

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**30-65 YAŞ ARASI METABOLİK SENDROMLU VE SAĞLIKLI
KADINLARIN ANTROPOMETRİK VE METABOLİK
ÖLÇÜTLERİNİN SERUM LEPTİN DÜZEYLERİYLE
KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. HİLAL (YILDIZ) UÇARLI

İstanbul - 2009

Tez Danışmanı:Prof. Dr.VOLKAN DEMİRHAN YUMUK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öncelikle İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Hasan YAZICI olmak üzere deneyimlerinden çok şey öğrendiğim bütün değerli hocalarıma;

Tezimin her aşamasında desteğini ve fikirlerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Volkan Demirhan YUMUK'a;

Teze birlikte başladığımız ancak emekli olması nedeniyle beraber devam edemediğimiz insanlığı ve ilmi tartışılmaz Sayın Prof. Dr. H. Hüsrev HATEMİ' ye;

Tezimin biyokimya kısmının yürütülmesinde bilgi ve çalışmalarından faydalandığım Sayın Prof.Dr. Dildar KONUKOĞLU ve onun asistanı Dr. Sinem FIRTINA' ya;

Tezimin istatistik kısmında sonuçlara erişmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Ahmet DİRİCAN' a;

Varlıklarından ve hayatıma kattıkları anlamdan çok mutlu olduğum unutulmazları yaşadığım ailem, arkadaşlarım ve tüm büyüklerime;

Ve hayatımın bütününde bana hocalık yapan, maddi ve manevi katkılarını hiç esirgemeyen sevgili eşim Birol UÇARLI' ya;

Çok teşekkür ediyorum

KISALTMALAR

AACE: The American Association of Clinical Endocrinologists

AgRP: Agouti- related peptide

AHA/ NHLBI: American Heart Association/ The National Heart, Lung and Blood Institute

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ARN: Appetite Regulating Network

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

B/ K: Bel Kalça Oranı

BKİ: Beden Kütle İndeksi

CART: Cocaine- and amphetamine- regulated transcript

CRH: Corticotropin- releasing hormone

CTF: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

DM: Diabetes Mellitus

DVT: Derin Ven Tombozu

EGIR: The European Group for the Study of Insulin Resistance

HOMA-IR: Homeostasis of Model Assessment of Insulin Resistance

HDL-K: “High density lipoprotein” kolesterol

HsCRP: High sensitive C- reactive protein

IDF: The International Diabetes Federation

İR: İnsülin Rezistansı

JAK: Jasus Kinases

JNC: Joint National Committee

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KVS: Kardiyovasküler Sistem

LDL-K: “Low density lipoprotein” Kolesterol

MC4: Melanocortin 4

MCH: Melanin concentrating hormone

MSH: Melanocyte stimulating hormone

MS: Metabolik Sendrom

NCEP- ATP III: The National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel

NGT: Normal Glikoz Toleransı

NHANNES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

NO: Nitrik oksit

NPY: Nöropeptid Y

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

POMC: Proopiomelanocortin

PPAR- α : Peroxisome proliferator- activated receptor- α

PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster Study

SOCS: Suppressor of cytokine signalling

SSS: Santral Sinir Sistemi

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

SYA: Serbest yağ asidi

TAG: Triaçilgliserol

TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri

TRH: Thyrotropin- releasing hormone

VLDL- K: "Very low density lipoprotein" Kolesterol

WHO: The World Health Organization

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. METABOLİK SENDROM.....	3
2.1.1.TANIM.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.1.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	7
2.2. LEPTİN.....	13
2.2.1. GENEL BİLGİLER.....	13
2.2.2. LEPTİN DİRENCİ.....	17
2.2.3. LEPTİN EKSİKLİĞİ.....	18
2.3. METABOLİK SENDROM VE LEPTİN.....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	21
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
5. BULGULAR.....	25
6. TARTIŞMA.....	35
7. ÖZET.....	45
8. SUMMARY.....	46
9. KAYNAKLAR.....	47

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom; hayatın erken dönemlerinde başlayan, genetik ve çevresel faktörlerin birbirleri ile etkileşimi ile açıklanan, Tip II DM ve ateroskleroz vakalarının büyük bir yüzdesinin patofizyolojisi ile ilgili olan uzun dönemli bir süreçtir (1,2). Normal glukoz toleranslı kişilerin % 10' u, bozulmuş glukoz toleranslı kişilerin yaklaşık % 40' ı, Tip II DM' lu kişilerin yaklaşık % 85' i bu sendromun özelliklerini gösterir (2,3). Metabolik sendromun ana özelliklerini; obesite veya artmış bel çevresi, IR, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, proinflamatuvar ve protrombotik durumlar oluşturur (1,2,3,4,5). Bu faktörler çoğu zaman aynı hastada eşzamanlı birlikte bulunmaktadır. Bütün bu patolojiler bir arada bulunduğu, her birinin tek başına bulunuşundan daha fazla oranda mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (6,7,8,9). Bu bileşenler; DM Tip II ve kardiyovasküler hastalıklar için kuvvetli birer risk faktörleri olma yanında; kolesterol safra kesesi taşları, uyku- apne sendromu, kadında polikistik over sendromu, erkekte hipogonadizm, yağlı karaciğer ve bazı kanser tipleri gibi ilave komplikasyonların gelişimine de sebep olabilir (2). Bütün bu hastalıkların gelişimi için yüksek risk oluşturan metabolik sendromun bileşenlerinin etyolojisinin araştırılması; gerekli önlemlerin alınabilmesi için doğru çabayı gösterebilmek açısından önemlidir. Şuan için bilinen altta yatan sebepler arasında; 1) genetik ve çevresel faktörler, 2) insülin direnci, 3) kronik inflamasyon ve lipotoksisteye neden olan yağ dokusu saturasyonunu takibeden ektopik yağ birikimi ve yağ dokusundan adipokinlerin ve diğer aktif maddelerin dengesiz salınımı gibi çeşitli patofizyolojik açıklamalar bulunmaktadır (1,35,36)

Adipoz doku, metabolik sendromdaki metabolik değişikliklere aracılık eden; leptin, adiponektin, IL- 6, resistin, TNF- α , adipsin, anjiotensinojen gibi çeşitli molekülleri incelikte işleyen aktif sekretuar bir organdır (2,5,10). Metabolik sendromun etyopatogenezindeki hipotezlerden biri olan adipoz doku yetersizliğinde, bu adipositokinlerin düzensiz salınımları; metabolik sendrom için birer göstergemidir, yoksa başka birer risk faktörümüzdür sorusunun cevabını arayan araştırmalar devam etmektedir. Metabolik sendrom gösteren bireyler üzerinde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; adiponektin kan düzeyinin düşük, diğer adipositokinlerin (leptin, TNF- α , IL- 6, PAI- I, CRP vb) kan düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (1,5, 35,36,41).

Bizim çalışmamızda değerlendirmeye alınan leptin; vücutta baskın olarak ama tamamen değil subkütan adipoz dokudan salınmaktadır (53,54,55). Leptin ile vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi arasında kuvvetli korelasyon bulunmaktadır (1, 4, 53,54). Ancak aynı BMI' ine veya

yağ kütlesine sahip kişilerin sirküle eden leptin düzeylerinin heterojenite gösterdiği görülmüştür. Bu farklılığın bir nedeni kişisel ve etnik genetik farklılıklarken, diğer bir neden de leptin salınımının nutrisyonel ve hormonal gibi başka faktörlerle de düzenlenmesidir (34,58). Leptinin sistemdeki anahtar rolü; periferden santral sinir sistemine mesaj iletmektir. Böylece iştahı azaltır ve enerji harcanmasını artırır, dolayısıyla fazla kilo alımını engellemiş olur (57,67,68). Yapılan çalışmalar neticesine göre; leptinin periferik (kas, gonadlar, β - hücreleri, karaciğer, kemik, tiroid vb) etkilerinin de olduğu görülmüştür (71,72). Gerek obezitede görülen leptin direnci, gerekse lipodistrofi gibi adipoz doku kaybına bağlı kan leptin düzeylerinin düşüklüğü sonucu gelişen “leptin aktivasyon eksikliğinde” ; insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer, dislipidemi gibi metabolik sendrom özelliklerine rastlanmaktadır (1,3,35,53).

Biz bu çalışmamızda; KVVH’ ın çoğunluğundan sorumlu olan ve dünyada endüstrileşmenin, yanlış beslenmenin yaygınlaşması sonucu hızla artan “metabolik sendromdan” korunma ve ona yönelik etkin tedavi stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilmek amacıyla leptinin metabolik sendromdaki rolünü daha iyi anlamaya çalıştık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.METABOLİK SENDROM

2.1.1.TANIM:

Metabolik sendromun ana özelliklerini; obezite veya artmış bel çevresi, İR, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, proinflatuvar ve protrombotik durumlar oluşturur (1,2,3,4,5). Bu faktörler çoğu zaman aynı hastada eşzamanlı olarak bulunmaktadır. Bu birlikte bulunuş, görülme sıklığı ve yapılan çalışmaların sonuçlarına göre rastlantısal değildir. Ayrıca bütün bu patolojiler bir arada bulunduğunda, her birinin tek başına bulunuşundan daha fazla oranda mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır (6,7,8,9). Bu bileşenler ateroskleroz, Tip II DM ve kardiyovasküler hastalıklar için kuvvetli birer risk faktörleri olma yanında kolesterol safra kesesi taşları, uyku-apne sendromu, polikistik over sendromu, erkekte hipogonadizm, yağlı karaciğer ve bazı kanser tipleri gibi ilave komplikasyonların gelişimine de sebep olabilir (2).

Metabolik sendrom kavramı en az seksen yıldır bulunmaktadır (10). 1920’lerde İsveçli doktor Kylin tarafından, KVS hastalıkları için hepsi birer risk faktörü olan hipertansiyon, hiperglisemi ve gut bir “Grup ” olarak tanımlandı (11). Daha sonra, 1947’de Vogue, üst batın yağlanmasının DM ve KVS hastalıklarında görülen metabolik anormalliklerle en çok ilişkili tip olduğuna dikkati çekti (10). 1988 yılında Reaven dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi çeşitli risk faktörlerinin oluşturduğu kümeyi “ Sendrom X” olarak adlandırdı ve altta yatan sebebin de insülin direnci olduğunu ileri sürdü (12). Bu bileşenlerin herbiri kendi başına başta KVS hastalıklar olmak üzere yukarda bahsi geçen diğer birçok hastalık için de birer risk olmasının yanında, birbirleriyle olan etkileşimleri ve birlikte yol açtıkları aynı klinik yansımalar nedeni ile, farklı tanımlamalarla (Tablo 1) aynı başlık altında metabolik sendrom adı üzerinde fikir birliğine varılana dek çeşitli isimlerle adlandırılmıştır (1,13).

Metabolik Sendrom yerine geçen terimler:

Plurimetabolik Sendrom

İnsülin Direnci Sendromu

Dismetabolik Sendrom

Sendrom X

Ölümcül Dörtlü

Yeni Dünya Sendromu

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanımlamaları (1,2)

	1998 WHO İnsülin direnci ve 2 veya daha çok kriter	1999 EGIR İnsülin direnci ve 2 veya daha çok kriter	2001 NCEP ATP III 3 veya daha fazla kriter	2003 AACE İnsülin direnci ve klinik değerlendirme	2005 IDF Obezite ve 2 veya daha fazla kriter	2005 AHA/NHLBI 3 veya daha fazla kriter
İnsülin Direnci	Hiperinsülinemik- Euglycemic klemp ile glisemik uptake' in normalden< 25 percentile Veya DM	Diyabeti Olmayan Popülasyonda Açlık insülin > 75 percentile		75 gr glikoz 2 saat sonrası Glikoz toleransı >140mg/dl		
Açlık kan şekeri Yükseklği	≥110mg/dl	≥110mg/dl Ama DM değil	≥110mg/dl	≥110mg/dl Ama DM değil	≥ 100mg/dl	≥ 100mg/dl Veya medikasyon
Obezite	Bel/ Kalça: >0.90 (erkek) >0.85 (kadın) Ve/ veya BKİ> 30 kg/ m2	Bel: ≥ 94 cm (erkek) ≥ 80 cm (kadın)	Bel: >102 cm (erkek) > 88 cm (kadın)	Bel: >102 cm (erkek) > 88 cm (kadın) Veya BKİ> 25 kg/ m2	Bel: Etnisiteye dayalı ≥85 cm (erkek) ≥ 80 cm (kadın) Veya BKİ> 30 kg/ m2	Bel: ≥102 cm (erkek) ≥ 88 cm (kadın)
Trigliserid Yükseklği	≥ 150mg/dl	178mg/dl Veya medikasyon	≥ 150mg/dl	≥ 150mg/dl	≥ 150mg/dl Veya Medikasyon	≥ 150mg/dl Veya Medikasyon
HDL-K düşüklüğü	< 35mg/dl(erkek) < 39mg/dl(kadın)	< 39mg/dl Veya Medikasyon	<40mg/dl(erkek) <50mg/dl(kadın)	<40mg/dl(erkek) <50mg/dl(kadın)	<40mg/dl(erkek) <50mg/dl(kadın) Veya medikasyon	<40mg/dl(erkek) <50mg/dl(kadın) Veya Medikasyon
Kan basıncı yükseklği	≥160/ 90 mmHg Veya medikasyon	≥ 140/ 90 mmHg Veya medikasyon	≥130/ 85 mmHg	>130/ 85 mmHg	≥130/ 85 mmHg Veya medikasyon	≥130/ 85 mmHg Veya medikasyon
Diğer kriterler	Albumin ekskresyonu > 20 µg/ dak. Veya Albumin/ Kreatinin≥ 30 mg/ g			Ailesel Klinik Anamnez		

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Yapılan çalışmalarda kullanılan değişik tanımlamalara göre metabolik sendromun görülme sıklığı farklılıklar göstermekte ancak hepsinde prevelansın yaşla arttığı görülmektedir. Bölgelere ve cinsiyetlere göre görülen sıklık farklılıkları etnik ve kişisel genetik nedenlere bağlı olabilirken, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerle de etkilenebilir. Türkiyede, 20 yaş üstü 4264 kişi üzerinde yapılan METSAR araştırmasına göre NCEP kriterleri kullanılarak metabolik sendrom görülme sıklığı %33.9 bulunmuştur (Kadın: %39.6, Erkek: %28). Kentte erkeklerde daha sık, kırsal kesimde ise kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır (14).

A. B. D.'inde 1988-1994 yılları arasında 20 yaş üstü 8814 kişi üzerinde NCEP kriterleri kullanılarak yapılan NHANNES III çalışmasına göre metabolik sendromun görülme sıklığının toplamda %22 olduğu ve kadınlarda daha sık görüldüğü bulunmuştur (15).

İsveç, İspanya, Hollanda, İtalya, Fransa, İngiltere ve Danimarka'nın dahil edildiği 20 yaş üstü 17563 kişi üzerinde yapılan Avrupa kohort çalışmasında tanımlama olarak WHO ve EGIR kriterleri ayrı ayrı kullanılmış ve yaş gruplarına göre sıklık araştırılmıştır. WHO ile değerlendirildiğinde MS oranı; <40 yaş erkeklerde %14 kadınlarda %4, 40-55 yaş arası erkeklerde %23 kadınlarda %13, >55 yaş erkeklerde %41 kadınlarda %26 görülmüştür. Prevelans hangi yaş grubunda olursa olsun; erkeklerde daha sık bulunmuştur. EGIR sendromu, WHO sendromuna göre daha az sıklıkta saptanmıştır (16).

Avrupa'da, DECODE çalışma grubunun 30- 89 yaş arası toplam 9140 diyabeti olmayan kişi üzerinde yaptığı çalışmada WHO, EGIR, NCEP kriterleri kullanılmıştır. Her üç kriteri dolduran %31 erkek, %34 kadın metabolik sendromlu bulunmuştur. Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan olarak bakıldığında oran; erkeklerde %37, kadınlarda %39 olarak saptanmıştır (17).

