunu düşündürmektedir.<sup>21,22</sup> Ying Li, yaptığı çalışmada AN tanısı konan 8 kadın ile 11 sağlıklı kadın kontrol grubunda serum leptin, GH, insülin, glukoz, LH, FSH, östradiol, kortizol, T3 ve idrar kortizol düzeyini karşılaştırmış, serum leptin düzeyini kontrol grubundan düşük bulmuş, pulsatil GH salınımını yüksek bularak leptinle GH arasında negatif ilişki olduğunu belirtmiştir.<sup>23</sup> Hebebrand ve arkadaşları tarafından yapılan ve 23 AN'lı kadın ile sağlıklı kontrollerde serum leptin düzeyinin karşılaştırdığı çalışmada leptin düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuş, düşük leptin düzeyinin hastalıkta ortaya çıkan amenore ve azalmış metabolizma hızıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>24</sup> Monteleone ve arkadaşları 22 AN, 45 bulimiya nervoza (BN), 18 tıkanırçasına yeme atakları (binge eating) olan obez, 12 tıkanırçasına yeme atakları olmayan obez, 33 sağlıklı olmak üzere toplam 133 kadında leptin ve çözünür leptin reseptörlerini ölçmüşlerdir. Sonuçta AN ve normal kilolu BN olanlarda serum leptin seviyesinin düşük, fakat tıkanırçasına yeme atakları olan veya olmayan şişman kadınlarda yüksek bulmuşlardır. Ayrıca çözünebilir leptin reseptörlerinde ise, AN ve BN'da yükseklik, diğerlerinde de düşüklük bulmuşlardır.<sup>25</sup>

Leptinin özellikle AN'lı hastalarda düşük bulunması ve tedavi sonrası hastanın kilo alımı ile düzelmesi; bu hastalığın takibinde önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

### Alkol kullanım bozuklukları ve leptin

Leptinin NPY (Nöropeptid Y) gibi iştahı düzenleyen hormonlarla ilişkisi, Kristensen ve arkadaşlarının leptin tarafından düzenlendiğini gösterdikleri CART (kokain ve amfetamin tarafından düzenlenen transkript) adlı peptidi bulmaları, leptinin alkol arama davranışında bir modülatör olabileceğini düşündürmüştür.<sup>26</sup> Fulton ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmada intraserebroventriküler leptin infüzyonunun ödül sisteminin üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>27</sup> Jahn ve arkadaşları 20 alkol bağımlısı ve 16 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada artmış plazma leptin düzeyinin alkol bağımlısı hastalarda alkolü bıraktıktan sonra ortaya çıkan arama davranışının şiddetiyle ilişkili

olduğunu bulmuşlardır.<sup>28</sup> Rojdmarg ve arkadaşları ise, 14 sağlıklı insanla yaptıkları çalışmada günlük orta miktarda alkol alımının leptin salınması üzerinde inhibe edici etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgudan yola çıkarak alkolün noktural ve diurnal leptin salınımını azaltan bir iştah açıcı gibi etki gösterdiğini söylemişlerdir.<sup>29</sup> Leptinin alkol bağımlılığı ve craving ile ve alkole bağlı iştah değişiklikleri ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma, leptinin bu konuda gelecekte adından daha çok söz ettireceğini düşündürmektedir.

### Duygudurum bozuklukları ve leptin

Leptin konusunda yapılan çalışmaların oldukça önemli bir kısmını da duygudurum bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Daha önce yapılan çok sayıda çalışmada serum kolesterol seviyesi ile duygudurum bozukluklarının ilişkisi gösterilmiştir. Depresyonda düşük ve yüksek kan kolesterol seviyeleri bildiren çalışmaların yanı sıra manide de düşük kolesterol seviyesi bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>30,31</sup> Leptinin de nöroendokrin sistem ve kolesterol ile doğrudan ilişkili olması, ayrıca uyku, hareketlilik, cinsel davranış ve impulsivite ile ilişkili olduğunun düşünülmesi duygudurum bozukluklarında leptin çalışmalarının yolunu açmıştır.

