

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

115038

TIP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
KAN LEPTİN SEVİYELERİ İLE
BAZAL METABOLİZMA HIZI, İNSÜLİN VE
VÜCUT ADİPOZİTESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

115038

UZMANLIK TEZİ

DR. SEFA GÜLTÜRK

T.C. YATIRIM MENKUL DEĞERLER
BÜYÜK ORANLI YATIRIM MENKUL DEĞERLER
A.Ş.

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. SENA ERDAL

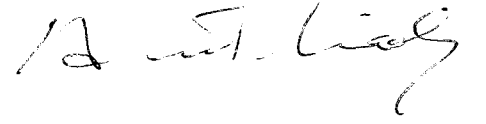
SİVAS - 2002

Bu çalışma jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Sena ERDAL



Üye: Prof. Dr. Ahmet ÜNAL



Üye: Doç. Dr. Ferhan CANDAN



Üye: Doç. Dr. Uğur Tarık TURAÇLAR



Üye: Doç. Dr. Serdar SOYDAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.

...../...../2002/

Prof. Dr. Yener GÜLTEKİN

DEKAN



İÇİNDEKİLER

sayf

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
II.1. DİABETES MELLİTUS.....	4
II.1.1. SINIFLANDIRMA.....	4
II.1.2. TANI.....	5
II.1.3. TİP 1 DİABETES MELLİTUS.....	6
II.1.4. TİP 2 DİABETES MELLİTUS.....	6
II.1.4.1. TİP 2 DM' UN PATOGENEZİ.....	7
II.1.4.2. TİP 2 DM' UN TEDAVİSİ	13
II.2. LEPTİN.....	15
II.2.1. LEPTİN DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	19
II.2.2 LEPTİN VE İNSÜLİN.....	22
II.2.3. LEPTİN UYGULAMASI İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR.....	25
II.3. BAZAL METABOLİZMA HIZI.....	26
II.3.1. LEPTİN VE BAZAL METABOLİZMA HIZI.....	27
II.4. BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS ANALİZİ.....	29
II.4.1. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ.....	29
II.4.2. VÜCUT YAĞ ORANI.....	30
II.4.3. VÜCUT YAĞ KİTLESİ.....	30

III. MATERYAL VE METOD.....	31
IV. BULGULAR.....	35
V. TARTIŞMA.....	46
VI. ÖZET.....	55
VII. SUMMARY.....	56
VIII. KAYNAKLAR.....	57
IX. ÖZGEÇMİŞ.....	68



TABLO ve ŐEKİLLER

sayfa

Tablo 1: Yağ dokusundan leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler	2
Tablo 2: Yaşa ve cinsiyete göre % yağ oranları	3
Tablo 3: Deney ve Kontrol gruplarındaki kadın ve erkek bireylerin araştırılan parametrelerinin ortalama değerleri ve standart hataları	3
Tablo 4: Tüm kadın ve erkek bireylerin leptin değerleri ile diğer parametreler arasındaki ikili korelasyon ve standart hatalar.....	3
Tablo 5: Grup 1(OAD ilaç kullanan)'deki kadın ve erkeklerin Ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve standart hataları.....	3
Tablo 6: Grup 2 (insülin kullanan)'deki kadın ve erkeklerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve standart hataları.....	4
Tablo 7: Grup 3 (kontrol)'deki kadın ve erkeklerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve standart hataları.....	4
Tablo 8: Gruplardaki kadınların ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılması ve standart hataları.....	4
Tablo 9: Gruplardaki erkeklerin ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılması ve standart hataları.....	4
Şekil 1: Leptin ve insülinin nöropeptid Y ve kortikotropin salgılatıcı hormon ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı uyarması.....	11
Şekil 2: Glukozun periferik organlardaki metabolizmasının leptin ve insülin ile düzenlenmesi.....	23

KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

OAD: Oral Antidiabetik

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HOMA-İR: HOMA Testi ile ölçülen insülin direnci

HOMA-β: HOMA Testi ile ölçülen β-hücre kapasitesi

İR: İnsülin Direnci

RİA: Radio İmmüno Assay

BMR: Bazal Metabolizma Hızı

BİA: Biyoelektriksel İmpedans Analizi



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesinin senatosunun 05.01.1984 tarihli toplantısında kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.



TEŐEKKÜR

Bu çalıőmamda bana yol gösteren danışman hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Baőkanı Sayın **Prof. Dr. Sena ERDAL'** a, emeklerini esirgemeyen **Doç. Dr. Uğur Tarık TURAÇLAR'a**, çalıőmam boyunca bana destek veren **Elif ARAS'a** ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teőekkürü bir borç bilirim.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); pankreasın insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülinin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır (82). Kronik hiperglisemi vücutta zamanla pek çok organda yetmezliğe neden olmaktadır. DM Amerika'da ölüm nedenleri arasında dördüncü, Avrupada 20 yaş üstü körlük nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. Ayrıca ekstremitte amputasyonlarının ve son dönem böbrek hastalıklarının yarısının, koroner kalp hastalıklarının üçte birinin sorumlusudur. Toplumumuzda da sık görülmesi ve ciddi komplikasyonlara yol açması nedeni ile önemli bir sağlık problemidir. Patogenezinde genetik faktörlerin yanısıra obezitenin artması, fiziksel aktivitenin azalması, aşırı beslenme sorumlu tutulmuş ise de hala tam olarak aydınlatılmış değildir (42, 66, 82).

Obezite ile tip 2 DM arasında belirgin bir ilişki vardır. Tip 2 DM hastalarının % 80'i obezdir ve belirgin obez hastaların % 40-60'ında diabet gelişmesi beklenmektedir. Amerika'da obezite ile ilgili komplikasyonlar için her yıl 68 milyar dolar, zayıflama programları için 30 milyar dolar harcadığı bildirilmiştir (71). Ancak obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı, yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diabete neden olduğu kesin olarak açıklanmış değildir. Örneğin: Pima Hintlilerde ciddi obeziteye (Vücut Kitle İndeksi; VKİ, ortalama 40 kg/m²) rağmen diabet bulunmamaktadır (84). Günümüzde daha çok

kabul edilen görüş; obezitenin insülinin karaciğer ve periferdeki etkisini bozarak insülin direnci (İR)'ne neden olmasıdır (82).

İlk kez 1994' de Zhang ve arkadaşları tarafından obezitenin tipik fenotipinden sorumlu obez gen klonu (*ob/ob*) bulunmuş ve bu genin ürünü olan leptin hormonunun vücuttaki yağ dokusundan salgılandığı gösterilmiştir (86). Leptin, primer olarak santral sinir sistemini etkileyerek vücudun enerji dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Dolaşımdaki leptinin en önemli belirleyicisi yağ kitesidir (13, 72). Leptinin etki mekanizması tam olarak anlaşıldığında obezitenin tedavisinde ve belki de DM'un fizyopatolojisinin açıklanmasında büyük ilerleme kaydedilmiş olacaktır.

Widjaja ve ark. yaptıkları çalışmada insülin tedavisi altındaki diabetik hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (79). Buna karşın insülin düzeyi normal olan tip 2 diabetli hastaların serum leptin seviyesinin diabetik olmayan kişilerden farklı olmadığı ve yağ oranları ile uyumlu olduğu saptanmıştır (53). Bu durumun insülinin doğrudan leptin sekresyonunu stimüle etmesine mi bağlı olduğu, yoksa diabetiklerdeki insülin direnci (İR) sonucu ortaya çıkan hiperinsülineminin leptin düzeylerini artırmasından mı kaynaklandığı tam olarak aydınlatılamamıştır.

Leptin, iştahı azaltarak enerji harcamasını artıran ve yağ dokusunun saldıgı tek afferent uyarıcı hormondur (67). Bu nedenle diabetik hastalarda leptin ile BMR arasında ne yönde bir ilişki olduğunun belirlenmesi faydalı bilgiler verebilecektir.

Tüm bu bilgilerin ışığı altında yaptığımız literatür taramasında; oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan tip 2 DM'lu hastalardaki kan leptin seviyeleri

ile bazal metabolizma hızı (BMR), insülin, vücut kitle indeksi ve yağ oranları arasındaki ilişkinin hepsini birden gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Bunun için araştırmamızda, tip 2 DM'lu hastalarda kan leptin seviyeleri ile belirtilen parametreler arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık, elde edeceğimiz bulguların DM'un fizyopatolojisinin açıklanmasına ve obez diabetlilerin tedavisine ışık tutabileceği kanısındayız.



II. GENEL BİLGİLER

II.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM); pankreasın insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülinin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır (82).

II.1.1. SINIFLANDIRMA

I. Tip 1 diabetes mellitus

A- İmmun kaynaklı

B- İdiyopatik

II. Tip 2 diabetes mellitus

A- Nonobez

B- Obez

III. Diğer spesifik tipler

A- β hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar

B- İnsülinin etkisinde genetik bozukluklar

C- Pankreasın ekzokrin hastalıkları

D- Endokrinopatiler

E- İlaç kullanımına bağlı

F- Enfeksiyonlar

G- İmmun diabetin bilinmeyen formları

H- Diabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

V. Bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek açlık glukozu

Pankreas β hücrelerinin yıkımı nedeniyle oluşan diabet; tip 1 DM, insülin sekresyonunda eksiklik veya insülin direnci nedeniyle oluşan diabet ise tip 2 DM olarak tanımlanır (21).

II.1.2. TANI

Diabetes mellitus tanısı öykü, fizik muayene ve çeşitli fizyolojik durumlardaki (12 saat açlık ve tokluk gibi) plazma glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konur. Bu konuda yapılan çalışmalarda yaşlılarda ve obez olmayanlarda beslenmeden sonra 2. saatteki glukoz düzeylerinin, buna karşılık orta yaş grubunda ve obez kişilerde ise açlık glukoz düzeylerinin tanı açısından daha değerli olduğu gösterilmiştir (82).

Amerikan Diabet Birliği (ADA), 1997 yılında mevcut DM tanı kriterlerinde bazı değişiklikler önermiştir. Buna göre aşağıdaki ölçümlerden birinin olması ile DM tanısı konmaktadır (21).

1. Diabetes mellitus semptomları (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile beraber açıklanamayan kilo kaybı) ve herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl veya daha yüksek bulunması,
2. Açlık plazma glukozunun iki kez 126 mg/dl veya üzerinde olması,
3. Oral glukoz tolerans testinin ikinci saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde bulunması (21).

II.1.3. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Pankreas β hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyeti, insülinin ciddi ve mutlak kaybına neden olmaktadır. Tip 1 DM'nin etiolojisinden genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (66, 82). Genetik eğilimli kişilerin çevresel olaylardan etkilenmesiyle hastalık tablosu ortaya çıkar (71).

Hastalık genellikle çocukluk ve adolesan yaşta ani ve ilerleyici bir şekilde başlamaktadır. Vakaların çoğunluğu tanı anında 30 yaşın altında bulunmaktadır. Otoimmün tipte (tip 1A) pankreas β hücresinin çeşitli komponentlerine karşı otoantikörler bulunmaktadır. Adacık hücresi antikörleri (ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleri, insülin antikörleri, tirozin fosfataz, karboksipeptidaz H (K-CPH) antikörleri gibi. Yeni tanı konmuş tip 1 diabetli hastalarda % 85 vakada kanda adacık hücre antijen ve antikörlerinin dolaştığı tespit edilmiştir (42, 82). Klinik semptomlar, sağlam β hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar (82).

II.1.4. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diabetes mellitus kompleks, multifaktöryel, bozuk insülin salınımı ve son organ duyarsızlığı ile karakterize bir hastalıktır (66). Ayrıca tip 2 Diabetes mellitusda hiperglisemi en önemli özellik olup, bunun yanında insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, pankreas β hücre disfonksiyonu ve artmış karaciğer glukoz atımı da görülmektedir (75).

Insülininden bağımsız DM (NİDDM) adı da verilen tip 2 DM'un genel

populasyondaki görölme sıklığı % 1-40 arasında değişiklik göstermekle beraber (Japonyada %1, Hindistan'da %40) ortalaması % 5 civarındadır (42, 84). Diabetli popölasyon arasında ise tip 2 DM görölme sıklığı % 80-90 arasında değişmektedir (42). Ülkemizde Türkiye Diabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜDEP)'na göre, 20-80 yaş grubundaki diabet sıklığı %7.2 olarak bulunmuştur (82).

