

Obez Hastalarda Büyüme Hormonu, Leptin, Amilin, Glukagon Benzeri Peptid-1 Seviyeleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

[Relationship Between The Levels of Growth Hormone, Leptin, Amylin, Glucagon Like Peptide-1 and Insulin Resistance in Obese Patients]

Türkan Yiğitbaşı¹,
Yasemin Baskın²,
Gökhan Afacan³,
Ayşın Harmanda¹

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1Biyokimya Kliniği, 35360, Basın sitesi, İzmir-Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, 35340, İnciraltı, İzmir-Türkiye

³Sağlık Bakanlığı, Çeşme Devlet Hastanesi, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Dr. Yasemin Baskın

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,
35340, İnciraltı, İzmir-Türkiye
Tel: 232 412 5890
Fax: 232 278 9495
e.mail: yasemin.baskin@deu.edu.tr

Kayıt Tarihi : 9 Eylül 2009 ; Kabul Tarihi : 26 Mart 2010

[Registered : 9 September 2009 ; Accepted : 26 March 2010]

ÖZET

Amaç: Obezlerde, glukoz dengesinde rol alan büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid -1 seviyeleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiye açıklık getirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda, vücut kitle indeksi (VKI) $\leq 24.9-18.9 \geq$ olan, 21-72 (45.6 \pm 14.5) yaş aralığında 32 erişkin (26 kadın ve 6 erkek) kontrol grubu olarak; VKI ≥ 24.9 olan 21-72 (52.4 \pm 10.78) yaş aralığında 68 erişkin obez (35 kadın ve 33 erkek) olgu grubu olarak kabul edildi. Serum insülin ve büyüme hormonu düzeyleri iki bölge- li immün enzimometrik yöntemle, leptin, amilin (aktif form), glukagon benzeri peptid-1 düzeyleri akım sitometri yöntemiyle ölçüldü. Vücut kitle indeksi (kg/m²) ve insülin direnci (HOMA-IR) = [açlık insülin (µU/mL) x AKŞ (mmol/L)]/22.5 olarak hesaplandı.

Bulgular: İnsülin ve leptin düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında obez grupta istatistiksel olarak daha yüksek; büyüme hormonu ve amilin daha düşük bulundu (p<0.05). Obez grupta GLP-1 düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (p>0.05). İnsülin direnci pozitif olan (HOMA-IR>2.5) olgularda, büyüme hormonu ve amilin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunurken (p<0.05) leptin ve glukagon benzeri peptid-1 düzeylerinin farklı olmadığı görüldü (p>0.05).

Sonuçlar: Artmış insülin ve leptin seviyeleri ile düşük büyüme hormonu ve amilin seviyelerinin obezite ile ilişkili olduğu, düşük büyüme hormonu ve amilin düzeylerinin obezitede insülin direnci gelişiminde risk faktörü olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Obezite, insülin direnci, büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid-1

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the relationship between the levels of growth hormone, leptin, amylin, glucagon like peptide-1 and insulin resistance in obese patients.

Material and Methods: 100 patients were enrolled in the study. 32 (26 female and 6 male) adults with a body mass index between 18.9-24.9 and aged between 21-72 with a mean of 45.6 \pm 14.5 were included in the control group and 68 (35 female and 33 male) adults with a body mass index greater than 24.9 and aged between 21-72 with a mean of 52.4 \pm 10.78 were included in the obese group. Two site immunoenzymometric method was used to measure insulin and growth hormone levels. Leptin, amylin (active form) and glucagon like peptide-1 (GLP-1) levels measured by flow cytometric method. Body mass index was calculated as kg/m² and the insulin resistance was estimated with regard to the formula (HOMA-IR) = [fasting insulin (µU/mL) x fasting blood glucose (mmol/L)]/22.5.

Results: Leptin and insulin levels were significantly increased while levels of growth hormone and amylin were significantly decreased in obese group (p<0.05). No difference in GLP-1 levels between the control and obese group was detected (p>0.05). Growth hormone and amylin levels were found to be significantly lower in obese adults with insulin resistance (HOMA-IR> 2.5) compared to controls (p<0.05). However, no significant difference was found to be existing in leptin and GLP-1 levels in obese adults with insulin resistance (HOMA-IR>2.5) compared to controls (p>0.05).

