

Leptinin İnek ve Koyunlarda Enerji Metabolizması ve Üreme Fizyolojisi Üzerine Etkileri

Cihan KAÇAR* Umut Çağın ARI**

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD, Kars - TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Suni Tohumlama AD, Kars - TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2007/17-D

Özet

Hayvanlarda enerji ve yağ metabolizmasının üreme ve döl verimi üzerine çok önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan yeni çalışmalarda, Leptin hormonunun enerji ve yağ metabolizması ile bağlantılı olarak üreme ve döl verimi üzerine etkileri ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar ışığında yapılan bu derlemede, Leptin hormonunun üreme ve döl verimi üzerine etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Leptin, Üreme fizyolojisi, Enerji metabolizması*

Effects of Leptin on Energy Metabolism and Reproduction Physiology in Cows and Sheep

Summary

It has been known that there are very important effects of energy and lipid metabolism on reproduction in animals. Many studies about relationship between reproduction and energy and lipid metabolism have been carried out in recent years. In accordance with knowledge of these studies, effects of leptin on reproduction were revised in present review.

Keywords: *Leptin, Reproductive physiology, Energy metabolism*

İletişim (Correspondence)

Phone: : +90 474 2426800/1234

e-mail: cihan3000@hotmail.com

GİRİŞ

Leptin 1994 yılında ve Leptin reseptörü 1995 yılında Tartaglia ve ark.¹ tarafından bulunmuştur. İlk defa yağ dokuda izole edilmiş olan Leptin, 16 kDa ağırlığında peptid yapıda bir hormondur. Leptin hormonunun en önemli fonksiyonunun vücut ağırlığının düzenlenmesi olduğu bildirilmiştir²⁻⁴. Leptin ismi Yunancadan gelen leptos (ince, zayıf) kelimesinden köken alır. Leptinin başlangıçta kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu tokluk hormonu olduğu, gıda alımını önlediği ve enerji harcanmasını arttırdığı düşünülmüştür. Leptinin gıda alımını azaltarak kilo almayı sınırlandırdığı ve plazma düzeylerinin vücut yağ dokusu ile paralel bir değişiklik gösterdiği saptanmıştır⁵. Leptin hormonunun vücut yağının düzenlenmesinin yanında üreme fizyolojisi üzerine de etkisi büyüktür^{3,6,7}. Sıçanlarda Leptin reseptörü hipotalamus ve hipofizde saptanmıştır⁸. Kemirgenlerde arkuat nükleusa bağlanan Leptin hormonunun açlıkla arttığı bildirilmektedir⁹. Sıçanlarda Leptin konsantrasyonunun laktasyon süresince düştüğü, süt veriminin kesilmesiyle Leptin konsantrasyonunda ve yağlanmada belirgin bir artış olduğu belirlenmiştir¹⁰.

LEPTİN RESEPTÖRLERİ

Leptinin evcil hayvanlarda endokrin sistem üzerine birçok etkileri vardır¹¹. Yapılan araştırmalarda birçok hayvan türünde beslenme ve reproduktif biyoloji arasında sıkı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir¹²⁻¹⁴. Leptin, enerji metabolizması ve reproduktif biyoloji arasında mediatör görevi yapmaktadır¹⁵. Leptin etkisini, Leptin reseptörleri yoluyla gerçekleştirir. Leptin 1994 yılında ve Leptin reseptörü 1995 yılında Tartaglia ve ark.¹ tarafından bulunmuştur. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Toplam 6 reseptör saptanmıştır. Ob-Ra reseptörleri beyinde, yağ dokuda, plasentada bulunur. Ob-Ra reseptörünün görevi Leptini beyin-kan-beyin bariyerinden ve plasentadan geçirmektir. Ob-Rb reseptörü Hipotalamus ve plasentada bulunur ve sinyal dönüştürücüsüdür. Ob-Rc beyin ve yağ dokuda bulunur görevi belirlenememiştir. Ob-Re kalp, yağ doku ve plasentada bulunur. Ob-Rc reseptörleri Leptin için bağlayıcı proteinlerdir. Ayrıca Leptinin fütusa aktarımını sağlar. Ob-Rf beyinde düşük düzeylerde bulunur ve işlevi belirlenememiştir. İneklerde Leptin geni ve Leptin reseptörü 1996 ve 1997