Hastalık genellikle 40 yaşından sonra görölür ve aile öyküsü sıktır. Uzun süreli asemptomatik periyodu olması nedeniyle çoğu zaman geç teşhis edilir. Asemptomatik periyodu takiben tip 2 DM hastalarının yaklaşık % 50'sinde; poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı gibi klasik DM semptomları ile ortaya çıkar. Ancak uzun asemptomatik periyod süresince gelişen komplikasyonlar da (retinopati, nefropati, nöropati, aterosklerotik kalp hastalığı vs.) hastalığın başlangıcı ile beraber gözlenebilir. Bir çok hastaya ise tesadüfen bulunan hiperglisemi veya glukozüri ile tanı konur (42).

Diabetes mellitus'un sık görölmesi, ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle hastalığın asemptomatik safhada tanısının konması oldukça önemlidir. Bu nedenle, diabet gelişimi için artmış risk taşıyan kişilerin taranması gerekir.

II.1.4.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS'UN PATOGENEZİ

İnsüline bağımlı olmayan tip 2 diabetin patogenezi tip 1'e göre daha az bilinmektedir. Genetik faktörler tip 1'e göre çok daha önemlidir; eş ikizler arasındaki konkordans hızı % 90'dan fazladır. Patogenezinde otoimmün mekanizmalar rol almaz ve human lökosit antijen (HLA) geni ile bağlantılı değildir (66). Normal glukoz

düzeıı, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki iyi dengelenmiş dinamik ilişkiye bağlıdır. Ciddi İR durumlarında bile, normal bir pankreas β hücreleri insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülin miktarını salgılayabilir (17). Yani, tip 2 DM gelişimi için hem belli bir glukoz yüküne karşı bozuk bir insülin salınımı hem de periferik dokularda İR olması şarttır. Her iki bozukluk hiperglisemiye neden olur ancak hangi bozukluğın primer olduğu tartışmalıdır. Sonuçta tip 2 DM hastaların çoğunda nisbi ya da mutlak bir insülin eksikliği vardır ama bu tip 1'deki kadar ağır değildir. Pek çok bulgu tip 2 diabetin patogeneğinde insülin direncinin major bir faktör olduğunu göstermektedir (16, 58).

a- İnsülin Sekresyon Defekti: Diabetik kişilerde birinci ve bazen de ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. İlk bozulan 1. fazdır. Bu kişilerde bozulmuş olan insülin sekresyonu plazma glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olur. Postprandial hiperglisemi, β hücreleri için devamlı artan bir uyarı olduğundan salınan total insülin miktarı artar. Başlangıçta postprandial hiperinsülinemi açlık plazma glukoz konsantrasyonunu normale getirmek için yeterli olabilir. Ancak β hücrelerindeki defektin ilerleyici olması nedeniyle tablonun ağırlaşmasına, plazma insülin seviyesinin glukoz konsantrasyonunu normale getirmede yetersiz kalmasına ve açlık hiperglisemisi gelişmesine neden olur. Açlık hiperglisemisi, pankreasın insülin sekresyonu için gün boyu uyarılmasına ve sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişmesine neden olur. Açlık insülin konsantrasyonundaki artış, hedef dokulardaki insülin reseptör sayısının azalmasına ve intrasellüler olaylarda insülinin etkilerinin

bozulmasına neden olur. Bu durumda hepatik glukoz yapımı normaldir, çünkü açlık hiperinsülinemisi, karaciğerde glukoz yapımını engeller. Ancak kasta glukoz kullanımı önemli boyutlarda azalmıştır ve açlıkta artmış olan insülin düzeyi dokularda glukoz tutulumunu artırmaya yeterli değildir (42).

β hücre hasarının giderek arttığı durumlarda glukozu karşı plazma insülin yanıtı daha da bozulur. Erken faz ve geç faz insülin salınımı yetersiz duruma gelir. İnsülin yetersizliği açlık hiperglisemisinin ağırlaşmasına, hepatik glukoz yapımının artmasına, insülinin postreseptör bozuklukların daha da ağırlaşmasına neden olur. (17, 42).

b-İnsülin Direnci: İnsülin direnci ekzojen ve endojen insüline karşı biyolojik yanıtındaki bozukluk olarak tanımlanmıştır (2). Tip 2 DM hastalarında İR genel bir bulgudur (17). Hipergliseminin kontrolü, ketozun engellenmesi için normalde yaklaşık 50 ünite/gün insülin yeterli olurken tip 2 DM'de günde 200 ünite veya daha fazla insülin gereksinmesi bu hastalarda İR olduğunu gösterir. Bunun başlıca nedeni tip 2 DM'de şişmanlıktır (71). İR olan tip 2 DM'da insülin reseptörleri sayısında bir azalma vardır ve daha önemlisi insülinin post reseptör etkisi bozulmuştur (66).

İnsülin direnci reseptör öncesi (insülin veya anti-insülin antikoları), reseptörde (reseptör sayısında azalma veya insülin bağlanmasının azalması) veya reseptör sonrası (anormal sinyal yayılımı, özellikle reseptörde tirozin kinaz aktivasyonunda yetersizlik) mekanizmalara bağlı olarak görülür (71).

En sık insülin direnci nedeni obezitedir. Bu durumda reseptör sayısında

azalma izlenmekle birlikte asıl neden postreseptör düzeydedir. Burada tirozin kinaz aktive edilemez (71). Günümüzde daha çok kabul edilen görüş obezitenin, tip 2 DM'da mevcut olan hepatik insülin direncini artırdığıdır. Obezlerde kilo kaybı en azından kısa vadede insülin direncini azaltarak, β hücrelerindeki stresi azaltır ve böylece diabet gelişim riskinin azalmasına neden olur (7, 83).

Tip 2 DM “obez” ve “non-obez” olarak 2 alt gruba ayrılır. Obezlerde glukoz intoleransı ve insülinin etkisine doku direnci daha önemli rol oynarken, obez olmayanlarda insülin sekresyonundaki bozukluk daha önemlidir (82, 83).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar İR'nin bozulmuş glukoz toleransı geliştirdiğini ve bu glukoz tolerans bozukluğunda tip 2 DM'un öncüsü olduğunu göstermiştir (84).

İnsülin; karaciğerden kana glukoz verilmesini inhibe edip iskelet kasında ve barsaklarda glukoz kullanımını uyararak kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip 2 DM'lu kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur (16, 58). İnsülin direnci nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak azalır ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak insülin direncinin giderek ağırlaşmasıyla gelişen hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutamaz ve açlık hiperglisemisi oluşur. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi β hücre sekresyonunu daha da uyarır ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (down regülasyon) ve postreseptör olaylar da

insülinin etkilerini bozarak insülin direncini daha da artırır. Sonuç olarak bu durum bazı hastalarda daha çok insülin salgılanması için β hücresinin devamlı uyarılmasına ve β hücre yetmezliğine neden olur. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz-taşıyıcı sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Buna ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar (17).

Tüm bunlar tip 2 DM'teki insülin direncinin temeli ise de genetik faktörler, obezite, fizik aktivite azlığı gibi edinsel faktörler de insülin etkisinin bozulmasına katkıda bulunur (42).

Sonuç olarak; tip 2 DM patogenezinde insülin yetmezliği ve İR iki önemli defektir (16). Herhangi biri primer olarak hiperglisemiyi başlatabilir. Klinik ve epidemiyolojik veriler diabete giden patolojik olayları en sık olarak İR'nin başlattığı yönündedir ve bu olay aile hikayesi pozitif olan kişilerde daha büyük risk oluşturmaktadır (84).

c- İnsülin Direncinin Ölçüm Yöntemleri: İnsülin direncini saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli yöntemlerle ölçülen İR için farklı değerler kullanılsa da, ne yazık ki İR'ni tanımlayan, kabul edilmiş ve klinik kullanıma yararlı sayısal bir değer bulunamamıştır (2).

Periferik İR'ni saptamak için, öglisemik insülin klemp tekniği "altın standart"

metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olup, bu metodun kullanımı araştırma laboratuvarları ile sınırlı kalmaktadır (2). Bu nedenle İR'ni saptamak için klinik uygulaması daha kolay olabilecek yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Ortaya konulan modellerden HOMA, CIGMA ve plazma insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir (2, 37, 51, 60). Klinik açıdan bakıldığında, bu yöntemler içerisinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu düşünülmektedir. Ancak normal ve İR olan kişiler arasında plazma insülin düzeyi açısından ciddi benzerliklerin olması nedeni ile açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (2).

Matthews ve ark. tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem İR'ni hem de β hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir (51). Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak İR ve β hücre fonksiyonu saptanır. Geniş popülasyonlara uygulanabilir bir yöntemdir (30, 32). HOMA testi ile ölçülen İR'nin (HOMA-IR), öğlisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen İR ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. β hücre fonksiyonu ölçümlerinin (HOMA- β) de hiperglisemik klemp tekniği ve intravenöz glukoz tolerans testi ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (51).

II.1.4.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

Tedavide başlıca diyet ve medikal yol kullanılır. Diabetes mellituslu bir hastanın tedavisinde amaç iyi bir glisemik kontroldür. Bu durum diabet eğitimi, ideal vücut ağırlığının sağlanması, fiziksel aktivitenin artırılması, ilaç tedavisi ve varsa hipertansiyon ve dislipidemi gibi komplikasyonların tedavi edilmesiyle sağlanabilir.

a- Diyet Tedavisi: Obez diabetik hastaların pek çoğunda, özellikle de hastalığın erken döneminde, kilo kaybı ile bozuk glukoz tolerans değeri düzelebilir (66).

Yaklaşık %10'luk bir kilo kaybı tip 2 DM'lu obez hastalardaki glukoz kontrolünü düzeltir, yüksek olan kan basıncını düşürür ve kolesterol seviyesini de azaltır (26).

Obez tip 2 DM'lu hastalardaki kilo kaybının insülin uyarısına karşı β hücre duyarlılığını artırdığı, postreseptör İR'ni düzelttiği ve hepatik glukoz yapımını azaltarak kan glukoz seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (22, 35).

b-Medikal Tedaviler: Tip 2 DM'un ilaç tedavisi; süfonilüre ve biguanid grubu ilaçlar, β glukosidaz inhibitörleri, insülin sensitivitesini artıran ilaçlar ve insülini içermektedir. Bu ilaçlar tek başlarına veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir (16).

Sülfonilüre Grubu İlaçlar: Sülfonilüreler membrandaki ATP bağımlı K^+ kanalların kapanmasına etki eden β hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerle etkileşirler. K^+ kanallarının kapanmasıyla hücre membranı depolarize olur. Oluşan depolarizasyon Ca^{++} un β hücresine girmesine neden olur ve bu da insülin içeren sekretuar granüllerin salınımını tetikler (87). Sülfonilürelerin periferik dokular üzerine de önemli etkileri olduğu belirtilmekteyse de bu konudaki tartışmalar devam

etmektedir (42, 87). Sülfonilüreler ile tedavi edilen hastalarda zamanla β hücre fonksiyonunda iyileşme ve İR'nda azalma gözlenir (87). Açlık plazma insülin konsantrasyonlarında artışa yol açarlar ve bu nedenle sık olarak kilo artışına neden olurlar (16, 87).

Biguanid Grubu ilaçlar (Metformin): Metformin tip 2 DM'iu hastalarda insülin duyarlılığını artıran ve böylece İR'ni azaltan antihiperlipidemik bir ilaçtır. Sülfonilüre ile tedavinin yalnız başına yetersiz olduğu durumda başlangıç veya ilave ilaç olarak metformin tedavisine geçilir. Primer etki mekanizması hepatik glukoz yapımını baskılamak ve periferik glukoz tutulumunu artırmaktır. Glukozun barsaklardan emilimini azaltması, yağ asidi oksidasyonunu azaltması gibi diğer etkileri de vardır. Tedavi sırasında hipoglisemi riski sülfonilüre tedavisinden çok daha azdır (4).

İnsülin: Tip 1 diabetes mellituslu hastaların tümünde ve bazı tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kullanılmaktadır. Günümüzde insülin preparatları sentetik yollardan E.coli ve çeşitli mantar kültürlerinde rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmektedir (42).

II.2. LEPTİN

Adipoz dokunun sadece lipidlerin depo edildiği yer olmadığı, aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği fikri ilk kez 1953 yılında lipostatik teori ile ortaya atılmıştır (76). Bundan 20 yıl sonra, normal ve genetik olarak obez fareler kullanarak yapılan hayvan deneylerinde; bu teoriyi destekleyen sonuçlar elde edilmiş ve bilinmeyen bir faktörün *ob/ob* genotipli farede az bulunduğu, *db/db* genotipli farede ise yüksek oranda bulunduğu düşünülmüştür (69, 76).

