

Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serum Leptin Düzeyi ile Retinopati Derecesi ve Tedavi Şekli Arasındaki İlişki*

The Relationship of Serum Leptin Levels with Retinopathy Grade and Treatment Modality in Patients with Diabetes Mellitus

Ümit Übeyt İNAN¹, Faruk ÖZTÜRK², Tülay KÖKEN³, İsmet DOĞAN⁴, Sıtkı Samet ERMIŞ⁵, Ümit KAPLAN⁶, Mustafa SERTESER³

ÖZ

Amaç: Serum leptin düzeyi ile diabetik retinopati evreleri ve tedavi şekli arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 diabetes mellitusu olan 86 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren 22 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Diabetik hastalar retinopati evresine göre 4 gruba ayrıldı. Her bir grup kendi içinde oral antidiyabetik (OAD) ilaç kullanan ve insülin kullananlar olarak ikiye ayrıldı. Tüm bireylerde vücut kitle indeksi hesaplandı. Serum açlık leptin düzeyleri ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum HbA_{1c}, total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Retinopati grupları arasında leptin düzeyleri proliferatif diabetik retinopati (PDR) grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu (zemin diabetik retinopati, p:0.018; preproliferatif diabetik retinopati, p:0.033). Kontrol grubunda serum leptin düzeyi 19.6±11.3 ng/ml, PDR grubunda 42.5±22.7 ng/ml olarak saptandı. İki grup arasındaki leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (p:0.006). Retinopati grupları tedavi şekline göre kıyaslandığında sadece PDR grubunda OAD alt grubu insülin alt grubuna göre daha yüksek leptin düzeyine sahipti (p:0.037). Diğer gruplarda insülin alt gruplarında leptin düzeyleri daha düşük iken farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Serum leptin düzeyi PDR'li hastalarda yüksek bulunurken retinopatisi olmayan veya non-proliferatif diabetik retinopatili hastalardaki düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. İnsülin tedavisi alanlarda serum leptin düzeyinin daha düşük olduğu gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Serum Düzeyi, Diabetes Mellitus, Retinopati.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the relationship of serum leptin levels with stages of diabetic retinopathy and treatment modality.

Materials and Methods: Eighty six patients with type II Diabetes Mellitus and 22 age and sex matched healthy subjects were enrolled in the study. The diabetic patients were divided into four groups according to stage of retinopathy. All groups were also divided into two subgroups as patients taking oral anti-diabetic drugs (OAD) or patients who taking insulin treatment. In all groups, body mass index was calculated, fasting serum leptin levels were measured and mean values between groups were statistically evaluated.

Results: There were no statistically significant differences between groups with respect to age, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, serum HbA_{1c}, and total cholesterol levels. Proliferative diabetic retinopathy (PDR) group had significantly higher leptin levels among the retinopathy groups (background diabetic retinopathy, p: 0.018; preproliferative diabetic retinopathy, p: 0.033). The mean serum leptin level was 19.6±11.3 ng/ml in the control group and 42.5±22.7 ng/ml in the PDR group. The difference in leptin levels between two groups was statistically significant (0.006). When comparing the subgroups, OAD subgroup had significantly higher leptin levels compared to insulin subgroup in the PDR group (p:0.037). Although leptin levels were lower in the insulin subgroups compared to OAD subgroups in other retinopathy groups, differences were not statistically significant.

Conclusion: While serum leptin levels were significantly higher in patient with PDR, its levels in patients with non-proliferative retinopathy or without retinopathy did not show significant difference when compared with the control group. It seems that the serum leptin levels are lower in patients taking insulin treatment.

Key Words: Leptin, Serum levels, Diabetes Mellitus, Retinopathy.

Ret-Vit 2005;13: 267-271

Geliş Tarihi : 25/11/2004

Kabul Tarihi : 24/05/2005

Received : November 25, 2004

Accepted: May 24, 2005

- * 01.TIPF.05 no'lu AKÜ Araştırma Fonu Projesi ile desteklenmiştir.
1- A.K.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Doç. Dr.
2- A.K.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Prof. Dr.
3- A.K.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya A.D., Afyon, Doç. Dr.
4- A.K.Ü. Veteriner Fakültesi Biyoistatistik A.D., Afyon, Doç. Dr.
5- A.K.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Yard. Doç. Dr.
6- A.K.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Asist. Dr.

