

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarının Kaçınılmaz Sonu: Obezite Inevitable End of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients: Obesity

Eda Evgen¹, Nilüfer Şahin Calapoğlu²

¹ Arş.Gör., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

² Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Obezite; vücutta fazla yağ birikimi ile sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olup, vücut kitle indeksi değerine göre sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2015 yılı itibarı ile yaklaşık 730 milyon insanın obez olacağı tahmin edilirken yapılan çalışmalar klinikte görülen obez hastaların %50'den fazlasının Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) olduğunu göstermektedir. OSAS uyku sırasında üst hava yollarında tekrarlayıcı tam ya da kısmi obstrüksiyon ile karakterize edilmektedir. OSAS hastalarında özellikle de obezitenin eşlik ettiği durumlarda leptin seviyesi artmaktadır. Leptin, adipoz doku tarafından kana salınarak enerji homeostazı ve vücut ağırlığını düzenler. Leptin direnci obeziteye neden olan en yaygın sebeptir. Genetik mutasyonlar, kendiliğinden düzenlenme, kan beyin bariyeri, hücresel ve dolaşım molekülleri ile düzenleme leptin direncinin oluşma nedenleridir. Bu çalışma ile leptin sinyal yolağı ve bu yolaktaki moleküllerin işlevleri açıklanmaya çalışılmıştır. Bu yolaktaki moleküller, obezite ve dolayısıyla OSAS tedavisinde yararlanılması muhtemel olan hedef noktaları oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Büyüme hormonu, leptin direnci, leptin sinyal yolağı, obezite, obstrüktif uyku apne sendromu

Abstract

Obesity is a physiological disorder that results in the accumulation of excess fat in the body and usually estimated on the basis of body-mass index. World Health Organization estimates that approximately 730 million people will be obese in 2015 and obstructive sleepin apnea syndrome (OSAS) is identified more than %50 of obese patients. Obstructive sleep apnea syndrome is a disease that is caused by partial or complete collapse of the upper airway during sleep. Leptin levels are also increased in patients with OSAS, especially those co-morbid obesity. Leptin is secreted into bloodstream by adiposities and is required for the maintenance of energy homeostasis and body weight. Evidence suggests that leptin resistance causes obesity. The mechanisms of leptin resistance include genetic mutation, leptin self-regulation, limited tissue access, and cellular or circulating molecular regulation. In this study, leptin signal pathway and function of molecules in leptin signal pathway is explained. Molecules in this pathway areconstituted target points which can be used in the treatment of obesity and OSAS.

Key words: Growth hormone, leptin resistance, leptin signal pathway, obesity, obstructive sleep apnea syndrome

Kabul tarihi: 05 Aralık 2014

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), üst hava yollarında tekrarlayıcı tam ya da kısmi obstrüksiyon ile seyreden, eşliğinde uykuda desatürasyon atakları ve tekrarlayan uyanıklıklar (arousal) ile gelişen bir bozukluktur. OSAS'ın genel toplumda prevalansı %2-4 olarak bildirilmektedir (1).

Obstrüktif uyku apne sendromunun kesin tanısı için polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Bir saatlik uyku dönemindeki apne sayısına apne indeksi (AI), apne ve hipopnelerin toplamına ise apne-hipopne indeksi (AHI) denir. Apne, 10 sn veya daha fazla süreli ağız ve burunda hava akımının kesilmesi olarak ifade edilirken, hipopne hava akımının 10 sn veya daha uzun süre ile %50 veya daha fazla azalması, beraberinde oksijen saturasyonunun %4 veya daha fazla

oranda düşmesi ve arousalların görülmesi olarak tanımlanmaktadır (2). PSG sonucuna göre tespit edilen AHI değeri ile OSAS'da hastalık derecesi belirlenir. AHI<5 normal, AHI 5-15 hafif OSAS, AHI 16-30 orta OSAS, AHI>30 ise ağır OSAS olarak kabul edilmektedir. OSAS'da temel tedavi yöntemi, uyku sırasında üst solunum yolunun dışarıdan pozitif basınç uygulanarak açık tutulması esasına dayanan, pozitif hava yolu basıncı (Positive Airway Pressure:PAP) tedavisidir. Bu tedavi yönteminin OSAS'da ortaya çıkan hemen hemen tüm semptomlar ve komplikasyonlar üzerine etkili olduğu bilinmektedir (3).

