

NONDİYABETİK VE TİP2 DİYABETİK OBEZLERDE KİLO REDÜKSİYONUNUN LEPTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Uzm. Dr. Çiğdem YILDIZ*, Dr. Nihal KAVAKLI CENGİZ*, Uzm. Dr. Dilek SOYSAL*,
Uzm. Dr. Gülbin SEYMAN ÇETİNKAYA*, Dr. Ayça KENDİRCİ*,
Uzm. Dr. Selçuk KILINÇ**, Dr. Fevzi CENGİZ***

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Dahiliye Kliniği

**İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı

***İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Tip2 diyabetik obezlerde ve diyabetik olmayan obezlerde kilo redüksiyonu ile leptin düzeylerindeki değişikliğin karşılaştırılması.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya yaşları 40-67 arasında, vücut kitle indeksi (VKI) $>27 \text{ kg/m}^2$ olan 21 nondiyabetik, 21 diyabetik toplam 42 obez kadın hasta alındı. Başlangıçta ve 3 ay boyunca uygulanan diyet+sibutramin tedavisi sonrası kilo, BMI, bel/kalça oranı ve açlık plazma leptin düzeyi ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Her iki grupta da tedavi ile kg, BMI, bel/kalça oranı, leptin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0.001$). Ancak her iki grup karşılaştırıldığında bu değerlerdeki düşüş oranı benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SONUÇLAR: Diyabetik obezlerdeki leptin düşüşüne kilo redüksiyonunun etkisinin nondiyabetiklerden farklı olmadığı sonucuna varıldı. Bu da yapılan benzer çalışmalarla uyumlu idi.

Anahtar kelimeler: *leptin, obezite, diabetes mellitus*

SUMMARY:

OBJECTIVE: To compare the change in serum leptin levels due to weight reduction in type 2 diabetic and nondiabetic obese patients.

METHODS: Twenty-one type 2 diabetic and twenty-one nondiabetic patients aged between 40 to 67 years with a BMI $>27 \text{ kg/m}^2$ of all female patients were included into the study. All patients were put on diet and sibutramine therapy for 3 months. We measured weight,

BMI, waist to hip ratio and fasting plasma leptin levels in the beginning of and after 3 months of treatment.

RESULTS: There was a significant reduction in weight, BMI waist to hip ratio and plasma leptin levels following treatment in both groups ($p < 0.001$), but there wasn't a significant difference in the reduction ratio between the groups.

CONCLUSION: We concluded that there was no difference in leptin levels of diabetic and nondiabetic patients by weight reduction. This result was convenient with the literature.

GİRİŞ

Batı ülkelerinde epidemik oranlara ulaşan bir sağlık problemi olan obezite; diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalıkları ve bazı kanser tipleri gibi çok sık görülen hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Böylece, önemli çalışmalar obezitenin etiyojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Obgeninin bir ürünü olan leptinin yakın zamanda keşfi; vücut adipozitesi ve enerji balansı regülasyonunu anlamamıza yardımcı olmuştur (1). Başlıca yağ dokusu tarafından üretilen bu hormon, plazmaya salındıktan sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır. Hipotalamusta kendi reseptörlerine etki ederek başlıca nöropeptid-Y olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin salgılanmasını düzenler. Leptin nöropeptid-Y'yi inhibe ederek sempatik stimülasyon yoluyla iştahı azaltır ve termogenezinin artmasına yol açar. Sonuçta besin alımını azaltıp enerji harcanmasını artırarak etkisini gösterir. Plazma leptin düzeyleri adipoz dokularının büyüklüğünün bir uyarıcısı olarak kilo alma ile artar ve kilo kaybı ile azalır (2,3).

Yağ dokusunun sadece basit bir depolama görevi taşımayıp aynı zamanda önemli bir endokrin bezi olduğunun farkedilmesi, obezite ve beslenme bozuklukları gibi hastalıkların olası tedavisi ve araştırılması için yeni fırsatlar oluşturmuştur.