Conclusion: Our results suggest that increased levels of insulin and leptin and diminished levels of growth hormone and amylin may be associated with obesity. Additionally, low levels of growth hormone and amylin may be considered as important risk factors for insulin resistance in obese population.

Key words: Obesity, insulin resistance, growth hormone, leptin, amylin, glucagon like peptide-1.

Giriş

Obezite, yağ dokusunun artışı olarak tanımlanan, enerji dengesinde bozukluk sonucu oluşan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygınlığı hızla artan önemli bir sağlık sorunudur (1,2). İnsülin direnci (IR), bozulmuş insülin sekresyonu, insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkları kapsayan pek çok metabolik bozuklukla ilişkilidir (3). Bununla birlikte obezitede gelişen IR'nin patogenezi ile ilişkili mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (4).

Normal fizyolojik koşullarda dar bir aralıkta dengede tutulan glukoz seviyesinin insülin ve glukagon tarafından idare edildiği düşünülüyordu. Günümüzde bu anlayış daha karmaşık multihormonal bir sistemin varlığı yönünde değişmiştir (5). Hem glukoz metabolizması hem de besin alımını düzenleyen bu multihormonal sistem içinde pankreastan salınan insülin ve amilin, intestinal sistemden salınan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), yağ dokusundan salınan leptin ve ön hipofizden salınan büyüme hormonu (GH) önemli yer tutar (5,6). Bu hormonların obezite ve IR gelişimindeki rolleriyle paralel olarak, GLP-1 agonistleri, amilin analogu pramlintide, leptin ve GH'nin hormon temelli obezite tedavisinde kullanımı ve bununla ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir (6,7). Bu durum ilgili hormonların obezite patogenezindeki rollerini aydınlatma yönündeki ihtiyacı arttırmaktadır.

GH enerji harcanmasını arttıran lipolitik bir hormondur (3). Eksikliği, artmış iç organ yağlanması ve IR ile ilişkilidir ve erişkin obezlerde büyüme hormonu sekresyonunun azaldığı bilinmektedir (3,6,8).

Leptin hipotalamusa etki ederek nöropeptit Y salınımını inhibe etmektedir. Böylece iştah ve enerji harcanmasını düzenleyerek vücut ağırlığını dengeler (4). Obezitenin artmış plazma leptin seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4,9). Ancak bazı araştırmacılar leptinin IR üzerinde etkisi olduğunu kabul ederken, bazıları ise IR'nin leptin üzerinde etkisi olduğunu ileri sürmektedirler (10). İnsülin, amilin ve GLP-1 toklukta glukagonun aşırı salınımını engelleyerek, glukoz dengesini korurlar (11,12). Glukagon üzerindeki etkilerinin dışında amilin ve GLP-1 özellikle postprandial dönemde, mide boşalmasını geciktirerek, iştahı azaltır. Amilin ayrıca, insülin fonksiyonlarını tamamlayıcı etki gösterir (13-15).

Leptin ile amilin ve GLP-1 ilişkisini açıklamaya dönük olarak yapılan çalışmalara bakıldığında, Hwang ve ark. glukoz yüklemesi sırasında artan amilin seviyesinin, leptin aracılı olmadığını göstermişlerdir (16). Diğer bazı araştırmacılar ise obezitede azalan GLP-1 seviyesini (17,18) obezitede gelişen leptin direncinin sonucu olarak yorumlamışlardır (18).

Enerji metabolizması ve iştahı düzenleyerek vücut ağırlığı kontrolüne yardım eden insülin, leptin, amilin ve GLP-1 düzeylerini (12) ve korelasyonlarını aynı hasta grubunda inceleyen bir çalışmaya bizim yaptığımız literatür taramasına göre rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, obezitede glukoz dengesinde rol alan büyü-

me hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptit-1 seviyeleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiye açıklık getirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, İzmir Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü Biyokimya Laboratuvarı'nda, Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 30.03.2007 tarihli 67 oturum; 9 nolu kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra başlamıştır.

