

# Bozulmuş Glukoz Toleranslı Postmenopozal Kadınlarda Serum Leptin Düzeyleri İle İnsülin ve İnsülin Direnci İlişkisi

## INTERACTION OF SERUM LEPTIN LEVELS AND INSULIN RESISTANCE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

Yavuz Selim DEMİR\*, Ebru DEMİR\*\*, Serdar GÜLER\*\*\*, Murat DURANAY\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Dr.Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi İç Hastalıkları,

\*\* Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği,

\*\*\* Doç.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,

\*\*\*\* Doç.Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tip 2 diabetin ayırt edici özelliği, hiperglisemi ve insülin direncidir. Leptin, glukoz homeostazında önemli rol oynar. Bu çalışma, IGT'lı kadınlarda leptin düzeyleri ile insülin direnci ilişkisini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Açlık plazma glukozu 110 – 126 mg/dl arasında olan postmenopozal kadın hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 20 hastada IGT tespit edildi. OGTT sırasında insülin ve leptin düzeyleri çalışıldı. İnsülin direnci " İnsülin Direnci (HOMA-IR) = [Açlık plazma insülin ( $\mu$ U/ml) x Açlık plazma glukoz (mmol/L)] / 22.5 " formülüyle hesaplandı. Kontrol grubuna 20 postmenopozal normal glukoz toleranslı (NGT) kadın alındı.

**Bulgular:** IGT leptin düzeyleri, NGT leptin düzeylerinden düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). IGT grubunda 0.dakika leptin ve 120.dakika leptin düzeyi ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.005$ ). IGT grubunda 0.dakika insülin ile 0. ve 120 dakika leptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p=0.005$ ).

**Tartışma:** Leptin düzeyleri ile insülin düzeyleri arasında vücut yağlanmasından bağımsız anlamlı bir ilişki tespit ettik. İnsülin direnci olanlarda VKİ'nden bağımsız olarak NGT olanlardan daha düşük leptin düzeyleri olduğunu bulduk ve glukoz toleransı ne kadar bozursa plazma leptini de o kadar düşüktü. Verilerimiz postprandiyal ve açlık hiperglisemisinin, leptin sentezi üzerine plazma insülininin uyarıcı etkisine engel olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bozulmuş Glukoz Toleransı, Leptin, İnsülin direnci

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:269-277

### Summary

**Object:** The differential property of impaired glucose tolerance and Type 2 Diabetes mellitus is hyperglycemia and insulin resistance. Leptin plays an important role in glucose homeostasis. The aim of this study is to determine the interaction of leptin levels and insulin resistance in postmenopausal women with IGT.

**Materials and Methods:** Oral glucose tolerance test (OGTT) was applied in postmenopausal women who had 110-126 mg/dl fasting plasma glucose. IGT was determined in 20 patients. During OGTT, insulin and leptin levels were determined. The formulation was made for insulin resistance: Insulin Resistance (HOMA-IR) =[fasting plasma insulin ( $\mu$ U/ml) x fasting plasma glucose (mmol/L)] / 22.5 20 postmenopausal women with normal glucose tolerance (NGT) were included into the control group.

**Results:** Leptin levels in IGT were lower than leptin levels in NGT ( $p<0.001$ ). The interaction between HOMA-IR and leptin levels at minute 0 and at minute 120 in IGT group was significant (respect to  $p=0.001$ ,  $p=0.05$ ). The correlation between at minute 0 insulin and at minute 0 and at minute 120 leptin levels in IGT group was significant (respect to  $p=0.003$ ,  $p=0.005$ ).

**Conclusion:** We determined an independent significant correlation from BMI (body mass index), between leptin and insulin levels. In patients with insulin resistance leptin levels, independently from BMI, were lower than the NGT and lower plasma leptin levels were correlated with impaired glucose tolerance. Our data show that, postprandial and fasting hyperglycemia block the stimulating effect of plasma insulin to the synthesis of leptin.

**Key Words:** Impaired glucose tolerance, Leptin, Insulin resistance

T Klin J Med Sci 2003, 23:269-277

Günümüzde bozulmuş glukoz toleransı (IGT), gelecekteki diabet ve kalp-damar hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bozulmuş

glukoz toleransı, tip 2 diabet riskini artırır. Bozulmuş glukoz toleransının prevalansı, genellikle yaşa ve obeziteye paralel olarak artar.

Hem bozulmuş glukoz toleransının hem de tip 2 diyabetin ayırt edici özelliği, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda yetersizliktir (1).

Klinik çalışmaların gösterdiğine göre, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), bedensel hareketsizlik, genetik etkenler, fetal malnütrisyon ve yüksek trigliserid düzeyleri IGT gelişimi ile ilgili risk faktörleridir (2).

