

Oral Glukoz Tolerans Testi Esnasında Leptin Düzeyleri

Leptin Levels During Oral Glucose Tolerance Test

Çiğdem Sönmez* Şenay Arıkan** Yüksel Koca*** Şemnur Büyükaşık****
Yahya Büyükaşık***** Turan Turhan*****

- * SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma H, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
** Kırıkkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
*** SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
**** SBÜ Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
***** Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
***** SBÜ Bilkent Şehir Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Başvuru Tarihi: 15 Temmuz 2020

Kabul Tarihi: 31 Ağustos 2020

ÖZET

Amaç: Leptin *ob* geni tarafından yağ dokuda üretilen 146 aminoasitten oluşmuş nonglikozile bir peptiddir. Dolaşımdaki leptin santral sinir sisteminde nöropepdit Y'i baskılayarak etki gösterir. Leptin iştah azalmasını ve enerji kullanımının artmasını sağlayarak vücut yağ kitlesi üzerine etki etmektedir. Kilo kaybıyla leptin arasındaki orantısız ilişki leptin regülasyonunda vücut yağ oranı dışında faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Açlık ve yemek alımı serum leptin seviyelerini etkilemektedir. Çalışmamızda akut glukoz verilmesinin dolaşımdaki leptin düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 34 obez ve 16 sağlıklı gönüllü (Grup III) dahil edilmiş ve tüm olgulara 75gr. glukoz ile oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Obez hasta grubunun glukoz değerleri Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre incelendikten sonra obez ve bozulmuş glukoz toleransı olanlar Grup I (n=12) ve obez ve glukoz toleransı normal olanlar ise Grup II (n=22) olarak gruplandırılmıştır. Oral glukoz tolerans testi esnasında hastalardan alınan 0,30,60,90 ve 120 dakika kan örneklerinde glukoz ve insülin analizi ve 0.ve120 dk'da kan örneklerinde leptin analizi yapılmıştır. Olguların vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır.

Çiğdem Sönmez	: 0000-0001-9307-5674
Şenay Arıkan	: 0000-0001-7982-3031
Yüksel Koca	:
Şemnur Büyükaşık	: 0000-0002-2396-2267
Yahya Büyükaşık	: 0000-0002-4764-2348
Turan Turhan	: 0000-0002-7316-1273

Etik onay: Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK) Ulusal tez merkezinde 622809 numaralı tez olarak kayıtlıdır

Bulgular: Olguların VKİ Grup I'de $33,3 \pm 7,4 \text{kg/m}^2$, Grup II'de $38,5 \pm 7,4 \text{kg/m}^2$ ve Grup III $22,8 \pm 2,6 \text{kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Leptin düzeyleri Grup I'de $59,8 \pm 35,7 \text{ng/mL}$ iken Grup II'de $69,67 \pm 22,5 \text{ng/mL}$ ve Grup III $26,6 \pm 20,2 \text{ng/mL}$ olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma grupları arasında leptin düzeylerinde ANOVA analizi ile anlamlı ($p < 0,05$) fark bulunurken, Grup I ve Grup II bir arada değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tüm gruplarda glukozu yanıt olarak leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır ($p > 0,05$). Tüm gruplarda leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon görülürken ISI ile negatif korelasyon görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Obezite; leptin; insülin; vücut kitle indeksi; oral glukoz tolerans testi

ABSTRACT

Aim: Leptin is a nonglycosylated peptide, made of 146 amino-acids, that is produced by *ob*-gene in fat tissue. Leptin in circulation shows its effects by inhibiting Neuropeptide-Y in central nervous system and shows its effects on body fat mass by decreasing appetite and increasing energy usage. Because of the unproportional relation between the leptin levels and weight loss, there must be some other factors other than body fat mass in its regulation. Starving and feeding have an influence on leptin levels. We aimed to evaluate the effect of acute glucose administration on circulating leptin levels.

Material and methods: 34 obese and 16 healthy volunteers (Group III) were included in the study and a 75gr oral glucose tolerance test was applied to all cases. The cases were assigned according to the World Health Organization criteria as; cases who were obese and had impaired glucose tolerance were grouped as Group I (n=12) and cases who were obese and had normal glucose tolerance were grouped as Group II (n=22). During the oral glucose tolerance test, glucose and insulin analysis were performed on the blood samples taken from the patients at 0,-30,-60,-90 and,-120 minutes, and leptin analysis was performed on the blood samples at 0 and 120 minutes. The body mass index of the cases was calculated.