Olgu Grubu

Çalışmaya vücut kitle indeksi (VKI) $\leq 24.9-18.9 \geq$ olan, 21-72 (45.6 \pm 14.5) yaş aralığında 32 erişkin (26 kadın ve 6 erkek) kontrol grubu olarak; VKI ≥ 24.9 olan 21-72 (52.4 \pm 10.78) yaş aralığında 68 erişkin kilolu-obez hastalar (35 kadın ve 33 erkek) olgu grubu olarak kabul edildi (19). Olgu grubunda yer alan kilolu-obez hastalar Homeostaz Model Değerlendirme-İnsülin Direnci ("Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistance", HOMA-IR) indeksine göre IR (-) (HOMA-IR < 2.5) ve IR (+) (HOMA-IR > 2.5) olarak iki gruba ayrıldı.

Örneklerin Toplanması

Seçilmiş referans bireylerinden, kan örnekleri sabah saat 08.00-10.00 arası, 8-12 saatlik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri oturur pozisyonda 8 mililitrelik vakumlu jelli tüplere alındı. Örnekler 1600 x g'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma yapılana kadar -80 °C de saklandı.

Ölçüm Yöntemi

Serum açlık insülin, büyüme hormonu düzeyleri iki bölge immunoenzimometrik yöntemle (Tosoh AIA 21 Systems Analyzer, Japan); leptin, amilin (aktif form), GLP-1 düzeyleri real time multiplex sistemle (AtheNA, Zeus Scientific, Inc.USA) akım sitometrisi yöntemiyle ölçüldü. Vücut kitle indeksi (kg/m²) ve İnsülin direnci (HOMA-IR) = [açlık insülin (μU/mL) X AKŞ (mmol/L)] /22.5 olarak hesaplandı (20).

İstatistik

Olgu gruplarından elde edilen veriler; ortalama \pm standart hata ve %95 güven aralıkları olarak sunuldu. Normal ve kilolu-obez olguların ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Student't testi; IR (+) ve IR (-) kilolu-obez olguların ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi (Bonferoni düzeltmesi ile) testi uygulandı. Hormon parametreleri ile VKİ ve IR arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi (rho) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kabul edildi. İstatistiksel analizler, Windows programında SPSS 11.0 ile gerçekleştirildi (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Bulgular

Erişkin kilolu-obez olgularda kontrol grubu ile kıyaslandığında serum insülin, leptin düzeyleri, istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken (p<0.05) GH ve amilin dü-

zeyleri daha düşük bulundu ($p<0.05$). Kilolu-obez grupta GLP-1 düzeylerinin, kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo I). IR (+) kilolu-obez olgularda, büyüme hormonu ve amilin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulunurken ($p<0.05$) leptin ve GLP-1 düzeylerinin farklı olmadığı görüldü ($p>0.05$). GH hem IR (-) hem de IR (+) olan olgularda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo II). Tüm bireylerde, VKİ ile insülin ($r:0.244$, $p<0.001$), insülin direnci ($r:0.318$, $p<0.001$) ve leptin ($r:0.295$, $p<0.001$), arasında pozitif, GH ($r: -0.197$, $p<0.005$) ile negatif yönde korelasyon bulundu. Çalışılan parametreler arasında ki korelasyona bakıldığında; GLP-1 ile amilin arasında ($r:0.648$, $p<0.001$) pozitif yönde korelasyon bulundu.

Tartışma ve Sonuç

Obezite, tüm dünyada erken ölümlle ilişkilendirilen ve gittikçe büyüyen epidemik bir sorun haline gelmiştir (2). Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan obez olgularda, obezite ile IR arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (21).

Obezitede, yükselen plazma serbest yağ asitleri (FFA); hücre içi trigliserid içeriğini arttırarak, insüline bağımlı glukoz taşıyıcı protein 4 translokasyonunu bozarak (22), ayrıca glukokortikoidlerin salınımını stimüle ederek (23) IR gelişimine neden olmaktadır.

