

## Down Sendromlu Çocuklarda Serum Leptin Düzeyleri

Dr. Seval AKBAŞ, Dr. Cemil ÇELİK, Dr. Muhlise ALVUR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, SAMSUN

✓ Mental retardasyonun en sık kromozomal nedeni olan Down Sendromu(DS) ile ilgili bugüne kadar yapılan araştırmalar incelendiğinde; sağlıklı ve DS'lu çocuklar arasında; anti-obezite hormon olarak bilinen leptin proteini açısından bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu araştırma ile ilk kez değişik yaş grubunda yer alan kız, erkek DS'lu ve sağlıklı çocuklarda serum leptin seviyeleri ölçülerek, leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve açlık insülin seviyeleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Bu araştırma 79 (5,12±4,57 ay) DS'lu ve 79 (5,17±4,43 ay) sağlıklı çocuk üzerinde yapılmış ve her iki grupta 37 kız ve 42 erkek yer almıştır. DS'lu grupta leptin ve insülin düzeyleri sırasıyla 5,7±2,7 ng/ml ve 13,7±14,6 µU/ml, kontrol grubunda ise 5,6±3,4 ng/ml ve 12,7±12,8 µIU/ml olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak serum leptin ve insülin düzeyleri açısından DS'lu çocuklarla sağlıklı çocuklar arasında fark bulunamamıştır. Diğer taraftan BMI ile leptin arasında DS'lu (r=0,526 ve p=0,00) ve kontrol grubunda (r=0,655 ve p=0,00) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, leptin ile insülin arasında ise istatistiksel olarak yalnız sağlıklı çocuklarda pozitif korelasyon (r=0,353 ; p=0,001) tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Leptin, BMI, Down Sendromu

### ✓ Serum Leptin Levels in Children with Down Syndrome

Down Syndrome, which is the most common chromosomal cause of mental retardation, is investigated in many studies for different biochemical parameters but there is no study found about antiobesity hormone known as leptin and Down Syndrome. In this study we examine the relationship between leptin levels of healthy children and children with Down Syndrome from different age groups. Additionally correlation between leptin levels, body mass index (BMI) and fasting insulin levels are investigated. 79 children (age range=5-12 months) with Down Syndrome and 79 age matched healthy children (37 girls and 42 boys) involved in this study. In DS group leptin and insulin levels are measured 5.7±2.7 ng/ml and 13.7±14.6 µIU/ml respectively. On the other hand in control group levels of these parameters were found 5,6±3,4 ng/ml and 12,7±12,8 µIU/ml respectively. In conclusion; no statistically significant difference was found between serum leptin and insulin levels of the children with DS and healthy children. However; there is statistically significant positive correlation between BMI and leptin levels of two groups (DS; r=0.526, p=0.00) and control group; r=0.655, p=0.00). Positive correlation between leptin and insulin levels was observed only in control group.

**Key words:** Leptin, BMI, Down Syndrome

### GİRİŞ

"Yağ eriten hormon" olarak tanımlanan leptin proteininin, yağ hücresinde *ob* gen tarafından sentezlendiği, plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ve iştahın bastırılmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir<sup>(1-3)</sup>.

Serum leptin düzeyinin belirlenmesinde;

Vücut kitle indeksi (BMI), vücut yağ miktarı ve cinsiyet en önemli parametrelerdir. Leptin özellikle yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmada üretilir ve plazma leptin düzeyi vücut yağ kitlesini temsil eder<sup>(4,5)</sup>.

Leptin sentezi çeşitli hormonlar ve farma-

kolojik ajanlar ile düzenlenir. İnsülin ve dek-sametazon; leptin sentezini stimüle ederken,  $\beta$ -adrenerjik agonistler ve testosteron ise inhi-be ederler<sup>(6)</sup>.