Malezya, Çin ve Asyalı Hintlerin dahil edildiği 4334 kişi üzerinde yapılan Singapur Kardiyovasküler Kohort Çalışmasında IDF ve AHA/NHLBI kriterleri kullanılmıştır. Buna göre %17.7 IDF, %26.2 AHA/NHLBI kriterlerini doldurmuştur. Asyalı Hintlerde, Çinlilerden ve Malezyalılarından daha sık görülmüştür. Yine AHA/NHLBI tanımlamasının kardiyovasküler hastalık gelişimi riski için, IDF tanımlamasının insülin direnci ve Tip II DM gelişimi riski için gösterge olduğu söylenmiştir (18).

Hindistan'da, >20 yaş 1800 kişi üzerinde WHO kriterleri kullanılarak yapılan çalışmaya göre MS oranı; toplamda %31.6, erkeklerde %22.9, kadınlarda %39.9 olarak saptanmıştır (19).

Tunus'ta, 20 yaşın üstünde 2927 kişi NCEP ATP III kullanılarak değerlendirildiğinde; metabolik sendrom oranı kadınlarda %18, erkeklerde %13 olarak görülmüştür. Şehirde kırsal bölgeye oranla daha sık rastlanmakta olduğu bulunmuştur (20).

Almanya'da yapılan PROCAM çalışmasına 16-65 yaş arası 7137 kişi dahil edilmiş olup, NCEP ve IDF kriterleri kullanılmıştır. NCEP kriterlerine göre %25.3 kadın, %17.6 erkek; IDF kriterlerine göre %31.5 erkek, %22.8 kadında metabolik sendrom saptanmıştır (135).

Avustralya'da, >25 yaş 11.247 kişi NCEP ve IDF kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Buna göre metabolik sendrom oranı NCEP'e göre %19.3, IDF'e göre %29.1 kişi saptanmıştır (21).

9669 Yunanlı yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada; NCEP'e göre toplam %24.5, IDF'ye göre toplam %43.4 metabolik sendrom oranı saptanmıştır (22).

Suudi Arabistan'daki araştırmaya, 30–70 yaş arası 17293 kişi dahil edilmiştir. WHO kriterleri kullanılmıştır. Oran; %39.3 saptanmıştır. Şehirde kırsal bölgeye kıyasla daha sık görüldüğü bulunmuştur (23).

İran' da; >20 yaş 10368 kişi IDF'ye göre %32.1, ATP III'e göre %33.2, WHO'ya göre %18.4 metabolik sendromlu olarak saptanmıştır (24). Kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir.

2.1.3. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ:

Metabolik sendrom bileşenlerinin temeldeki bağlantılarının sebebi henüz tam açık değildir. Metabolik Sendrom patofizyolojisini anlamaya odaklanmanın önemi; daha etkin terapötik yaklaşımlar sağlayabilmek ve varolan kriterlerin yerine tercihen tek parametrelili ölçüme dayalı daha kesin tanımlama yapabilmek içindir. Mevcut verilere göre; olası 3 etyoloji üzerinde durulur.

1) İNSÜLİN REZİSTANSI

İR'nin tüm prevalansı % 10-25'tir (25). İR; hedef hücrelerin insülinin sirküle eden olağan düzeylerine cevabındaki başarısızlıkla karakterize sık görülen patolojik bir durumdur. Bu durum, insülinin normal glikoz ve lipid homeostazisini sağlayabilmesinde yetersizliğe neden olur. Sonuçta, hiperglisemi ve dolaşımda SYA'ı artışı gelişir. Gerek glikoz, gerekse SYA'leri; pankreastan insülin salınımının uyarıcılarıdır. Bu uyarılar sonucu arttırılmış β -hücre sekresyonuna bağlı gelişen kompensatuar hiperinsülinemi, bu nedenle İR'ına zorunlu eşlik eder. Ancak, yüksek SYA konsantrasyonlarına uzun süre maruz kalmak birkaç potansiyel farklı mekanizma aracılığıyla "lipotoksositeye" neden olur. Uzamış hiperfonksiyon ve lipotoksosite sonucu ' β -hücre yorgunluğu' gelişir. Metabolik ihtiyaçlar ile rezerv kapasitesi aşıldığında, insülin sekresyonu yetersiz kalır. Daha sonra kan şeker düzeyleri yükselmeye başlar (26).

İnsülin normal kilolu insanlara intravenöz verildiğinde vazodilatör etki gösterir, böbreklerde sodyum reabsorpsiyonunu uyarır (27). İnsülin direnci geliştiğinde; insülinin vazodilatör etkisi kaybolur ve vazokonstriksiyon gelişir, ama sodyum reabsorpsiyonu üzerine olan renal etkisi korunur (28). Ancak bu durum da genetik varyasyon gösterir. Örneğin, metabolik sendromlu beyazlarda sodyum reabsorpsiyonunun arttığı, ancak Afrika'lılarda ve Asya'lılarda artmadığı lehine deliller vardır (1). İnsülin ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini arttırır, bu etkisi de direnç gelişse bile korunur (1,29). Ayrıca, insülin direnci varlığında ona zorunlu eşlik eden hiperinsülinemi durumunda, insülinin arteriyel duvar kalınlığını arttırıcı etkisi de artar (26). Ancak, insülin direncinin metabolik sendromdaki hipertansiyon gelişimine katkısı zayıf veya orta düzeydedir. Halbuki metabolik sendromun diğer komponentlerinin gelişimiyle ilişkisi kuvvetlidir (1).

Fizyolojik koşullarda; insülin apo-B degradasyonu yolu ile VLDL oluşumuna karşı inhibisyon etkisi gösterir ve dolaşımdaki lipoproteinleri hidrolize eden lipoprotein lipaz enzimini aktifler. Subkütan adipoz dokuya oranla visceral adipoz doku insülin etkisine normal

şartlarda da daha dirençlidir (26). İnsülin direnci geliştiğinde ise; lipolizin artması ile visceral adipoz dokudan karaciğere SYA akışı artar, apo-B degradasyonu azalır ve lipoprotein lipaz enzimi konsantrasyonu azalır (kasta çok yağ dokusunda). Bütün bunların sonucunda; dolaşımda trigiseridten zengin VLDL artar (1,26). Metabolik sendromda hipertrigliseridemi gelişimine; insülin direnci ve/ veya artmış SYA nedeni ile lipoprotein lipazda gelişen bu değişiklik, VLDL'nin fazladan üretiminden daha çok neden olur görünmektedir (1,28). Hipertrigliseridemi, insülin direnci durumunun mükemmel bir yansımasıdır ve metabolik sendrom tanısının önemli kriterlerinden biridir. Ayrıca SYA'lerinin kendilerinin lipolizini de sağlayan lipoprotein lipaz enzimi üzerindeki bu inhibisyonu, dolaşımdan SYA'lerinin temizlenmesini de imkansızlaştırır (26). Bir kısır döngü devam eder.

Metabolik sendromun diğer önemli bir major lipoprotein bozukluğu olan HDL kolesterol düşüklüğü; HDL kompozisyon ve metabolizmasındaki değişikliğin bir sonucudur. HDL Lipoproteininin kompozisyonundaki bu değişiklik; HDL'nin klirensinin artmasıyla sonuçlanır. İnsülin direnci ile HDL arasındaki bu ilişki muhtemelen indirektir. HDL'ye ilave olarak, LDL'nin kompozisyonu da benzer yolla modifiye olmaktadır. Nitekim, açlık serum trigiseridi > 2.0mmol/L olan hemen bütün hastaların küçük yoğun LDL üstünlüğü vardır (30,31). Küçük yoğun LDL, yüzen LDL'ye oranla daha fazla aterojeniktir, çünkü endotelyuma daha toksiktir, endotelyal basal membranı daha kolay geçebilir, glikozaminoglikanlara daha iyi yapışır, oksidasyona yatkınlığı artmıştır, ve/ veya monosit kökenli makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlere daha selektif bağlanır (28). Bazı çalışmalarda, LDL kompozisyonundaki bu değişiklik kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (32).

İnsülin direnci; hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik sendrom ana kriterlerinin gelişimine neden olmakla beraber, metabolik sendrom tanımlamasında yer almayan ancak hastalığa sıklıkla eşlik eden komponentlerin de oluşumunda yer alır. Bu komponentlerin çoğu insülin direncine bağlı gelişirken, bazıları da insülin direncine zorunlu eşlik eden hiperinsülinemiye bağlı gelişir (1) (Tablo 2).

Tablo 2. Tanısal kriterlerde yer almayan metabolik sendrom komponentleri (1):

Apo B ve C- III artışı
Ürik asit artışı (hiperinsülinemide ürik asit sekresyonu azalır) (12)
Protrombotik faktörlerin artışı (fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör 1)
Serum viskozite artışı
Asimetrik dimetilarjinin artışı (NO sentazın endojen inhibitörü)
Homosistein artışı
Lökosit artışı
Pro- inflamatuvar sitokinlerin artışı
Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
Mikroalbuminüri varlığı
Obstruktif uyku- apne sendromu
Polikistik over hastalığı
Diğer bir önemli klinik belirteç “acanthosis nigricans” tır. İnsülin kültürde epidermal hücre büyümesini artırdığı için, hiperinsülinemik duruma bağlıdır (33) .

2) YAĞ DOKUSU DİSFONKSİYONU

Normal ağırlıkta bir insanın toplam vücut ağırlığının %10-15'ini yağ oluşturur. Bu yaklaşık 40 günlük enerji deposudur. Yağ dokusu vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağıdır ve bu depolanmış enerjinin dolaşıma geçişi; hormonal ve sinirsel sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine etki eden hormonlar; insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon'dur. Otonom Sinir Sistemi; sempatik ve parasempatik alt parçaları ile adipoz dokuyu direk etkiler. Sempatik sinir sistemi, β -adrenerjik stimülasyon ile hormon sensitif lipaz enzimini aktive ederek lipoliz gibi katabolik etkileri iletir. Parasempatik sinir sistemi, insülin üretimini ve hücrelerin glikoz ve yağ asidi kapmasını artırarak anabolik etkileri organize eder.

Vücutta başlıca 2 tip adipoz doku vardır. Bu yağ dokuları; evrimlerinde, hücre boyutlarında, mitokondri sayılarında, yerleşim yerlerinde ve fonksiyonlarında farklılıklar gösterirler (34,35).

Adipoz Doku Tipleri:

Multiloküler yağ dokusu (Kahverengi yağ dokusu);

Çok sayıda mitokondri içerir. Erişkinde az miktarda bulunur. Termoregulasyonda görev alır. Embriyonik yaşamda meydana gelir, doğumdan sonra yeniden oluşmaz.

Uniloküler yağ dokusu (Beyaz yağ dokusu);

Viseral yağ dokusu (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş, omental yağ)

Subkütan yağ dokusu

Abdominal subkütan

Gluteal subkütan

Diğer subkütan

Beyaz Yağ Dokusu Fonksiyonları (34,35):

Isı izolasyonu

Mekanik yastık (avuç içi, ayak altı, perikartın altı, göz çukuru, eklem yerleri; buradaki beyaz yağ dokusu metabolizmaya karışmaz, ancak uzun süreli açlık durumlarında miktarında çok az bir azalma görülür)

Trigliserid formunda yağ depolama alanı

Değişik stimuluslara cevaben endokrin, parakrin, ve otokrin maddeler salgılamak

Adipoz doku; postprandial dönemde trigliserid zengin lipoproteinlerden gelen yoğun SYA drenajının kabulü ve açlık döneminde bunların yavaşça salıverilmesi gibi olan bu iki durum arasında anahtar işlevi görmektedir. Bir durumu diğerine çevirmek; substrat ve hormon düzeyleri, ayrıca adipoz dokunun fonksiyonel durumu gibi multifaktöriyel bir sistem ile regüle edilmektedir. Bu regulasyon ve normal insülin sensitivitesi için; belirli bir oranda yağ dokusu ve bu belirli orandaki yağ dokusunun da fonksiyon yeterliliği göstermesi gerekmektedir (35). Ayrıca, adipoz doku metabolik sendromdaki metabolik değişikliklere aracılık eden; leptin, adiponektin, rezistin, IL-6, TNF- α , adipsin, anjiotensinojen gibi çeşitli molekülleri incelikte işleyen aktif sekretuar bir organdır (1,5,34,35,36).

Adipoz Doku Fonksiyon Yetersizliği tanımı klasik diğer organ yetersizliği tanımları gibidir. Yani; organizmanın ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalmasıdır. Bu durum; ihtiyaç fazlalığına, tamponlama ve depolama kapasitesinin bozulmasına bağlı olabilir (35). Karın bölgesinde hem subkütan adipoz doku, hem de viseral adipoz doku bulunmaktadır. Oysa vücudun alt bölgesinde sadece subkütan adipoz doku bulunmaktadır (34). Subkütan adipoz

dokunun saldığı ürünler periferik sirkülasyona olmaktadır. Visceral yağ dokusundan SYA ve diğcr ürünlerin sekresyonları ise direkt portal kan akımı yoluyla karaciğere olmaktadır. Dolayısıyla vücudun diğcr bölümleri SYA'lerine maruziyetten korunur (37). Bu nedenle karaciğcrin metabolik fonksiyonları üzerinde; visceral yağ dokusu ve buradan salınan maddeler, subkütan yağ dokusundan ve buradan salınanlardan daha etkindir (26). Enerji fazlalığında massif enerji depolanması; subkütan adipoz dokudan başlar. Dolayısıyla visceral adipoz dokunun tamponlama kapasitesi başlangıçta korunur. Ama ilkinin depolama kapasitesi tükendiğinde, visceral alan bu fazla enerjiyi devralmaya zorlanır ve tamponlama kapasitesi daha sonra körlenir ve yetersizliğe sürüklenir. Tamponlama ve depolama kapasitesi bozulan fazlalık abdominal doku, SYA'leri ve adipokinleri dengesiz artmış miktarda salar (35). Subkütan yağ kapasitesinin üzerindeki bireysel ve cinsiyet farklılıkları; enerjinin visceral yağda hangi an depolanmaya başlayacağını belirler (38). Son olarak fazla yağ için, yağ depolamaya göre ayarlanmamış karaciğcr ve daha az bir dereceye kadar iskelet kası gibi yeni vekil yağ depoları kullanılır. Buna "taşma hipotezi" denir ve neticede bu dokularda insülin direnci gelişir (1). Adipoz doku fonksiyon yetersizliğine; sadece enerji fazlalığı sebep olmaz, aynı zaman da lipodistrofi gibi yağ dokusunun normalden fazla kayıpları da nedenler arasında yer alır (35,39,40). Her iki durumda da adipoz doku disfonksiyonu; adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonları ve low-grade inflamasyona neden olan artmış sitokin üretimi sonucu gelişir. Adipoz doku disfonksiyonu geliştikten sonra bu inflamasyon daha hızlanır. Adipoz doku disfonksiyonunun ana klinik manifestasyonu MetS dislipidemi olarak adlandırılır (35). Adiposit kütleindeki artış; adipoz dokuda artmış anjiotensinojen üretimine neden olur, bu da hem direk etkisi ile hem de leptin üretimini arttırma yoluyla dolaylı olarak kan basıncı yüksekliği için potansiyel ayrı bir mekanizma sağlar (36,127).

Adipoz dokunun bu disfonksiyonu neticesinde; SYA'lerinin, insülin direncinin oluşumunu ve sürmesini direk etkileyen leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin, proinflamatuvar ajanların düzensiz salınımları; metabolik sendromun temel bileşenlerinin gelişimine neden olur ve/ veya ilave katkıda bulunur (26,35,41). Sonradan da, ateroskleroz ve KVH gelişir.

SYA' LERİNİN METABOLİK SENDROMDAKİ ROLÜ:

İR'inde ve adipoz doku yetersizliğinde fazladan salınan SYA'lerinin; birincisi, adipoz doku trigliserid depolarından cAMP-bağımlı enzim "hormon sensitif lipaz" aracılığı ile salınanlar ve ikincisi, dolaşımdaki trigliserid zengin lipoproteinlerden "lipoprotein lipaz" enzimi aracılığı ile salınanlar olmak üzere dolaşımda iki kaynağı vardır. (42). Dolaşımda SYA' lerinin artışı ve dokuların SYA'lerine aşırı maruziyeti; metabolik sendrom kriterlerinin gelişiminde sürükleyici sebep ve gücü oluşturur (26).

