

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİLİ VE HİPOTİROİDİLİ  
HASTALARIN TEDAVİ İLE ÖTİROİD HALE  
GETİRİLMELERİNİN SERUM LEPTİN  
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

86806

DR. MEHMET ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

T 86806

DOÇ. DR. GÜLDAL KIRKALI

TEZ YÖNETİCİSİ

İNCİRALTI-İZMİR  
1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Halil Berktaş'a\*,

Bu tez çalışması, 1978 yılındaki *Logik der Forschung*' na dair uygulamalı derslerinize bir teşekkür olarak Siz'e adanmıştır. Saygılarımla

..... bir akılcı, ..... bütün otorite iddialarını reddeder, .....eğer zekası başkalarınınkinden üstün ise .....bu ancak .....başkalarının hatalarından ve eleştirilerinden yararlanmasını bildiği için böyledir ve bu türlü bir yararlanma, ancak başkalarını ve onların eleştirilerini ciddiye alırsa mümkündür.

Karl Raimund Popper  
*Open Society and It's Enemies,*

Benim karakterim, hayranlığa az yatkındır, ve denemediğim bir şeye özenmeyi reddetmişimdir.

Edward Gibbon, *Memories*

Shatter the trinity, proclaim unity. ....  
- Deusism, deism, theism, Ki(d)t suggested in diffidence.

Anthony Burgess, *A Dead Man in Deptford*

Genius is twenty per cent inspiration and eighty per cent perspiration.  
Umberto Eco, *Postille*

\*Sabancı Üniversitesi öğretim üyesi, *iktisatçı ve tarihçi.*

## TEŞEKKÜR

Nisan 1995’de, danışman öğretim üyeliğimi üstlendiğinden bu yana, uzmanlık eğitimime manevi ve maddi, yoğun katkıları için Doç. Dr. Güldal Kırkalı’ya,

Tez çalışmamızın, tasarımından uygulamasına, her aşamasındaki yakın yardım ve destekleri ve ayrıca sorumluluğunu üstlendiği hastalarının, tıbbi bilgilerini kullanmamıza izin verdiği için, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi, Prof. Dr. Sevinç Biberoglu’na,

İki yıla yakın süren teorik, fiili ve fiziki yardım ve katkıları için, aynı Bilim Dalı’ndan Uz. Dr. Abdurrahman Çömlekçi ve Uz. Dr. Zeliha Hekimsoy’a,

Bana, istatistik kavratılmadaki sonsuz çabaları ve yardımları için, Ege Üniversitesi Bilgisayar Uygulama ve Araştırma Merkezi Uzmanı Timur Köse’ye,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Banu Önvural ve Klinik Biyokimya Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meral Fadiloğlu, başta olmak üzere tıpta uzmanlık eğitimime katkısı bulunan ve emeği geçen; öğretim üyeleri ile her görev ve konumdaki çalışma arkadaşlarımla, tümüne ayrı ayrı, teşekkür ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi kütüphanesi görevlileri; Nur, Mine, Zülal, Aysel ve Sevim Hanımlar ile Yavuz, Abdullah, Yalçın, Yıldırım ve Mehmet Beylerin her daim güleryüzleri, yardımseverlik ve destekleri, tek kelimeyle insanîyetleri olmasaydı bu tez çok yavan kalırdı.

Sevgili eşim, Öğr. Gör. Uz. Dr. Sezer Çalışkan’ın ise bu teze, teşekkürle geçiştirilemeyecek kadar çok katkısı vardır.

Dr. Mehmet Çalışkan

## KISALTMALAR

AIR	:akut insülin cevabı
AR	:adrenerjik reseptör
BAT	:kahverengi yağ dokusu
BMR	:bazal metabolizma hızı
FSH	:folikül uyarıcı hormon
GH	:büyüme hormonu
hCG	:insan korionik gonadotropini
IGF-1	:insülin benzeri büyüme faktörü-1
LEPR = OBR	:leptin reseptörü
LH	:luteinizan hormon
MSS	:merkezi sinir sistemi
NPY	:nöropeptid Y
OBR = LEPR	:leptin reseptörü
OMIM	:Online Mendelian Inheritance of Man
PPAR	:peroxisome proliferator activated receptor
REE	:istirahat enerji harcaması
RMR	:istirahat metabolizma hızı
SMR	:standart metabolik hız
T <sub>3</sub>	:triiodotironin
T <sub>4</sub>	:tiroksin
TBG	:tiroksin bağlayıcı globulin
TNF $\alpha$	:tumor necrosis factor $\alpha$
TR	:tiroid hormon reseptörü
TRAPs	:tiroid reseptör aksesuar proteinleri
TRE	:tiroid hormona cevapçı elementler
TRH	:tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	:tiroid stimulan hormon
TSH-R	:tiroid stimulan hormon reseptörü
TTR	:transthyretin
UCP	:uncoupling protein
VKİ = BMI	:vücut kütle indeksi = body mass index
WAT	:beyaz yağ dokusu
YVK	:yağsız vücut kütlesi