Results: The BMI of the cases was $33,3 \pm 7,4 \text{kg/m}^2$ in Group I, $38,5 \pm 7,4 \text{kg/m}^2$ in Group II, and $22,8 \pm 2,6 \text{kg/m}^2$ in Group III. Leptin levels were $59,8 \pm 35,7 \text{ng/mL}$ in Group I, while it was $69,67 \pm 22,5 \text{ng/mL}$ in Group II and $26,6 \pm 20,2 \text{ng/mL}$ in Group III.

Conclusion: There was a significant ($p < 0,05$) difference in the leptin levels between the study groups ($p < 0,05$) by ANOVA analysis, while no significant difference was found between the leptin levels of Group I and Group II ($p > 0,05$). There was no significant change in leptin levels in response to acute glucose administration in all groups ($p > 0,05$). There was positive correlation between leptin levels and BMI in all groups, while negative correlation was observed with ISI.

Keywords: obesity; leptin; insulin; body mass index; oral glucose tolerance test

GİRİŞ

Yağ dokusunun endokrin bir organ olarak işlev görmesi, santral etkili bir sinyal aracılığı ile vücut ağırlığını kontrol edebileceği düşüncesi 20. yüzyılın ortasından beri mevcuttur ve bu teori lipostatik teori olarak adlandırılmaktadır (1). Bu düşünce doğrultusunda hipotalamik etkileşimli vücut ağırlığını düzenleyici bir hormonun varlığı ilk kez 1958'de G.R. Hervey tarafından gösterilmiştir (2). Ardından 1994'de Zhang ve arkadaşları tarafından *ob* geni ve onun şifrelediği protein yapısındaki leptin tanımlanmıştır (3). Yunanca'da ince anlamına gelen leptosdan adını alan leptin, yağ dokuda *ob* geninde kodlanan 167

aminoasitik öncü formdan 21 aminoasitten ayrılması ile aktif form olan 146 aminoasitten oluşan 16kDa ağırlığında nonglikozile bir polipeptiddir (4, 5, 6). Beyaz yağ dokusunda sentezlenen leptin santral sinir sistemine geçer ve nöropeptid Y (NPY)'i negatif geribildirim ile baskılayarak iştahı azaltırken enerji tüketimini artırır (7, 8, 9). Vücut ağırlığını düzenlemesinin yanında reseptörlerinin hipotalamus dışında periferik dokularda da görülmesi, leptinin reproduktif, hemoepoetik ve metabolik sistem üzerinde de etkileri olduğunu göstermektedir (5, 7). Leptin sentezinde oluşan yetmezlik sonucunda morbid obezite, diyabet, sterilite ve bozuk termogenezden oluşan kompleks bir fenotip oluşur

(5, 10). Leptinin etkilerini göstermesinde etkin rol oynayan reseptörü (LEPR) de ob geni tarafından sentezlenir. LEPR'nün insülin salınımını inhibe ettiği ve hiperleptineminin obezite ve diyabet ile bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir (7).

Günlük enerji ihtiyacının üstünde gıda alınması nedeniyle total vücut yağının artışı ile ortaya çıkan, kronik bir hastalık olan obezite, diyabet, dislipidemi gibi birçok metabolik bozukluk ile ilişkilidir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından global epidemik bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir (11, 12). Obezlerde bozulmuş glukoz toleransı izlenirken bu kişilerde trigliserid düzeyi yanında postprandial insülin, C-peptid seviyeleri daha yüksektir (13). Obezitede ayrıca endojen leptine karşı da direnç gelişir (9, 14). Obezite, leptin ekspresyonunu yağ dokuda artırır. Bununla birlikte artmış leptin kendi ekspresyonunu azaltıcı ve visseral obeziteyi önleyici etkisini zayıflatır (9, 15). Obezitede izlenen visseral yağın disregülasyonu ve aşırı leptin ekspresyonu, insülin direncini ve onun metabolik sendromunu uyarır (15). Vücudun kilo düzenlenmesinde önemli olan leptin ve LEPR genindeki polimorfizimler de insülin ile oluşan cevapları etkilemektedir (16).

Leptinin düzenlenmesinde vücut yağ miktarı dışında başka faktörlerin de önemli olduğunu gösterilmiştir (8). Kısa dönemde leptin düzenlenmesinde beslenme durumu önemlidir ve yağ dokudan bağımsızdır (17). Leptin konsantrasyonu yemek alımına, vücut ağırlığına, enerji harcamasına ve cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir (18, 19). Enerji alımını takiben kısa dönme leptin konsantrasyonlarının değişimini gösteren çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda anlamlı değişiklikler bulunmuşken bazılarında herhangi bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (8, 18, 20, 21). Açlıkta insülin düzeyindeki düşüşe ve katekolamin seviyesindeki artışa bağlı olarak leptin düzeyinde düşüş gösterilmiştir (4, 17). Açlıkta yapılan çalışmalarda insülin ve glukoz bazal seviyelerinde tutulduğunda leptin düzeyinin değişmemesi leptin düzeyinin, insülin ve /veya glukoz ile düzenlendiğini düşündür-