- 1- MD. Associate Professor, Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY
İNAN U.U., uinan@superonline.com
2- MD. Professor, Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY
ÖZTÜRK F., drfaruk@hotmail.com
3- MD. Associate Professor, Kocatepe University School of Medicine, Department of Biochemistry Afyon/TURKEY
KÖKEN T., tkoken@aku.edu.tr
4- MD. Associate Professor, Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY
ERMIŞ S.S., sametermis@hotmail.com
5- MD. Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY
KAPLAN Ü., umitkdr@yahoo.com
6- MD. Associate Professor, Kocatepe University School of Medicine Department of Biochemistry Afyon/TURKEY
SERTESER M., serteser@aku.edu.tr

Correspondence: MD. Associate Professor, Ümit Übeyt İNAN
Kocatepe University School of Medicine Department of Ophthalmology Afyon/TURKEY

GİRİŞ

Leptin, yunanca leptos (ince) kelimesinden gelmektedir. Obesitenin leptin eksikliği durumu olduğu düşünülmüştür. Obes kişilerde leptin düzeyinin artmış olduğu ve obesitenin leptin-rezistan bir durum olduğu ileri sürülmüştür¹⁻².

Obesite ve non insülin dependent diabetes mellitus (NIDDM) birbirleriyle yakından bağıntılı olup ikisi de güçlü bir herediter komponent ile karakterizedirler ve insülin rezistansı ile ilişkilidirler¹⁻². İnsülin rezistansı farelerde leptin alımına cevap olarak düzelmektedir. Dolayısı ile leptinin, insülin rezistansı ve NIDDM patogenezinde muhtemel bir rolünün olduğu ve insülin üretimini düzeltebileceği ileri sürülmüştür¹⁻⁴. Leptinin, hücresel çoğalma üzerinde de etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir. Leptin in vitro olarak hematopoezi uyarmaktadır. Son bulgular leptinin vasküler endotelial hücre çoğalmasını ve anjiogenezisi stimüle ettiğini göstermektedir⁵⁻¹². Dolayısı ile leptinin diabetik retinopatide bir rolünün olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır^{13,14}.

Çalışmamızda diabetik hastalarda serum leptin düzeyleri ile diabetik retinopati evreleri ve tedavi şekli arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Diabetes mellitusu bulunan ve yaşları 38-76 arası değişen 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Diabetes mellitus dışında herhangi bir endokrin hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Tüm hastalarda tam oftalmolojik muayene yapıldı. Retinopati saptanan tüm olgularda fundus floresein anjiyografi çekildi. Olgular retinopati derecesine göre 4 evreye bölünürken, insülin tedavisi veya oral antidiabetik ilaç (OAD) kullanımına göre de ikiye ayrıldı. Grup IA' da retinopatisi bulunmayan ve OAD alan 12 hasta, Grup IB' de retinopatisi bulunmayan ve insülin ile tedavi edilen 12 hasta, Grup IIA' da zemin diabetik retinopatisi (Hafif ve Orta Non-proliferatif Diabetik Retinopati) bulunan ve OAD kullanan 12 hasta, Grup IIB' de zemin diabetik retinopatisi bulunan ve insülin kullanan 10 hasta, Grup IIIA' da preproliferatif diabetik retinopatisi (Ciddi Non-proliferatif Diabetik Retinopati) bulunan

ve OAD alan 12 hasta, Grup IIIB' de preproliferatif diabetik retinopatisi bulunan ve insülin kullanan 11 hasta, Grup IV' de proliferatif diabetik retinopatisi olan ve OAD kullanan 9 hasta ve Grup IVB' de proliferatif diabetik retinopatisi olup insülin kullanmakta olan 8 hasta bulunmaktaydı. Grup V' de diyabet dahil herhangi bir endokrin hastalığı olmayan 22 hasta kontrol olarak yer aldı. Zemin diabetik retinopati tanısı, mikroanevrizma, nokta ve/veya mürekkep tarzı hemoraji ve sert eksudaların bir veya daha fazlasının görülmesi ile kondu. Preproliferatif diabetik retinopati aşağıdaki bulgularla kondu: zemin retinopati bulgularına ilaveten en az bir gözde intraretinal mikrovasküler anomaliler, venöz tespikleşme ve pamuk atığı eksudalar. Proliferatif retinopati aşağıdaki bulguların bir veya daha fazlası ile tanındı: en az bir gözde optik disk üzerinde yeni damarlar, retinada yeni damar oluşumu, fibröz proliferasyon ve preretinal ve/veya vitreus hemorajisi. Çalışmaya alınan tüm bireylerde boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Sistolik ve diastolik kan basıncı, serum HbA_{1C}, total kolesterol düzeyleri ölçülerek gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi.