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİ	3
II.1. TİROİD BEZİ	3
II.1.1. TİROİD BEZİ YAPI VE FONKSİYONU	3
II.1.2. TİROİD HORMON EKONOMİSİ	5
II.1.2.1. HORMON SENTEZ VE SEKRESYONU	6
II.1.2.2. HORMON TRANSPORTU	8
II.1.2.3. HORMON METABOLİZMASI	8
II.1.3. TİROİD HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMALARI	8
II.1.4. TİROİD HORMONLARININ SİSTEMİK VE DOKULARA ETKİLERİ	11
II.2. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI	13
II.2.1. HİPERTİROİDİZM (TİROTOKSİKOZ)	13
II.2.2. HİPOTİROİDİZM (MİKSÖDEM)	14
II.3. VÜCUT BİLEŞİMİ (BODY COMPOSITION)	14
II.3.1. HİPERTİROİDİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER	15
II.3.2. HİPOTİROİDİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER	17
II.4. LEPTİN	20
II.4.1. TARİHÇE, GENOMİK TEMEL VE MUTASYONLAR	20
II.4.2. LEPTİN RESEPTÖRÜ	26
II.4.3. LEPTİN DÜZEYLERİ: PULSATİL, SİRKADİAN VE ULTRADİAN KARAKTER	30
II.4.4. ETKİLEŞİMLERİ	33
II.4.5. KAN BEYİN BARIYERİ	38
II.4.6. CİNSİYET FARKI	39
II.4.7. PLASENTAL LEPTİN SALINIMI	40
II.4.8. EVRİMSEL İKİLİ ROL	41
II.4.9. İMMUN ETKİLER	41
II.5. VÜCUT AĞIRLIK VE KOMPOZİSYONUNA TİROİD HORMONLARI VE LEPTİNİN ETKİLERİ	41
III. MATERYAL VE METOD	43

III.1. ÇALIŞMANIN TARİHÇESİ	43
III.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI	43
III.2.1. ÇALIŞMAYA KATILMA KRİTERLERİ	43
III.2.2. ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ	44
III.2.3. TANI VE İZLEM SÜRECİ	44
III.2.4. ÇALIŞMA OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ	44
III.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	48
IV. SONUÇLAR	49
IV.1. VERİLERİN DAĞILIMI VE SONUÇLAR	49
IV.2. VARYANS ANALİZİ SONUÇLARI	56
IV.3. REGRESYON ANALİZLERİ SONUÇLARI	80
IV.4. KOVARYANS ANALİZLERİ SONUÇLARI	82
IV.4.1. TEDAVİ ÖNCESİ	82
IV.4.2. TEDAVİ SONRASI	83
V. TARTIŞMA	84
VI. ÖZET	96
VII. KAYNAKLAR	97

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan metabolizması hakkındaki bilgi birikimimizin artması, vücut ağırlığının belli aralık dışına çıkmasının, yaşamımız için bir tehlike oluşturduğunu göstermiştir (1-4). Günümüzde, yüksek kalori içerikli birçok besin maddesi yaygın olarak tüketilmeye başlanmış ve Amerikan yaşam tarz ve alışkanlıkları geniş insan topluluklarınca benimsenmiştir.

Günümüzde, şişman insan sayısı yıldan yıla artmaktadır (5,6). Vücut ağırlığında fazlalık olarak başlayan şişmanlık yıllar içinde bir dejeneratif hastalık gibi insülin rezistansı, tip II diabet, ateroskleroz süreç/hastalıklarına yol açmaktadır. Aşırı yağ içerikli beslenme kolorektal, prostat ve meme kanserlerinin gelişimine de katkıda bulunabilmektedir (7). İnsülin rezistansı ile aterosklerozun yol açtığı kardiyak ve serebrovasküler olaylar da hesaba katıldığında, aşırı kalori tüketimi sağlık harcamalarında giderek daha büyük payın heder olmasına yol açmaktadır (8).

Aşırı kalori tüketiminden bağımsız olarak, çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla insan vücut bileşiminde (body composition) değişikliğe yol açan birçok fizyolojik durum ve hastalık vardır (9). Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar, bazal metabolizma hızının oluşumunda ve sürdürülmesinde yaşamsal role sahiptirler (10). Bu nedenle hipotalamus-hipofiz-tiroid-periferik hedef dokular ekseninde oluşabilen birçok değişiklik başlıca hipo ve hipertiroidi adı altında topladığımız klinik tablolara yol açmaktadır ki; önemli bulguları vücut bileşiminde değişikliklerdir.

Uzun yıllar, eksojen etki ve denetim altında basitçe pasif bir depo kabul edilen, yağ dokusundan salgılandığı saptanan ilk efektör molekül olan ve bugün leptin diye adlandırılan hormon/sitokinin izolasyonu 1994 yılında Friedman ve ark. (11) tarafından gerçekleştirilmiştir. Leptinin, vücut bileşiminin kontrolünde çok önemli rolü bulunduğu kısa sürede anlaşılınca, obezitenin moleküler mekanizmaları ve muhtemel tedavi yolları ile ilgili çalışmalarda yeni bir çığır açılmıştır (12-21).

Leptin literatüründe, tiroid disfonksiyonlarında leptin üretim ve düzeylerine, bu hastalıklardaki vücut bileşimi değişiklikleriyle leptinin korrelasyonuna dair çalışmalar bu tez planlandığında (Kasım 1996) yok denecek kadar azdı.

