

TİP II DİABETES MELLİTUS VE OBEZİTEDE LEPTİN DÜZEYLERİ

(Leptin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity)

Alev Kural*, Berna Aslan**, Nezaket Eren***, Şebnem Cığerli**, Macit Koldaş****

Özet

Amaç: Tip 2 DM prevalansı son 20 yılda dramatik artış göstermiştir. Obezitenin artışı, fiziksel aktivitenin azalması, yemek alışkanlıklarındaki değişiklikler bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. Tip 2 DM giderek daha fazla görülmesi, ciddi komplikasyonlara neden olması ve yüksek maliyeti nedeniyle daha çok araştırılmaktadır. Obezitede tek başına ciddi bir hastalık olmakla birlikte, birçok hastalığın da patogenezinde rol almaktadır. Bu yüzden obezite ve tip 2 DM olgularını içeren bir hasta popülasyonunda yeni bir hormon olan leptin seviyelerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Bizim çalışmamıza tip 2 DM olan obez ve non obez olgularla, diabeti olmayan obez ve non obez 80 olgu dahil edildi. Bu olguların VKİ (Vücut Kitle İndeksi) hesaplandı. Leptin, AKŞ, HbA1c, Lipid profili (Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol), açlık insülin değerleri ve HOMA-IR formülü kullanılarak IR değerleri bulundu. Tüm bu parametrelerin sonuçların leptinle ve gruplarla korelasyonu yapıldı.

Bulgular: Serum leptin seviyelerinin cinsiyete bağlı olarak değiştiğini, kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu, VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Multifaktöryel etkileri olan leptin hormonunun tip 2 DM ile herhangi bir ilişkisi olmadığını ancak obezlerde VKİ'ne bağımlı bir parametre olduğunu saptadık.

Sonuç: Son zamanlarda bulunmuş olan bu hormonun etkileri ve diğer moleküllerle etkileşiminin aydınlatılması için daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği ve böylece obezite ve ona eşlik eden DM gibi hastalıkların patogenez ve tedavisinde yeni adımların atılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Obesite, Leptin

Summary

Objective: The prevalence of type 2 DM has shown a dramatical increase in the last 20 years. The increase in obesity, decrease in the physical activity level and the changes in the feeding habits are thought to be responsible.

Type 2 DM is being searched more and more because of its gradual increase, the serious complications it accounts for and its high cost. Besides being a serious disorder obesity plays a significant role in the pathogenesis of other disorders. For those reasons we examined a new hormone called leptin in a patient population including obesity and type 2 DM.

Material and Methods: 80 patients consisting of obese and nonobese type 2 DM patients and obese and nonobese nondiabetic patients are examined in our study. BMI is calculated in those patients. Using leptin, blood sugar, HbA1c, lipid profile (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol) insuline values in hunger and HOMA-IR formule, IR values are facind.

Results: The results of all parametres are correlated with leptine and groups. As a conclusion we determined that serum leptin level varies according to sex, it is higher in females than males, that

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Uzmanı

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Uzmanı

*** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Şefi

**** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Şef Muavini

it has positive correlation with BMI: We also determined that leptin which has no relation with type 2 DM but is a parameter dependent on BMI in obese patients.

Conclusion: *As a conclusion more studies must be achieved in order to clarify the effects and the interactions with other molecules of that hormone which has been identified recently and thus new steps should be taken in the pathogenesis and treatment of obesity and accompanying diseases like DM.*

Key words: *Diabetes mellitus, Obesity, Leptin*

GİRİŞ

Diabetes mellitus pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin rezistans (IR) sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterli bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır (1). Obezite, vücutta yağ dokusunun normalden fazla olması sonucu ortaya çıkan, giderek artan bir prevalans gösteren multifaktöryel bir hastalıktır. Günümüzde obezite tanısında VKİ sık kullanılan bir parametredir.

