

Received: 2011.02.28
Accepted: 2011.04.05
Published: 2011.04.26

Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów

Role of leptin in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism

Patrycja Gogga^{1*}, Joanna Karbowska^{2*}, Włodzimierz Meissner¹,
Zdzisław Kochan²

¹ Pracownia Ekofizjologii Ptaków, Katedra Ekologii i Zoologii Kręgowców, Uniwersytet Gdański

² Katedra i Zakład Biochemii, Gdański Uniwersytet Medyczny

* P.G. i J.K. są równorzędnymi pierwszymi autorkami.

Streszczenie

Leptyna jest białkiem wydzielanym głównie przez tkankę tłuszczową, a jej stężenie we krwi jest ściśle związane z ilością zapasów energetycznych zgromadzonych w adipocytach. Jako hormon leptyna ma niezwykle szeroki zakres działania. Białko to bezpośrednio lub za pośrednictwem układu współczulnego bierze udział w regulacji metabolizmu energetycznego. Leptyna hamuje biosyntezę triacylogliceroli w wątrobie i tkance tłuszczowej, a także w mięśniach szkieletowych, obniżając tym samym ilość odkładanych w nich lipidów. W adipocytach leptyna zmniejsza ekspresję genów kodujących syntazę kwasów tłuszczowych (FAS) i karboksylazę acetylo-CoA (ACC) – główne enzymy szlaku biosyntezy kwasów tłuszczowych. Zwiększa z kolei ekspresję genu kodującego lipazę zależną od hormonów (HSL), co stymuluje hydrolizę triacylogliceroli w tkance tłuszczowej. Ponadto leptyna wzmacnia utlenianie kwasów tłuszczowych w adipocytach, mięśniach szkieletowych oraz w mięśniu sercowym, wywołując wzrost ekspresji genów kodujących podstawowe dla tego procesu enzymy, palmitoiltransferazę karnitynową 1 (CPT1) i dehydrogenazę acylo-CoA o średniej długości łańcucha (MCAD). Wykazano również, że hormon ten zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę i poprawia tolerancję glukozy – pod wpływem leptyny wzrasta transport glukozy do komórek oraz intensywność glikolizy.

Wiadomo, że leptyna bierze udział w długoterminowej regulacji pobierania pokarmu, jednak coraz więcej badań wskazuje, że ma ona również wpływ na przemianę substratów energetycznych w tkankach obwodowych. Leptyna może zatem kontrolować homeostazę energetyczną organizmu wywołując zmiany metabolizmu lipidów i węglowodanów, przede wszystkim w tkance tłuszczowej i w mięśniach.

Słowa kluczowe:

leptyna • otyłość • lipogeneza • lipoliza • metabolizm glukozy

Summary

Leptin is a hormone secreted primarily by adipose tissue and its blood levels depend on the amount of fat stored in adipocytes. Leptin has a wide range of physiological effects. Acting directly or through the sympathetic nervous system it participates in the regulation of energy metabolism. Leptin inhibits the synthesis of triacylglycerols in the liver, adipose tissue and skeletal muscles, thus reducing the intracellular lipid content in these tissues. In adipocytes, leptin down-regulates the expression of genes encoding fatty acid synthase (FAS) and acetyl-CoA carboxylase (ACC), the

major enzymes of fatty acid synthesis, while it up-regulates the expression of the hormone-sensitive lipase (HSL) encoding gene, thus stimulating hydrolysis of triacylglycerols in adipose tissue. Moreover, leptin enhances fatty acid oxidation in adipocytes, and skeletal and cardiac muscle by increasing the expression of genes encoding key enzymes involved in this process, carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) and medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD). It has also been demonstrated that this hormone improves insulin sensitivity and glucose tolerance by stimulating glucose transport and metabolism in many tissues.

It is known that leptin is involved in the long-term regulation of food intake. However, increasing evidence suggests that it may also influence energy substrate utilization in peripheral tissues. Therefore, leptin can effectively control whole-body energy homeostasis by altering lipid and carbohydrate metabolism, especially in adipose tissue and muscles.

Key words: leptin • obesity • lipogenesis • lipolysis • glucose metabolism

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=940259>

Word count: 2961

Tables: –

Figures: 3

References: 67

Adres autora: dr hab. n. med. Zdzisław Kochan, Katedra i Zakład Biochemii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk; e-mail: kochanz@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów: **ACC** – karboksylaza acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase); **ACL** – liaza ATP-cytrynianowa (ATP citrate lyase); **ACO** – oksydaza acylo-CoA (acyl-CoA oxidase); **AMPK** – kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase); **AGRP** – białko z rodziny agouti (agouti-related protein); **ATGL** – swoista dla adipocytów lipaza triacyloglicerolowa (adipose triglyceride lipase); **BAT** – brunatna tkanka tłuszczowa (brown adipose tissue); **cAMP** – cykliczny adenozynomonofosforan (cyclic adenosine monophosphate); **CNS** – ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system); **CPT1** – palmitoilotransferaza karnitynowa 1 (carnitine palmitoyltransferase 1); **CREB** – białko wiążące się z elementem odpowiedzi na cAMP (cAMP-response element binding protein); **CRH** – hormon uwalniający kortykotropinę, kortykoliberyna (corticotropin releasing hormone); **ERK** – kinaza regulowana przez sygnał zewnątrzkomórkowy (extracellular signal-regulated kinase); **FAS** – syntaza kwasów tłuszczowych (fatty acid synthase); **GLUT4** – transporter glukozy 4 (glucose transporter type 4); **HSL** – lipaza zależna od hormonów (hormone-sensitive lipase); **IRS** – substrat receptora insuliny (insulin receptor substrate); **JAK2** – kinaza Janusa 2 (Janus kinase 2); **JNK** – N-końcowa kinaza c-Jun (c-Jun N-terminal kinase); **LEPR** – receptor leptyny (leptin receptor); **LPL** – lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase); **LXR** – wątrobowy receptor X (liver X receptor); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny (mitogen-activated protein kinase); **MCAD** – dehydrogenaza acylo-CoA o średniej długości łańcucha (medium chain acyl-CoA dehydrogenase); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **NPY** – neuropeptyd Y (neuropeptide Y); **PDE3B** – fosfodiesteraza 3B (phosphodiesterase 3B); **PGC1 α** – koaktywator PPAR γ 1 α (PPAR γ coactivator 1 α); **PI3K** – 3-kinaza fosfatydyloinozytolowa (phosphatidylinositol 3-kinase); **PKA** – kinaza białkowa A (protein kinase A); **PKB/Akt** – kinaza białkowa B/Akt (protein kinase B/Akt); **POMC** – proopiomelanokortyna (proopiomelanocortin); **PPAR** – receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów (peroxisome proliferator-activated receptor); **PTP1B** – białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (protein tyrosine phosphatase 1B); **SCD1** – desaturaza stearoilo-CoA 1 (stearoyl-CoA desaturase 1); **Socs3** – supresor sygnalizacji cytokin 3 (suppressor of cytokine signalling 3); **SREBP** – białko wiążące się z elementem odpowiedzi na sterole (sterol regulatory element binding protein); **STAT** – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription); **WAT** – biała tkanka tłuszczowa (white adipose tissue).

