

## ŞİŞMAN KADIN HASTALARDA PLAZMA LEPTİN DÜZEYLERİ; YAĞ MIKTARI, DAĞILIMI VE İNSÜLİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Bahri BOSTANCI, Neşe ÖZBEY, Rümeyza KAZANCIOĞLU, Yusuf ORHAN\*

### ÖZET

Diabetik olmayan menopoz öncesi şişman kadınlarda plazma leptin düzeyleri ile vücut yağ miktarı, yağ dağılımı ve insülin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 125 premenopozal şişman kadın ve 25 normal ağırlıklı kadın çalışma kapsamına alındı. Şişman kadınlarda leptin düzeyi normal ağırlıklı kadınlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $26.4 \pm 16.8$  ve  $11.7 \pm 4.9$  ng/mL,  $p < 0.001$ ), ayrıca leptin düzeyleri ile BMI ( $r: 0,3433$ ), bel çevresi ( $r: 0,3278$ ), insülin ( $r: 0,2466$ ) ve HOMA ( $r: 0,2971$ ) arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Bulgular, şişman kadınlarda leptin düzeyleri ve BMI ile temsil edilen total vücut yağlanması arasında anlamlı ilişkilerin bulunduğunu ve leptin düzeylerinin bir insülin direnci göstergesi olabileceğini yanıtılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin direnci, leptin, şişmanlık.

### SUMMARY

*Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution and plasma insulin levels in obese women.* The aim of this study is to examine the associations between leptin levels and BMI, fat distribution and serum insulin levels in obese women. 125 premenopausal obese women and 25 normal-weight women participated in the study. Leptin levels in obese women were significantly higher than controls ( $26.4 \pm 16.8$  vs  $11.7 \pm 4.9$  ng/mL,  $p < 0.001$ ). In obese women, leptin levels were significantly correlated with BMI ( $r: 0,3433$ ), waist circumference ( $r: 0,3278$ ), insulin ( $r: 0,2466$ ) and HOMA ( $r: 0,2971$ ). Our data suggested a significant relationship between leptin concentration and BMI (a surrogate for overall adiposity) and indicated that leptin levels might be a marker for the existence of insulin resistance.

**Key words:** Insulin resistance, leptin, obesity

### GİRİŞ

Hipotalamusdan salınan transmitterler [neuropeptit Y ve Corticotropin- Releasing Hormone-(CRH)] yemek yenilmesini uyarmakta, bunun sonucunda artan yağ dokusundan salınan leptin ise hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak doyumluk hissini meydana getirir ve böylece yemek yenilmesi durdurulur (leptin-hipotalamus-adiposit eksenini) (19,22). Ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesinden sonra insanlarda da leptin ile ilgili çalışmalar yayınlanmağa başlamıştır (4,9,11,16,21). Şişmanlarda leptin düzeyleri, zayıf ve normal ağırlıklı kişilerden daha yüksek bulunmakta (4,11) ve vücut yağ miktarı ile ilişki göstermektedir (9,21).

Bu çalışmanın amacı diabetik olmayan Türk şişman kadınlarda leptin düzeylerini incelemek ve bunlarla vücut yağ dağılımı ve insülin değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışma kapsamı içine İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, Şişmanlık polikliniğine başvuran 125 premenopozal şişman kadın alındı. Şişmanlık kriteri olarak vücut kitle indeksinin (body mass index-BMI)  $27 \text{ kg/m}^2$ 'in üzerinde bulunması kabul edildi (8). 25 normal ağırlıklı (BMI  $< 27 \text{ kg/m}^2$ ) premenopozal kadın, kontrol

grubu olarak alındı. Hastalarda yaş ortalaması  $32.9 \pm 10.9$  yıl (median 32 yıl, sınırları 18-49 yıl), ağırlık ortalaması  $87.5 \pm 16.4$  kg (median 84 kg, sınırları 70-148 kg), BMI ortalaması  $34.7 \pm 6.1$  kg/m<sup>2</sup> (median 32.8 kg/m<sup>2</sup>, sınırları 27.4-56.4 kg/m<sup>2</sup>) ve kontrol grubunda yaş ortalaması  $28.9 \pm 9.1$  yıl (median 27.4, sınırları 20-37 yıl), ağırlık ortalaması  $61.3 \pm 11.1$  kg (median 64.3 kg, sınırları 37.0-75 kg) ve BMI ortalaması ise  $23.3 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup> (median 24.1 kg/m<sup>2</sup>, sınırları 16.3-26.4 kg/m<sup>2</sup>) idi.