Obezite ile diyabet arasındaki ilişki muhtemelen insülin direncidir (İR). Hiperinsülinemi ve insülin direnci Tip 2 diyabet gelişimi için bir haberci gibi kabul edilmektedir ve obezite ile aralarında epidemiyolojik bir bağlantı vardır. Hiperinsülinemi VKİ artışı ve santral obezite ile korelasyon gösterir. Framingham çalışmasında, IGT gelişen vakaların VKİ değerlerinin glukoz toleransları normal sınırlarda olanlara göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (3).

Leptin, insan ve kemiriciler dahil çeşitli canlılarda bulunan, ob geni tarafından kodlanan ve plazma düzeyleri yağ dokusu miktarına paralellik gösteren ve beyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak organizmadaki yağ dokusu miktarını beyine ileten beyaz yağ dokusundan salgılanan bir hormondur (4). Leptin, glukoz homeostazının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde leptin uygulanması hiperglisemi ve hiperinsülinemiyi azaltmakta (5), karaciğerde glukoneogenezi inhibe etmekte (6) ve ayrıca beta hücrelerine direkt etki ile insülin sekresyonunu inhibe etmektedir (7).

Leptin çeşitli dokularda lipid birikimini önleyerek insülin direncine ve beta hücre fonksiyonuna yararlı olur ve glukoz homeostazını iyileştirir (8).

İnsanda serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklerle oranla daha yüksektir. Bunun sebebi kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve testosteron düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ters bir korelasyon bulunmasıdır (9,10).

Ülkemizde postmenopozal IGT'lı hastalarda leptin düzeyleri incelenmemiştir. Bu çalışma, bozulmuş glukoz toleranslı kadınlarda plazma leptin düzeyleri ile insülin, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Ankara Hastanesi II. Dahiliye polikliniğine başvuran, glukoz tolerans bozukluğu tespit edilen 20 postmenopozal kadın hastada yapıldı.

Kontrol grubu olarak 20 postmenopozal normal glukoz toleranslı kadın alındı.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevreleri ve triceps ciltaltı doku kalınlıkları ölçülerek kaydedildi. Vücut kitle indeksi "VKİ= vücut ağırlığı (cm) / boy (m<sup>2</sup>)" formülü kullanılarak hesaplandı.

Polikliniğimize başvuran, açlık plazma glukozu 110-126 mg/dl arasında olan postmenopozal kadın hastalara üç günlük yeterli karbonhidrat içeren (150 g) diyet sonrası ve bir gecelik açlık sonrası 75 g standard oral glukoz tolerans testi yapıldı. IGT tanısı ADA kriterlerine göre kondu ve 20 hastada IGT tespit edildi. Hastalardan OGTT sırasında 0. ve 120. dakikalarda kan alınarak santirifüj edilerek serumu ayrılarak -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Bu serumlardan insülin ve leptin düzeyleri çalışıldı.

0. ve 120. dakika serum insülin düzeylerini ölçmek için RIA (LINCO Research, Inc. Missouri USA) kiti kullanıldı.

0. ve 120. dakika serum leptin düzeylerini ölçmek için RIA (LINCO Research, Inc. Missouri USA) kiti kullanıldı.

İnsülin direnci homeostaz modeli kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

İnsülin Direnci (HOMA-IR) = [Açlık plazma insülin (µU/ml) x Açlık plazma glukoz (mmol/L)] / 22.5

Kontrol grubunu oluşturan vakalara da hasta grubu için yapılan tüm testler aynı yöntemle uygulandı.

Çalışmaya koroner arter hastalığı olan, böbrek yetmezliği olan, kalp yetmezliği olan, karaciğer hastalığı olan, hipertiroidizm, Cushing hastalığı olan, OGTT'yi bozabilecek glukokortikoidler, östrojenler, antidepresanlar, barbituratlar, beta blokerler, diüretikler ve aspirin kullanan hastalar alınmadı.

**Tablo 1.** IGT ve NGT grubunun karşılaştırılması

	IGT	NGT	p
n	20	20	
Yaş (yıl)	57.1 ± 6.8	53.9 ± 5.8	İA
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32.4 ± 5.3	33.8 ± 7.8	İA
Bel/Kalça oranı	0.89 ± 0.05	0.87 ± 0.06	İA
0.dakika insülin (µU/ml)	15.3 ± 9.2	15.7 ± 7	İA
120.dakika insülin (µU/ml)	71.3 ± 30.9	46.2 ± 17.9	0.004
0.dakika leptin (ng/ml)	14.6 ± 8.9	29 ± 13.9	< 0.001
120.dakika leptin (ng/ml)	12.3 ± 5.2	30.6 ± 16.4	< 0.001
Açlık plazma glukoza (mg/dl)	107.9 ± 8.9	84.4 ± 11.9	< 0.001
Triceps (mm)	25.8 ± 8.7	25.2	İA
HOMA-İR	4 ± 2.3	3.3 ± 1.7	İA

Çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM ile uyumlu bilgisayarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 9.0) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

Gruplar arası karşılaştırmada student-t ve ANOVA testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Sonuçlar ± standard sapma (SD) olarak verildi.