mektedir. Biz de çalışmamızda obez olan ve olmayan bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında verilen 75 gr gukozun leptin salınımı üzerindeki etkilerini ve insülin direnci ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Şubat 2001-Ocak 2002 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya, premenopozlu dönemde, obezite kriterlerine uyan 34 ve normal ağırlıktaki 16 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ağırlığı hastane tipi tartı ile boy uzunluğu ise standiyometre ile ölçüldü. Bel ölçümleri ksifoid ile umblicus arasındaki en düşük mesafeden, kalça ölçümleri ise büyük trokanterik çıkıntının en geniş olduğu bölgeden gerçekleştirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), bireyin kilosu (kg)/ boyun metre cinsinden karesine(m²) bölünerek hesaplandı. Obezite tanı kriteri olarak VKİ'nin 27kg/m²'den yüksek olması esas alındı. Bel kalça oranları (BKO) bel ölçümünün kalça ölçümüne bölünmesi ile hesaplandı.

Tüm hastalara uygulanan OGTT öncesinde ağır fiziksel egzersizden kaçınmaları ve test yapılmadan önce üç gün öncesinde testi olumsuz etkileyecek ilaçları kullanmamaları önerilirken tavsiye edilen diyet önerilerine uymaları istendi. Ayrıca hastaların menstrüel dönemin üç gün öncesinde, süresince ve üç gün sonrasında olmamasına özen gösterilerek randevu verildi. OGTT testi için 12 saat açlık sonrasında 08:00-09:00 saatleri arasında bazal ölçümler alındıktan sonra 75g glukoz, 300mL su içerisinde eritilerek ağız yoluyla verildi. Takip eden 30. 60. 90. ve 120. dk.'larda toplamda beş kez kan örneği alındı. Kan örnekleri pıhtılaşma işlemi tamamlandıktan sonra 1500 rpm'de 10dk. süre ile santrifüj edildi. İnsülin ve leptin ölçümü için serum ayrıldıktan sonra, glukoz ölçümleri gerçekleştirildi. 0. dk'daki numunenin aynı zamanda lipid ölçümleri gerçek-

leştirildi. Glukoz ve lipit parametrelerinin ölçümleri Olympus AU 2700 (Olympus, Tokyo, Japonya) otoanalizöründe orjinal kiti ile yapıldı. Leptin ve insülin için ayrılan serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -80C°de saklandı. İnsülin, tüm numunelerde çalışılırken leptin tayini sadece açlık numunesinden ve 120. dk'daki numuneden yapıldı. Tüm grupların insülin sensitivite (ISI); $ISI = 100 / \sqrt{(\text{açlık kan şekeri} * \text{açlık insülin düzeyi}) / (\text{OGTT ortalama insülin} * \text{OGTT ortalama kan glukoza})}$ formülü ile hesaplandı (22). İnsülin ölçümleri radyoimmunoasay (RIA) yöntemi ile Human insulin ICN kiti kullanılarak yapıldı. Leptin tayini için RIA yöntemi ile Human Leptin IRMA DSL -2300 (Biotek DSL. St. Charles MO, USA) kiti kullanıldı. Leptin çalışmasında çalışma içi korelasyon katsayısı (%VK) değerleri %1,44-2,44 ve çalışmalar arası %VK ise %4,0-5,1 idi. RIA çalışmalarında gama sayıcı olarak ICN sayacı kullanıldı.

Çalışmaya dahil olan kadınların OGTT seviyeleri DSÖ kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre obez olup bozulmuş glukoz toleransı olan grup (Grup I, n=12) ve obez olup glukoz toleransı normal olan grup (Grup II, n=22) olarak değerlendirildi. Obez olmayan glukoz toleransı normal olan sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubu Grup III (n=16) olarak değerlendirildi. Gruplardaki yaş ortalaması ve standart sapma (SD) değerleri sırasıyla 36.9±6.9yıl, 36.9 ±6.4yıl ve 27.2±4.2 yıl idi. Grupların VKİ'leri sırası ile 33.2±7.47, 38.5 ±4.06, ve 22±1.6 iken BKO'ları sırasıya 0.76, 0.82, ve 0.71 idi.

