

DİYABETİK KETOASİDOZ TEDAVİSİNİN SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Leyla AKIN¹, Erkan DOĞAN¹, Erdal ADAL¹, Hasan ÖNAL¹, Sevil SARIKAYA¹

¹Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İSTANBUL

Yazışma Adresi:
Dr. Leyla AKIN
Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İSTANBUL
E-posta:
leylabakin@gmail.com

ÖZET

Son yıllarda keşfedilen leptin proteininin insan fizyolojisinde besin alımı, obezite, enerji dengesinin düzenlenmesi, puberte başlangıcı ve kontrolü, hipotalamo-hipofizer fonksiyonların düzenlenmesi gibi önemli roller oynadığı bilinmektedir. Leptinin Tip-1 diyabet ve insülin ile ilişkisi ise tartışmalıdır. Bu çalışmada diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvuran Tip-1 diyabetli hastalarda insülin tedavisinin serum leptin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Mayıs 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında kliniğimize diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvuran ve ilk kez tanı alan 22 (12 kız, 10 erkek ort. yaş, 7.8 ± 3.9) hasta çalışma grubunu oluşturdu. Birinci kontrol grubu Tip-1 diyabet tanılı komplikasyonsuz takip edilen 22 hastadan ve 2. kontrol grubu benzer yaşta sağlıklı çocuklardan oluştu. Yeni tanı alan hastalarda insülin tedavisi başlanmadan ve başlandıktan 24 saat sonra ve takipli Tip-1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda sabah insülin dozundan önce olmak üzere tüm gruplarda leptin düzeyi bakılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesinde DKA grubunda leptin düzeyleri kontrol gruplarına göre düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu sırasıyla; (4.52 ± 2.7 , 7.11 ± 5.74 , 6.99 ± 5.25 ng/ml $p > 0.05$). Takipli Tip-1 DM grubunda ortalama leptin düzeyi sağlıklı gruba göre yüksek idi. Çalışma grubunda tedavi başladıktan sonra leptin düzeyinde artış oldukça anlamlı bulundu ($z: -3.84$, $p: 0.000$).

Diyabetik Ketoasidozlu (DKA' lu) hastalarda başta insülin eksikliği olmak üzere ketoasidozun indirekt etkisi leptin düzeyinde azalmaya neden olabilir. İnsülin tedavisi ile leptin düzeyinin artması insülinin leptin yapımını arttırmasına bağlanabilir. Ayrıca takipli Tip-1 DM grubunda ortalama leptin düzeyinin sağlıklı gruptan yüksek olması insülinin leptin üzerine uyarıcı etkisini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ketoasidoz, leptin

THE EFFECT OF DIABETIC KETOACIDOSIS THERAPY ON SERUM LEPTIN LEVELS

SUMMARY

Leptin has important roles in food intake, obesity, regulation of energy balance, puberty onset and regulation of hypothalamo-pituitary functions. The relation between leptin and type-1 diabetes is controversial. In this study we aimed to evaluate the effect of the insulin therapy on the serum levels of leptin in the children with new-onset diabetes mellitus (DM) presented in diabetic ketoacidosis (DKA).

The study included 22 new-onset Type 1 DM patients admitted to the Bakirkoy Maternity and Children's Hospital, Pediatric Endocrinology unit presented with DKA (12 girls, 10 boys aged 7.8 ± 3.9) between May 2003 and May 2004. As the first control group 22 Type 1 DM patients followed up without any complications and as the second control group 22 healthy children with comparable age and gender served. Serum leptin was measured before and 24 hours after the insulin treatment in new-onset DM patients and in the morning before the insulin treatment in the control groups. Serum levels of leptin in DKA patients before the treatment were lower than those of the control groups (4.52 ± 2.7 vs. 7.11 ± 5.74 vs. 6.99 ± 5.25 ng/ml $p > 0.05$), statistically nonsignificant. Leptin was found significantly increased after the insulin therapy in the patients with DKA ($p:0.000$).

Insulin deficiency and probably indirect effect of ketoacidosis cause decrease in serum leptin levels in DKA patients. The increase in the leptin levels with the insulin treatment may be explained by the fact that insulin increases the leptin production. The higher leptin levels in type 1 DM patients than those in the healthy children suggests that insulin has a stimulating effect on the leptin production.