Down Sendromu (DS), en sık görülen ve en iyi bilinen extra 21. kromozom varlığı ile orta-ya çıkan bir sendromdur<sup>(7)</sup>. DS'lu erişkinlerle sağlıklı erişkinler karşılaştırıldığında; obezite prevalansının DS'lularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(8)</sup>. Bunun muhtemel nedenleri; aşırı yemek yeme, düşük fiziksel aktivite ve tespit edilmemiş hipotroidizm olabilir. Ayrıca DS'lu bireylerin genel populasyona göre daha yüksek insidansda aileleri ile oturmalarının da obezite prevalansının artmasında etkili olabileceği belirtilmiştir<sup>(9)</sup>.

Leptin düzeyi ile ilgili erişkin DS'lularda yapılan bir çalışmada; genetik obezitenin görüldüğü iki form olan Prader Willi Sendromu (PWS) ve DS'da serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki incelenmiştir. 8 PWS'lu ile 8 DS'lu obez kadında vücut kitle indeksinin bir fonksiyonu olarak plazma leptin seviyelerinin analizinde, her iki grupta da leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur<sup>(10)</sup>.

Mental retardasyonun en sık kromozomal nedeni olan DS ile ilgili bugüne kadar yapılan araştırmalar incelendiğinde; sağlıklı ve DS'lu çocuklar arasında; obezitede önemli rolü olduğu bilinen leptin proteini açısından bir araştırma yapılmamış olduğu dikkat çekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; değişik yaş grubunda kız erkek DS'lu ve sağlıklı çocuklarda serum leptin seviyelerini ölçmek ve leptin seviyeleri ile BMI ve açlık insülin seviyeleri arasında bir korelasyon olup olmadığını ortaya koymaktır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Zihin Engelli Çocuklar Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi ile OMÜ Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji polikliniğine başvuran, tanısı sitogenetik kromozom analiz yöntemi ile saptanmış çocuklardan yaş ort. 5,12±4,57

(ort±SD) ay 37 kız 42 erkek toplam 79 Down Sendromlu çocuk ile yaş ort. 5,17±4,43 (ort±SD) ay 37 kız 42 erkek toplam 79 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Akut enfeksiyon, kronik hastalık veya son bir hafta içinde ilaç kullanım anamnezi olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen çocukların vücut kitle indeksleri (BMI)= ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak hesaplanmıştır<sup>(11)</sup>. Leptin, BioSource marka human leptin kiti ile sandwich Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi<sup>(12)</sup>, insülin düzeyleri ise Immulite 2000 otoanalizöründe aynı firmaya ait kitle kemilüminesans metodu<sup>(13)</sup> ile çalışılmıştır.