Atmaca ve arkadaşları 16 mani, 16 tam remisyonda bipolar hasta ve 16 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, Young Mani Skoru (YMRS) ile serum leptin ve kolesterol seviyesi arasında negatif ilişki, ortalama kolesterol ve leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır.<sup>32</sup> Aynı araştırmacılar yaptıkları bir diğer çalışmada, lityum tedavisi alan 15 bipolar I hastada hastalık süresiyle leptin seviyesi arasında pozitif, YMRS skoru ile leptin seviyesi arasında negatif ilişki bulmuşlar ve leptinin lityuma bağlı kilo alımıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>33</sup>

Depresyon ve leptinin ilişkisi konusunda Deuschle ve arkadaşları 1996'da yaptıkları çalışmada 24 depresyon ve 33 sağlıklı kontrol grubu arasında plazma leptin düzeyleri açısından fark bulmamışlardır.<sup>34</sup> Antonijeveic ve arkadaşları 15 depresyon hastasında serum leptin düzeyini ve bunun noktural değişimini incelemişler, serum leptin düzeyinin normal sağlıklı kişilerde BMI ile ilişkili ama depresif hastalarda ilişkisiz olarak bulmuşlar ve depresif bozuklukta leptin salınımının bozulduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, genç kadın hastalarda

nocturnal leptini körelmiş bulmuşlar.<sup>35</sup> Rubin ve arkadaşları plazma leptin arjinin vasopressine (AVP) bağlı leptin supresyonunu ölçtükleri majör depresyon hastalarında (12 kadın, 8 erkek unipolar depresyon) ve eşleştirilmiş kontrol grubunda; depresyon tanısı konan kadın hastalarda serum leptin düzeyini sağlıklı kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar, ancak erkekler arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu hem sağlıklı, hem depresif kadınlarda erkeklere göre anlamlı leptin düzeyi yüksekliğini de santral obezite ve omental yağ dokusu kaynaklı hiperkortikolizme bağlamışlardır.<sup>36</sup> Miller ve arkadaşları 50 sağlıklı 50 deprese hastada depresyon, yağ dokusu ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve yağ dokusundan salınan IL-6 ve leptinin indüklediği IL-6 düzeyini lökositlerde ölçmüşler, sonuçta leptin yağ dokusu ve inflamasyonu ilişkilendirebilecek bir depresyon modeli oluşturamamışlardır.<sup>37</sup>

Leptin ile ilgili yapılan araştırmalardan bir kısmı da intihar girişimleriyle leptin arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalardır. Özellikle düşük kolesterol düzeyi, intihar ve intihar yönteminin şiddetiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>38,39</sup> Leptinle intihar arasındaki ilişki Atmaca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 24 sağlıklı ve 24 intihar girişiminde bulunan olgular incelenmiş, intihar girişiminde bulunanların serum leptin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.<sup>40</sup>

Antidepresanlarla yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Hinze-Selch ve arkadaşları 12 amitriptilin, 10 paroksetin alan deprese hasta ve 14 kontrol ile yaptıkları çalışmada, 6 haftanın sonunda amitriptilin alan grupta BMI'de ve çözünür TNF reseptöründe belirgin artış, diğer gruplarda ise değişiklik olmadığını ama leptin seviyesinin her üç grupta da etkilenmediğini bulmuşlardır.<sup>41</sup> Kraus ve arkadaşları depresyonu olan ve mirtazapin kullanan 11, venlafaksin kullanan 9 hastadan, mirtazapin kullananlarda kilo ve serum TNF-alfa, TNF reseptörleri düzeyinde belirgin artış, leptin düzeyinde ise düşük bir artış bulmuşlardır. Venlafaksin grubunda ise 4. haftanın sonunda kiloda azalma saptarken, TNF-alfa, TNF reseptörleri, leptin düzeyinde değişiklik bulamamışlardır.<sup>42</sup>

### Psikotik bozukluklar, antipsikotikler ve leptin

Serum leptin düzeyi şizofreni hastalarında da araştırılmış olmakla birlikte, psikiyatride en yaygın olarak çalışıldığı alan antipsikotiklere bağlı kilo

alımının leptin ile olan ilişkisidir. Kraus ve arkadaşları tarafından yapılan 42 şizofrenik ve 64 deprese hastada serum leptin düzeyinin 64 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada, şizofreni ve depresyon gruplarında serum leptin düzeyleri sağlıklı gruptan düşük bulunmuştur, bu verinin yanı sıra şizofreni grubunda serum leptin düzeyi depresyon grubundan daha da düşük bulunmuştur.<sup>43</sup>

