

## Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi

*The levels of the leptin and adiponectin according to body mass index and their relationship with oxidative parameters*

Nihat Söylemez, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Ali Yıldız, Onur Akpınar<sup>1</sup>

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa,

<sup>1</sup>Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Obezite ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve sıklığı hızla artmaktadır. Son çalışmalar obezitede ve obezite ile ilişkili komplikasyonlarda leptin ve adiponektinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte etki mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada leptin ve adiponektin düzeylerinin vücut kütle indeksi (VKİ) ve oksidatif parametreler ile olan ilişkisi araştırıldı.

**Yöntemler:** Enine-kesitli gözlemsel çalışmaya sağlıklı bireyler arasında VKİ ölçütlerine göre VKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olan (n=29, Grup 1), VKİ = 25–30 kg/m<sup>2</sup> arası (n=29, Grup 2) ve VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> (n=29, Grup 3) olmak üzere toplam 87 olgu çalışmaya alındı. Leptin ve adiponektin düzeyleri, total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan seviye (TOS) düzeylerine bakıldı. TAK ve TOS değerleri kullanılarak oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. İstatistiksel analiz Ki-kare, Mann-Whitney U, tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis, Pearson korelasyon ve çoklu regresyon analiz testleri ile yapıldı.

**Bulgular:** Yaş ve cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdi. TAK düzeyi grup 1’de en küçük iken grup 3’de en yüksekti. TOS ise grup 1’de grup 2 ve 3’e göre daha yüksek (p <0.05), OSİ grup 2 ve 3’de benzer (p=0.059), grup 1’de diğerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklıydı (p<0.05). Leptin düzeylerinde grup 1’den grup 3’e doğru anlamlı azalma, adiponektinde ise artma izlenmekteydi. Leptin düzeyleri TOS ( $\beta=-1.123$ , %95 güven aralığı (GA)=-12.734-0.255, p=0.040), OSİ ( $\beta=1.689$ , %95 GA=1.105-12.481, p=0.018) ve bel çevresi ( $\beta=-0.592$ , %95 GA= -0.630-0.134, p=0.003) ile diğer parametrelerden bağımsız olarak ilişki gösterirken, adiponektin düzeyleri herhangi bir parametre ile anlamlı ilişki göstermemekteydi.

**Sonuç:** Sağlıklı kişilerde VKİ artış ile birlikte leptin artmakta, adiponektin ise azalmaktadır. Meydana gelen bu değişikliklerden TOS ve OSİ’nin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 391-6*)

**Anahtar kelimeler:** Adiponektin, antioksidan kapasite, leptin, obezite, oksidatif stres indeksi

### ABSTRACT

**Objective:** Obesity is an important risk factor of atherosclerosis and its prevalence in humans is increasing. Recent studies suggest that the leptin and adiponectin play important roles in obesity, and they are associated with complications of obesity. However, the mechanism of effects has not been outstandingly established. In this study, we studied leptin and adiponectin levels according to body mass index (BMI) and their relationship with oxidative parameters.

**Methods:** A total of 87 healthy individuals with BMI >35 kg/m<sup>2</sup> (n=29, Group 1), BMI=25-35 kg/m<sup>2</sup> (n=29, Group 2) and BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (n=29, Group 3) were included in the cross-sectional observational study. Leptin, adiponectin levels, total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) were measured. Oxidative stress index (OSI) was calculated using TAC and TOS values. Statistical analyses were performed using Chi-Square, Mann-Whitney U, one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, Pearson correlation and multiple regression analyses tests.