Leptin düzeyinin saptanması için hastalardan venöz kan örnekleri alındı ve etilendiamin tetraasetat kaplı tüplerde toplandı. Örnekler alındıktan sonra kan santrifüje edildi ve serum -24 °C' de saklandı. Leptin düzeyi ticari olarak mevcut insan ELİSA kiti (Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Texas) kullanılarak tespit edildi ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Tüm serum örnekleri bir defada çalışıldı.

Veri analizi SPSS istatistik programı (versiyon 11.0 SPSS, Chicago,IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama \pm SD olarak belirtildi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması için student t testi kullanıldı. Leptin ve diğer değişkenler arasındaki ilişkileri göstermek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Diabetik alt grupların leptin seviyeleri VKİ (1 = <18.5, 2 = 18.5-24.5, 3 = 25-29.9, 4 = >30) ve cinsiyet ile ayarlandıktan sonra kovaryans analizi ile değerlendirilerek VKİ ve cinsiyetin etkisi ortadan kaldırıldı. Diabetik alt grupların karşılaştırılması için Post Hoc Test (Tukey) kullanıldı. Farklar ve korelasyonlar için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

GRUPLAR	LEPTİN	YAŞ	VKİ	HbA _{1C}	SKB	DKB	Kolesterol	DM Süresi
I=DR yok (n:24)	30.5 \pm 16.0	56.18 \pm 9.4	27.7 \pm 5.1	6.50 \pm 3.0	138.0 \pm 22.6	84.2 \pm 10.8	197.8 \pm 42.8	7.4 \pm 5.2
II=Zemin DR (n:22)	23.2 \pm 14.5	60.4 \pm 10.3	25.8 \pm 3.5	7.77 \pm 2.8	143.4 \pm 18.9	90.5 \pm 9.3	201.0 \pm 45.8	11.3 \pm 6.0
III=Preprolif. DR (n:23)	24.4 \pm 23.1	61.5 \pm 9.5	26.7 \pm 5.3	7.94 \pm 2.5	140.3 \pm 24.5	88.9 \pm 11.3	183.8 \pm 42.9	15.8 \pm 8.4
IV=Proliferatif DR (n:17)	42.5 \pm 26.7	57.0 \pm 11.9	26.0 \pm 7.3	6.79 \pm 2.1	137.2 \pm 25.1	84.3 \pm 12.0	194.5 \pm 17.4	16.7 \pm 5.4
V=Kontrol (n:22)	19.6 \pm 14.3	56.2 \pm 10.7	28.3 \pm 5.3	3.19 \pm 0.8	147.7 \pm 19.8	91.5 \pm 8.9	193.5 \pm 42.5	--

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı
Leptin düzeyi için gruplar arası p değeri : Grup IV-V: 0.006, Grup II-IV: 0.018, grup III-IV: 0.033

Tablo 1: Gruplarda ortalama leptin, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), glikolize hemogloblin düzeyi, kan basınçları, kolesterol düzeyi ve diabet süreleri.

SONUÇ

Gruplar arasında yaş, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum HbA1c, total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Olgularımızın gruplara dağılımı, yaş ve diabet süreleri Tablo 1 de, oral anti diabetik ilaç (OAD) veya insülin kullanımına göre alt gruplardaki leptin düzeyleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Diabetes mellitus süresi açısından retinopatisiz hasta grubu ile zemin retinopati grubu (p:0.045), preproliferatif retinopati grubu (p:0.011) ve proliferatif retinopati grubu (p:0.000) arasında anlamlı fark mevcuttu. Gruplar ve alt gruplarda yaş ve VKİ açısından anlamlı bir fark yoktu. Retinopati grupları arasında sistolik ve diastolik kan basıncı açısından fark gözlenmedi (p:0.099 ve 0.386, varyans analizi). Leptin düzeyi ile VKİ ve kolesterol düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı (r:0.49, p:0.00; r:0.31, p:0.02, sırasıyla). VKİ gruplarına göre leptin düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu (p değerleri: VKİ 4-1:0.005; VKİ 4-2:0.002; VKİ 4-3:0.031, Post Hoc). Cinsiyete göre serum leptin değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda kadınlarda leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (I.Grup: 0.005; II. Grup: 0.015; III. Grup 0.049; IV Grup: 0.039; V. Grup: 0.032). Dolayısı ile retinopati grupları ve kontrol arasında serum değer-