Bu nedenle, tez çalışmamda; Dokuz Eylül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran ve tiroid disfonksiyonu tanısı konulan bir grup hastada, tiroid hormonları ile leptin düzeyleri ve bunların tedavi ile değişimini araştırdık.

Bugün, içinde leptin sözcüğü geçen makale sayısı 09.01.1999 itibariyle 1495'e ulaşmıştır. Bu çalışmaların, 40 tanesi 1995, 256'sı radioimmünassayin kullanıma girdiği 1996 ve 525'i 1997 yılında gerçekleşirken, 1998 yılında 667 (Pub Med'e ulaşan) ve 1999 yılının ilk günlerinde ise yedi makale yayınlanmıştır. Buna rağmen halen leptin-tiroid ilişkileri literatürü 10 tanesi insan çalışması, ikisi derleme, 15 kadarı hayvan ve doku kültürü çalışması, 12-13 kadarı da çeşitli şekillerde tiroid ve ilgili kavramların geçtiği 37-40 çalışma civarındadır. Sorunun kompleksliği, çalışma sayısındaki yavaş artıştan belli olmaktadır. Leptin literatürünün kabaca %2.5 kadarı tiroidle ilgilidir.



## II. GENEL BİLGİ

### II.1. TİROİD BEZİ

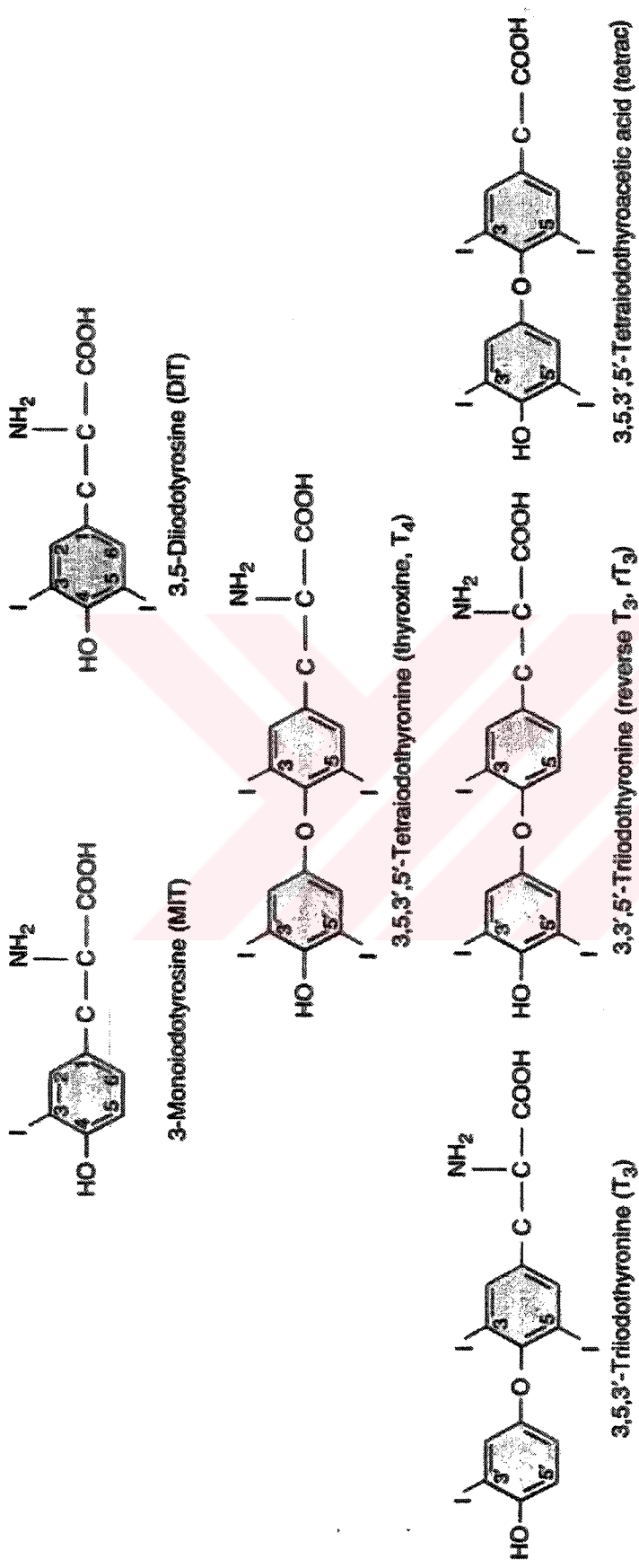
#### II.1.1. TİROİD BEZİ YAPI VE FONKSİYONLARI

Normal tiroid dokusu, larinks kıkırdaklarının anterior ve kaudalinde yerleşen, bir isthmusla (boyun) bağlı iki loptan oluşur, ağırlığı 15-18g kadardır. Fibröz septalar bezi pseudo lobullere ve vesiküllere böler. Follikül ya da asinus olarak adlandırılan bu vesiküller, bir kapiller ağıyla çevrilmiş; lümeni, T<sub>4</sub>'ün ve T<sub>3</sub>'ün içinde sentez ve depolandığı, tiroglobulini de kapsayan proteinöz kolloid maddesiyle doludur. Ayrıca, kalsitonin hormonunun sentezinden sorumlu C hücreleri de küçük oranda bulunmaktadır.