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından obezitenin tipik fenotipinden sorumlu obez gen klonu (*ob/ob*) bulunduğu bildirilmiştir (86). İnsan *ob* gen kromozomu 7q31'dedir ve yapısı sitokinlere benzeyen 167 amino asit içeren, 16 kilodalton ağırlığında bir protein olan leptin (*leptos*: zayıf) hormonunu sentezler (76, 85). *Ob* gen defekti olan *ob/ob* tipi farelerde, leptinin yeterince üretilmemesi nedeniyle yağ depolanması fazladır. *Db/db* tipi farelerde ise hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinden birindeki defektten dolayı leptinin etkisine karşı bir direnç geliştiği ve bu nedenle leptin seviyesinin bu farelerde yüksek olduğu, bundan dolayı kilo kaybının görülmediği anlaşılmıştır (11, 27).

Hipotalamusdaki merkezler metabolik hızı, iştahı ve fiziksel aktiviteyi değiştirerek vücut ağırlığını düzenler. Leptin hormonu hipotalamusa vücut yağ doku kitlesi hakkında bilgi veren önemli bir afferent uyarandır (65). Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler (80). Leptin enerji dengesini düzenleyerek vücut ağırlığını kontrol eder (59). Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır (65).

Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur. Sekresyonunun pulsatil ve diurnal bir ritmi olduğu gösterilmiştir (77). Dolaşımdaki en yüksek düzeylere gece saat 00:00-04:00'da ulaşılır (55).

Leptin dolaşımında hem serbest hem de leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Serbest/total leptin oranı açlık ve tokluk gibi fizyolojik durumlardan bağımsızdır. Fakat bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasında muhtemelen dinamik bir denge vardır ve bu durum metabolik olaylardan etkilenebilir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının bağlı, obezlerde ise serbest formda bulunduğu bildirilmiştir (73).

Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre VKİ ile uyumludur (48). Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak %30 daha fazladır (9, 85). Ancak obezlerde serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir (20). Diğer bir olasılık da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir (19, 67).

Serum leptin seviyesi yağ kitlesinin artmasıyla artar. Leptin üretimi subkutan yağ deposunda, visseral yağ dokusundan daha fazladır (33).

Leptinin İnsan ve Memelilerdeki Fonksiyonları:

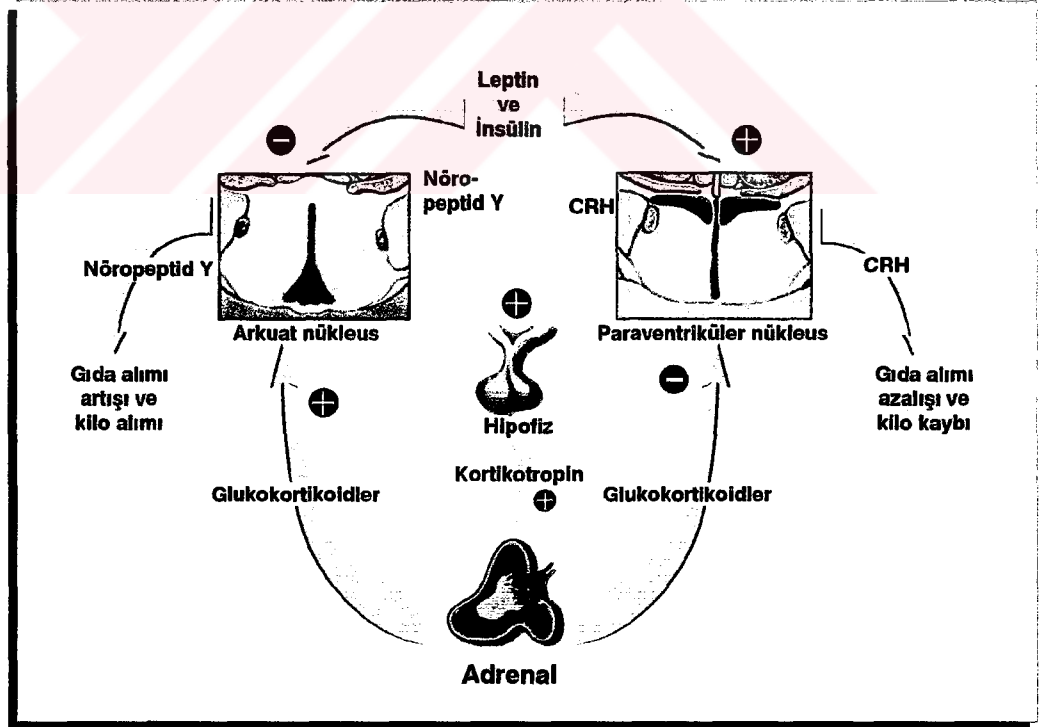
1. Beslenme davranışının düzenlenmesi
2. Metabolizma hızının ayarlanması
3. Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi
4. Anjiyogenezin uyarılması
5. Termoregülasyon
6. Büyüme ve gelişmeye etki (19).

Metabolik etkilerinden çoğunu santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki spesifik reseptörlerle etkileşerek meydana getirir (3, 43). Leptin reseptörü, tip 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir, ancak gp 130 leptin sinyal mekanizmasında rol almaz (27).

Leptin yağ dokusundaki enerji deposu durumunu bildirerek bir adipostat görevi görür ve böylece iştah, metabolizma ve beslenmede uygun değişiklikler oluşturur. Bu fonksiyonunu leptin reseptörleri aracılığı ile düzenler (19, 20). Leptin reseptörleri hipotalamusun dışında serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki, bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (23, 74). Ayrıca yağ dokusu, kalp ve testiste de reseptörler tesbit edilmiştir (12).

Hipotalamusta en az bir gen tarafından kodlanarak leptin bağlanması ve JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and transcription) yolunun aktivasyonu ile regüle edilen hormon nöropeptid Y (NPY)'dir (12, 34, 76). NPY enjeksiyonu ile oluşan hiperfajik etki leptin kullanımı ile azalmaktadır (80). Leptin hipotalamik

reseptörleri üzerinden gıda alımının en güçlü uyarıcısı olan NPY'nin salınımını inhibe eder. Böylece iştahın azalmasına, sempatik sinir sisteminin aktive olmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur (69). Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromediatör olan melanosit uyarıcı hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahın azalması yönünde etki gösterir (36). Leptin ve insülin arkuat nükleus'tan salgılanan çok kuvvetli bir iştah uyarıcısı olan NPY'yi baskılayarak gıda alımına engel olur. Aynı zamanda paraventriküler nükleus'tan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olur (Şekil 1).



Şekil 1: *Leptin ve insülinin nöropeptid Y ve kortikotropin salgılatıcı hormon ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı uyarması (69)*

II.2.1. Dolaşımdaki leptin düzeyini etkileyen faktörler

İnsanlarda dolaşımdaki leptinin vücut yağ kitlesi ile ters ilişkisi olduğu bulunmuştur. Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcanmasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Bunun aşırı obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde bir duyarsızlığa bağlı olduğuna inanılmaktadır (13, 72). Obez kadın ve erkeklerde yapılan bir çalışmada leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Ancak normal kilolularda bu ilişki gösterilememiştir (15, 48, 68).

24 saatlik açlık leptin düzeyini %30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini %50 artırır (77).

Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri cinsiyettir. Normal kilolu kadınlarda serum leptin seviyesinin yine normal kilolu erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (13). Kadınlarda leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi VKİ gibi görünürken, erkeklerde en önemli belirleyici bel çevresidir (68). Konuyla ilgili çalışmalarda vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Seks steroidleri ve androjenlerin de leptin seviyelerini etkileyebileceği öne sürülmüşse de buradaki asıl mekanizma açık değildir (40).

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler.

Considine ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada %10 oranında kilo kaybının

leptin seviyesinde %53 azalmaya neden olduğu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık olarak %70'ine ulaştığı bulunmuştur (13). Kilo kaybı leptin düzeylerinde azalmaya, kilo alımı ise leptin düzeylerinde artışa yol açar. Mantzoros ve arkadaşlarının anoreksia nervozalı hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, plazma ve BOS leptin düzeyleri çok düşük olarak tespit edilirken, tedavi sonrası vücut ağırlığı henüz yeterli seviyeye gelmeden de plazma ve BOS leptin düzeylerindeki yükselişin normal düzeye geldiği bildirilmiştir (48).

Açlık ve gıda alımı bir gün içerisinde leptin seviyesini hızla değiştirebilir, bunda insülinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (6). Diyete başlayan kişilerde kilo kaybedilmesiyle azalan leptin hormonuna bağlı olarak artan iştah zaman içerisinde diyeti bırakmaya neden olabilir. Bu esnada ekzojen leptin uygulaması yararlı olabilir (20).

Sağlıklı kişilerde leptin regülasyonu primer olarak yağ dokusundaki yapımına bağlı olsa da, dolaşımdan uzaklaştırılmasında böbrek klirensi primer belirleyicidir (14). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, böbrek leptin klirensindeki bir bozukluğun leptin seviyesini yükselttiğini ve bu yüksekliğin böbrek bozukluğu ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir (54). Bu yüzden, kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki iştahsızlığın nedeni bu hastalardaki yüksek leptin seviyesi olabilir (14).

Giannini ve arkadaşları kronik hepatitli hastalarda serum leptin seviyesinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Ancak kronik

hepatit C'li hastalarda steatoz derecesinin serum leptin seviyesine bağlı olmadığı ve fibrozisin de leptin seviyesi ile etkilenmediği gösterilmiştir. Karaciğer harabiyetinin ilerlemesi ile serum leptin seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (25).

Tablo 1'de yağ dokusundaki leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler gösterilmektedir.

Tablo 1: Yağ dokusundan leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler (6, 19)

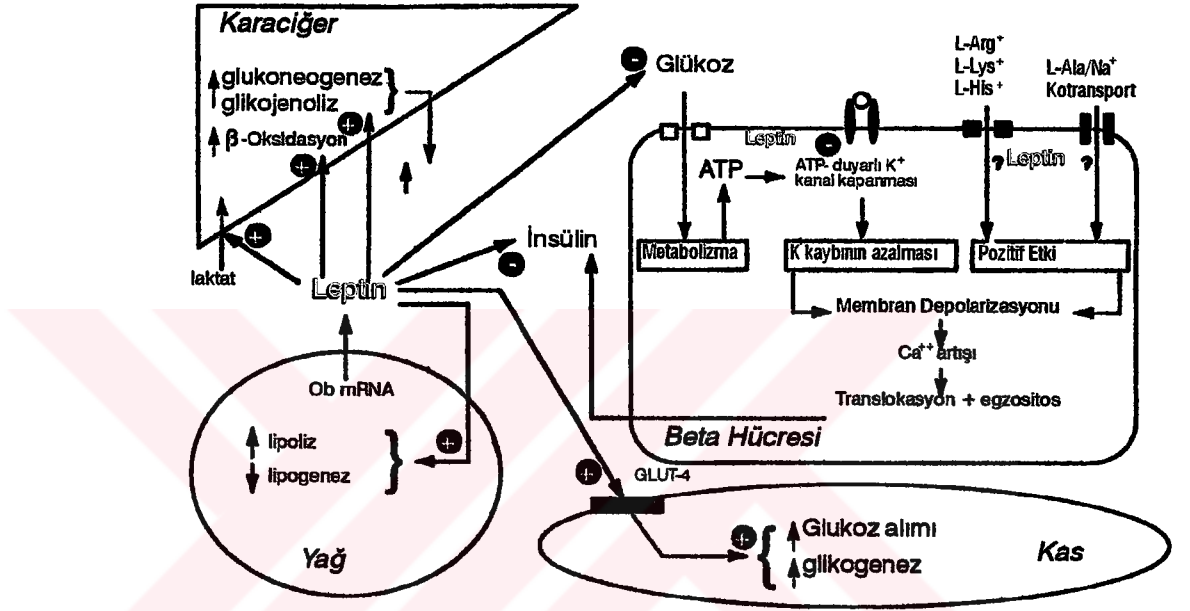
Artıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
İnsülin	Katekolaminler
Glukokortikoidler	Androjenler
Endotoksin, TNF α , İL-1	Soğuğa maruziyet
Böbrek fonksiyon bozukluğu	cAMP
Kısa dönem Somatotropin	Uzun dönem Somatotropin
Ateş	Noradrenalin

Mantzoros ve arkadaşlarının bir çalışmasında VKİ benzer olan tip 2 DM'lu kadınlardaki TNF- α ve leptin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda aktive olmuş TNF- α sisteminin dolaşımdaki leptin seviyesini etkileyerek bazı fizyolojik mekanizmalarda önemli değişiklikler yapabileceği düşünölmektedir (49).