İnsülin direncini, glikoz ve lipid metabolizmasını etkilediği bildirilen adipoz dokular; viseral yağ, intramyosellular yağ ve intrahepatik yağ (44,44,45,46) dokularıdır. Aşırı SYA'ler bu dokularda trigliserid olarak birikir. Bu abnormal trigliserid birikimi; insüline karşı bu dokularda direnç oluşumuna neden olur (1,26).

Kas dokusu, kan glikozunun başlıca kullanıcısıdır (%80-90). Bu dokunun glikoz uptake'inin azalması hiperglisemi gelişimi için en büyük nedendir. Yüksek SYA konsantrasyonlarının β -oksidasyonu, dokuların glikoz uptake'ini ve oksidasyonunu azaltır. Ancak, bu β -oksidasyonu, özellikle fiziksel aktivitenin yokluğunda sirkülasyondan SYA'lerinin etkili temizlenmesinde yeterli değildir. Salınan SYA'leri "lipid sağlama hipotezi (Randle hipotezi)" ne göre intermedier metabolizmada predominan substrat gibi hareket eder. Artmış NADH/NAD⁺ ve asetil-KOA/KOA oranları İR anlamına gelen azalmış glikoz uptake'i için bir sebep oluşturur

Viseral dokudan portal sirkülasyon ve karaciğere drene olan aşırı SYA'leri; hepatik insülin klirensini azaltarak, hiperinsülinemiye ayrıca katkıda bulunur. Karaciğerde; bir yandan trigliserid ve VLDL sentezi, glukoneogenez için bol substrat sağlarken, bir yandan da fibrinojen ve PAI- I sentezini tetikler.

SYA'ler kültürde arteriyel duvar hücreleri tarafından anjiotensinojen üretimini artırır durmaktadır. SYA'leri endotelial hücrelerde anjiotensin tarafından genişletilen bir etki ile oksidatif stresi ilerletebilir, bu da arteriel duvar kalınlığında artma ve aterosklerozla sonuçlanabilir. Ayrıca serbest yağ asitlerinin kendisi rölatif vazokonstriksiyona aracılık eder. Bu da metabolik sendromda gelişen hipertansiyona ayrıca katkıda bulunur (1).

Albumin üzerinde taşınan SYA'lerinin proximal tubul epitelyum hücreleri üzerinde toksik etkileri vardır ve tubulointerstisyumdaki patolojik değişikliklere katkıda bulunurlar. Bunun sonucunda böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen proteinüri gelişir (3).

3) DİĞER NEDENLER

Her obez olanda insülin direnci görülmediği ve insülin direnci olanlarda da metabolik sendrom prezantasyonunun değişik fenotipleri olduğu görülünce; genetik mirasın etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü Pima yerlilerinde Tip II DM sıklığı artmışken, metabolik sendromu oluşturan diğer komponentlerden olan hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansının yüksek olmadığı görülmüştür (46). Çevresel faktörler arasında ise; yiyecek alım durumu, fiziksel aktivite azalması, yaşlanma, sigara içimi; tiazid diüretikleri, β -adrenerjik reseptör antagonistleri, glukokortikoidler gibi İR'na sebep olabilen veya katılabilen ilaçların kullanımı yer almaktadır (47).

2.2. LEPTİN

2.2.1. GENEL BİLGİLER:

Glikolize olmayan peptit yapıda antiobez ve anti- steatik bir hormondur (39). İlk kez 1953'te Kennedy tarafından besin alımı ve vücut ağırlığını regüle etmek amacıyla, vücut yağ depolarıyla orantılı sirküle eden sinyallerin, açlık ve enerji harcanmasını koordine bir tavırla etkilediği lipostatik teori ile ileri sürülmüştür (48). 1973 yılında Coleman'ın klasik parabiyozyo çalışmaları böyle sinyallerin varlığı hakkında delil sağlamıştır (49,50). Yağ dokusundan obez gen (ob) izolasyonu ve onun protein ürünü olan leptinin bir doygunluk sinyali olarak tanımlanması ise 1994'te Zhang ve arkadaşları tarafından başarılmıştır (51). Leptin 167 a.a. içermektedir (135). Molekül ağırlığı 16Kda olup, insanlarda 7.kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilmektedir. Ob geni; 3 exon ve 2 introndan oluşmaktadır (36, 52,53).

Normal şartlarda, leptin konsantrasyonları total vücut yağ kütlesiyle ve vücut kütle indeksiyle pozitif korelasyon gösterir (1,4,53,54). Dolayısıyla obezitede oldukça yüksek, lipodistrofide de oldukça düşüktür (1,39). Hepsi değil, ancak çoğu özellikle subkütan adipoz dokudan salınmaktadır. Bir miktar gastrik epitelyum, ince barsak, kalın barsak, iskelet kası, hipofiz, kalp, kemik, akciğer, gebeliğin son ayında plasenta ve saç follikülü gibi fetal doku hücreleri, koryokarsinoma hücreleri, karaciğer, timus, dalak, over ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (39,53).

Leptin salınımı; günde 30 puls olmakta ve her puls 48 dakika kadar sürmektedir. Bu ritmik salınım, yeme zamanlarına göre; yemeklerden 3-4 saat sonra sekresyon artışı gelişmesi ile değişmektedir (53). Gece (00:00-04:00) pik yaparken, sabah saatlerinde en düşük

düzeyle inmektedir. Sinha ve arkadaşları, insanlardaki gece leptin artışının; uyku esnasındaki iştah baskılanmasını açıklayabileceğini önermiştir. Bununla beraber, uykusuzluk leptin sekresyonundaki diüurnal varyasyonları değiştirmez (54). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır, yarı ömrü obezlerde değişmez ve kanda diurnal ritmi devam eder (55).

Normal sağlıklı yetişkinlerde fizyolojik serum düzeyleri 5-20 ng/ml arasında değişir (52). Plazma leptin konsantrasyonları; primer olarak total yağ dokusu kütesini ve vücut kütle indeksini yansıtır. Bununla beraber, serum leptin konsantrasyonlarının ise diyetle alınan karbohidrattaki değişikliklere anlamlı bağlı olduğu bildirilmiştir (26). Vücut ağırlığında %10 azalma, plazma leptininde %53'lük azalmaya karşılık gelirken; vücut ağırlığında %10 artış, plazma leptininde %300'lük artışa yol açar (56, 57). Vücut ağırlığında değişiklik yapmayan 24 saat süren açlık, serum leptin seviyesinde %30 kadar azalmaya yol açarken; tek bir gün aşırı yemek yemek, serum leptinini 6 saat içinde yaklaşık %50 artırır (54,56).

Aynı BKİ' ne sahip kişilerin sirküle leptin düzeylerinin farklılıklar göstermesi, leptin salınımının adipoz doku depotlarının büyüklüklerinden başka faktörlerle de düzenlendiğini gösterir (34,58) (Tablo 6). Bunlardan bazıları kişisel ve etnik genetik farklılıklarken, bazıları da nutrisyonel ve hormonalıdır. Örneğin, Aynı BKİ'inde sirküle leptin düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Bunun bir nedeni kadındaki yağ distribüsyonunun kalçada daha fazla olması gibi görünse de, esas etken testesteron hormonunun leptin üzerindeki inhibitör etkisidir. Esasında burada bahsedilen genetik değil, baskın seks steroidi ortamıdır. Şöyleki, yüksek östrojen ve düşük testesteron düzeyli subjelerle kıyaslandığında, baskın seks steroidi ortamı özellikle testesteron olanların serum leptinlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (1).

Leptin, kanda serbest ve bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (52). Yapılan çalışmalarda; obez bireylerde vücut kütlesi ile orantılı artmış kan leptin düzeylerinin büyük çoğunluğunun serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, obez bireylerdeki esas sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu düşüncesini desteklemiştir. Bu nedenle hiperleptinemi sıklıkla obezitede bulunan leptin direnci ile paralellik göstermektedir (64). Obez hastalara leptin uygulanmasına rağmen kilo azalması görülmeyen bazı klinik çalışmalar bunu doğrulamıştır (65).

Leptinin kısa yarılanma ömrü etkili renal klirens ile belirlenir. Hem egzojen hem endojen leptin, glomeruler filtrasyonu takibeden renal tübüllerde metabolik degradasyonu ile uyumlu yüksek kapasiteli sature olmayan bir yöntemle kandan hızlıca temizlenir (61,66).

Tablo 3: Kan Leptin Düzeyini Arttıranlar ve Azaltanlar

ARTIRANLAR		
İnsülin	Akut infeksiyon ve sepsis (endotoksin)	IL- 1, IL- 6, TNF- α
Glukokortikoid	Ovaryan seks hormonları	Yüksek yağlı diyet
Prolaktin	Renal yetmezlik	Aşırı yeme

AZALTANLAR					
Tiroid Hormonu	Testesteron	Katekolaminler	Kısa süreli açlık	cAMP	Sigara
Büyüme hormonu	SYA	Glitazonlar	Enerji alımının kısıtlanması	PPAR- γ agonistleri	
Somatostatin	Uzun süre soğuğa maruz kalma	B3- adrenerjik aktivasyon	Kilo kaybı ve kalori kısıtlanması	Melatonin	

Leptin reseptörü, ilk olarak 1996 yılında keşfedilmiştir (58). Diabetes geni (db) tarafından kodlanmaktadır (39). Şimdilik bilinen; Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf, Ob-Rs olmak üzere 7 adet izoform bulunmaktadır (59). Reseptörlerin; 840 a.a'ten oluşan extrasellüler alanı, 34 a.a'ten oluşan transmembran alanı ve bu 7 reseptör izoformlarının her biri için karakteristik değişken intrasellüler alanı vardır (39). Kısa izoformu olan ObRa, leptinin KBB'i geçmesinde major rolü oynar. Ob-Ra mikrodamarlarda yüksek düzeyde eksprese olur ve hücre sistemlerinde endositoz aracılığıyla etkinliği yüksektir. Sadece uzun izoform olan Ob-Rb'nin sinyal transdüksiyon kapasitesi olduğuna, leptin sinyalizasyonunda fonksiyonel reseptör olduğuna inanılır (57,60). Ob-Re kanda dolaşan çözünür leptin reseptörüdür. Leptin bağlar ve Ob-Rb- aracılı sinyalizasyonu engeller. Son zamanlardaki invivo ve invitro çalışmalar leptinin bu çözünür reseptörünün sadece sinyalizasyonda değil, leptinin endotelial hücrelerden transportunda da bir antagonist gibi

davranarak iş gördüğünü göstermiştir (61). Leptin reseptörleri, Class I sitokin reseptör superaillesine aittir ve bu nedenle leptinin pleiotropik etkileri vardır (57,58,61). Sınıf I sitokinlerin, JAK ve STAT aracılığıyla hareket ettiği bilinir. Leptin, santral sinir sistemine satüre olabilir bir transport sistemi ile girer ve LRB'ye bağlanır. Bu bağlanma ile; reseptör-ligand bağlanımı üzerindeki JAK2 otofosforilasyona uğrar, ayrıca Ob-Rb nin üzerindeki tirozin rezidülerinden 985 ve 1138'in fosforilasyonu da gerçekleşir. Bu fosforilasyonlar sonrası STAT 3 aktive olur ve nukleusa translokasyon yapar ve transkripsiyonu stimüle eder. Böylece, leptin reseptörleri en azından bir alanda sınıf I sitokin reseptör ailesi için karakteristik sinyal yollarının bazılarını paylaşırlar. İnternalize leptin en az bir saat kadar sağlam kalabilir ve sonra egzositoz gösterir. Endositoza uğramış leptinin hücre içindeki veya egzositozdaki stabilitesi, lizozomal aktivite inhibisyonuyla daha fazla genişletilebilir. Bütün bunlara ilave olarak, bir kez internalize edildimi, leptinin intrasellüler degradasyon paterni ve leptinin egzositozu reseptör subtiplerinden bağımsızdır. Leptin kendi aktivasyonunu; SOCS3'ün indüksiyonu ile, ya JAK blokajı yaparak ya da STAT fosforilasyonunu inhibe ederek sonlandırır (57,59,60,61,62,63).

Leptin, başlıca etkisini kan-beyin bariyerini kolaylaştırılmış diffüzyonla geçerek hipotalamusta gösterir. Anoreksijenik peptidleri (POMC,CART,CRH,TRH) aktive eder. Oreksijenik peptidleri (NPY,AgRP,MCH ve oreksinler) ise inhibe eder (67,57). Neticede; yiyecek alımının azalması, termogenez, enerji harcanmasının ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artışı gerçekleşir. Dolayısıyla insülin sensitivitesi de indirek olarak artar (68). Enerji fazlalığından ziyade, enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmektedir. Daha alt özelliklere değinilecek olunursa, POMC'tan çıkan α -MSH; MC4 reseptör aktivasyonu aracılığıyla yemeyi inhibe eder ve termogenezi stimüle eder. AgRP; α -MSH'unun antagonistidir. Leptin direk olarak; NPY ve AgRP'i suprese eder, α -MSH ve CART'ı artırır. CRH ve TRH artışı, MCH ve oreksinlerin baskılanışı ise leptin tarafından indirek olarak gerçekleşmektedir (52,63,66).

Leptinin yiyecek alımından bağımsız olarak ta glikoz ve lipid metabolizması üzerinde etkileri olduğuna inanılır (26). Leptin, AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil Koenzim A karboksilazı inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu artırır ve TAG sentezini azaltır. Bu yolla leptin hem yağ dokusunda, hem de iskelet kasında lipid depolanmasını azaltır. Bunu sadece SYA oksidasyonunu azaltarak değil, aynı zamanda TAG hidrolizini de arttırarak yapar (69). Sonuçta; protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve

trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve β -oksidasyonu artmış olur. Yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller (70).

Leptin reseptörleri; hem santral sinir sisteminde, hem de periferde bulunmaktadır (71). Cinsel gelişim, üreme, büyüme ve gelişme, hipotalamik- pituiter- endokrin organ ekseninde (adrenal, tiroid, pankreatik, gonadal), hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiogenez ve osteogenezde de çok önemli rolleri vardır (71,72).

2.2.2. LEPTİN DİRENCİ:

Leptin direnci; her hormonda olduğu gibi reseptör düzeyinde veya hücre içi sinyalizasyonda bozukluk sonucu gelişir. BOS sıvısındaki leptin, plazmadakinin %1-20'sidir. Beyinde leptin temini; sağlıklı bireylerde plazma leptin düzeyleri ile korelasyon gösterir. Çeşitli faktörler, KBB' den leptin geçişinin dinamiklerini modifiye ederek leptin direncine neden olur. Beyine leptin girişi; sirküle eden leptin düzeylerinin sirkadyen fluktuasyonlarıyla geçici koreledir. Hormonal pulsatilitenin, yüksek yağlı diyet sonrası leptin sekresyonunun pulsasyonun artmasında olduğu gibi normal paternden sapmaları; reseptör down regulasyonuna bağlı olarak hedef cevabı bitirebilir. Neticede, beyinde leptin etkisi azalır (55). SSS bölümlerinde leptin temini yaşlanma ile azalır (73). Kanda dolaşan hormonlar ve sirküle eden metabolik değişkenler; SSS alanlarında leptin tedarikliğini kantitatif etkilemek için KBB transport sistemini bağımsız modüle ederler. Örneğin; α -adrenerjik agonistler, epinefrin, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi leptinin KBB'den transportunu inhibe ederler (73,74). CRP gibi leptin bağlayıcı proteinler; transport ve aktivasyon için gerekli leptinin serbest formlarının düzeylerini değiştirebilirler. Örneğin, hiperleptinemik obez deneklerdeki yüksek CRP düzeyleri nedeniyle artmış leptin bağlanması, KBB'inden transport için gerekli leptin düzeyini Ob-Ra seviyesinde kantitatif olarak sınırlar. Bu durum, değişik santral cevapları modüle etmek amacıyla beyne leptin girişini azaltmak için periferde işlev gören adipositler ve hepatik hücreler arasında bir "feedback loop" varlığını doğrular (75). Beyin bölgeleri arasında leptin taşınması ve satürasyonu farklılıklar gösterir. Bazı fizyolojik ve patolojik koşullar altında bu farklılaşım daha da artar. Örneğin, hiperleptinemide; sempatik vazomotor aktivite ve kalp hızı artışına aracılık eden pons, medulla, hippokampus, serebellum, oksipital korteks ve orta beyindeki ekstrapitüiter alanlara leptin transportunun ve hücre içi sinyalizasyonunun, ARN içindeki iştahın yayılması ve sonlanmasında leptin etkisinin major yeri olan hipotalamik arkuat nukleustan daha fazla miktarlarda olduğu bildirilmiştir (76,77). Bu nedenle hiperleptinemiye eşlik eden leptin

direncinde; arcuat nukleustaki aşağı sinyal yollarının aktivasyon yetersizliği gerilemesine rağmen, kardiyovasküler sistemle ilişkili hipotalamik alanlarda leptin etkisi korunmaya devam eder. Buna da selektif leptin direnci denir (15).