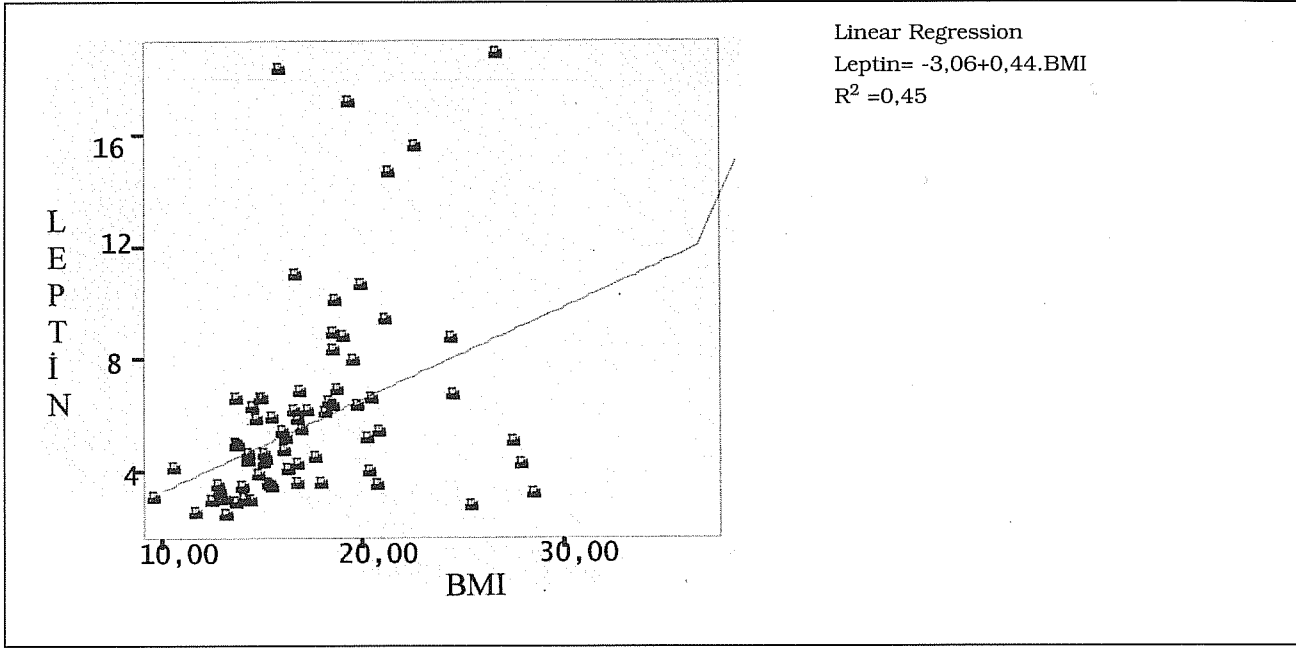
İstatistiksel olarak iki grup arasındaki farklılıklar için "n" sayısı büyük olduğundan "central limit teoremi" gereği bütün dağılış ortalamalarının normal dağılışa yaklaştığı varsayımına bağlı kalınarak Student t-test analizi kullanıldı. Parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisi Pearson korelasyon katsayısı ve lineer regresyon analizi ile tespit edildi<sup>(14)</sup>.

### BULGULAR

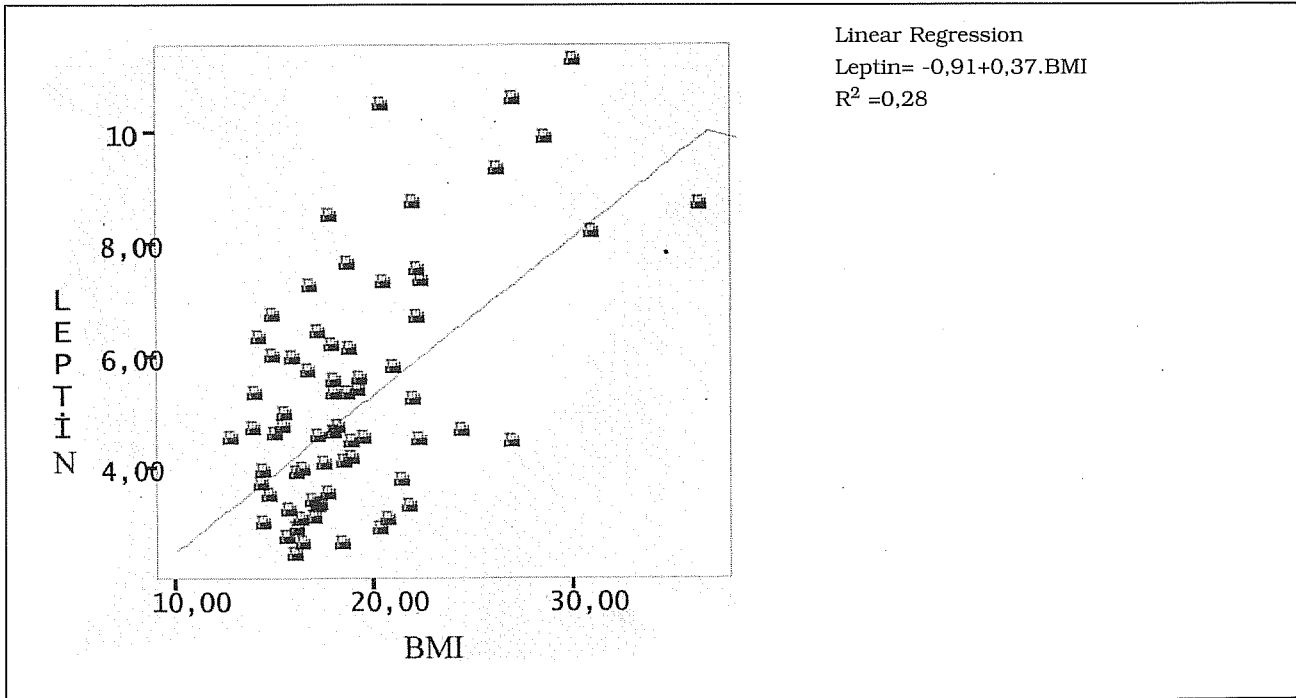
DS'lu grupta leptin ve insülin düzeyleri sırasıyla 5,7±2,7 ng/ml ve 13,7±14,6  $\mu$ IU/ml, kontrol grubunda ise 5,6±3,4 ng/ml ve 12,7±12,8  $\mu$ IU/ml olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak her iki grup arasında leptin ve insülin düzeyleri açısından bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Ayrıca bu çalışmada, BMI ile leptin arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ve lineer regresyon analizi ile belirlenmiş, sonuç olarak BMI ile leptin arasında DS'lu (r=0,526 ve p=0,00) ve kontrol grubunda (r=0,655 ve p=0,00) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (şekil 1 ve şekil 2).