Bu çalışma 2002 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Şefliğinde ihtisas bitirme tezi olarak hastane eğitim planlama komisyonunda ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nca onaylanmıştır. Ayrıca Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK) Ulusal tez merkezinde 622809 numaralı tez olarak kayıtlıdır.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistik hesaplamalar SPSS programında yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada ANOVA

ve Scheffe testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon testi ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

OGTT'ne ait glukoz ve insülin ortalama ve SD değerleri Tablo 1.'de verildi. Ortalama değerlerinden elde edilen grafikler glukoz için Şekil 1.'de insülin için Şekil 2.'de verildi. Çalışmaya dahiledilen tüm grupların VKİ, BKO, total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, insülin, leptin seviyelerinin ve ISI değerlerinin ortalama, SD değerleri ve tek yönlü varyans analizi ANOVA ile yapılan kıyaslamaları Tablo 2.'de verildi. Tüm gruplar arasında yapılan varyans analizinde VKİ, BKO, TG, VLDL kolesterol, leptin-0.dk, leptin-120.dk ve ISI düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Bu parametreler Grup I ve Grup II arasında karşılaştırıldığında ise VKİ ve BKO arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$) TG ve VLDL kolesterol arasında anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,05$). Leptin seviyeleri tüm gruplar birlikte değerlendirdiğinde anlamlı olarak farklı bulunurken ($p < 0,05$) gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark bulunmadı. Hem Grup I, hem de Grup II, Grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Tüm gruplarda akut glukoz alımına cevap olarak plazma leptin düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. ISI değerlerinin istatistiksel analizi leptin ile benzer idi.

Tüm gruplar arasında VKİ, leptin, insülin, glukoz ve ISI değerleri arasında korelasyona bakıldı. Grupların kendi içlerinde korelasyon karşılaştırma sonuçları her grup için ayrı tablo halinde verildi. Korelasyon ile değerlendirme sonuçları Grup I için Tablo 3.'de, Grup II için Tablo 4.'de ve Grup III için Tablo 5.'de verildi. Grupların VKİ ile leptin korelasyonu için r değerleri sırası ile 0.76, 0.65 ve 0.58 idi. Her üç grupta da leptin ile ISI arasında negatif korelasyon bulundu.

Tablo 1. OGTT esnasında glukoz (mg/dL) ve insülin (μ IU/mL) düzeyleri.**Table 1.** Glucose (mg/dL) and insulin (μ IU/mL) levels during OGTT

Glukoz (mg/dL)					
	0.dk	30. dk	60.dk	90.dk	120.dk
Grup I	67.6 \pm 7.3	160.2 \pm 28	157.0 \pm 28,2	129 \pm 23.8	117.6 \pm 13.4
Grup II	87.3 \pm 8,4	139.3 \pm 16.3	123.8 \pm 19,3	104,3 \pm 18.6	80.9 \pm 16.3
Grup III	83.13 \pm 6.6	123.5 \pm 22.7	93.1 \pm 19.2	96.3 \pm 15.9	89.6 \pm 14.5
İnsülin (μIU/mL)					
Grup I	86.7 \pm 107.4	286.1 \pm 219.4	306.8 \pm 230.1	258.1 \pm 214.9	218.7 \pm 234.0
Grup II	50.9 \pm 40.7	229.3 \pm 149.3	293.7 \pm 138.7	259.8 \pm 99.8	140.7 \pm 84.8
Grup III	29.3 \pm 16.4	58.6 \pm 26.8	64.4 \pm 36.2	54.9 \pm 38.4	36 \pm 21.7

Tablo 2. Tüm grupların ortalama ve SD değerleri ve ANOVA ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları**Table 2.** Mean and SD values of all groups and comparison results between groups with ANOVA

Parametre	Grup I (n= 12)	Grup II (n= 12)	Grup III (n= 12)	p değeri
Yaş (yıl)	36 \pm 6.9	36 \pm 6.4	27.2 \pm 4.2	
VKİ (kg/m²)	33.2 \pm 7.4	38.5 \pm 4	22.8 \pm 1.6	0.000
BKO	0.76	0.81	0.71	0.000
Kolesterol(mg/dL)	172.8 \pm 26.7	186.1 \pm 43.2	165.1 \pm 18	0.155
Trigliserid (mg/dL)	123.1 \pm 69.6	123.4 \pm 43.2	81.9 \pm 27.3	0.021
HDL (mg/dL)	49 \pm 8.8	54.5 \pm 13	57 \pm 17.5	0.327
LDL(mg/dL)	99 \pm 20.8	106.7 \pm 37.2	97.3 \pm 11.6	0.546
VLDL(mg/dL)	24.4 \pm 14.3	24.8 \pm 8.7	16.31 \pm 5.5	0.020
Leptin- 0.dk. (ng/mL)	59.8 \pm 35.7	69.67 \pm 22.5	26.6 \pm 20.2	0.000
Leptin 120. dk. (ng/mL)	54.4 \pm 38.3	62.3 \pm 23.7	22.3 \pm 16.4	0.000
ISI	2.1 \pm 2.8	1.9 \pm 0.8	3.7 \pm 1.9	0.001