yıllarında bulunmuştur¹⁶⁻¹⁸. Büyüme hormonunun (GH), yağ dokuda Leptin ve IGF-I (Insuline Like Growth Factor) reseptörlerini arttırdığı belirlenmiştir¹⁹. İneklerde granuloza hücrelerinde de Leptin reseptörlerinin bulunduğu bildirilmektedir. Leptin etkisini uzun reseptörleri yoluyla yapar. Leptin hipotalamusta gonadotropinlerin sekresyonunu doğrudan veya NPY(Neuropeptid Y) yoluyla etkileyebilir^{20,21}. Koyunlarda Leptin reseptörü 1997 yılında Dyer ve ark.²² tarafından bulunmuştur. Leptin reseptörü yağ doku, hipofiz bezi ve hipotalamusta tespit edilmiştir^{19,22,23}. Leptin reseptörleri hipotalamusta GnRH nöronlarının yoğun olduğu arkuat nükleus, medial preoptik bölge ve median eminence bölgelerinde tespit edilmiştir²². Hipofizin pars tuberalisinde bulunan Leptin reseptörlerinin %90' gonadotropin hücrelerde, pars distaliste bulunan Leptin reseptörlerinin %69'u somatotrop hücrelerde, diğer kısmı ise gonadotrop ve kortikotrop hücrelerde eşit oranda bulunmaktadır¹⁹. Hipotalamustaki nöronlarda NPY'nin belirlenmesi Leptin reseptörlerinin tespitinde önemli bir rol oynar²⁴. NPY hipotalamusta açlık hissinin oluşumunda rol oynayan bir maddedir. Kuzularda NPY enjeksiyonu sonrası yağ dokuda Leptin konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir²⁵.

İNEKLERDE LEPTİNİN ÜREME ve ENERJİ METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

İneklerde plazma Leptin konsantrasyonu ile vücut kondüsyon skorları ve vücut yağı arasında linear bir ilişki vardır. Leptin konsantrasyonu, vücut yağı miktarının artması ve enerjiden zengin yemler sayesinde artmaktadır^{26,27}. Birçok türde Leptinin plazma konsantrasyonu pubertanın başlamasında ve normal reproduktif döngünün devamlılığında önemli bir etmendir^{28,29}. Süt ineklerinde peripartal dönemde plazma Leptin konsantrasyonu yaklaşık %50 oranında düşmektedir. Leptin konsantrasyonu tüm laktasyon boyunca düşük kalır. Doğumdan sonra sağılmayan ineklerde plazma Leptin konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur³⁰⁻³². Kadokawa ve ark.³², plazma Leptin konsantrasyonunun doğumdan çok önce düşmeye başladığını buna rağmen vücut kondüsyon skorunun değişmediğini, postpartum ilk ovulasyondan önce plazma Leptin konsantrasyonunun yükseldiğini ve vücut kondüsyon skorunun düştüğünü saptamışlardır. Aynı araştırmacılar post

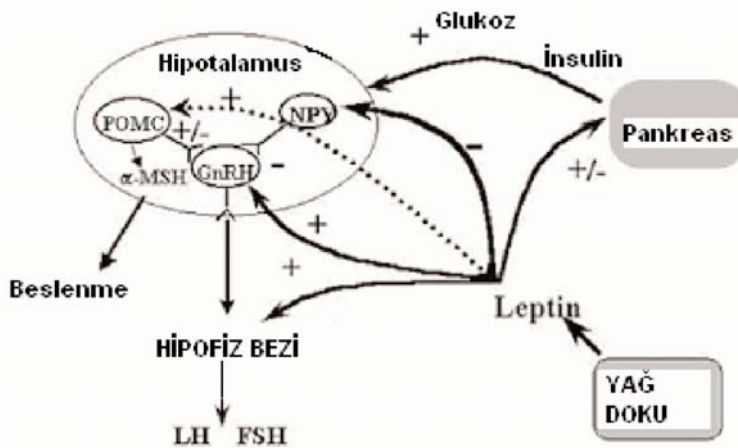
partum 10. güne kadar plazma Leptin konsantrasyonunu düşük düzeyde belirlemişler, daha sonra artış tespit etmişler ve ilk ovulasyona kadar sabit bir değerde kaldığını saptamışlardır. Meikle ve ark.³³, sütçü ineklerde doğum öncesi plazma Leptin konsantrasyonunun vücut yağlılığının önemli bir göstergesi olduğunu bildirmektedirler. Yapılan başka bir çalışmada ise Leptin ve vücut kondüsyon skoru arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır³⁴.