Şişman kadınlarda kontrol grubuna göre ağırlık ve BMI anlamlı yüksek bulundu (iki-si için de  $p < 0.001$ ). Yaş bakımından anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.14$ ).

Hastalarda beden kitle indeksi (BMI) ağırlık (kg) /boy<sup>2</sup> (m) formülü ile <sup>(7)</sup>, bel/kalça çevresi oranı (waist-to-hip ratio-WHR) bel çevresi (cm) nin, kalça çevresi (cm)'ne bölünmesi ile <sup>(12)</sup> elde edildi. BMI değerinin 40 kg/m<sup>2</sup>'in altında olması hafif şişman, üzerinde olması ise morbid şişman; WHR değerinin 0.85 in altında olması periferik şişman, üzerinde bulunması ise santral şişmanlık olarak kabul edildi <sup>(23)</sup>. İnsülin direncini yansıtan HOMA (homeostasis model assessment) "bazal insülin/22.5\* e<sup>-ln</sup> (bazal glikoz)" formülü ile hesaplandı <sup>(18)</sup>.

Şişman kadın grubunda 27 hasta morbid şişman (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) kriterlerine uymaktaydı. Aynı grupta hastaların 66'sı periferik, 59'u santral şişmanlık kriterlerine uygunluk göstermekteydi.

Leptin tayınerleri ticari bir RIA kiti ile gerçekleştirildi (Linco Research Inc., St. Louis, Missouri, A.B.D). İstatistik değerlendirme eşlenmemiş seri t testi ve korelasyon analizi ile gerçekleştirildi <sup>(2,6)</sup>.

## BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular şu şekilde sıralanabilir:

1. Çalışma kapsamı içine alınan 125 şişman kadında ortalama leptin değeri  $26.4 \pm 16.8$  ng/mL (median: 21.2; sınırları 5.8-99.8 ng/mL) idi. Kontrol grubunun leptin düzeyleri ortalaması  $11.7 \pm 4.9$  (median: 11.8; sınırları 2.6-20.6 ng/mL) olarak bulundu. Aradaki fark istatistik anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Şişman kadınlarda kontrol grubuna göre insülin ( $20.3 \pm 17.5$  ve  $11.1 \pm 5.9$  µU/mL;  $p=.029$ ) ve HOMA ( $5.1 \pm 4.6$  ve  $2.7 \pm 1.5$ ;  $p=.031$ ) düzeyleri anlamlı yüksek bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Şişman kadın ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n= 25)	Şişman kadın grubu (n= 125)	p
Leptin (ng/mL)	$11.7 \pm 4.9$	$26.4 \pm 16.8$	<0.001*
İnsülin (mU/L)	$11.1 \pm 5.9$	$20.3 \pm 17.5$	0.029*
HOMA	$2.7 \pm 1.5$	$5.1 \pm 4.6$	0.031*

*İstatistik anlamlı*

2. Morbid şişman olan ve olmayan (n:98) gruplar arasında yaş birbirinden anlamlı olarak farklı değildi (sırasıyla morbid şişman grubu için yaş:  $34.3 \pm 10.0$  yıl, hafif şişman grubu için  $31.6 \pm 10.2$  yıl,  $p=0.33$ ). Morbid şişman grubunda ağırlık ortalaması  $122.2 \pm 15.0$  kg, BMI ortalaması  $45.0 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup>, WHR ortalaması  $0.875 \pm 0.126$ , hafif şişman grubunda ağırlık ortalaması  $79.0 \pm 15.7$  kg, BMI ortalaması  $45.0 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup> WHR ortalaması  $0.787 \pm 0.075$  bulundu. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ) (Tablo 2). Morbid şişman kadınlarda leptin düzeyi hafif şişman kadınlardan anlamlı yüksek bulundu ( $39.7 \pm 23.5$  ve  $23.7 \pm 13.8$  ng/mL;  $p=.001$ ).