WSTĘP

Leptyna (gr. *leptos*: drobny, szczupły) – jedno z ważniejszych białek wydzielanych przez adipocyty – została

odkryta w 1994 roku [66]. U ssaków leptyna powstaje głównie w dojrzałych komórkach białej tkanki tłuszczowej (WAT), a jej biosynteza i wydzielanie zależy od masy WAT i odzwierciedla zawartość zasobów energetycznych

w tej tkance [65]. Leptyna jest uwalniana w niewielkich ilościach także przez inne narządy i tkanki, np. łożysko, mózg, żołądek i gruczoł mlekowy [27]. Wyjątkowo u ptaków głównym miejscem biosyntezy tego białka jest wątroba [28]. Występowanie leptyny potwierdzono także u gadów i ryb [22,42]. Leptyna odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu energetycznego organizmu – jako białkowy czynnik anoreksygeny bierze udział w długoterminowej regulacji pobierania pokarmu; ponadto, działając bezpośrednio lub za pośrednictwem układu współczulnego, wpływa na przemiany lipidów i węglowodanów w różnych tkankach obwodowych [4,24].

BIOSYNTeza LEPTYNY

Leptyna syntetyzowana w tkance tłuszczowej człowieka i gryzoni jest zbudowana ze 167 aminokwasów, po odcięciu sekwencji sygnałowej liczącej 21 aminokwasów wydzielana jest poza komórkę jako białko o masie około 16 kDa [66]. Głównymi czynnikami wpływającymi na stężenie leptyny we krwi są masa tkanki tłuszczowej i wielkość adipocytów – oba te parametry są dodatnio skorelowane z biosyntezą leptyny w tkance tłuszczowej i stężeniem tej adipokiny w krążeniu [26,33,65]. U osobników otyłych obserwuje się podwyższone stężenie leptyny w osoczu, które spada po zastosowaniu diety redukcyjnej i obniżeniu masy ciała [25,27]. Zależny od wielkości adipocytów molekularny mechanizm regulacji ekspresji genu kodującego leptynę (u człowieka – *LEP*, u gryzoni – *Lep*) nie został jeszcze poznany. Le Lay i wsp. [34] wysunęli hipotezę, że rolę wskaźnika wielkości komórki regulującego biosyntezę leptyny w adipocytach może pełnić wewnątrzkomórkowe stężenie cholesterolu. Ten mechanizm regulacji mógłby tłumaczyć niższy poziom ekspresji genu *Lep* w małych komórkach. Jednak obecnie uważa się, że biosynteza leptyny w tkance tłuszczowej jest regulowana głównie przez insulinę, która indukuje transkrypcję genu *Lep* oraz wpływa na tempo translacji [33,47]. Wzrost ekspresji genu kodującego leptynę niezależnie od insuliny wywołuje także glukozę oraz glukokortykosteroidy [33,39,56]. W inkubowanych skrawkach tkanki tłuszczowej człowieka działanie insuliny i glukokortykosteroidów jest addytywne lub synergistyczne, w zależności od miejsca pobrania tkanki tłuszczowej [33]. Pod kontrolą insuliny jest nie tylko biosynteza leptyny, lecz również jej uwalnianie przez komórki tkanki tłuszczowej – leptyna jest gromadzona w adipocytach, a następnie pod wpływem insuliny może być wydzielana poza komórkę [7,33]. Przeciwnie działające wykazują glukagon i katecholaminy, które poprzez wzrost stężenia cyklicznego adenylosukcynylomonofosforanu (cAMP) w adipocytach zmniejszają ilość mRNA leptyny oraz biosyntezę i wydzielanie tego białka [56]. Ekspresja genu *Lep* w tkance tłuszczowej ulega także zmianom pod wpływem diety – rośnie po spożyciu pokarmu i obniża się w czasie jego ograniczonej podaży, pociągając za sobą odpowiednie zmiany stężenia leptyny we krwi [25,26,30]. W regulacji ekspresji genu kodującego leptynę w tkance tłuszczowej biorą również udział jądrowe receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR) i wątrobowy receptor X (LXR) – aktywacja tych receptorów prowadzi do represji genu *Lep* [14,29,58]. Ponadto ekspresja genu kodującego leptynę w brunatnej tkance tłuszczowej (BAT) i, w mniejszym stopniu, w WAT pozostaje pod kontrolą współczulnego układu nerwowego [16]. W zwierzęcych modelach

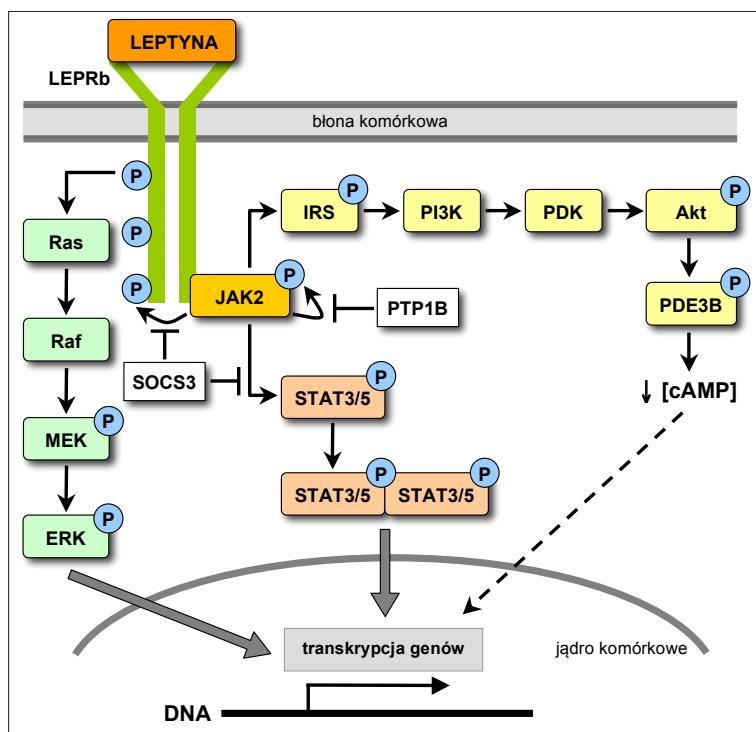
doświadczalnych aktywacja współczulnego układu nerwowego pod wpływem niskiej temperatury obniża biosyntezę leptyny w obu tych tkankach tłuszczowych.