İneklerde erken laktasyon döneminde Leptin konsantrasyonunun düşük olmasının ovaryum faaliyetlerinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir^{20,35,36}. Ancak, Reist³⁷ ineklerde Leptin konsantrasyonu ile ovaryum faaliyetlerinin başlaması arasında bir ilişki bulamamıştır. Fakat enerji dengesi ile Leptin konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki belirlemiştir. Aynı araştırmacı Leptin konsantrasyonunun mevsime bağlı olarak değiştiğini ortaya koymuştur. İlkbahar ayındaki Leptin konsantrasyonunu sonbahar ayına göre daha yüksek düzeyde belirlemiştir. Laktasyonun ilerleyen dönemlerinde enerji dengesinin yeniden kurulmaya başladığı durumlarda Leptin, IGF-I ve insulin hem tek başına hem de birlikte GnRH-LH uyarımına katkıda bulunmaktadır²¹. Kodakowa ve ark.³⁶, erken postpartum dönemdeki Holstein ırkı ineklerde LH salınım sıklığı ile plazma Leptin konsantrasyonu arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptamışlardır. Leptin; insulin, IGF-I, glukoz ve Tiroid hormonlarını (T₃, T₄) pozitif olarak etkilerken, büyüme hormonu ve serbest yağ asitlerini negatif etkilemektedir^{30,36} (Şekil 1).

Butler²⁰, postpartum sütçü ineklerde ovulasyonların tekrar başlamasını, genital organların gebelik öncesi durumlarına dönmeye bağlamakta ve aksi bir durumun ilk ovulasyonun gerçekleşmesini engelleyeceğini vurgulamaktadır. Aynı araştırmacı hipotalamus-hipofiz, karaciğer ve uterus gibi üremeyle ilişkili organların tekrar işlev yapabilir duruma gelmelerinin doğum ve laktasyon döneminde meydana gelen negatif enerji dengesinin tekrar pozitif dönmeye mümkün olabileceğini belirtmektedir.

KOYUNLARDA LEPTİNİN ÜREME ve ENERJİMETABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Koyunlarda vücut yağı, vücut kondüsyon skoru ve plazma Leptin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Plazma Leptin değerinin, yem alımı azalan koyunlarda düştüğü bildirilmektedir³⁸⁻⁴¹. Aşırı beslenmenin gebe koyunlarda Leptin konsantrasyonunda yükselmeye yol açtığı bildirilmektedir. Fötal doğum ağırlığı, plasenta, kotiledon ağırlığı ve kotiledon sayısı ile Leptin konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir⁴¹. Koyunlarda günlerin uzadığı dönemlerde yem alınımının artışına bağlı olarak plazma Leptin konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir^{42,43}. Prepubertal dönemdeki yağlı kuyruklu Tuj kuzularında yapılan bir çalışmada vücut kondüsyon skoru ile plazma Leptin konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir⁴⁴. Aynı çalışmada yüksek enerji ile beslenen kuzularda plazma Leptin konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Plazma Leptin konsantrasyonu yüksek olan kuzularda LH salınım sıklığının



Şekil 1. İneklerde Leptinin enerji metabolizması ve üreme fizyolojisi üzerine etkisi²

Fig 1. Effects of Leptin on energy metabolism and reproduction physiology in cows²

yüksek olduğu saptanmıştır ⁴⁴. Başka bir çalışmada, koyunlarda Leptin hormonu uygulamaları ile LH salınım sıklığı üzerinde pozitif etkiler elde edilmiştir ⁴³.