Antipsikotiklere bağlı kilo alımı, antipsikotik kullanan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülmektedir.<sup>44</sup> Bu durum şizofreni hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bromel ve arkadaşları tarafından yapılan 12 şizofreni hastasında klozapin tedavisinin başlangıcında ve 10 hafta sonrasında serum leptin düzeyinin incelendiği çalışmanın sonunda, 2. haftada 8 hastada serum leptin düzeyi 2 kat artmış, 10. haftanın sonunda bütün hastalarda ortalama vücut ağırlığı, BMI ve serum leptin düzeyi artmış olarak bulunmuştur.<sup>45</sup>

Kraus ve arkadaşları 11'i klozapin, 8'i olanzapin, 13'ü haloperidol kullanan hastalarla; 12'si antipsikotik kullanmayan gönüllülerde tedavi öncesi ve başladıktan 4 hafta sonraki incelemelerinde; klozapin ve olanzapin alan grupta belirgin serum leptin düzeyi artışı saptarken, ilaçsız ve haloperidol kullanan grupta anlamlı artış bulmamışlardır.<sup>46</sup> Haggs ve arkadaşları 41 klozapin, 62 klasik antipsikotik kullanan hasta ve 189 sağlıklı arasında serum leptin düzeyini karşıladıkları çalışma sonucunda leptin düzeyleri klozapinle tedavi edilen erkek ve kadınlarda, klasik antipsikotiklerle tedavi edilen erkeklerde yüksek bulmuşlar ama kontrol grubu ve klasik antipsikotik tedavisi alan kadın grubunda değişmemiş olarak bulunmuştur.<sup>47</sup> Eder ve arkadaşları olanzapin alan 8 hastalık izleme çalışmasında vücut ağırlığı ve serum leptin düzeyinde yükselme bulmuşlardır.<sup>48</sup> Atmaca ve arkadaşları 14 ketiyapin, 14 risperidon, 14 olanzapin, 14 klozapin alan hasta ile 11 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları araştırma sonunda olanzapin ve klozapin alan grupta vücut ağırlığında ve serum TG, leptin düzeylerinde belirgin artış saptamışlar; ketiyapinin ilımlı, risperidonun ise minimal etkilediğini belirtmişlerdir.<sup>49</sup> McIntyre ve arkadaşları 11 risperidon ve 10 olanzapin alan toplam 21 bipolar hastada yaptıkları çalışmada, 6 ay boyunca serum leptin, kolesterol ve kilo düzeylerini incelemişler ve 4. aydan sonra belirgin olarak serum leptin düzeyinde

artış bulmuşlar, antipsikotiklere bağlı kilo alımının multifaktöriyel olmakla beraber leptinin bu süreçte rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.<sup>50</sup> Baptista ve arkadaşları yaptıkları incelemede birçok çalışmacının antipsikotiklere bağlı kilo alımıyla ilgili olarak leptin ve TNF-alfa miktarında artış gözlediklerini, fakat bunun obesitenin ve kilo alımının nedeninden çok sonucu şeklinde yorumlanabileceğini belirtmişlerdir.<sup>51</sup> Karmaşık bir durum olan ve sebebi hala bilinmeyen antipsikotiklere bağlı kilo alımında leptin çalışmaları umut verici olmaktadır.