Tiroid bezinin normal fonksiyonu, birçok metabolik süreçte önemli rolü bulunan L-tiroksin (T<sub>4</sub>) ve 3,5,3'-triiodo-L-tironin (T<sub>3</sub>) aktif hormonlarını salgılamaktır (22) (Şekil-1). Tiroid hastalıkları hormon salınımında niceliksel-niteliksel değişikliklerle; ve tiroid bezinde büyüme (guatr) ile seyrederek. Hipotiroidi (miksödem) (22-26) ya da hipertiroidi (tirotoksikoz) tabloları oluşur (22,27-30). Tiroid bezi, embriyolojik olarak faringeal epitel katlantılarından köken alır. Tiroid aplazisi 4,000 ile 5,000 doğumda bir yenidoğan hipotiroidizmine neden olur. Gebeliğin onuncu haftasında, anne tirotropin-releasing hormone (TRH)'u etkisiyle başlayan fetal T<sub>4</sub> sentezi doğumda asıl tiroid hormonunu sağlar. Maternal TRH'nın etkisi ihmal edildiğinde fetal hipofiz tiroid aksı bağımsız bir fonksiyonel ünedir.

---

\* tiroid bezi ve hastalıklarıyla ilgili bilgiler esas olarak Werner and Ingbar's the Thyroid 7<sup>th</sup> ed. LE Braverman and RD Utiger (editors) Lippincott-Raven New York, 1996 (ch. 7,9,18,19,49,52,73,76) ve Harrison's Principles of Internal Medicine 14<sup>th</sup> ed. AS Fauci et al.(eds) McGraw-Hill Co New York 1998 (ch. 327-331) 'den alınmıştır.



Şekil 1. Tiroid hormonlarının yapısal formülleri (22)

## II.1.2. TİROİD HORMON EKONOMİSİ

Tiroid hormon ekonomisi deyimi tiroid hormonlarının vücuda normal sunumunu düzenleyici mekanizmaları, tiroid bezinde bu hormonların sentez süreçlerini ve dolaşımda taşınmalarını, periferik dokulardaki etki ve metabolizmalarını belirtir (22,31,32). Tiroid hormonları döngüsünde yeri olan aktörler santralden perifere sıralanmıştır:

**TRH:** Thyroid-stimulating hormone (TSH veya tirotropin)'un ana hipotalamik mediatörüdür (33). Tripeptid yapılıdır, hipotalamik paraventricüler nükleusta yoğunur ve esas görevi, hipofiz ön lobundan TSH salgılatmaktır (34). TRH, adenilat siklaz sisteminin aktivasyonu ya da eş zamanlı olarak hücre dışı kalsiyumun translokasyonu ile sitoplazmik serbest kalsiyumu arttırarak, TSH'nın depolanmış formunun salınımını,  $\beta$  altünite geninin transkripsiyon ve translasyonu ile sentezini ve posttranslasyonel olarak glikozillenmesi yoluyla da biyolojik aktivitesini arttırır. TRH, prolaktin ve growth hormone (GH) salınımına da yol açabilir.

**TSH:** 28,000 Dalton molekül kitlesine sahip, glikoprotein yapıda bir hormondur.  $\alpha$  ve  $\beta$  altünitelerinden oluşur.  $\alpha$  altüniteleri luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve insan koriyonik gonadotropini (hCG) ile ortak yapıda iken  $\beta$  altünitesi özgüllüğünü sağlar. Alt ünitelerin ayrı ayrı intrinsek biyolojik aktiviteleri yoktur. TSH, ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturan tirotrop hücrelerce üretilir. TSH, tiroid hormonlarının biosentez, depolanma ve salınımlarını düzenleyerek tiroid bezinin işlevsel durumunu etkiler. Normal kişilerde TSH düzeyleri ortalama 0.5 ile 5mU/L'dir. TSH'nın gece saatlerinde hafifçe yükseldiği görülür (35,36). Ekonomik baskılar TSH'nın tiroid disfonksiyonu değerlendirilmesinde tek başına kullanımına yönelim doğurmuştur. Kullanılan analizlerin hassasiyeti 0.002mU/L'dir (37).

TSH salınımının ana regülatörü, TRH'dır. Tiroid hormonları  $T_3$  ve  $T_4$  ise TSH üretimini doğrudan hipofizer düzeyde inhibe ederler. Her iki hormon, hipofiz hücrelerinin nükleusundaki reseptörlere bağlanır ve TSH'nın  $\alpha$  ve  $\beta$  altünite genlerinin ekspresyonunu azaltırlar.  $T_4$ , net olarak TSH salınımını daha büyük inhibisyona uğratar; her iki tiroid

hormonunun insanlarda hipotalamik TRH salınımı üzerine etkisi bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının negatif feedback etkisi hipofiz düzeyindedir. Bu etki, hipofizde  $T_4$ 'ün dönüşümüyle oluşan  $T_3$ 'e bağlıdır.