Key Words: Diabetic Ketoacidosis, leptin

GİRİŞ

Leptin proteini, merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda bulunan spesifik reseptörleri aracılığıyla yiyecek alımı, obezite, enerji dengesinin düzenlenmesi, puberte başlangıcı ve kontrolü, hipotalamo-hipofizer fonksiyonların düzenlenmesi gibi insan fizyolojisinin çok önemli işlevlerinde rol oynar (1,2). Açlık ve kilo kaybı durumlarında serum leptin düzeyinin azaldığı, yeniden beslenme, aşırı beslenme, kilo alımı halinde serum leptin düzeyinin arttığı saptanmıştır. Açlık sırasında vücut ağırlığında çok az değişme olmasına karşın serum leptin düzeyinin glukoz ve insülin düzeyindeki azalmaya paralel olarak azaldığı gösterilmiştir (2-7). Leptinin çeşitli dokularda lipid birikimini önleyerek insülin

direncine ve beta hücre işlevine pozitif yönde etkiler sağladığı ve böylece glukoz homeostazını iyileştirdiği kabul edilmektedir (1,4-13). Daha önceki çalışmalarda leptinin, hipotalamustaki etkisi ile iştahı azaltıp obeziteyi engellediği düşünülmekteydi. Ancak çalışmalar göstermiştir ki, leptin reseptörleri hipotalamus dışında birçok beyin alanında ve çok yaygın olarak da periferik dokularda mevcuttur. Bu dokulardan biri de pankreas adacık hücreleridir. Leptinin insülin ile ilişkisi son yıllarda çok araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda leptin ekspresyonunun hem in vivo hemde in vitro olarak insülin ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Biz de bu çalışmada insülin yetersizliği için iyi bir örnek olan diyabetik ketoasidoz (DKA) durumunda insülin ve tedavisi sonrasında serum

leptin düzeylerinin ne şekilde etkilendiğini görmeyi amaçladık.

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2003 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma servisine DKA ile başvuran yeni tanılı tip1 Diyabetes Mellitusta (DM) hastalar çalışma grubu olarak, komplikasyonsuz takip edilen tip1 diyabetli hastalar ve sağlıklı çocuklar ise kontrol grupları olarak çalışmaya alındı. Gruplar kendi aralarında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden uygun olarak seçildi. Çalışma grubu yeni tanılmış 22 DKA' lı hastadan oluştu. Bunların % 54.5' i (n=12) kız, % 45.5' i (n=10) erkek idi. Hastaların başvuru anındaki yaş, boy, tartı, VKİ ve yakınmaları (poliüri, polidipsi, karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik gibi) kaydedildi. Yeni tanı konulan DKA' lı hastalardan geliş anında tedaviye başlamadan önce kan gazı analizi ve insülin, kortizol, c-peptid ve leptin düzeyi için kan alındı. İnsülin infüzyon (0.1 Ü/kg/saat) tedavisine başladıktan 24 saat sonra insülin, kortizol, c-peptid ve leptin düzeyi için yeniden kan alınarak karşılaştırma yapıldı. Ayrıca hastalar yaş, kilo, boy, tanı yaşı, semptomların başlama yaşı, dehidratasyon derecesi, geliş anındaki pH ve glukoz değerleri, verilen sıvı miktarı ve hızı, başlangıç sıvısının türü, tedaviye cevap ve subkutan insülin tedavisinin başlangıç zamanı açısından değerlendirildi.

Tip1 DM nedeniyle poliklinikten takipli komplikasyonsuz hastalardan oluşan 1. kontrol grubunun % 45.5' i (n=10) kızlardan, % 54.5' i (n=12) erkeklerden oluştu. Bu hastalardan sabah aç olarak insülin tedavisi öncesi leptin düzeyi için kan alındı. Ayrıca hastalar yaş, boy, kilo, tanı yaşı, tanı şekli ve aile öyküsü açısından incelendi. Sağlıklı çocuklardan oluşan ikinci kontrol grubunun % 45.5' i (n=10) kızlardan, % 54.5' i (n=12) erkeklerden oluştu. İkinci kontrol grubunu oluşturan çocuklardan sabah aç olarak saat 08⁰⁰-10⁰⁰ arasında leptin düzeyi çalışıldı. Tip1 DM tanısı yeni konulmuş ve insülin tedavisi başlanmamış ketoasidozlu hasta grubunda insülin tedavisinden