### Diğer psikiyatrik bozukluklar ve leptin

Majör psikiyatrik bozukluklar dışında kişilik bozukluklarından kronik yorgunluk sendromuna kadar geniş bir spektrumda leptinle yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Atmaca ve arkadaşları 16 borderline hastada ve 16 sağlıklı kontrolde serum leptin ve kolesterol seviyelerini ölçtükleri çalışmada, borderline kişilik bozukluğu olan grupta serum kolesterol ve leptin düzeyini belirgin olarak düşük bulmuşlar ve bunun impulsiviteyle negatif ilişki gösterdiğini ve geçmişte intihar girişimi öyküsü olanların serum leptin düzeylerinin daha düşük olduğu sonucunu elde etmişlerdir.<sup>52</sup>

Kronik yorgunluk sendromuyla leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, 32 hastada serum leptin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve hidrokortizonun kronik yorgunluk sendromu hastalarında leptin düzeyi üzerine etkisine bakılmıştır. Cleare ve arkadaşları kronik yorgunluk sendromu hastalarında kontrol grubuyla leptin düzeyi arasında fark bulamamışlar, düşük doz hidrokortizon vermenin leptin düzeyinde düşük ama anlamlı bir yükselmeye yol açtığını bulmuşlardır, son olarak da hidrokortizona olumlu yanıt veren grupta leptin artışının daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bunu hidrokortizona yanıtta leptinin önemli bir gösterge olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.<sup>53</sup>

Asakawa ve arkadaşları ob/ob fareler üzerinde 5 gün boyunca intraperitoneal leptin uygulaması sonucunda vücut ağırlığında %13.2 azalma, bunun yanı sıra farelerde deneysel anksiyetede artma saptamışlardır.<sup>54</sup> Thorsell ve arkadaşları 6 gün boyunca introserebroventriküler leptin enjekte ettikleri sıçanlarda vücut ağırlığında azalma, hipotalamik NPY salınımında baskılanma gözlemişler, amigdaladaki NPY ekspresyonunu değiştirmediğini,

leptinin deneysel anksiyeteyi etkilemediğini bulmuşlardır.<sup>55</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak, 1994 yılında leptinin keşfiyle birlikte önce genel tıpta, özellikle obezite başta olmak üzere endokrin ve metabolizma alanında çalışılmış, çok geçmeden psikiyatrik bozuklukların altında yatan biyolojik süreçlere olan ilgiyle birlikte psikiyatride de araştırmalar başlamıştır. Öncelikle

depresyon, daha sonraları antidepresanlar ve antipsikotiklerle leptin ilişkisini araştıran çalışmalara, intihar, bipolar bozukluk, yeme bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu son zamanlarda da alkol ve madde kullanım bozuklukları gibi alanlar da eklenmiştir. Özellikle antipsikotiklere bağlı kilo artış düzenekleri içinde leptin artışının önemli rol aldığı yönünde çok çalışma vardır. Tüm bu çalışmalar oldukça umut verici gözükmektedir ve kuramsallıktan öteye gitmesi için yeni çalışmaların önünü açmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Janeczkova R: *The role of leptin in human physiology and pathophysiology. Physiol Res* 2001; 50:443-459.
2. Kalra SP: *Circumventing leptin resistance for weight control. Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:4279-4281.
3. Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Shigemoto M, Satoh N, Mori K ve ark: *Augmented expression of obese (ob) gene during the process of obesity in genetically obese-hyperglycemic Wistar fatty (fa/fa) rats. FEBS Lett* 1996; 378:267-271.
4. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y: *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med* 1995; 1:1155-1161.
5. Jequier E: *Leptin signaling adiposity and energy balance. Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:379-388.
6. Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C ve ark: *Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1954-1962.
7. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA: *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obesity* 2002; 26:1407-1433.
8. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M: *Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. Diabetes* 1996; 45:984-987.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature* 1994; 372:425-432.
10. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L ve ark: *The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. Nature* 1995; 37:530-532.
11. Smith FJ, Campfield LA, Moschera JA, Bailon PS, Burn P: *Feeding inhibition by neuropeptide Y. Nature* 1996; 382:307.
12. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohennesian JP, Opentanova I, Goldman WH: *Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. Lancet* 1996; 348:159-161.
13. Thomas T, Burbuera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL ve ark: *Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. Metabolism* 2002; 49:1278-1284.
14. Friedman JM, Halaas JL: *Leptin and regulation of body weight in mammals. Nature* 1998; 395:763-770.
15. Nilni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS: *Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis: evidence for direct and indirect pathways. J Biol Chem* 2000; 275:36124-36133.
16. Baratta M: *Leptin-from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. Med Sci Monit* 2002; 8:282-292.
17. De Vos P, Saladin R, Auwerx, Staels B: *Induction of ob gene expression by corticoids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. J Biol Chem* 1995; 27:15958-15961.
18. Putignano P, Brunani A, Dubini A, Bertolini M, Pasquali R, Cavgnini F: *Effect of small doses of dexamethasone on plasma leptin levels in normal and obese subjectys: a dose-response study. J Endocrinol Invest* 2003; 26:111-116.
19. Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL, Considine RV, De Leeuw IH: *Clinical endocrinology of human leptin. Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(Suppl 1):29-36.
20. Haluzik M, Fiedler J, Nedvinkova J, Ceska R: *Serum leptin concentrations in patients with combined hyperlipidemia, relationships to serum lipids and lipoproteins. Physiol Res* 1999; 48:363-368.