Vücut kitle indeksi (kg/m^2) = Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m)² formülü ile hesaplanır. VKİ'nin normal değerleri 20-24.9 kg/m^2 'dir, 25-29.9 kg/m^2 fazla kilolu (overweight), 30-39.9 kg/m^2 obez ve 40 kg/m^2 'nin üzeri ise morbid obez olarak kabul edilmektedir (2,3). Leptin; ilk olarak yağ hücresi türevli sinyal faktörü olarak bulunmasına rağmen vücut ağırlığı ve enerji harcamasını kontrol eden daha kompleks bir işlevi olduğu anlaşılmıştır (4). Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, yemek alımını azaltan ve enerji harcamasını artıran bir hormondur. Metabolik etkilerinden çoğunu santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki spesifik reseptörlerle etkileşerek meydana getirir. Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamustaki spesifik reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür. Üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiyogenez, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun düzenlenmesi, kemik yoğunluğunun belirlenmesi, termogenez ve beyin gelişimi gibi bir çok fonksiyonunda olduğu saptanan leptinin sentez ve salgılanmasında bir çok faktör rol oynar (5).

Leptinin enerji homeostazisine olan etkisi olasılıkla kısmen NPY (nöropeptid y) mRNA'sını

azaltma veya onun iştah açıcı etkisini bloke etme şeklindedir. Yani hipotalamus-NPY-Leptin arasında bir aks vardır (6).

Lipid metabolizmasına etkileri glukoz homeostazi için alternatif yararlı etkileri nedeni ile araştırılmıştır. Leptin direkt olarak FFA (serbest yağ asidi) ve trigliserid sentezini azaltarak intraselüler lipid konsantrasyonunu azaltır ve lipid oksidasyonunu artırır.

Hem farelerde hem de insanlarda, dolaşımdaki leptinin en önemli belirleyicisi yağ kitlesi olarak bulunmuştur. Teorikte yemek alımını azaltan ve enerji harcamasını artıran bir hormonun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde zayıf kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir (7,8). Bu da obez kişilerde leptine karşı rezistansın olduğunu düşündürmektedir.

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini etkiler. Kilo kaybı leptin düzeylerinde azalmaya (8), kilo alımı ise leptin düzeylerinde artışa yol açar. Diyetle kilo kaybı sonrasında oluşan düşük leptin düzeyinin tekrar kilo alımı için kuvvetli bir stimulus olduğu, diyeti bırakma oranının yüksek olmasının da bu nedenle olabileceğini savunanlarda vardır (9). Leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri cinsiyettir. VKİ'ne göre düzeltme yapılsa bile serum leptin düzeylerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Estrojen veya androjenlerin leptin seviyelerini etkileyebileceği öne sürülmüşse de esas mekanizma belli değildir (10,11,12,13).

Hormonal faktörlerden en çok çalışılmış olanı ise insülin dir. İnsülinin sıçan ve insan yağ hücrelerinde in vitro olarak leptin yapımını artırdığı bulunmuştur. In vivo insan yağ hücrelerinde in vitro olarak leptin yapımını artırdığı bulunmuştur. In vivo olarak, sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin

ekspresyonuna pozitif etkisi gözlenmiş olsa da insanlarda durum aynı değildir. IR'na eşlik eden hiperinsülinemisinin yüksek leptin düzeylerine neden olup olmadığı ise açık değildir.

MATERYAL ve METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet ve Obezite polikliniğine'ne başvuran tip 2 DM'lu VKİ'ne göre obez ve obez olmayan olgular ile diabetik olmadığı gösterilmiş obez ve non obez olgular etik kurul kararı alınarak çalışma programına alındı. Çalışmaya 59 kadın, 21 erkek toplam 80 olgu 4 ayrı gruba bölünerek dahil edildi. DM tanısı Amerikan Diabet Birliği (ADB)'nin önerdiği diabetes mellitus tanı kriterleri esas alınarak açlık kan şekeri ölçümlerine ve gerektiğinde uygulanan OGTT sonuçlarına göre konuldu.

ÇALIŞMA PROTOKOLU

Çalışmaya alınan olguların detaylı öyküleri alındı. Olguların boy, kilo ölçümleri ve VKİ hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun açlık kan glikozu (glikoz oksidaz metodu ile), total kolesterol (kolesterol esterase metodu ile), trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol (enzimatik kolorimetrik metod ile) değerleri Hitachi 747 otoanalizörde, HbA1c düzeyleri ise Hitachi 912 otoanalizörde, hemolize tam kan örneklerinin turbidimetrik inhibisyon immunoassay yöntemiyle çalışılarak saptandı. Açlık insülin düzeyi ölçümleri ise Immulite-2000 cihazı ile Chemiluminescent Immunoassay yöntemi ile yapıldı. Açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid, HDL- kolesterol, LDL- kolesterol, HbA1c, insülin düzeyleri 10-12 saatlik açlığı takiben ölçüldü. Tüm olgulara yapılacak olan testler ve klinik anlamları hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı.