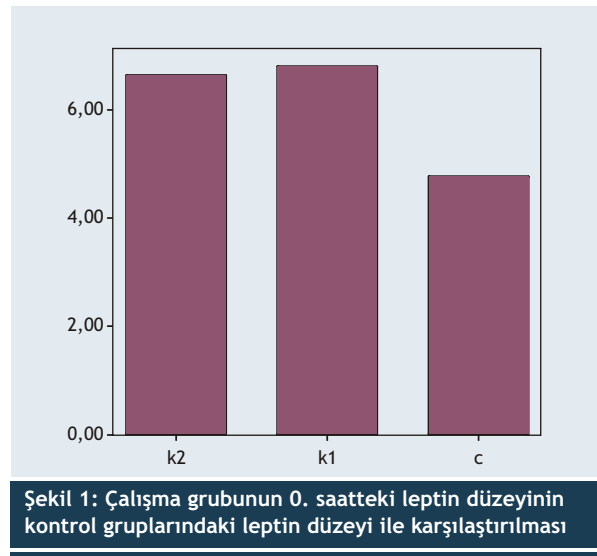
önce ve 24 saat sonra, daha önce tip1 DM tanısı konularak insülin tedavisi almakta olup komplikasyon gelişmemiş birinci kontrol grubunda ise insülin tedavisi öncesinde (sabah aç) olmak üzere tüm gruplarda leptin düzeyi ölçülerek karşılaştırıldı. HbA1c kromatografi yöntemi ile, C-peptid, kortizol ve insülin RİA yöntemi ile, leptin ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEME

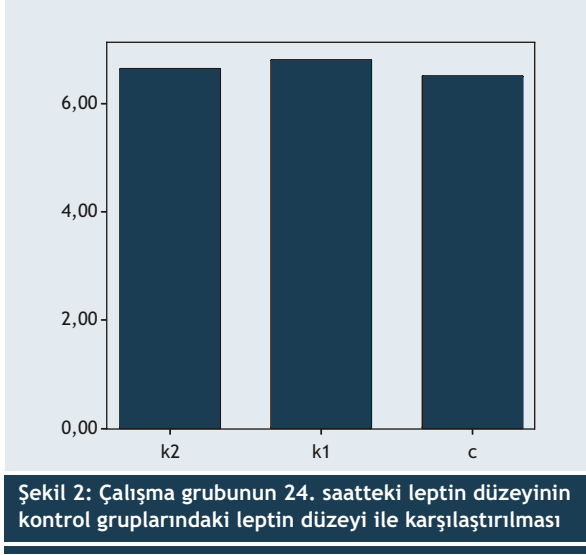
İstatistiksel analizler SPSS Windows 10,0 programı ile yapıldı. İkinci tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Kategorik verilerin analizinde Pearson X^2 testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin analizinde Wilcoxon testi, Mann-Whitney U testi, Anova testi kullanıldı. Ölçümsel veriler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun ortalama yaşı 7.80 ± 3.96 yıl, birinci kontrol grubunun ortalama yaşı 5.38 ± 3.71 yıl, ikinci kontrol grubunun ortalama yaşı 7.30 ± 3.90 yıl bulundu. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.



Şekil 1: Çalışma grubunun 0. saatteki leptin düzeyinin kontrol gruplarındaki leptin düzeyi ile karşılaştırılması



Çalışma grubunda tedavi öncesi (0. saat) ortalama leptin düzeyi 4.52 ± 2.77 ng/ml, insülin tedavisi sonrası 24. saate alınan ortalama leptin düzeyi 6.61 ± 3.62 ng/ml bulundu. İnsülin tedavisi sonrası leptin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$).

Çalışma grubunun 0. saat ortalama leptin düzeyi (4.52 ± 2.77 ng/ml), birinci kontrol grubunun ortalama leptin düzeyinden (7.11 ± 5.74 ng/ml) ve ikinci kontrol grubunun ortalama leptin düzeyinden (6.99 ± 5.25 ng/ml) düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.221$, $p=0.193$) (Şekil 1).