2.2.3. LEPTİN EKSİKLİĞİ:

Leptin eksikliği; leptin geninin mutasyonu veya yağ doku depolarının kaybı sonucu gelişir. Bu hastalarda; DM'a neden olabilecek derecede şiddetli insülin direnci, hipertrigliseridemi, hiperglisemi, HbA1c artışı, hiperinsülinemi, karaciğer ve diğer dokuların steatozu, vasküler rahatsızlıklar, erkeklerde hipogonadizm, kadınlarda infertilite görülmektedir. Hipertansiyon ise gelişmemektedir. Her iki durumda da leptin replasman tedavisi ile bütün bu metabolik bozukluklar geri dönmektedir (1,35,39,40).

Metin Özata ve arkadaşları; leptin geni mutasyonu nedeni ile obezitesi bulunan biri erkek, iki kadın hastaya replasman tedavisi uygulamışlar. Erkek hasta; 27 yaşında, BKİ'i 51.4 ve hipogonadismi varmış. Kadın hastalardan biri; 35 yaşında ve BKİ'i 46.7 imiş. Diğer kadın hasta ise; 40 yaşında ve BKİ'i 55.4 imiş. Erkek ve 35 yaşında olan kadın hastanın glikoz toleransı normal iken, 40 yaşındaki kadın hasta diyabetli imiş. Lipid profiline bakıldığında ise; 3 hastanın da HDL-K'i düşük, diyabetli kadın hastanın ilave olarak hipertrigliseridemisi varmış. Bu 3 hastaya 18 ay boyunca subkütan olarak günde bir kez akşam saatlerinde (18:00- 20:00) 0.01-0.04mg/kg r-metHuLeptin uygulanmış. Tedavi sonunda hastaların iştahları azalmış, obeziteleri gerilemiş, seks hormon düzeyleri normal sınırlara gelmiş ve HDL-K'leri yükselmiş. Diyabetli hastanın diyabeti ve hipertrigliseridemisi de gerilemiş (83).

Elif Arıoğlu Oral ve arkadaşları, 15-42 yaş arası lipodistrofisi bulunan 9 kadın hastaya replasman uygulamışlar. Bu hastaların hepsinin serum leptin düzeyleri <4 ng/ml, karaciğer hacimleri, günlük kalori alımları ve dinlenme metabolik hızları yüksekmiş. Bu hastaların hepsinin hiperlipidemisi varmış ve 4 tanesi antihiperlipidemik tedavi alıyormuş. Biri hariç, diğer 8 tanesi diyabetli imiş ve diyabet tedavisi altındaymış. 4 aylık tedavi sonrası değerlendirildiğinde; serum leptin seviyelerinin arttığı, günlük kalori alımlarının ve metabolik hızlarının azaldığı, karaciğer hacimlerinin gerilediği görülmüş. Ayrıca 8 diyabetli hastanın 5 tanesi tam olarak iyileşmiş, diğer 3 tanesinin de açlık kan şekerleri oldukça gerilediği için ihtiyacı olan diyabet tedavisi dozu azalmış (84). Leptin replasmanını iyi tolere ettikleri için tedaviye devam edilmiş.

2.3. METABOLİK SENDROM VE LEPTİN

Metabolik sendrom; temelde düşük dereceli bir inflamasyon durumudur. Bunun klinik yansımaları; glikoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerin çeşitli kombinasyonlarla bir küme oluşturması şeklinde gerçekleşir.

Leptin, vücutta baskın olarak subkütan adipoz dokudan salınmaktadır. Başlıca etkisini hipotalamusta; iştahı azaltarak ve enerji harcanmasını artırarak vücut kilosu regulasyonunu sağlayarak göstermektedir. Ayrıca, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde de direkt veya dolaylı etkileri de bulunmaktadır.

Obezitede yağ dokusu artışı ile beraber hiperleptinemi görülmektedir. Ancak, hiperleptinemi görülüyor olmasına rağmen obezite devam etmektedir. Bu durum, leptin direnci varlığı nedeni ile aktivasyon eksikliğine bağlıdır. Leptin direnci geliştiğinde ise, insülin direncinde olduğu gibi bazı etkileri korunmaktadır. Buna selektif leptin direnci denmektedir.

Leptin direnci veya selektif leptin direnci; metabolik sendromun çeşitli komponentlerinin gelişimine direkt veya dolaylı katılabilir.

Leptin ve Lipotoksisite:

Normalde, leptin PPAR γ ekspresyonu artışıyla yağ asidi oksidasyonunu ilerletir. Leptin etkisi ile artmış PPAR γ ekspresyonu intraselüler lipidlerin normal, non- toksik içeriğini sağlamada kritik bir rol oynamaktadır. TAG sentez eden adipositler enerji fazlalığı periyotlarında nonadipoz dokularda TAG'ın ektopik fazladan birikimini engellemek için leptin sekrete ederler. Ancak, obezite gibi bozulmuş leptin aktivasyonu durumunda; karaciğer, iskelet kası, kalp ve pankreas gibi yağ asidi fazlalığını depolamaya adapte olmayan non- adipoz doku ve organlarda ektopik trigliserid birikimi olur. TAG'ün hücre fonksiyonlarını bozan biyoaktif lipid metabolitlerinin sentezi için gerekli substrat artışı sağladığı varsayılır (76,77). Bu toksik etki sırasıyla; steatozis, insülin direnci, kardiyomiopati, ve β - hücre disfonksiyonuna neden olur (3).

Leptinin Protrombotik Etkileri:

Obezler bilindiği gibi DVT ve pulmoner emboli için artmış risk altındadır. Leptin, obezlerde protrombotik duruma katılabilir. Leptinin obezlerde görülen bu protrombotik

durum ile olan fizyolojik ilgisi, platelet agregasyonunun ob/ob ve db/ db farelerde azaldığını, ama leptin ile sadece ob/ob farelerde normalleştiğini gösteren deneysel çalışmalarla desteklenir (58). Ayrıca, deneysel arteriyel hasar sonrası ob/ ob farelerin trombositleri üzerinde leptinin etkisiyle trombogenezin hızlandığı saptanmıştır (78). Bu sonuç, leptinin plak rüptürü sonrası da trombotik olayların gelişimine katıldığını gösterir. Diğer bir incelemede de, leptinin human umbilikal venlerdeki endotel hücrelerdeki bir anti- trombotik protein olan trombomodulinin ekspresyonunu da ılımlı olarak azalttığı gösterilmiştir (79). Bütün bu bulguların da doğruladığı gibi leptin direncinde; prokoagülan ve protrombotik durumlar ortaya çıkar.

Leptinin Metabolizmanın Düzenlenmesindeki Rolü:

Leptin direncinde; ektopik yağ birikimi, dolaşımdaki SYA'leri ve kan glikoz konsantrasyonunda artış meydana gelir. Ayrıca, adipoz olmayan dokularda biriken trigliserid; insülin direnci gelişimine ve steatoza neden olur.

Leptin ve Kan Basıncı:

Leptin normal şartlarda; endotelden NO salınımını artırarak vasodilatasyona ve yaptığı vasodilatasyon sonucu renal medullada artan kan akımı sonucu natriürece neden olur, ayrıca eşzamanlı olarak ta sempatik sinir sistemi stimüle ederek ve endotelin-1 salınımını uyararak vasokonstriksiyon yapar. Direnç geliştiğinde; endotelden NO salınımı bozulur, ancak sempatik sinir sistemi stimülasyonu üzerine olan etkisi ve endotelin-1 salınımı devam eder (80,81). Ayrıca direnç geliştiğinde, antioksidan ve anti- lipotoksik etkilerini de direk ve/ veya dolaylı olarak kaybeder. Neticede; düşük dereceli inflamasyon, oksidatif hasar, insülin direnci, endotel hasarı, vazokonstriksiyon ve renal sodyum reabsorbsiyon artışı gelişir. Bütün bunlar; metabolik sendromun diğer komponentlerinin oluşumuna neden olduğu gibi, hipertansiyon gelişimine ayrıca katkıda bulunur. Bu etkilerinin neticelerini incelemek amaçlı yapılan büyük bir prospektif çalışmaya göre de (WOSCOPS); leptin koroner hadiseler için bağımsız bir risk faktörüdür (82).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Ocak-Kasım 2006 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Diyabet ve Obezite Polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30- 65 yaş arası AHA/ NHLBI kriterlerine göre metabolik sendrom gösteren kadın hastalar ve sağlıklı kadınlar üzerinde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Metabolik Sendrom Gösteren gruba 104 hasta kadın, kontrollere sağlıklı 41 kadın dahil edilmiştir.

Metabolik Sendrom Grubuna Dahil Edilme Kriterleri:

1) AHA/ NHLBI kriterlerine göre metabolik sendrom göstermesi

Aşağıdaki 5 kriterden en az 3 veya daha fazlasının bulunması

AKŞ $\geq 100\text{mg/dl}$ veya tedavi altında

Bel Çevresi: kadında $\geq 88\text{ cm}$

Trigliserid yüksekliği: $\geq 150\text{mg/dl}$ veya dislipidemi tedavisi altında

HDL-K düşüklüğü: kadında $\leq 50\text{mg/dl}$ veya dislipidemi tedavisi altında

Kan Basıncı Yüksekliği: $\geq 130/85\text{ mmHg}$ veya antihipertansif tedavi altında

2) 30- 65 yaş arası olması

3) Cinsiyetinin kadın olması

4) Henüz kardiyovasküler komplikasyon geliştirmemiş, karaciğer, böbrek fonksiyon testlerinin ve daha önce tiroidit geçirmiş ve halen dahi tiroid replasman tedavisi kullanıyor olsa bile TFT'nin normal sınırlarda seyrediyor olması

5) Gebe olmaması

6) Herhangi bir akut hastalık olmaması

Sağlıklı Kontrollere Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 30- 65 yaş arası olması
- 2) Cinsiyetinin kadın olması
- 3) Metabolik sendrom kriterlerini doldurmuyor olması
- 4) Polikliniğe spesifik olmayan semptomlarla başvurmuş ancak altta yatan herhangi bir akut ya da kronik hastalık olmaması
- 5) Tiroidit geçirmiş ve tiroid replasman tedavisi alıyor olsa dahi TFT'nin normal sınırlarda seyrediyor olması
- 6) Karaciğer, böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması
- 7) Gebe olmaması

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve bu kişilerin fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilmeden çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin ilaç ve ilave hastalık anamnezi, menopoz ve sigara sorgusu, bel ve kalça çevresi ölçüsü, Bel/ Kalça Oranı, BKİ, kan basıncı ölçümleri kaydedildi. AKŞ, insülin, HOMA-IR, hsCRP, kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserid verileri ile kan leptin düzeylerini incelemek amacıyla 9 saat açlık sonrası sabah geldiklerinde antekübital venden kan alındı. Çalışma için Hastane Yerel Etik Komitesinden onay alındı.

Her iki gruptaki hastaların polikliniğe başvuru anında bu verileri elde edebilmek için kullanılan yöntemler sırasıyla;

Anamneze göre değerlendirilenler:

Sigara: Günde bir adet veya daha fazla sigara kullananlar “sigara kullanıcı”, bir yıldan fazla sigara kullanmayanlar “sigara kullanmayanlar” olarak değerlendirildi

Menopoz: Son bir yıldır adet görmeyenler ve daha önceki değerlendirilmelerinde menopoz tanısı almış olanların sözlü ifadelerine göre değerlendirildi.

Fizik Muayeneye Göre değerlendirilenler:

Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi oda giysileri ile açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı.

Bel Çevresi: Kişi ayakta dururken, arcus costarum ile spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap sabit gerilimli, destek mezura ile ve bu hastanın bu bölgesi çıplakken ölçüldü

Kalça Çevresi: Kişi ayakta dururken, arkada gluteus maksimusların ve önde symphysis pubis'in üzerinden geçen en geniş çap üzerinden metre şeridi ile ölçüldü

Bel/ Kalça Oranı: Santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine oranlanarak (bel çevresi/ kalça çevresi) hesaplandı.

Kan Basıncı Ölçümü: Çalışmaya dahil edilenler en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, her iki koldan, uygun manşonla, civalı tansiyon aleti ile aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Hipertansiyon diyebilmek için JNC VII kriterleri kullanıldı, Metabolik sendrom kriteri olarak değerlendirmek amacıyla; sistolik 130 mmHg ve üzeri, diyastolik 85 mmHg ve üzeri veya antihipertansif tedavi altında olanlar hipertansiyon kabul edildi.

Biyokimyasal Ölçümlere göre değerlendirilenler:

Tüm biyokimyasal ölçümler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya A. B. D.' ında yapıldı.

AKŞ, Kolesterol, HDL-K, LDL-K, Triglicerid, hsCRP: Enzimatik spektrofotometrik yöntemler ile ölçüldü.

Leptin ve İnsülin: Enzim işaretli immün yöntemler ile ölçüldü

Sonradan Hesaplama Yöntemiyle Değerlendirilenler:

BKİ: Ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölümüyle hesaplandı(Ağırlık/ Boy²)- kg/ m²)

HOMA-IR: İnsülin direncini hesaplamak amacıyla kullanıldı.

Açlık İnsülin (u/ ml)x Açlık kan şekeri (mmol/ L)/ 22.5

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Student's T- Test, Non- parametric Mann Whitney-U ve Ki-kare testleri kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı.

Tablo 4. Korelasyon Katsayısı (r)Yorumlama İlkeleri:

Korelasyon Katsayısı	Bağıntı
0,75- 1,00	Kuvvetli
0,50- 0,74	Orta
0,25- 0,49	Zayıf

Tablo 5. Katsayının Geçerliliği (p olasılığının değerlendirilmesi):

$p>0,05$	(-)	Geçerli Değil
$p<0,05$	*	Geçerli
$p<0,01$	**	Geçerli
$p<0,001$	***	Geçerli

5. BULGULAR:

Çalışmaya metabolik sendrom tanısı konan 103 hasta ve 41 sağlıklı gönüllü kadın alındı.