21. Haluzik M, Papezova H, Nedvidkova J, Kabrt J: Serum leptin levels in patients with anorexia nervosa before and after partial refeeding, relationships to serum lipids and biochemical nutritional parameters. *Physiol Res* 1999; 48:197-202.
22. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC: 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.
23. G Ying Li: Anorexia nervosa: disordered feedback regulation in the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor I Axis. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science* 2000; 2(2).
24. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A ve ark: Leptin levels in patients with anorexia nervosa reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2:330-334.
25. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Fuschino A, Maj M: Opposite modifications in circulating leptin and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum *Mol Psychiatry* 2002; 7:641-646.
26. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christiansen KN, Wulff BS ve ark: Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393:72-76.
27. Fulton S, Woodside B, Shizgal P: Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science* 2000; 287:125-128.
28. Kiefer F, Jahn H, Kellner M, Naber D, Wiedemann K: Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:509-510.
29. Rojdmarm S, Calissendorff J, Brismar K: Alcohol ingestion decreases both diurnal and nocturnal secretion of leptin in healthy individuals. *Clin Endocrinol* 2001; 55:639-647.
30. Kırkpınar İ, Çayköylü A, Coşkun İ, Sevimli F, Altuntaş N: Depresyonda plazma kolestrol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:23-27.
31. Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK: Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2000; 2:60-64.
32. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B, Bayık Y: Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:176-179.
33. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B. Serum leptin and cholesterol levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002; 46:67-69.
34. Deuschle M, Blum WF, Schweiger, Weber B, Pflaum CD, Heuser I: Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res* 1996; 28:714-717.
35. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes R, Horn R, Brabant G, Steiger A: Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatry Res* 1998; 32:403-410.
36. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK: Sexual diergism of basaline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res* 2002; 113:255-268.
37. Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA: Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immunity* 2003; 17:276-285.
38. Lester D: Serum cholestrol levels and suicide: a meta analysis. *Suicide Life Threat Behav* 2002; 32:333-346.
39. Vevera J, Zukov I, Morcinek T: Cholestrol concentrations in violent and non-violent suicide attempters. *Eur Psychiatry* 2003; 18:23-27.
40. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B, Geçici Ö, Firidin B: Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45:124-127.
41. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M, Haack M ve ark: Effects of antidepressants on weight and on plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:13-19.
42. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T: Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:220-225.
43. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Polmacher T: Low leptin levels but normal Body Mass Indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinol* 2001; 73:243-247.
44. Allison D, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappeleri JC, Infante MCI: Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696.
45. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C ve ark: Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3:76-80.
46. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhrm ve ark: Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312-314.

47. Hagg S, Soderberg S, Ahren B, Olsson T, Mjornodal T: Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:843-848.
48. Eder U, Mangweth B, Ebenbichlerb C, Olsson T, Mjornodal T: Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1719-1722.
49. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B: Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:598-604.
50. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS, Srinivasan J, Kennedy SH: Antipsychotic-induced weight gain: bipolar disorder and leptin. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:323-327.
51. Baptista T, Beaulieu S: Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry* 2002; 47:742-749.
52. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Geçici O, Ustundağ B: Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:167-171.
53. Cleare AJ, Keane VO, Miell J: Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol* 2001; 55:113-119.
54. Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M: Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J Diabetes Compl* 2003; 17:105-107.
55. Thorsell A, Caberlotto L, Rimondini R, Heilig M: Leptin suppression of hypothalamic NPY expression and feeding, but not amygdala NPY expression and experimental anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:425-430.