ŚCIEŻKI SYGNAŁOWE LEPTYNY

Leptyna może bezpośrednio wpływać na funkcje komórek poprzez receptor zlokalizowany w błonie komórkowej. Receptor leptyny (LEPR) zaliczany jest do rodziny receptorów cytokin klasy I [59]. Jak dotąd poznano pięć izoform tego receptora – LEPRa-e – różniących się sekwencją aminokwasów w domenie wewnątrzkomórkowej [17,59]. Domena zewnątrzkomórkowa wszystkich postaci LEPR jest taka sama. Ponadto wszystkie izoformy, oprócz LEPRe, mają również domenę przezbłonową, kotwiczącą cząsteczkę receptora w błonie komórkowej [17]. LEPRe natomiast funkcjonuje we krwi jako receptor rozpuszczalny. Spośród wszystkich izoform receptora leptyny najistotniejsza jest tzw. długa postać tego receptora, LEPRb, mająca zdolność aktywacji ścieżki sygnałowej JAK→STAT, głównej drogi przekazywania sygnału leptyny wewnątrz komórki [4,21]. Brak tej postaci receptora skutkuje otyłością u myszy *db/db* i szczurów *fa/fa* [12, 46].

W ścieżce sygnałowej JAK→STAT przekazywanie sygnału odbywa się za pośrednictwem kinazy tyrozynowej Janusa 2 (JAK2) oraz cytosolowego przekazywnika sygnału i aktywatora transkrypcji – STAT3 (ryc. 1) [21,24,50]. Po przyłączeniu cząsteczki leptyny receptor aktywuje związaną z nim kinazę JAK2, która ulega autofosforylacji oraz fosforyluje reszty tyrozynowe w cząsteczce receptora. Do ufosforylowanego receptora przyłącza się białko SH2B1, które działa jako naturalne wzmocnienie sygnału leptyny. Delecja w genie kodującym białko SH2B1 prowadzi do oporności na leptynę, hiperfagii i otyłości [49]. Z ufosforylowaną domeną wewnątrzkomórkową receptora leptyny oddziałują również białka STAT, które po aktywacji, tzn. fosforylacji przez JAK2, tworzą dimery i przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie wiążą się z regionami promotorowymi w DNA inicjując transkrypcję docelowych genów [4,13].

Ścieżka sygnałowa zawierająca STAT3 uczestniczy w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu – regulacji pobierania pokarmu, masy ciała oraz wrażliwości tkanek na insulinę i leptynę [13,24]. U myszy z delecją STAT3 w podwzgórzku obserwuje się otyłość i związane z nią objawy zespołu metabolicznego [13]. Leptyna może stymulować fosforylację także innych białek z rodziny STAT, np. STAT5 [19]. Bardzo ważną drogą sygnałową leptyny, zwłaszcza w podwzgórzku, jest ścieżka 3-kinaza fosfatydyloinozytolowa (PI3K)→kinaza białkowa B/Akt (PKB/Akt)→fosfodiesteraza 3B (PDE3B), współdziałająca z JAK2→STAT3 oraz z układem współczulnym (ryc. 1) [8,24,67]. Zaobserwowano, że w otyłości wywołanej dietą u myszy spadek wrażliwości neuronów na leptynę może wynikać z zablokowania ścieżki sygnałowej z udziałem PI3K w podwzgórzku [37]. Ponadto zahamowanie aktywności PDE3B w podwzgórzku szczurów prowadzi do obniżenia stężenia cAMP i niweluje anoreksygenne działanie leptyny, co skutkuje wzmożonym pobieraniem pokarmu [67]. Innym szlakiem sygnałowym aktywowanym przez leptynę jest Ras→Raf→MAPK (ryc. 1), którego komponentami są kinazy regulowane przez sygnał



Ryc. 1. Główne ścieżki sygnałowe leptyny biorące udział w regulacji metabolizmu węglowodanów i lipidów

zewnątrzkomórkowy (ERK), należące do rodziny kinaz aktywowanych przez mitogeny (MAPK) [4]. Pod wpływem leptyny fosforylowana jest również kinaza p38 MAPK oraz N-końcowa kinaza c-Jun (JNK) [54]. Leptyna aktywując ścieżkę sygnałową, w której uczestniczy STAT3, NO i p38 MAPK stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym [53]. Z ostatnich badań wynika, że również w izolowanych komórkach mięśni szkieletowych leptyna działając przez krótkie postaci receptora, LEPRa i c, pobudza ścieżkę z udziałem p38 MAPK i STAT3, co prowadzi do nasilenia β -oksydacji [2]. Negatywnymi regulatorami ścieżki sygnałowej leptyny związanej z aktywacją długiej postaci receptora są supresor sygnalizacji cytokin 3 (SOCS3) i fosfataza tyrozynowa 1B (PTP1B) [4,6]. Ekspresja genu kodującego SOCS3 jest indukowana pod wpływem leptyny [10]. SOCS3 hamuje fosforylację reszt tyrozynowych w cząsteczce receptora leptyny, działając jako element sprzężenia zwrotnego [6]. Z kolei PTP1B zmniejsza poziom ufosforylowania JAK2 i blokuje indukowaną przez leptynę transkrypcję genu kodującego SOCS3 [64]. Ścieżki sygnałowe leptyny są na wielu poziomach powiązane ze ścieżkami sygnałowymi insuliny. Zaobserwowano, że pod wpływem leptyny dochodzi do fosforylacji substratów receptora insuliny (IRS), które mogą być celem działania kinaz JAK [9]. Długa postać receptora aktywowana przez leptynę pełni funkcje regulacyjne również w stosunku do innych cząsteczek będących składnikami ścieżek sygnałowych insuliny, takich jak kinazy ERK, Akt, AMPK i PI3K, co potwierdza tezę o krzyżowaniu się szlaków sygnałowych leptyny i insuliny w kontroli metabolizmu energetycznego [24,35,50].