Tablo 6. Hastaların Diyabet ve Menopoz Durumuna Göre Özellikleri:

Diyabetli ve/ veya Bozulmuş Açlık Glikozu Olmayanlar	16 kişi
Bozulmuş Açlık Glikozu Olanlar	37 kişi
Diyabetli Olanlar	34 kişi
Diyabetli olup olmadığı değerlendirilemeyenler	18 kişi
Diyabeti Olmayıp, Menopoz Olmayan	26 kişi
Diyabeti Olmayıp, Menopoz Olan	23 kişi
Diyabeti Olmayıp, Menopoz Durumu Sınıflandırılmayan	3 kişi
Diyabeti Olup, Menopoz Olmayan	8 kişi
Diyabeti Olup, Menopoz Olan	18 kişi
Diyabeti Olup, Menopoz Durumu Sınıflandırılmayan	10 kişi
Diyabet Durumuna Bakılmaksızın Premenopozal MS'lular	44 kişi
Diyabet Durumuna Bakılmaksızın Postmenopozal MS'lular	39 kişi

Tablo 7. Sağlıklı Grubun Menopoz Durumuna Göre Özellikleri:

Sağlıklı, Menopoz Var	5 kişi
Sağlıklı, Menopoz Yok	32 kişi

Tablo 8. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Boy, Kilo, BKİ, Bel çevresi, Kalça çevresi ve B/K oranlarının Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BOY (m)	1,61	0,06	1,59	0,05	,059
KİLO (kg)	62,91	13,84	88,74	21,12	,000***
BKİ	23,97	5,00	34,92	7,68	,000***
BEL ÇEVRESİ(cm)	76,58	13,68	107,04	15,15	,000***
KALÇA ÇEVRESİ (cm)	97,039	9,803	116,395	15,229	,000***
B/ K ORANI	,78	0,07	,92	0,06	,000***

Gruplar arasında boy ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

MS grubunun kilo ortalaması Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

MS grubunun BKİ ortalaması Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

MS grubunun bel çevresi ortalaması Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

MS grubunun kalça çevresi ortalaması Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

MS grubunun bel kalça oranı ortalaması Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

Tablo 9. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarının Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
SİSTOLİK TA	113,97	15,74	145,67	20,98	,000***
DİYASTOLİK TA	77,69	10,38	91,93	13,94	,000***

MS grubunun sistolik ve diyastolik arter basıncı değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

Tablo 10. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Kan AKŞ, İnsülin, HOMA- IR Düzeylerinin Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
AKŞ (mg/ dl)	93,13	6,89	123,49	38,81	,000***
İNSÜLİN (µIU/ ml)	8,53	1,90	13,10	8,15	,001***
HOMA-IR	1,91	,47	4,02	2,65	,000***

MS grubunun AKŞ, insulin ve HOMA-IR değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

Tablo 11. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Kan hsCRP Düzeylerinin Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
HSCRIP	5,70	4,43	8,32	4,67	,002**

MS grubunun HsCRP değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.002$

Tablo 12. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Kan Kolesterol, Triglicerid, HDL-K ve LDL-K Küzeylerinin Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
KOLESTEROL (mg/dl)	173,59	33,45	207,88	34,83	,000***
TRİGLİSERİD	80,76	27,31	124,64	46,61	,000***
HDL-K	51,90	11,78	41,11	8,18	,000***
LDL-K	108,59	35,64	142,80	30,38	,000***

MS grubunun kolesterol, triglicerid ve LDL-K değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

Kontrol grubunun HDL-K değerleri MS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

Tablo 13. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Serum Leptin Düzeylerinin Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
LEPTİN	13,54	7,54	33,18	12,03	,000***

MS grubunun leptin değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.001$

Tablo 15. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Alkol ve Sigara Kullanım Oranlarının Kıyaslanması:

	Kontrol grubu		MS grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
ALKOL						
Bilinmeyen	4	9,8	21	20,4		
YOK	35	85,4	77	74,8		
Sosyal	2	4,9	5	4,9	2,33	0,311

	Kontrol grubu		MS grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
SİGARA						
Bilinmeyen	4	9,8	21	20,4		
YOK	10	24,4	19	18,4		
Sosyal	27	65,9	63	61,2	2,52	0,283

Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 16. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Yaş, Boy, Kilo, Bel Çevresi, Kalça Çevresi ve B/K oranı Ölçütlerinin Serum Leptin Düzeyleri ile Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Kontrol grubu		MS grubu		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
YAŞ	,274	,083	,054	,589	,311	,000***
BOY (m)	,183	,271	,105	,296	-,023	,791
KİLO (kg)	,768	,000***	,554	,000***	,712	,000***
BKİ	,801	,000***	,561	,000***	,735	,000***
BEL ÇEVRESİ (cm)	,792	,000***	,565	,000***	,770	,000***
KALÇA ÇEVRESİ (cm)	,813	,000***	,543	,000***	,727	,000***
BEL/ KALÇA	,500	,001***	,212	,051	,587	,000***

Kontrol grubunda;

Leptin düzeyi ile kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi değerleri arasında kuvvetli derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.77$ $p<0.001$, $r=0.80$ $p<0.001$, $r=0.79$ $p<0.001$, $r=0.81$ $p<0.001$

Leptin düzeyi ile bel/kalça oranı değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.50$ $p<0.001$

MS grubunda;

Leptin düzeyi ile kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.55$ $p<0.001$, $r=0.56$ $p<0.001$, $r=0.54$ $p<0.001$, $r=0.81$ $p<0.001$

Tüm olgularda;

Leptin düzeyi ile yaş değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.31$ $p<0.001$

Leptin düzeyi ile kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi ve bel/kalça oranı değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.71$ $p<0.001$, $r=0.74$ $p<0.001$, $r=0.77$ $p<0.001$, $r=0.73$ $p<0.001$, $r=0.59$ $p<0.001$

Tablo 17. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Ölçütlerinin Serum Leptin Düzeyleri ile Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Kontrol grubu		MS grubu		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
SİSTOLİK TA	,637	,000***	,305	,003**	,604	,000***
DİYASTOLİK TA	,385	,015*	,199	,053	,445	,000***

Kontrol grubunda;

Leptin düzeyi ile sistolik arter basıncı değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.64$ $p<0.001$

Leptin düzeyi ile diyastolik arter basıncı değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.39$ $p<0.05$

MS grubunda;

Leptin düzeyi ile sistolik arter basıncı değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.31$ $p<0.01$

Tüm olgularda;

Leptin düzeyi ile sistolik arter basıncı değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.60$ $p<0.001$

Leptin düzeyi ile diyastolik arter basıncı değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.44$ $p<0.001$

Tablo 18. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Kan AKŞ, İnsülin ve HOMA- IR Düzeylerinin Serum Leptin Düzeyleri ile Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Kontrol grubu		MS grubu		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
AKŞ (mg/ dl)	-,027	,888	,179	,087	,341	,000***
İNSÜLİN (µIU/ ml)	-,091	,572	,026	,795	,195	,020*
HOMA-IR	,054	,783	,090	,397	,275	,003**

Kontrol grubunda ve MS grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tüm olgularda;

Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA IR değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.34$ $p<0.001$, $r=0.19$ $p<0.05$, $r=0.27$ $p<0.01$

Tablo 19. 30-65 yaş arası MS'lu Diyabetli ve Diyabeti Olmayan Hastaların Kan AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR Düzeyleri ile Serum Leptin Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Diyabetli Olanlar			Diyabetli Olmayanlar		
	n	r	p	n	r	p
AKŞ (mg/ dl)	29	,386	,036*	49	,000	1,000
İNSÜLİN (µIU/ ml)	33	,067	,709	53	-,103	,464
HOMA-IR	29	,084	,666	49	-,064	,665

Aşık Diyabetli MS hasta grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ arasında zayıf derecede anlamlı pozitif bir korelasyon vardır. $r=0.386$ $p<0.05$

Diyabetli Olmayan (normal ve bozulmuş açlık kan şekeri bulunan) MS hasta grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 20. 30-65 yaş arası MS'lu Postmenopozal ve Premenopozal Diyabetli Hastaların Kan AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR Düzeyleri ile Serum Leptin Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Premenopozal DM'lu			Postmenopozal DM'lu		
	n	r	p	n	r	p
AKŞ (mg/dl)	7	,573	,179	15	,559	,030*
İNSÜLİN (µIU/ml)	8	,577	,134	17	- ,155	,553
HOMA-IR	7	,696	,083	15	- ,081	,773

Aşık Diyabetli Premenopozal MS hasta grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Aşık Diyabetli Postmenopozal MS hasta grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ arasında orta derecede anlamlı pozitif bir korelasyon vardır.
 $r=0.559$ $p<0.05$

Tablo 21. 30-65 yaş arası MS'lu Postmenopozal ve Premenopozal Diyabeti Olmayan Hastaların Kan AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR Düzeyleri ile Serum Leptin Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Premenopozal DM olmayan			Postmenopozal DM olmayan		
	n	r	p	n	r	p
AKŞ (mg/dl)	23	,097	,070	15	- ,080	,718
İNSÜLİN (µIU/ml)	26	-,152	,459	17	,093	,673
HOMA-IR	22	-,019	,934	15	,026	,907

Diyabeti Olmayan Pre- ve Postmenopozal MS hasta grubunun Her İkisinde;

Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 22. 30-65 yaş arası Postmenopozal ve Premenopozal MS'lu Hastaların (Diyabet Durumuna Bakılmaksızın) Kan AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR Düzeyleri ile Serum Leptin Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Premenopozal MS'lu			Postmenopozal MS'lu		
	n	r	p	n	r	p
AKŞ (mg/dl)	33	,060	,741	43	,360	,018*
İNSÜLİN (µIU/ml)	39	-,015	,928	44	-,089	,568
HOMA-IR	32	,146	,425	42	,041	,795

Premenopozal MS hasta grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Postmenopozal MS hasta grubunda;

Leptin düzeyi ile AKŞ arasında zayıf derecede anlamlı pozitif bir korelasyon vardır.

$r= 0.360$ $p< 0.05$

Tablo 23. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Kan hsCRP Düzeylerinin Serum Leptin Düzeyleri ile Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Kontrol grubu		MS grubu		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
HSCRP	,186	,246	-,115	,250	,116	,167

Kontrol grubunda;

Leptin düzeyi ile HsCRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

MS grubunda;

Leptin düzeyi ile HsCRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tüm olgularda;

Leptin düzeyi ile HsCRP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 24. 30-65 yaş arası MS'lu ve Sağlıklı Kadınların Kan Kolesterol, Triglicerid, HDL-K ve LDL-K Düzeyleriyle Serum Leptin Düzeyleri ile Karşılaştırmalı Analizi:

Leptin düzeyi	Kontrol grubu		MS grubu		Toplam	
	r	P	r	p	r	p
KOLESTEROL (mg/dl)	,245	,122	,361	,000**	,497	,000***
TRİGLİSERİD	,549	,000***	,040	,689	,345	,000***
HDL-K	-,206	,196	,045	,656	-,308	,000***
LDL-K	,233	,142	,446	,000***	,545	,000***

Kontrol grubunda;

Leptin düzeyi ile trigliserid değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.55$ $p<0.001$

MS grubunda;

Leptin düzeyi ile kolesterol ve LDL-K değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.36$ $p<0.001$, $r=0.45$ $p<0.001$

Tüm olgularda;

Leptin düzeyi ile kolesterol ve trigliserid değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.497$ $p<0.001$, $r=0.34$ $p<0.001$

Leptin düzeyi ile HDL-K değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon vardır. $r=-0.31$ $p<0.001$

Leptin düzeyi ile LDL-K değerleri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0.54$ $p<0.001$

6. TARTIŞMA

Metabolik sendrom; abdominal obezite, insülin direnci, aterosjenik dislipidemi, hipertansiyon, proinflamatuvar ve protrombotik durumların aynı hastada eşzamanlı birlikte bulunması durumudur. Bütün bu patolojiler aynı anda bir arada bulunduğunda, her birinin ayrı ayrı sebep olduğundan daha fazla oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır.

Leptin, vücutta başlıca subkütan adipoz dokudan salınan, temelde antiobezite ve antisteatotik bir hormon olması yanında, metabolizma üzerine de doğrudan ve/veya dolaylı etkileri de bulunan glikolize olmayan bir peptittir. Leptin aktivasyon bozukluğu; metabolik sendrom özelliklerinin gelişimine neden olur ve/veya katkıda bulunur.

Bu çalışmada; 30-65 yaş arası metabolik sendrom gösteren ve sağlıklı kadınların antropometrik ve metabolik ölçütlerinin serum leptin düzeyleriyle karşılaştırmalı analizi yapılmıştır.

Metabolik sendrom prevalansı; Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre 30 yaş ve üzerindeki kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak tespit edilmiştir (132). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklere göre yüksektir. Bunun bir nedeni kadınlarda subkütan adipoz dokunun daha fazla olmasıyken, bir nedeni de erkeklerdeki testosteron hormonunun leptin üzerine olan inhibisyon etkisidir. 65 yaş üzeri değerlendirildiğinde ise; erkeklerde testosteron hormonunun seviyesi düşmeye başladığından, metabolik sendrom sıklığı ve kan leptin düzeyleri her iki cinsten birbirlerine eş değere yaklaşmaya başlamaktadır. Leptinin metabolik sendromdaki rolünü daha iyi anlamak; kardiyovasküler hastalıkların ve ölümlerin yarısından fazlasından sorumlu olan metabolik sendromdan korunmaya ve bu yaygın görülen hastalığın tedavisinde etkin stratejilerin gelişimine ışık tutabilir. Bu amaçla, cinsiyet farklılığından kaynaklanan genetik, hormonal, yaşam biçimi gibi değişkenleri azaltmak için, görülme sıklığı daha fazla olan 30-65 yaş arası kadınlar üzerinde çalışmayı tercih ettik.

Metabolik sendrom prevalansının yaşla arttığı bilinmektedir. Yaşlanmanın ve BKİ’nin; NCEP tanımlı metabolik sendrom ve onun komponentleri, ayrıca diyabet ve koroner kalp hastalığı prevalansı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, NHANNES kullanılarak, BKİ>18.5 ve Yaş>20 olan 7959 kişi üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Buna göre; yaşlanma ile obezite arasında ilişki bulunmuştur. BKİ’ye bakılmaksızın, yaşlanma ile diyabet ve hipertansiyonun arttığı gözlemlenmiştir. Açlık kan şekeri, diyabet ve sistolik kan basıncı ise; hem yaşlanma hem de BKİ ile ilişkili saptanmıştır. Açlık insülini, trigliserid ve CRP

düzeyleri; yaşlanmaya kıyasla BKİ'i ile daha fazla korele bulunmuştur. Diyastolik kan basıncı ve HDL düzeyleri ise; ne BKİ ne de yaşlanma ile korele bulunmamıştır. Yaşlanma ile ilgili metabolik bozukluklar için birçok teori bulunmaktadır. Oksidatif stres gibi mitokondriyal disfonksiyonla sonuçlanan durumlar; insülin direnci, β -hücre disfonksiyonu, metabolik sendrom ve Tip II DM'a neden olmaktadır. Yaşlanma ile obezite ve insülin direnci gelişmesi belki de sırasıyla; mitokondriyal limitasyonlar ile kısıtlanmış tedarik sistemi üzerine ihtiyaç duyulanların kaynağını arttırmak amaçlı bir işletme (obezite) ve fazlalık lipidi kullanmak için vücudun yetersizliğini kontrol etmeye yönelik bir adaptasyondur (insülin direnci) (87).

Bizim çalışmamızda; sağlıklı popülasyonda leptin ile vücut ağırlığı, BKİ, Bel çevresi, Kalça çevresi arasında güçlü bir bağıntı görülürken, MS grubunda bu parametrelerle orta derecede pozitif korelasyon görülmektedir. Sağlıklı popülasyonda en yüksek bağıntı leptin-kalça çevresi arasında bulunmuştur. Subkütan adipoz doku kalça çevresi ile ölçülmektedir (26). Bizim bulgumuz da; normal şartlarda leptinin başlıca subkütan adipoz dokudan salındığını bir kez daha kuvvetlice desteklemiştir. MS popülasyonuna bakıldığında ise; leptin-bel çevresi bağıntısı, leptin- kalça çevresi ilişkisine oranla çok az da olsa daha yüksek bulunmuştur. Visceral adipoz doku ise kalça çevresi ile ölçülmektedir. Metabolik sendrom gelişim sürecinde fazlalık enerjinin; öncelikle subkütan adipoz dokudan başlayıp, daha sonra visceral adipoz dokuda devam ederek neticede her iki dokuyu da yetersizliğe sürükleyecek derecede depolandığından önceki bölümlerde bahsetmiştik. Leptin ile yağ dağılımını gösteren B/K ilişkisine bakıldığında; kontrol grubunda orta düzeyde bağıntı varken, MS grubunda hiç bağıntı görülmemektedir. Bu bulgu da daha önceki literatürlerle uyumludur (88,89). Sağlıklı grupta görülen yukarda bahsi geçen (leptin ile vücut ağırlığı, BKİ, Bel Çevresi, Kalça Çevresi) bu bağıntıların ilişki kuvvetlerinin MS grubunda azalması veya leptin ile B/K oranı ilikisinin sağlıklı grupta varken MS grubunda görülmemesi ve hasta grupta leptin-bel çevresi bağıntısının leptin-kalça çevresine kıyasla çok az farkla daha kuvvetli olması; hastalığın etyopatogenezinde de rol oynayan bel çevresi lehine bozulan yağ dağılımı ve neticede leptin salınımının düzensizleşmesi ile açıklanır.