**Results:** Age and gender ratio were similar in the groups. The TAC level was the lowest in group 3 and the highest in group 1. The TOS level was higher in groups 2 and 3 than in group 1 (p <0.05 for both). OSI levels were similar in groups 2 and 3, and it was significantly different from the group 1 (p<0.05). The trend for leptin levels was decreasing and for adiponectin levels was increasing from group 1 to group 3. Except for other parameters, levels of leptin were independently related to the TOS ( $\beta=-1.123$ , 95% CI=-12.734-0.255, p=0.040), OSI ( $\beta=1.689$ , 95% CI=1.105-12.481, p=0.018) and waist circumference ( $\beta=-0.592$ , 95% CI= -0.630-0.134, p=0.003). Adiponectin had no significant relation with these parameters.

**Conclusion:** Findings of the present study reveal that leptin decreased and adiponectin increased with BMI in healthy people. These data support that these changes may be responsible in the increased TOS and OSI levels. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 391-6*)

**Key words:** Adiponectin, antioxidant capacity, leptin, obesity, oxidative stress index

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Recep Demirbağ, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: + 90 414 314 11 70 Faks: +90 414 315 11 81 E-posta: rdemirbag@yahoo.com

**Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2009

© Telif Hakkı 2010 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2010 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.134

## Giriş

Koroner arter hastalıkları etiolojisinde obezite önemli rol oynamaktadır (1). Obezite de yağ dokusu artmakta ve bu artış miktarıyla orantılı şekilde leptin ve adiponektin gibi hormonlar salgılanmaktadır (2). Leptin hormonunun ateroskleroz ve hipertansiyonda bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (3, 4). Adiponektinin ise metabolik sendrom ve KAH'nda düşük olduğu gösterilmiştir (5, 6). Adiponektin antiaterojenik ve anti-inflamatuvar etkileriyle kardiyovasküler sistem hastalıkları ve komplikasyonlarını engelleyebileceği belirtilmektedir (7-9).

Vücutta meydana gelen radikallerin oksidatif etkileri antioksidan sistem tarafından engellenmektedir. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese neden olmaktadır (10). Oksidatif stres sonucunda protein, lipid, nükleik asit ve enzimlerin yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır (11). Yapılan çalışmalarda obez olgularda DNA hasarının arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı bilinmektedir (12, 13). Obezite gen ürünü olan leptinin oksidatif parametreler ile olan etkisi üzerine farklı görüşler ileri sürülmektedir. Bu etkileri arasında paraoksonaz aktivitesini azalttığı (14), reaktif oksijen radikallerini arttırdığı (15) ve inflamatuvar sitokinleri aktive ettiği sayılmaktadır (16). Total oksidatif seviye (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAK) üzerine leptin ve adiponektinin etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada sağlıklı normal, fazla kilolu ve obezlerde leptin ve adiponektin düzeyleri ve bunların TAK, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSI) ile olan ilişkisi araştırıldı.

## Yöntemler

### Hastalar

Enine-kesitli gözlemsel olarak yapılan çalışmaya Mart 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran olgular arasında seçilen 87 birey alındı. Vücut kütle indeksine (VKİ) göre 19-25 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar normal kilolu (grup 1, n=29), 25-30 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar fazla kilolu (grup 2, n=29) ve 30 kg/m<sup>2</sup> üzeri olanlar obez (grup 3, n=29) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bütün bireylerin boy, kilo ve bel çevresi standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. Vücut kütle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edildi (kg/m<sup>2</sup>). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Kan basıncı sağ koldan sfigomanometre ile ölçüldü. Korotkoff'un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi diastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kalp yetersizliği, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca alkol ve sigara kullananlar, tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalık, kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar ile çalışmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı.

### Biyokimyasal tetkikleri

Açlık venöz kanda glikoz, lipid profilleri, üre, kreatinin, ürik asit, albümin, C-reaktif protein ve tam kan sayımı otomatik analiz cihazıyla (Aeroset, Abbott, Abbott Park, Illinois, USA) ölçüldü. Leptin, adiponektin, TAK ve TOS için heparinli tüplere kan alındı. Alınan kanlar Hettich (Hettich Lab Technology, Tuttlingen, Germany) marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek plazmalara ayrıldı. Ayrılan numuneler -80°C'de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı.