II.2.2. Leptin ve İnsülin

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülinidir. İnsülin ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir (44). Leptinin insülin ile ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemi durumlarında ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin ekspresyonuna pozitif etkisi gözlenmiş olsa da insanlarda durum aynı değildir. Yapılan bir çok çalışmada ne postprandial fizyolojik hiperinsülineminin ne de kısa süreli (5 saatten kısa) hiperinsülineminin plazma leptin sekresyonunu artırdığı gösterilememiştir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (15, 38). Zayıf farelere insülin verilmesi leptin düzeyini akut olarak yükseltirken, obez Zucker (*fa/fa*) farelerde böyle bir yükselme görülmemektedir. Genetik obez Zucker (*fa/fa*) farelerde leptin geninde bir mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle leptin direnci sonucunda *ob* gen transkripsiyonunda ve dolayısıyla serum leptin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. *Fa/fa* farelerde hiperinsülinemi nedeni ile maksimum insülin uyarısı olduğu için dışardan insülin verilmesi ile leptin sekresyonunda bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir (62). Tip 2 DM'li hastalarda insülin verilmesinden sonra insülinin 4 saate kadar bir etkisinin olmadığı, 6 ile 8.5 saat sonra ise serum leptin seviyesinin yaklaşık 1.5 kat arttığı bulunmuştur (46). Bu nedenle insanlarda insülinin leptin üretimini akut (5 saate kadar) olarak uyarmadığı uzun sürelerde (24, 72, 96 saat) ise uyardığı, bunun da muhtemelen hiperinsülineminin yağ dokusundaki trofik etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (41, 45).

Leptinin kas dokusu başta olmak üzere vücuttaki glukoz kullanımını nasıl artırdığına ilişkin fizyolojik mekanizma Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Glukozun periferik organlardaki metabolizmasının leptin ve insülin ile düzenlenmesi (24).

Mantzoros ve arkadaşları ile McGregor ve arkadaşlarının yaptıkları benzer çalışmalarda tip 2 DM hastalarındaki plazma leptin düzeylerinin diabetik olmayan ve aynı VKİ’ne sahip kişilerden farklı olmadığı, leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır (49, 53). Ayrıca insülin ve oral antidiabetik tedavi alanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmediği de bildirilmiştir. Anormal vücut kilosunda leptin seviyesindeki yüksekliğin nedeni, leptin reseptöründeki olası bir defekt veya blokaj ile açıklanmaya çalışılmıştır (53, 81). Tip 2 DM hastalardaki plazma leptin düzeyi VKİ’ne bağlı iken, yaş ve etnik özelliklerden bağımsız olduğu

bilinmektedir. Benzer VKİ'ne sahip olan tip 2 DM'lu kadınlardaki leptin seviyesi erkeklere göre yaklaşık iki katı yüksek bulunmuştur (79).

İnsülin tedavisi altındaki bazı diabetik hastalarda leptin düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesine mi bağlı olduğu yoksa İR'nin hem insülin, hem de leptin düzeylerini mi artırdığı bilinmemektedir (79). Ancak karakteristik olarak İR olan polikistik over sendromlu hastalarda periferik insülin duyarlılığını artıran troglitazon tedavisi ile İR'nin düzelmesine cevap olarak insülin değerlerinde düşme gözlemlendiği, fakat leptin düzeylerinde düşme olmadığı da bildirilmektedir. Bu durum insanlarda İR'inde görülen hiperinsülineminin leptin düzeylerini etkilemediğini düşündürmektedir. Bunun nedeninin de kan leptin seviyesini ayarlayan yağ dokusundaki insülin direnci olabileceği düşünülmektedir (47).

Leptinin de insülin sekresyonuna etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Leptinin β hücrelerinde ATP duyarlı K^+ kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Böylece, β hücreleri insülin salınımı için depolarize olamadan hiperpolarize olurlar (34). Birçok çalışmada elde edilen veriler leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir, bu durum leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif feedback oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu etki doza bağımlı gibi görünmektedir (75, 78). Leptin normal kemirgen pankreas β hücrelerinden insülin sentezini % 20 azaltır. Ayrıca proinsülin gen ekspresyonunu da azaltır. Bunu glikoprotein (GLP-1)'in uyardığı proinsülin mRNA düzeylerini antagonize ederek yapar. GLP-1 normalde leptinin insülin

sentezine olan inhibisyonunu önler (72).

Leptin reseptörlerindeki bir defekt sonucu adipoinsülinler döngüsü bozulmuş aşırı obez kişilerde kronik hiperinsülineminin gelişmesi obezitenin diabetes mellitus patogenezindeki rolüne katkı yapabilir (72). Böylece yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyarabilirken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarır (75).

II.2.3. Leptin Uygulaması İle İlgili Çalışmalar

Yapılan çalışmalarda ratlara ve kemirgenlere leptin uygulaması kilo kaybına neden olmuştur (53, 65). Leptin uygulanan *ob/ob* farelerdeki kilo kaybı az beslenmiş farelerdeki kilo kaybından daha fazladır (%45'e karşın %17). Leptinin zayıf kemiriciler üzerindeki etkisi ise uygulama metoduna ve doza bağımlı gibi görünmektedir (8).

İnsanlarda leptin'in günlük 0.01-0.30 mg/kg subkutan uygulamasının güvenilir olduğu, tek yan etki olarak lokal eritem görüldüğü, hafif bir diyetle ek olarak bir aylık tedavi ile kilo kaybının yaklaşık 1 kg olduğu, altı aylık tedavi sonunda ise kilo kaybının yaklaşık 5,4 kg olduğu bildirilmiştir (50).

Obez kişilerde leptin tedavisinin iyi sonuçlar vereceği beklenmekle birlikte, etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunun gösterilmesi şarttır. Bir çok obez kişide leptin rezistansını düşündürecek şekilde yüksek endojen leptin seviyesi bulunur. Endojen leptine direnç bulunan bireylerin dışardan verilecek leptin için de direnç oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir.

II.3. BAZAL METABOLİZMA HIZI

Bazal metabolizma hızı: Tam istirahat halinde ve 26-30 °C sıcaklıkta harcanan enerji miktarına bazal metabolizma hızı denir. BMR yaşa, boya, vücut ağırlığına, cinsiyete göre değişir. Bazal metabolizma hızının % 60'nı beyin, karaciğer, kalp ve gastrointestinal sistemin metabolik faaliyetleri oluşturmaktadır. Gebelik, emzirme, ateş, soğuk iklim, tiroksin hormonu, bazı adrenerjik ilaçlar bazal metabolizmayı hızlandırır. Uzun süreli açlık ve şişmanlık bazal metabolizma hızını düşürür (52, 63).

Vücut metabolizma hızı spesifik bir ayar noktası (set-point) çevresinde tutulmaya çalışılmaktadır. Bu ayar noktası sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Obez kişilerle normal ağırlıklı kişiler kıyaslandığı zaman kas sempatik sistem aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur (71).

BMR erkeklerde kadınlardan % 5-10 oranında daha yüksektir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla yağ dokusu bulunmaktadır. Yağ dokusu, kas dokusundan metabolik olarak daha az aktiftir. Vücut kompozisyonu değiştikçe özellikle yağsız vücut dokusu (fat free mass; FFM) azaldıkça yada vücut yağ oranı arttıkça her dekatta BMR % 2-3 oranında azalır. Ayrıca vücut kompozisyonundaki cinsiyet farklılığı BMR'deki önemli değişiklikleri açıklar. Örneğin; 20 ile 40 yaşlarında bir erkekte BMR 38 kcal .m⁻².h⁻¹ iken buna karşılık kadında 35 kcal .m⁻².h⁻¹ dir (39).

Enerji tüketimi sedanter ve sağlıklı bir kişi için günde yaklaşık 1800 kcal olup total dağılımı aşağıdaki gibidir.

- 1- Bazal metabolik hız (Dinlenim metabolik hızı: bazal seviye, uyku esnasında ve uyandırma için harcanan enerjinin toplamıdır) % 60-70.
- 2-Yiyeceklerin sindirilmesi ile oluşan termojenik etkiler %15-30.
- 3-Fiziksel aktivite ve toparlanma için gerekli enerji miktarı %10 (39, 64).

Gerçekten de gıda alınımı aşırı azaltılır ise enerji tüketimi de azalmaktadır. Bu vücudun kendini açlığa karşı koruma mekanizmasını oluşturur (71).

II.3.1. Leptin ve Bazal metabolizma hızı

Leptin, iştahı azaltarak enerji harcamasını artıran ve yağ dokusunun saldığı tek afferent uyarıcı hormondur (67).

Yapılan araştırmalarda leptinin enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar molekül olduğu ve bu etkiyi perifer uyarıcı olarak meydana getirdiği gösterilmiştir (64, 80).

Anoreksia Nevroza'lı hastalarda kontrollere göre, BMR %21 ve plazma leptin düzeyleri %76 baskılanmaktadır ve bu durum vücut kompozisyon değişiklikleri ile açıklanamamıştır. Leptin ve BMR arasındaki ilişki, kronik enerji yetmezliğine maruziyet durumunda enerjinin idareli kullanılmasında rol aldığı şeklindedir. Rehabilitasyon edilen anoreksia nevroza'lı hastalarda, BMR'nin kontrollerden çok farklı olmadığı, leptin konsantrasyonlarının da artarak normale yakın düzeye geldiği görülmüştür. Böylece leptinin BMR üzerindeki etkisinin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (64).

Leptin ile günlük enerji alımı arasında zıt ilişki vardır. Vücut adipositesi, enerji dengesi ve insülin direncinin serum leptin konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol aldığı da gösterilmiştir (68).

Leptin diyet indüklemeli termogenezisin düşük olduğu durumlarda oksijen tüketimini artırmıştır. 230 pmol NPY ile birlikte 60 pmol leptinin intraseroventriküler (İCV) enjeksiyonu *ob/ob* farelerde NPY'nin uyardığı beslenmeyi azaltmıştır. Leptin yiyecek alımı ve metabolik hızın kontrolünü merkezi sinir sistemi içinde hızlı-başlangıçlı-hareket ile yapar (57).

Intraseroventriküler olarak uygulanan leptin 17 günün üzerindeki yavru farelerde oksijen tüketimini artırmıştır. Yavrular, leptin aracılı metabolik hızı artırma yeteneği kazanır ve böylece yuvadan ayrılmaları ile birlikte leptine cevap olarak vücut ısılarını devam ettirirler ancak yiyecek alımları baskılanmaz. Leptinin yiyecek alımını baskılaması ve metabolik hızı artırmaya yönelik etkileri eş zamanlı değildir. Neonatal fareler üzerindeki çalışmalar, leptinin metabolik hızı artırma yeteneğini hayatın erken döneminde kazandığını ve bu etkinin anorektik etkisinden (28 günlüklerde) bağımsız olduğunu göstermiştir (56).

Diğer bir çalışmada dışardan leptin uygulaması ile *ob/ob* farelerdeki O₂ tüketimi (VO₂) artmış ama kontrol grubundaki farelerde artış olmamıştır. Bununla birlikte deney grubunda gözlenen kilo kaybı VO₂'deki artış gözönüne alındığında *ob/ob* farelerdeki leptin yetmezliğinin metabolik hızın azalmasına neden olduğu kanısına varılmıştır. Sonuçta leptin yetmezliği olan farelerin yağı, bir yakıt kaynağı olarak etkili bir şekilde kullanamadığı gösterilmiştir (8).

II.4. BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS ANALİZİ

Biyoelektriksel impedans (BİA) analizi 1960'lı yıllarda geliştirilen ve vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçüm tekniğidir. Dokuların, elektrolit içerikleri nedeni ile elektrik akımı için majör bir iletken olduğu uzun zamandır bilinmektedir. BİA'da esas alınan nokta dokuların elektriksel akıma olan dirençleridir (5, 61).