İstatistiksel olarak anlamlı değer  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

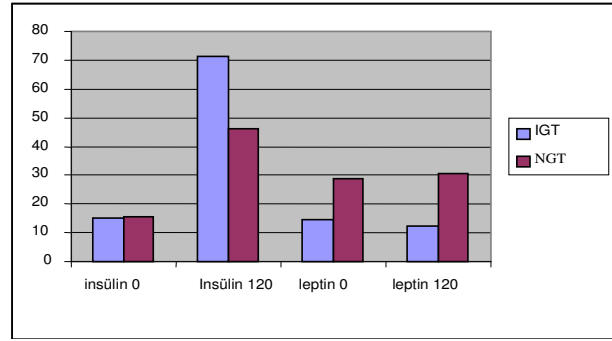
### 1. IGT ve NGT grup ortalamalarının karşılaştırılması

IGT ve NGT grubundaki verilerin ortalaması Tablo 1’de karşılaştırılmıştır.

IGT ve NGT grubunun 0.dakika insülin değerleri ortalaması benzerdi (sırasıyla  $15.3 \pm 9.2 \mu\text{U/ml}$  ve  $15.7 \pm 7 \mu\text{U/ml}$ ,  $p=0.878$ ) (Şekil 1).

OGTT sırasındaki 120. dakika insülin düzeyi, IGT grubunda ortalama  $71.3 \pm 30.9 \mu\text{U/ml}$ , NGT grubunda  $46.2 \pm 17.9 \mu\text{U/ml}$  olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.004$ ) (Şekil 1).

OGTT sırasındaki 0. dakika leptin düzeyi, IGT grubunda  $14.6 \pm 8.9 \text{ ng/ml}$ , NGT grubunda  $29 \pm 13.9 \text{ ng/ml}$  olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) (Şekil 1).



**Şekil 1.** IGT ve NGT gruplarında OGTT sırasında 0. ve 120. dakika insülin ve leptin düzeyleri.

OGTT sırasındaki 120. dakika leptin düzeyi, IGT grubunda  $12.3 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$ , NGT grubunda  $30.6 \pm 16.4 \text{ ng/ml}$  olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) (Şekil 1).

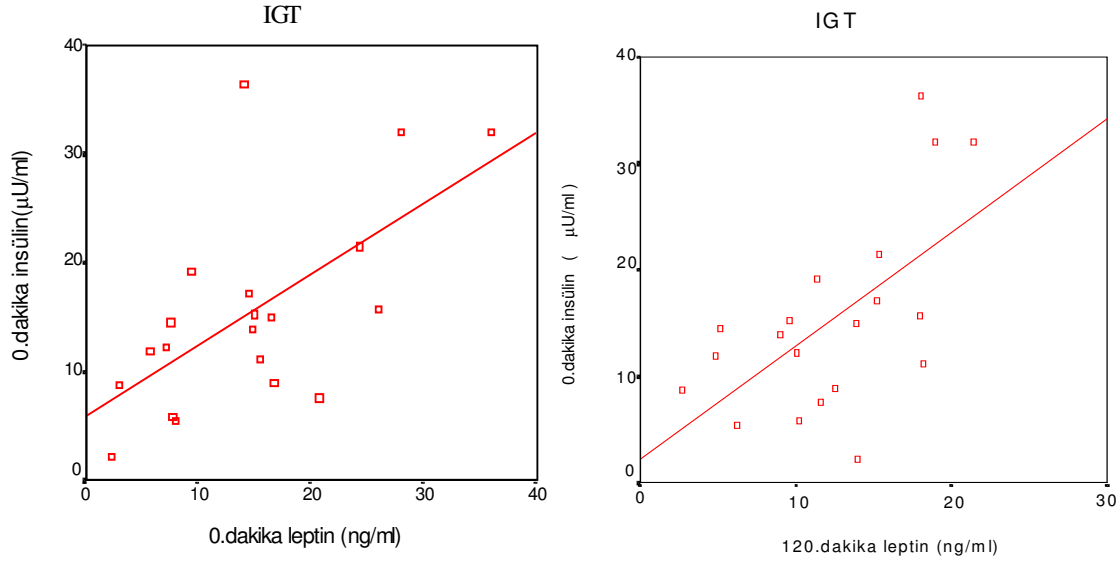
AKŞ, IGT grubunda  $107.9 \pm 8.9 \text{ mg/dl}$ , NGT grubunda  $84.4 \pm 11.9 \text{ mg/dl}$  olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

IGT ve NGT grubunun HOMA-İR ortalaması benzerdi (sırasıyla  $4 \pm 2.3$  ve  $3.3 \pm 1.7$ ,  $p=0.282$ ).