leri karşılaştırılırken VKİ ve cinsiyet etkisi kovaryans analizi ile ortadan kaldırılarak istatistik yapıldı. Kovaryans analizi ile alt gruplar arasında leptin düzeylerindeki fark anlamlı idi (p:0.007) (Şekil 1). Retinopati grupları arasında leptin düzeyleri proliferatif retinopati grubunda diğer iki retinopati grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (zemin diabetik retinopati, p:0.018; preproliferatif diabetik retinopati, p: 0.033). Kontrol grubunda serum leptin düzeyi 19.6 ± 11.3 ng/ml, proliferatif retinopati grubunda 42.5 ± 22.7 ng/ml saptandı. İki grup arasında leptin düzeyi istatistiksel olarak farklı bulundu (p:0.006). Leptin, HbA1C, Kolesterol, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

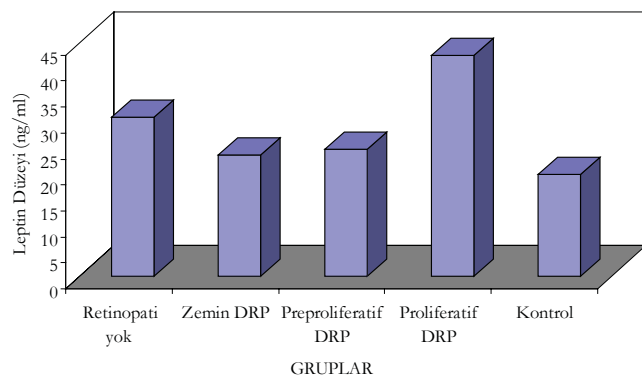
TARTIŞMA

Çalışmamızda serum leptin düzeyinin proliferatif evrede diabetik retinopatisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunması, retinada anjiogenezin başladığı proliferatif süreçle leptin düzeyinin ilişkili olabileceğini aklâ getirmektedir. Leptin plazma içine salındığı için endotelial hücreler diğer hücrelere kıyasla leptine daha yüksek konsantrasyonlarda maruz kalmaktadır. Nitekim, leptinin endotelial hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu

Parametre	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
I=Grup 1A	10.55	51.77	31.40	11.71
II=Grup 1B	3.93	59.41	29.71	20.11
III=Grup 2A	5.28	63.16	28.57	17.58
IV=Grup 2B	9.21	31.99	17.41	7.27
V=Grup 3A	9.85	60.38	29.10	27.32
VI=Grup 3B	2.12	70.32	23.15	23.03
VII=Grup 4A	16.55	88.11	59.13	37.66
VIII=Grup 4B	15.67	72.50	36.29	21.34
IX=Grup 5 (Kontrol)	2.05	52.3	19.67	14.32

Grup 1: Retinopati Yok, Grup 2: Zemin Diabetik Retinopati, Grup 3: Preproliferatif Diabetik Retinopati, Grup 4: Proliferatif Diabetik Retinopati
A: Oral anti diabetik ilaç kullananlar B: İnsülin kullananlar
Gruplar arası anlamlılıklar (p): Grup VII-I: 0.021 Grup VII-II: 0.005, Grup VII-III: 0.003
Grup VII-IV: 0.000, Grup VII-VI: 0.000, Grup VII-VIII:0.037, Grup VII-IX:0.000

Tablo 2: Retinopati alt gruplarında serum Leptin düzeyleri.



Şekil 1: Gruplardaki serum leptin düzeylerinin grafik ile gösterimi. DRP: Diabetik Retinopati.

gösterilmiştir^{5-9,15}. Leptinin yeni kan damarlarının oluşumunu indüklediği, ayrıca fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir⁶. Leptinin fizyolojik plazma konsantrasyonunda VEGF'nin etkisine eşit etkiye sahip olduğu bulunmuştur⁶. VEGF'nin başlıca anjiogenetik faktör olduğu düşünülecek olursa endotelial büyüme faktörü olarak leptinin önemi ortaya çıkmaktadır. Leptinin iskemiye bağlı retinal neovaskülarizasyonda kritik role sahip olduğu bildirilmiştir¹⁰. Leptinin anjiogenetik etkisine endotelial VEGF'nin upregülasyonunun aracılık edebileceği düşünülmüştür. Yine leptinin antagonize edilmesinin diabetik retinopatinin tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sunabileceği iddia edilmiştir¹⁰. Leptin cerrahi olarak eksiz edilmiş koroid neovasküler membranlarda (KNM) immünohistokimyasal yöntemle tespit edilmiş ve