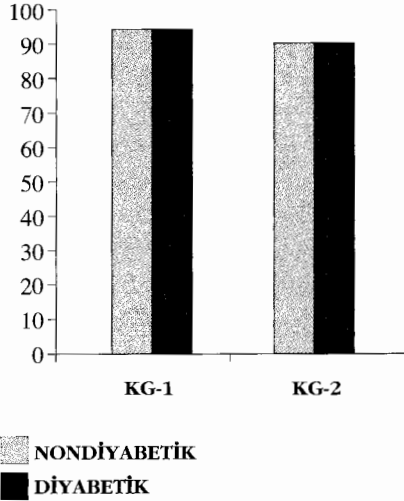
Biz de çalışmamızda tip2 diyabetik obez vakalarla nondiyabetik obez vakalara üç ay boyunca uygulanan sibutramin ve diyet tedavisi sonrası kilo redüksiyonunun BMI, bel/kalça oranı ve leptin düzeylerine etkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

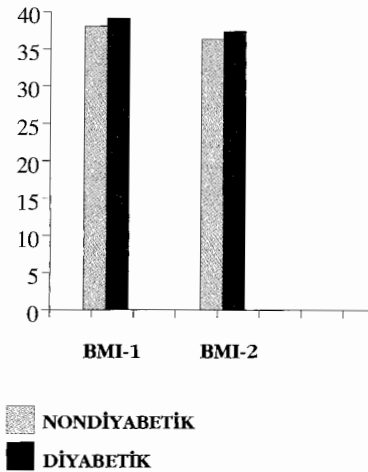
Çalışmaya yaşları 40-67 arasında, vücut kitle indeksi (VKI) $>27 \text{ kg/m}^2$ olan 21 nondiyabetik, 21 diyabetik 42 obez kadın hasta alındı. Sistemik fonksiyonlarını değerlendirmek için hemogram, serum glukozu, elektrolitler, kalsiyum, fosfat, ürik asit ve lipid konsantrasyonlarını saptamak için oniki saatlik açlıktan sonra sabah kan örnekleri alındı. Serum leptin düzeyi tespiti için kan ayrıldı. Tüm vakalara EKG çekildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Kiloaları 100 grama hassas tartı ile ölçüldü. Boy, bel-kalça ölçümleri yapıldı. Hastalarımızın hiçbirinde klinik ve laboratuvar olarak hepatik, renal, kardiyovasküler ve pulmoner disfonksiyon yoktu ve bu hastalar insülin, kortikosteroid, tiroid hormonu, antiiskemik tedavi almıyorlardı. Tip2 diyabetik hastalar daha önce tanı almış, yalnız diyet+egzersiz veya diyet+egzersiz+oral antidiyabetik tedavisi alan insülin kullanmayan hastalar arasından seçildi.

Hastalar kalori kısıtlaması için enerji dağılımı %50-55 karbonhidrat, %15-20 protein, %20-25 doymamış yağ asidi içeren bireysel diyet programına alındı. Antiobezite (sibutramin 10 mg) tedavi+diyet 3 ay boyunca uygulandıktan sonra aynı işlemler tekrarlandı. Leptin için ayrılan

Şekil-1: Olguların kilo değerindeki değişimler



Şekil-2: Olguların BMI değerindeki değişimler



2 cc düz kan 10 dk süreyle 3000 devirde sant-rifüje edildi, serumu ayrılarak -70°C 'de saklandı. Kan içeren tüpler oda ısısında 25°C 'de 18-24 saat inkübe edildi. Kanlar Active Human Leptin IRMA/DSL-23100 adlı kit ile çalışıldı. İstatistiksel anlamlılık Statview paket programı kullanılarak Repeated Measures ANOVA testi ile değerlendirildi. Tüm sonuçlar ortalama (mean)+ standart deviasyon olarak belirtildi.

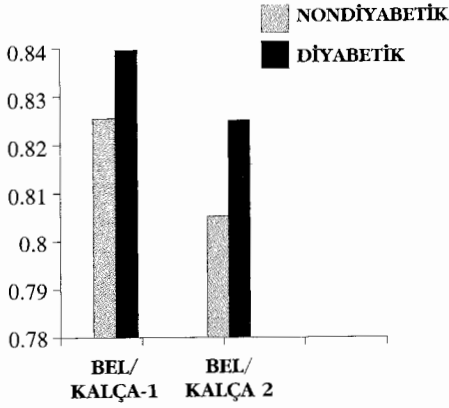
BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 50 olan 21 nondiyabetik obez ve yaş ortalaması 52 olan 21 di-yabetik obez kadın hasta alındı. Başvuruların-dan itibaren 3 ay boyunca uygulanan diyet+si-butramin tedavisi sonrası kg, BMI, bel-kalça oranı, leptin düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 1). Nondiyabetik obezlerin kilosu tedavi öncesi 91.77 ± 16.3 kg ve tedavi sonrası 85.77 ± 14.22 kg bulunurken, diyabetik obezlerin kilosu tedavi öncesi 91.37 ± 15.86 kg ve tedavi sonrası 85.78 ± 12.80 kg bulundu. İki grupta da tedavi ile kg değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.001$). Ancak her iki grup karşılaştırıldığında kilo değerindeki düşüş benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil-1).