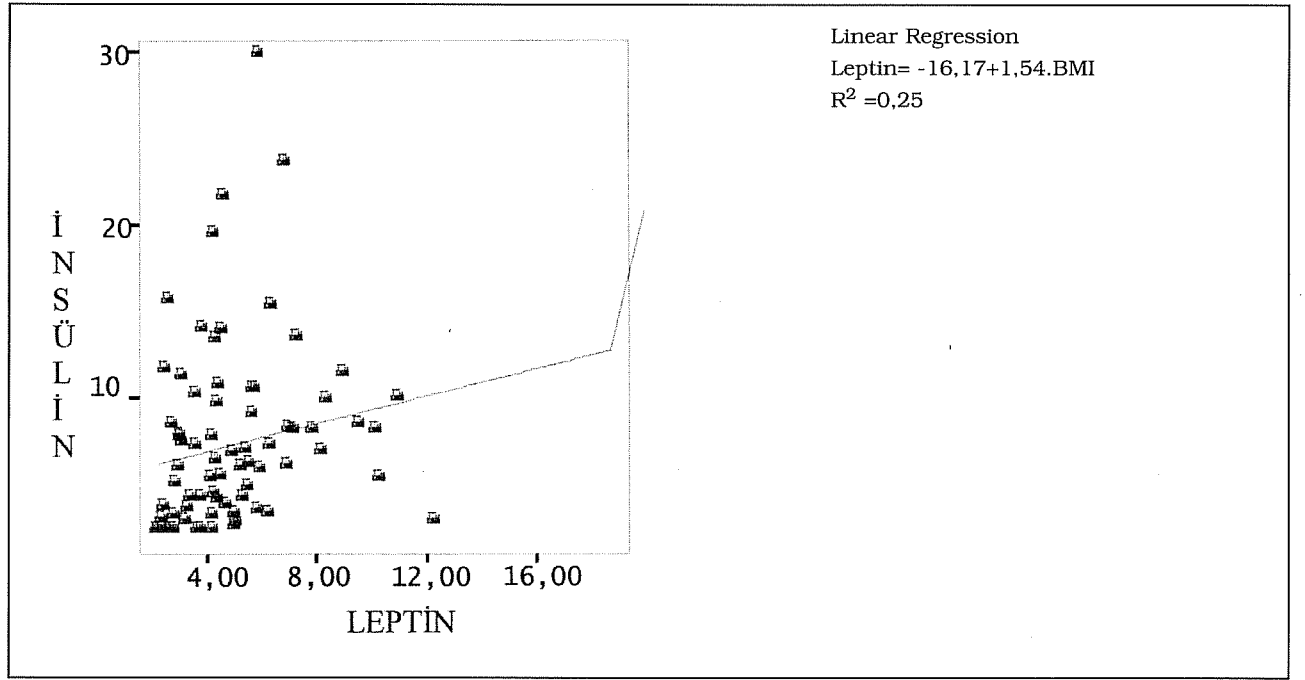
Yine leptin ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuç olarak Down Sendromlu grupta istatistiksel olarak anlamsız (r=0,143 ; p=0,104), kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı (r=0,353 ; p=0,001) ancak r<sup>2</sup> =0,12 olan bir korelasyon bulunmuştur (şekil 3 ve şekil 4).