Wydzielana do krwi leptyna dociera z krążeniem do mózgu i wiąże się ze swoimi receptorami w podwzgórzu, gdzie pod jej wpływem dochodzi m.in. do represji genów kodujących neuropeptyd Y (NPY) i białko z rodziny agouti (AGRP)

oraz do indukcji genów kodujących proopiomelanokortynę (POMC) i kortykoliberynę (CRH) [4]. Prowadzi to do obniżenia łaknienia i zmniejszenia spożycia pokarmu, a także do obniżenia masy tkanki tłuszczowej i zwiększenia ilości wydatkowanej energii – skutkiem tych zmian jest spadek masy ciała [4,24]. Poza podwzgórzem receptor leptyny występuje również w wielu innych tkankach [2,27]. Ostatnio wykazano, że ekspresja genu kodującego ten receptor w mięśniach szkieletowych jest większa niż w pozostałych tkankach obwodowych, co wskazuje, że mięśnie mogą być głównym celem bezpośredniego działania leptyny [2]. Z kolei obecność receptora leptyny w błonie komórkowej adipocytów pozwala na auto- i parakryne działanie tego hormonu [7]. Dzięki powszechnemu występowaniu receptora leptyny w różnych typach komórek leptyna uczestniczy w regulacji wielu funkcji organizmu, m.in. wpływa na działanie układu immunologicznego, krwionośnego i rozrodczego [20,27,36].

WPLYW LEPTYNY NA LIPOGENEZĘ

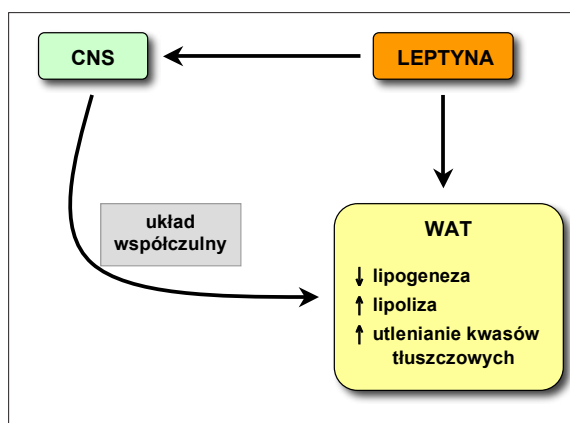
Lipogeneza – proces biosyntezy triacylogliceroli – zachodzi przede wszystkim w wątrobie i tkance tłuszczowej. Intensywność lipogenezy zależy od stanu odżywienia organizmu oraz od stężenia glukozy i insuliny we krwi – głodzenie, które wiąże się ze spadkiem stężenia glukozy i insuliny w krążeniu, prowadzi do obniżenia ekspresji genów i aktywności enzymów lipogennych [26,48]. Leptyna zmniejsza biosyntezę triacylogliceroli w wątrobie i tkance tłuszczowej [15,40,61,63]. Podawanie leptyny myszom prowadzi do obniżenia lipogenezy i zawartości triacylogliceroli w wątrobie oraz obniżenia stężenia triacylogliceroli we krwi [31,61]. Hamujący wpływ leptyny na lipogenezę wykazano także w izolowanych ludzkich i szczurzych adipocytach [15,40,63]. Działając bezpośrednio na adipocyty leptyna obniża ekspresję genów kodujących główne enzymy szlaku biosyntezy kwasów tłuszczowych – syntazę

kwasów tłuszczowych (FAS) i karboksylazę acetylo-CoA (ACC) [44,62]. FAS jest najważniejszym enzymem lipogennym, natomiast ACC dostarcza malonylo-CoA – podstawowy substrat lipogenezy. Spadek aktywności obu tych enzymów oznacza zahamowanie biosyntezy kwasów tłuszczowych *de novo*, a obniżenie stężenia malonylo-CoA sprzyja intensyfikacji utleniania kwasów tłuszczowych. Leptyna hamuje syntezę triacylogliceroli również w mięśniach szkieletowych, obniżając tym samym ilość gromadzonych w nich lipidów [31,61]. W komórkach tkanki tłuszczowej, wątrobie i w mięśniach szkieletowych leptyna aktywuje AMPK, co prowadzi do spadku biosyntezy kwasów tłuszczowych i triacylogliceroli [31,35,61].

Z najnowszych badań wynika, że w hamowaniu lipogenezy w WAT przez leptynę może brać udział układ współczulny. Podanie leptyny do podstawno-przyśrodkowej części podwzgórza wywołuje represję genów kodujących SREBP-1 i PPAR γ w trzewnej tkance tłuszczowej szczurów [8]. Spadek ekspresji wymienionych genów jest wywołany działaniem współczulnego układu nerwowego, ponieważ nie obserwuje się takich zmian po chirurgicznym odnerwieniu tkanki tłuszczowej, ani po farmakologicznej sympatektomii [8]. SREBP-1 jest najważniejszym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów enzymów lipogennych w WAT [48]; z kolei PPAR γ jest głównym czynnikiem adipogennym, który w dojrzałych adipocytach bierze udział w regulacji lipogenezy [26]. Wywołane przez leptynę obniżenie ekspresji SREBP-1 i PPAR γ w tkance tłuszczowej prowadzi do represji genów kodujących enzymy zaangażowane w biosyntezę kwasów tłuszczowych *de novo*: FAS, ACC, liazę ATP-cytrynianową (ACL) i desaturazę stearoilo-CoA 1 (SCD1) [8,44]. Podanie leptyny prowadzi również do obniżenia ekspresji genu kodującego lipazę lipoproteinową (LPL) w WAT i do zahamowania pobierania wolnych kwasów tłuszczowych przez tkankę tłuszczową [8]. Leptyna wywołuje więc zmniejszenie ilości kwasów tłuszczowych dostępnych do syntezy triacylogliceroli w WAT. Działając za pośrednictwem układu współczulnego leptyna obniża także stężenie anandamidu w trzewnej tkance tłuszczowej [8]. Anandamid należy do endokannabinoidów zwiększających lipogenezę, zatem spadek jego stężenia może prowadzić do osłabienia lipogenezy w WAT.

