

Diyabetik Maküler Ödemde Serum Leptin Düzeyleri

SERUM LEPTIN LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETIC CYSTOID MACULAR EDEMA

Dr.Burak TURGUT,^a Dr.Tamer DEMİR,^b Dr.Süleyman YILDIRIM,^a Dr.Ülkü ÇELİKER^b

^aElazığ Devlet Hastanesi,

^bFırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Proliferatif diyabetik retinopatili ve maküler ödemli hastaların serum leptin düzeylerinin maküler ödemle ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Proliferatif diyabet retinopatili maküler ödemi olan 15 ve maküler ödemi olmayan 15 hasta ile benzer özelliklere sahip 15 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların vücut kitle indeksi tespit edilerek gruplar arası yaş, boy ve kilosu yakın olgular seçildi. Hastaların rutin göz muayeneleri ve FFA'ları eşliğinde maküler ödemi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ölçülerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda ortalama leptin değeri 4.9 ± 1.3 ng/ml, maküler ödemi olan grupta 26.0 ± 8.1 ng/ml iken maküler ödemi olmayan grupta leptin 19.1 ± 6.8 ng/ml olarak tespit edildi. Proliferatif diyabet retinopatili hastaların serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Proliferatif diyabet retinopatili olgularda maküler ödem varlığında leptinin serum düzeyinin arttığı ve bu artışın enflamasyonla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, maküler ödem, leptin

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2004, 13:165-169

Summary

Objective: To investigate the relationship between serum leptin level and diabetic macular edema in patients with proliferative diabetic retinopathy.

Material and Methods: Fifteen patients with and without diabetic macular edema respectively and fifteen healthy volunteers with similar demographic features were attended in this study. The routine ophthalmological examination and fundus fluorescein angiography were performed in all patients. The patients were divided into three groups; the group with macular edema, the group without macular edema and the control group. The levels of serum leptin were measured and evaluated in all patients.

Results: The mean serum leptin levels were 4.9 ± 1.3 ng/ml in the control group, 26.0 ± 8.1 ng/ml in the group with macular edema and 19.1 ± 6.8 ng/ml in the group without macular edema. The serum leptin levels in patients with proliferative diabetic retinopathy were significantly higher compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: It was concluded that leptin levels increased in macular edema and its elevations might be related to inflammation.

Key Words: Diabetic retinopathy, macular edema, leptin

Proliferatif diyabetik retinopati, diskte ve retinanın diğer bölgelerinde yeni damar oluşumu, preretinal ve vitreal hemorajilerin gözleendiği bir klinikte. Diyabetik retinopatinin patogenezinde hipoksik retinadan kaynaklanan vasküler endotelial growth faktör (VEGF), basic fibroblast growth faktör (FGF-b) gibi birçok büyüme faktörü ile enflamatuvar sitokinler rol almaktadır (1,2). Klinik olarak retinal kalınlaşma olarak tanımlanan makuler ödem en iyi stereoskopik slit-lamb muayenesinde değerlendirilir. Makuler ödem anormal

yapıdaki zayıf damarlardan retina içine sıvı birikimi nedeniyle ortaya çıkar. Kistoid makula ödemi diyabetik hastaların %10'unu ve 20 yıllık diyabeti olan hastaların %30'unu etkilemektedir. Oftalmoskopide retina kalınlaşmış veya bulanık ve ödem nedeniyle grimsi-beyaz renkte gözükme (3).

Obesite geninin bir ürünü olan ve dolaşımda bulunan leptin daha çok yağ hücreleri olmak üzere plasenta ve mideden de sentezlenmektedir. Leptin obesite geni adı verilen Ob tarafından sentezlenen

167-aminoasid proteindir ve besin alımı, enerji tüketimi ve vücut ağırlığında önemli bir rol oynamaktadır (4-6). Dolaşımdaki düzeyi, yağ derecesine, cinsiyete, enerji dengesindeki akut değişikliklere, insülin ve glukokortikoidler gibi çeşitli hormonların etkisine bağlı olarak değişir (7). Plazma leptin seviyesi vücuttaki yağ içeriği ile korelasyon göstermekte, obeslerde yükselmiş ve anoreksiya nervozada ise azalmış seviyelerde bulunmaktadır (8,9). Leptin in vitro anjiogenesis ve vasküler endotel hücre proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır (10,11). Serum leptin düzeyinin diyabetik retinopatinin progresyonunda etkili olduğunu bilinmektedir (12).