IR'ın belirlemek için hastalar ve kontrol gruplarını uygun süreli açlık sonrası alınan AKŞ örnekleri ile eş zamanlı alınan açlık insülin değerleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre IR (HOMA-IR) hesaplandı.

İnsülin
Rezistansı
(HOMA-IR) : $\frac{\text{Açlık insülin değeri (IU/ml)} \times \text{Açlık Glikozu (mmol/l)}}{22.5}$

Leptin örnekleri için alınan kanların serumları ayrılarak -70 C°'de saklandı. Daha sonra tüm se-

rumlar RIASTAR cihazı ile Diagnostic Systems Laboratories (DSL) firmasının 23100 no'lu human leptin kiti ile IRMA (immün radyometrik ölçüm) yöntemi ile çalışıldı (Leptinin ölçülebilen en düşük standart değeri 0.25ng/ml, en yüksek standart değeri ise 120ng/ml). Testin prensibi: İki antikor arasında sandwich oluşturan antijenin yani analitin noncompetetive immunoassay yöntemiyle ölçülmesidir.

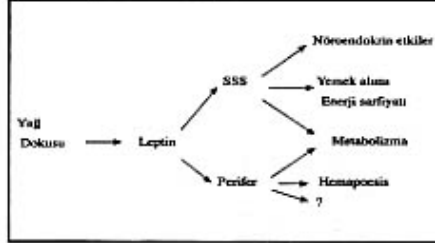
BULGULAR

Çalışmaya tip2 DM'lu olan obez ve nonobez olgularla, nondiabetik obez ve nonobez olmak üzere 4 gruba ayrılan toplam 80 olgu dahil edildi.

Grup 1: Diabetik obez **Grup 2:** Diabetik nonobez **Grup 3:** Nondiabetik obez **Grup 4:** Nondiabetik nonobez . Gruplar tek tek incelendiğinde cinsiyete göre leptin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($\mu^2=5.52$, $p=0.13$). Karşılaştırılan gruplar bir bütün olarak incelendiğinde ise leptinin cinsiyete göre istatistiksel olarak önemli derecede fark gösterdiği saptandı ($\mu^2=2.14$, $p<0.036$). Erkeklerde ortalama leptin değeri 32.67 ± 35.79 , kadınlarda ise 48.36 ± 26.08 idi. Gruplar ayrı ayrı ve bir bütün olarak incelendiğinde sigara içmenin leptin üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.13$, $\mu^2= 5.72$).

Her grupta leptinin çalışılan diğer parametrelerle (AKŞ, HbA1c, T-Kol., HDL -Kol., LDL-Kol., Trigliserid, İnsülin, HOMA-IR, VKİ) korelasyonu yapıldı. Grup 1 (Diabetik obez)'de leptin ile VKİ arasında orta derecede ve pozitif yönde korelasyon saptanırken ($r=0.62$, $p=0.003$) diğer çalışılan parametrelerle korelasyon saptanmadı. Grup 2 (Diabetik nonobez)'de yine leptinle VKİ arasında korelasyon varken ($r=0.63$, $p<0.001$) diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon saptanmadı. Grup 3 (Nondiabetik obez)'de leptinle total kolesterol arasında ($r=0.52$, $p<0.038$) leptinle LDL-Kol. arasında ($r=0.65$, $P=0.006$) ve leptinle VKİ arasında ($r=0.63$, $p=0.008$) pozitif yönde korelasyon saptandı. Diğer parametrelerle leptin arasında ise korelasyon pozitif yönde korelasyon saptandı. Diğer parametrelerle leptin arasında ise korelasyon saptanmadı. Grup 4 (Nondiabetik nonobez)'de ise leptinle hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r=0.19$, $p=0.46$).

Şema 1. Leptinin etkilerinin şematik modeli



Tek yönlü varyans analizi kullanılarak (Tukey-HSD testi) çalışılan her bir parametrenin gruplarla ilişkisi değerlendirildi. AKŞ'ne göre; 2. grupta 4. grup arasında, 1. grupta 4. grup arasında, 2. grupta 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p=0,0005$, $F=6,67$).