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda Leptin hormonunun üreme ve döl verimi üzerindeki etkileri açıkça ortaya konulmuştur. Özellikle Leptin hormonunun vücut kondüsyon skoru ile yakın bir ilişkide olduğu, dolayısıyla yeterli ve dengeli beslenmenin döl verimini önemli oranda etkilediği belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J:** Identification and expression cloning of leptin receptor OB-R. *Cell*, 83, 1263-1271, 1995.
2. **Williams GL, Amstalden M, Garcia MR, Stanko RL, Nizielski SE, Morrison CD, Keisler DH:** Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Domes Anim Endocrinol*, 23339-23349, 2002.
3. **Brunner A, Nick H, Cumin F, Chiesi M, Baum H, Whitebeard S, Stricker-Kongrad AS, Levens N:** Leptin is a physiological important regulator of food intake. *Int J Obes*, 21, 1152-1160, 1997.
4. **Friedmann JM, Halas JL:** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-770, 1998.
5. <http://www.obezitecerahisi.com/index.htm>. Erişim tarihi: 05.07.2007.
6. **McCann SM, Karanth S, Mastronardi CA, Les Dees W, Childs G, Miller B, Sower S, Yu WH:** Control of gonadotropin secretion by follicle-stimulating hormone-releasing factor, luteinizing hormone-releasing hormone, and leptin. *Arch Med Res*, 32, 476-485, 2001.
7. **Lin J, Barb CR, Matteri RI, Kraeling RR, Chen X, Meinersmann RJ, Rampacek GB:** Long form of leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary and other tissues in the pig. *Domes Anim Endocrinol*, 19, 53-61, 2000.
8. **Zamorano PL, Mahesh VB, DeSevilla LM, Chorch LP, Bhat GK, Brann D:** Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology*, 65, 223-228, 1997.
9. **Baskin D G, Breininger JF, Bonigut S, Miller MA:** Leptin binding in the arcuate nucleus is increased during fasting. *Brain Res*, 828, 154-158, 1999.
10. **Abizaid A, Kyriazis D, Woodside B:** Effects of leptin administration on lactational infertility in foodrestricted rats depend on milk delivery. *Am J Physiol*, 286, 217-225, 2004.
11. **Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME:** The biology of leptin: A review. *J Anim Sci*, 76, 1405-1420, 1998.
12. **Brown BW:** A review of nutritional influences on reproduction in boars, bulls and rams. *Reprod Nutr Dev*, 34, 89-114, 1994.
13. **Dunn TG, Kaltbach CC:** Nutrition and the postpartum interval of the ewe, sow and cow. *J Anim Sci*, 2, 29-39, 1980.
14. **Randel RD:** Nutrition and postpartum rebreeding in cattle. *J Anim Sci*, 68, 853-862, 1990.
15. **Spicer LJ: Leptin:** A possible metabolic signal affecting reproduction. *Domes Anim Endocrinol*, 21, 251-270, 2001.
16. **Pfister-Genskow M, Eggen A, Hayes H, Bishop MD:** Bos taurus obese receptor (OB-R) gene, partial cds. GenBank Accession N0 U62385, 1997.
17. **Tellam RL, Briscoe S, Vuocolo A:** Bos taurus obese mRNA, complete cds. GenBank Accession N0 U43943, 1996.
18. **Tellam RL, Briscoe S, Vuocolo A:** Bos taurus leptin (obese) gene, complete cds. GenBank Accession N0 50365, 1997.
19. **Iqbal J, Pompola S, Considine RV, Clarke IJ:** Localization of leptin receptor-like immunoreactivity in the corticotropes, somatotropes, and gonadotropes in the ovine anterior pituitary. *Endocrinol*, 141, 1515-1520, 2000.
20. **Butler WR:** Inhibition of ovulation in the postpartum cow and the lactating sow. *Livestock Prod Sci*, 98, 5-12, 2005.
21. **Liefers SC, Veerkamp RF, Te Pas MFW, Chilliard Y, Van der Lende T:** Genetics and physiology of leptin in periparturient dairy cows. *Domes Anim Endocrinol*, 29, 227-238, 2005.
22. **Dyer CJ, Simmons JM, Matteri RL, Keisler DH:** cDNA cloning and tissue-specific gene expression of ovine leptin NPY-Y1 receptor, and NPY-Y2 receptor. *Domes Anim Endocrinol*, 14, 295-303, 1997.
23. **Dyer CJ, Simmons JM, Matteri RL, Keisler DH:** Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes. *Domes Anim Endocrinol*, 14, 119-128, 1997.
24. **Williams LM, Adam CL, Mercer JG, Moar KM, Slater D, Hunter L, Findlay PA, Hoggard N:** Leptin receptor and neuropeptide Y gene expression in the sheep brain. *J Neuroendocrinol*, 11, 165-169, 1999.
25. **Dyer CJ, Simmons JM, Matteri RL and Keisler DH:** Effects of an intravenous injection of NPY on leptin and NPY-Y1 receptor mRNA expression in ovine adipose tissue. *Domes Anim Endocrinol*, 14, 325-333, 1997.
26. **Ehrhardt RA, Slepatis RM, Siegal-Willott J, Van Amburgh ME, Bell AW, Boisclair YR:** Development of a specific radioimmunoassay to measure physiological changes of circulating leptin in cattle and sheep. *J Endocrinol*, 166, 519-528, 2000.
27. **Kokkonen T, Taponen J, Anttila T, Syrjala-Qvist L, Delavaud C, Chilliard Y, Tuori M, Tesfa AT:** Effect of body fatness and glucogenic supplement on lipid and protein mobilization and plasma leptin in dairy cows. *J Dairy Sci*, 88, 1127-1141, 2005.
28. **Frisch RE, Wyshak G, Vincent L:** Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers. *N Engl J Med*, 303, 17-19, 1980.
29. **Bronson FH:** Puberty in female rats: Relative effect of exercise and food restriction. *Am J Physiol*, 252, 140-