Çalışmamızda; kilolu-obez olgularda, glukoz dengesinde rol alan hormonlar ile IR arasındaki ilişkiye açıklık getirmeyi amaçladık. Obezitenin ölçümünde genel kabul gören; ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir ölçüt olan ayrıca vücuttaki yağ oranı ile korelasyonunun çok iyi olduğu bilinen VKİ'ni kullandık (19).

Besin alımı, nöral ve periferik hormonlar tarafından düzenlenir. Bu düzenlemeler; leptin ve insülin için geçerli olan, vücudun enerji depolarından kaynaklanan uzun zamanlı adipozite sinyali veya amilin ve GLP-1 için geçerli olan, doğrudan beslenme durumuna cevap olarak

üretilen kısa zamanlı periferik sinyal şeklinde olabilir. Bu hormonlar enerji metabolizması ve iştahı düzenleyerek vücut ağırlığı kontrolüne yardım eder, anormal olduklarında obezite patogenezi açıklamaya katkıda bulunurlar (12).

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında GH hem IR (+) olan olgu grubunda hem de IR (-) olgu grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durum GH'nunun hem obezite hem de IR gelişiminde etkili olduğu sonucunu desteklemektedir (3,6,8).

Leptin; besin alımını, metabolik ve endokrin fonksiyonları düzenler. Leptin yapımı enfeksiyon ve enflamasyon durumunda akut olarak artar (24). Birçok çalışma obezitenin düşük dereceli enflamasyon ile ilişkisi olduğunu göstermektedir (25). Serum açlık leptin seviyesi ile total vücut yağ kitlesi ve artan vücut ağırlığı arasında doğrusal güçlü bir ilişki olduğu iddia edilmiştir (12, 26, 27). Bizim çalışmamızda da kilolu-obez olgularda leptin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Obezitede leptin düzeyindeki artışın nedeni, leptin reseptöründeki olası bir bozukluk veya blokaj ile açıklanmaya çalışılmıştır (28,29).

Obez kişilerde serum leptin düzeyleri yüksektir. Ancak leptin ile IR ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (28, 30–33). Bizim çalışmamızda IR (+) obez grup ile IR (-) obez grup arasında leptin seviyesi bakımından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde McGregor ve ark (28) ile Mantzoros ve ark (30), yaptıkları çalışmalarda tip II DM hastalarındaki plazma leptin düzeylerinin diyabetik olmayan aynı VKİ'ne sahip kişilerden farklı olmadığını, leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bunun yanında vücut yağ yüzdesinden bağımsız olarak tip II diyabetik hastalarla, anlamlı derecede daha düşük leptin düzeyleri bulan (31–33) çalışmalar ve obez kişilerde, IR ile yükselmiş plazma leptin seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu söyleyen farklı çalışmalar da literatürde yer almaktadır (9).

Tablo 1. Kontrol grubu ile kilolu ve obez olgularda hormon parametreleri

Hormon parametreleri	Vücut kompozisyonu	N	Ortalamalar	+ SE	% 95 GA değerleri	p
İnsülin (mcU/mL)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq	32	7.21	0.66	5.69-8.39	0.011
	(VKI) $>$ 24.9	68	11.53	1.07	10.01-15.38	
Büyüme Hormonu (ng/mL)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq	32	2.6	0.50	1.64-3.54	0.002
	(VKI) $>$ 24.9	68	0.82	0.16	0.49-1.13	
Leptin (pM)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq	32	2106	510	1023-23320	0.031
	(VKI) $>$ 24.9	68	3221	308	2633-3886	
Amilin (Aktif)(pM)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq	32	541	123	264-826	0,044
	(VKI) $>$ 24.9	68	250	42	164-341	
GLP-1 (Aktif)(pM)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq	32	43.29	10.9	21.09-72.09	0.228
	(VKI) $>$ 24.9	68	27.75	4.7	16.33-36.04	

VKI: vücut kitle indeksi, N: örnek sayısı, SE: standart hata; GA: Güven aralığı, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, pM: piko molar. Hormon parametrelerinde kontrol grubu ile obez olgular arasındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesi t testi ile yapılmıştır.