### 2. Korelasyon Analizi Sonuçları

#### a) IGT grubu Korelasyon Analizleri

0. dakika leptin düzeyi ile 0. dakika insülin düzeyi arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r = 0.63$ ;  $p = 0.003$ ) (Şekil 2).



**Şekil 2.** IGT gruplarındaki 0.dakika insülin ile 0.dakika ve 120.dakika leptin arasındaki ilişki. IGT grubunda 0.dakika insülin ile 0.dakika leptin arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.003$ ). IGT grubunda 0.dakika insülin ile 120.dakika leptin arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.005$ ).

120.dakika leptin düzeyi ile 0. dakika insülin düzeyi arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r = 0.6$ ;  $p = 0.005$ ) (Şekil 2).

0. dakika leptin düzeyi ile HOMAIR arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r = 0.69$ ;  $p < 0.001$ ) (Şekil 3).

120.dakika leptin düzeyi ile HOMAIR arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r = 0.6$ ;  $p = 0.005$ ) (Şekil 3).

#### b) NGT grubu Korelasyon Analizleri

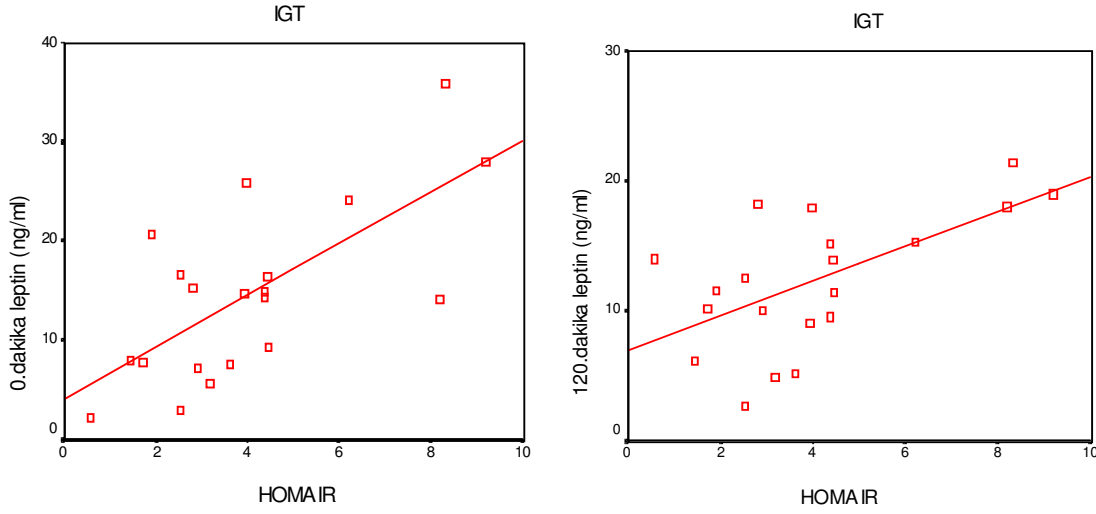
NGT'lı grupta hiçbir parametre arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon tesbit edilmemiştir.

### Tartışma

Tip 2 diyabetin gelişiminde hastaların bir IGT döneminden geçtiklerini gösteren klinik kanıtlar gitgide çoğalmaktadır. Obezite, ailede Tip 2 diyabet öyküsü, hareketsiz yaşantı, hipertansiyon, anjina ve yüksek kolesterol düzeyleri gibi Tip 2 diyabetle ilgili risk faktörlerinin hepsi IGT'li deneklerde sık gözlenir. Tip 2 diyabete neden olan asıl faktör kalıtsal olmakla birlikte yaşam tarzından dolayı hiperinsülinemi ve insülin direnci oluşabilir (1).

IGT ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasında bir bağ olduğunu birçok çalışma ortaya koymuştur. Bir çalışmada, KKH mortalitesi riskinin asemptomatik hiperglisemili hastalarda 2 katına çıktığı bildirilmiştir. IGT bulunan deneklerin fazladan KKH riski, kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Bu bağ obeziteye bağlı olabilir (2).

Vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesi erkeklere göre daha yüksektir. Kadınlarda subkutan yağın omental yağa oranı yüksektir. Kadınlarda aynı zamanda benzer bel çevresi olan erkeklerden daha yüksek leptin konsantrasyonlarının olması cinsiyetler arasında yağ dağılımının tümüyle farklı paternlerde olduğuna işaret edebilir. Bu vücut yağ dağılımı farkı, leptin ekspresyonunun bölgesel farkına neden olabilir. Serum leptin ve testosteron düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. VKİ'leri aynı olan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, postmenopozal kadınlardaki düşük leptin düzeyinin artan androjenlere bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (11,13). Çalışmamızın cinsiyetten ve seks hormonlarından etkilenmemesi amacıyla çalışmamıza sadece postmenopozal dönemde olan kadınları aldık.



**Şekil 3.** IGT grubunda 0.dakika ve 120. dakika leptin ile HOMAIR arasındaki ilişki.

IGT grubunda 0.dakika leptin ile HOMAIR arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.001$ ).

IGT grubunda 120.dakika leptin ile HOMAIR arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.005$ ).

Bizim çalışmamız, VKİ'leri aynı olan postmenopozal IGT ve NGT'lı kadınlarda yapılmıştır. IGT grubu leptin düzeyleri NGT grubu leptin düzeylerinden düşük bulunmuştur. ( $p<0.001$ ) VKİ, IGT grubunda  $32.4 \pm 5.3$ , NGT grubunda  $33.8 \pm 7.8$   $\text{kg/m}^2$  idi. Her iki gruptaki hastalar WHO VKİ verilerine göre obez idiler ( $>30$   $\text{kg/m}^2$ ).

Yaş ile leptin ilişkisini inceleyen çalışmalarda yaşlanma ile leptinin azaldığı saptanmıştır (14,15). Ma Xiao H ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada ise leptin rezistansının yaşlanma ile geliştiği ve leptinin insülin etkisi ve yağ dağılımına etkilerinin azalmasıyla metabolik gerilemeye yol açtığı öne sürülmüştür (34).

IGT grubunda leptin düzeyinin NGT grubundan daha düşük olmasının nedenlerinden biri yağ dokusunda insülin direnci olabilir. Leptinin hiperinsülinemiyle ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemi durumlarında ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak akut hiperinsülineminin ratlarda leptin düzeyini arttırdığı, ancak insanlarda arttırmadığı görülmüştür. Postprandiyal hiperinsülineminin ve kısa süreli hiperinsülinemik klemp testinin serum leptin sekresyonunu uyardığı gösterilememiştir. Hiperinsülineminin yüksek leptin düzeylerine neden olup olmadığı net değildir. Ciddi insülin rezis-

tansı olan hiperinsülinemili zayıf erkeklerde serum leptin düzeyi yüksek bulunmuş fakat insülin rezistansı ile seyreden polikistik over sendromu ve tip 2 DM'da leptin düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı görülmüştür (12,16,17).

Karen E ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise PCOS olan kadınlardan VKİ normal olan grupta kontrollerden daha düşük leptin seviyeleri bulunmuş, fazla kilolu ve obes olan gruplarda ise leptin seviyeleri kontrollerden farklı bulunmamış. Androjenlerin ve adipozite insülin rezistansının yağ dokusunda yetersiz leptin üretiminden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (29).

Tip 2 diabetes mellituslu hastaların plazma leptin düzeylerinin, diabeti olmayan bireylerden farklı olmadığı, leptin seviyesinin vücut adipositle-riyle korele olduğu saptanmıştır (18,31).

Petersen KF ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada leptinin ciddi lipodistrofisi olan hastalarda hepatik steatozis ve insülin rezistansını düzelttiği gösterilmiştir (33).

Cnop M ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada insülin rezistansı ile intraabdominal yağ birikiminin, dolaşan leptin düzeyleri ile de subkutanöz yağ depolanmasının korele olduğunu göstermişlerdir (35).

İnsülin tedavisi alan diabetiklerin leptin düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesine mi bağlı olduğu, yoksa insülin rezistansının hem insülin ve hem de leptin düzeylerini mi arttırdığı bilinmemektedir (19).

Periferde insülin duyarlılığını arttırarak etki gösteren troglitazon ile tedavi sonrası, insülin direncinin düzelmesine cevap olarak insülin düzeylerinde düşme gözlenirse de leptin düzeyinin bundan etkilenmediği bulunmuştur. Bu da insanlarda insülin rezistansına eşlik eden hiperinsülineminin leptin düzeylerini etkilemediğini düşündürmektedir (20).

