

## Akut pankreatitli hastalarda insülin direnci ve adipositokin düzeyleri

Insulin resistance and adipocytokine levels in patients with acute pancreatitis

Mehmet YALNIZ<sup>1</sup>, Ramazan TOKSOY<sup>2</sup>, Ulvi DEMİREL<sup>1</sup>, Cem AYGÜN<sup>1</sup>, Nevin İLHAN<sup>3</sup>, İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU<sup>1</sup>

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Biyokimya Ana Bilim Dalı<sup>3</sup>, Elazığ

**Giriş ve Amaç:** Akut pankreatitin şiddetli seyretmesinden sorumlu tutulan faktörlerden birisi obezitedir. Adipoz doku insülin direnci ve inflamasyon gibi patolojik olaylara neden olan çeşitli faktörler salgılamaktadır. Bu çalışmada akut pankreatitli hastalarda insülin direnci ve adipositokinler incelendi. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza, akut pankreatit tanısı alan 18-85 yaşları arasında 45 ardışık hasta ile 40 sağlıklı gönüllü alındı. Adiponektin, resistin, TNF- $\alpha$  ve leptin düzeyleri ELISA yöntemi ile hasta grubunda 1. ve 4. günler, kontrol grubunda ise bir kez ölçüldü. **Bulgular:** Akut pankreatitli hastalarda vücut kitle indeksi ve bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi. Ortalama HOMA-IR değeri akut pankreatit grubunda 2.5 olarak bulundu. Resistin değerleri akut pankreatit grubunda kontrol grubuna göre 1. ve 4. günlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Akut pankreatit hasta grubunda 1. ve 4. gün resistin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci gün adiponektin ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  düzeyleri kontrol ve hasta gruplarında farklı değildi. Adiponektin değerleri 4. günde 1. güne göre anlamlı derecede yükseldi ( $p<0.001$ ). 4. gündeki tümör nekrozis faktör- $\alpha$  değerlerinde ise 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ( $p<0.001$ ). Leptin değerlerinde akut pankreatit ve kontrol grubu arasında ve yine birinci ve dördüncü günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Adipositokinlerle şiddet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. **Sonuç:** Akut pankreatit hastalarında HOMA-IR yüksek olup insülin direncini desteklemektedir. Akut pankreatit hastalarında sadece resistin düzeyleri bir ve dördüncü günde anlamlı yüksekti. Öte yandan dördüncü günde ilk güne göre adiponektin seviyeleri anlamlı yükselirken tümör nekrozis faktör- $\alpha$  düzeyleri azaldı. Leptin değerleri akut pankreatit ve kontrol grubunda benzerdi.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit, obezite, adiponektin, leptin, resistin, tümör nekrozis faktör- $\alpha$

### GİRİŞ

Akut pankreatit, yaygın inflamasyon gelişimi ile karakterize, lokal ve sistemik komplikasyonlarla seyreden bir klinik tablodur (1). Hafif kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan, yaşamı ileri derecede tehdit eden sistemik bulgulara kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkabilir (2).

**Background and Aims:** Obesity is among the factors responsible for the severe course of acute pancreatitis. Adipose tissue secretes a variety of factors leading to several pathological events including inflammation and insulin resistance. In this study, we aimed to determine the presence of insulin resistance and adipocytokines in patients with acute pancreatitis. **Materials and Methods:** 45 consecutive patients with acute pancreatitis, between the ages of 18-85 years, and 40 healthy volunteers were included in the study. Adiponectin, leptin, resistin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels were measured by the ELISA method on the first and fourth days in the patient group, and only on the first day in the control group. **Results:** Body mass index and waist circumference were significantly higher in the acute pancreatitis group than in the control group. Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance was 2.5 in the acute pancreatitis group. First and fourth day resistin levels were significantly higher in the acute pancreatitis group than in the control group ( $p<0.001$ ). Resistin levels on the first and fourth days, however, were comparable. Adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels on the first day were not different between the control and patient groups. Adiponectin levels on the fourth day, however, were significantly higher than on the first day ( $p<0.001$ ). On the other hand, tumor necrosis factor- $\alpha$  levels on the first day were higher than on the fourth day ( $p<0.001$ ). Leptin levels were not significantly different between the control and acute pancreatitis groups or between the first and fourth day values. None of the measured adipocytokines was correlated with the severity of acute pancreatitis. **Conclusions:** Acute pancreatitis patients had higher Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance ( $>2$ ), suggesting the presence of insulin resistance. Only first and fourth day resistin levels in patients with acute pancreatitis were significantly high. On the other hand, adiponectin increased while tumor necrosis factor- $\alpha$  decreased significantly on the fourth day compared with the first day of disease. Leptin levels were comparable in the control and acute pancreatitis groups.