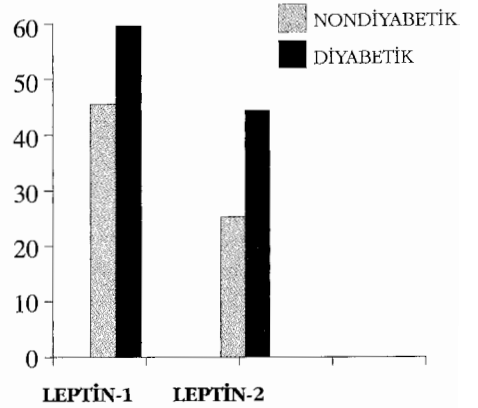
Nondiyabetik obezlerin BMI değerleri tedavi öncesi 36.97 ± 5.12 kg/m^2 ve tedavi sonrası 34.78 ± 4.65 kg/m^2 bulunurken, diyabetik obezlerin VKI değerleri tedavi öncesi 38.02 ± 4.27 kg/m^2 ve tedavi sonrası 36.26 ± 3.53 kg/m^2 bulundu. İki grup arasında da tedavi ile BMI değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.001$). Ancak iki grup karşılaştırıldığında BMI değerlerindeki düşüş oranı benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil-2).

Nondiyabetik obezlerin bel/kalça oranı tedavi

Şekil-3: Olguların bel/kalça oranındaki değişimler



Şekil-4: Olguların leptin oranındaki değişimler



Tablo-1: Tedavi öncesi ve sonrası bulgular

	NONDİYABETİK (n=21) (yaş ort: 50)		DİYABETİK (n=21) (yaş ort: 52)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
KG	91.07±16.03	85.77±14.22	91.37±15.86	85.78±12.80
VKI (Kg/m ²)	36.97±5.12	34.78±4.65	38.02±4.27	36.26±3.53
BEL/KALÇA	0.825±0.058	0.803±0.065	0.840±0.048	0.823±0.045
LEPTİN (ng/ml)	51.99±29.78	37.50±20.93	35.54±21.58	29.21±20.57

VKI, vücut kitle indeksi

öncesi 0.82 ± 0.05 ve tedavi sonrası 0.80 ± 0.06 bulunurken, diyabetik obezlerin bel/kalça oranı tedavi öncesi 0.84 ± 0.04 ve tedavi sonrası 0.82 ± 0.04 bulundu. İki grupta da tedavi ile bel/kalça oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p < 0.001$). Ancak iki grup karşılaştırıldığında bel/kalça oranındaki düşüş miktarı benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil-3).

Nondiyabetik obezlerin leptin düzeyi tedavi öncesi 51.99 ± 29.78 ng/ml ve tedavi sonrası 37.50 ± 20.93 ng/ml bulunurken, diyabetik obezlerin leptin düzeyi tedavi öncesi 35.54 ± 21.58 ng/ml ve tedavi sonrası 29.21 ± 20.57 ng/ml bulundu. İki grupta da tedavi ile leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.001$). Ancak iki grup karşılaştırıldığında leptin düzeylerindeki düşüş benzer oranlarda idi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil-4).

TARTIŞMA

Plazma leptin seviyelerini düzenleyen birçok anahtar faktör vardır. Bunlar arasında en çok obezite derecesi ve tipi, cinsiyet, enerji kısıtlaması, diurnal ritimler, dolaşımdaki insülin seviyeleri, egzersiz ve makrobeslenme üzerinde durulmaktadır.

Serum leptini obezitede yükselir ve BMI ile pozitif korelasyon gösterir (4,5). Kolaczynski ve arkadaşları (6) plazma leptin düzeylerinin adipoz doku depolarının büyüklüğü ile uyumlu olarak kilo alma ile arttığını, Maffei ve arkadaşları (7) kilo kaybı ile leptin düzeylerinde düşme olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda değerlendirdiğimiz BMI, bel-kalça oranları ve leptin düzeyinde kilo reduksiyonu sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir

azalma tespit ettik.

Leptin düzeylerinin diğer bir faktör de cinsiyettir. Birçok çalışmada kadınlarda leptin düzeylerinin erkeklere nazaran daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuz yalnız kadınlardan oluşmaktaydı.

Leptin düzeylerinin diğer bir potansiyel regülatörü diyetin içeriği ve beslenme süreleridir. Hayvan çalışmaları yüksek yağlı diyet ile beslenen kemirgenlerde leptin düzeylerini artırdığını açıkça göstermektedir. Biz hastalarımıza 3 ay boyunca %50-55 karbonhidrat, %15-20 protein, %25-30 yağ içeren düşük kalorili diyet uyguladık.