Obezite

Obezite; vücutta fazla yağ birikimi ile sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olup vücut kitle indeksi (VKİ) değerine göre sınıflandırılır. VKİ, kilonun (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen ve Dünya Sağlık

Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen obezite belirleme ve sınıflandırma kriteridir. $25 \leq VKİ \leq 29,9$ fazla kilolu, $VKİ \geq 30$ obez ve $VKİ \geq 40$ morbid obez olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2015 yılı içinde dünya nüfusunun yaklaşık %10'un obez olacağı tahmin edilmektedir (4).

Büyüme Hormonu (Growth hormone)

Özellikle somatik organların büyümesi üzerindeki etkisi nedeniyle somatotropik hormon veya somatotropin olarak da adlandırılan büyüme hormonu, 191 aminoasit uzunluğundaki bir polipeptid yapıdır. Büyüme hormonu sadece büyüme dönemlerinde değil hayat boyu salgılanan bir hormondur. Salgı ergenlik döneminden sonra yaşlanma ile birlikte azalır ve yaşlılık döneminde ergenlik döneminin yaklaşık %25'ine düşer.

Büyüme hormonu diğer adenohipofiz hormonları gibi özel bir hedef dokuyu değil, tüm vücut dokularını doğrudan etkiler. Etkilerini özellikle kemik, kas ve yağ dokusunda gösterir. Büyüme hormonu salgısındaki günlük değişimlere rağmen büyümeyi artırıcı etkisini uzun süreli göstermektedir.

Büyüme Hormonu Salgısının Düzenlenmesi

Büyüme hormonu salgısı hipotalamusta üretilip hipotalamo-hipofizeal portal sistem damarları ile adenohipofize taşınan iki hormon tarafından kontrol edilir. Bunlar büyüme hormonu serbestleştirici (GHRH) ve büyüme hormonu inhibe edici hormondur (GHIH veya somatostatin). Büyüme hormonu salgısının kontrolü GHIH'den daha çok GHRH tarafından yürütülür.

Beslenme ile ilgili uyarılar büyüme hormonu salgısını etkiler. Açlıkta ortaya çıkan hipoglisemi büyüme hormonu salgısını arttıran en güçlü faktördür. Benzer şekilde duygular, stres ve travma hipotalamus üzerinden büyüme hormonu salgısını artırır. Hipotalamusun farklı nöron grupları tarafından salgılanan katekolaminler, dopamin ve serotonin de büyüme hormonu salgısını artırır. Özellikle ağır egzersiz ve uykunun ilk birkaç saatinde büyüme hormonu salgısı fazla ve pulsatidir. Uykunun yavaş dalga döneminde (derin uyku), beslenme yetersizliğinde ve dokuda protein ihtiyacının arttığı durumlarda büyüme hormonu salgısı artar. Büyüme hormonu yeni protein yapımını artırırken hücrelerde bulunan proteinleri de korur.

Büyüme Hormonunun Metabolik Etkileri

Lipoliz olarak da bilinen; yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleştirilmesi olayını gerçekleştiren büyüme hormonu, vücut sıvılarında yağ asiti miktarını artırır. Aynı zamanda yağ asitlerinin Asetil CoA'ya

dönüşümünü ve enerji için kullanımını artırır. Böylece karbonhidratlar ve proteinler korunmuş olur (5).

Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapıda bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDA'dır ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (6,7). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31) bulunan, 3 ekzon ve 2 introna sahip *obese (ob)* geni tarafından kodlanmaktadır (8,9). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (10,11). Ayrıca adipoz dokudaki leptin ifadesinin bir transkripsiyon faktörü olan FOS-like antijen 2 (FOSL2) ile kontrol edildiği bilinmektedir (12).