HbA1c'ye göre 1. grupta 4. grup, 2. grupta 4. grup, 2. grupta 3. grup arasında ilişki vardı ($F=7,17$, $p=0,0003$). Yine Tukey testiyle Tot. Kol., HDL-Kol., LDL-Kol., Trigliserid ve İnsülin değerlerine göre gruplar arası bir ilişki saptanmadı. Leptin düzeylerine göre gruplar arası incelendiğinde 1. grupta 2. grup, 1. grupta 4. grup, 3. grupta 2. grup, 3. grupta 4. grup arasında anlamlı ilişki saptandı ($F=18,14$, $p=0,00001$). VKİ'nin gruplarla ilişkisi değerlendirildiğinde 3. grupta 4. grup, 3. grupta 2. grup, 1. grupta 4. grup, 1. grupta 2. grup arasında korelasyon bulundu ($F=32,69$, $p=0,00001$).

HOMA-IR (homeostaz modeli değerlendirme) değeri tüm gruplarda incelendiğinde grupların standart sapmaları ortalamalarından daha büyük olduğu için dağılım çarpık olduğu düşünüldü. Tukey testi sonlandırılıp nonparametrik testle HOMA-IR'nin

gruplarla ilişkisi araştırıldı. Kruskal Wallis One - Way Anova testine göre 1. ve 4. grupta, 2. ve 4. grup arasında HOMA-IR değerleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Çarpık bir dağılım olduğu için değerlendirilmeler mediana göre yapıldı.

Sonuçta grup 1 ve 2'de bulunan HOMA-IR değerleri, grup 3 ve 4'deki değerlerden klinik olarak çok anlam taşımaya bile daha yüksek bulundu.

TARTIŞMA

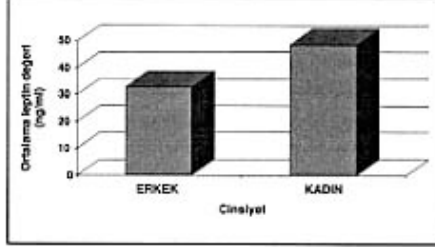
Obezite tedavisi DM tedavisinde önemli bir yer almaktadır. Vücut ağırlığının %5'inden daha fazla bir kilo kaybının 1. yılda HbA1c değerinde belirgin düzeltme sağladığı gösterilmiştir. Kilo kaybının glukoz toleransında düzelmeye yol açtığı, insülin sensitivitesini artırdığı, lipid profilinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Cinsiyetin leptin düzeylerini etkileyen faktörlerden olduğu bilinmektedir. Kadınlarda leptin seviyesinin erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (10,12,13). Östrojenlerin veya androjenlerin leptin seviyelerini etkileyebileceği düşünülmüşse de esas mekanizma bilinmemektedir. Rosenbaum ve arkadaşları (13) pre- ve post menapozal dönemdeki kadınların leptin seviyelerinin erkeklerde yüksek olduğunu bildirmektedir. Leptinin VKİ'den ziyade vücuttaki kesin yağ miktarı ile daha ilişkili olduğu bildirilmiştir ve kadınlarda kesin yağ miktarı erkeklerle göre fazladır (14). Sigaranın yol açtığı hiperadrenerjik etkinin leptin düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise tüm gruplarda sigara ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

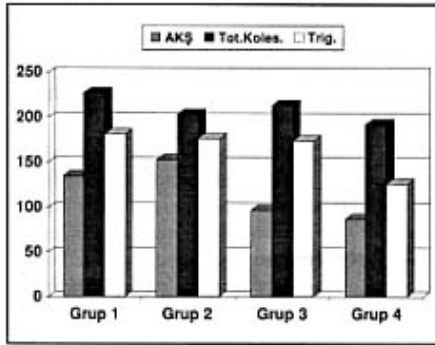
Tablo 1. Tüm grupların parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri

| | AKŞ mg/dl | HbA1c % | Total Kol. mg/dl | Trigliserid mg/dl | HDL mg/dl | LDL mg/dl | İnsülin µU/ml | Leptin ng/ml | HOMA-IR | VKI |
|---------------|------------------|---------------|---------------------|----------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|---------------|----------------|
| Grup1 n=20 | 134.35 ±37.82 | 7.06 ±1.36 | 226.65 ±70.15 | 181.30 ±72.49 | 46.75 ±18.91 | 142.20 ±60.79 | 15.20 ±12.48 | 60.52 ±25.31 | 5.18 ±5.00 | 34.56 ±4.74 |
| Grup2 n=27 | 152.19 ±84.52 | 7.29 ±2.51 | 202.70 ±51.20 | 176.11 ±117.33 | 38.70 ±10.43 | 130.59 ±38.70 | 18.22 ±32.31 | 26.91 ±17.80 | 5.89 ±8.56 | 25.32 ±4.70 |
| Grup3 n=16 | 96.19 ±27.26 | 5.67 ±0.75 | 213.25 ±42.11 | 173.44 ±65.52 | 39.38 ±8.66 | 144.69 ±41.94 | 10.13 ±3.79 | 70.34 ±33.65 | 2.53 ±1.93 | 34.00 ±4.16 |
| Grup4 n=17 | 86.65 ±11.66 | 5.28 ±0.40 | 192.53 ±30.28 | 125.53 ±60.04 | 47.47 ±11.26 | 114.12 ±19.78 | 7.80 ±2.47 | 28.08 ±13.10 | 1.61 ±0.77 | 24.56 ±2.09 |

Grafik 1. Cinsiyet ve ortalama leptin düzeyleri

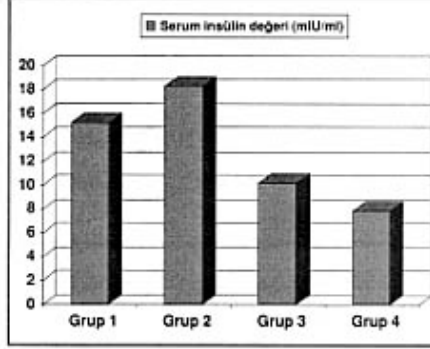


Grafik 2. Her 4 grubun AKŞ, Total Kol., Trig. değerlerinin karşılaştırılması

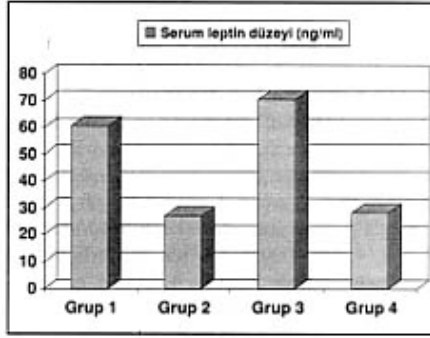


Saladin ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ plazma leptin seviyesi üzerinde insülinin diurnal varyasyona katkıda bulunduğunu ancak bunun leptin seviyelerini değiştirerek akut bir regülasyon olmadığını vurgulamışlardır. Bizde çalışmamızda tüm grupların insülin ve leptin değerlerini kendi içinde ve birbirleri ile korele ettiğimizde plazma leptin ve insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık ($p=0.33$, $r=1.115$). Normal glukoz toleransı veya tip 2 DM'si olan kişilerde leptin ile IR arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi^(16,17,18), ilişki olmadığını gösteren yayınlarda vardır. Ob geninin ürünü olan leptin obezitedeki insülin direncine katkıda bulunabilir. Diabetiklerde hiperinsülinemiye yol açmakta ve artan insülin seviyesinin hiperleptinemiye neden olması beklenmektedir. Ancak bu yönde sonuçların bulunmaması leptin üretiminde başka faktörlerin söz konusu olduğunu öngörmektedir⁽¹⁹⁾. Yapılan bir araştırmaya göre⁽²⁰⁾ insülin rezistansı olan deneklerin normal bireylere göre VKI'den bağımsız

Grafik 3. Grupların ortalama insülin değerleri



Grafik 4. Grupların ortalama serum leptin düzeyleri



olarak daha az leptin seviyesi olduğu ve glukoz tolerans bozukluğu arttıkça plazma leptin seviyesinin daha da düşük olduğu saptanmıştır. Bu çelişkili sonuçlar bizim çalışmamıza da yansımıştır. AKŞ ve eş zamanlı açlık insülin değerleri olan hastalarımızın sonuçları HOMA-IR formülüne uygun olarak hesaplandı. Geniş tabanlı (0,5-20) sonuçlar elde edildiği için istatistiksel olarak çarpık bir dağılım olarak kabul edilip nonparametrik testler uygulandı. Diabetik ve non diabetik gruplar kendi içlerinde ve birbirleri ile mukayese edildiğinde HOMA-IR değerleri ile serum leptin konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmadı ($P>0.05$). Grupların HOMA-IR açısından kendi içinde korelasyonu yapıldığında ise diabetikobez ve non diabetik nonobez grup arasında, diabetik nonobez ve nondiabetik nonobez grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.0001$). Bu da bize diabet ve obezitedeki insülin