Haffner ve ark. yaptıkları çalışmada nispeten zayıf normoglisemik erkek hastalarda VKİ'den bağımsız olarak insülin direnci ile insülin konsantrasyonları ve leptin konsantrasyonlarının ilişkili olduğunu saptamışlar, ayrıca insülin dirençli olguların relatif olarak leptinin etkisine karşı da dirençli olduklarını belirtmişlerdir (21).

Tümüyle obesiteden bağımsız şekilde büyük sayıda IGT'li bireylerde yapılan prospektif bir çalışmada da leptin konsantrasyonları ile insülin seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışma bozulmuş glukoz toleranslı, vücut kitle indeksleri benzer ( $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ ), 45-64 yaşları arasındaki erkek ve kadın hastalarda yapılmıştır. Kadınların leptin konsantrasyonları erkeklerden 3 kat daha fazlaydı ve ortalama olarak  $32 \pm 12 \text{ ng/ml}$  idi.

Bu çalışmada açlık leptin düzeylerindeki belirgin farklılıklara karşın, her iki cinsiyet arasındaki hem açlık hem de glukoz uyarımlı insülin konsantrasyonları benzerdi. Bu çalışmada yağ kütlesi ayarlamalarından sonra, insülin konsantrasyonları ile leptin düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Obezitenin derecesi ile leptin konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (22).

Banerji ve ark. açlık ve yükleme testindeki glukoz değerleri ile leptin değerleri arasında bir ilişki bulunmadığını göstermişlerdir (23).

Çalışmamızda IGT grubunda AKŞ,  $107.9 \pm 8.9 \text{ mg/dl}$ , kontrol grubunda  $84.4 \pm 11.9 \text{ mg/dl}$  idi.

Her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p < 0.001$ ) Her iki grupta da AKŞ ile leptin arasında ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda insülin direncini göstermek için HOMA-İR testi kullanıldı. IGT grubunda OGTT sırasındaki 0.dakika insülin ve leptin düzeyi ve 120.dakika leptin düzeyi ile HOMA-İR arasında anlamlı ilişki bulundu. IGT grubunda HOMA-İR değeri daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. IGT grubu belirgin olarak hiperinsülinemikti. IGT grubu 0.dakika insülin ile 0. ve 120. dakika leptin düzeyleri arasında ilişki anlamlıydı, fakat 120.dakika insülin düzeyi ile leptin düzeyleri arasında ilişki yoktu. Bu da dolaşan insülin düzeylerinden leptinin etkilenmediğini göstermektedir. IGT grubu leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olmasında dolaşan insülin seviyelerinin etkili olmadığı kanaatindeyiz. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak insanlarda insülinin leptin düzeylerini kısa sürede etkilemediğini düşündüren bulgular elde ettik. Bu bulgularımız Güler ve arkadaşlarının yeni tanı diabetiklerde yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumludur (31).

Besin alımı ve enerji dengesini kontrol eden beyin bölgelerine ait yağ depoları düzeyi göz önünde tutularak, leptinin negatif feedback sağlamak üzere adipozitlerden dolaşıma salındığı hipotezi gittikçe destek kazanmaktadır. Diğer bazı çalışmalarla uyumlu şekilde biz de, leptinin hem vücut yağı, hem de plazma insülin düzeyleriyle orantılı konsantrasyonlarda dolaşımda bulunduğunu gözlemledik (4,11).

Açlık plazma insülin düzeyleri ile vücut yağlanması arasındaki bağlantının, vücut yağ birikiminin insülin duyarlılığını azaltıcı etkisine bağlı olduğu hipotezi kurulmuştur. Bu hipotez, oldukça iyi gösterilmiş olan artmış yağın, insülin direncine yol açtığı etki ve de plazma insülin düzeyleri ile, hem bazal hem uyarılmış koşullar altındaki insülin duyarlılığı arasındaki kuvvetli ters ilişki tarafından da desteklenmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı ve obezite gibi insülin direnci olan durumlarda, meydana gelen insülin sekresyon artışının, normal glukoz toleransının korunmasında önemli olduğu öne sürülmüştür (24). Bizim çalışmamızda, açlık

insülin düzeyleri ile vücut yağlanması arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.