WPLYW LEPTYNY NA LIPOLIZĘ

Leptyna podawana dootrzewnowo lub podskórnie prowadzi do znacznego obniżenia masy tkanki tłuszczowej u myszy i szczurów [51,52]. U badanych zwierząt obserwuje się wywołany przez leptynę spadek wielkości adipocytów bez zmiany ich liczby i kurczenie się wewnątrzkomórkowych kropli lipidowych [51,52]. Triacyloglicerole zgromadzone w kroplach lipidowych adipocytów ulegają hydrolizie do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu w procesie zwanym lipolizą, nasilającym się podczas wysiłku lub obniżonej podaży pokarmu. W lipolizie uczestniczą głównie dwie lipazy: swoista dla adipocytów lipaza triacyloglicerolowa (ATGL) i lipaza zależna od hormonów (HSL); ATGL odpowiada za hydrolizę triacylogliceroli, natomiast HSL hydrolizuje przede wszystkim diacyloglicerole [32]. Wykazano, że po dożylnym podaniu leptyny u szczurów dochodzi do wzrostu aktywności nerwów współczulnych w WAT, czemu towarzyszy zwiększone uwalnianie kwasów tłuszczowych i glicerolu przez tę tkankę [55]. Z nowszych badań



Ryc. 2. Wpływ leptyny na metabolizm lipidów w tkance tłuszczowej

wynika, że leptyna podana do podstawno-przyśrodkowej części podwzgórza wywołuje, za pośrednictwem układu współczulnego, wzrost aktywności HSL w WAT szczurów, co prowadzi do nasilenia lipolizy [8]. Poprzez aktywację odpowiednich neuronów podwzgórza leptyna może również zwiększać uwalnianie katecholamin, adrenaliny i noradrenaliny, które działając na receptory β -adrenergiczne w adipocytach powodują wzrost fosforylacji czynnika transkrypcyjnego wiążącego się z elementem odpowiedzi na cAMP (CREB), regulującego ekspresję genów związanych z hydrolizą triacylogliceroli i utlenianiem kwasów tłuszczowych [44]. Stymulacja lipolizy w WAT może być także skutkiem bezpośredniego działania leptyny na adipocyty, przy czym wpływ tego hormonu zależy od rodzaju tkanki tłuszczowej – tkanka podskórna jest bardziej wrażliwa na leptynę niż trzewna [11,18,40,63]. Leptyna wzmacnia lipolizę w komórkach tkanki tłuszczowej znosząc hamujący wpływ adenozyminy i zwiększając aktywność kinazy białkowej A (PKA) [18,40]. Odbywa się to głównie na drodze auto- lub parakrynej, której niezbędnym elementem jest długa izoforma błonowego receptora leptyny, LEPRb – u szczurów *fa/fa* oraz u myszy *db/db*, u których receptor błonowy jest nieaktywny, leptyna nie wpływa na lipolizę [18,62]. Wykazano również, że zahamowanie ścieżki sygnałowej z udziałem STAT3 znosi indukujący wpływ leptyny na lipolizę w adipocytach [11].

Łącznie bezpośrednie i pośrednie działanie leptyny na komórki tkanki tłuszczowej prowadzi do wzrostu stopnia ufosforylowania i aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT3 i CREB oraz do zależnego od nich wzrostu ekspresji genów kodujących enzymy odpowiedzialne za lipolizę, np. HSL i spadku ekspresji genów kodujących enzymy lipogenne, ACC i FAS [44,52]. Ponadto przez zwiększenie aktywności PKA, kinazy fosforylującej HSL, leptyna może wywoływać wzrost aktywności enzymatycznej tej lipazy i w efekcie – nasilenie lipolizy. Kwasy tłuszczowe uwolnione z triacylogliceroli podczas lipolizy mogą być utleniane w adipocytach w procesie β -oksydacji aktywowanym przez leptynę [62].

ROLA LEPTYNY W REGULACJI UTLENIANIA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Podskórne podawanie leptyny myszom prowadzi do obniżenia masy tkanki tłuszczowej, któremu towarzyszy wzrost liczby i wielkości mitochondriów w WAT [52]. Oznacza

to, że pod wpływem leptyny w tkance tłuszczowej może dochodzić do zwiększonego utleniania substratów energetycznych. Wykazano, że leptyna stymuluje β -oksydację kwasów tłuszczowych w izolowanych szczurzych adipocytach [63]. Działając bezpośrednio na komórki tkanki tłuszczowej leptyna wywołuje wzrost ekspresji genów kodujących oksydazę acylo-CoA (ACO) i palmitoilotransferazę karnitynową 1 (CPT1), główne enzymy odpowiedzialne za utlenianie długłańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz PPAR α – czynnika transkrypcyjnego regulującego ekspresję genów kodujących ACO i CPT1 [62].

W mięśniach szkieletowych leptyna zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych działając zarówno bezpośrednio, jak i za pośrednictwem układu współczulnego. Wzmoczoną pod wpływem leptyny β -oksydację obserwowano w mięśniach szkieletowych myszy *ob/ob*, myszy z cukrzycą i szczurów spożywających dietę wysokotłuszczową [41,60,61]. Z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że leptyna stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych w miocytach poprzez indukcję genów kodujących dehydrogenazę acylo-CoA o średniej długości łańcucha (MCAD) i CPT1 [1]. Ponadto pod wpływem leptyny dochodzi do wzrostu aktywności AMPK w mięśniach – wynika to zarówno z bezpośredniego działania leptyny na mięśnie, jak i z działania za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego [31,38,50,61]. Aktywacja AMPK prowadzi do fosforylacji i obniżenia aktywności ACC, spadku stężenia malonylo-CoA i odblokowania aktywności CPT1 – enzymu regulującego transport długłańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondriów – skutkuje to wzrostem intensywności utleniania kwasów tłuszczowych [10,50,61]. W mięśniach szkieletowych leptyna wywołuje również wzrost ekspresji genu kodującego główny regulator biogenezy mitochondriów, PGC1 α , który indukuje ekspresję genów związanych z fosforylacją oksydacyjną [50]. Zaobserwowano ponadto, że leptyna zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych izolowanych od osób szczupłych, ale nie od otyłych, co wskazuje na występowanie leptynoooporności tkanek obwodowych u osób z otyłością [57].