rezistansının patogenezi ne kadar önemli yeri olduğu bilginizi tekrar hatırlattı. Ayrıca yine bizim çalışmamızda mediana göre HOMA-IR değerleri gruplar arası incelendiğinde grup 1 ve 2'de yani DO ve nonobez olgularda, grup 3 ve 4'e göre yani nondiabetik gruplarımıza göre klinik olarak bir anlam taşımaya da daha yüksek bulundu (grup 1=3.5, grup 2=3.7). İnsülin rezistansını tanımlayacak tam bir referans değer bulunmamasıyla birlikte tedavi takibi açısından HOMA-IR değerinin 4.5'un üzerinde olması kabul edilen bir değer olarak bildirildiği için klinik olarak anlam taşımaması ifadesi kullanılmıştır (21,22,23).

Considine ve arkadaşları (7) çalışmalarında serum leptin konsantrasyonlarının obez kişilerde yüksek bulunmasının leptin vücut yağ yüzdesi ile korele olduğunu göstermiş ve çoğu obez hastada endojen leptin üretimine insensitivite olduğu ileri sürmüştür. Rosenbaum ve arkadaşları (24) serum leptin seviyelerinin VKİ temel alınarak yaş ve cinsiyete göre değişimini araştırmışlar ve çalışmaların sonucunda kendi popülasyonlarında VKİ'nin leptin için covariate olduğunu aralarında pozitif yönde kuvvetli korelasyon olduğunu ve ancak bu sonuçlar baz alındığında cinsiyet ve yaş için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettiklerini yayımladılar.

Castracone ve ark. (25) serum leptin konsantrasyonlarının VKİ ile anlamlı (+) yönde korele olduğunu gösteren çalışmalar yayımlamışlardır. Daha birçok yayında VKİ ile leptin konsantrasyonu yüksekliğini gösteren benzer sonuçlar elde edilmiş (8). Bizim çalışmamızda ise diabetik olan hastalarımızla, obez olan hastalarımız karşılaştırıldığında leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.005$). VKİ'ne göre obez olan hastalarımızın serum leptin seviyeleri, obez olmayan hastaların serum leptin seviyelerinden istatistiksel olarak anlam taşıyan ölçüde farklıydı ($p>0.05$, $r=0.62$). Yani leptin ile VKİ arasında (+) yönde korelasyon vardı. Bu da bize çalışmamızın sonucunda serum leptin seviyelerinin DM'dan bağımsız olarak daha çok VKİ ile ilişkili bir parametre olduğunu gösterdi diyebiliriz. Ayrıca obezlerde saptanan yüksek leptin seviyelerinin tıpkı tip 2 DM hastalarda gelişen bir rezistanstan dolayı olduğunu düşünebiliriz.

Plazma leptin düzeyleri ile diabetin şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş ve bu ko-

nuda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Tip 2 DM'ü olan hastalarda HbA1c ile serum leptin seviyelerini inceleyen bir çalışmada (25) bu iki parametre arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu sene ki bir yayında ise leptin seviyeleri ile HbA1c arasında NIDDM hastalarda önemli bir korelasyon olmadığını göstermiştir (26,27). Bu paradoks sonuçları HbA1c değerlerindeki dağılım farkından dolayı ya da çok zayıf glisemik konsantrasyon rollerin etkisinin değerlendirilmesinin güçlüğünden dolayı olabileceği speküle edilmiştir (25). Son zamanlarda yapılan sadece bir çalışmada plazma leptini ile plazma glukozu arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Bu grup aşırı obez ve kötlü kontrol edilen diabetik hastalarda yüksek glukoz seviyelerine eşlik eden düşük leptin seviyeleri bulmuşlardır. Yine aynı grup HbA1c ile leptin seviyeleri arasında da negatif korelasyon olduğu saptamışlardır (28).