3. Periferik ve santral şişman hastaların yaş, ağırlık, BMI ve WHR açısından karşılaştırılması ile ağırlık, BMI ve WHR nin santral şişman grupta anlamlı olarak yüksek olduğu

**Tablo 2.** Morbid şişman ve hafif şişman grupların karşılaştırılması

	Morbid şişman (n= 27)	Hafif şişman (n= 98)	p
Yaş (yıl)	34.3±10.0	32.2±10.1	0.33
Ağırlık (kg)	112.2±15.0	79.0±15.7	<0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	45.0±4.0	30.9±5.0	<0.001*
WHR	0.878±0.126	0.787±0.075	<0.001*
Leptin (ng/mL)	39.7±23.5	23.7±13.8	0.001*

\*İstatistik anlamlı

sonucu ortaya çıktı (Tablo 3). Santral ve periferik şişman kadınlar arasında leptin düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (27.6±20.3 ve 25.2±12.3 ng/mL; p=.512).

4. Şişman kadınlarda leptin düzeyleri ile çeşitli demografik, antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler arasındaki ilişkiler saptandı. Bunlar tablo 4'de gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda leptin düzeyleri ile ağırlık ve BMI arasında anlamlı pozitif ilişkiler görülmektedir. Bir başka deyişle ağırlık arttıkça leptin düzeyleri yükselmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar, hem normal ağırlıklı hem de

**Tablo 3.** Periferik ve santral şişman grupların karşılaştırılması

	Periferik şişman (n= 66)	Santral şişman (n= 59)	p
Yaş (yıl)	31.6±10.2	33.5±9.7	0.22
Ağırlık (kg)	79.6±15.6	90.0±20.0	<0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.3±6.0	35.5±7.5	<0.001*
WHR	0.744±0.038	0.864±0.091	<0.001
Leptin (ng/mL)	25.2±20.3	27.6±20.3	0.51

\*İstatistik anlamlı

şişman kişilerde ağırlık ile leptin düzeyleri arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir (9,11). Kalori kısıtlanması ve yağ hücresi külesi kaybı, ob geni ekspresyonunu azaltır, yani leptin düzeyleri düşer; buna karşılık gıda alınımının artması ve yağ birikmesi gen ekspresyonunu artırarak, leptin seviyelerinde yükselme meydana getirir (3,5,10,15,17,24). Böylece leptin vücuttaki yağ depolarını yansıtan bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır (4).

Bulgularımız, şişman kadınlarda ortalama leptin düzeylerinin normal kilolu kişilerden yüksek olduğunu göstermektedir (4,10,15,16). Bu durum, böyle bireylerin leptin etkisine karşı dirençli olmaları ile açıklanabilir (1). Bir diğer görüş ise "set point" teorisidir (14). Şişman hastalardaki yüksek leptin düzeyleri leptine dirençten daha çok, leptin düzeylerinin daha yüksek bir vücut ağırlığına ayarlı olması ile açıklanmaktadır..

Şişman ve morbid şişman hastalar arasındaki leptin düzeylerinin anlamlı farklı bulunması ağırlık düzeyleri ile leptin değerleri arasındaki ilişkiyi destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, leptin ile ağırlık arasındaki ilişki katsayılarının düşük olması total yağlanmanın dışındaki bazı genetik veya çevresel faktörlerin de leptin salınmasının düzenlenmesinde rol alabileceğini akla getirmektedir (9).

Çalışmamızda şişman kadınlarda insülin düzeyleri ile leptin değerleri arasında pozitif bir anlamlı ilişki bulunmuştur. Leptin düzeyleri ne kadar yüksek ise insülin değerleri de o kadar yüksek olacaktır. Considine ve ark. (4), serum leptin düzeyleri ile insülin değerleri arasında anlamlı bir pozitif ilişkinin bulunduğunu göstermişlerdir. Benzer bulgular diğer çalışmacılar tarafından da doğrulanmıştır (25).