Leptin'in, 1p31'de lokalize olan gen tarafından kodlanan ve başlıca hipotalamusta ifade edilen reseptörüne bağlanarak besin alınımlarını azaltıcı ve enerji harcamasını artırıcı yönde etki gösterdiği ve bu suretle vücut ağırlığı homeostazını düzenlediği ortaya konulmuştur (13). Leptin'in ayrıca metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenesis'de de çok önemli görevleri olduğu bilinmektedir (14).

Leptin iştahı azaltıcı etkisini nöropeptid-Y (NPY), MCH, oreksinler ve agouti-related peptide (AgRP) gibi oreksijenik nöropeptidleri baskılayarak ya da melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART), CTRH gibi bazılarını da stimüle ederek ortaya koymaktadır (7).

OSAS-Obezite moleküler ilişkisi

Sağlıklı bireylerde yavaş dalga uykusunda salınan büyüme hormonunun OSAS'lı bireylerde derin uyku kaybı nedeniyle salınmaması lipolizin bozulmasına neden olur (15). Lipolizin bozulması sonucunda vücut yağ içeriği ile orantılı olarak kandaki miktarı artan leptin, kandan santral sinir sistemine geçer (16). Leptin, leptin reseptörü ekspresyonunun en yüksek olduğu bazomedial hipotalamustaki arkuat nükleusta anoreksijenik (iştahı azaltıcı) nöronları uyarırken, oreksijenik (iştahı artırıcı) nöronları baskılar (16,17).

Leptin uyarısı ile anoreksijenik nöronlarda yapımı ve salgısı artan en etkili hormon melanosit uyarıcı hormon (α -MSH)'dur. α -MSH, kendisinin öncülü olan pro-opiomelanokortin (POMC) polipeptidinin prohormon

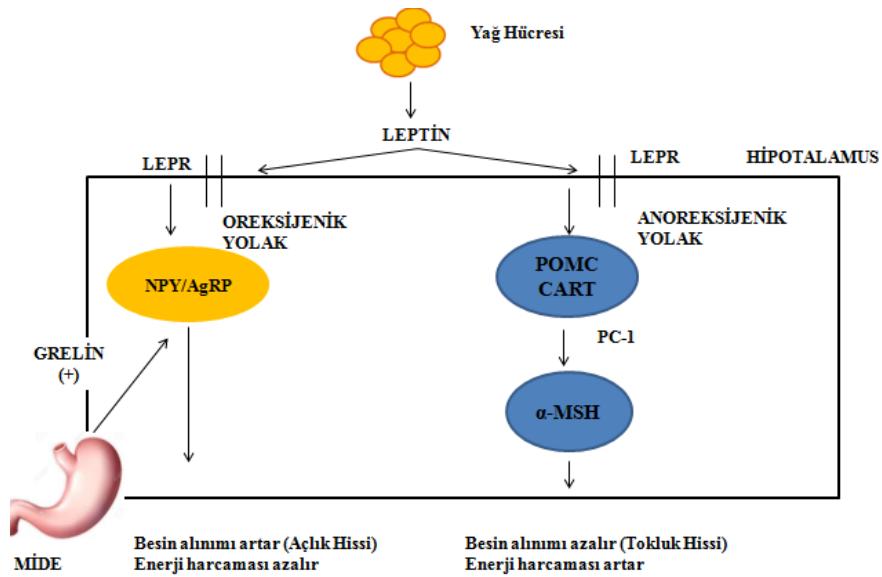
konvertaz-1 (PC-1) enzimiyle proteolitik olarak parçalanması sonucunda oluşur. α -MSH'nin reseptörü olan Melanokortin 4 reseptörü (MC4R) anoreksijenik nöronların uzantılarının ulaştığı hipotalamustaki paravelsüler paraventriküler çekirdek (PVN)'te bulunur ve α -MSH'nin MC4R ile bağlanması sonucunda besin alımını azalırken enerji harcaması artar (18).

Nukleus arkuatusdaki POMC nöronları ile beraber leptin tarafından uyarılan diğer bir anoreksijenik nöron Cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) nöronlarıdır (19). CART hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. CART ayrıca nöropeptid- Y'ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder.