**Key words:** Acute pancreatitis, obesity, adiponectin, leptin, resistin, tumor necrosis factor - $\alpha$

Akut pankreatitin patogenezi ve şiddetli seyirinden sorumlu çeşitli faktörler araştırılmasına karşın henüz tam aydınlatılmamıştır. Obezite akut pankreatitin oluşumu yanında şiddetli seyirinden sorumlu faktörler arasında olup hastalığın şiddetini, lokal komplikasyonları, uzak or-

**İletişim:** Mehmet YALNIZ

Gastroenteroloji Bilim Dalı, Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi, 23200,

Elazığ, Türkiye

E-mail: mehmetyalniz@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 13.09.2012 • **Kabul Tarihi:** 01.10.2012

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) tarafından TF.11.18 numaralı proje ile desteklenmiştir.

gan hasarını ve ölüm oranını artırdığı gösterilmiştir (3, 4). Artmış peripankreatik yağ dokusu, lokal parankimal ve yağ nekrozuyla birlikte adipokin salınımını arttırmaktadır (5-7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, metabolizma ile bağışıklık sistemi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiş ve obezitenin kronik, düşük düzeyde bir inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (8).

Sitokinlerin tanımlanması ve rollerinin daha iyi anlaşılması akut pankreatit patogenezinde başka bir boyut getirmiştir. Yağ dokusu fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi bazı yapısal hücreler içerir. Özellikle beyaz yağ dokusu geniş ölçüde protein sinyallerini ve adipositokin adı verilen leptin, adiponektin, resistin, grelin, apelin gibi faktörleri salgılayan en önemli organdır (9). Adipositokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır (9-11). Bu proteinlerin fonksiyon ve miktarındaki değişikliklerin inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve insülin direnci, metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıkların patogenezi ve seyrinde rol oynadığı düşünülmektedir (12).

Adipositlerin obezite gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar mediatörler salgıladığı tespit edilmiştir (13). Proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), adipoz dokuda yüksek miktarda bulunmaktadır. TNF- $\alpha$  obezitenin önemli bir bileşeni olup insülin direnci ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Deneysel çalışmalar akut pankreatitte hasarın TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar araçlar ve nötrofil, makrofaj, lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile oluştuğunu göstermektedir (14). İnflamasyon bölgesine göç eden aktive makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  inflamasyonun şiddetini artırır.

Yapılan bir çalışmada; pankreas etrafındaki yağ dokusundan salınan adipositokinlerin akut pankreatitte şiddet ve prognoz tayininde kullanılabilirliği araştırılmış; resistin düzeylerinin peripankreatik nekroz ve akut pankreatit şiddetini belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır (15).

Bu çalışmada Homeostasis model of assesment-insulin resistance (HOMA-IR), adiponektin, leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  adipositokinlerinin çalışılması hedeflendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmaya Elazığ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra; Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen akut pankreatit tanısı alan, 26-85 yaşları arasında olan 45 hasta ile 40 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda serum analizlerini etkileyebilecek diyet uygulaması ve ilaç kullanımının olmasına dikkat edildi. Enfeksiyon, malign hastalık, tiroid disfonksiyonu gibi sistemik hastalıkları olan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınmış olan tüm katılımcıların anamnezleri alınarak, adı soyadı, yaşı ve cinsiyeti kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan katılımcıların benzer cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKI) değerlerine sahip olması tercih edildi. VKI=kg/m<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı.

Bel çevresi ölçümü; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki en dar çapın olduğu hat baz alınarak oda giysileri içinde, aç karnına, ayakta ve normal bir ekspiryum yapıldıktan sonra mezura ile ölçüldü.