Çalışmamız, şişman kadınlarda leptin düzeyleri ile insülin direncini yansıtan HOMA değerleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki-

**Tablo 4.** Şişman kadınlarda leptin düzeyleri ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

	r	p		r	p
Ağırlık	0.3909	< 0.001	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.3433	< 0.001
Bel çev. (cm)	0.3278	< 0.001	HOMA	0.2971	< 0.01
Kalça çevresi (cm)	0.2101	< 0.05	İnsülin (µU/mL)	0.2466	< 0.05
WHR	0.2258	< 0.05			

BMI= vücut kitle indeksi, WHR= bel/kalça oranı

nin bulunduğunu yansıtmaktadır. Leptin düzeyleri ne kadar yüksek ise HOMA düzeyleri ve dolayısıyla insülin direnci de o kadar yüksek olacaktır. Bu nedenle, yüksek leptin düzeyleri, insülin direnci varlığını yansıtan basit bir gösterge olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalar, leptin düzeylerinin şişman kişilerde insülin direnci ile ilişkili olduğu göstermiştir (11,20). Haffner ve ark. (9), hiperinsülinemik öglisemik clamp tekniği ile yaptıkları çalışmada insülin direnci bulunan kişilerin leptinin etkilerine karşı da dirençli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda leptin düzeyleri ile bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ile ilişkiler saptanmıştır. Leptin düzeyleri bölgesel yağlanma biçimi ile ilişki göstermektedir. Bu konuda fazla bir çalışma yoktur. Çinlilerde yapılan bir çalışma, santral şişman hastalarda leptin düzeylerinin periferik şişman hastalardan yüksek bulunduğunu göstermektedir (13). Bununla birlikte, çalışmamızda santral ve periferik şişman hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum, yağlanma tipinden çok yağ miktarının leptin düzeyleri üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir (9).

Sonuç olarak bulgularımız şişman kadınlarda leptin düzeyleri ve BMI ile temsil edilen total vücut yağlanması arasında anlamlı ilişkilerin bulunduğunu ve leptin düzeylerinin bir insülin direnci göstergesi olabileceğini yansıtmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Arch JRS, Stock MJ, Trayhurn P: Leptin resistance in obese humans. Does it exist and what does it mean. *Int J Obes* 22: 1159 (1998).
2. Armitage P, Berry G: *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell, Oxford, 2.Baskı, (1987).
3. Collins S, Surwit RS: Pharmacologic manipulation of ob expression in a dietary model of obesity. *J Biol Chem* 271: 9437 (1996).
4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292 (1996).
5. Cusin I, Sainsbury A, Boyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B: The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 44: 1467 (1995).
6. Dawson-Saunders B, Trapp RG: *Basic and Clinical Biostatistics*. Appleton & Lange, Connecticut, (1994).
7. Després JP: Dyslipidemia and obesity. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 8: 629 (1994).
8. Després JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C: Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 54: 471 (1991).
9. Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP: Leptin concentrations in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obesity* 20: 904 (1996).
10. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M: Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1: 953 (1995).
11. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS: Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women. Effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4406 (1996).
12. Houmard JA, Wheeler WS, McCammon MR, Well JM, Truitt N, Hamad SF, Holbert D, Israel RG, Barakat HA: An evaluation of waist to hip ratio measurement methods in relation to lipid and carbohydrate metabolism in men. *Int J Obes* 15: 181(1991).
13. Hu FB, Chen C, Wang B, Stampfer MJ, Xu X: Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution and blood pressure in a rural Chinese population. *Int J Obes* 25: 121 (2001).
14. Keesey RE, Hirnoven MD: Body weight set-point. Determination and adjustment. *J Nutr* 127: 1875 (1997).

15. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M: Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Met* 1: 950 (1995).
16. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M: Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 42: 942 (1996).
17. MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD: Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci* 92: 9034 (1995).
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412 (1985).
19. Misra A, Garg A: Leptin. Its receptor and obesity. *J Invest Med* 44: 540 (1996).
20. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E: Effect of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin resistant Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4418 (1996).
21. Ryan AS, Elahi D: The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels. Its relationships with body fat, visceral adiposity and age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4433 (1996).
22. Schwartz MW, Seeley RJ: Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New Engl J Med* 336: 1802 (1997).
23. Seidell JC, Björntorp P, Sjöstöm L, Sannerstedt R, Krotkiewski M, Kvist H: Regional distribution of muscle and fat mass in men. New insight into the risk of abdominal obesity using computed tomography. *Int J Obes* 13: 289 (1989).
24. Trayhurn P, Thomas MEA, Duncan JS, Rayner DV: Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice. *FEBS Letters* 368: 488 (1995).
25. Zimmet PZ, Collins V, deCourten M, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, Alberti KG, Tuomilehto J, Hemraj F, Gareeboo H, Chitsou P, Farred D: Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity. A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. *Int J Obes* 21: 171 (1998).