Obezitede hiperinsülinemi, buna bağlı insülin direnci karakteristiktir ve hormonun biyolojik etkinliği azalır. Gıda alımını takiben artan insülinin fonksiyonel yetersizliği hiperglisemiye sebep olur ve Tip2 diyabet riski artar. Segal ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada insülin rezistansından kaynaklanan hiperinsülinemi artmış leptin düzeyleri ile birlikte bulunmuştur. Yine Leong ve arkadaşlarının (9) obezitede leptin artışının insülin rezistansına sebep olduğunu, obezitenin gerilemesi ile insülin rezistansının iyileştiğini göstermişlerdir. Yapılan birkaç bağımsız çalışma serum leptin düzeylerinin tip2 diyabetli hastalarla kontrol grubundaki hastalarda benzer olduğunu göstermiştir (10-12). Milewicz ve arkadaşları (13), Sans Paris ve arkadaşları (14), Kwalska ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmalarda nondiyabetik ve diyabetik obezlerde leptin düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Çalışmamızda 3 ay boyunca uygulanan diyet+sibutramin tedavisi sonrası nondiyabetik obezlerle diyabetik obezlerde kg, BMI, bel/kalça oranı ve leptin düzeylerinde anlam-

lı bir düşüş saptanmış olup her iki grupta da bu düşüş benzer oranlardaydı. Her iki grupta hiperinsülinemi ve insülin rezistansının kilo kaybı ile gerilemesinin leptin düzeyinin azalmasına katkıda bulunduğu düşünülebilir. Bu da bize; çalışmalarla desteklendiği üzere, diyabetik obez hastalarda kilo kaybı ile leptindeki azalmanın diyabetik olmayanlara göre farklı bir mekanizma ile olmadığı şeklinde yol gösterici olabilir.

Leptin fiziyojisi ve patolojisi hakkında önemli ilerlemeler olmasına rağmen son yıllarda pek çok soru da cevapsız kalmıştır. Leptin sekresyon ve salınımını düzenleyen mekanizmalar, pulsatil salınımı, dolaşımdaki bağlı leptin, kan-beyin bariyerindeki leptin transportu, leptin reseptör ve postreseptör etkileşimi ve BOS'daki leptin konsantrasyonlarıyla ilgili mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Klinik düzeyde daha fazla cevaba ihtiyaç duyulmaktadır. Leptinin hem nöroendokrin hem de periferik fonksiyonları insanlarda açık bir şekilde ortaya konulmalıdır. Son olarak obezitenin bir tedavisi olarak leptinin terapötik potansiyel rolü günümüzde açık değildir.

KAYNAKLAR:

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nat(London)* 1994; 372: 425-432.
2. Kolarczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV et al. Responses of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4162-4165.
3. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al.

Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3647-3654.

4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.

5. Kohrt WM, Landt M, Birge Jr SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3980-3985.

6. Tritos N, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379.

7. Kolarczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV et al. Responses of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4162-4165.

8. Segal K., Landt M. & Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 1996; 45: 987-991.

9. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 13(2): 221-237.

10. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H et al. Leptin concentrations in diabetic and non-diabetic Mexican Americans. *Diabetes*, 1996; 45: 822-824.

11. Nolan JJ, Olefsky JM, Nyce MR et al. Effect of troglitazone on leptin production. *Studies in vitro and in human subjects. Diabetes*, 1996; 45: 1276-1278.

12. Mantzoros CS. Obesity, eating disorders and restrained eating. Is leptin the missing link. *Molecular Psychiatry*, 1997; 2: 377-380.

13. Milewicz A, Mikulski E, Bidzinska B. Plas-

ma insulin, cholecystokinin, galanin, neuropeptide Y and leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2): S152-153.

14. Sans Paris A, Guallar Labrador AM, Albero Gamboa R. Leptin in the endocrinology of obesity. *An Med Interna*, 1999; 16(10): 530-540.

15. Kwalska I, Straczkowski M, Kinalska I. Levels of leptin in plasma of patients with type 2 diabetes. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 99(6): 470-476.

DÜZELTME: Dirim Dergisi Kasım-Aralık 2004 sayısında 'Astımda Epidemiyolojik Risk Faktörleri' adı altında yayımladığımız derlemenin yazarı Dr. Dilek Orbotu'nun ismi ve çalıştığı yer olan İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Süleyman Taşkent Semt Polikliniği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği yazılmamıştır. Bu düzeltmeyi bilgilerinize sunarız.