### Leptin ve adiponektin tetkikleri

Serum leptin düzeyleri ticari, Enzim immünoassay (DRG Leptin Elisa, DRG Instruments GmbH, Germany) kiti ile ölçüldü. Çalışma içi varyasyon katsayıları (intra-assay CV) düşük düzey için %5.95, yüksek düzey için %6.91, çalışmalar arası varyasyon katsayısı (inter assay CV) düşük düzey için %8.66, yüksek düzey için %11.55 idi. Adiponektin düzeyi serum örneklerinde "sandwich" ELISA yöntemi ile ölçüldü. "Human Adiponectin Sandwich ELISA Kit (CHEMICON, U.S.A)" ile 2002 model çalışarak, µg/dL cinsinden ölçülerek kaydedildi.

### Oksidatif parametrelerin ölçülmesi

Fe<sup>2+</sup>-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyonunda hidroksit (OH) radikali ortaya çıkmaktadır. Bu radikalin düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü reaksiyon ile meydana getirdiği renk değişikliği ölçülerek TAK değerlendirildi. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edildi. Birimi Trolox equivalent/L (17). Örnekte bulunan oksidanlar ferroz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ferrik iyonlar asidik ortamda "xylenol orange" ile oluşturduğu rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle de TOS hesaplandı. Birim µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv. / L (18). Total oksidan seviyenin total antioksidan kapasiteye bölünmesiyle de OSI değeri elde edildi (19).

### İstatistiksel analiz

Tüm analizler SPSS 13.0 paketi (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama standart sapma veya oran olarak ifade edildi. Veriler arasında eşit dağılım olup olmadığı tek-örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Eşit dağılım gösterenlerin gruplar arası karşılaştırılması Bonferroni posthoc test ile birlikte tek yönlü ANOVA testi, eşit dağılım göstermeyen sistolik ve diastolik kan basıncı, albümin, C-reaktif protein ve leptin değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi sonucunda p<0.05 olan parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile incelendi. Leptin ve adiponektin düzeylerinin ile diğer parametrelerle olan ilişkisi Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Pearson korelasyon testinde leptin ve adiponektin ile anlamlı ilişki tespit edilen değişkenler çoklu regresyon analizine dahil edildi. Tüm testler için "p" değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Her iki gruba ait genel klinik, antropometrik ve biyokimyasal bilgiler Tablo 1’de gösterilmiştir. Cinsiyet, yaş, boy, trigliserit, üre, kreatinin, ürik asit ve albümin değerleri her üç grupta benzerdi (hepsi için  $p>0.05$ ). Gruplar arasında kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol ve C-reaktif protein seviyeleri anlamlı düzeylerde farklılık göstermekteydi (hepsi için  $p<0.05$ ). VKİ yüksek olan grup 1’de ( $>30$  kg/m<sup>2</sup>) diğer gruplara göre HDL-kolesterol düşüklüğü dışında sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol ve C-reaktif protein düzeyleri daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ).

**Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları**

Değişkenler	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	Grup 3 (n=29)	F/X <sup>2</sup>	*p
Erkek, %	62	62	62	0.000	1.000
Yaş, yıl	36±9	34±8	32±10	0.865	0.425
Boy, cm	167±9	169±10	170±8	1.320	0.273
Kilo, kg	100±12**	80±9**	65±8	86.327	<0.001
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	36±3**	27±1**	22±2**	275.448	<0.001
Bel çevresi, cm	109±9**	95±6**	83±8**	82.255	<0.001
Sistolik KB, mmHg	120 (45) <sup>α</sup>	120 (40)	110 (40)	7.916	0.019
Diyastolik KB, mmHg	80 (25) <sup>α</sup>	80 (21) <sup>¶</sup>	75 (10)	6.693	0.035
Açlık kan şekeri, mg/dL	91±8 <sup>§</sup>	88±8	85±6	3.526	0.034
Total kolesterol, mg/dL	184±33 <sup>β</sup>	169±29	161±29	4.368	0.016
LDL-kolesterol, mg/dL	115±30	102±28	86±33 <sup>ββ</sup>	7.969	0.001
HDL-kolesterol, mg/dL	38±9	39±9	44±10 <sup>‡</sup>	3.561	0.033
Trigliserit, mg/dL	149±55	132±62	123±45	1.661	0.196
Üre, mg/dL	27±7	28±6	30±9	0.917	0.404
Kreatinin, mg/dL	0.87±0.15	0.84±0.13	0.80±0.12	1.564	0.215
Ürik asit, mg/dL	5.4±1.3	4.8±0.9	4.2±1.1 <sup>#</sup>	7.689	0.001
Albümin, mg/dL	4.7 (1.4)	4.7 (1.5)	4.7 (1.2)	0.177	0.915
C-reaktif protein, µg/dL	0.48±0.24 <sup>¶¶</sup>	0.31±0.26	0.21±0.22	8.137	0.001

Veriler ortalama± standart sapma, medyan (aralık) ve yüzde olarak sunuldu  
\*Ki-kare, tek-yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis testleri  
Albümin, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri median ve range, cinsiyet dağılımı yüzde değerleri ortalama olarak belirtildi.  
Mann-Whitney U testi:  
<sup>α</sup>Sistolik kan basıncı Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.05$  ve Diyastolik kan basıncı Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.031$ , <sup>¶</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.020$   
posthoc Bonferroni testi:  
<sup>\*\*</sup>Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$ , Grup 2 ile 3 arasında  $p<0.001$  ve Grup 1 ile 2 arasında  $p<0.001$   
<sup>§</sup>Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.010$   
<sup>β</sup>Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.005$   
<sup>ββ</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.026$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$   
<sup>‡</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.033$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.017$   
<sup>#</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.037$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$   
<sup>¶¶</sup>Grup 1 ile 2 arasında  $p=0.015$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$   
HDL - yüksek dansiteli lipoprotein, KB - kan basıncı, LDL - düşük dansiteli lipoprotein, VKİ - vücut kitle indeksi

**Tablo 2. Oksidatif parametreler, leptin ve adiponektin düzeyleri**

Değişkenler	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	Grup 3 (n=29)	F/X <sup>2</sup>	*p
TAK, Trolox equivalent/L	0.88±0.11**	0.93±0.10***	0.99±0.12	7.516	0.001
TOS, µmol H2O2 Eqv/L	9.58±1.57 <sup>α</sup>	8.87±1.14	8.43±1.50	4.808	0.011
OSI, Arbitrary Unit	11.03±2.03 <sup>¶</sup>	9.65±1.64 <sup>§</sup>	8.67±2.14	10.711	<0.001
Leptin, µg/dL	10.79 (33.70) <sup>β</sup>	4.88 (21.37) <sup>ββ</sup>	2.56 (12.30)	32.429	<0.001
Adiponektin, µg/dL	53.95±8.81 <sup>‡</sup>	61.45±10.60	62.83±13.76	5.233	0.007

Veriler ortalama± standart sapma, medyan (aralık) ve yüzde olarak sunuldu  
\*Tek-yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis testleri  
posthoc Bonferroni testi:  
<sup>\*\*</sup>Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$   
<sup>\*\*\*</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.041$   
<sup>α</sup>Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.003$   
<sup>¶</sup>Grup 1 ile 2 arasında  $p=0.009$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$   
<sup>§</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.037$   
<sup>‡</sup>Grup 1 ile 2 arasında  $p=0.013$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p=0.003$   
Mann-Whitney U testi:  
<sup>β</sup>Grup 1 ile 2 arasında  $p=0.001$  ve Grup 1 ile 3 arasında  $p<0.001$   
<sup>ββ</sup>Grup 2 ile 3 arasında  $p=0.010$   
OSI - oksidatif stres indeksi, TAK - total antioksidan kapasite, TOS - total oksidan seviye