Leptin kolesistokininin ile uyum içinde çalışarak leptin kolesistokininin (CKK) aracılı tokluk sinyalini artırır. CKK arka beyindeki özel bölgelerde bulunan CKK-1 reseptörleri üzerinden tokluğu indükler. Ayrıca CKK,

ghrelin tarafından stimule edilen hipotalamustaki oreksijenik nöronların uyarımı ile salgılanan iştah arttırıcı peptidler (NPY, AgRP)'in salınımını inhibe ederek özel nöronların stimulasyonunu engeller. Ancak leptin reseptörü olmayan farelerde bu yolun çalışmadığı gösterilmiştir. Leptin reseptörleri nukleus traktus solitarius dahil pek çok alanda bulunmasına rağmen leptinin bu etkisi esas olarak arkuat çekirdekteki reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır (20).

Leptin NPY ve AgRP peptidlerinin salınımını baskımlarken, mideden salgılanan ve büyüme hormonu düzeyini artıran ghrelin hormonu tam tersi yönde etki gösterir. Ghrelin düzeyi yemeklerden önce artarken yemeklerden sonra azalır. Anoreksijenik nöronlarda NPY, AgRP ve GABA etkisiyle α -MSH yapımı ve salınımı baskılanır (21). Dolayısıyla, NPY/AgRP nöronları aktif oldukları sürece anoreksijenik mekanizma işleyemez. Açlık durumunda kan düzeyinde artan bu peptidler obezite modellerinde yüksektir ve iştahı arttırdığı gözlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Leptin Sinyal Yolağı

Leptin direnci

Leptin genindeki bir mutasyon sonucunda, leptin eksikliğinin neden olduğu obezite olgularında, dışarıdan leptin takviyesi verilerek obezite tedavisi yapılabilmektedir. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda kişilerin obez olmalarındaki yaygın sebep leptin direnci olarak belirlenmiştir.

Leptin direncinin oluşmasına neden olan sebepler aşağıdaki şekillerde gruplandırılmaktadır:

Genetik mutasyonlar

ob genindeki bir mutasyon sonucunda leptin salgısı devam eder ancak salgılanan leptin, sinyal yolağında etkili değildir. Bunun sonucunda da hiperleptinemiye ve leptin direncine sebep olmaktadır. Benzer sonuçlar leptin reseptör genindeki mutasyonlarda da görülmektedir. Diabetik (db/db) fare ve Zucker fatty (fa/fa) ratlarda fonksiyonel olmayan leptin reseptörünün hiperleptinemiye ve leptin direncine neden olduğu görülmüştür (22). Bu durum yaygın olmasa da insanlarda da görülebilen mutasyonlardandır (23).

Kendiliğinden Düzenleme

Farklı gruplarda yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür ki; bazı durumlarda leptin sinyalinin uyumunda ve leptin reseptör ekspresyonunda azalma olabilmektedir. 2001 yılında yapılan çalışma da; yaşlı ve genç obez ratlarda aynı orandaki STAT3 fosforilasyonuna birbirine yakın leptin seviyelerinde (genç:41ng, yaşlı:47ng) ulaşılmış ve leptin reseptör proteininin ifadesinde herhangi bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir. Artan leptin düzeyi sonucunda genç rat gruplarında STAT3 fosforilasyon oranı sekiz kat artarken; yaşlı rat gruplarında bu oran 4 katı geçememiştir ve genç ratlarda leptin reseptör proteininin %50 oranında artmıştır. Çalışma sonucunda leptin reseptörünün ve leptin uyumunun azalması, yaşla beraber azalan fizyolojik cevap olarak yorumlanmıştır (24).

Farklı bir çalışmada diyetle oluşturulmuş obez (diet induced obese) (DIO) ve yaşamı boyunca obez olan (life long chow fed) (CHOW) rat grupları arasında yapılmış ve artan leptin düzeyinde CHOW grubunda fosforillenme 6 katına çıkarken, DIO grubunda bu 2 kattan daha az olarak kalmıştır. Bu çalışma, dışarıdan müdahale ile obezite geliştirilen gruplarda doğal mekanizmanın kendisini korumak amacıyla reseptör fosforillenmesini engelleyerek bir leptin direnci oluşturduğunu göstermiştir (25).