Tablo 2. Kontrol grubu, IR (+) ve IR (-) olan kilolu ve obez olgularda hormon parametreleri

Hormon parametreleri	Vücut kompozisyonu	N	Ortalamalar	+ SE	% 95 GA değerleri	p
İnsülin (mcU/mL)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq HOMA-IR \leq 2.5	28	6.64 †	0.58	5.7-7.3	0.001
	(VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \leq 2.5	32	6.28 #	0.38	5.8-6.4	
	(VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \geq 2.5	36	15.69 † #	1.80	12.8-20.2	
Büyüme Hormonu (ng/mL)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq HOMA-IR \leq 2.5	28	2.79 *†	0.70	1.03-4.08	0.001
	VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \leq 2.5	32	0.97 *	0.27	0.41-0.53	
	(VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \geq 2.5	36	0.70 †	0.18	0.31-1.45	
Leptin (pM)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq HOMA-IR \leq 2.5	28	2172	597	960-3543	0.155
	VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \leq 2.5	32	3248	568	2151-4523	
	(VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \geq 2.5	36	3162	348	2391-3813	
Amilin (Aktif)(pM)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq HOMA-IR \leq 2.5	28	518 †	146	277-910	0.046
	VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \leq 2.5	32	249	63	117-382	
	(VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \geq 2.5	36	248 †	57	134-369	
GLP-1 (Aktif)(pM)	(VKI) \leq 24.9-18.0 \geq HOMA-IR \leq 2.5	28	46.2	13.3	21.7-79.2	0.202
	VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \leq 2.5	32	18.8	3.37	21.5-26.8	
	(VKI) $>$ 24.9 HOMA-IR \geq 2.5	36	30.2	7.4	15.3-45.52	

VKI: vücut kitle indeksi, N: örnek sayısı, SE: standart hata; GA: Güven aralığı, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, pM: piko molar, HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment- İnsülin Direnç İndeksi, IR: İnsülin Direnci.

Hormon parametrelerinde gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel değerlendirilmesi Kruskal Wallis varyans analizi testi ile yapılmıştır. Post hoc değerlendirmeler için Bonferonni düzeltmesi kullanılmıştır.*: IR(-)olgu grubu, kontrol grubundan istatistiki olarak farklıdır; †: IR(+) olgu grubu, kontrol grubundan istatistiki olarak farklıdır; #: IR(-)olgu grubu, IR(+) olgu grubundan istatistiki olarak farklıdır.

İnsülin tedavisi altındaki bazı diyabetik hastalarda leptin düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesine mi bağlı olduğu yoksa IR'nin hem insülin, hem de leptin düzeylerini mi arttırdığı bilinmemektedir (34). Ancak karakteristik olarak IR (+) olan polikistik over sendromlu hastalarda periferik insülin duyarlılığını arttıran troglitazon tedavisi ile IR düzelmesine cevap olarak insülin değerlerinde düşme gözlemlendiği, fakat leptin düzeylerinde düşme olmadığı bildirilmektedir. Bu durum insanlarda IR'de görülen hiperinsülineminin leptin düzeylerini etkilemediğini düşündürmektedir. Bunun nedeni-

nin de kan leptin seviyesini ayarlayan yağ dokusundaki insülin direnci olabileceği düşünülmektedir (35).

Mather ve ark. amilin salgısının, pankreas beta hücreleri üzerine insülin salgısını düzenleyici bir rolü olduğunu göstermişlerdir (13). Obezitede yükselen serum amilin seviyelerini yayınlayan çalışmalar olduğu gibi (36), kaşekside amilin seviyesinin arttığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (12,37). Biz yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre hem kilolu-obez grupta hem de IR (+) kilolu-obez grupta amilin seviyesini daha düşük olarak saptadık ($p<0.05$). Bazı araştırmacılar bozulmuş glukoz toleransı gösteren obez olgularda, kont-