Akut pankreatit grubu hastaların hastalık şiddeti Ranson kriterlerine ve Atlanta kriterlerine (16) göre belirlendi.

**Atlanta kriterleri:** Başvuru anında (ya da ilk 48 saat içerisinde) en az 3 puanlık Ranson skoru, hastalık süreci boyunca herhangi bir anda en az 8 puanlık APACHE-II skoru, en az 1 organ yetmezliği ve en az 1 lokal komplikasyon varlığı.

### Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığı izleyen, sabah 08:00-09:00 saatleri arasında alındı. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri rutin laboratuvar metodlarıyla aynı gün çalışıldı. Ek olarak adiponektin, resistin, TNF- $\alpha$  ve leptin analizleri için 3 ml kan alındı ve 3000 rpm'de 10 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrılan serumlar, çalışılacağı güne kadar -20 °C'de saklandı.

Akut pankreatit grubundaki hastalardan tedavilerine başlandıktan sonra klinik olarak düzelmeye başlayan 4. günde adipositokin düzeyleri için tekrar kan alındı, 3000 rpm'de çevrilerek elde edilen serum örnekleri -20 °C'de saklandı.

Serum leptin (DRG® Leptin (Sandwich) ELISA (EIA-2395) IVD RUO in the USA, adiponektin (BOSTER Adiponectin (Human) ELISA KIT EK0595 Germany, TNF- $\alpha$  (Human) ELISA Kit EK0525 BOSTER Germany ve resistin (Human Resistin Platinum) ELISA BMS2040 USA kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriklerine uygun olarak çalışıldı.

İnsülin direnci, HOMA-IR [(açlık insülin ( $\mu$ u/ml) x açlık glikozu (mmol/L))/22,5] formülü ile belirlendi (17).

### İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Scien-

ces (SPSS 10.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Çalışmada, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Sayısal değerler One-way ANOVA, sayısal olmayan değerler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Klinik değerlendirmeler ve laboratuvar tetkikleri sonucu akut pankreatit tanısı alan 45 hasta (18 erkek, 27 kadın) ve 40 sağlıklı birey (15 erkek, 25 kadın) çalışmaya alındı. Akut pankreatit (AP) grubunda 29 bireyde safra yollarına ait patoloji saptandı (%65). Alkol kullanım öyküsü yoktu. Diğer hastalarda etyolojik neden saptanmayınca idiopatik olarak değerlendirildi. Safra yolu patolojisi olan hastaların 19'u kadın (%65) 10'u erkekti (%35). Hastaların yaşları 26 ile 85 arasında değişmekteydi. AP grubunun yaş ortalaması 60, kontrol grubunun 43 olarak saptandı. Çalışmamız planlanırken AP grubu ve kontrol grubunun yaşlarının birbirine yakın olması hedeflenmişti fakat AP'li hastalarımızın ileri yaşlı olması ve bu yaşlarda kronik, sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu bulma sıkıntısı kontrol grubu yaş ortalamasını düşük çıkmasına neden oldu. Kontrol grubu ve akut pankreatit grubuna ait yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi, HOMA-IR, adiponektin, leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile akut pankreatit grupları arasında yaş, VKI ve bel çevresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

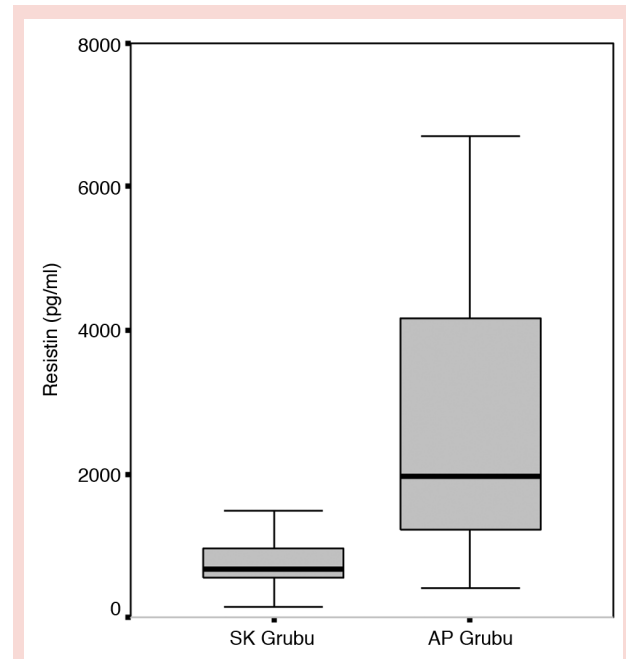
Resistin değerleri AP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 1). Adiponektin düzeyi AP grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 2). Akut pankreatit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük leptin düzeyleri saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 3). TNF- $\alpha$  düzeylerinde ise akut pankreatit grubunda daha yüksek değerler elde edilmesine rağmen