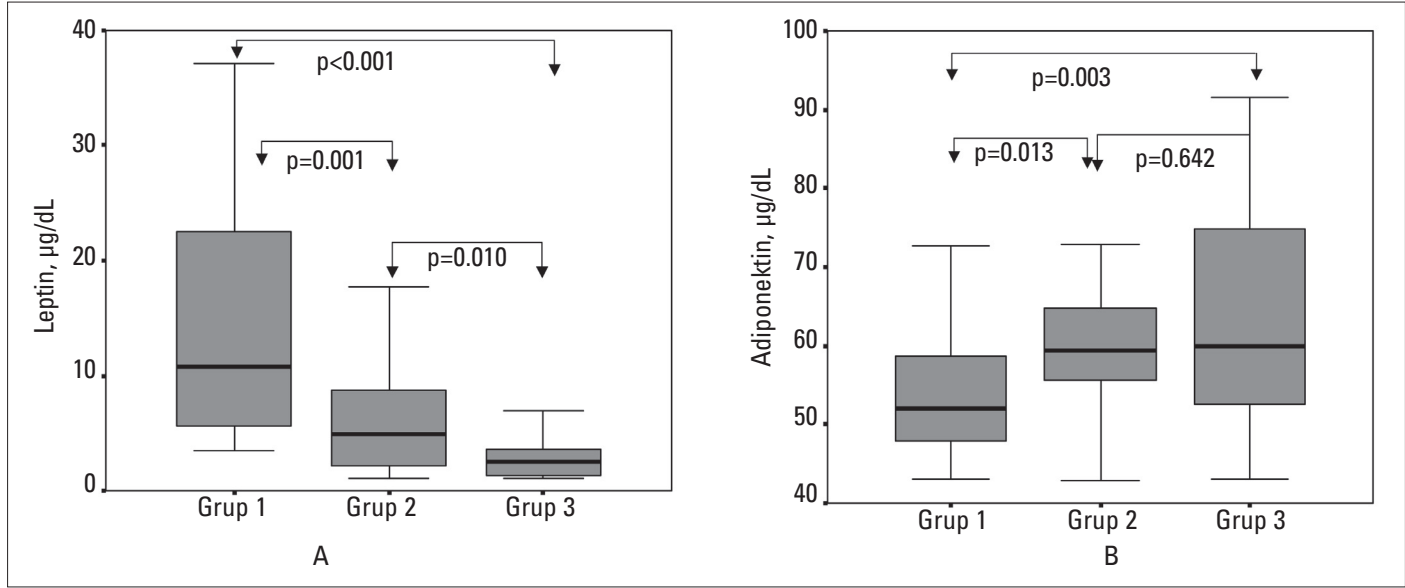
Tüm olgulara ait oksidatif parametreler leptin ve adiponektin durumları Tablo 2’de özetlenmiştir. TAK düzeyi Grup 1’de en küçük iken Grup 3’de en yüksek, Grup 2 ve 3 arasında benzerdi. Oksidan seviyeyi gösteren TOS ise Grup 1’de Grup 3 göre daha yüksek ( $p<0.05$ ), Grup 1 ve 2 ile Grup 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık yoktu (sırası ile  $p=0.059$  ve  $p=0.251$ ). OSI Grup 2 ve 3 ( $p=0.059$ ) dışında diğerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlıydı (ikisi için  $p<0.05$ ). Her iki cinsiyet arasında leptin düzeyleri erkeklerde kadınlara (sırası ile 8.60±8.8 ve 7.49±8.1 µg/dL) göre daha yüksek ancak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.314$ ). Adiponektin düzeyleri de benzerdi ( $p=0.551$ ).