rol grubuna göre daha düşük amilin değerleri bulmuşlardır (38,39). Bu çalışmada, ayrıca GLP-1 ile amilin arasında ($r:0.648$, $p<0.001$), pozitif yönde korelasyon bulundu. Amilin sekresyonunun GLP-1 tarafından stimüle edildiği bilinmektedir (40). GLP-1 sekresyonunun obez erişkinlerde azaldığı düşünülmektedir (17,18). Azalmış amilin seviyesi, azalmış GLP-1 düzeyi ile ilişkili olabilir. Anini ve ark., azalmış GLP-1 düzeylerinin obezitede gelişen leptin direncine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Velásquez-Mieyer ve ark. (17) ise artmış enflamatuvar cevabın göstergesi olarak yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda hem kilolu-obez grupta hem de IR (+) kilolu-obez ve IR (-) kilolu-obez grupta istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte rakamsal olarak azalmış GLP-1 düzeyleri gözlenmiştir ($p>0.05$). Bu durum olgu grubunun sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak, hiperinsülinemi, hiperleptinemi ile azalmış büyüme hormonu ve amilin düzeylerinin obezite patogeneğinde rol oynayabileceği, azalmış büyüme hormonu ve amilin düzeylerinin obezitede gelişen IR ile ilişkili olduğu kanaatine varılmıştır.

Bilgi ve Teşekkür

Bu çalışmada; IFA yöntem uygulamaları için Zeus Scientific'ten teknik destek uzmanı Sayın Levent Güçlüer'e, istatistik çalışmaları için Sayın Doç. Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkür ederiz. Bu çalışmanın ön sonuçları Ocak 2009 V. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

- [1] Krassas GE, Kelestimur F, Micic D, Tzotzas T, Konstandinidis T, Bougoulia M. (2003) Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones*. 2(1): 49-54.
- [2] Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 288(5): 2031-41.
- [3] Pasarica M, Zachwieja JJ, DeJonge L, Redman S, Smith SR. (2007) Effect of Growth Hormone on Body Composition and Visceral Adiposity in Middle-Aged Men with Visceral Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92(11): 4265-70.
- [4] Lee CY, Lee CH, Tsai S, Huang CT, Wu MT, Tai SY, Lin FF, Chao NC, Chang CJ. (2009) Association between serum leptin and adiponectin levels with risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance in non-diabetic women. *Kaohsiung J Med Sci*. 25(3): 116-25.
- [5] Aronoff SL, Berkowitz K, APRN K, Shreiner B, Want L. (2004) Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*. 17: 183-190.
- [6] Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. (2008) Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 295(2): 385-92.
- [7] Proietto J, Fam BC, Ainslie DA, Thorburn AW. (2000) Novel anti-obesity drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 9(6): 1317-26.
- [8] Ahn CW, Kim CS, Nam JH, Park JS, Kang ES, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. (2006) Effects of growth hormone on insulin resistance and atherosclerotic risk factors in obese type 2 diabetic patients with poor glycaemic management. *Clin Endocrinol*. 64(4): 444-9.
- [9] Segal KR, Landt M, Klein S. (1996) Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*. 45(7): 988-91.
- [10] Deniz G, Saygı Ş. (2003) Leptin, İnsulin ve Diabet. *T Klin Tıp Bilimleri*. 23: 170-73.
- [11] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. (2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28(5): 1092-100.
- [12] Kesty NC, Roth JD, Maggs D. (2008) Hormone-based therapies in the regulation of fuel metabolism and body weight. *Expert Opin Biol Ther*. 8(11): 1733-47.
- [13] Mather KJ, Paradisi G, Leaming R, Hook G, Steinberg HO, Fineberg N, Hanley RBaron AD. (2002) Role of amylin in insulin secretion and action in humans: antagonist studies across the spectrum of insulin sensitivity. *Diabetes Metab Res Rev*. 18(2): 118-26.
- [14] Koda JE, Fineman M, Rink TJ, Dailey GE, Muchmore DB, Linarelli LG. (1992) Amylin concentrations and glucose control. *Lancet*. 9(339): 1179-80.
- [15] Chapman I, Parker B, Doran S, Feinle-Bisset C, Wishart J, Strobel S, Wang Y, Burns C, Lush C, Weyer C, Horowitz M. (1992) Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 48(5): 838-48.
- [16] Hwang JJ, Chan JL, Ntali G, Malkova D, Mantzoros CS. (2008) Leptin does not directly regulate the pancreatic hormones amylin and pancreatic polypeptide: interventional studies in humans. *Diabetes Car*. 31(5): 945-51.
- [17] Velásquez-Mieyer PA, Cowan PA, Pérez-Faustinelli S, Nieto-Martínez R, Villegas-Barreto C Tolley EA, Lustig RH, Alpert BS. (2008) Racial disparity in glucagon-like peptide 1 and inflammation markers among severely obese adolescents. *Diabetes Care*. 31(4): 770-5.
- [18] Anini Y, Brubaker PL. (2003) Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes*. 52(2): 252-9.
- [19] World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. (1997), p.3-5. Geneva.
- [20] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28(7): 412-9.
- [21] Reaven GM, Chem YD. (1988) Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 4(7): 639-52.
- [22] Boden G, Shulman GI. (2002) Free fatty acids and type2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and h-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 32(3): 14-23.
- [23] Tannenbaum BM, Brindley DN, Tannenbaum GS, Dallman MF, McArthur MD, Meaney MJ. (1997) High-fat feeding alters both basal and stress-induced hypothalamic-pituitary adrenal activity in the rat. *Am J Physiol*. 273(6): 1168-77.
- [24] Fantuzzi G, Faggioni R. (2000) Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and haematopoiesis. *J Leukocyte Biol*. 68(4): 437-46.
- [25] Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. (2006) Effect of weight loss with or without Orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. *Hormones*. 5(4): 259-69.
- [26] Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. (2007) Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta*. 375 (1-2): 20-35.