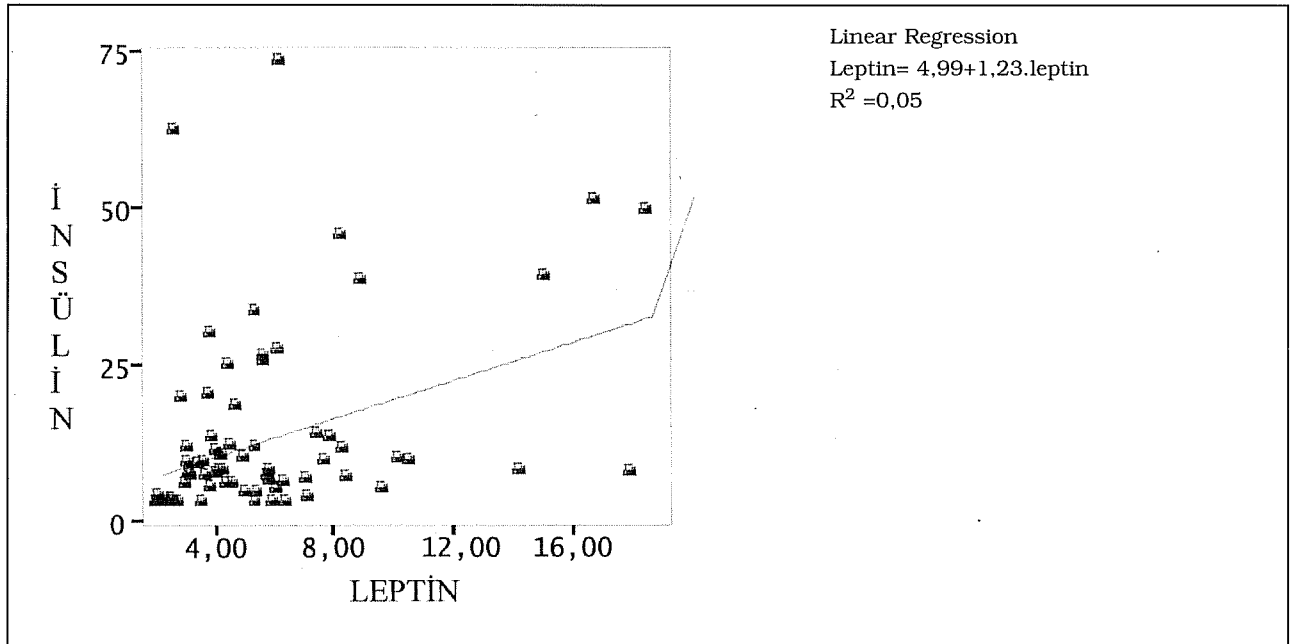
Şekil 1. Down sendromlu grupta leptin düzeyleri ile BMI arasındaki ilişki.



Şekil 2. Kontrol grubunda leptin düzeyleri ile BMI arasındaki ilişki.



Şekil 3. Kontrol grubunda leptin ve insülin düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 4. Down sendromlu grupta leptin ve insülin düzeyleri Arasındaki ilişki.

**TARTIŞMA**

Dünyamızda son yıllarda obezite prevalansının hızlı yükselişi, "antiobezite hormon" olarak bilinen leptin proteini konusunda yapılan araştırmaların yoğunluk kazanmasına yol açmıştır. Obezite geninin protein yapısında bir ürünü olan leptin, yağ dokusu hücreleri tarafından salgılanır ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynar<sup>(15)</sup>.