BİA, anterior elektrottan çıkan 1 miliamperden daha az şiddetteki akımın vücut dokularından geçerek posterior elektrotta ölçümü ile gerçekleşir. Direnç ölçümü yolu ile; total vücut suyu, yağsız vücut ağırlığı ve yağ dokusu ölçülür. Ölçüm için boy, cinsiyet ve yaş bilgilerinin cihaza önceden yazılması gerekmektedir. Denekler ne hipohidrate ne de hiperhidrate olmalıdır. Özellikle vücutta suyun arttığı durumlarda impedans azalır ve yağ oranları daha düşük ölçülür. Ortamın sıcaklığı yağ oranlarındaki ölçümleri etkiler ve yağ oranları düşük çıkar. Çünkü sıcak ortamda elektriksel akıma karşı direnç azalır. Bu nedenle ölçümler oda sıcaklığında yapılmalıdır (18, 52).

Bacaktan bacağı olarak adlandırılan BİA ölçümü son yıllarda geliştirilmiş bir metottur. Ölçümde 50 KHz'lik basit frekans kullanılır. Bu sistemde ayakların konduğu çelik plakaya yerleştirilmiş olan 4 elektrot aracılığı ile kişinin vücut kompozisyon değerleri dijital ekrana yansır (63).

II.4.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Günümüzde obesitenin belirlenmesi ve takibinde en sık kullanılan önemli bir indekstir. Aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\text{VKİ} = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

VKİ'nin normal değerleri 20-24.9 kg/m² dir. 25-29.9 kg/m² fazla kilolu (overweight), 30-39.9 kg/m² obez ve 40 kg/m² üzeri ise aşırı obez olarak kabul edilmektedir (42).

II.4.2. Vücut Yağ Oranı (% Yağ)

Vücutta bulunan depo yağların sağlıklı bir insanda belli oranlarda olması gerekir. Aksi halde zayıflık ya da şişmanlık söz konusudur. Vücut yağ oranlarının normal değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Yaşa ve cinsiyete göre % yağ oranları (52)

Cinsiyet	Yaş	Normal değerler
Erkek	0-40	< % 15
Erkek	41-99	< % 25
Kadın	0-40	< % 23
Kadın	41-99	< % 30

II.4.3. Vücut Yağ Kütlesi

Vücut yağ kütlesinin belirlenmesinde günümüzde en popüler metod BIA yöntemidir. Vücut yağ ağırlığı yaşa, cinsiyete ve aktiviteye göre değişir. Erişkin erkekte 70 kg'lık ağırlığın 10.3 kg'ı yağ kütlesi iken erişkin kadında 56.3 kg ağırlığın 15.3 kg'ı yağ kütlesidir (28).

III. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran tip 2 DM'lu 82 hasta ve sağlıklı 44 birey üzerinde yapıldı. Hastalar, oral antidiabetik alanlar ve insülin kullananlar olmak üzere iki denek grubuna ayrıldı. Sağlıklı kişiler ise kontrol grubunu oluşturdu. Bunların hastalarla benzer yaşlarda olmasına ve yaptığımız fizik muayenede obezite dışında bilinen hiçbir hastalığı olmamasına dikkat edildi. Hasta ve kontrol grubunda bulunan bireyler kendi içinde cinsiyetlerine göre 2'şer alt gruba ayrıldı.

Birinci grupta bulunan ve oral antidiabetik alan (OAD) 23 kadının yaş ortalaması 56.8 ± 12.4 , 17 erkeğin yaş ortalaması 54.0 ± 9.0 , ikinci grupta bulunan ve insülin kullanan 22 kadının yaş ortalaması 56.7 ± 12.0 , 20 erkeğin yaş ortalaması 54.5 ± 7.5 , kontrol grubu 21 kadının yaş ortalaması 54.0 ± 7.5 , 23 erkeğin yaş ortalaması 53.5 ± 9.7 yıl idi.

Polikliniğe başvuran hastalarda diabetes mellitus tanısı, Amerikan Diabet Birliği'nin 1997'de önerdiği DM tanı kriterleri esas alınarak, açlık kan şekeri ölçümü, ya da oral glukoz tolerans testi sonucuna göre konuldu (21).

Çalışmaya alınan kişilerin detaylı öyküleri alındıktan sonra kendilerine yapılacak işlemler hakkında gerekli bilgiler verildi. Hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylere test sonuçlarının etkilenmemesi için kan verecekleri günün öncesi ağır egzersiz yapmamaları, sigara, alkol içmemeleri ve akşamdan itibaren bir şey yememeleri önerildi. Sabah saat 08⁰⁰ - 10⁰⁰ arası bireylerin ön kol venasından

girilerek yaklaşık 15 ml venöz kan örnekleri alındı; yapılacak testlerle ilgili deney tüplerine aktarıldı. Bunu takiben tüm olgulara Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA) uygulandı.

Deney ve kontrol gruplarında bulunan kişilerden alınan kandaki açlık glukoz ölçümü (AKŞ) Üniversitemiz Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Ilab 900/1800 test parameters otomatik analizör cihazında glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak (gr/dl) yapıldı.

İnsülin ölçümleri fakültemizin Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda enzim immünoassay (EİA) yöntemi ile İmmulite 2000 otomatik analizör cihazında ($\mu\text{IU/ml}$) yapıldı. Bu amaçla sensitivitesi 2 $\mu\text{IU/ml}$ olan Diagnostic Products Corporation (DPC) firmasının insülin kiti kullanıldı.

İnsülin direnci ve pankreas β hücre fonksiyonunu belirlemek için hasta ve kontrol grubuna HOMA-İR ve HOMA- β testleri uygulandı. 10-12 saatlik açlığı takiben tüm bireylerden alınan kan örneklerinden elde ettiğimiz glukoz ve insülin değerleri aşağıda verdiğimiz HOMA-İR, HOMA- β formüllerine konularak insülin rezistansı ve β hücre fonksiyonları hesaplandı (32). Yalnız glukoz değerlerinin birimleri mg/dl olduğu için mmol/l't'e çevirmek amacı ile tüm veriler 18'e bölündü.

Formüller:

$$\text{HOMA-İR} = \frac{\text{Açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/l)}}{22.5}$$

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{20 \times \text{Açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/ml})}{\text{Açlık glukozu (mmol/lit)} - 3.5}$$

Leptin ölçümleri için alınan kanlar önce 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumları başka tüplere aktarılıp derin dondurucuda -30°C 'de saklandı. Sonra tüm serumların Nükleer Tıp Laboratuvarında radioimmünoassay (RIA) yöntemi kullanılarak gama sayacı cihazında leptin değerleri ng/ml cinsinden okundu. Bu amaçla Diagnostik Systems Laboratories (DSL,USA) firmasının 23100 no'lu human leptin İRMA kiti kullanıldı. Bu kit ile ölçülebilen en küçük leptin değeri 0.25 ng/ml iken en yüksek standart değeri ise 120 ng/ml dir. Bizim ölçtüğümüz en küçük leptin değeri 0.35 ng/ml iken en yüksek değer ise 94.72 ng/ml idi.

Deney ve kontrol gruplarında bulunan bireylere uyguladığımız BIA testi ise kan alma işlemleri tamamlandıktan hemen sonra yapıldı. Testten 30 dakika önce mesanelerini boşaltmaları söylendi. Ölçümler için Tanita TBF-300 Vücut Kompozisyon Analizatörü kullanıldı. Ölçümler alınırken tahmini elbise ağırlığı düşüldü ve ayakların konduğu çelik skala nemli bir pamukla silinerek iletkenlik artırıldı. Tüm bireylerin bazal metabolizma hızı (kcal), VKİ (kg/m^2) ve yağ oranları (%) tespit edildi.

İstatistiksel Analiz: Çalışmamızın istatistiksel analizi için bilgisayar ortamında SPSS 9.00 Windows paket programından faydalanıldı.

- 1- Mann-Whitney U testi: Her grubun kendi içerisindeki kadın ve erkeklerin karşılaştırılmasında,
- 2- Kruskal Wallis varyans analiz testi: Tüm gruptaki kadınlar kendi arasında, erkekler kendi arasında karşılaştırılmasında,
- 3- Korelasyon Analizi uygulandı.



IV. BULGULAR

Tip 2 DM'lu hastalarda kan leptin seviyeleri ile bazal metabolizma hızları v ilgili parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulgular aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya grup 1 (OAD ilaç kullanan)'de 23 diabetik kadın, 17 diabetik erkek; grup 2 (insülin kullanan)'de 22 diabetik kadın, 20 diabetik erkek; grup 3 (kontrol)'de 21 sağılıklı kadın 23 sağılıklı erkek olmak üzere toplam 126 olgu dahil edildi.

Araştırmamızın istatistiksel analizi yapılırken önce tüm bireylerin çalışılan parametrelerdeki ortalama değerleri bulunmuş (Tablo 3) daha sonra üç gruptaki kadın ve erkeklerin leptin değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir (Tablo 4). Cinsiyetin etkisini gösterebilmek amacı ile tüm kadın ve erkeklere ait ortalama değerler grup içinde karşılaştırılmıştır (Tablo 5, 6, 7). Son olarak OAD ilaç ve insülin kullanımının araştırdığımız parametreleri ne şekilde etkilediğini bulabilmek için kadın ve erkeklere ait değerler gruplar arası karşılaştırılmıştır (Tablo 8, 9).

Tablo 2'de her bir grupta bulunan olgulara ait parametreler (leptin, BMR, insülin, AKŞ, HOMA-İR, HOMA-β, VKİ, yağ oranı ve yağ kitlesi) ve bunların ortalama değerleri görölmektedir.

Tablo 3: Deney ve Kontrol gruplarındaki kadın ve erkek bireylerin araştırılan parametrelerinin ortalama değerleri ve standart hataları.

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	OAD ilaç kullanan		İnsülin kullanan		Kontrol	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
YAŞ X±Sd	56.8±12.4	54.0±9.0	56.7±12.0	54.5±7.5	54.0±7.5	53.5±9.7
BMR X±Se	1403.6±40.4	1506.2±60.7	1351.1±28.0	1489.0±56.7	1425.4±35.6	1561.4±46.3
LEPTİN X±Se	33.0±3.1	8.6±1.3	41.2±5.5	7.9±1.4	28.0±2.9	9.2±1.3
İNSÜLİN X±Se	8.3±1.0	6.0±1.0	16.5±3.6	7.1±1.5	3.7±0.5	4.2±0.6
AKŞ X±Se	156.9±10.1	171.0±14.6	163.2±15.4	165.8±11.0	92.0±2.6	93.2±2.7
HOMA-İR X±Se	3.5±0.6	2.7±0.5	7.0±1.8	3.1±0.7	0.8±0.1	1.0±0.1
HOMA-β X±Se	36.2±4.7	23.5±3.6	98.9±22.2	26.2±4.9	49.0±5.2	57.7±7.9
VKİ X±Se	31.9±1.5	25.4±1.2	28.7±0.7	23.9±1.1	30.0±1.2	25.3±0.9
% YAĞ X±Se	36.6±1.6	21.6±1.8	35.3±1.6	17.6±1.7	35.8±1.5	20.4±1.2
YAĞ KİTLESİ X±Se	29.2±2.9	16.1±2.0	25.5±1.7	13.1±1.8	27.6±2.3	15.4±1.3

Elde edilen verilerin korelasyon analizi ile yapılan istatistiksel değerlendirmesinde; gruplardaki kadın ve erkeklerin serum leptin düzeyleri ile parametrelerin birçoğu arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görölmüştür (Tablo 4).

Buna göre leptin düzeyleri ile grup 1 kadın ($p<0.05$), grup 2 erkek ($p<0.05$), grup 3 hem kadın hem erkeklerin ($p<0.01$) BMR'leri arasında anlamlı korelasyon vardır.

Leptin ile insülin arasında grup 1 erkek ($p<0.05$), grup 2 kadın ($p<0.05$) ve grup 3 erkeklerde ($p<0.01$) anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Leptin ile AKŞ arasında sadece grup 1 erkeklerde ($p<0.01$) korelasyon bulunmuştur. Diğer iki grupta korelasyon saptanamamıştır ($p>0,05$).

Leptin ile HOMA-İR arasında grup 1 erkeklerde ($p<0.05$), grup 2 kadınlarda ($p<0.05$) ve grup 3 erkeklerde ($p<0.01$) korelasyon vardır. Leptin ile HOMA- β arasında sadece grup 3 erkeklerde ($p<0.01$) korelasyon bulunmaktadır.