- [27] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. (1996) Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 334(5): 292-5.
- [28] McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C, Lang LE. (1996) Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology.* 137(4): 1501-4.
- [29] Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type 2 diabetic patients. (1987) *Arch Intern Med.* 147(10): 1749-53.
- [30] Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, Griveas I, Katsilambros N, Flier JS. (1997) Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor - α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(10): 3408-13.
- [31] Dagogo-Jack S, Liu J, Askaria H, Tykodi G, Umamaheswaran I. (2000) Impaired leptin response to glucocorticoid as a chronic complication of diabetes. *Journal of Diabetes Complications.* 14(6): 327-32.
- [32] Fox C, Esparza J, Nicolson M, Bennett P, Schulz LO, Vanencia ME, Ravussin E. (1999) Plasma leptin concentration in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care.* 22(3): 413-7.
- [33] Liu J, Askari H, Dagogo-Jack S. (1999) Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects. *Obesity Research.* 7(6): 537-44.
- [34] Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. (1997) UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(2): 654-7.
- [35] Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. (1997) Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(6): 1687-91.
- [36] Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Pacini G, Clodi M, Ludvik B, Strelci C, Waldhäusl W, Prager R. (1994) Role of islet amyloid polypeptide secretion in insulin-resistant humans. *Diabetologia.* 37(2): 188-94.
- [37] Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, Westermark P, Adrian TE. (1994) Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med.* 330(5): 313-8.
- [38] Butler PC, Chou J, Carter WB, Wang YN, Bu BH, Chang D, Chang JK, Rizza RA. (1990) Effects of meal ingestion on plasma amylin concentration in NIDDM and nondiabetic humans. *Diabetes.* 39(6): 752-6.
- [39] Ludvik B, Lell B, Hartter E, Schnack C, Prager R. (1991) Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type II diabetes. *Diabetes.* 40(12): 1615-9.
- [40] Riddle MC, Drucker DJ. (2006) Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care.* 29(2): 435-49.
- [41] Lerche S, Brock B, Rungby J, Betker HE, Muller N, Rodell A, Bibby BM, Holst JJ, Schmitz O, Gjedde A. (2008) Glucagon-like peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes.* 57(2): 325-31.