- 144, 1987.
30. **Block SS, Butler WR, Ehrhardt RA, Bell AW, Van Amburg ME, Boisclair YR:** Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J Endocrinol*, 171, 341-350, 2001.
 31. **Chelikani PK, Ambrose JD, Keisler DH, Kennelly JJ:** Effect of short-term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 26, 33-48, 2004.
 32. **Kadokawa H, Blache D, Yamada Y, Martin GB:** Relationships between changes in plasma concentrations of leptin before and after parturition and the timing of first post-partum ovulation in high-producing Holstein dairy cows. *Reprod Fertil Dev*, 12, 405-411, 2000.
 33. **Meikle A, Kulcsar M, Chilliard Y, Febel H, Delavaud C, Caves-Tany D, Chilbroste P:** Effects of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow. *Reproduction*, 127, 727-737, 2004.
 34. **Holtenius K, Agenas S, Delavaud C, Chilliard Y:** Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *J Dairy Sci*, 86, 883-891, 2003.
 35. **Boland MP, Lonergan P, O'Callaghan D:** Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, oocyte and embryo development. *Theriogenology*, 55, 1323-1340, 2001.
 36. **Kadokawa H, Blache D, Martin GB:** Plasma Leptin concentrations correlate with Luteinizing Hormone secretion in early postpartum Holstein cows. *J Dairy Sci*, 89, 3020-3027, 2006.
 37. **Reist M:** Characterization of high yielding dair cows with regard to stability of metabolism and reproduction. *Diss Med Vet*, Zurich, 2001.
 38. **Blache D, Tellam RL, Chagas LM, Blackberry MA, Vercoe PE, Martin GB:** Level of nutrition affects concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in sheep. *J Endocrinol*, 165, 625-637, 2000.
 39. **Delavaud C, Bocquiner F, Chilliard Y, Keisler DH, Getzler A, Kann G:** Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J Endocrinol*, 18, 177-185, 2000.
 40. **Marie M, Findlay PA, Thomas L, Adam CL:** Daily patterns of plasma leptin in sheep: Effects of photoperiod and food intake. *J Endocrinol*, 170, 277-286, 2001.
 41. **Thomas L, Wallace JM, Aitken RP, Mercer JG, Trayhurn P, Hoggard N:** Circulating leptin during ovine pregnancy in relation to maternal nutrition, body composition and pregnancy outcome. *J Endocrinol*, 169, 465-476, 2001.
 42. **Bocquier F, Bonnet M, Faulconnier Y, Guerre-Millo M, Martin P, Chilliard Y:** Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reprod Nutr Dev*, 38, 489-498, 1998.
 43. **Yıldız S, Blache D, Çelebi F, Kaya İ, Saatçı M, Çenesiz M, Güven B:** Effects of short-term high carbohydrate or fat intakes on Leptin, Growth Hormone and Luteinizing Hormone secretions in prepubertal fat-tailed Tuj lambs. *Reprod Dom Anim*, 38, 182-186, 2003.
 44. **Henry BA, Goding JW, Tilbrook AJ, Dunshea FR, Clarke IJ:** Intracerebroventricular infusion of leptin elevates the secretion of luteinizing hormone without affecting food intake in long-term food-restricted sheep, but increases growth hormone irrespective of bodyweight. *J Endocrinol*, 168, 67-77, 2001.