KNM'nin serum düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{11,12}. Bu çalışmalardan leptinin anjiogenez ve neovaskülarizasyonu indüklemeye etkilerine sahip olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Leptinin insanda insülin rezistansının patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. İnsülin rezistansına bağlı hiperinsülineminin artmış leptin düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{4,16,17}. Öte yandan serum leptin seviyesi NIDDM hastaları ile kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Ancak IDDM hastalarında serum açlık leptin düzeyi kontrol grubundan daha yüksek çıkmış ve bu insülin tedavisine bağlı yüksek insülin düzeyine bağlanmıştır¹⁶. Plazma leptin düzeyinde akut yükselmenin glikoz ile stimüle edilmiş insülin sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir¹⁷. Çalışmamızda insülin yada OAD ile tedavi şekline göre leptin düzeylerinin farklılık gösterip göstermediği öğrenilmeye çalışıldı. Proliferatif diabetik retinopati düzeyine sahip hastalar içinde OAD ilaç alanlarda leptin düzeyleri insülin kullananlara kıyasla daha yüksek saptandı. Bu bulgu insülin ile leptin düzeylerinin ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. İnsülin rezistansına cevap olarak artan leptin üretiminin düzeyi dışardan insülin alımı ile azalıyor olabilir^{1-4,16,17}.

Diabetik hastaların vitreus sıvısında ve serumlarında leptin düzeyi ölçülmüş, vitreus düzeyi serum düzeyini kısmen yansıtacağı için vitreus konsantrasyonunun serum konsantrasyonuna oranı hesaplanmış ve bu oran nonproliferatif diabetik retinopati grubuna kıyasla proliferatif diabetik retinopati grubunda yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur¹⁴. Vitreus leptin konsantrasyonu tip 2 diabette en yüksek, tip 1 diabette orta derece ve diabeti olmayanlarda en düşük seviyede saptanmıştır. Vitreus leptin seviyesi kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalarda serum leptin düzeyi, proliferasyonu olmayan hastalardan %70 daha yüksek olarak saptanmıştır¹⁴. Proliferatif retinopati olgularda 60 ng/ml'nin üstünde serum leptin düzeyleri ölçülmüştür. Vitreus ve serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, korelasyon eğrisi proliferatif retinopati grubunda kontrole kıyasla daha yüksek bulunurken bunun nedeninin bu hastalarda serumdan vitreusa daha fazla leptin geçmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kan göz bariyerinin bozulması bu geçişi artırmaktadır¹⁸. Öte yandan retinal hastalığın bir belirtisi olarak göz içinde de lokalize üretiliyor olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca proliferatif retinopati olgularda epiretinal fibrovasküler dokuda leptin ve leptin reseptörleri gösterilmiştir¹⁴. İnsan leptin gen ekspresyonunun hipoksi ile artıyor olması ve proliferatif retinopatilerde de retinal hipoksi oluşması gözde leptin üretimi için ayrı bir mekanizma olabilir^{19,20}.

Öte yandan yakın dönemde yayınlanmış olan bir çalışmada leptin düzeyi ile proliferatif diabetik retinopati arasında ilişki bulunamamıştır. Hem serum hem de vitreustan alınan örneklerdeki leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuşken fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır²¹. Zıt sonuçlar bildirirse de her iki çalışmada da serum ve vitreus konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır^{14,21}. Çalışmamızda da serum leptin düzeyinin yüksek bulunduğu proliferatif diabetik retinopati hastalarda vitreus leptin düzeyinin yüksek konsantrasyonda olması muhtemeldir. Bizim ça-