Tablo 3. Grup I korelasyon sonuçları**Table 3.** Correlation result in Group I

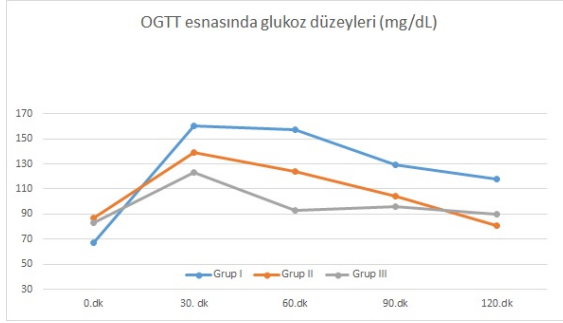
	r değeri	p değeri
VKİ-Leptin	0.760	0.004
VKİ -İnsülin	0.475	0.119
İnsülin- ISI	-0.585	0.046
ISI- Leptin	-0.588	0.044

Tablo 4. Grup II korelasyon sonuçları**Table 4.** Correlation result in Group II

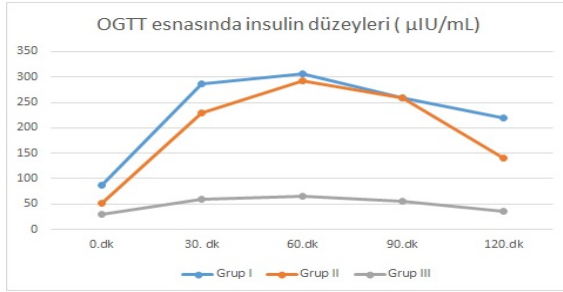
	r değeri	p değeri
VKİ-Leptin	0.650	0.001
VKİ -İnsülin	0.252	0.259
İnsülin- ISI	-0.808	0.000
ISI- Leptin	-0.567	0.047

Tablo 5. Grup III korelasyon sonuçları**Table 5.** Correlation results in Group III

	r değeri	p değeri
VKİ-Leptin	0.585	0.017
VKİ -İnsülin	0.653	0.008
İnsülin- ISI	-0.869	0.000
ISI- Leptin	-0.608	0.012



Şekil 1. OGTT esnasında glukoz değerleri (mg/dL)
Figure 1. Glucose (mg/dL) levels during OGTT



Şekil 2. OGTT esnasında insülin değerleri (µIU/mL)
Figure 2. Insulin (µIU/mL) levels during OGTT

TARTIŞMA

Leptin 16 kDa ağırlığında ob gen tarafından üretilen, gıda alımını azaltıp enerji harcamasını arttıran protein yapısında bir hormondur (23). Dolaşımdaki leptin seviyeleri ile vücut yağ içeriği arasında bir ilişki bulunmaktadır. Obezitede yüksek leptin düzeyine azalmış bir cevap olması leptin direncini düşündürmektedir (8, 15). Çalışmamızda obez gruplar (Grup I ve Grup II) ve normal premenopozal kadınlar (Grup III) ile VKİ'si normal olan kadınlardan elde ettiğimiz değerler karşılaştırıldığında bazal leptin seviyeleri ve VKİ'leri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,005$), ancak Grup I ve Grup II birlikte değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm gruplarda akut glukoz alımına cevap olarak plazma leptin düzeylerinde (0.dk. ve 120.dk) anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

M. Bougoulia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VKİ $37,4 \text{ kg/m}^2$ olan obez hasta grubu normal ağırlıktakilerle karşılaştırıldığında OGTT testi esnasında plazma glukoz,