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4).

VKI ile bel çevresi, HOMA ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$  ve resistin düzeyleri ile Ranson kriterleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Akut pankreatit grubundaki hastaların 1. ve 4. günlerdeki adiponektin, leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Leptin ve resistin değerlerinde 1. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Adiponektin değerleri 4. günde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). 4. günde TNF- $\alpha$  değerlerinde ise 1. güne göre istatistik-

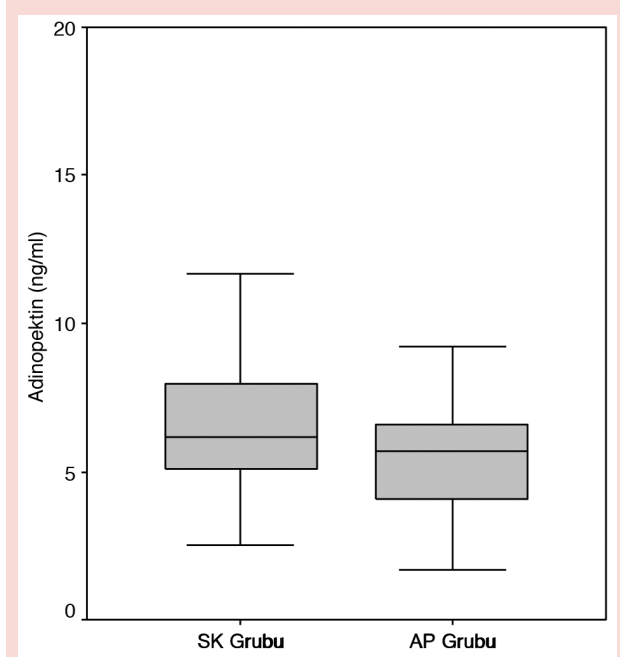


Şekil 1. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki resistin düzeyleri ( $p<0,05$ )

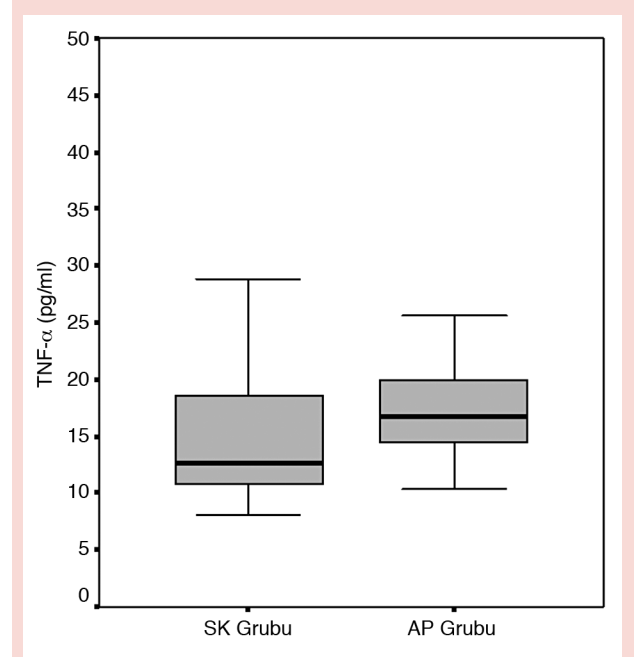
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait antropometrik ve biyokimyasal parametreler\*.