Leptyna może stymulować utlenianie kwasów tłuszczowych również w mięśniu sercowym, jednak mechanizm jej działania pozostaje niewyjaśniony. W mysich kardiomiocytach pod wpływem leptyny obserwuje się aktywację AMPK oraz fosforylację i inaktywację ACC [43]. Skutkiem tych zmian powinien być spadek stężenia malonylo-CoA i aktywacja CPT1 w kardiomiocytach. Jednak w modelu perfundowanego serca leptyna zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych bez wzrostu aktywności AMPK i zmian stężenia malonylo-CoA oraz bez wzrostu aktywności CPT1 [3,53]. Wydaje się, że wpływ leptyny na β -oksydację może być dodatkowo modyfikowany przez dietę, ponieważ u myszy karmionych paszą bogatą w tłuszcze dokomorowe podawanie leptyny obniżyło utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym, nie wywołując przy tym zmian w ufosforylowaniu AMPK i ACC, ale podnosząc stężenie malonylo-CoA [24]. Natomiast u myszy karmionych paszą wysokowęglowodanową nie zaobserwowano żadnych zmian w metabolizmie lipidów.

LEPTYNA W REGULACJI METABOLIZMU GLUKOZY

Leptyna poza wieloma innymi funkcjami uczestniczy w regulacji wrażliwości tkanek na insulinę, czego przykładem

może być spadek oporności na insulinę po podaniu leptyny pacjentom z lipodystrofią oraz wywołana przez leptynę poprawa tolerancji glukozy u szczurów i myszy z cukrzycą [31,45,50,61]. W wyniku działania leptyny dochodzi do zahamowania glukoneogenezy wątrobowej i obniżenia stężenia glukozy we krwi [31,61]. Dokomorowe lub dożylnie podanie leptyny myszom stymuluje pobieranie glukozy przez mięśnie szkieletowe – leptyna działa tu za pośrednictwem ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ w odnerwionym mięśniu nie obserwuje się zwiększonego pobierania glukozy [23]. Po dokomorowym podaniu leptyny w mięśniach szkieletowych szczurów wzrasta m.in. stymulowana przez insulinę fosforylacja kinazy białkowej B/Akt [50]. Ufosforylowana kinaza Akt jest, oprócz kinazy PI3K, ważnym elementem wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej prowadzącej do przemieszczania się transporterów glukozy GLUT4 do błony komórkowej, co może stanowić mechanizm wzmoczonego pod wpływem leptyny pobierania glukozy przez mięśnie szkieletowe. W badaniach *in vitro* wykazano, że leptyna działając bezpośrednio na miocyty C₂C₁₂ również aktywuje PI3K i zwiększa pobieranie glukozy przez te komórki [5]. Ponadto leptyna aktywuje AMPK w mięśniach szkieletowych [31,61]. Aktywowana przez leptynę AMPK może zwiększać transport glukozy do komórek mięśniowych niezależnie od ścieżki z udziałem PI3K i PKB/Akt – dzięki indukcji ekspresji genu kodującego GLUT4 i stymulacji przenoszenia tych transporterów do błony komórkowej [35]. Zwiększonemu napływowi glukozy do komórek mięśniowych towarzyszy gromadzenie glikogenu – wykazano, że leptyna wzmaga syntezę glikogenu w mięśniach szkieletowych szczurów i myszy oraz w miocytach C₂C₁₂ [5,10,23]. Leptyna nie ma natomiast wpływu na pobieranie glukozy i syntezę glikogenu w mysich kardiomiocytach [43]. Z kolei u izolowanych szczurzych adipocytach leptyna zmniejsza stymulowane przez insulinę pobieranie glukozy i obniża aktywność głównego enzymu odpowiedzialnego za syntezę glikogenu – syntazy glikogenowej [40]. Podobne działanie leptyny zaobserwowano w wątrobie, gdzie hormon ten obniża zawartość glikogenu [23].

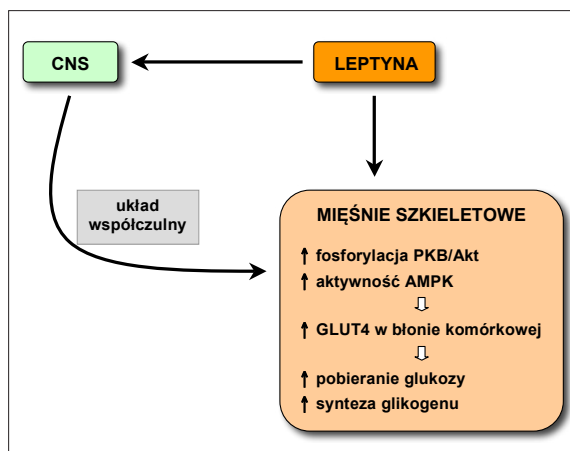
Wpływ leptyny na glikolizę nie został w pełni poznany. Wiadomo, że leptyna podana dokomorowo lub dożylnie myszom zwiększa intensywność glikolizy w całym organizmie [23]; również u myszy karmionych dietą wysokowęglowodanową dokomorowe podawanie leptyny wywoływało wzrost utleniania glukozy w mięśniu sercowym, czemu towarzyszył wzrost stopnia ufosforylowania JAK2 i PKB/Akt [24]. Jednak w mysich kardiomiocytach podanych działaniu leptyny *in vitro* nie doszło do zmian w utlenianiu glukozy [43]. Sugeruje to, że leptyna reguluje glikolizę w tkankach obwodowych za pośrednictwem ośrodkowego układu nerwowego.

PODSUMOWANIE

Wyniki wielu badań wskazują, że leptyna oprócz kontroli pobierania pokarmu uczestniczy również w regulacji przemiany substratów energetycznych – lipidów i węglowodanów. Hormon ten wpływa na metabolizm lipidów w tkankach obwodowych działając przez ośrodkowy układ nerwowy, a także bezpośrednio na tkanki. W obu przypadkach pod wpływem leptyny dochodzi do represji genów enzymów lipogennych i wzrostu ekspresji genów kodujących enzymy,

które biorą udział w lipolizie i utlenianiu kwasów tłuszczowych. Skutkiem tych zmian jest obniżenie biosyntezy triacylogliceroli i stymulacja ich hydrolizy oraz zwiększenie β -oksydacji kwasów tłuszczowych w tkankach obwodowych (ryc. 2). Leptyna poprawia również tolerancję glukozy i wrażliwość tkanek na insulinę. W tym wypadku działanie leptyny polega przede wszystkim na zwiększaniu pobierania glukozy przez komórki wielu tkanek oraz na aktywacji utleniania glukozy (ryc. 3).

Wymienione mechanizmy regulacyjne odgrywają istotną rolę w zależnym od leptyny utrzymywaniu masy ciała i homeostazy energetycznej organizmu.