Çalışma grubunun 24. saat ortalama leptin düzeyi (6.18 ± 3.70 ng/ml), birinci kontrol grubunun ortalama leptin düzeyinden (7.11 ± 5.74 ng/ml) ve ikinci kontrol grubunun ortalama leptin düzeyinden (6.99 ± 5.25 ng/ml) düşük bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.742$, $p=0.981$). Ayrıca birinci ve ikinci kontrol gruplarının ortalama leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0.823$) (Şekil 2).

Çalışma grubunun insülin tedavisi öncesi (0. saat) ölçülen ortalama leptin değeri kızlarda 4.00 ± 2.53 ng/ml, erkeklerde 5.15 ± 3.05 ng/ml, insülin tedavisi

sonrası (24. saat) ise kızlarda 5.71 ± 3.70 ng/ml, erkeklerde 6.75 ± 3.81 ng/ml bulundu. Çalışma grubunun insülin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama leptin düzeylerinde cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Çalışma grubunda hesaplanan VKİ'leri kızlarda 24.2 ± 11.0 , erkeklerde 23.9 ± 11.6 ile benzerdir ($p=1.00$).

TARTIŞMA

Son yıllarda keşfedilen ob geninin ürünü leptin proteininin insülin ve tip1 diyabetle ilişkisi konusunda birçok çalışma ve bir o kadar da soru işaretleri vardır (1,4-7,11,12,14,15). Halen yoğun çalışmaların odak noktası olan leptin 167 amino asitli adiposit kökenli sinyal faktörü olarak kabul edilmektedir. Yiyecek alımı, obezite, enerji dengesinin düzenlenmesi, ergenliğin başlaması ve devamı hipotalamik-hipofizer fonksiyonların düzenlenmesi gibi insan fizyolojisinde önemli roller oynamaktadır. Son yıllarda leptin ile ilişkisi en çok çalışılan hormon ise insülin dir. Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayısında ve büyüklüğündeki artış serum leptin konsantrasyonunu artırır. Pekçok çalışma, çocuklarda ve adolesanlarda total yağ kitlesi ile serum leptin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermiştir (16,17,18). Birçok çalışmada leptin ile insülin ve dolayısı ile diyabet ilişkisi gösterilmesine rağmen (4-7,11,12,14) böyle bir ilişkinin olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (15).

Hanaki ve arkadaşları 14 erkek, 5 kız çocuğundan oluşan yeni başlangıçlı Tip1 diyabetli hastalarda (ortalama yaş: 9.8 ± 1 yıl) yaptıkları çalışmada, insülin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama leptin değerleri arasında anlamlı fark bulmuşlardır (12). Hathout ve arkadaşlarının ketoasidozla başvuran 17 Tip1 diyabetli hasta (7' si erkek 10' u kız, ortalama yaş 10 ± 1 yıl), insülin tedavisi almakta olan ketoasidozsuz 29 eski tanı diyabetli hasta (12' si erkek 17' si kız) ve 25 sağlıklı çocukta (11' i erkek 14' ü kız, yaş 11 ± 1) insülin tedavisi ve leptin ilişkisini inceledikleri çalışmada; insülin tedavisi öncesi diyabetik ketoasidozlu çocuklarda serum leptin düzeyini, eski tanıli keton negatif diyabetli kontrol grubu ve sağlıklı çocuklardan oluşan

kontrol gruplarına göre düşük (sırasıyla; 4.9 ± 1.2 , 9 ± 1.8 ve 11.2 ± 2.1 ng/ml $p < 0.05$) bulmuşlardır. Diyabetik ketosidoz ile başvuran hastalarda tedavi sonrası leptin düzeyinde artış olduğunu göstermişlerdir ($p = 0.001$). Leptin seviyesindeki artış, bu çalışmada kızlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuştur (6).

Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak (4-7,11,12) ketoasidoz tablosu ile başvuran yeni tanıli diyabetli hastalardan oluşan çalışma grubunda insülin tedavisi öncesi serum leptin düzeyinin düşük olduğunu, insülin tedavisiyle arttığını ve aradaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. İnsülin tedavisi öncesi serum leptin düzeylerinin ortalaması 4.52 ± 2.77 ng/ml iken insülin tedavisinin 24. saatinde bakılan leptin düzeylerinin ortalaması 6.61 ± 3.62 ng/ml'ye yükseldi.

Bununla birlikte, çalışma grubunda 0. Saatteki ortalama leptin düzeyleri bakımından, kızlar (4 ± 2.53 ng/ml) ile erkekler (5.15 ± 3.05 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p = 0.274$, $p > 0.05$). Bu durum; çalışma grubunu oluşturan kızların VKİ ortalaması (24.28 ± 11.08 kg/m²) ile erkeklerin VKİ ortalaması (23.96 ± 11.63 kg/m²) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ve tüm olguların prepubertal olmaları ile açıklanabilir. Ayrıca, İnsülin tedavisi sonrası 24. saatte bakılan ortalama leptin düzeylerindeki artışın (kızlarda = 5.71 ± 3.70 , erkeklerde = 6.75 ± 3.81) her iki cinsiyette de anlamlı yüksek olmasına rağmen; 24. saatte bakılan leptin düzeyleri karşılaştırıldığında kızlarla erkekler arasında fark bulunmadı ($p = 0.508$).

Ketoasidozlu hastalarda yiyecek alımının azalması, insülin yetersizliği, keton cisimlerinin birikimi ve artmış stres hormon seviyeleri gibi sebepler plazma leptin seviyesinin azalmasına neden olabilir. Sağlıklı normal gönüllülerde yapılan çalışmada açlıkta plazma leptin seviyesinde azalma olduğu ve bu kişiler tekrar beslendiğinde plazma leptin seviyelerinin arttığı saptanmıştır (6).

İnsülin tedavisi almakta olan Tip 1 diyabetli hastaların serum leptin düzeylerinin sağlıklı çocuklardan yüksek bulunması ise diyabetlilerin kullan-

makta olduğu insülin tedavisinin leptini uyarıcı etkisiyle açıklanabilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada yeni tanı konulan DKA ile başvuran Tip 1 diyabetli hastalarda leptin düzeylerinin düşük olduğu ve insülin tedavisi sonrasında yükseldiği gösterildi. Ketoasidozlu hastalarda başta insülin eksikliği olmak üzere ketoasidozun indirekt etkisi ve başvuru anına kadar hastalarda görülen katabolik sürecin ve kilo kaybının leptin düzeyindeki azalmaya katkıda bulunabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet* 1998; 351:737-742.
2. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379.
3. Kırel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1998; 7: 421-423.
4. Verrotti A, Basciani F, DeSimone M, Morgese G, Chiarelli F. Leptin concentration in non-obese and obese children with type I diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 69-73.
5. Luna R, Garcia- Mayor RV, Lage M, Andrade MA, Barreiro J, Pombo M, Dieguez C, Casanueva FF. High serum leptin levels in children with type I diabetes mellitus: Contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 603-610.
6. Hathout EH, Sharkey J, Racine M, Ahn D, Mace JW, Saad MF. Changes in plasma leptin during the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4545-4548.
7. Nakamura T, Nagasaka S, Ishikawa S, Fujibayashi K, Kawakami A, Rokkaku K, Hayashi H, Saito T, Kusaka I, Higashiyama M, Saito T. Serum levels of leptin and changes during the course of recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 57-63.
8. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 749-764.
9. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680.
10. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity and plasma insulin in Type 2 Diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-657.
11. Kiess W, Anil M, Blum WF, Englaro P, Juul A, Attanasio A, Dotsch J, Rascher W. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 501-509.
12. Hanaki K, Becker DJ, Aslanian SA. Leptin before and after insulin therapy in children with new-onset Type I Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1524-1526.

13. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson FIB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1767-1787.
14. Tuominen JA, Ebeling P, Stenman UH, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:381-382.
15. Verotti A, Basciani F, Morgese G, Chiarelli F. Leptin levels in non-obese and obese children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol* 1998; 139:49-53.
16. Garcia Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2849-2855.
17. Nag TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran ML. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2148-2152.