	Kontrol grubu	AP grubu	p değeri
Yaş	43,2±18,49	59,9±17,52	$p<0,05$
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	25,98±5,69	28,62±4,01	$p<0,05$
Bel çevresi	95,00±4,23	102,18±11,69	$p<0,05$
Adiponektin (ng/ml)	6,91±2,83	6,07±3,57	$p>0,05$
Leptin (ng/ml)	13,87±12,97	10,97±10,46	$p>0,05$
Resistin (pg/ml)	797,15±441,19	2587,77±1741,63	$p<0,001$
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	16,38±9,98	18,10±4,92	$p>0,05$
HOMA-IR	1,78±2,44	2,50±3,27	$p>0,05$

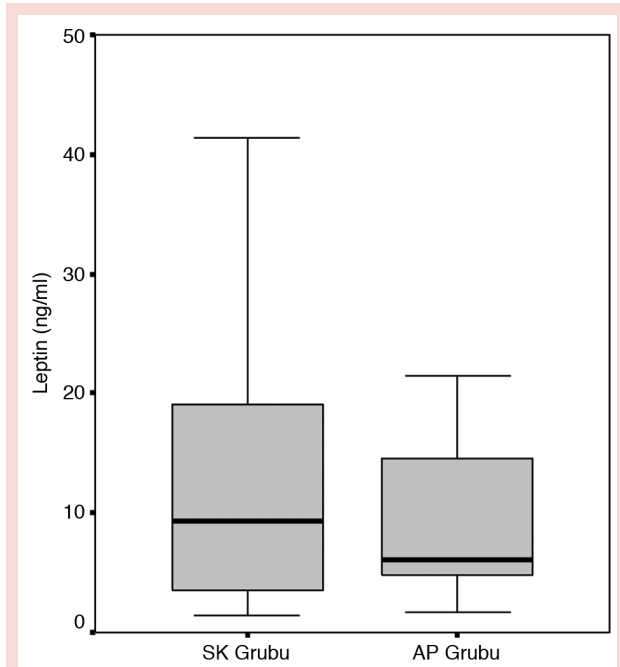
\*: Değerler aritmetik ortalama ± SD olarak alınmış olup,  $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 2. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki adiponektin düzeyleri ( $p>0.05$ )



Şekil 4. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki TNF-α düzeyleri ( $p>0.05$ )



Şekil 3. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki leptin düzeyleri ( $p>0.05$ )

sel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Akut pankreatitli hastalarda Atlanta skoruna göre yapılan şiddet değerlendirilmesi sonucunda 35 hasta Atlanta-

A (%77.8), 10 hasta ise Atlanta-B (%22.8) grubundaydı. Hastalık şiddeti ile resistin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , leptin düzeyleri arasında korelasyon olmamakla birlikte resistin ve leptin düzeyleri Atlanta-B grubunda daha yüksek saptandı. Adiponektin düzeyleri Atlanta-B grubunda daha düşük bulundu, VKİ Atlanta-B grubunda daha yüksek saptandı (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Safra taşı ve alkolizm akut pankreatit olgularının %80'inden sorumludur. Olguların %10-20'sinde ise belirgin bir neden olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların %65'inde safra yollarına ait patoloji saptandı ve bu hastaların %65'i kadındı. Hastaların vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Yapılan bir çalışmada obezitenin Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi safra kesesi taşı ve safra yolları hastalıklarının insidansını artırdığını göstermiştir (18). Birçok epidemiyolojik çalışmada vücut kitle indeksi ile safra kesesi taş hastalığı riski arasında pozitif birliktelik saptanmış olup bu risk kadınlarda daha belirgindir (19). Yağ dokusunun dağılımının da önemli olabileceği vurgulanmıştır, zira abdominal obezitenin safra kesesi hastalıkları ile arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (20). Hastalarımızın çoğunun safra yollarına ait patolojiye sahip olmaları, kadın cinsiyet, yüksek VKİ ve bel çevresi ölçümleri bu çalışmalarını desteklemektedir.