**TSH Reseptörü (TSH-R):** G proteinle kenetli reseptör ailesindedir, 60kb'den daha uzun tek bir gen tarafından sentezlenir. TSH-R stimulator guanin-nükleotid bağlayıcı proteinin ( $G_s\alpha$ ) alt ünitesi ile eşleşerek adenilat siklazı aktive eder ve hücre içi siklik AMP (cAMP) birikimine yol açar. Ayrıca fosfolipaz C aktivasyonuna da yol açabilir (34). Bu reseptörün etkileri tiroidin gelişme, büyüme ve fonksiyonundan sorumludur. cAMP yolunun uyarılması hipertiroidizme yol açar.

#### II.1.2.1. HORMON SENTEZ VE SEKRESYONU (10,23,31,32,25)

İodin ( $I^-$  iyonu) tiroid hormonlarının bileşenidir ve kendisi için bir reseptör olan tiroglobulin proteini üzerinde tiroid hormonlarının sentezinde rol alır. Bu nedenle tiroid hormon sentezi iodin tiroid dokusuna yeterli girişine bağlıdır. Tiroglobulinin yapısı iodinasyonu ve hormon sentezini kolaylaştırır. Normal tiroid hormonu salınımı hem yeterli sentezi hem de tiroglobulinin aktif hormonu hidroliz yoluyla serbestleştirmesini gerektirir (Şekil 1).

İodin tiroide inorganik ya da iyonik iodid formunda girer. Kaynağı tiroid hormonlarının deiodinasyonundan sağlanan iyot ya da yiyecekler, su ve ilaçlarla alınan iyottur. Diyetle iyot alınımının 0.2mg/gün olması yaklaşık olarak 40nmol/L (0.5µg/dl) olan plazma iyot konsantrasyonunun sürdürülmesi için yeterlidir.

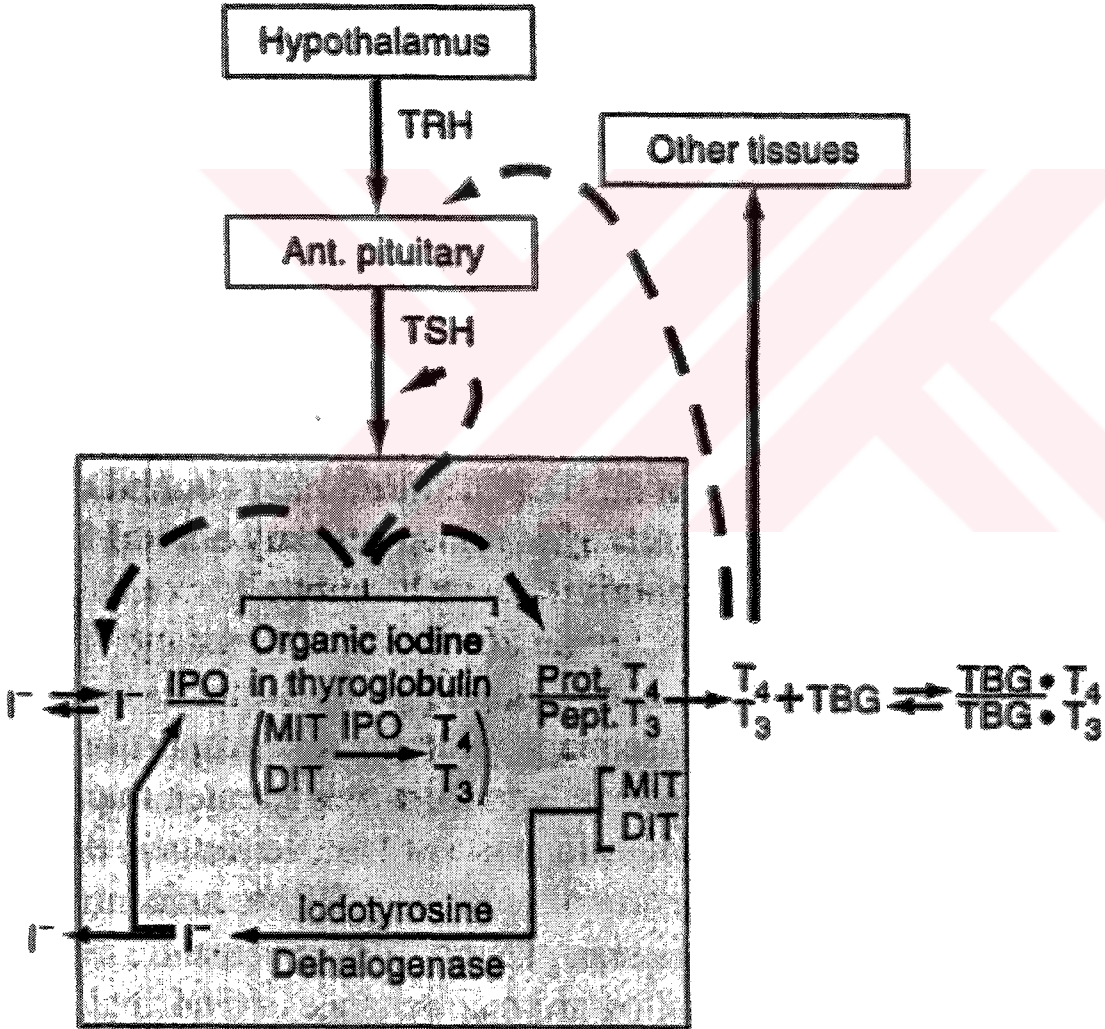
Aktif tiroid hormonlarının sentez ve salınımı birbirini izleyen dört basamakta olur (22) (Şekil-2).