Kan Basıncı açısından bakıldığında; sağlıklı grupta leptin-sistolik kan basıncı bağıntısı, leptin-diyastolik kan basıncı bağıntısına oranla daha kuvvetlice bulunmuştur. Daha önce ICV leptin enjeksiyonu ile yapılan hayvan deneylerinde; leptinin sempatik aktiviteyi arttırdığı ve daha çok sistolik kan basıncında artışa yol açtığı görülmüştür (81,90). Bizim bu bulgumuz literatür ile uyumludur. Ancak optimal kan leptin düzeylerinde, sistolik kan basıncı

ile leptin arasında korelasyon mevcut olmasına rağmen, kan basıncı yüksekliği görülmemektedir. Bu durum leptinin sempatik sinir sistemi, natriürez ve NO-bağımlı vazodilatasyonunun eşzamanlı stimülasyonuna bağlıdır (128). MS grubuna bakıldığında ise; leptin- sistolik kan basıncı korelasyonu; sağlıklı kontrollere kıyasla daha zayıf saptanmıştır. Bu bulgumuz da; obez ve sağlıklı bireyler üzerinde leptin- kan basıncı ilişkisini inceleyen daha önce yapılmış bir çalışmanın sonucuyla uyumludur (91).

Obezite ve metabolik bozukluklar gibi hallerde gelişmesi beklenen hipertansiyon; bazı leptin eksikliği durumlarında görülmemektedir. Örneğin, lipodistrofi hastalarında insülin direnci ve metabolik bozukluklar gelişmesine rağmen hipertansiyon görülmemektedir (35,39). Yine, leptin eksik ob/ ob mice'ların zayıf kontrollerden daha düşük kan basıncı bulunduğu da bilinmektedir (80). Yağ doku miktarı açısından birbirine zıt olan her iki durumda; hem leptin eksikliğinin bulunması hem de hipertansiyonun görülmemesi; leptinin kan basıncı özellikle de sistolik kan basıncı üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızdaki hastalar leptin eksik değil, hiperleptinemi olmasına rağmen leptin direnci bulunan MS gösteren kadınlardır. Leptin direnci varlığında; leptinin sempatik sinir sistem aktivasyonu üzerine olan etkisi ve hipertansiyon gelişimine katkısı, eşlik eden hiperleptinemi nedeni ile artarak devam etmektedir. Metabolik sendromda hipertansiyon ile leptin direncine eşlik eden hiperleptinemi korelasyonunun (artış paralelliğinin) sağlıklı popülasyon kadar güçlü olmaması; bu hastalıkta kan basıncı ve leptin üzerinde ayrı ayrı etkisi olabilecek; leptin aktivasyonu ve insülin metabolizması, endotel fonksiyonu, metabolik parametreler, SYA gibi faktörlerin tümünün birlikte düzensizleşmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bununla beraber, leptinin insanlardaki sempatik sinir sistemi ve kan basıncı etkileri hakkında sonuca götürücü deliller henüz mevcut değildir.

Leptin- insülin arasında; kontrol grubunda, MS grubunda ve grupların toplamını alarak değerlendirdiğimizde dahi korelasyon saptamadık. Bu konuda daha önce yapılan postmenopozal 20 BGT'li ve 20 sağlıklı kadının dahil edildiği bir çalışmada; BGT'li grupta leptin- insülin ilişkili olduğu bulunurken, sağlıklı grupta böyle bir korelasyon görülmemiştir (93). Ters olarak, obeziteden bağımsız yine BGT'li kadınların dahil edildiği başka bir çalışmada ise leptin- insülin ilişkisine rastlanmamıştır (94). Zayıf, sağlıklı obezler, Tip II DM' lu obezler, diyabeti olmayan ancak hiperlipidemik kişilerden ayrı ayrı gruplar oluşturularak yapılan bir çalışmada, bütün bu grupların toplamına dahi bakıldığında leptin-insülin arasında bir ilişki görülmemiştir (96). Ancak, diyabetli subjeler üzerinde yapılan başka bir çalışmada

bu ilişki görülmüştür (86). Biz de hasta popülasyonumuzu bu gruplara uyarlayarak bir değerlendirmeye gitmek için hasta grubunu alt kategorilere ayırarak baktığımızda, diyabetli olsun olmasın, menopoza bulunsun bulunmasın leptin- insülin arasında bir ilişki bulamadık.

Leptin ile insülin arasındaki korelasyonun çalışmalara göre farklılıklar göstermesi; leptinin insülin üzerindeki inhibisyon insülinin de leptin üzerindeki stimülasyon etkisinin, kendi aralarındaki adipoinsülinler “feedback” olarak adlandırılan direk etkileşim haricinde, başka faktörlerle de düzenleniyor olmasından kaynaklanmaktadır (109). Kan glikoz konsantrasyonu, enteroendokrin hormonların durumu, uzun zincirli yağ asitleri, leptin miktarı, leptine maruziyet süresi şimdilik bilinenler arasındadır. Ayrıca, leptinin insülin üzerindeki inhibisyon etkisi; kısa ve uzun dönem olarak ikiye ayrılmaktadır. Uzun dönem kontrolü; vücut yağ depoları miktarına insülin sekresyon miktarını adapte eder ve leptinin insülin geni regulasyonu etkisi ile gerçekleşir. Kısa dönem kontrolü ise; kan glikoz ve inkretin sekresyonu gibi nutrientler ve hormonlar tarafından insülin salınımını indükleyen hücre içi mekanizmaları, leptinin inhibe etmesi ile gerçekleşir. Kısa dönemde; kan şekerinin, postprandiyal hormonların, yiyeceklerin insülin üzerine olan stimülasyon etkisi, leptinin insülin üzerindeki inhibisyon etkisine baskın gelebilir. Ancak gen regülasyonunu, yani dolayısıyla uzun dönem inhibitör etkisini etkilemez (47,116,118,134). Bütün bu faktörler aradaki korelasyon üzerinde kendi değişkenliklerine göre farklılıklar oluşmasına sebebiyet verebilir.

Leptin ile AKŞ arasında ne kontrol grubunda ne de metabolik sendrom grubunda korelasyon saptamadık. Hasta ve sağlam grup toplam olarak bakıldığında; leptin ile AKŞ arasında zayıf ta olsa bir bağıntı bulduk. Bu konuda daha önce yapılan; sağlıklı, normal veya bozulmuş glikoz toleranslı ve aşikar diyabeti bulunan kişilerin dahil edildiği bazı çalışmalarda leptin- AKŞ korelasyonu gösterilememiştir (92,93). Biz de hasta grubu öncelikle; aşikar diyabetli ve diyabeti olmayan diye ikiye ayırdık. Diyabetli olan grupta; leptin-AKŞ arasında zayıf ta olsa bir ilişki olduğu görünürken, diyabeti olmayan grupta leptin-AKŞ arasında bir korelasyona rastlamadık. Diyabetli ve diyabeti olmayan grupları daha sonra tekrar kendi aralarında menopoza olup olmamasına göre ikiye ayırdık. Burada da diyabetli postmenopozal grupta leptin-AKŞ arasında orta düzeyde bir bağıntı saptadık. Diyabetli menopoza olmayan, diyabeti olmayan menopoza olan veya olmayan gruplarda leptin ile AKŞ arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulmadık. Hasta grubu aşikar diyabetli olmaktan bağımsız olarak menopoz durumuna göre ikiye ayırdığımızda; postmenopozal hasta grupta leptin-AKŞ

arasında orta düzeye yakın bir ilişki olduğunu gördük, premenopozal grupta ise korelasyon saptamadık.

Leptin- glikoz korelasyonunda daha önceki çalışmaların da sonuca götürücü ortak bulgular veremediği gibi biz de bu literatürlerin bazılarıyla uyumlu bazılarıyla uyumsuz farklı bağıntılar bulduk. Bu durum leptin ile glikoz arasındaki ilişkinin diğer birçok faktörden de etkilenmesi ile açıklanır. Glikozun insülininden bağımsız olarak leptinin adipoz dokudan ekspresyonu üzerinde, doğrudan bir etkisi olduğu ne hayvanlarda ne de insanlarda invitro bir çalışmayla gösterilmiş değildir. Ancak leptinin glikoz salınımı üzerine; hem insülin üzerinden hem de insülininden bağımsız olarak kan şekerini azaltmaya yönelik etkisi olduğu bu konuda yapılan araştırmaların neticesine göre varsayılmaktadır (83,102). Buna göre, ICV leptin uygulanmasının; hepatik glikoz üretimini 6 saat içinde baskıladığı, melanokortin bağımlı yolak ile glukoneogenezi stimüle ettiği, melanokortin- bağımsız yolak ile ise kompensatuvar olarak glikojenolizi baskıladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (84,103). Ayrıca, leptin cevaplı bu hipotalamik mekanizmanın, insülininden bağımsız olarak; kahverengi yağ dokusunda, karaciğerde, iskelet kasında ve beyaz yağ dokusunda leptin direnci varlığında dahi devam eden sempatik sistem aktivasyonu yolu ile glikoz metabolizmasını hızlandırarak öglisemiye düzenlediği bilinmektedir (104). Leptin reseptörlerindeki bir defekt sonucu adipoinsüliner döngüsü bozulmuş aşırı obez kişilerde; kronik hiperinsülinemi ve takibinde β - hücre yorgunluğuna bağlı insülin eksikliği gelişmesi diyabetin patogenezinin ayrıca katkı yapabilir (117). Aşırı diyabet geliştiğinde ise; kanda artmış serbest yağ asitleri ve glikoz konsantrasyonları gibi diğer faktörler de bu feedback' lerin modülasyonunu önemli oranda etkiler ve korelasyonlarda farklılıklara yol açar.

Leptin ile HOMA-IR arasındaki kendi bulgularımızı değerlendirmeden önce daha evvel bu konuda yapılmış bazı çalışmaları örnekledik. Buna göre, postmenopozal 20 BGT'li ve 20 sağlıklı toplamda 40 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; BGT'li grupta leptin ile HOMA-IR arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen, sağlıklı grupta korelasyon bulunmamıştır (93). İnsülin tedavisi almayan aşırı diyabetli bireyler üzerinde yapılan çalışmada leptin- HOMA-IR ilişkisi gösterilmiştir (86). 20 metabolik sendromlu ve 20 sadece dislipidemisi bulunan postmenopozal kadın hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise; her iki grupta da leptin- HOMA-IR ilişkisi bulunmuştur (119). 50-74 yaş arası kadın ve erkeklerin oluşturduğu toplam 2484 kişi ile yapılan Hoorn çalışmasında leptin- HOMA-IR ilişkisi gösterilmiştir (129). Bütün bu çalışmalarda leptin- insülin korelasyonu da

değerlendirilmiş, ve sonuçların leptin- HOMA-IR korelasyonlarıyla benzer olduğu görülmüştür. Biz ise, ne kontrol grubunda ne de metabolik sendrom grubunda korelasyon saptamadık. Hasta ve sağlam grupların toplamına baktığımızda; leptin ile HOMA-IR arasında zayıf ta olsa bir bağıntı bulduk. Daha sonra hasta grubu, diyabetli ve/ veya menopoz durumuna göre ayırdığımızda dahi yine leptin- HOMA-IR arasında bir ilişkiye rastlamadık. Deneysel ve klinik vakalar üzerinde yapılan birçok çalışmada elde edilen veriler; leptin ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi göstermiştir (108,109,110,111,112). Ancak, insülin direnci bir hesaplama yöntemi sonucu bulunan HOMA-IR ile değerlendirildiğinde (bizim çalışmamızda olduğu gibi), korelasyonun varlığı ya da yokluğunun hassasiyetinin geçerliliği kısıtlı kalmaktadır.

Leptin ile BKİ, Bel çevresi, B/K, insülin, AKŞ arasındaki ilişkinin durumunu bazı değişkenleri ortadan kaldırarak değerlendirebilmek amacıyla; bizim hasta popülasyonumuza yakın özelliklerde olan kişiler üzerinde daha önce yapılan başka bir çalışma ile kendi bulgularımızı kıyasladık. Buna göre; Paul Zimmet ve arkadaşlarının leptin ile BKİ, Bel çevresi, B/K oranı, insülin, açlık kan şekeri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı yaptığı bir çalışmada iki grup oluşturulmuştur. Birinci gruba; yaş ortalaması: 44, BKİ'i:32.1, B/K: 0.838, Bel Çevresi:94.9 olan normal veya bozulmuş glikoz toleranslı 95 kadın alınmıştır. İkinci gruba; yaş ortalaması:53.3, BKİ'i:35.9, B/K:0.891, Bel çevresi:104.2 31 diyabetli kadın dahil edilmiştir. Her iki grupta da; leptin ile BKİ, Bel çevresi, İnsülin arasında kuvvetli, B/K ile çok zayıf bir ilişki bulunmuştur. AKŞ ile leptin arasında her iki grupta da hatta ilk 95 kişilik grup; normal kan şekerli ve bozulmuş glikoz toleranslı olarak ikiye ayrıldığında dahi ilişki bulunmamıştır (92). Biz ise **metabolik sendrom grubunu** menopoz durumuna bakılmaksızın, normal ve bozulmuş glikoz toleranslı kişilerden oluşan yani **aşık diyabetli olmayan** (yaş ortalaması:48, BKİ:35, B/K:0.9, Bel Çevresi:106.9, n:53) ve **aşık diyabetli** (yaş ortalaması:51, BKİ'i:33.7, B/K:0.92, Bel Çevresi 105.8, n:34) **diye ikiye ayırdığımızda**; her iki grupta leptin- BKİ ve Bel çevresi arasında güçlüye yakın bir ilişki olduğunu bulurken, leptin- insülin ve HOMA-IR arasında bir korelasyona rastlamadık. Ancak, leptin- AKŞ ilişkisi açısından değerlendirdiğimizde ise, sadece aşık diyabetli grupta zayıf bir ilişki olduğunu gördük, aşık diyabeti olmayan grupta böyle bir ilişki saptamadık.

Leptin- AKŞ, İnsülin, HOMA-IR arasındaki korelasyonların çalışmalara göre olan farklılıklarını; çalışma grubuna alınan kişilerin sayısı, cinsiyeti, obezite durumu ve derecesi, yaş aralığı, menopoz durumu, menstrüel siklustaki dönemi, aşık diyabetli olup olmaması

veya kan glikoz konsantrasyonu gibi bu korelasyon üzerinde etki gösterebilecek kişisel, antropometrik, metabolik başka faktörlerin değişkenliğine bağlayabiliriz (44). Ancak, aradaki etkileşimlerin tam mekanizması bütün yönleriyle hala ortaya konabilmiş değildir.

Metabolik sendromda; HDL-K düşüklüğü ve Trigliserid yüksekliği beklenmektedir. Leptinin lipoliz üzerine artırıcı etkisi bilinmektedir. Metabolik sendromda leptin etkisi eksikliği sebebiyle dislipidemi gelişmektedir. Ancak metabolik sendromda bu dislipidemi gelişimine sadece leptin etkisi eksikliği değil, lipid metabolizmasında rolü olan obezite ve insülin direnci gibi faktörler de neden olmaktadır. Dolayısıyla leptin- lipid profili korelasyonu çalışma gruplarına göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bizim bulgularımıza geçmeden önce diğer birkaç çalışmayı örnekledik.