**Tablo 2.** Akut pankreatit hastalarının 1. ve 4. günlerdeki adipositokin ve TNF değerleri

	1. gün	4. gün	P değeri
Adiponektin (ng/ml)	6.07±3.57	8.75±4.18	p<0.001
Leptin (ng/ml)	10.97±10.46	9.14±10	p>0.05
Resistin (pg/ml)	2587.±1741.63	2622.91±1761.59	p>0.05
TNF-α (pg/ml)	18.10±4.92	11.03±5.74	p<0.001

**Tablo 3.** Akut pankreatit hastalarında adiponektin, leptin, resistin, TNF-α, yaş ve VKI ile Atlanta skorunun karşılaştırılması\*.

	Atlanta - A N=35/45	Atlanta - B N=10/45	P
Adiponektin	6.16±3.93	5.77±1.99	p>0,05
Leptin	10.52±10.18	12.55±11.82	p>0,05
Resistin	2526.4±1806.6	2802.7±1559.8	p>0,05
TNF-α	18.16±5.19	17.91±4.06	p>0,05
Yaş	62.49±17.56	54.60±16.34	p>0,05
VKI	28.14±3.60	30.30±5.05	p>0,05

\*: Karşılaştırmalar parametrik ve non parametrik değerlere göre Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile obezite arasında yüksek bir korelasyon vardır ve bu vücut ağırlığı ile birlikte artar (21-23). Akut pankreatit hastalarında insülin direnci HOMA-IR yöntemi kullanılarak değerlendirildi. HOMA-IR bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayabilen bir testtir. HOMA-IR'nin normal değeri 1-1.2 iken, bu oran >2 ise insülin direnci lehine değerlendirilmektedir (15). HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı olmasa da yüksekti. Ayrıca, HOMA-IR değeri ortalaması 2.5 olup insülin direnci ile uyumlu (17) olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgulara karşın, VKI, bel çevresi ve HOMA-IR değerleri ile hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Deneyisel çalışmalar akut pankreatitte hasarın TNF-α gibi proinflamatuvar araçlar ve nötrofil, makrofaj, lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile oluştuğunu göstermektedir (14). İnflamasyon bölgesine göç eden aktive makrofajlardan salınan TNF-α inflamasyonun şiddetini artırır. Nitekim deneyel akut pankreatit modellerinde yüksek TNF-α ve IL-1 seviyeleri tespit edilmiş ve TNF-α antagonistleri kullanılarak akut pankreatitin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda akut pankreatit grubunda TNF-α değerleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak fark yoktu. Fakat akut pankreatit grubunda 4. gün TNF-α değerlerinde 1.

güne oranla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. Bu durum hastaların kliniğinin rahatladığı 4. günde inflamasyonun da azaldığının bir göstergesi olarak değerlendirildi.

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu VKI ve vücut total yağ oranı ile sıkı ilişkilidir (25). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişmesini engellemektir. Obezitede leptin düzeyleri artmış adiponektin düzeyleri ise azalmıştır (26). Deneyel olarak akut nekrotizan pankreatit, akut ödematöz pankreatit geliştirilmiş ratlarda serum leptin, ghrelin, TNF-α, IL-1 düzeylerinin kontrol grubu ratlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmada leptin düzeylerinin 12. saatte her iki grupta da yükselmeye başladığı 48. saatte kontrol grubu seviyesine indiği leptin düzeylerindeki yüksekliğin akut nekrotizan pankreatit grubunda daha belirgin olduğu saptanmıştır. TNF-α ve IL-1 düzeylerinin ise ilk 24 saatte pik yaptığı ve 48. saatte kontrol grubu seviyesine indiği saptanmış ve TNF-α ve IL-1 akut pankreatitte ilk 24 saatte prognostik faktör olarak kullanılabileceği önerilmiştir (27). Yapılan başka bir çalışmada ise ciddi seyirli AP'li hastalar ile hafif seyirli AP'li hastalar; yaş, cinsiyet, VKI ve etiyolojik faktör yönünden eşleştirilip plazma leptin ve adiponektin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastalardan başvuru anında ve takiplerinin 2. ve 4. günlerinde alınan kan örneklerinde plazma leptin ve adiponektin düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanma-

mıştır (28). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve AP'li hasta grubu arasında leptin düzeyleri için istatistiksel olarak fark saptanmadı. Adiponektin düzeylerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen AP grubunda 4. gün düzeyleri 1. güne oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu durum adiponektinin antiinflamatuvar etkisini doğrulamaktadır. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1 baskılama etkisi olan adiponektinin bu etkisi, AP grubunda TNF- $\alpha$  düzeylerinin 4. günde olan düşüşü ile de uyumludur.