Ryc. 3. Wpływ leptyny na metabolizm glukozy w mięśniach szkieletowych

PIŚMIENNICTWO

- Akasaka Y., Tsunoda M., Ide T., Murakami K.: Chronic leptin treatment stimulates lipid oxidation in immortalized and primary mouse skeletal muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1791: 103–109
- Akasaka Y., Tsunoda M., Ogata T., Ide T., Murakami K.: Direct evidence for leptin-induced lipid oxidation independent of long-form leptin receptor. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 1115–1122
- Atkinson L.L., Fischer M.A., Lopaschuk G.D.: Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 29424–29430
- Belgardt B.F., Brüning J.C.: CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2010; 1212: 97–113
- Berti L., Kellerer M., Capp E., Häring H.U.: Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis in C2C12 myotubes: evidence for a PI3-kinase mediated effect. *Diabetologia*, 1997; 40: 606–609
- Bjørbaek C., Lavery H.J., Bates S.H., Olson R.K., Davis S.M., Flier J.S., Myers M.G.Jr.: SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 40649–40657
- Bornstein S.R., Abu-Asab M., Glasow A., Püth G., Hauner H., Tsokos M., Chrousos G.P., Scherbaum W.A.: Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes*, 2000; 49: 532–538
- Buettner C., Muse E.D., Cheng A., Chen L., Scherer T., Poci A., Su K., Cheng B., Li X., Harvey-White J., Schwartz G.J., Kunos G., Rossetti L.: Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms. *Nat. Med.*, 2008; 14: 667–675
- Burgos-Ramos E., Chowen J.A., Arilla-Ferreiro E., Canelles S., Argente J., Barrios V.: Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J. Neurochem.*, 2011; 117: 175–185
- Ceddia R.B.: Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 1175–1183
- Cernkovich E.R., Deng J., Bond M.C., Combs T.P., Harp J.B.: Adipose-specific disruption of signal transducer and activator of transcription 3 increases body weight and adiposity. *Endocrinology*, 2008; 149: 1581–1590
- Cohen P., Zhao C., Cai X., Montez J.M., Rohani S.C., Feinstein P., Mombaerts P., Friedman J.M.: Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1113–1121
- Cui Y., Huang L., Eleftheriou F., Yang G., Shelton J.M., Giles J.E., Oz O.K., Pourbahrami T., Lu C.Y., Richardson J.A., Karsenty G., Li C.: Essential role of STAT3 in body weight and glucose homeostasis. *Mol. Cell. Biol.*, 2004; 24: 258–269
- De Vos P., Lefebvre A.M., Miller S.G., Guerre-Millo M., Wong K., Saladin R., Hamann L.G., Staels B., Briggs M.R., Auwerx J.: Thiazolidinediones repress *ob* gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J. Clin. Invest.*, 1996; 98: 1004–1009
- Elimam A., Kamel A., Marcus C.: *In vitro* effects of leptin on human adipocyte metabolism. *Horm. Res.*, 2002; 58: 88–93
- Evans B.A., Agar L., Summers R.J.: The role of the sympathetic nervous system in the regulation of leptin synthesis in C57BL/6 mice. *FEBS Lett.*, 1999; 444: 149–154
- Fei H., Okano H.J., Li C., Lee G.H., Zhao C., Darnell R., Friedman J.M.: Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 7001–7005
- Frühbeck G., Gomez-Ambrosi J.: Depot-specific differences in the lipolytic effect of leptin on isolated white adipocytes. *Med. Sci. Monit.*, 2002; 8: BR47–BR55
- Gong Y., Ishida-Takahashi R., Villanueva E.C., Fingar D.C., Münzberg H., Myers M.G.Jr.: The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 31019–31027
- Iikuni N., Lam Q.L., Lu L., Matarese G., La Cava A.: Leptin and inflammation. *Curr. Immunol. Rev.*, 2008; 4: 70–79
- Jiang L., Li Z., Rui L.: Leptin stimulates both JAK2-dependent and JAK2-independent signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 28066–28073
- Johnson R.M., Johnson T.M., Londraville R.L.: Evidence for leptin expression in fishes. *J. Exp. Zool.*, 2000; 286: 718–724
- Kamohara S., Burcelin R., Halaas J.L., Friedman J.M., Charron M.J.: Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 1997; 389: 374–377
- Keung W., Cadete V.J., Palaniyappan A., Jablonski A., Fischer M., Lopaschuk G.D.: Intracerebroventricular leptin administration differentially alters cardiac energy metabolism in mice fed a low-fat and high-fat diet. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011; 57: 103–113
- Klimcakova E., Kovacikova M., Stich V., Langin D.: Adipokines and dietary interventions in human obesity. *Obes. Rev.*, 2010; 11: 446–456
- Kochan Z.: Regulacja wydzielniczej i metabolicznej funkcji tkanki tłuszczowej podczas wielokrotnego głodzenia i karmienia. *Rozprawa habilitacyjna. Ann. Acad. Med. Gedan.*, 2009; 39(Supl.6): 1–108
- Kochan Z., Karbowska J.: Wydzielnicza funkcja tkanki tłuszczowej. *Postępy Biochem.*, 2004; 50: 256–271
- Kochan Z., Karbowska J., Meissner W.: Leptin is synthesized in the liver and adipose tissue of the dunlin (*Calidris alpina*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2006; 148: 336–339
- Kochan Z., Karbowska J., Swierczynski J.: Effect of clofibrate on malic enzyme and leptin mRNAs level in rat brown and white adipose tissue. *Horm. Metab. Res.*, 1999; 31: 538–542
- Kochan Z., Karbowska J., Swierczynski J.: The effects of weight cycling on serum leptin levels and lipogenic enzyme activities in adipose tissue. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006; 57(Suppl.6): 115–127