Bu çalışmada maküler ödemi olan ve maküler ödemi olmayan proliferatif diyabetik retinopati hastalardaki serum leptin seviyeleri değerlendirilmiş ve proliferatif diyabetik retinopati hastalarda leptin düzeyinin maküler ödemle ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya alınan hastalar kliniğimizde takip edilen diyabetik retinopati hastalar arasından seçildi. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene yapıldı. Biyomikroskopik muayene, retina muayenesi ve fundus floressein anjiografi (FFA) çekilerek aşağıdaki sınıflandırmaya göre diyabetik retinopatinin evrelendirilmesi yapıldı:

1. Zemin Diyabetik Retinopati (Hafif ve Orta Non-proliferatif Diyabetik Retinopati): Dört kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki intraretinal hemorajiler ve sert eksudalar.

2. Preproliferatif Diyabetik Retinopati (Ciddi Non-proliferatif Diyabetik Retinopati): Dört kadranda görülen yaygın hemoraji ve mikroanevrizma, 2 veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanma, 1 veya daha fazla kadranda görülen intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA).

3. Proliferatif Diyabetik Retinopati: Diskte neovaskülarizasyon, retinal vaskülarizasyon, preretinal veya vitreus içi hemoraji, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskülarizasyon.

Çalışmaya katılan hastalarda diyabetik maküler ödem, aşağıdaki tiplerden birine uyuyorsa klinik olarak anlamlı kabul edildi:

- Fovea merkezinde veya fovea merkezinin 500 mikronluk çevre alanı içinde foveal kalınlaşma
- Fovea merkezinin 500 mikronluk çevre alanı içinde sert eksudalarla birlikte sert eksudaların bitişiğindeki retinal kalınlaşma (retinal kalınlaşma 500 mikronluk sınırın dışında olabilir)
- Fovea merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki (1500 mikron) bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı büyüklükte veya daha büyük retinal kalınlaşma

Hastaların vücut-kitle indeksi tespit edilerek gruplar arası yaş, boy ve kilosuna benzer olgular seçildi. Hasta gruplarından nefropati ve hipertansif hastalar, korneal lökom ve katarakt gibi ortam opasiteleri nedeniyle fundusun iyi değerlendirilemediği hastalar, kistoid yapıda olmayan makula ödemli olgular ve KMÖ'nün diyabet dışı nedenlere bağlı olduğu düşünülen olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Proliferatif diyabet retinopati Tip II diyabetes mellituslu hastalardan maküler ödemi olan 15 olgu ve maküler ödemi olmayan 15 olgu ile benzer özelliklere sahip 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya başlarken tüm hastaların vücut kitle indeksleri saptandı [VKİ= vücut ağırlığı(kg)/boy uzunluğunun karesi(m²)]. VKİ 18.5 ile 24.9 arası normal, 25.0 ile 29.9 arası yüksek ve 29.9 üstü değerler obes olarak değerlendirildi (13). Hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet, serum leptin değerleri tespit edildi. Hastaların ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ölçülerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Elde edilen değerler SPSS istatistik programıyla karşılaştırıldı. Grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, değerler arasında korelasyon olup olmadığı Spearman bağlantı analizi ile yapılarak saptandı.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Maküler ödemli grupta (n=15) yaş

Tablo 1. Kontrol grubu ve hasta gruplarının klinik özellikleri.