Leptin düzeyleri Grup 1’den Grup 3’e doğru azalan bir seyir göstermekteydi (Şekil 1-A). En yüksek seviye gösteren 1. grupta 2. ve 3. gruplarına göre anlamlı derecede farklılık izlenmekteydi (sırası ile  $p=0.001$  ve  $p<0.001$ ). Grup 2 ve 3 arasında da belirgin farklılık tespit edildi ( $p=0.01$ ). Adiponektin ise Grup 1’de Grup 2 ( $p=0.013$ ) ve Grup 3’e göre daha düşük ( $p=0.003$ ), Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.642$ ) (Şekil 1-B).

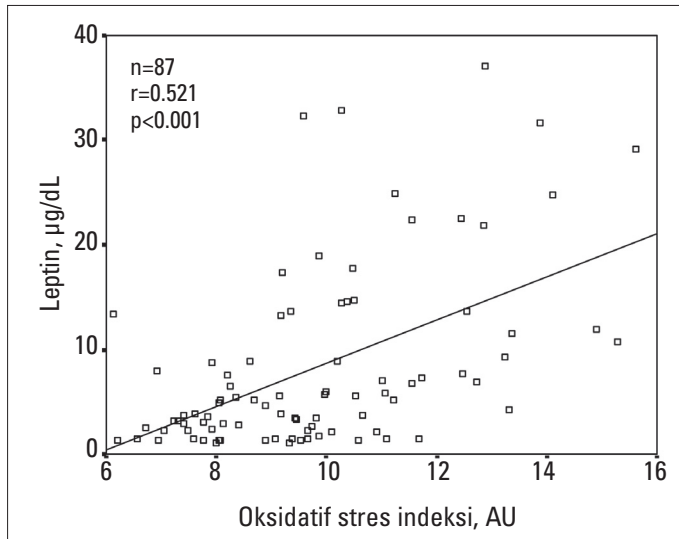
İkili ve çoklu regresyon analizlerinde leptin ve adiponektin ile anlamlı ilişki gösteren klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 3’de yer almaktadır. Leptin ile TOS ve OSI arasında pozitif (Şekil 2), TAK ile negatif korelasyon izlenmekteydi. Ayrıca leptin ile boy, kilo, VKİ ve bel çevresiyle de anlamlı ilişki göstermekteydi. Çoklu regresyon analizinde ise bel çevresi ( $\beta=-0.592$ , %95GA= (-0.631)-(-0.134),  $p=0.003$ ), TOS ( $\beta=-1.123$ , %95GA= (-12.734)-(-0.255),  $p=0.040$ ) ve OSI ( $\beta=1.689$ , %95GA=(1.105)-(-12.481),  $p=0.018$ ) diğerlerinden bağımsız olarak leptin düzeyleri ile ilişkili bulundu. İkili analizde kilo, VKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri ve ürik asit adiponektin düzeyleri ile ilişkili iken, çoklu analizde anlamlı ilişki saptanmadı.

## Tartışma

Bu çalışmada: 1) VKİ artış ile birlikte leptin düzeyleri atmakta, adiponektin düzeyleri ise azalmaktadır. 2) Leptin değerleri



Şekil 1. Leptin (A) ve adiponektin (B) değerlerinin bar grafik olarak gösterilmesi



Şekil 2. Leptin seviyeleri ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki

VKİ'den bağımsız olarak TOS ve OSI ile pozitif ilişki göstermektedir. 3) Adiponektin düzeyleri ile oksidatif parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Mevcut veriler obez kişilerde artan yağ dokusunda leptin salınımı yağ kütlesi arttıkça belirgin şekilde arttığını göstermektedir (5). Yapılan diğer bir çalışmada ise vücut ağırlığındaki azalma ile birlikte leptin düzeylerinin de azaldığı bildirilmektedir (20). Bu çalışmada da benzer şekilde VKİ yüksek olan grupta leptin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Adiponektin düzeylerinin ise vücut yağ oranı, bel-kalça oranı ve abdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (21). Obez ve diyabetik hastalarda adiponektin reseptörlerinden 1 ve 2'nin ortaya çıkması azalmaktadır (22). Bazı verilerde ise adiponektin düzeylerinin obez olan ve olmayanlar arasında benzer olduğu

saptanmıştır (23, 24). Çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri VKİ artışıyla orantılı bir tarzda azalma göstermesi obezite ile adiponektin arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir.