Bir çalışmaya 20 metabolik sendrom gösteren, 20 sağlıklı kadın alınmıştır. Metabolik sendromlu grup; tipik dislipidemi gösteren ve hepsi antihiperlipidemik (özellikle fibrat) bazıları ise antihipertansif kullanan, plazma trigiserid konsantrasyonu >1.7 mmol/ l ve HDL-K <1.4 mmol/l olan, BKİ'si:26.73 olan, ciddi komplikasyonu olmayan, yaş ortalaması 59.9 ± 13.0 olan, aralarında bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık kan şekeri bulunan ancak aşikar diyabeti olmayan, postmenopozal kadınlardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise; bütün bu değerleri normal sınırlarda olan, yaş ortalaması 59.9 ± 13 olan 20 sağlıklı kadından oluşturulmuştur. Leptin ile lipid profili (Trigliserid, HDL-K, LDL-K) ve insülin ve HOMA-IR arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Buna göre metabolik sendrom gösteren grupta; leptin- lipid profili arasında hiçbir istatistiksel anlamlı korelasyon görülmezken, leptin- insülin ve leptin- HOMA-IR arasında korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubuna bakıldığında ise; leptin ile HDL-K, LDL-K, insülin, HOMA-IR arasında korelasyon bulunmuştur (119).

Yine yapılan bazı çalışmalarda; leptinin lipid parametreleri (T. Kolesterol, Trigliserid, LDL-K ile pozitif, HDL-K ile negatif) ve yağ dağılımını gösteren bel/ kalça oranı ile olan ilişkisinin, obezite arttıkça azaldığı görülmüştür (88,89).

Biz ise; kontrol grubunda sadece leptin-trigliserid arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğunu saptamışken, metabolik sendrom grubunda leptin- T.Kolesterol ve leptin- LDL-K arasında orta düzeye yakın ancak zayıf bir korelasyon bulduk. Her iki grubun toplamını ele alarak değerlendirdiğimizde ise; leptin ile HDL-K arasında negatif bununla beraber leptin ile T. Kolesterol, Trigliserid, LDL-K arasında pozitif olmak üzere istatistiki anlamlı korelasyon olduğunu gördük. Normal şartlarda kan leptin düzeyleri vücut yağ depolarının göstergesi olan

trigliseridin iyi bir yansımasıdır (133). Kontrol grubunda bulduğumuz leptin- trigliserid ilişkisi bu klasik literatür bulgusuyla uyumludur. Metabolik sendrom grubunda ise gelişen diğer metabolik düzensizliklerin leptin ve lipid parametreleri üzerinde değişik derecelerde ayrı ayrı etkileşime neden olması neticesinde; hiperkolesterolemi ve LDL-K yüksekliğinin hiperleptinemi ile korelasyonu daha baskın hale geçmiştir.

Hs-CRP; bir akut faz reaktanı ve nonspesifik inflamasyon belirtecidir. Akut koroner olayların riskini belirlemede, kronik sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak risk faktörlerinin yanında yerini almıştır (120). Ancak CRP'nin direkt bir rol mü oynadığı yoksa sadece endotel hasarın bir göstergesi mi olduğu halen tartışmalıdır (120).

Leptin adipositlerden salınır ve IL-6 gibi adipositokinlerin salınımını artırır. Bu da hsCRP nin karaciğerden salınımını artırır (121). CRP'nin direk etkisiyle leptin direnci başlar (75). Leptin ve hsCRP birbirleriyle klinik önemi olabilecek potansiyel etkileşim içindedir ve aditif etkileri vardır. Ayrıca, Leptin ve hsCRP; PAI-I ekspresyonuna ve aktivitesine neden olmaktadır (122). Hem PAI-I hem de hsCRP; aterosklerozis ve Tip II DM gelişimi ile ilişkilidir (123). Yapılan bazı çalışmalarda; metabolik sendromu oluşturan komponentlerin sayısı arttıkça, hsCRP'nin ve PAI-I'in arttığı bulunmuştur (1,124,125,126). Bizim çalışmamızda; hsCRP metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. Ancak ne kontrol grubunda ne de hasta grupta leptin- hsCRP arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; leptin düzeyi metabolik sendrom grubunda sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom grubunda leptin düzeyinin daha yüksek bulunuyor olmasına rağmen metabolik bozuklukların ve obezitenin artarak devam etmesi, leptin direnci varlığını göstermektedir. Ayrıca leptin ile istatistiki anlamlı korelasyon bulunan bazı parametrelerin (ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, B/K, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı) korelasyonlarının derecesi sağlıklı grupta daha kuvvetli bulunmuştur. Bunun nedeni ise bu parametrelerle kurulmuş modülasyonun; metabolik sendrom grubunda gelişen inflamatuvar süreç ve bozulan dengeler neticesinde düzensiz salınan SYA, glikoz ve sitokinler gibi başka faktörlerin, leptin ile olan bu ilişkiler üzerinde değişkenlik oluşturmalarıdır. Leptin ile AKŞ, insülin, HOMA-IR, hsCRP arasında her iki grupta da korelasyon saptanmamıştır. Aralarında ilişki kuran mekanizmalar olsa dahi, bu durum daha önceki çalışmalarda da tam olarak ispatlanmış değildir. Kontrol grubunda saptanan leptin-trigliserid ilişkisi, beklenen ve daha önceki literatürlerle uyumlu bir bulgudur. Metabolik sendrom grubunda ise tanı kriterlerinde

de yer aldığı gibi öncelikle HDL-K düşüklüğü ve hipertrigliseridemi görülmektedir. Leptin aktivasyon bozukluğunun bu dislipidemi gelişiminde etkisi olması nedeni ile negatif (leptin ile HDL-K) veya pozitif (leptin ile Trigliserid) yönde bulunması beklenen ilişki paralelliğine; bu parametreler üzerinde değişik derecelerde ayrı ayrı etkisi olan glikoz konsantrasyonu, obezite derecesi ve insülin direnci gibi başka faktörlerin metabolik sendromda düzensizleşmesi nedeni ile aralarında sebep- sonuç ilişkisi olmasına rağmen bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi rastlanmayabilir. Bütün bunlardan dolayı leptin- lipid profili korelasyonları da çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir.

SONUÇLAR:

- 1) MS grubunun HOMA-IR değerleri ve HsCRP değerleri; Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.
- 2) MS grubunun leptin değerleri, Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.
- 3) Leptin düzeyi ile kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi değerleri arasında; Kontrol grubunda kuvvetli derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MS grubunda orta derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.
- 4) Leptin düzeyi ile bel/kalça oranı değerleri arasında; Kontrol grubunda orta derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MS grubunda korelasyon görülmemiştir.
- 5) Leptin düzeyi ile sistolik arter basıncı değerleri arasında; Kontrol grubunda orta derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MS grubunda zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.
- 6) Leptin düzeyi ile diyastolik arter basıncı değerleri arasında; Kontrol grubunda zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MS grubunda anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.
- 7) Leptin düzeyi ile AKŞ, insulin ve HOMA IR değerleri arasında; ne Kontrol grubunda ne de MS grubunda anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.
- 8) Leptin düzeyi ile hsCRP değerleri arasında; ne Kontrol grubunda ne de MS grubunda anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.
- 9) Leptin düzeyi ile trigliserid değerleri arasında; Kontrol grubunda orta derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MS grubunda anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.
- 10) Leptin düzeyi ile HDL-K değerleri arasında; ne Kontrol grubunda ne de MS grubunda anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.
- 11) Leptin düzeyi ile T.Kolesterol ve LDL-K değerleri arasında; Kontrol grubunda korelasyon görülmemişken, MS grubunda zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

ÖZET:

Bu çalışmada, 30-65 yaş arası AHA/ NHLBI kriterlerine göre MS gösteren ve sağlıklı kadınların antropometrik ve metabolik ölçütlerinin serum leptin düzeyleriyle karşılaştırmalı analizi yapılmıştır. MS gösteren gruba 104 hasta kadın, kontrollere sağlıklı 41 kadın dahil edilmiştir.

Leptin düzeyi MS grubunda sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur. MS grubunda leptin düzeyinin daha yüksek bulunuyor olmasına rağmen metabolik bozuklukların ve obezitenin artarak devam etmesi, leptin direnci varlığını göstermektedir.

Leptin ile istatistiki anlamlı korelasyon bulunan bazı parametrelerin (ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, B/K, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı) korelasyonlarının derecesi sağlıklı grupta daha kuvvetli saptanmıştır. Bunun nedeni ise, bu parametrelerle sağlıklı koşullarda kurulmuş modülasyonun; MS grubunda gelişen inflamatuvar süreç ve bozulan dengeler neticesinde düzensiz salınan SYA, glikoz ve sitokinler gibi başka faktörlerin, leptin ile olan bu ilişkiler üzerinde kendi kan düzeylerine göre değişkenlik oluşturmasıdır.

Leptin ile AKŞ, insülin, HOMA-IR, hsCRP arasında her iki grupta da korelasyon saptanmamıştır. Aralarında ilişki kuran mekanizmalar olsa dahi, bu durum daha önceki çalışmalarda da tam olarak ispatlanmış değildir.

Kontrol grubunda saptanan leptin-trigliserid ilişkisi, beklenen ve daha önceki literatürlerle uyumlu bir bulgudur. MS'da görülen leptin aktivasyon bozukluğu yine MS'un tanı kriterlerinden de olan HDL-K düşüklüğüne ve trigliserid yüksekliğine sebep olur. Ancak MS grubunda leptin ile ilişki; HDL-K ve/veya trigliserid arasında değil, T.Koleserol ve LDL-K arasında pozitif yönde saptanmıştır. Bu bulgu, glikoz konsantrasyonu, obezite derecesi ve insülin direnci gibi leptin ve lipid parametreleri üzerinde değişik derecelerde ayrı ayrı etkisi olan başka faktörlerin MS'da düzensizleşmesine bağlıdır. Bütün bu değişkenlerden dolayı leptin-lipid profili korelasyonları da çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir.

SUMMARY

In this study, we analyzed the correlations between leptin and anthropometric and metabolic measures between healthy women and women with metabolic syndrome (age 30 – 65 years). Leptin concentrations were found to be higher in the metabolic syndrome group with the existence of leptin resistance. The correlations of leptin with parameters like weight, waist circumference, hip circumference, waist to hip ratio, systolic blood pressure, diastolic blood pressure were more powerful in the healthy group than the group with metabolic syndrome. The reason for this is the increased release of free fatty acids, glucose and cytokines, as a consequence of the inflammatory process seen in the metabolic syndrome, causing variability on present modulations between leptin and the above mentioned parameters.

We found no correlation between leptin and fasting glucose, insulin, HOMA-IR and hsCRP in both groups. Although there were interrelated mechanisms between them, this condition was not clearly proven by the previous studies either.

Under conditions of steady-state energy balance, leptin is a static index of the amount of triglycerides. We found a positive correlation between leptin and triglycerides in healthy subjects consistent with the literature. However, in the metabolic syndrome group there was a positive correlation between leptin and total cholesterol, and LDL-Cholesterol, but neither with HDL-Cholesterol or triglyceride. This may be due to the factors like degree of obesity and insulin resistance that play a role individually on leptin and lipid parameters in metabolic syndrome. This can explain the differences among the resulting correlations in studies that have looked for the relationship between leptin and lipid profiles in metabolic syndrome.

KAYNAKLAR

- 1) **Iannucci CV**, Capoccia D, Cababeia M et al. Metabolic syndrome and Adipose Tissue: New Clinical Aspects and Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*. 2007; 13(21): 2148-2168.
- 2) **Scott M**, Grundy, PhD; H. Bryan Brewer, JR, MD; James I. Cleeman et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*. Jan 2004; 109(3): 433-438.
- 3) **Rasouli N, Molavi**, Elbein SC et al. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007; 9: 1-10.
- 4) **Chu MC**, Cosper, Orio F et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Jan 2006; 194(1): 100-4.
- 5) **Brent E. Wisse**. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. Nov 2004; 15(11): 2792-2800.
- 6) **Hu G**, Qiao Q, Tuanilehto J et al. Prevalance of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. May 2004; 164(10): 1066-76.
- 7) **Isomaa B**, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. Apr 2001; 24(4): 683- 9.
- 8) **Lakka HM**, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA*. Dec 2002; 288(21): 2709-16.
- 9) **Ninomiya JK**, L' Halien G, Crigui MH et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. Jan 2004; 109(1): 42-6.
- 10) **Groop L**, Orho- Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*. Aug 2001; 250(2): 105-120.
- 11) **Nilsson S**. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidsk*. 2001; 5(1): 15-28.
- 12) **Reaven G**. Syndrome X. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. Aug 2001; 3(4): 323-332.
- 13) **Ukkola O**, Kesäniemi YA. Leptin and high- sensitivity C- reactive protein and their interaction in the metabolic syndrome in middle- aged subjects. *Metabolism Clinical and Experimental*. Sep 2007; 56(9): 1221-1227.
- 14) **METSAR**. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması. 2005

- 15) **Feed ES**, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. JAMA. Jan 2002; 287(3): 356-9.
- 16) **Balkau B**, Charles MA, Drivsholm T et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an Insulin resistance syndrome. Diabetes Metab (Paris). Nov 2002; 28(5): 364-376.
- 17) **Qing Qiao**, The DECODE Study Group. Comparison of three different definitions for the metabolic syndrome in non- diabetic Europeans. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.2005; 5(3): 161-168.
- 18) **Lee J**, Ma S, Heng D et al. Should Central Obesity Be an Optional or Essential Component of the metabolic syndrome? Ischemic heart disease in the Singapore Cardiovascular Cohort Study. Diabetes Care. Feb 2007; 30(2):343-7.
- 19) **Gupta R**, DeedwaniaPC, Gupta A et al. Prevalance of metabolic syndrome in an Indian Urban Population. Int J Cardiol. Nov 2004; 97 (2): 257-61.
- 20) **Bouguerna R**, Ben Solem L, Alberti H et al. Prevalance of metabolic abnormalities in Tunisian adults; a population based study. Diabetes Metab. Jun 2006; 32 (3): 215-21.
- 21) **Zimmet PZ**, Alberti KG, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. This new definition should assist both researchers and clinicians. Med J. Aug 2005; 183: 175-6.
- 22) **Athyros VG**, Ganotakis ES, Elisof M et al. The prevalance of the metabolic syndrome using the national cholesterol education program and international diabetes federation definitions. Curr Med Res Opin. Aug 2005; 21(8): 1157-9.
- 23) **Al-Nojha M**, Al- Khadra A, Arafah MR et al. Metabolic syndrome in Saudi Arabia. Saudi Med J. Dec 2005; 26(12): 1918-25.
- 24) **Zabetian A**, Hadaegh F, Azizi F. Prevalance of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATP III ant the WHO definitions. Diabetes Res Clin Pract. Aug 2007; 77(2): 251-7.
- 25) **Ferrannini E**, Natali A, Bell P et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group fort he Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest. Sep 1997; 100(5): 1166-73.
- 26) **Mlinar B**, Marc J, Joney A et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clinica Chimica Acta. Jan 2007; 375(1-2): 20-35.
- 27) **Tarig A. M. Abdu**, Tarik Elhadd, Mariza Pfeifer et al. Endothelial dysfunction in endocrine disease. Trends Endocrinol Metab.Aug 2001;12(6): 257-65.
- 28) **Eckel RH**, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. Apr 2005; 365(9468): 1415-28.