insülin ve leptin seviyeleri ölçülmüş, 30.dk ve 60. dk.'da leptin seviyelerinin obez grupta anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir. Ancak 120. dk.'da leptin seviyesinin normale döndüğünü kontrol grubu ile farklı olmadığını bildirmiştir (24). Ancak bu çalışmanın ortalama glukozunun dakikalara göre dağılımı incelendiğinde obez hasta grubunun sonuçlarında Diabetes mellitus (DM) ya da bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmediğini görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise obez hastalar bozuk glukoz toleransı olanlar ve olmayanlar olarak ayrı gruplar da incelenmiştir. Ayrıca 30. ve 60. dk'da plazma leptin düzeylerini ölçmediğimiz için böyle bir yükselmeyi tespit edemedik. Benzer şekilde Larsen ve arkadaşlarının 50 obez 17 sağlıklı normal kilolu bireyde yaptıkları bir çalışmada 8 saatlik oral yağ tolerans testi (OFTT) boyunca 2 saate bir ve 2 saatlik OGTT esnasında saat başında leptin, adiponektin, insülin ve TG düzeylerini takip etmişler ve insülin direncine ek olarak, gecikmiş TG klerensine ve obez bireylerde dolaylı leptin direncini gözlemlenmişlerdir. Leptin düzeylerinin normal kilolu kontrol grubunda değişmediğini obez grupta ise belirgin şekilde düştüğünü göstermişlerdir (25). Bu çalışma leptinin, beyaz yağ dokusunda iyi anlaşılabilen düzenleyici bir mekanizmaya sahip olabileceğini işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda leptin seviyelerinde anlamlı değişimler görülmez iken obez gruplarda (Grup I ve Grup II) leptin seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde gıda alımının ve açlığın leptin üzerindeki etkilerini test etmek için G Boden ve arkadaşlarının 5 normal ağırlıktaki ($\text{VKİ} < 28 \text{ kg/m}^2$) ve 5 obez birey ($\text{VKİ} > 28 \text{ kg/m}^2$) üzerinde yaptığı çalışmada açlıkta serum leptin düzeylerinde anlamlı düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Ama başka bir çalışmada ise hastalar glukoz infuzyonu altında tutulduğunda leptin seviyelerinde azalmanın görülmemesi leptin salınımının düzenlenmesinde vücut yağ miktarı değişimlerinin dışında glukoz ve/veya insülinin plazma leptin düzeyini etkilediği gösterilmiştir (8). James R. ve arkadaşları tarafın-

dan rat adipoz dokusunda hücre kültürü düzeyinde yapılan bir çalışmada ise insülin, glukoz ve piruvatın leptin salınımını sentezini artırması suretiyle 120. dk. ve 240. dk.'da leptin düzeylerinde artışa neden olduğu göstermiştir. Bu bulguların yorumu ise leptin salınımının sekretuar bir granülden çok sentez yoluyla olduğu şeklindedir (26). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Toulis ve arkadaşlarının yaptığı 698 vakalık çalışmada (354 erkek, 344 kadın) OGTT'ye cevap olarak adiponektin, leptin düzeylerini cinsiyete göre bozulmuş glukoz toleransı olan ve glukoz toleransı normal olan şeklinde iki grupta değerlendirdiğinde erkeklerde leptin düzeylerinde anlamlı yükselme görülürken kadınlarda gruplar arasında (bozulmuş glukoz toleransı olan ve glukoz toleransı normal olan) anlamlı fark bulunmamıştır (27). Bir başka çalışmada ise normal kişilere uygulanan OGTT esnasında leptin konsantrasyonlarında değişiklik olmadığını göstermişlerdir (20). Bizim çalışmamızda da kadınlarda bu çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. P Imbeault ve arkadaşlarının obez ve normal kilolu bireyler ile yaptığı bir çalışmada ise yüksek yağ içerikli yemeğe cevap olarak leptin cevabındaki değişiklikleri incelemiştir. 12 obez, 12 normal ağırlıktaki kişilere verilen yemeğin ardından glukoz, insülin ve leptin seviyeleri 8 saat boyunca 2 saatte bir ölçülmüş ve plazma glukoz seviyeleri her iki grupta da benzer şekilde yükselirken insülin düzeyleri obezlerde anlamlı olarak ($p<0,001$) daha fazla artmıştır. Yüksek yağ içerikli yemeğe obezlerde düşük cevap alınırken normal bireylerde yüksek cevaplar alınmış olması obezlerde insüline bağlı bozulmuş leptin cevabını göstermektedir. Bu çalışmada insülin ile leptin arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir (21). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde obezlerde (Grup I ve Grup II'de) insülin salınımı yüksek bulunmuştur.

Bougoulia ve arkadaşlarının OGTT ile glukoz yüklemesi sonunda leptin artışının insülin ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (24). Oysa bir diğer çalışma adipositlerde leptin salınımının üzerinde insülinin önemli bir rol oynadığı

bulunmuştur (8). Çalışmamız insülin sensitivitesi azaldıkça leptin seviyelerinde anlamlı bir artış ve insülin direnci ile leptin seviyeleri arasında zıt bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişki insülin seviyelerinden bağımsız olmaktadır. İnsülin, leptin ve kan şekeri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Hroussalas ve arkadaşlarının 30 obez postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada 2 saat boyunca her 30dk.'da bir insülin ve kan şekeri düzeyine, her saat başında da leptin düzeylerine bakmışlar ve bizim çalışmamızdan farklı olarak leptin düzeylerinde anlamlı yükselme bulurken bizimkine benzer şekilde gruplar arasında insülin seviyelerinde anlamlı fark bulunmamışlardır (28).

Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki önceden beri bilinen bir gerçektir. 1988'de ilk kez Reaven tarafından Metabolik Sendrom X tanımlanmış ve insülin direnci, hiperlipidemi, hızlanmış atheroskleroz, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 DM ve hiperinsülinemi bu sendromun ilk bileşenleri olarak bilinmektedir (29). Bu sendromun içinde değerlendirilen obezitede vücut yağ içeriğindeki artmaya insülin sensitivitesindeki azalmanın eşlik ettiği bunun da normoglisemiye sağlamak için insülin sekresyonunda artışa neden olduğu bilinmektedir (3, 12). Obezitede gözlenen dislipidemi ve artmış vücut yağ içeriği değerlendirildiğinde çalışmamızda TG, VLDL kolesterol VKİ ve BKO gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi. Obez grup (Grup I ve Grup II) kendi içinde değerlendirildiğinde VKİ ve BKO anlamlı olarak farklı bulunurken lipid parametrelerinde anlamlı fark izlenmedi. Literatürde Moreira-Andrés ve arkadaşlarının aşırı kilolu ($VKİ=30.0-39.9\text{kg/m}^2$) kilolu ($VKİ=25-29.9\text{kg/m}^2$) ve normal kilolu gruplar ($VKİ=18.5-24.5\text{kg/m}^2$) ile yaptığı çalışmada benzer şekilde lipid parametrelerinden sadece TG düzeyi istatistiksel olarak farklı bulunmuşlardır (30). Kadın ve erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise artmış yağ dağılımının değerlendirildiği antropometrik ölçümler (BKO ve VKİ ile) ve lipid parametreleri (TG ve VLDL kolesterol) arasında güçlü pozitif bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir.

Aynı çalışmada LDL kolesterol düzeyi VKİ ile total kolesterol ise BKO ile güçlü korelasyon göstermiştir. HDL kolesterolün ise tüm antropometrik parametreler ile negatif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (31).

Leptin ve VKİ ilişkisi yanında visseral obezitede sıklıkla eşlik eden insülin direnci metabolik sendromda major risk faktörlerinden biridir. Visseral obezlerde hiperleptinemi olmasına rağmen leptinin visseral obeziteyi engellemediği gerçektir ve leptin ekspresyonunun insülin direncini arttırdığı görülmektedir (15). Leptin düzeyleri ile yağ dağılımının değerlendirildiği çalışmalarda açlık leptin seviyeleri ile VKİ'nin korele olduğu bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda Grup II de sadece VKİ ile leptin arasında anlamlı korelasyon bulunurken Grup I'de leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyon beraberinde ISI ile negatif korelasyonu olduğunu bulduk. Bu bulgular leptin seviyelerinin obezitenin derecesinden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Hrousalas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan şekeri, leptin, insülin, VKİ ve HOMA indeksi arasında glukoz toleransı bozuk olan ve olmayan obezlerde tüm korelasyonları anlamlı bulurken ilişki derecelerinin farklı olduğunu belirtmişlerdir (28). Yoshimasa T. ve arkadaşlarının normal kilolular ve bozulmuş glukoz toleransı olan obez hastalar ve Tip 2 DM'lu hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada leptin seviyelerinin vücut yağ dağılımı ile korele olduğunu ve diyabetin ağırlığı ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır (33). Çalışmamızda bulunan her üç grupta da

VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Arnavua ve arkadaşları tarafından leptinin adiposite düzenlenmesinin noröendokrin düzenlenmesi ve metabolik skalasına katkısını belirlemek için premenopozal dönemdeki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada VKİ ve vücut yağ miktarı arasında güçlü korelasyon bulunmuştur (32).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, OGTT esnasında sadece 0. Dk.'da ve 120. dk'da leptin düzeylerine bakılması 30.dk 60.dk ve 90.dk'lardaki leptin seviyelerine bakılmaması ve ayrıca obezlerde çoğunluğu serbest formda bulunan leptin düzeylerinin direk ölçülmemesi olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak obeziteye eşlik eden bozulmuş glukoz toleransının varlığı vücudun leptin seviyesinin düzenlenmesinde farklı etkilenmelere neden olabileceğini düşündürmektedir. Obezite ve onun neden olduğu riskli durumların önlenmesi amacıyla altta yatan genetik ve biyolojik obezite fenotiplerinin araştırılması, leptinin bu mekanizmalarda aldığı görevlerin ve düzenlenmesini etkileyebilecek parametrelerin belirlenmesi yeni çalışmalara yön verecektir.