Obezite ve insülin direnci ile oksidatif stres parametreleri arasında pozitif ilişkinin olduğu bilinmektedir (25). Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada en fazla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretiminin yağ dokusunda olduğu ve oksidatif stresten esas sorumlu olduğu gösterilmiştir (26). Farklı bir çalışmada ise, normal ve obez bireylerde leptin düzeyleri C-reaktif protein ve serum amiloid A proteini gibi akut faz reaktanları ile ilişkisi saptanmıştır (27). Leptin reseptörleri yapı ve fonksiyon açısından interlökin-6 gibi sitokin reseptörlerine benzemektedir ve inflamasyonda rol oynamaktadırlar (28). Endotelial hücrelerin leptin ile uyarılması hücre içinde  $H_2O_2$  ve HO gibi reaktif oksijen türlerinin aşırı birikimine ve metalloproteinaz-1 ekspresyonunda artışa neden olmaktadır (29). Bu artışta leptin aracılı tirozin kinaz reseptörleri de rol oynamaktadır (30). Leptinin bu etkilerini önlemede N-asetilsistein'in etkin olduğu gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da, VKİ artışı ile birlikte, TAK azalmakta, TOS ve OSI değerleri ise artmaktadır. Leptin düzeylerinin TAK ile negatif, TOS ve OSI ile pozitif korelasyonu leptinin oksidatif stresi arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Bu veriler obezitesi bulunan bireylerde artan oksidatif stresin alta yatan belirleyicilerinden olan kilo, bel çevresi ve VKİ'ne ek olarak yüksek leptin düzeylerinin eklenebileceğini öngörmektedir.

Adiponektin düzeyleri oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri ile ters korelasyonu gösterilmiştir (26, 32). Koroner arter hastalığı ve diyabeti olan olgularda adiponektin düzeyleri okside LDL-kolesterolü ile ilişkili ve arteriyel duvarda oksidatif stresi azaltmaktadır (33). Ayrıca mitokondriyal reaktif oksijen reaktanları aracılığı ile de adiponektinin oksidatif stresi üzerinde etki edebileceği belirtilmektedir (34). Dışarıdan adiponektin verilmesi endotelial reaktif oksijen radikallerini azalttığı gösterilmiştir (35). Bu çalışmada ise adiponektin seviyeleri ile TAK ve TOS arasında

**Tablo 3. Leptin ve adiponektin değerlerinin ilişkili olduğu parametreler**

	Pearson korelasyon katsayısı	p	β regresyon katsayısı	Çok değişkenli analiz %95 güven aralığı		p
				Alt sınır	Üst sınır	
<b>Leptin</b>						
TAK	-0.409	<0.001	107.655	0.709	-7.367	0.088
TOS	0.347	0.001	-0.255	-1.123	-12.734	0.040
OSİ	0.521	<0.001	12.481	1.689	1.105	0.018
Boy	-0.299	0.005	0.891	0.070	-0.766	0.878
Kilo	-0.355	0.001	0.698	-0.271	-0.960	0.747
VKİ	0.530	0.001	4.044	1.181	-0.699	0.160
Bel çevresi	0.340	0.001	0.134	-0.592	-0.631	0.003
<b>Adiponektin</b>						
Kilo	-0.266	0.013	0.479	0.242	-0.156	0.349
VKİ	-0.323	0.002	0.301	-0.393	-1.828	0.167
Bel çevresi	-0.305	0.004	0.409	-0.015	-0.442	0.954
Kan şekeri	-0.276	0.010	0.002	-0.210	-0.618	0.053
Ürik asit	0.219	0.041	0.094	-0.166	-0.414	0.233
OSİ- oksidatif stres indeksi, TAK - total antioksidan kapasite, TOS - total oksidan seviye, VKİ- vücut kitle indeksi						

bir ilişki olmadığı izlenmiştir. Bunda hasta sayısının azlığı, uygulamanın beslenme alışkanlıkları gibi nedenler etkili olabilir.