Çalışma Grubu	Yaş (ort±SD)	Cinsiyet (kadın/erkek)	VKİ(ort±SD)
Makuler Ödem+ (n=15)	52.8±6.6	13/7	26.4±5.7 kg/m ²
Makuler ÖdemØ (n=15)	54.9±4.3	6/9	28.2±1.9 kg/m ²
Kontrol(n=15)	50.2± 8.6	12/8	26±1.3 kg/m ²

ortalaması±SD 52.8±6.6, makuler ödem olmayan grupta (n=15) 54.9±4.3, kontrol grubunda (n=15) 50.2± 8.6 olarak saptandı. Makuler ödemli grupta VKİ ortalaması±SD 26.4±5.7, makuler ödem bulunmayan grupta 28.2±1.9, kontrol grubunda 26±1.3 bulundu. Kontrol grubunda ortalama leptin değeri 4.9±1.3 ng/ml, makuler ödemi olan grupta ortalama leptin değeri 26.0±8.1 ng/ml iken makuler ödemi olmayan grupta leptin değeri 19.1±6.8 ng/ml olarak tespit edildi. Proliferatif diyabet retinopatili hastaların serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05) (Tablo 2). Makuler ödemli hasta grubundaki serum leptin seviyesinin makuler ödemi olmayan gruba göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.04).

Tartışma

Kistoid makula ödemi; retina dekolman cerrahisi, glokom cerrahisi, vitrektomi, katarakt cerrahisi, diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklıkları, koroid neovaskülarizasyonu, üveit ve retinitis pigmentosa sonrasında ortaya çıkabilen bir patolojidir. Hastalığın nedeni ve tedavisi konusu tartışmalıdır. Diyabetik makulopati, diyabetiklerde retinopatinin evresinden bağımsız olarak her evrede ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik hastalarda kistoid makuler ödemin patogenezi ile ilgili yapılan FFA çalışmaları makuler ödemin mikroanevrizmalardan, intraretinal mikrovasküler anomalilerden, nonperfüze alanları çevreleyen dilate kapillerlerden veya makula çevresindeki normal görünen kapillerlerden diffüz sızıntı nedeniyle olabileceğini ileri sürmektedir. Diffüz makuler ödem daha sonraları kistoid makula ödemiyle sonuçlanmaktadır. Kistoid makuler ödem, hücreler arası sıkı bağlantı proteinlerindeki değişiklikler nedeniyle kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda dış pleksiform ve iç nükleer taba-

Tablo 2. Kontrol grubu ve hasta gruplarında serum leptin değerleri

Çalışma Grubu	Leptin(ng/ml) (ort±SD)
Makuler Ödem+ (n=15)	26.0±8.1
Makuler ÖdemØ (n=15)	19.1±6.8
Kontrol(n=15)	4.9±1.3

kada ekstrasellüler sıvının birikimidir (1-3). Ödematöz doku içindeki bu sıvı bir kaç haftada rezorbe olabilmekte, ancak uzun süren vasküler kaçak lipoprotein depozitlerine (sert eksudalar) veya retinal dokunun dejenerasyonuna yol açabilmektedir. Diyabetik makuler ödem FFA ile tespit edilmekte ve varlığı laser tedavisi uygulanması için anahtar teşkil etmektedir.

Obesite geninin bir ürünü olan ve dolaşımında bulunan leptin çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynamaktadır (12). Serum leptin düzeyi ile adipöz doku kütlesi ve VKİ arasında önemli bir ilişki vardır (13). Leptin reseptörü tip 1 sitokin reseptör ailesinin üyesidir (14). Hematopoetik hücrelerinde, embriyonik fibroblastlarda ve insan endotel hücrelerinde proliferatif etkiye sahiptir (15). İmmünmodülatör olan leptin CD4 ve T hücrelerinin proliferasyonunu uyararak sitokin üretimini arttırdığı bilinmektedir (16).

Yapılan çalışmalarda, damar endotel hücrelerinde leptin reseptörlerinin varlığı gösterilerek leptinin damar endotel hücrelerinde proliferatif etkili olduğu bildirilmiştir (17). Jin ve ark.yaptıkları yaptıkları deneysel çalışmada, rat korneasına leptin uygulayarak kornea neovaskülarizasyonu oluşturulmuş ve leptinin belirgin şekilde anjiogenezisi indüklediği gösterilmiştir (12). DRP'li ve retina dekolmanlı hastalarda