Çalışmamızda ise grupların ayrıntısında (diabetik nondiabetik) esas aldığımız AKŞ düzeyleri ve diabetlerinin şiddeti hakkında fikir veren HbA1c düzeyleri ile serum leptin konsantrasyonları açısından diabetik ve obez gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). Leptin direk olarak FFA ve Trigliserid sentezini azaltarak intrasellüler lipid konsantrasyonunu düşürüp, lipid oksidasyonunu artırmaktadır (4). Unger ve ark. leptinin adipostatik etkili olduğunu ve obezitede lipid profilini düşürdüğünü göstermişlerdir (4,29). Moses ve ark. (30) nondiabetik olgularda yüksek leptin seviyelerinin FFA düzeylerini suprese ettiğini açlık TG değerlerinin azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 1,2 ve 4. gruplarda leptinle lipid profili elemanları arasında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Sadece 3. grupta (nondiabetik obez) total kolesterol ve LDL kolesterolün leptinle pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı (Tot.Kol. $p=0.038$, $r=0.52$, LDL_Kol. $P=0.006$, $r=0.65$). Buna göre sadece bir grupta bu ilişkinin saptanması serum leptin konsantrasyonunun lipid metabolizmasından tamamen bağımsız bir parametre olması sonucu speküle edebiliriz.

Sonuç olarak yeni bulunmuş bir hormon olan leptinin etki mekanizmasının ve enerji dengesini düzenleyen diğer moleküllerle etkileşiminin aydınlatılması için daha fazla çalışmaların yapılması ge-

rektiği ve böylece obezite ve ona eşlik eden DM gibi hastalıkların patogenez ve tedavisinde yeni adımların atılabileceği ortaya çıkmaktadır. Bugün için tedavi amaçlı olarak klinik kullanıma girmemiş olan leptin hormonunun ileride obez DM olgularının tedavisinde önemli yer tutacak bir ajan olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, 1. baskı. Koloğlu S., ed. Medikal Network, 1996; 367-386.
2. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji, 1. baskı. Koloğlu S., ed. Medikal Network, 1996; 395-408.
3. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Textbook of diabetes. Volume 1. Second Edition. Pickup JC, Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997; 19.1-19.23.
4. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-742.
5. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44:1467-1470.
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; 372:425-432.
7. Coesidine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine* 1996; 334:292-295.
8. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nature Medicine* 1995; 1:1155-1161.
9. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutrition Reviews* 1998; 56:38-46.
10. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology* 1998; 49:551-567.
11. Coesidine RV, Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:1255-1272.
12. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(4): 1293-1300.
13. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81(9):3424-3427.
14. Saad MF, Rind-Gabriel MG, Khan A. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:453-459.
15. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377:527-529.
16. Donahue RP, Prineas RJ, Zimmet P, Bean JA, De Courten M, Collier G, Goldberg RB, Skyler JS, Schneiderman N. Is fasting leptin associated with insulin resistance among non-diabetic individuals? The Miami Community Health Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1092-1096.
17. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CDA, Nijpels G, Mooy J, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1097-1104.
18. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45:988-991.
19. Tasaka Y, Yanagisawa K, Iwamoto Y. Human plasma leptin in obese subjects and diabetics. *Endocrine Journal* 1997; 44:671-676.
20. Panarotto D, Ardilouze JL, Tessier D, Mabeux P. The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women. *Metabolism* 2000; 49:1055-1062.
21. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tomiyama Y. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 1997; 20:1562-1568.
22. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138-1141.
23. Nagasaka S, Iwamoto Y, Ishikawa S, Kuzuya T, Saito T. Efficacy of troglitazone measured by insulin resistance index (letter). *Lancet* 1997; 350: 184.
24. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallager D, Chu F. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentration of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-3427.
25. Castracane DV, Kraemer RR, Franken M. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertility and Sterility* 1998; 70:472-477.
26. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:676-679.
27. Widjaja A, Stratton IM, Horn R. Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 654-657.
28. Moriya M, Okumura T, Takahashi. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 187-191.
29. Marinari GM, Scopinaro N, Adami GF. Leptin and HDL-cholesterol in non-diabetic normotensive subjects. *Obes Surg* 2001; 11:252-253.
30. Paoletto G, Ammendola S, Buono AD. Relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 2204-2209.