Kan Beyin Bariyeri

Leptin Reseptörü

Tek bir LEPR geninde alternatif mRNA splicing sonucunda 6 tane LEPR (LEPR a, b, c, d, e, f) izoformu üretilmektedir. Tüm izoformlar leptinin bağlanması için gerekli N-terminal ekstraselüler domaine sahiptirler (26,27). İzofomlar, sahip oldukları C-terminal intraselüler domainlerine göre uzun (LEPRb), kısa (a,c,d,f) ve gizli (secreted) (LEPRE) olmak üzere 3 forma ayrılmaktadır (28).

LEPRb tipi leptin reseptörünün en çok hipotalamusun vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkin alanlarında (arkuat dorsomedial, paraventriküler, dorsomedial ve lateral nukleus) bulunduğu, LEPRa ve LEPRe'nin leptin transportunda kan beyin bariyerini geçişte aracı olduğu bilinmektedir(29,30,31).

Van Heek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hiperleptinemik farelerde kısa süreçte kilo kaybının görüldüğü ancak uzun süreçte beyin yüksek leptin seviyesinden kendisini korumak için beyin erişimini sınırlandırıp, reseptör ifadesini azaltarak leptin sinyalinin zarar görmesine neden olduğu bulunmuştur (32). Yapılan bir diğer çalışmada ise bu durum, leptinin fizyolojik rolünü muhtemelen düşük plazma

düzeylerinde oluşturmakta ve normalden yüksek düzeylerde ağırlık kazanımına neden olmaktadır şeklinde ifade edilmiştir (33). Sonuç olarak; obez fare ve insanlarda beyin-leptin transportunun zarar görmesinden dolayı leptin direncinin olduğu tespit edilmiştir (34,35,36,37).

Moleküller

Dirence sebep olan moleküller, JAK/STAT sinyalini inhibe ederek etki gösteren hücresel moleküller ve leptine doğrudan bağlanarak etki gösteren dolaşım molekülleri olmak üzere iki alt grupta toplanmaktadır.

Hücresel Moleküller

Hücresel moleküller leptin sinyalinde negatif bir düzenlemeden sorumludur. Bu gruba dahil olan moleküller; protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) (38), T hücre protein tirozin fosfataz (TCPTP) (39) ve sitokin sinyal 3'ün intraselüler supresörü (SOCS3)'dür (40).

SOCS3, JAK2'ye doğrudan bağlanarak JAK2 kinaz aktivitesini inhibe eder (41). Yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür ki nöron spesifik delesyonu ile SOCS3'ün JAK2 aktivitesi üzerine etkili olmaması, yolağın akışına izin vermekte dolayısıyla diyetle bağlı leptin direnci ve obeziteye karşı koruma gelişmektedir (42,43). Transgenik şekilde aşırı ifade edilen SOCS3'ün ise POMC nöronları aracılığı ile leptin direnci ve obeziteye neden olduğu belirlenmiştir (44).

Non-reseptörprotein tirozin fosfataz 1'in bir sınıfı olan PTP1B, JAK2'yi defosforile ederek inhibe eder (38,45). PTP1B geni sessizleştirilmiş farelerin diyetle uyarılan leptin direnci ve obeziteden korunduğu görülmüştür (45,46). PTP1B geninin nöral delesyonu sonucunda ise besin alımının azalması ve enerji harcamasının arttığı rapor edilmiştir (47,48). POMC nöronlarında PTP1B geninin sessiz hale getirilmesinin enerji harcamasının artmasına sebep olduğu bildirilmiştir (49).

TCPTP, diğer bir non reseptör moleküldür ve STAT1 ile STAT3'ü defosforile ederek etki gösterir (50). Ayrıca, diyetle obez hale getirilen (DIO) farelerde hipotalamik PTP1B ve TCPTP ekspresyon seviyeleri yüksek bulunmuştur ki bu durum leptin direncini ve obezite oluşumunu destekleyen birer delil olarak yorumlanmıştır (39,51,52).