- i.  $I^-$ 'nin tiroid hücresi içine taşınması. Tiroid/plazma konsantrasyon gradienti mevcuttur.
- ii. İyodidin yüksek değerlikli formlara okside olması, bir peroksidazca gerçekleştirilir.  
Organik iodinasyon işlemi hücre/kolloid yüzeyinde gerçekleşir ve yeni sentezlenen

tiroglobulin buradan folliküler lümene eksositoza uğrar. Monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DİT) gibi peptid bağlı prekürsörlerin oluşumu bu sürece eşlik eder.

iii. üçüncü basamak iodo tirozinlerin peroksidaz yoluyla oksidatif kondenzasyonudur.

iv. son basamak serbest  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün kana salınımıdır. Endojen  $T_4$ 'ün tek kaynağı tiroid iken  $T_3$ 'ün yaklaşık %20 kadarı tiroide üretilir, kalanı  $T_4$ 'ün dış halkasından 5'-iodinin enzimatik uzaklaştırılması ile tiroid dışı dokularda sağlanır .



Şekil 2. Tiroid hormonlarının sentezi ve tiroid fonksiyonunun, supratiroid ve tiroid düzeyinde kontrolü (22)

### II.1.2.2. HORMON TRANSPORTU

Kanda  $T_3$  ve  $T_4$  hemen tümüyle plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur (32).  $T_4$  giderek azalan miktarlarda tiroksin bağlayıcı globulin (TBG),  $T_4$  bağlayıcı prealbumin (transthyretin, TTR) ve albumine bağlıdır.  $T_3$ , TTR'ye bağlanmaz, TBG'ye ise  $T_4$ 'ten 10 ile 20 kat zayıf bağlanmaktadır. Bunun sonucu olarak kanda serbest  $T_3$  ( $sT_3$ ) %0.3 konsantrasyonda ve  $T_4$ 'ten 8-10 kat konsantre olarak bulunur. Yalnızca serbest hormon dokularca alınabildiğinden metabolik durum plazmadaki serbest hormon düzeyiyle paralellik gösterir.

### II.1.2.3. HORMON METABOLİZMASI

Tiroid hormonları hücreye girdikten sonra nihai olarak inaktivasyon ve atımlarına yol açan reaksiyonlara neden olur (31). Bu hormonların adım adım yıkılımı tek tek iodid atomlarının ayrılması (monodeiodinasyon) sonucunda tironin nükleusunun açığa çıkmasıyla sonuçlanır. Total inaktivasyonun %70 kadarı deiodinasyonla olur.  $T_4$ 'ün %30 kadarının 5'-monodeiodinasyonu  $T_3$  oluşumuna yol açar.  $T_3$  metabolik olarak 3 kat kadar potent olduğundan  $T_4$ 'ün metabolik aktivitesinin tümü bu dönüşümle sağlanır. Normalde tiroid dışı dönüşüm kandaki ve tüm  $T_3$  üretiminin %80'ini oluştururken, kalan %20 tiroid sekresyonundan gelir. Dolayısıyla  $T_3$  oluşumunu engelleyen durumlar doku  $T_3$  düzeylerini düşürür (22). Tiroid hormonlarının metabolizmasında ikinci ana yol, karaciğerde  $T_3$ ,  $T_4$  ve metabolitlerinin glukuronat ve sulfatla konjugasyonudur. Tiroid hormonlarının %20 kadarı oksidatif deaminasyon ve alanin yan zincirinin dekarboksilasyonu sonucunda tetraiodo ve triiodo-tiroasetik aside (tetrac ve triac) dönüşür.