Leptin ile hem VKİ hem de vücut yağ oranları arasında aynı tip ilişki saptanmıştır. Buna göre grup 1 kadınlarda ($p<0.05$), grup 1 erkeklerde ($p<0.01$), grup 2 kadınlarda ($p<0.05$), grup 2 erkeklerde ($p<0.01$), grup 3 kadınlarda ($p<0.01$) ve grup 3 erkeklerde ($p<0.01$) korelasyon saptanmıştır.

Leptin ile yağ kitlesi arasında tüm gruplardaki kadın ve erkeklerde ($p<0.01$) korelasyon vardır.

Tablo 4: Deney ve Kontrol gruplarındaki kadın ve erkek bireylerin leptin değerleri ile diğer tüm parametreler arasındaki ikili korelasyon ve standart hatalar.

	LEPTİN					
	Grup 1 (OAD ilaç kullanan)		Grup 2 (İnsülin kullanan)		Grup 3 (Kontrol)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
BMR X±Se	0.57*	0.41	0.31	0.55*	0.59**	0.75**
İNSÜLİN X±Se	-0.08	0.47*	0.50*	0.38	0.22	0.75**
AKŞ X±Se	0.04	0.62**	0.09	-1,13	0.17	-0.06
HOMA-İR X±Se	0.05	0.54*	0.50*	0.40	0.20	0.72**
HOMA-β X±Se	-0.26	0.01	0.29	0.30	0.08	0.61**
VKİ X±Se	0.51*	0.83**	0.49*	0.72**	0.62**	0.91**
% YAĞ X±Se	0.46*	0.83**	0.51*	0.57**	0.60**	0.76**
YAĞ KİTLESİ X±Se	0.57**	0.87**	0.59**	0.65**	0.67**	0.86**

(** p<0.01, * p<0.05)

Birinci gruba ait değerler cinsiyete göre karşılaştırıldığında leptin, VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi yönünden kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmuşken ($p<0.05$); BMR, insülin, AKş, HOMA-İR ve HOMA- β yönünden fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Grup 1(OAD ilaç kullanan) 'deki kadın ve erkeklerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve standart hataları.

Grup 1	KADIN	ERKEK	SONUÇ
BMR X \pm Se	1417.6 \pm 40.4	1506.2 \pm 60.7	p>0.05
LEPTİN X \pm Se	33.0 \pm 3.1	8.6 \pm 1.3	p<0.05
İNSÜLİN X \pm Se	8.3 \pm 1.0	6.0 \pm 1.0	p>0.05
AKş X \pm Se	156.9 \pm 10.1	171.0 \pm 14.6	p>0.05
HOMA-İR X \pm Se	3.5 \pm 0.6	2.7 \pm 0.5	p>0.05
HOMA- β X \pm Se	36.2 \pm 4.7	23.5 \pm 3.6	p>0.05
VKİ X \pm Se	31.9 \pm 1.5	25.4 \pm 1.2	p<0.05
% YAğ X \pm Se	36.6 \pm 1.6	21.6 \pm 1.8	p<0.05
YAğ KİTLESİ X \pm Se	29.2 \pm 2.9	16.1 \pm 2.0	p<0.05

İkinci gruba ait değerler cinsiyete göre karşılaştırıldığında BMR, leptin, insülin, HOMA- β , VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi yönünden kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmuşken ($p<0.05$); AKŞ ve HOMA-İR yönünden fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Grup 2 (insülin kullanan) 'deki kadın ve erkeklerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve standart hataları.

Grup 2	KADIN	ERKEK	SONUÇ
BMR X±Se	1351.1±28.0	1489.0±56.7	$p<0.05$
LEPTİN X±Se	41.2±5.5	7.9±1.4	$p<0.05$
İNSÜLİN X±Se	16.5±3.6	7.1±1.5	$p<0.05$
AKŞ X±Se	163.2±15.4	165.8±11.0	$p>0.05$
HOMA-İR X±Se	7.0±1.8	3.1±0.7	$p>0.05$
HOMA- β X±Se	98.9.6±22.2	26.2±4.9	$p<0.05$
VKİ X±Se	28.7±0.7	23.9±1.1	$p<0.05$
% YAĞ X±Se	35.3±1.6	17.5±1.7	$p<0.05$
YAĞ KİTLESİ X±Se	25.5±1.7	13.0±1.8	$p<0.05$

Üçüncü gruba ait değerler cinsiyete göre karşılaştırıldığında BMR, leptin, VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi yönünde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmuşken ($p<0.05$); insülin, AKŞ, HOMA-İR ve HOMA- β yönünden kadın ve erkek arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grup 3 (kontrol)'deki kadın ve erkeklerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve standart hataları.

Grup 3	KADIN	ERKEK	SONUÇ
BMR X±Se	1425.4±35.6	1561.4±46.3	p<0.05
LEPTİN X±Se	28.0±2.9	9.2±1.3	p<0.05
İNSÜLİN X±Se	3.7±0.5	4.2±0.6	p>0.05
AKŞ X±Se	92.0±2.6	93.2±2.7	p>0.05
HOMA-İR X±Se	0.8±0.1	1.0±0.1	p>0.05
HOMA-β X±Se	49.0±5.2	57.6±7.9	p>0.05
VKİ X±Se	30.0±1.2	25.3±0.9	p<0.05
% YAĞ X±Se	35.8±1.5	20.4±1.2	p<0.05
YAĞ KİTLESİ X±Se	27.6±2.3	15.4±1.3	p<0.05

Üç grupta bulunan kadınlara ait değerler karşılaştırıldığında insülin, AKŞ ve HOMA-İR yönünden fark bulunmuşken ($p<0.05$); BMR, leptin, HOMA- β , VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi yönünden fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

İnsülin değerleri ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında grup1 ile grup 2 arasında, grup 2 ile grup 3 arasında fark bulunmuşken ($p<0.05$), grup1 ile grup 3 arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Fark grup 2'den kaynaklanmaktadır.

AKŞ değerleri ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunmuş ($p<0.05$) ve farkın grup 3'den kaynaklandığı görülmüştür.

HOMA-İR değerleri açısından her gruptaki kadınlar ikişerli karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasındaki fark anlamsız iken ($p>0.05$), grup 2 ile grup 3 arasında grup 2'den kaynaklanan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 8: Gruplardaki kadınların ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılması ve standart hataları.

KADINLAR	Grup1 OAD ilaç kullanan	Grup2 İnsülin kullanan	Grup3 Kontrol	SONUÇ
BMR X±Se	1417.6±40.4	1351.1±28.0	1425.4±35.6	p>0.05
LEPTİN X±Se	33.0±3.1	41.2±5.5	28.0±2.9	p>0.05
İNSÜLİN X±Se	8.3±1.0	16.5±3.6 *	3.7±0.5	p<0.05
AKŞ X±Se	156.9±10.1	163.2±15.4	92.0±2.6 *	p<0.05
HOMA-İR X±Se	3.5±0.6	7.0±1.8 *	0.8±0.1	p<0.05
HOMA-β X±Se	36.2±4.7	98.9.6±22.2	49.0±5.2	p>0.05
VKİ X±Se	31.9±1.5	28.7±0.7	30.0±1.2	p>0.05
% YAĞ X±Se	36.6±1.6	35.3±1.6	35.8±1.5	p>0.05
YAĞ KİTLESİ X±Se	29.2±2.9	25.5±1.7	27.6±2.3	p>0.05

* Farkı yaratan grup

Üç grupta bulunan erkeklere ait değerler karşılaştırıldığında AKŞ, HOMA-İR ve HOMA-β yönünden anlamlı fark bulunmuşken ($p<0.05$); BMR, insülin, leptin, VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi yönünden fark anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).

Erkeklere ait AKŞ değerleri ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasındaki fark önemsiz iken ($p>0.05$); grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Fark grup 3'den kaynaklanmaktadır.

Erkeklere ait HOMA-İR değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasındaki fark önemsiz iken ($p>0.05$); grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında önemli fark bulunmuştur ($p<0.05$). Fark grup 3'den kaynaklanmaktadır.

Erkeklere ait HOMA-β değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında tıpkı HOMA-İR'de olduğu gibi grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında önemli fark bulunmuş ($p<0.05$) ve bu farkın grup 3'den kaynaklandığı görülmüştür.

Tablo 9: Gruplardaki erkeklerin ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılması ve standart hataları.

ERKEKLER	Grup1 OAD ilaç kullanan	Grup2 İnsülin kullanan	Grup3 Kontrol	SONUÇ
BMR X±Se	1506.2±60.7	1489.0±56.7	1561.4±46.3	p>0.05
LEPTİN X±Se	8.6±1.3	7.9±1.4	9.2±1.3	p>0.05
İNSÜLİN X±Se	6.0±1.0	7.1±1.5	4.2±0.6	p>0.05
AKŞ X±Se	171.0±14.6	165.8±11.0	93.2±2.7 *	p<0.05
HOMA-İR X±Se	2.7±0.5	3.1±0.7	1.0±0.1 *	p<0.05
HOMA-β X±Se	23.5±3.6	26.2±4.9	57.6±7.9 *	P<0.05
VKİ X±Se	25.4±1.2	23.9±1.1	25.3±0.9	p>0.05
% YAĞ X±Se	21.6±1.8	17.5±1.7	20.4±1.2	p>0.05
YAĞ KİTLESİ X±Se	16.1±2.0	13.0±1.8	15.4±1.3	p>0.05

* Farkı yaratan grup

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda tip 2 DM tanısı alan hastalarda serum leptin düzeylerini bunun BMR ile ilişkisini ve tedavi modellerinin (OAD ilaç ve insülin kullanımı) serum leptin konsantrasyonuna olan etkilerini araştırdık.

Tip 2 DM görülme sıklığı son yıllar içinde bariz olarak artış göstermiştir. Halk sağlığı açısından tip 2 DM'tan korunmanın en etkin yolu risk faktörlerinden biri olan obezitenin önlenmesi veya tedavisidir. Kilo kaybının insülin duyarlılığını artırdığı ve antidiabetik ilaç gereksiniminde azalma sağladığı gösterilmiştir (81, 82). Kilo kaybının leptin düzeylerinde azalmaya kilo alımının ise leptin düzeylerinde artışa neden olduğu bilinmektedir (29, 70). Diyet uygulanan kişilerde kilo kaybı sonrasında oluşan düşük leptin düzeylerinin tekrar kilo alımı için stimulus olabileceği belirtilmiştir (50). Leptin uygulanan *ob/ob* farelerde aşırı kilo kaybı görülmesi leptinin insanlar üzerinde de aynı etkiyi yapabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir. Ancak bunun için ileri araştırmalara gereksinme vardır. Bu nedenle yeni bulunmuş bir hormon olan leptinin DM'lu hastalardaki kan seviyesinin ve bunun BMR ile obezite arasındaki ilişkisinin saptanması klinik açıdan faydalı bilgiler verebilecektir.

Anoreksia Nevroza'lı hastalardaki leptin ile BMR arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu ilişki leptinin NPY sekresyonunu ve mitokondrial oksidatif fosforilasyonu suprese etmesi ile açıklanmıştır (64). Çalışmamızda da leptin ile BMR arasında grup 1 kadın ($p<0.05$), grup 2 erkek ($p<0.05$); grup 3 hem kadın hem erkeklerde anlamlı ($p<0.01$) korelasyon

bulunmuştur. Buna göre sağlıklı bireylerde ki leptin ile BMR ilişkisi hastalarda bozulmuştur diyebiliriz. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Gruplardaki tüm erkeklerde kadınlara göre yüksek BMR değerleri bulunmasına rağmen insülin kullanan ($p<0.05$) ve kontrol grubunda ($p<0.01$) anlamlı fark görülmüştür. Bu değerler literatürle uyumludur.

Mantzoros ve arkadaşları leptin ile VKİ arasındaki ilişkinin tip 2 DM hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin benzer olduğunu bildirmişlerdir (49). Bizim çalışmamızda da leptin ile VKİ arasındaki korelasyona bakıldığında diabetik kadınlarda $p<0.05$ seviyesinde, diğer tüm gruplarda da $p<0.01$ seviyesinde anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre tip 2 DM hastalardaki leptin ile VKİ arasındaki pozitif ilişki kontrol grubuna benzemektedir. Tüm erkeklerde kadınlara göre daha düşük VKİ değerleri bulunmasına rağmen leptin ile yüksek korelasyon göstermesi, kadınların daha obez olması nedeni ile leptine karşı dirençli oldukları şeklinde yorumlanabilir.