AP'li hastalarda serum resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (29). Resistin ve leptin düzeylerinin çalışıldığı ciddi seyirli AP'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada leptin ve resistin düzeyleri önemli derece yüksek saptanmış ve resistin düzeylerinin AP'li hastalarda başvuru anında hastalığın seyrinin ciddiyetinin tahmini için kullanılabileceği önerilmiştir (30). Alkole bağlı AP'li hastalarda çalışmada serum resistin ve visfatin düzeyleri hastaneye başvuruda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, 3. günde bu yükseklik devam etmiş ve 5. gün öl-

çümlerinde azalmaya başladığı görülmüştür. Bu verilerle serum resistin ve visfatin düzeylerinin hastalığın takibinde ve prognozunu belirlemede uygun olacağı bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da resistin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Her ne kadar resistin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında birteliklelik saptanmasa da 1. ve 4. günlerde kontrol grubuna göre yüksek saptanması dikkate değerdir.

Sonuç olarak, akut pankreatitli hastaların VKİ, bel çevresi, HOMA-IR ölçümü ile kontrol grubu hastalara göre obez olduklarını ve insülin direnci olduğunu saptadık. Adipositokinlerin akut pankreatit şiddeti ile ilişkisini saptamadık. Bunda hastaların ardışık olarak çalışmaya dahil edilmesi hasta seçimi yapılmamış olmamasının etkisi olabilir. Resistin düzeylerinin hastalarda kontrol grubuna göre yüksek seyretmesinin hastalık şiddeti ile ilişkisini istatistiksel olarak gösterememek de Atlanta-B grubunda Atlanta-A grubuna göre yüksek saptanmasını önemsedik ve bu konuda yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

1. Howard JM. Pancreatitis. Multiple Disease with Multiple causes and Varying Naturel Histories a progress report Based on a clinical review. Suurgical of the pancreas. J W Howard 1987;171-228.
2. Stanly L. Robins, Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar, Robbins Basic. Pathology 2003;7:635-57.
3. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. Pancreas 2006;32:343-5.
4. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. Pancreatology 2004;4:42-8.
5. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. Curr Diab Rep 2005;5:70-5.
6. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology 2004;145:2273-82.
7. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:316-22.
8. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:813-23.
9. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. Expert Opin Biol Ther 2003;3:705-13.
10. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006;444:860-7.
11. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. Gastroenterology 2006;131:934-45.
12. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. Curr Atheroscler Rep 2007;9:134-8.
13. Furuhashi M, Fucho R, Görgün CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. J Clin Invest 2008;118:2640-50.
14. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:162-70.
15. Schaffler A, Hamer O, Dickopf J, et al. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010;105:2474-84.
16. Bradley EL 3<sup>rd</sup>. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta. Arch Surg 1993;128:586-90.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-9.
18. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:1347-52.
19. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. Am J Epidemiol 1984;119:71-80.

20. Haffner SM, Diehl AK, Stern MP, Hazuda HP. Central adiposity and gallbladder disease in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1989; 129:587-95.
21. Celenza J. Lead suit: an immodest proposal. *New Solut* 1999; 9: 265-8.
22. Markov V, Millerd J, Trolinger J, et al. Multilayer volume holographic optical memory. *Opt Lett* 1999;24:265-7.
23. Duke GJ. Renal protective agents: a review. *Crit Care Resusc* 1999;1:265-75.
24. Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, et al. Cytokine modulation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:195-203.
25. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108:644-6.
26. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-5.
27. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, et al. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52: 950-5.
28. Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, et al. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006;32:211-4.
29. Lesniowski B, Kumor A, Jasinska A, et al. Resistin a new laboratory marker useful in diagnosis of acute pancreatitis? *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22:385-7.
30. Schaffler A, Landfried K, Volk M, et al. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:326-34.
31. Daniel P, Lesniowski B, Mokrowiecka A, et al. Circulating levels of visfatin, resistin and pro-inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:477-82.