### II.1.3. TİROİD HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMALARI

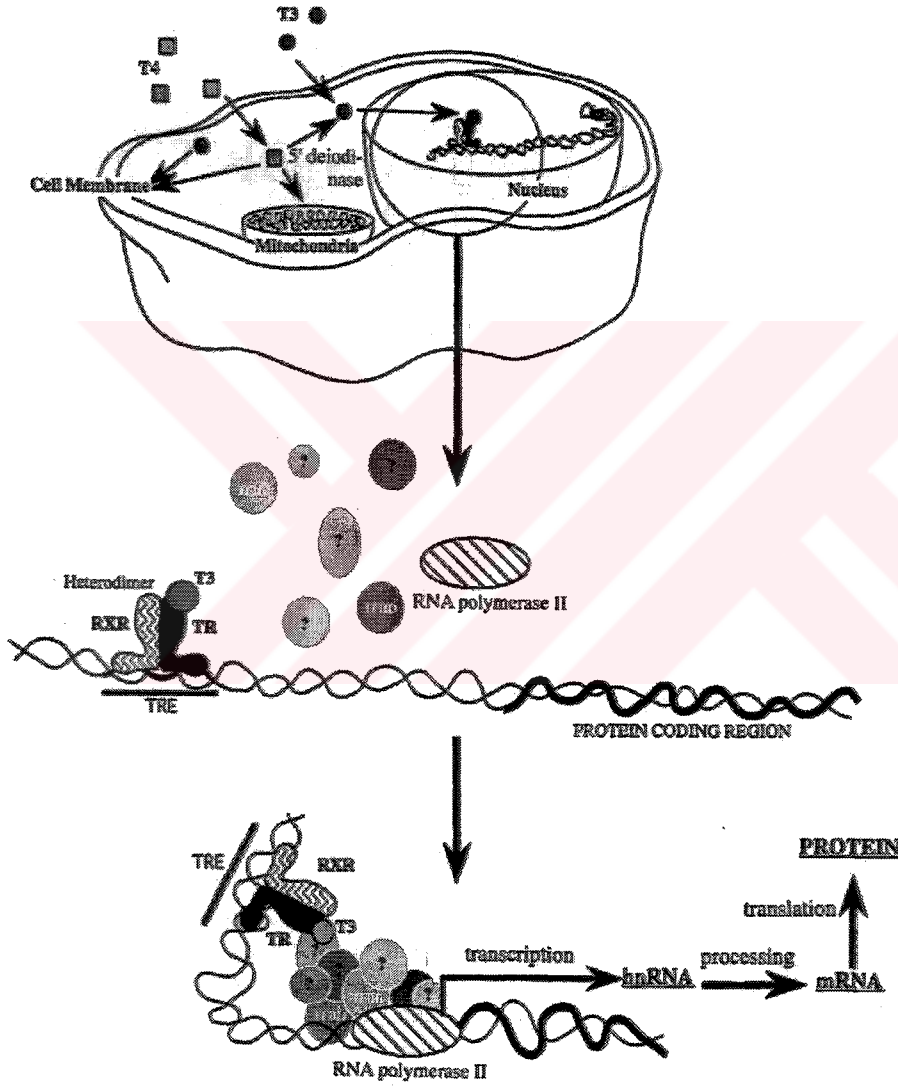
Tiroid hormonları dokuların büyüme ve olgunlaşmalarını, hücre sel solunumu, total enerji harcanmasını ve kendileri de dahil olmak üzere hemen tüm substrat, vitamin ve

hormonların döngüsünü etkilerler (10,22,38-40). Hücre metabolizması üzerine etkilerinin bir kısmı mitokondride oksidatif metabolizmayı etkileyerek ya da plazma membranı ve endoplazmik retikulumda  $Ca^{2+}$ -ATPaz aktivitesini değiştirerek, substrat ve katyonların transsellüler akışını sağlayarak gerçekleşir. Bunlar nongenomik etkilerdir. Ancak hormonların etkisi esasen intrasellüler reseptör komplekslerine ve daha sonra da kromozomlarda gen ekspresyonunu etkileyen spesifik regülör bölgelere bağlanarak gerçekleşir (genomik etki). Tiroid hormon reseptörleri (TR),  $TR\alpha$  ve  $\beta$  olarak iki gruba ayrılır.  $TR\alpha$  kromozom 17'de (q21-q22) ve  $\beta$  ise 3. kromozomda (p22-p24.1) yerleşik genlerce kodlanır. Alternatif splicing yoluyla çeşitli izoformları oluşur. Her iki reseptör de nükleer reseptör süper ailesinin (tip 2) temel yapısal özelliklerini taşır. TR proteinleri, c-erb-A- $\alpha$  ( $TR\alpha$ ) ve c-erb-A- $\beta$  ( $TR\beta$ ) tarafından kodlanır, mRNA'ları avian retroviral v-erb A protoonkogeninin sellüler homologlarını kodlayan mRNA'larla homologdur. Bu genlerin kodladığı reseptör proteinleri,  $T_3$  bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler içerir. DNA bağlayıcı bölge, hedef genlerin düzenleyici sekanslarına,  $T_3$  tarafından düzenlenmiş transkripsiyonla bağlanır. TR aksesuar proteinlerin (TRAPs) etkisiyle thyroid response elements (TREs) olarak adlandırılan düzenleyici sekansların aktivasyon ve transkripsiyon modülasyonu stabilize edilir (38) (Şekil-3).

Hipofizde  $T_3$ -TR komplekslerinin TREs'e bağlanması,  $TSH\alpha$  ve  $\beta$  altünitelerini sentezleyen genlerin ekspresyonunu inhibe eder. Hipofiz TR'ü en yüksek konsantrasyonda içerirse de, yüksek afinitede nükleer  $T_3$  bağlayan tüm dokular  $TR\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerini eksprese ederler. c-erb-A- $\beta_1$ , beyin, karaciğer, kalp ve böbrekte yüksek konsantrasyonda bulunur.  $TR\beta$ 'nın  $T_3$  bağlayıcı kısmında nokta mutasyonlarına bağlı olarak çeşitli dokularda  $T_3$ 'e cevapta eksiklik veya azalma bildirilmektedir. Tiroid hormon reseptörünün cDNA'sı 1986'da klonlanmıştır (39).

TR-DNA etkileşiminin karmaşıklığı, tiroid reseptörün nükleer eşlerinin bulunmasıyla daha da artmıştır. TR, 9-cis-retinoik asid reseptörüyle (RXR) heterodimer oluşturarak spesifik TRE konfigürasyonlarına bağlanır (41).