#### Çalışma kısıtlamaları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlamaları: 1. Hasta sayısının azlığı, 2. İnsülin direncinin değerlendirilememesi ve CRP dışında diğer inflamatuvar parametrelere bakılmaması, 3. Olguların diyet ve egzersiz değerlendirmelerinin yeterince yapılamamasıdır.

#### Sonuç

Plazma leptin düzeyleri TAK, TOS ve OSİ değerleri ile ilişki gösterirken, adiponektin düzeyleri ile bu ilişki göstermemektedir. Bu bulgular leptinin TOS ve OSİ üzerinde oksidatif stresi artırabileceğini düşündürmektedir. Bu konunun açıklığa kavuşması için daha geniş katılımlı çalışmalar gerekmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

#### Kaynaklar

- Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60: S1-14.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-33.
- Ren J. Leptin and hyperleptinemia from friend to foe cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181: 1-10.
- Kartal O, Inal V, Baysan O, Sağlam K. Relationship between serum leptin levels and left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 342-6.
- Bilgili S, Çelebiler AC, Doğan A, Karaca B. Inverse relationship between adiponektin and plasminogen activator inhibitor-1 in metabolic syndrome patients. *Endocr Regul* 2008; 42: 63-8.
- Göksoy H, Dursunoğlu D, Öztürk M, Rota S. The association between serum adiponektin levels and the severity of coronary artery lesions on the angiogram. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 241-5.
- Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Health related quality of life and obesity. *Obes Rev* 2001; 2: 219-29.
- Rohner-Jeanrenaud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-center hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 517-34.
- Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-407.
- Cros CE, Halliwell B, Borish E, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45.
- McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-7.
- Demirbağ R, Yılmaz R, Gür M, Çelik H, Güzel S, Selek S, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1187-93.
- Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H904-11.
- Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21-9.
- Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001; 276: 96-100.
- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-85.

18. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.
19. Demirbağ R, Yılmaz R, Erel O, Gültekin U, Aşçı D, Elbasan Z. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2005; 21: 851-5.
20. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
21. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-85.
22. Uchida-Kitajima S, Yamauchi T, Takashina Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, et al. 5-Hydroxytryptamine 2A receptor signaling cascade modulates adiponectin and plasminogen activator inhibitor 1 expression in adipose tissue. *FEBS Lett* 2008; 582: 3037-44.
23. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
24. Stringer DM, Sellers EA, Burr LL, Taylor CG. Altered plasma adipokines and markers of oxidative stress suggest increased risk of cardiovascular disease in First Nation youth with obesity or type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 269-77.
25. Amiri F. Metabolic syndrome, insulin resistance and oxidative stress: adding insights to improve cardiovascular prevention. *J Hypertens* 2009; 27: 1352-4.
26. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
27. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2181-5.
28. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and haematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.
29. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227-34.
30. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG Jr. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 2008; 94: 637-42.
31. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Wójcicka G, Lowicka E, Wojtak A. Renal antioxidant enzymes and glutathione redox status in leptin-induced hypertension. *Mol Cell Biochem* 2008; 319: 163-74.
32. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415-23.
33. Lautamäki R, Rönnemaa T, Huupponen R, Lehtimäki T, Izzo P, Airaksinen KE, et al. Low serum adiponectin is associated with high circulating oxidized low-density lipoprotein in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism* 2007; 56: 881-6.
34. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 27-35.
35. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55: 1840-6.