Verilerimiz, insüline ait bir etkiyle uyum içinde olduğundan, leptin sentezi ve sekresyonunu etkileyecek uzun zaman aralıklarının üstünde çalışarak, bozulmuş glukoz toleransının, izafi olarak azalmış leptin düzeyleri ile sonuçlandığı hipotezini araştırdık. Bu hipotez, bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olan, hem insülin sekresyonu hem de insülin duyarlılığındaki iyi tanımlanan defektlerle olduğu kadar, bu populasyondaki yüksek obezite prevalansı ile desteklenmiştir (32). Oysa bizim çalışmamızda, IGT'li bireylerdeki plazma leptini ve VKİ arasındaki ilişki, normal glukoz toleranslı gruptan farklı değildi. Bu sonuç, bozulmuş glukoz toleransındaki obezitenin, azalmış leptin düzeylerinin bir sonucu olmadığını kuvvetle düşündürür. Bozulmuş glukoz toleransında insülin salgılanmasının bilinen defektlerine rağmen, açlık hiperglisemisi ile ilişkili olarak  $\beta$  hücrelerinin artan glukozla uyarımından dolayı, açlık insülin düzeyleri tipik biçimde normaldir. Bu yüzden IGT'li bireylerde, normal açlık insülin düzeylerinin korunması, leptin düzeylerinin kararlı kalmasına yardım edebilir. Buna uygun olarak ratlarda yapılmış bir çalışmada olduğu gibi, zayıf şekilde kontrollü sağlanmış insülin eksikliği olan diabetiklerde, daha düşük leptin düzeyleri tahmin edilmiştir (25,26).

Verilerimiz, açlık plazma leptin düzeyleri ile açlık plazma insülin düzeyleri arasında vücut yağlanmasından bağımsız olan anlamlı bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Açlık plazma insülin düzeyleri zamanla çoğu bireyde stabil olmaya meyil gösterdiğinden, bu verilerimiz insülinin uzun bir zaman diliminin üzerinde leptin sentezini ve sekresyonunu etkileyeceği hipotezi ile uyum içindedir. Buna karşın bozulmuş glukoz toleransının, dolaşımdaki leptin düzeyleri üzerine bağımsız bir etkisi olmadığını bulmuş olmamızdan dolayı, verilerimiz bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili obezitenin, bozulmuş leptin sekresyonundan kaynaklandığı hipotezi ile uyumlu değildir. Bizim bulgularımız artan vücut yağ depolarına karşın, normal glukoz homeostazını korumak için insülin sensitivitesindeki farklılıklar aracılığı ile insülin sekresyonunun, vücut yağlanması ile birleştirildiği

hipotezini desteklemektedir. İnsülin sensitivitesi, leptin düzeyleri ile vücut yağ kapsamı arasındaki ilişkiye anlamlı ölçüde katkıda bulunmamıştır. Dolaşımdaki leptin düzeyinin, insülin sensitivitesi tarafından değil, total yağ dokusu kitlesi ve dolaşımdaki insülin düzeyi arasındaki bir etkileşim tarafından belirlendiği kanaatindeyiz.

Clement ve arkadaşlarının ve Panarotto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, plazma glukozu, plazma leptin seviyeleri ile ters şekilde korelasyon göstermiş olup, bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Clement ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada morbid obez ve zayıf biçimde kontrol edilmiş diabetiklerde, iyi kontrollülere ve glukoz intoleranslı ile normal bireylere kıyasla daha az leptin seviyeleri bildirilmiştir. Ancak çalışma vücut kitle indeksi 40'dan fazla olan bireylerde yapılmıştır ve plazma leptinindeki azalma, zayıf biçimde kontrollü diabete karşılık gelen plazma glukoz dağılımına (plazma glukozu: 25.5 mmol/L) bağlanmıştır (27,28).

Glukozun hayvanlarda ve insanlarda, insülin bağımsız olarak leptinin adipoz dokudan ekspresyonu üzerinde, doğrudan bir etkisi olduğu invitro bir çalışmada gösterilmiş değildir. Glukozun diğer genlerin ekspresyonu üzerinde direkt bir etkisi olduğu tanımlanmıştır (30) ancak leptin üretiminde, böyle inhibitör bir etkisinin olduğunu gösterecek çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızda insülin direnci olanlarda VKİ'nden bağımsız olarak normal glukoz toleransı olanlardan daha düşük plazma leptin düzeyleri olduğunu bulduk ve bir kadında glukoz toleransı ne kadar bozursa plazma leptini de o kadar düşüktü. Verilerimiz, plazma glukozunun plazma leptini üzerine baskılayıcı etkisi görüşüne de uygun düşmektedir. Açlık hiperglisemisi ile postprandiyal hipergliseminin adipozitlerce leptin sentezini engelleyebileceği düşüncesindeyiz. Bu nedenle bozulmuş glukoz toleranslı kadınlarda, plazma leptin azalışı sonuçta iştah artışına ve normal vücut ağırlığını korumada zorluğa yol açıyor olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma VKİ'ne ilave olarak plazma glukozu ve hiperinsülineminin kadınlarda plazma leptinini belirleyen güçlü, bağımsız ve ayrı