lışmamızda olduğu gibi leptinin sadece serum düzeylerini değerlendiren başka bir çalışmada proliferatif diabetik retinopati hastalarda retinopatisiz ve nonproliferatif diabetik retinopati hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur²². Aynı zamanda nonproliferatif diabetik retinopati hastalarda serum leptin düzeyi retinopatisiz gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir²². Yakın zamanda ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada proliferatif diabetik retinopati hastalarda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada proliferatif diabetik retinopati hastalardan makula ödemi olanlarda leptin düzeyi makula ödemi olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Makuler ödem gelişiminde leptinin etkisi, enflamatuar sitokin yapımı ve büyüme faktörleri üzerine olan indükleyici etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür²³. Çalışmamızda ise sadece proliferatif diabetik retinopati hastalarda serum leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca retinopati gruplarında insülin alanlarda leptin düzeyleri daha düşük saptanırken OAD alanlarla aradaki fark sadece proliferatif diabetik retinopati grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda retinopatisi olmayan veya non-proliferatif retinopati hastalardaki plazma leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemekle birlikte proliferatif diabetik retinopati hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunması, plazma leptin düzeyinin retinopati şiddetinin plazmadan izlenen bir parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Lokal olarak üretilsin yada sistemik dolaşımdan kaynaklanmış olsun göziçi leptin reseptörleri ve leptin gözdeki neovasküler durumlara direkt yada indirekt olarak aracılık diyor olabilir^{10,11,14}. Sonuçlarımız proliferatif diabetik retinopati ile leptin arasında ilişki saptayan çalışmalarını desteklerken aksine sonuç bildiren çalışma bulunması nedeniyle daha fazla sayıda çalışmanın bu konudaki bilgilerimizi artıracığını düşünüyoruz. Non-proliferatif diabetik retinopati gruplarında OAD kullanan hastalarda plazma leptin düzeyleri insülin kullanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek oranda bulunurken, proliferatif diabetik retinopati grubunda fark anlamlı idi.. Oral anti diabetik kullanımı veya insülin kullanımının leptin düzeyleri ile ilişkisinin daha açık ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Caro J, Sinha M, Kolaczynski J, et al.: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45:1455-1462.
2. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; 49:551-567.
3. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Beyer J. et al.: Elevated serum leptin concentration in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *Metabolism* 1999; 48:1290-1293.
4. Segal K, Landt M, Klein S.: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese man. *Diabetes* 1996; 45:987-991.
5. Park HY, Kwon HM, Lim HJ et al.: Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33:95-102.
6. Cao R, Brankenhielm E, Wahlestedt C, et al.: Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:6390-6395.

7. Boulomieu A, Drexler HCA, Lafontan M, et al.: Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83:1059-1066.
8. Umemoto Y, Tsuji K, Yang F, et al.: Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997;90:3438-3443.
9. Takahashi Y, Okimura Y, Mizuno I. et al.: Leptin induces mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 1997;272:12897-12900.
10. Suganami E, Takagi H, Ohashi H, et al.: Leptin Stimulates Ischemia-Induced Retinal Neovascularization Possible Role of Vascular Endothelial Growth Factor Expressed in Retinal Endothelial Cells. *Diabetes* 2004;53:2443-2448.
11. Cui JZ, Hornan D, Potter MJ.: The Role of Leptin in Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;132:792-794.
12. Evreklioglu C, Doganay S, Er H, et al.: Serum leptin concentrations are decreased and correlated with disease severity in age-related macular degeneration: a preliminary study. *Eye* 2003; 17:350-355.
13. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes and Its Complications* 2001;15: 57-62.
14. Gariano RF, Nath AK, D'Amico DJ, et al.: Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:3576-3581.
15. Cohen B, Barkan D, Levy Y, et al.: Leptin induces angiopoietin-2 expression in adipose tissues. *J Biol Chem* 2001; 276:7697-7700.
16. Tuominen JA, Ebeling P, Stenman UH et al.: Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 1997;82:381-382.
17. Cases JA, Gabriely I, Ma XH et al.: Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. *Diabetes* 2001;50:348-352.
18. Little BC, Ambrose VM.: Blood-aqueous barrier breakdown associated with rhegmatogenous retinal detachment. *Eye.* 1991;5:56-62.
19. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, et al.: Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3225-3229.
20. Pournaras CJ.: Retinal oxygen distribution: its role in the pathophysiology of vasoproliferative microangiopathies. *Retina.* 1995;15:332-347.
21. Hernández C, Lecube A, Castellanos JM, et al.: Intravitreal leptin concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24:30-35.
22. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, ve ark.: Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 2000; 23:371-376.
23. Turgut B, Demir T, Yıldırım S, et al.: Diyabetik makuler ödemde serum leptin düzeyleri. *T Klin Offalmol* 2004;13:165-169.