Leptin hormonu vücudun enerji dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Vücut yağ kitlesi arttıkça serum leptin düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızda da leptin ile yağ kitlesi arasında hasta ve kontrol grubundaki tüm kadın ve erkeklerde anlamlı ($p<0.01$) korelasyon bulunmuş olması yağ kitlesinin leptin sekresyonu üzerinde VKİ ve vücut yağ yüzdesine göre daha belirleyici bir rolünün olduğunu göstermesi bakımından önemli bir bulgudur.

Considine ve arkadaşları obezlerde yaptıkları çalışmalarında serum leptin konsantrasyonlarını yüksek bulmuşlar ve bunun vücut yağ yüzdesi ile ilişkili

olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca obez hastalarda endojen leptin üretimine karşı duyarsızlık olduğunu ileri sürmüşlerdir (13). Çalışmamızda da leptin ile vücut yağ yüzdesi arasındaki korelasyona bakıldığında diabetik kadınlarda $p < 0.05$ seviyesinde diğer tüm gruplarda da $p < 0.01$ seviyesinde anlamlı ilişki bulunmuştur. Diabetik kadınlardaki leptinin yağ yüzdesi ile olan korelasyonunun kontrol grubu kadınlara göre daha düşük çıkması, muhtemelen diabetik kadınlardaki uzun süreli obeziteye bağlı olarak serum leptinine karşı direnç gelişiminden kaynaklanabilir. Bu sonuçlara göre vücut yağ yüzdesinin de yağ kitlesi gibi leptin üretiminde belirleyici bir parametre olduğunu söyleyebiliriz.

VKI'ne göre düzeltme yapılsa bile leptin düzeylerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (40). Konuyla ilgili olarak Lönqvist ve arkadaşları VKI'ne bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (45). Çalışmamızda da tüm gruplarda leptin seviyesi cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). Gruplar kendi içinde bakıldığında, OAD ilaç kullanan kadınlardaki leptin düzeylerinin erkeklerden yaklaşık olarak 4 kat daha yüksek, insülin kullanan kadınlardaki leptin düzeylerinin erkeklerden yaklaşık olarak 5 kat daha yüksek, kontrol grubunda ise 3 kat yüksek olduğunu saptadık. Çünkü gruplardaki bireyler VKI'ne göre değerlendirildiğinde OAD ilaç kullanan kadınlar *obez*, erkekler *fazla kilolu*; insülin kullanan kadınlar *obez*, erkekler *normal*; kontrol grubu kadınlar *obez* ve erkekler *fazla kilolu* bulunmuştur. Bununla birlikte östrojen veya androjenlerin leptin seviyelerini etkileyebileceği öne sürülmüşse de esas

mekanizma açık değildir (40).

Tip 2 DM'lu kişilerin plazma leptin düzeylerinin diabetik olmayan kişilerden farklı olmadığı ve vücut adipozitesi ile korele olduğu saptanmıştır (53). Çalışmamızda da hem diabetik kadınlarda hem de diabetik erkeklerdeki leptin düzeyleri diabetik olmayan sağlıklı kişilerden farklı olmadığı ($p>0.05$) ve yağ kitlesi, VKİ, vücut yağ oranları ile korele ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. Yine bu bulgular diabetin leptin düzeylerini direkt olarak etkilemediğini, vücut adipozitesinin ise belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Leptinin yağ dokusundan sekrete edildiği düşünülecek olursa bunlar beklenen bulgulardır.

Mc Gregor ve arkadaşlarının bir çalışmasında tip 2 DM hastalarının plazma leptin düzeylerinin diabetik olmayan ve aynı VKİ'ne sahip kişilerden farklı olmadığı, seviyenin VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır (53). Başka bir çalışmada da tip 2 DM'lu hastalardaki leptin seviyesinin aynı ağırlığa sahip kontrol grubundakiler ile benzer olduğu bulunmuştur (49). Bizim çalışmamızda da benzer VKİ değerlerine sahip diabetik kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre daha yüksek serum leptin değerleri olmasına rağmen anlamlı fark görülememiştir ($p>0.05$). Yine benzer VKİ değerlerine sahip diabetik erkeklerde kontrol grubu erkeklere göre daha düşük serum leptin değerleri bulunmasına rağmen anlamlı fark görülememiştir ($p>0.05$). Tüm diabetik ve sağlıklı erkeklerdeki ortalama leptin değerleri VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlara göre diabetin leptin düzeylerine direkt bir etkisinin olmadığını söylememiz mümkündür.

İnsülin konsantrasyonu ile leptin arasında pozitif bir korelasyon olduğu

olduğu bildirilmiştir (68). Plazma insülin düzeyleri yüksek olan diabetik kişilerde leptin düzeyleri de yüksektir. Yine insülin tedavisi altındaki diabetik hastaların da leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesine mi bağlı olduğu yoksa İR'nın hem insülin, hem de leptin düzeylerini mi artırdığı bilinmemektedir (79). Çalışmamızda da insülin kullanan kadınlarda leptin seviyesinin yüksek olduğu saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yine sadece bu kişilerde diğer gruplara göre anlamlı fark yaratan yükseklikteki serum insülin ve HOMA-İR değerleri görülmüştür. Bu sonuçlar insülin kullanan kadınlardaki (kontrol kadınlara göre yaklaşık 7 kat yüksek) İR'nin hem insülin hem de leptin düzeylerini artırdığını düşündürmektedir.

Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (15, 38). Yine bir çok çalışmada plazma leptin ve açlık insülin düzeyleri arasında belirgin korelasyon bildirilmiştir (31, 78). Çalışmamızda grup 1 erkek ($p<0.05$), grup 2 kadınlarda ($p<0.05$) ve grup 3 erkeklerde ($p<0.01$) leptin ve açlık insülin seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

İnsülin ve OAD ilaç tedavisi alanlar arasında leptin düzeyleri açısından büyük fark görülmediği bildirilmiştir (53, 79). Çalışmamızda da OAD ilaç alanlar ile insülin kullanan kadın ve erkek hastaların leptin düzeyleri arasında bir fark bulunmamıştır. Buna göre diabetik hastaların kullandığı tedavi şekilleri leptin düzeyini etkilememektedir diyebiliriz.

Birçok çalışmada ne postprandial fizyolojik hiperinsülineminin ne de kısa

sürelî (5 saatten kısa) hiperinsülinemik klempin serum leptin sekresyonunu uyardığı gösterilememiştir (1, 38, 41). Ancak daha uzun süreli insülin infüzyonları hem normal kişilerde hem de tip 2 DM'lularda dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını belirgin olarak artırır (1, 46). Çalışmamızda insülin kullananlarda beklenen leptin yüksekliği görülememiştir. Bu durum insülin kullanan kadınlarda yaklaşık 7 kat, erkeklerde 3 kat yüksek ve anlamlı bulunan HOMA-İR değerleri nedeniyle insülinin leptin üzerine indükleyici etkisini gösterememesine bağlanmıştır. Ayrıca olguların çoğunun obez kişiler olması nedeni ile leptin reseptörlerindeki bir direncin de etkili olabileceğini düşündük.

Frühbeck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptinin vücudun glukoz kullanımını artırdığını göstermişlerdir (24). Çalışmamızda leptin ile AKŞ arasında grup 1 erkeklerde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). Aynı gruptaki kadın ve erkeklerin AKŞ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun da glisemik regülasyonu sağlamak için alınan tedaviye bağlı olabileceğini düşündük. Leptin ile AKŞ arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi, bu parametrelerin daha fazla sayıdaki hasta gruplarında çalışılması ile mümkün olabilecektir.

Ruige ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada HOMA ile ölçülen İR'ı yüksek olan kişilerde serum leptin konsantrasyonunun da yüksek olduğunu bildirmişlerdir (68). Bu nedenle çalışmamızda İR'ını ve β -hücre fonksiyonunu tayin etmek için HOMA modelini kullandık. Çalışmamızda grup 2 kadınlarda diğer gruplara göre anlamlı yükseklik gösteren insülin düzeyi ve HOMA-İR ile leptin arasında anlamlı

korelasyon bulunmuştur. Bu da insülinin leptin üzerine uyarıcı etkisinin olduğunu göstermektedir.

Serum leptin düzeylerinin vücut yağından bağımsız olarak İR ile olan ilişkisini belirleyebilmek için yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Normal glukoz toleransı olan kişilerde, leptin ile İR arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma (10, 68, 70) olmasına rağmen McGregor ve arkadaşları diabetik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada leptin ve İR arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (53). Çalışmamızda VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi açısından benzer kadınların İR'ni gösteren HOMA-İR ile leptin arasında sadece grup 2 kadınlarda ilişki bulundu. Yine sadece grup 2 kadınlarda anlamlı yükseklik ($p<0.05$) gösteren insülin düzeylerinin leptin ile korele olduğu da görülmüştür. Bu sonuca göre insülin kullanan kadınlarda yüksek insülin direncine bağlı olarak insülin seviyesinin artması vücut yağından bağımsız olarak leptin seviyesini artırmaktadır diyebiliriz. Bu durumun insülin kullanan kadınların uzun süre hiperinsülinemiye bağlı olarak insülinin lipotropik etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşündük. İnsanlarda insülinin leptin üretimini akut (5 saate kadar) olarak uyardığı, uzun sürelerde (24., 72., 96. saat) ise uyardığı, bunun da muhtemelen hiperinsülineminin yağ dokusundaki trofik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (41, 45).

Aynı şekilde VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kitlesi açısından benzer olan erkeklerden HOMA-İR ile leptin arasında grup 1 ($p<0.05$) ve grup 3 erkeklerde ($p<0.01$) anlamlı ilişki bulundu. Yine bu erkeklerde insülin düzeyleri ile leptin

arasında da aynı şekilde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Fakat bu ilişki kadınlarda olduğu gibi erkeklerdeki insülin düzeylerini yeterince yükseltmemiştir.

Grup içi HOMA-İR değerleri cinsiyete göre kıyaslandığında diabetik kadınlarda erkeklerden yüksek değerler olmasına rağmen bunun istatistiksel bir anlamı yoktu. Yani cinsiyetin HOMA-İR değerleri üzerine etkisi olmamıştır.

Erkeklerin gruplar arası HOMA-İR değerleri diabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

HOMA modelinin kullanıldığı bir çalışmada β -hücre fonksiyonunu gösteren HOMA- β 'nin hiperglisemik klemp metodu ile korele olduğu gösterilmiştir (51). Çalışmamızda da HOMA- β değerleri açısından hem OAD hap kullanan kadın ve erkek diabetiklerde hem de insülin kullanan erkeklerde kontrollere göre düşüklük saptanması diabetiklerde genelde β -hücre fonksiyonunun azalmış olduğunun göstergesi olarak yorumlanabilir.

İnsülin kullanan kadınların HOMA- β değerleri diğer kadınlara göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu yükseklik insülin kullanan kadınlardaki yüksek insülin direncini kompanse etmek için β -hücrelerinin daha fazla çalışmasına bağlanmıştır. Diğer kadınlarda ise böyle bir ilişki saptanamadı. Sonuçta özellikle insülin kullanan kadınlar ve tüm erkek hastalarda insülin direnci ve β -hücre fonksiyonlarının hap veya insülin kullanımı ile normal değerlere getirilemediği görülmüştür.

Grup içi değerlere bakıldığında insülin kullanan kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek HOMA- β değerleri saptanmıştır. Çünkü yüksek kan glukoz

seviyesini düşürebilmek için β hücreleri insülin sekresyonunu erkeklere göre yaklaşık iki katı artırmaktadır. Diğer gruplardaki kadınlarda erkeklere göre anlamlı fark görülememiştir. Buna göre cinsiyetin HOMA- β üzerine direkt bir etkisi olmamaktadır diyebiliriz. Fakat İR ve insülin seviyesi üzerinden dolaylı olarak etki etmektedir.

Çalışmamızda leptin seviyesinin kadınlarda ve erkeklerde diabetik hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak vücut adipozitesi ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı kişilerde leptin seviyesi ile BMR arasındaki kuvvetli korelasyonun diabetik hastalarda bozulduğu görülmüştür.

Bu bulgular ışığı altında leptinin diabetes mellitusun fizyopatolojisinde etkin bir rol oynamadığı söylenebilir. Ancak obezitenin patogenezinde önemli etkisinin olduğu görülmektedir.