- [31] Kusakabe T., Tanioka H., Ebihara K., Hirata M., Miyamoto L., Miyanaga F., Hige H., Aotani D., Fujisawa T., Masuzaki H., Hosoda K., Nakao K.: Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia*, 2009; 52: 675–683
- [32] Lafontan M., Langin D.: Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog. Lipid Res.*, 2009; 48: 275–297
- [33] Lee M.J., Wang Y., Ricci M.R., Sullivan S., Russell C.D., Fried S.K.: Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E858–E864
- [34] Le Lay S., Krief S., Farnier C., Lefrère I., Le Liepvre X., Bazin R., Ferré P., Dugail I.: Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 16904–16910
- [35] Lim C.T., Kola B., Korbonits M.: AMPK as a mediator of hormonal signalling. *J. Mol. Endocrinol.*, 2010; 44: 87–97
- [36] Martos-Moreno G.A., Chowen J.A., Argente J.: Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 324: 70–81
- [37] Metlakunta A.S., Sahu M., Sahu A.: Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase pathway of leptin signaling is impaired during the development of diet-induced obesity in FVB/N mice. *Endocrinology*, 2008; 149: 1121–1128
- [38] Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., Kim Y.B., Lee A., Xue B., Mu J., Foufelle F., Ferré P., Birnbaum M.J., Stuck B.J., Kahn B.B.: AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 2004; 428: 569–574
- [39] Mueller W.M., Gregoire F.M., Stanhope K.L., Mobbs C.V., Mizuno T.M., Warden C.H., Stern J.S., Havel P.J.: Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*, 1998; 139: 551–558
- [40] Müller G., Ertl J., Gerl M., Preibisch G.: Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 10585–10593
- [41] Muoio D.M., Dohm G.L., Tapscott E.B., Coleman R.A.: Leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscles isolated from obese *ob/ob* mice. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: E913–E921
- [42] Niewiarowski P.H., Balk M.L., Londraville R.L.: Phenotypic effects of leptin in an ectotherm: a new tool to study the evolution of life histories and endothermy? *J. Exp. Biol.*, 2000; 203: 295–300
- [43] Palanivel R., Eguchi M., Shuralyova I., Coe I., Sweeney G.: Distinct effects of short- and long-term leptin treatment on glucose and fatty acid uptake and metabolism in HL-1 cardiomyocytes. *Metabolism*, 2006; 55: 1067–1075
- [44] Park B.H., Wang M.Y., Lee Y., Yu X., Ravazzola M., Orci L., Unger R.H.: Combined leptin actions on adipose tissue and hypothalamus are required to deplete adipocyte fat in lean rats: implications for obesity treatment. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 40283–40291
- [45] Petersen K.F., Oral E.A., Dufour S., Befroy D., Ariyan C., Yu C., Cline G.W., DePaoli A.M., Taylor S.I., Gorden P., Shulman G.I.: Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1345–1350
- [46] Phillips M.S., Liu Q., Hammond H.A., Dugan V., Hey P.J., Caskey C.J., Hess J.F.: Leptin receptor missense mutation in the *fatty* Zucker rat. *Nat. Genet.*, 1996; 13: 18–19
- [47] Pratley R.E., Ren K., Milner M.R., Sell S.M.: Insulin increases leptin mRNA expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in humans. *Mol. Genet. Metab.*, 2000; 70: 19–26
- [48] Raghov R., Yellaturu C., Deng X., Park E.A., Elam M.B.: SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2008; 19: 65–73
- [49] Ren D., Zhou Y., Morris D., Li M., Li Z., Rui L.: Neuronal SH2B1 is essential for controlling energy and glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 397–406
- [50] Roman E.A., Reis D., Romanatto T., Maimoni D., Ferreira E.A., Santos G.A., Torsoni A.S., Velloso L.A., Torsoni M.A.: Central leptin action improves skeletal muscle AKT, AMPK, and PGC1 α activation by hypothalamic PI3K-dependent mechanism. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 314: 62–69
- [51] Rooks C.R., Penn D.M., Kelso E., Bowers R.R., Bartness T.J., Harris R.B.: Sympathetic denervation does not prevent a reduction in fat pad size of rats or mice treated with peripherally administered leptin. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005; 289: R92–R102
- [52] Sarmiento U., Benson B., Kaufman S., Ross L., Qi M., Scully S., DiPalma C.: Morphologic and molecular changes induced by recombinant human leptin in the white and brown adipose tissues of C57BL/6 mice. *Lab. Invest.*, 1997; 77: 243–256
- [53] Sharma V., Mustafa S., Patel N., Wambolt R., Allard M.F., McNeill J.H.: Stimulation of cardiac fatty acid oxidation by leptin is mediated by a nitric oxide-p38 MAPK-dependent mechanism. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009; 617: 113–117
- [54] Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K.: Leptin enhances TNF- α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci.*, 2005; 77: 1502–1515
- [55] Shen J., Tanida M., Nijima A., Nagai K.: *In vivo* effects of leptin on autonomic nerve activity and lipolysis in rats. *Neurosci. Lett.*, 2007; 416: 193–197
- [56] Sliker L.J., Sloop K.W., Surface P.L., Kriauciunas A., LaQuier F., Manetta J., Bue-Valleskey J., Stephens T.W.: Regulation of expression of *ob* mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 5301–5304
- [57] Steinberg G.R., McAinch A.J., Chen M.B., O'Brien P.E., Dixon J.B., Cameron-Smith D., Kemp B.E.: The suppressor of cytokine signaling 3 inhibits leptin activation of AMP-kinase in cultured skeletal muscle of obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 3592–3597
- [58] Stulnig T.M., Steffensen K.R., Gao H., Reimers M., Dahlman-Wright K., Schuster G.U., Gustafsson J.A.: Novel roles of liver X receptors exposed by gene expression profiling in liver and adipose tissue. *Mol. Pharmacol.*, 2002; 62: 1299–1305
- [59] Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smutko J.S., Mays G.G., Wool E.A., Monroe C.A., Tepper R.I.: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995; 83: 1263–1271
- [60] Todd M.K., Yaspelkis B.B. 3rd, Turcotte L.P.: Short-term leptin treatment increases fatty acids uptake and oxidation in muscle of high fat-fed rats. *Metabolism*, 2005; 54: 1218–1224
- [61] Toyoshima Y., Gavrilova O., Yakar S., Jou W., Pack S., Asghar Z., Wheeler M.B., LeRoith D.: Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology*, 2005; 146: 4024–4035
- [62] Wang M.Y., Lee Y., Unger R.H.: Novel form of lipolysis induced by leptin. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 17541–17544
- [63] William W.N. Jr., Ceddia R.B., Curi R.: Leptin controls the fate of fatty acids in isolated rat white adipocytes. *J. Endocrinol.*, 2002; 175: 735–744
- [64] Zabolotny J.M., Bence-Hanulec K.K., Stricker-Krongrad A., Haj F., Wang Y., Minokoshi Y., Kim Y.B., Elmquist J.K., Tartaglia L.A., Kahn B.B., Neel B.G.: PTP1B regulates leptin signal transduction *in vivo*. *Dev. Cell*, 2002; 2: 489–495
- [65] Zhang Y., Guo K.Y., Diaz P.A., Heo M., Leibel R.L.: Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002; 282: R226–R234
- [66] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372: 425–432
- [67] Zhao A.Z., Huan J.N., Gupta S., Pal R., Sahu A.: A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat. Neurosci.*, 2002; 5: 727–728

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.