Teşekkür

Sağlık Bakanlığı Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya bölümünde gerçekleştirilen bu çalışmada tez danışmanım ve Bölüm Şefimiz Sayın Uz. Dr. Yüksel Koca'ya Şef Yardımcımız Doç. Dr. Turan Turhan'a desteklerinden ve verdikleri önerilerden dolayı teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

KAYNAKLAR

1. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997;40(12):1371-1379.
2. Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1959; 145(2):336-352.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue (published correction appears in *Nature* 1995 Mar 30;374(6521):479). *Nature* 1994;372(6505):425-432.

4. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45(11):1455-1462.
5. Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest* 2016;126(12):4727-4734.
6. Levy JR, Stevens W. The effects of insulin, glucose, and pyruvate on the kinetics of leptin secretion. *Endocrinology* 2001;142(8):3558-3562.
7. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997;46(2):313-316.

8. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3419-3423.
9. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci* 2015;140:57-63.
10. González RR, Simón C, Caballero-Campo P, Norman R, Chardonens, D, Devoto, L et.al. Leptin and reproduction. *Hum Reprod Update* 2000;6(3):290-300.
11. World Health Organization. Obesity and overweight 2018, February (Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).
12. Assali AR, Ganor A, Beigel Y, Shafer Z, Hershovici T, Fainaru M. Insulin resistance in obesity: body-weight or energy balance?. *J Endocrinol* 2001; 171(2):293-298.
13. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Chanprasertyothin S, Ongphiphadhanakul B. Insulin and C-peptide levels, pancreatic beta cell function, and insulin resistance across glucose tolerance status in Thais. *J Clin Lab Anal* 2007;21(2):85-90.
14. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(5):353-359.
15. Cases JA, Barzilai N. The regulation of body fat distribution and the modulation of insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 4:S63-S66.
16. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet* 2016; 54(5): 565-572.
17. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000;130(12):3127S-3131S.
18. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB, Jr Haffner SM, Sholinsky P et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45(11):1547-1555.
19. Koch CE, Lowe C, Pretz D, Steger J, Williams LM, Tups A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J Neuroendocrinol.* 2014; 26(2):58-67.
20. Brunner GA, Fleck S, Wutte A, Sendlhofer G, Siebenhofer A, Pieber TR. Leptin secretion after oral glucose load and after mixed meal test in young, healthy subjects. 16th International Diabetes Federation Congress Abstract 1055, A268. *Diabetologia*(Suppl) 1997
21. Imbeault P, Doucet E, Mauriège P, St-Pierre S, Couillard C, Almérás Net al. Difference in leptin response to a high-fat meal between lean and obese men. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(4):359-365.
22. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22(9):1462-1470.
23. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136(5):461-464.
24. Bougoulia M, Tzotzas T, Efthymiou H, Koliakos G, Konstantinidis T, Triantos A et al. Leptin concentrations during oral glucose tolerance test (OGTT) in obese and normal weight women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(6):625-628.
25. Larsen MA, Isaksen VT, Paulssen EJ, Goll R, Florholmen JR. Postprandial leptin and adiponectin in response to sugar and fat in obese and normal weight individuals. *Endocrine* 2019;66(3):517-525.
26. Levy JR, Stevens W. The effects of insulin, glucose, and pyruvate on the kinetics of leptin secretion. *Endocrinology* 2001;142(8):3558-3562.
27. Toulis KA, Jiang CQ, Hemming K, Nirantharakumar K, Cheng KK, Lam TH et al. Discriminatory performance of adiponectin and leptin in the identification of impaired glucose tolerance: The Guangzhou Biobank Cohort Study - Cardiovascular Disease Subcohort. *PLoS One* 2018;13(11):e0206964.
28. Hrousalas G, Kassi E, Dalamaga M, Delimaris I, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A. Leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin in relation to OGTT in overweight/obese postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59(4):339-349.
29. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121-131.
30. Moreira-Andrés MN, del Cañizo-Gómez FJ, Losa MA, Ferrando P, Gómez de la Cámara A, Hawkins FG. Comparison of anthropometric parameters as predictors of serum lipids in premenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2004;27(4):340-347.
31. Hertelyova Z, Salaj R, Chmelarova A, Dombrovsky P, Dvorakova MC, Kruzliak P. The association between lipid parameters and obesity in university students. *J Endocrinol Invest* 2016;39(7):769-778.
32. Dua A, Hennes MI, Hoffmann RG, Maas DL, Krakower GR, Sonnenberg GE et al. Leptin: a significant indicator of total body fat but not of visceral fat and insulin insensitivity in African-American women. *Diabetes* 1996;45(11):1635-1637.
33. Tasaka Y, Yanagisawa K, Iwamoto Y. Human plasma leptin in obese subjects and diabetics. *Endocr J* 1997;44(5):671-676.