Yeni bulunmuş bir hormon olan leptinin etki mekanizmasının ve BMR etkileşiminin aydınlatılması için ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

VI. ÖZET

Yağ dokusundan salınan leptin hormonunun vücut ağırlığı ve vücut enerji dengesinin sağlanmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Obezlerde serum leptin düzeyleri yüksektir. Ancak obeziteye eşlik eden İR ve dolayısı ile DM gibi hastalıkların leptin ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmamızda DM'lu hastalarda leptin ile BMR, insülin, İR ve vücut adipozitesi arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır

Çalışmamıza OAD ilaç, insülin kullanan tip 2 DM'lu hastalar ile kontrol grubu kadın ve erkekler olmak üzere toplam 126 olgu dahil edildi.

Elde ettiğimiz bulgulara göre sağlıklı kişilerdeki leptin seviyesi ile BMR arasındaki kuvvetli korelasyonun diabetik hastalarda bozulduğu görülmüştür. Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre belirgin olarak yüksek bulunurken ($p<0.05$) vücut adipozitesi (yağ yüzdesi ve yağ kitlesi) ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$). Diabetik hastaların leptin değerlerinin kontrollerden farklı olmadığı ($p>0.05$), diabetik hasta grubunda İR'nin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca İR'nin yüksek olarak saptandığı kadınlarda insülin ve leptin düzeylerinin de buna paralel olarak arttığı görülmüştür.

Sonuç olarak leptinin diabetes mellitusun fizyopatolojisinde etkin bir rol oynamadığı söylenebilir. Ancak obezitenin patogenezinde önemli etkisinin olduğu görülmektedir.

VII. SUMMARY

(Correlation Between Blood Leptin Levels and Basal Metabolic Rates, Insulin and Body Adiposity In The Patients With Type 2 Diabetes Mellitus)

Leptin released from adipose tissue is thought to have important role in regulating body mass and the energy metabolism. Serum leptin level increases in obese subjects. However, it is not exactly known whether is there a relationship between leptin and insulin resistance and DM. In the present study we aimed to investigate the correlation between leptin and BMR, insulin, IR and body adiposity in the type 2 diabetic patients.

126 subjects were investigated in the study. Six groups were designed as males and females with OAD drug, insulin, control.

It was seen that the strong correlation of leptin levels and BMR in healthy subjects was diminished in diabetic patients. Serum leptin levels of the females was found to be higher than males ($p < 0.05$) and there was a positive correlation between leptin and body adiposity (fat rating and fat mass) ($p < 0.05$). While there was no statistical difference between diabetic patients and the control subjects in leptin levels ($p > 0.05$). IR was found to be higher in patients ($p < 0.05$). In the females having increased IR, insulin and leptin levels were seem to be increased parallelly.

As a result, it can be said that leptin has no major role in the physiopathology of diabetes mellitus. However, obesity have an important effect in pathogenesis.

VIII. KAYNAKLAR

1. Abraham MR, Al-Sharafi BA, Saavedra G, Khardori R. Fasting serum insulin concentrations are associated with QTc duration independent of serum leptin percent body fat and BMI. *Diabetes Care*, 22:1917-1918, 1999.
2. American Diabetes Association. Consensus development conference resistance. *Diabetes Care*, 21(2): 310-314, 1998.
3. Steals B, Auwerx J. Leptin. *Lancet*, 351:737-741, 1998.
4. Bailey JC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*, 334(9): 574-579, 1996.
5. Baumgartner RN, Cameron C, Roche AF. Bioelectrical impedance for body composition. *Am J Clin Nutr*, 48:16-23, 1988.
6. Blum WF. Leptin:the voice of the adipose tissue. *Horm Res*, 48:2-8, 1997.
7. Boyko EJ, De Courten M, Zimmet PZ, Chitseone P, Tuomilehto J, Alberti KG. Features of the Metabolic Syndrome Predict Higher Risk of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 23:1242-1248, 2000.
8. Breslow MJ, Min-Lee K, Brown DR, Chacko VP, Palmer D, Berkovits DE. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in *ob/ob* mice. *Am J Physiol*, 276:E443-E449, 1999.
9. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for

- leptin resistance. *Lancet*, 348:159-161, 1996.
10. Cases JA, Gabriely I, Hui Ma X, Yang XM, Michaeli T, Fleischer N, Rosetti L, Barzilai N. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibited insulin secretion in vivo. *Diabetes*, 50:348-352, 2001.
 11. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell*, 84:491-495, 1996.
 12. Considine RV, Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biochem Cell Biol*, 29:1255-1272, 1997.
 13. 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*, 334:292-295, 1996.
 14. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity*, 20:1120-1126, 1996.
 15. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes*, 45(5):695-698, 1996.
 16. DeFronzo PA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 131:281-303, 1999.

17. DeFronzo RA., Bonadonna PS, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. *Diabetes Care*, 15(3): 318-368, 1992.
18. Ellis KJ, Bell SJ, Chertow GM, Chumlea CW, Knox TA, Kotler PD, Lukaski HC, Schoeller DA. Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH technology assesment conference. *Nutrition*, 15:874-880, 1999.
19. Ergün A. Leptin (Ob protein). *T klin tıp bilimleri*, 19:130-136, 1999.
20. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin Tıp Bilimleri*, 18:220-225, 1998.
21. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20:1183-1197, 1997.
22. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, Henry RR, Hoogwerf BJ, Stacpoole PW. Nutrition principles for the management of diabetes related complications. *Diabetes Care*, 17:490-518, 1994.
23. Friedman JM, leptin, leptin receptors, and the control of body weight (abstract). *Nutrition*, 56:38-46, 1998.
24. Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*, 43:3-12, 2000.
25. Giannini E, Ceppa P, Botta F, Mastracci L, Romagnoli P, Comino I, Pasini A, Risso D, Lantieri PB, Icardi G, Barreca T, Testa R. Leptin has no role in

determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis
C. *Am J Gastroenterol*, 95:3211-3217, 2000.

26. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obesity*,
16:397-415, 1992.

27. Gülle K, Karaöz E. Leptinler. *T Klin Tıp Bilimleri*, 20:112-121, 2000.

28. Güneş Z. Spor ve beslenme. Nobel yayınevi. 2.baskı. Ankara, 57-59, 2000.

29. Güven Ş, El-Bershawi A, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG,
Krakower GR, Kissebah AH. *Diabetes*, 48:347-352, 1999.

30. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MR. A prospective
analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes
Care*, 19(10): 1138-1141, 1996.

31. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Karhapaa P, Rainwater, Laakso M.
Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men. *Int J
Obesity*, 21: 393-99, 1997.

32. Haffner SM, Miettinen H, Stern MR. The homeostasis model in the San
Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 20(7): 1087-1092, 1997.

33. Harmelen VV, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist
F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in
women. *Diabetes*, 47:913-917, 1998.

34. Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin
activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell
line, CRI-G1. *J physiol*, 504:527-535, 1997.

35. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 35:990-998, 1986.
36. Hohmann JG, Teal TH, Clifton DK, Davis J, Hruby VJ, Han G, Steiner RA. Differential role of melanocortins in mediating leptin's central effects on feeding and reproduction, *Am J physiol*, 278:50-59, 2000.
37. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and β cell function in man. *Diabetologia*, 28: 401-411, 1985.
38. Iraklianaou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D. Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care*, 24:1299-1300, 2001.
39. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiological Review*, 79:451-472, 1999.
40. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganavay E, Pan Q, Garvey T. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1293-1300, 1997.
41. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Hanry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effects of insulin on

- leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro (abstract). *Diabetes*, 45:699-701, 2001.
42. Koloğlu S. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 1. baskı. Medical Network & Nobel. Ankara. 359, 360, 367-407, 1996.
43. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carrol KM, Darvishzadeh JG, Lee JJ, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*, 379:632-635, 1996.
44. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C. Expression of ob gene in adipose cells. *J Biol Chemistry*, 271:2365-2368, 1996.
45. Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity*, 21:255-260, 1997.
46. Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Jarvinen HY. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia*, 39:993-996, 1996.
47. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1687-1691, 1997.
48. Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1845-1851, 1997.

49. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, Griveas I, Katsilambros N, Flier JS. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3408-3413, 1997.
50. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*, 130:671-680, 1999.
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419, 1985.
52. McArdle WD, Katch F, Katch VC, Exercise Physiology. Mcmillian Publishing Company First Edition, Baltimore. 151-163, 1996.
53. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology*, 137:1501-1504, 1996.
54. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JW, Hmiel P, Landt M. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:847-850, 1997.
55. Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res*, 28:704-707, 1996.

56. Mistry AM, Swick A, Romsos DR. Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol*, 277:R742-R747, 1999.
57. Mistry AM, Swick A, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and *ob/ob* mice. *J Nutr*, 127:2065-2072.1997.
58. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 326: 22-29, 1992.
59. Murakami T, Yamashita T, Lida M, Kuwajima M, Shima K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun*, 231:26-29, 1997.
60. Nijpels G, van der Wal PS, Bouter EM, Heine RJ. Comparison of three methods for the quantification of β -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Prac*, 26: 189-195, 1994.
61. Nunez C, Gallagher D, Marjolen VPI, Sunyer FX, Wang Z, Heymsfield SB. Bioimpedance analysis: evaluation of leg-to-leg system based on pressure contact foot-pad electrodes. *Med Sci Sports Exerc*, 29(4):524-531, 1997.
62. Pagano C, Englaro P, Granzotto M, Blum WF, Sagrillo E, Ferretti E, Federspil G, Vettor R. Insulin induces rapid changes of plasma leptin in lean but not in genetically obese (*fa/fa*) rats. *Int J Obesity*, 21:614-618, 1997.

63. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ő, Bulca Z, Egzersiz Biyokimyası ve Obezite. Nobel Tıp Kitabevi, Tayf ofset, 1. baskı, 99-110, 2000.
64. Polito A, Fabbri A, Luzzi A, Cuzzolaro M, Censi L, Ciarapica D, Fabbri E, Giannini D. Bazal metabolic rate in anorexia nervosa : relation to Body composition and leptin concentrations. Am J Clin Nutr, 71:1495-1502, 2000.
65. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. Clin Sci, 92:3-11, 1997.
66. Robbins CC. Temel Patoloji. Altıncı edisyon. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 564-576, 2000.
67. Rosenbaum M, Libel RL, Hirsch J. Obesity. N Engl J Med, 337:396-407, 1997.
68. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, Kostense P, Bouter L, Heine RJ. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. Diabetes Care, 22:1097-1104, 1999.
69. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. N Engl J Med, 336: 1802-1811, 1997.
70. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes, 45:988-991, 1996.
71. Sencer E. Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları. İstanbul. 247-263, 2001.

72. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:670-676, 1999.
73. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Becker 3W, Bowsher RR, Stephens TW, Caro F. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest*, 98: 1277-1282, 1996.
74. Steiner RA. Lords and ladies leapin' on leptin (editorial). *Endocrinology*, 137:4533-4535, 1996.
75. Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J. Physiol. Pharmacol*, 77:919-933, 1999.
76. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin; its role in obesity and beyond. *Diabetologia*, 40: 1371-1379, 1997.
77. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*, 37:244-252, 2000.
78. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*, 143:293-311, 2000.
79. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:654-657, 1997.
80. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull*,

53(2):286-306, 1997.

- 81.** Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, becker D. Long-term effects of modest weight loss in type 2 diabetic patients. *Arch Intern Med*, 147:1749-1753, 1987.
- 82.** Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. sy 71, 123, 255-257, 840, 2001.
- 83.** Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Salo S, Seppala P, Tulokas T, Viikari J, Taskinen MR. Effect of Obesity on the Response to Insulin Therapy in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:4037-4043, 1997.
- 84.** Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 343: 91-95, 1994.
- 85.** Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgary LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang XY, Wery JP, Schevitz RW. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*, 387:206-209, 1997.
- 86.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue (abstract). *Nature*, 372: 425-432, 1994.
- 87.** Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am (Current therapies for diabetes)*, 26: 511-522, 1997.

IX. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Sefa GÜLTÜRK

Haziran 1970 yılında Sivas'da doğdu. İlk, orta ve lise tahsilini Sivas'da yaptıktan sonra 1987 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 1995 yılında mezuniyet belgesini aldı. 1995 yılı Ekim ayında Sivas Şarkışla Devlet Hastanesi Acil Polikliniğine tayin oldu. 1998 yılı Nisan ayında görevinden ayrıldı. Aynı yılın Ekim ayında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümünü kazandı. Halen aynı bölümde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.