- 29) **Anderson EA**, Hoffmann RP, Balon TW. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* Jun 1991; 87(6): 2246-52.
- 30) **de Graaf J**, hendriks JC, Democker PN et al. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. *Arterioscler Thromb.* May 1993; 13(5): 712-9.
- 31) **Manzato E**, Zambon S, Zambon A et al. Levels and physicochemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta.* Oct 1993; 219(1-2): 57-65.
- 32) **Zambon A**, Hokanson JE, Brown BG et al. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase mediated changes in LDL density. *Circulation.* Apr 1999; 99(15): 1959-64.
- 33) **Doi SA**, Towers PA, Scott CJ et al. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic- pituitary- adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Jan 2005; 118(1): 4-16.
- 34) **Ergün A**. Yağ Dokusu ve Yağ Hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005, 25(3): 412-420.
- 35) **Laclaustra M**, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease.* Feb 2007; 17(2): 125-139.
- 36) **Ailhaud G**. Adipose Tissue as a secretory organ: From adipogenesis to the metabolic syndrome. *C. R. Biologies.* Aug 2006; 329(8): 570-577.
- 37) **Kabir M**, Catalona KJ, Ananthnarayan S et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Feb 2005; 288(2): E454-61.
- 38) **Romanski SA**, Nelson RM, Jensen MD. Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Aug 2000; 279 (2): E455-62.
- 39) **Hegyi K**, Fülöp K, Kovács K et al. Leptin- induced signal transduction pathways. *Cell Biology International.* May 2004; 28(3):159-169.
- 40) **Simva V**, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol.* Apr 2006; 17(2): 162-9.
- 41) **Emral R**. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006, 26(4): 409-420.

- 42) **Eckel RH.** Lipoprotein Lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl Jmed.* Apr 1989; 320(16): 1060-8.
- 43) **Bergman RN,** Kim SP, Catalona KJ et al. Why visceral fat is bad: Mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity.* Feb 2006; 14(1): 16S-19S.
- 44) **Misra A,** Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal obesity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition.* May 2003; 19(5): 457-466.
- 45) **Rodríguez A,** Catalán V, Gómez- Ambrosi J et al. Visceral and Subcutaneous Adiposity: Both Potential Therapeutic Targets for Tackling the Metabolic Syndrome?. *Current Pharmaceutical Design.* 2007; 13(21): 2169-2175.
- 46) **Howard BV,** Lee ET, Yeh TL et al. Hypertension in adult American Indians. The Strong Heart Study. *Hypertension.* Aug 1996; 28(2): 256-64.
- 47) **John P.H.Wilding.** Pathophysiology and aetiology of obesity. *Nutrition.* Dec 2006; 34(12): 501-505.
- 48) **Kralisch S,** Bluher M, Paschke R et al. Adipokines and Adipocyte Targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. Mini- Reviews in Medicinal Chemistry. Jan 2007; 7(1):39-45.
- 49) **Coleman DL.** Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia.* Aug 1973; 9(4):294-8.
- 50) **Coleman DL.** Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes- obesity syndromes in mice. *Diabetologia.* Mar1978; 14(3):141-8.
- 51) **Zhang Y,** Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* Dec 1994; 372(6505):425-32.
- 52) **Auwerx J,** Starls B. Leptin. *Lancet.* Mar 1998; 351(9104): 737-42.
- 53) **Aslan K,** Serdar Z, Tokullugil H. A. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 30(2): 113-118.
- 54) **Sinha MK,** Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm.*1998; 54: 1- 30
- 55) **Pan W,** Kastin AJ. Diurnal variation of leptin entry from blood to brain involving partial saturation of the transport. *System. Life Sci.* May 2001; 68(24): 2705-14.
- 56) **Caro JF.** Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care.* 1998; 22(1): 18-23.
- 57) **Bjørback C,** Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 305-31.

- 58) **Konstantinides S**, Schäfer K, Koschnick S et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest*. Nov 2001; 108(10): 1533-1540.
- 59) **Münzberg H**, Björnholm M, Bates SH et al. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *CMLS. Cell. Mol. Life Sci*. Mar 2005; 62(6): 642-652.
- 60) **Louis GW**, Myers MG JR. The role of leptin in the regulation of neuroendocrine function and CNS development. *Rev Endocr Metab Disord*. Jun 2007; 8(2): 85-94.
- 61) **Tu H**, Pan W, Feucht L et al. Convergent trafficking pattern of leptin after endocytosis mediated by ObRa- ObRd. *J Cell Physiol*. Jul 2007; 212(1): 215-22.
- 62) **Tu H**, Kastin AJ, Hsueh H et al. The soluble receptor ObRe inhibits leptin transport. *J Cell Physiol*. Feb 2008; 214(2): 301-5.
- 63) **Zhang Y**, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiology & Behavior*. Jun 2006;88(3): 249-256.
- 64) **Caro JF**, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebrospinal- fluid/ serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. Jul 1996; 348(9021): 159-161.
- 65) **Heymsfield SB**, Greenberg AS, Fujioka et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose- escalation trial. *JAMA*. Oct 1999; 282(16): 1568-1575.
- 66) **Esler M**, Vaz M, Collier G et al. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *The Lancet*. Mar 1998; 351(9106): 879.
- 67) **Schimizu H**, Inoue K, Mori M. The leptin- dependent and – independent melanocortin signalling system: regulation of feeding and energy expenditure. *Journal of Endocrinology* . Apr 2007; 193(1): 1-9.
- 68) **Webber J**. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc*. May 2003; 62(2): 539-43.
- 69) **Wang MY**, Lee Y, Unger RH. Novel form of lipolysis induced by leptin. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(25): 17541-4.
- 70) **Kershaw LE**, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Jun 2004; 89(6): 2548-2556.
- 71) **S Margetic**, C Gazzola, GG Pegg et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Metab Disord*. Nov 2002; 26(1): 1407-1433.
- 72) **Fonseca- Alaniz MH**, Takada J, Alanso- Vale MI et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. Nov 2007; 83 (5 Suppl): S192-203.

- 73) **Banks WA.** Is obesity a disease of the blood- brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des* 2003; 9(10): 801-9.
- 74) **Banks WA.** The blood- brain barrier as a cause of obesity. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (16): 1606-14.
- 75) **Chen K,** Li F, Cai H et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C- reactice protein with leptin. *Nat Med.* Apr 2006; 12(4): 425-32.
- 76) **Münzberg H,** Flier JS, Bjørbaek C. Region- specific leptin resistance within the hypothalamus of diet- induced obese mice. *Endocrinology.* Nov 2004; 145(11): 4880-4889.
- 77) **Marsh AJ,** Fentes MA, Killinger S et al. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. *Hypertension.* Oct 2003; 42(4): 488-493.
- 78) **Bodary PF,** Westrick RJ, Wickenheiser KJ et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA.* Apr 2002; 287(13): 1706-1709.
- 79) **Maruyama I,** Nakata M, Yamaji K. Effect of leptin in platelet and endothelial cells. Obesity and arterial thrombosis. *Ann N Y Acad Sci.* May 2000; 902: 315-319.
- 80) **Correira ML,** Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* Nov 2006; 8(6): 603-610.
- 81) **Dunbar JC,** Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* Dec 1997; 46(12): 2040-43.
- 82) **Wallace AM,** McMahon AD, Packard CJ et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of scotland coronary prevention study (WOSCOPS), *Circulation.* Dec 2001; 104 (25): 3052-56.
- 83) **Liciano J,** Çağlayan S, Özata M et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *PNAS.* Mar 2004; 101(13): 4531-6.
- 84) **Oral E A,** Simha V, Ruiz E et al. Leptin- Replacement Therapy for Lipodystrophy. *N Engl J Med.* Feb 2002; 346(8): 570-8.
- 85) **Ho SC,** Tai ES, Eng PH et al. A study in the relationship between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Mar 1999;23(3): 246-52.
- 86) **Wauters M,** Considine RV, Yudkin JS et al. Leptin levels in type 2 diabetes: associations with measures of insulin resistance and insulin secretion. *Horm Metab Res.* Feb 2003; 35(2): 92-6.

- 87) **Alexander CM**, Landsman PB, Grundy SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes, obesity and Metabolism*. Mar 2008; 10(3): 246-50.
- 88) **Saad MF**, Khan A, Sharma A et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*. Apr 1998; 47(4): 544-9.
- 89) **García- Lorda P**, Bulló M, Vilà K et al. Leptin concentrations do not correlate with fat mass nor with metabolic risk factors in morbidly obese females. *Diabetes Nutr Metab*. Dec 2001;14(6): 329-36.
- 90) **Scherrer U**, Randin D, Tappyl et al. Body Fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. Jun 1994; 89(6): 2634-40.
- 91) **El-Gharbawy AH**, Kotchen JM, Grim CE et al. Gender- specific correlates of leptin with hypertension- related phenotypes in African Americans. *Am J Hypertens*. Nov 2002; 15(11): 989-93.
- 92) **Zimmet P**, Hodge A, Nicolson M et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *BMJ*. Oct 1996; 313(7063): 965-9.
- 93) **Ark Y S**, Demir E, Güler S et al. Bozulmuş glukoz toleranslı postmenapozal kadınlarda serum leptin düzeyleri ile insülin ve insülin direnci ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med. Sci*. 2003; 23: 269-277.
- 94) **Eriksson J**, Vale T, Lindström J et al. Leptin concentrations and their relation to body fat distribution and weight loss. A prospective study in individuals with IGT. *Horm Metab Res. DPS- Study Group*. Nov 1999; 31(11): 616-9.
- 95) **Doucet E**, St-Pierre S, Alméras N. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Nov 2000; 85(11): 4231-4237.
- 96) **Misra A**, Arora N, Mondal S et al. Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyperlipidaemic Asian Northern Indian Subjects. *Diabetes Nutr Metab*. Feb 2001; 14(1): 18-26.
- 97) **Hattori A**, Uemura K, Miura H et al. Gender- related differences in relationship between insulin resistance and serum leptin level in Japanese type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Endocrine Journal (Japan)*. Oct 2000; 47(5): 615-21.
- 98) **Zimmet PZ**, Collins VR, de Coueten MP et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius: Mauritius NCD Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Feb 1998; 22(2): 171-7.

- 99) **Mohammed- Ali V**, Pinkney JH, Panakloo A et al. Relationships between plasma leptin and insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Diabetes Med.* May 1997; 14(5):376-80.
- 100) **Haffner SM**, Miettinen H, Mykkänen L et al. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects. *Int J Obes.* Sep 1998; 22(9): 899–905.
- 101) **Wunder DM**, Yared M, Berringer NA et al. Serum leptin and C- reactive protein levels in the physiological spontaneous menstrual cycle in reproductive age women. *Eur J Endocrinol.* Jul 2006; 155 (1): 137- 42.
- 102) **Ueno N**, Inui A, Karla PS et al. Leptin transgene expression in the hypothalamus enforces euglycemia in diabetic, insulin- deficient nonobese Akita mice and leptin-deficient obese ob/ ob mice. *Peptides.* Sep 2006; 27(9): 2332-42.
- 103) **Gutiérrez- Juárez R**, Obici S, Rosetti L. Melanocortin- independent effects of leptin on hepatic glucose fluxes. *J Biol Chem.* Nov 2004; 279(48): 49704- 15.
- 104) **Bravo PE**, Morse S, Borne DM et al. Leptin and hypertension in obesity. *Vascular Health and Risk Management.* 2006; 2(2): 163-169.
- 105) **Leroy P**, Dessolin S, Villageois S et al. Expression of ob gene in adipose cells. *J Biol Chemistry.* Feb 1996; 271(5): 2365-2368.
- 106) **Boghossian S**, Lecklin A, Dube MG et al. Increased leptin expression in the dorsal vagal complex suppresses adiposity without affecting energy intake and metabolic hormones. *Obesity.* Jun 2006; 14(6): 1003-9.
- 107) **Lin EJ**, Sainsburg A, Lee NT et al. Combined deletion of Y1, Y2 and Y4 receptors prevents hypothalamic neuropeptide Y overexpression- induced hyperinsulinemia despite persistence of hyperphagia and obesity. *Endocrinology.* Nov 2006; 147(11): 5094-101.
- 108) **Boghossian S**, Dube Mg, Torto R et al. Hypothalamic clamp on insulin release by leptin- transgene expression. *Peptides.* Dec 2006; 27(12): 3245-54.
- 109) **Kieffer TJ**, Habener JF. The adipoinsuliner axis: effects of leptin on pancreatic β - cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Jan 2000; 278(1): E1-4.
- 110) **Ebihara K**, Kusakabe T, Hirata M. Efficacy and safety of leptin replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2007; 92(2): 532-41.
- 111) **Muoio DM**, Lynis Dohm G. Periferal metabolic actions of leptin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* Dec 2002; 16(4):653-666.
- 112) **Minokoshi Y**, Kim YB, Peroni OD et al. Leptin stimulates fatty- acid oxidation by activating AMP- activated protein kinase. *Nature.* Jan 2002; 415(6869): 339-343.

- 113) **Tallman DL**, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the nuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol.* Dec 1999; 77(12): 919-933.
- 114) **Wauters M**, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* Sep 2000; 143(3): 293-311.
- 115) **Baden G**, Chen X, Kolaczynski JW et al. Effect of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *Diabetes.* Sep 1997; 100(5): 1107-1113.
- 116) **Seufert J**. Leptin effects on pancreatic beta- cell gene expression and function. *Diabetes.* Feb 2004; 53(1): S152-8.
- 117) **Seufert J**, Kieffer TJ, Lerch CA et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 1999; 84(2): 670-676.
- 118) **Elmgvist JK**, Marcus JN. Rethinking the central causes of diabetes. *Nat Med.* Jun 2003; 9(6): 645-7.
- 119) **Lichnovská R**, Gwozdziwiczová S, Chlup R et al. Serum leptin in the development of insulin resistance and other disorders in the metabolic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palavhy. Olomouc Czech Repub.* Jun 2005; 149(1): 119-26.
- 120) **Lemieux I**, Pascot A, Prud'homme D et al. Elevated C- reactive proetin. Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jun 2001; 21(6): 961-967.
- 121) **Zhang YY**, Gottarda L, Mlynarski W. Genetic variability at the leptin receptor (LEPR) locus is a determinant of plasma fibrinogen and C- reactive protein levels. *Atherosclerosis.* Mar 2006; 191(1): 121-127.
- 122) **Devaraj S**, Xu DY, Jiakal I. C- reactive protein increases plasminogen activator inhibitor- 1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* Jan 2003; 107(3): 398-404.
- 123) **Festa A**, D'Agostino R JR, Tracy RP et el. Elevated levels of acute- phase proteins and plasminogen activator inhibitor- 1 predict the development of type 2 diabetes: the Insuln Resistance Atherorosclerosis Study. *Diabetes.* Apr 2002; 51(4): 1131-7.
- 124) **Pickup JC**, Mattock MB, Churney GD et al. NIDDM as a disease of the innate immuno system: association of acute- phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* Nov 1997; 40(11): 1286-92.
- 125) **Yudkin JS**, Kumari M, Humphries SE et al. Inflammation, obesity, stres and coronary heart disease: is interleukin- 6 the link? *Atherosclerosis.* Feb 2000; 148(2): 209-14.

- 126) **Nakamura H**, Ito H, Egomi Y et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C- reactive protein in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* Feb 2008; 79 (2): 330-6.
- 127) **Skurk**, van Harmelen V, Blum WF et al. Angiotensin II promotes leptin production in cultered human fat cells by an ERK 1/ 2- dependent pathway. *Obes Res.* 2005; 13(6): 969-73.
- 128) **Beltowski J**. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens.* May 2006; 24(59): 789-801.
- 129) **Ruige JB**, Dekker JM, Blum WF et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population- based study. The Hoom Study. *Diabetes Care.* Jul 1999; 22(7): 1097-104.
- 130) **Arner P**. Regional differences in protein production by human adipose tiissue. *Biochem Soc Trans.* May 2001; 29(Pt 2): 72-75.
- 131) **Guagnano MT**, Monigrosso MR, Ballone E et al. Association between serum leptin levels and 24- hour blood pressure in obese women. *Obesity Research.* Apr 2003;11(4):549-55.
- 132) **Onat A**, Ceyhan K, Bşar O et al. Metabolic syndrome: a major compact on coronary risk in a populatin with low cholesterol levels- a prospective and cross- sectional evaluation. *Atherosclerosis.* Dec 2002; 165(2): 285-92.
- 133) **Rattarasarn C**. Physiological and pathophysiological regulation of regional adipose tissue in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf).* Feb 2006; 186(2): 87-101.
- 134) **Seufert J**, Kieffer TJ, Leech CA et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implication of the development of adipogenic diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Feb 1999; 84(2): 670-676.
- 135) **Caroline Day**. Metabolic Syndrome, or What you Will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res.* Mar 2007; 4(1): 32-8.