Literatürde leptin ile ilgili DS'lu çocuklarla yapılan herhangi bir çalışma bulunmadığından, bu konuda diğer genetik sendromlarla ilgili çalışmalar incelenmiştir<sup>(10,24-26)</sup>. Obezite ile seyreden Prader-Willi Sendromu (PWS), Cohen, Bardet-Biedl, Carpenter ve Wilson-Turner gibi sendromlara oldukça nadir rastlanılmakta olup; bu sendromlar içinde en sık görülen PWS'lu çocuklarda yapılan az sayıda araştırma aşağıda sunulmuştur.

72 normal çocuk, 68 herhangi bir sendroma sahip olmayan obez çocuk ve 11 PWS'lu çocukta yapılan çalışmada: serum leptin konsantrasyonları, PWS'lu hastalarla herhangi bir sendroma sahip olmayan obez çocuklarda benzer bulunmuştur. Yine bu çalışmada her üç grupta da serum leptin seviyeleri ile BMI arasındaki korelasyon farklı düzeylerde pozitif bulunmuştur<sup>(24)</sup>.

Bu çalışmada DS'lu grupta serum leptin düzeyi  $5,7 \pm 2,7$  ng/ml bulunurken kontrol grubunda  $5,6 \pm 3,4$  ng/ml (ort $\pm$ SD) olarak tespit edilmiştir. İstatistiki olarak her iki grup arasında leptin düzeyleri açısından bir fark bulunamamıştır (Tablo).

**Tablo.** Down Sendromlu ve Sağlıklı Çocuklarda Serum Leptin, İnsülin ve BMI Değerleri.

Parametre	Grup	n	Ortalama $\pm$ SD	p
Leptin (ng/ml)	Down sendromlu	79	$5,7 \pm 2,7$	>0,05
	Kontrol	79	$5,6 \pm 3,4$	
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	Down sendromlu	79	$13,7 \pm 14,6$	>0,05
	Kontrol	79	$12,7 \pm 12,8$	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Down sendromlu	79	$17,8 \pm 3,9$	>0,05
	Kontrol	79	$19,4 \pm 4,1$	

21 PWS'lu ve 64 PWS olmayan kontrol ile yapılan başka bir çalışmada; leptin ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin her iki grup içinde farklı olmadığı ancak PWS'lu hastalarda leptin ile total vücut yağı (TBF) arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir<sup>(25)</sup>.

Weigle ve ark.<sup>(26)</sup> PWS'lular ile Japon ve Amerikalılarda leptin ve BMI arasındaki korelasyonu karşılaştırmış ve bir fark olmadığını göstermişlerdir.

Cento ve ark.<sup>(10)</sup>, genetik obezitenin görüldüğü iki form olan PWS ve DS'da serum leptin konsantrasyonlarını araştırmışlar ve 8 PWS'lu ile 8 DS'lu obez kadında yaptıkları çalışmada; vücut kitle indeksinin bir fonksiyonu olarak plazma leptin seviyelerinin analizinde, PWS ve DS'lu grupta istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Yine obez DS'lu kadınlarda serum leptin seviyelerini PWS'lu kadınlara oranla daha düşük bulmuşlardır.

PWS'lu çocuklarla yapılan çalışmalarda<sup>(24-26)</sup> gösterilen; BMI ile leptin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyona benzer şekilde bu çalışmada da DS'lu çocuklarda aynı parametreler arasında pozitif korelasyonun olduğu görülmüştür (Şekil 1).

Sağlıklı çocuklarda leptin ile BMI arasındaki korelasyon konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>(16-18)</sup>.