yapılan bir çalışmada vitreus ve serum leptin seviyelerinin korele şekilde anlamı olarak arttığı benzer şekilde DRP'li gözlerde epiretinal fibrovasküler dokularda leptin reseptörünün varlığı bildirilmiştir (18). İnsülin uygulanmasının serum leptin düzeylerinde artışa yol açtığını gösterilmiştir (19). Leptinin koroid neovaskülarizasyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, leptinin koroid neovaskülarizasyonunda aktif rol alabileceği fikri öne sürülmüştür (20). Bizim çalışmamızda proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda leptin seviyeleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Uçkaya ve ark. nın (21) bildirdiği üzere serum leptininin DRP'nin proliferasyon fazında veya diyabetik retinopatinin progresyonunda etkili olması, çalışma sonucumuz ile uyumludur. Leptinin bu etkisi anjiogenez ve neovaskülarizasyonu indüklemeye etkilerinden kaynaklanabilir. Leptin damar anjiogenezinde VEGF ve FGF-b gibi büyüme faktörleri ile sinerjik etki göstererek damar fenestrasyonunu ve damar permeabilitesini indüklemektedir (22). Damar endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu sitümüle etmektedir (12). Anjiogenik ve fibrojenik olan leptin ayrıca yara iyileşmesi sırasında skar formasyonunda da yer almaktadır (23). Çalışmamızda maküler ödemli olgularda leptin seviyelerinin maküler ödem olmayan olgulara göre daha yüksek seviyelerde olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ancak maküler ödemle leptin seviyesinin ilişkisine ait literatür bulunmamaktadır. Maküler ödem gelişiminde leptinin etkisi, enflamatuar sitokin yapımı ve büyüme faktörleri üzerine olan indükleyici etkisine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, angiogenetik, enflamatuar ve proliferatif etkisi bir çok çalışma ile desteklenmiş olan leptinin farklı olarak maküler ödem gelişiminde de etkili olduğu bu nedenle diyabetik retinopatinin progresyonunda kliniğe yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılabilceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Menteş J. Diyabetik makulopati ve tedavisi. In Diyabetik Retinopati, Eds. Özkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000: 23-36.
2. Adamis A.P, Miller JW, Bernal M.T. Increased VEGF levels in th vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50.
3. Heij EC, Waarenburg VD, Blaauwgeers H, Kessels A. Basic fibroblast growth factor, glutamine synthetase, and interleukin-6 in vitreous fluid from eyes with retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:367-75.
4. 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: 423-32.
5. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kerrmorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3.
6. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosada K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadiposa tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med* 1997; 3: 1029-33.
7. Gülle K, Karaöz E. Leptinler. *T Klin Tıp Bilimleri*. 2000;20:112-21.
8. Considine 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. *N Engl J Med* 1995; 334: 292-5.
9. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignat L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3861-3.
10. Bouloumie A, Drexler HC, Lanofan M, Busse R. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-66.
11. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-6.
12. Jin X, Fukuda N. Effects of leptin on endothelial function with OB-Rb gene transfer in Zucker fatty rats. *Atherosclerosis* 2003;169:225-33.
13. Simopoulos AP. Obesity and body weight standards. *Annu Rev Public Health*. 1986;7:481-92.
14. Quinton ND, Smith RF. leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endoc Metab* 1999;84:300-305.
15. Gainford T, Alexander WS. A role for leptin in hemopoieses. *Mol Biotechnol*.1999;11:149-58.
16. Lord GM. Leptin modulates the T-cells immune response and reverses starvation in induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-91.
17. Honigmann S, Nath A. biological actions of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683-6.
18. Gariano RF, Nath AK, D'Amico DJ, Lee T, Sierra-Honigmann MR. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3576-81.

19. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effect of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997; 100: 1107-13.
20. Cui JZ, Hornan D, Potter MJ, Greve MD, Hinz BJ, Samad A et al The role of leptin in choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:792-4.
21. Uçkaya G, Özata M, Bayraktar Z, Erten V, Bingöl N, Özdemir I. Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 2000;23:371-6.
22. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J. Leptin induces vascular permeability and synergistically

stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:6390-5.

23. Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:237-41.

Geliş Tarihi: 30.01.2004

Yazışma Adresi: Dr.Tamer DEMİR
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi
Göz Hast. AD. ELAZIĞ
tamerperumay@yahoo.com

2003 Oftalmoloji Kongresinde sunulmuştur.