Dolaşım Molekülleri

Ekstraselüler dolaşım faktörü olarak tanımlanan moleküller leptine bağlanarak leptinin biyoaktivite ve biyoyararlılığını bozarak etki gösterirler. 2006 yılında insan kanından 5 grup serum leptin interacting protein (SLIP) izole edilmiştir. Bu gruplardan CRP molekülü

SLIP-1, APO-J molekülü SLIP-2 olarak belirlenirken SLIP 3,4 ve 5 henüz karakterize edilememiştir (53).

2007 yılında Punjabi ve Beamer'in yaptığı çalışmada uyku apnesi görülen kişiler ile görülmeyen kontrol grupları karşılaştırıldığında CRP seviyelerinin uyku apnesine sahip grupta yüksek olduğunu bulmuşlar (54).

Sonuç

Bu derlemede metabolik bir sendrom olarak kategorize edilen obezite ile OSAS arasındaki moleküler ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Obstrüktif uyku sendromu (OSAS) tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle bir dizi sistemik ve vasküler hastalık gelişebilmektedir. OSAS'ın, hipertansiyon, felç, miyokardiyal infarkt, aritmiler ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (55). Bunun dışında obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz, sistemik inflamasyon, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus gibi mortalite ve morbiditeye sebep olan durumlar ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (56,57). Yapılan bir diğer çalışmada ise tedavi edilmeyen OSAS hastalarının ömürlerinin 20 yıldan fazla bir süre kısalacağı rapor edilmiştir (58).

OSAS hastalarında, derin uyku kaybı nedeni ile salınamayan büyüme hormonu moleküler mekanizmanın başlangıç noktasını oluşturmaktadır. OSAS diğer birçok hastalık gibi obezite için de bir sebep olarak gösterilmektedir. OSAS hastalarının CPAP tedavisi ile iyileştirilmesinin mümkün olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir ve klinik olarak da tedavide uygulanmaktadır (3). Bu tedavi sonucunda OSAS hastalarının uyku apnesi ile alakalı şikâyetleri çok kısa süre içerisinde giderilebilmesine rağmen hastalık süresince artan VKİ'ne bağlı obezite şikâyetleri göz ardı edilebilmektedir. Fakat obezitenin dislipidemia, kardiyovasküler hastalıklar, felç, insülin direnci ve tip 2 diyabetinde içinde bulunduğu çeşitli metabolik hastalıklar ile çok yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (59). Bu nedenle, OSAS tedavi sürecine paralel olarak obezite tedavisinin de veriliyor olması önem arz etmektedir.

Yukarıda belirli noktalarında ortaya çıkabilecek genetik varyasyonlar neticesinde obezitenin oluşumuna neden olan moleküler mekanizma açıklanmıştır. Bu mekanizma, moleküller obezite ve dolayısıyla OSAS tedavisinde yararlanılacak olan hedef noktaları oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 1996;334:99-104.
2. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:499-511.
3. Malhotra A, Ayas NT, Epstein LJ. The art and science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. Curr Opin Pulm Med 2000;6:400-95.
4. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. Thorax 2008;63:649-54.
5. Köylü H. Endokrin Sistem./“Tıbbi Fizyoloji” içinde. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2014;408-11.
6. 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;372:425-32.
7. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995;269:540-3.
8. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) Leptin-the voice of adipose tissue. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; 1997:3-22.
9. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995;269:546-9.
10. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26(11):1407-33.
11. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011;301(4):E567-E584.
12. Wrann CD, Eguchi J, Bozec A, Xu Z, Mikkelsen T, Gimble J, Nave H, Wagner EF, Ong SE, Rosen ED. FOSL2 promotes leptin gene expression in human and mouse adipocytes. J Clin Invest 2012;122(3):1010-21.
13. Wrann CD, Eguchi J, Bozec A, Xu Z, Mikkelsen T, Gimble J, Nave H, Wagner EF, Ong SE, Rosen ED. FOSL2 promotes leptin gene expression in human and mouse adipocytes. J Clin Invest 2012;122(3):1010-21.
14. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. Diabetologia 1997;40(12):1371-9.
15. Tal A, Leiberan A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. Pediatric Pulmonol 2005;4:139-43.
16. Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. Recent Prog Horm Res 2004;59:267-85.
17. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. Recent Prog Horm Res 2004;59:287-304.

18. Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci* 2005;8:561-5.
19. Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 1998;21:1375-85.
20. Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology* 2002;143:239-46.
21. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289-95.
22. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491-5.
23. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995;95:2986-8.
24. Scarpace PJ, Matheny M, Tumer N. Hypothalamic leptin resistance is associated with impaired leptin signal transduction in aged obese rats. *Neuroscience* 2001;104:1111-7.
25. Wilsey J, Scarpace PJ. Caloric restriction reverses the deficits in leptin receptor protein and leptin signaling capacity associated with diet-induced obesity: role of leptin in the regulation of hypothalamic long-form leptin receptor expression. *J Endocrinol* 2004;181: 297-306.
26. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(13):7001-5.
27. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(6):E1247-E1259.
28. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008;70:537-56.
29. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjorbaek C, El-Haschimi K, Banks WA, et al. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology* 2002;143(3):775-83.
30. Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Koletsky RJ, Ernsberger P. Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides* 1999;20(12):1449-53.
31. Tu H, Kastin AJ, Hsueh H, Pan W. Soluble receptor inhibits leptin transport. *J Cell Physiol* 2008; 214(2):301-5.
32. Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997;99:385-90.
33. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13(1):77-87.
34. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000;105(12):1827-32.
35. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348(9021):159-161.
36. Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides* 1999;20(11):1341-5.
37. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med* 2014;7(2):207-22.
38. Kaszubska W, Falls HD, Schaefer VG, Haasch D, Frost L, Hessler P, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 195(1-2):109-18.
39. Loh K, Fukushima A, Zhang X, Galic S, Briggs D, Enriori PJ, et al. Elevated hypothalamic TCPTP in obesity contributes to cellular leptin resistance. *Cell Metab* 2011;14(5):684-99.
40. Bjorbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998;1(4):619-25.
41. Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999;274(42):30059-65.
42. Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med* 2004;10(7):739-43.
43. Peralta S, Carrascosa JM, Gallardo N, Ros M, Arribas C. Ageing increases SOCS-3 expression in rat hypothalamus: effects of food restriction. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296(2):425-8.
44. Reed AS, Unger EK, Olofsson LE, Piper ML, Myers MG Jr, Xu AW. Functional role of suppressor of cytokine signaling 3 upregulation in hypothalamic leptin resistance and long-term energy homeostasis. *Diabetes* 2010;59(4):894-906.
45. Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, Haj F, Wang Y, Minokoshi Y, et al. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev Cell* 2002;2(4):489-95.
46. Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, Chaubey VP, Lee-Loy A, McGlade CJ, et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell* 2002;2(4):497-503.
- Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG, et al. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med* 2006;12(8):917-24.

47. Tsou RC, Zimmer DJ, De Jonghe BC, Bence KK. Deficiency of PTP1B in Leptin Receptor- Expressing Neurons Leads to Decreased Body Weight and Adiposity in Mice. *Endocrinology* 2012;153(9):4227-37.
48. Banno R, Zimmer D, De Jonghe BC, Atienza M, Rak K, Yang W, et al. PTP1B and SHP2 in POMC neurons reciprocally regulate energy balance in mice. *J Clin Invest* 2010;120(3):720-34.
49. St-Pierre J, Tremblay ML. Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell Metab* 2012;15(3):292-7.
50. Morrison CD, White CL, Wang Z, Lee SY, Lawrence DS, Cefalu WT, et al. Increased hypothalamic protein tyrosine phosphatase 1B contributes to leptin resistance with age. *Endocrinology* 2007;148(1):433-40.
51. White CL, Whittington A, Barnes MJ, Wang Z, Bray GA, Morrison CD. HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(2):E291-E299.
52. Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006;12:425-32.
53. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007;30:29-34.
54. Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010;31(2):203-20.
55. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
56. Malhotra A, Loscalzo J. Sleep and cardiovascular disease: an overview. *Prog Cardiovas Dis* 2009;51:279-84.
57. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 1998;53:516-9.
58. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-43.

İletişim:

Doç.Dr. Nilüfer Şahin Calapoğlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Çünür, Isparta, Türkiye
Tel: +90.246.2113330
e-mail: eda.ksu@hotmail.com