Ellis ve ark.<sup>(16)</sup>, Falorni ve ark.<sup>(17)</sup> ve Lahlou ve ark.<sup>(19)</sup>; sağlıklı çocuklarda leptin ile BMI arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Shubring ve ark.<sup>(18)</sup>; gestasyonel yaşı 38-42 hafta, maternal yaşı 21-42 yıl arasında olan 51 sağlıklı yenidoğan (YD) üzerinde yaptıkları çalışmada; doğum ağırlıkları 2480-4400 g olan YD'da leptin değerlerini, venöz kord kanında ortalama  $3,47$  ng/ml ( $0,16-6,80$  ng/ml) ve doğumdan kısa süre sonra alınan kapiller kanda ort.  $3,89$  ng/ml ( $0,26-7,03$  ng/ml) bulmuşlar ve yenidoğanların doğum ağırlıkları ile umbilikal ven leptin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak leptinin daha sonraki yaşamda olduğu gibi gestasyonel ve neonatal yaşamın erken döneminde de

adipoz doku ekspansiyonunu işaret ettiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda BMI ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş ve bu sonuçlar Shubring ve ark.<sup>(18)</sup>, Ellis ve ark.<sup>(16)</sup>, Falorni ve ark.<sup>(17)</sup> ile Lahlou ve ark.<sup>(19)</sup>'nın sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (şekil 2).

Leptin ile insülin arasındaki ilişkiyi konu alan bir çok araştırma yapmıştır<sup>(20-23)</sup>.

Bu araştırmacılar Phillips ve ark.<sup>(20)</sup>, Leyva ve ark.<sup>(21)</sup>, Hassink ve ark.<sup>(23)</sup> ile Lahlou ve ark.<sup>(19)</sup>; leptin ile açlık insülin değerleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Kamoda ve ark.<sup>(22)</sup>; zayıf, obez ve insüline bağımlı diabeti olan çocuklarda leptin ile BMI ve insülin arasında pozitif korelasyon bulmuşlar ve sadece BMI değil aynı zamanda insülinin de leptin düzeylerinin bağımsız bir göstergesi olduğunu dolayısıyla insülinin leptin regülasyonunda önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda, leptin ile insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunurken sonuçlarımız; Hassink ve ark.<sup>(23)</sup>, Lahlou ve ark.<sup>(19)</sup> ile Kamoda ve ark.<sup>(22)</sup> sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (şekil 3).

Cento ve ark.<sup>(10)</sup> ise; PWS ve erişkin DS'lu kişilerle yaptıkları çalışmada, her iki grupta da leptin ve insülin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır.

Bu çalışmada da DS'lu grupta leptin ile insülin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (şekil 4). Ancak bu çalışma DS'lu çocuklarda yapılmış olup literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak araştırmamızda; serum leptin düzeyleri açısından DS'lu ve sağlıklı çocuklar arasında bir fark olmadığı ancak her iki grupta da leptin ile BMI arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, genel populasyon içerisinde obezitenin daha sık görüldüğü DS'lularda, leptin proteini düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklı olabileceği savını desteklememektedir. Ayrıca

erişkin DS'lu 8 obez kadında yapılan tek araştırmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen çocukların yaş dağılımının homojen olmaması (1-15 yaş), erişkin DS'lularda yapılan tek çalışmada ise sadece 8 DS'lu kadın üzerinde araştırma yapılmış olması sonuçların yorumlanmasını etkilemektedir.

Özellikle DS'lularda obezite ile leptin ilişkisi dışında mental retardasyon ve leptin düzeyi arasındaki ilişkinin de ortaya konulması bu sendrom için daha anlamlı olurdu. Ancak değişik homojenite de olan DS'lu çocukları aynı IQ testi ile değerlendirmemiz mümkün olmadığından bu çalışmamızda DS'lularda leptin ve IQ ilişkisi konusunda herhangi bir değerlendirmede bulunmak mümkün olmamıştır.

Ayrıca leptinin vücut ağırlığı regülasyonundaki nöroendokrin rolü ve kompozisyonu henüz tam olarak anlayamamıştır. DS'lu çocuklarda erken yaş döneminden başlanıp değişik gelişim evreleri dikkate alınarak daha uzun dönemi kapsayan çalışmalar; büyüme ve gelişme sırasında leptinin potansiyel rolünü daha iyi belirlemeye yardımcı olabilir.