faktörler olduğunu göstermiştir. Çalışmamız, yeni tespit edilmiş IGT'lı obez postmenopozal kadınların normal glukoz toleranslı postmenopozal kadınlardan daha düşük plazma leptin düzeyine sahip olduklarını göstermiştir. Verilerimiz postprandiyal ve açlık hiperglisemisinin, adipoz doku tarafından leptin sentezi üzerine plazma insülininin uyarıcı etkisine engel olduğunu göstermektedir. Kadınlarda insülin ve glukoz tarafından gerçekleşen leptin regülasyonuna ait mekanizmalara yoğunlaşan çalışmalar leptin fizyolojisini daha da açığa kavuşturacaktır.

### KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. Screening for Diabetics. *Diabetes Care* 1997; 20:22-3.
- Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM et al. Impaired glucose tolerance, diabetes and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart program. *Diabetes Care* 1996; 19: 587-544.
- Wing RR, Matthews KA, Kuller LH et al. Environmental and familial contributions to insülin levels and change in insülin levels in middle-aged women. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 1890-95.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 34: 292-5.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
- Rosetti L, Massilon D, Barzilai N. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insülin action. *J Biol Chem* 1997; 272: 27758-63.
- Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insülin secretion by the activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic B cells. *Diabetes* 1997; 46: 1087-93.
- Auwerx J, Steals B. Leptin. *The Lancet* 1998; 351: 737-42.
- Havel PV, Kasım – Karakaş S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949-50.
- Jockenhovel F, BlumWF, Vogel E. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2510-13.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent; measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995; 1: 1155-61.
- Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insülin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
- Montaque CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot and sex specific differences in human leptin mRNA expression implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342-7.
- Möller N. Distruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 931-4.
- Jack SD. Plasma leptin and insulin relationship in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-8.
- Dagogo-jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insülin relationships insülin obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-8.
- Conway GS, Jacobs HS. Leptin; a hormone of reproduction. *Hum Resprod J* 1996; 12: 633-5.
- Widjaja A. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity and plasma insülin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 87: 655-7.
- Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insülin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 987-91.
- Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin; insearch of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 551-67.
- Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Karhapaa P, Rainwater DL, Laakso M. Leptin concentrations and insülin sensitivity in normoglycemic men. *International J of Obesity Relat Metab Disord* 1997; 21: 393-9.
- Eriksson J, Valle T, Lindström J, Haffner S, Louherante A, M Uusitupa, et al. Leptin concentrations and their relation to body fat distribution and weight loss. A prospective study in individuals with IGT. *Horm Metab Res* 1999; 31: 616-9.
- Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin and insülin rezistance in asian indian man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 137-44.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663-72.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-27.
- Frederich RC, Lollman B, Hamann A, Napolitano-Rasen A, Kahn BB, et al. Expression of OB mRNA and its encoded protein in rodents. *J Clin Investigation* 1995; 96: 1658-63.
- Daniel Panarotto, Jean-Luc Ardilouse, Daniel Tessier, Pierre Maheux. The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only: A New Exploratory paradigm. *Metabolism* 2000; 49 (8): 1055-62.
- Clement K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bougneres P, et al. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Int J Obese* 1997; 21:556-61.



29. Karen E. Remsberg, Evelyn O. Talbott, Jeanne V. Zborowski, Rhobert W. Evans, Kathleen MP. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2002; 78(3): 479-86.
  30. Rencurel F, Girard J. Regulation of liver gene expression by glucose. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 265-75.
  31. Güler S, Demirbaş B, Çakır B, Gürsoy G, Serter R, Aral Y. Leptin concentrations are related to glycaemic control, but do not change with short-term oral antidiabetic therapy in female patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 313-6.
  32. Porte D Jr, Kahn SE. Perspectives in diabetes: hyperproinsulinemia and amyloid in type II diabetes: clues to the etiology of islet  $\beta$ -cell dysfunction? *Diabetes* 1989; 38: 1333-36.
  33. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 109(10): 1345-50.
  34. Ma XH, Muzumdar R, Yang XM, Gabriely I, Berger R, Barzilai N. Aging is associated with resistance to effects of leptin on fat distribution and insulin action. *The Journals of Gerontology* 2002; 57(6): B225-B31.
  35. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51(4): 1005-15.
- 
- Geliş Tarihi:** 02.07.2002  
**Yazışma Adresi:** Dr.Yavuz Selim DEMİR  
Dr.Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi  
İç Hastalıkları, ANKARA