Araştırmamızda hem DS'lu ve hem de sağlıklı grupta leptin ile BMI arasında güçlü bir korelasyonun bulunması, leptin ile insülin arasında ise sadece sağlıklı kontrol grubunda pozitif bir korelasyon tespit edilmiş olması da daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

#### **NOT:**

*Bu çalışma (T-289 nolu proje) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.*

Geliş Tarihi : 26.02.2003

Yayına kabul tarihi : 11.07.2003

Yazışma adresi:

Dr. Seval AKBAŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

**KAYNAKLAR**

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional Cloning of The Mouse Obeze Gene and its Human Homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-431.
2. Auwerx J, Staels B: Leptin. *Lancet*. 1998; 351: 737-740.
3. Levin BE, Routh VH. Role of the brain in energy balance and obesity. *Am J Physiol*. 1996; 491-500.
4. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW et al. Perspectives in Diabetes. *Leptin: The Tale of an Obesity Gene*. *Diabetes*, 1996; 45: 1455-1461.
5. Flier JS. Clinical Review 94. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J.Clin. End. And Med*. 1998; 83: 1407-1413.
6. Ökten A. Leptin: Tanımı, yapısı, fonksiyonları ve klinikteki önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 1999; 4: 140-144.
7. Hirschhorn K. Chromosomes and their abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Voughan VC. *Nelson Textbook of Pediatrics* (4. ed) Philadelphia: WB Saunders Company. 1992; 282-284.
8. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. *Ment Retard (CT)* 1998; 36: 175-181.
9. Sharav T, Bowman T. Dietary practices, physical activity and body-mass index in a selected population of Down syndrome children and their siblings. *Clin Pediatr*. 1992; 31: 341-344.
10. Cento RM, Proto C, Spada RS, et al. Serum leptin concentrations in obese women with Down syndrome and Prader-Willi syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 36-41.
11. Alikashiöglu A, Yordam N. Obezitenin Tanımı ve Prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 475-48.
12. Biosource International, Protocol Booklet. California. 2000.
13. Immulate 2000, Automated Immunoassay System, Operator's Manual, 1998.
14. Saunders BD, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. Prestice- Hall Int. Inc. 1994, London.
15. Clement K: Leptin and the genetics of obesity. *Acta Pediatr supp*. 1999; 428: 51-57.
16. Ellis KJ and Nicolson M. Leptin Levels and Body Fatness in children: Effects of gender, ethnicity and sexual development. *Pediatric Research*. 1997; 42: 484-488.
17. Falorni A, Bini V, Molinari D, et al. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescent: relationship with age, sex, pubertal development body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21: 881-890.
18. Schubring C, Sieblers T, Kratzsch J, et al. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clinical Endocrinology*. 1999; 51: 199-204.
19. Lahlou N, Landais P, Boissieu D, et al. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity Relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake and sexual dimorphism. *Diabetes*. 1997; 46: 989-993.
20. Phillips DIW, Fall CHD, Cooper C, et al. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life. *Int J of Obesity*. 1999; 23: 1025-1029.
21. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, et al. Hiperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 1998; 18: 928-933.
22. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, et al. serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol*. 1998; 49: 385-389.
23. Hassink SG, Sheslow DV, Lancey E, et al. Serum leptin in children with obesity: Relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996; 98: 201-203.
24. Bueno G, Moreno LA, Pineda I, et al. Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi syndrome and non syndromal obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 425-430.
25. Pietrobelli A, Allison DB, Faith MS, et al. Prader-Willi syndrome: relationship of adiposity to plasma leptin levels. *Obes Res* 1998 ; 6:196-201.
26. Weigle DS, Ganter SL, Kujper M, et al. Effect of regional fat distribution and Prader-Willi syndrome on plasma leptin levels. *J of Clin End and Met*. 1997; 82: 566-570.