Hücre içinde 5'-deiodinaz tarafından oluşturulan  $T_3$  nükleusa geçerek TR'üne bağlanır. TR,  $T_3$ 'le bağlanınca kendisiyle dimerize olarak bir homodimer veya RXR gibi başka bir nükleer partnerle bir heterodimer oluşturur. TR, TRE'e ligandla ya da ligandsız bağlanır. DNA'ya bağlı TR öbür transkripsiyon faktörleriyle kompleks oluşturarak pozitif ya da negatif



Şekil 3. Tiroid hormonlarının genomik ve nongenomik etkileri (38)

transkripsiyonel düzenlemeyi sağlar. Etkinin hangi yönde olacağı muhtemelen spesifik TRE, ligand bağlanması, dimerizasyon partneri ve diğer transkripsiyon faktörlerinin partnerlerinin etkileşimine bağlıdır (42). TRE için konsensus nükleotid dizilimi AGGTCA



olup, estrogen response element (ERE) ile aynıdır. T<sub>3</sub> tarafından düzenlenen çeşitli genlerin analizi ile bu sekansın üç ayrı tarzda düzenlenebileceği gösterilmiştir. Özellikle farklı baz sayılarında, tekrar (repeat) tarzında dizilim, RARE, VDRE, RXR, PPAR gibi nükleer hormon reseptörleri ile aynıdır. Yakın zamanlarda (Ekim 1998) insan yağ asidi sentaz geninin promoter bölgesinde de TRE'ler bildirilmektedir (43).

#### II.1.4. TİROİD HORMONLARININ SİSTEMİK VE DOKULARA ETKİLERİ (10,38,39)

II.1.4.1. TERMOGENEZİS (22,23,30,38): Tiroid hormonunun termogenik etkisi eskiden beri bilinmektedir. Bu etkinin mekanizması konusunda 70'lerin ortalarında yapılan ve mitokondride tiroid hormonlarına özgül reseptörlerin varlığına ilişkin çalışmalar daha sonraları desteklenmemiş ve ADP/ATP translokazın tiroid hormon etkisinin hedefi olduğu öne sürülmüştür (10). Bu proteinin kendisi total hepatik proteinin %1'ini oluşturacak kadar bol olmakla birlikte hepatosit mitokondrilerindeki T<sub>3</sub> bağlama yerlerinin azlığı ve beyin, dalak ve testiste bulunmaması ADP/ATP translokazın bu dokulardaki yüksek termogenik aktiviteyi açıklamasını imkansız kılmaktadır. Daha yakın tarihlerde kahverengi yağ dokusu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve uncoupling proteinlerin (UCP) T<sub>3</sub> ve β<sub>3</sub> adrenerjik reseptör üzerinden sempatik stimülasyonla ekspresyonlarının arttığı, ratlarda ve insanlarda gösterilmiştir (38,44). Ratlarda belli koşullarda beyaz yağ dokusu (WAT) alanlarında kahverengi adipositlerin ortaya çıkabilmesi ve bunlarda UCP-1 mRNA düzeylerinin 130 kat kadar yüksek olabilmesine rağmen kilo kaybı cevabının korrele olmaması (45,46), ratlarda termonötralizasyon koşullarında açlığa bağlı UCP-2 ve UCP-3 upregulasyonunun izlenmemesi (47) gibi raporlara karşılık obezite ile ilişkili olarak uncoupling proteinlere olumlu rol atfeden yayınların varlığı (48-50) uncoupling (ayrılma) proteinlerin bazal ve stimüle enerji harcanmasındaki ve obezitedeki rolünün ne olduğunun açıkça söylenmesini henüz engellemektedir.

Çeşitli mekanizmalarla gerçekleşen metabolizma hızlanması hipertiroid kişilerde ortalama olarak %15 vücut ağırlığı kaybına yol açabilmektedir. Hipotiroidilerde ise bazal metabolik hızda %40'a yakın azalma ve kilo artımı gerçekleşmektedir. Metabolizma hızındaki bu değişimin mekanizması henüz kesinlikle bilinmemektedir.

II.1.4.2. ÖN HİPOFİZ (22,23,30,38): Daha önce gördüğümüz gibi  $T_3$  ön hipofizde genlerin transkripsiyonal regülasyonu ile  $TSH\alpha$  ve  $\beta$  altünitelerinin sentezini azaltır.  $TR\beta 2$ 'nin bu işlemdeki rolü daha baskındır.

II.1.4.3. BEYİN VE NÖRONAL DOKU (38): Tiroid disfonksiyonlarının duygulanım ve davranış üzerine klinik olarak gözlenen etkilerinin moleküler mekanizması halen bilinmemektedir. Yakın zamana kadar çoğu araştırmacının beyin dokusunun tiroid hormonuna duyarsız olduğunu düşünmesine rağmen, erişkin beyinde  $T_3$ 'e yanıt veren genler bulunmuştur. Fonksiyon ve önemleri halen açık değildir (51,52).

II.1.4.4. HİPOFİZ-GONADAL AKS (38): Tiroid disfonksiyonlu kadınlarda menstrüel sorunların sıklığı ve hipertiroidizmli erkeklerde nadiren impotans bildirilmesi  $T_3$ 'ün bu süreçlerde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Tiroid hormon-östrojen reseptör etkileşimlerinin davranışsal değişimlere yol açtığı bildirilmektedir (53,54). Gonadal steroidlerin cinsiyet ayrımı olmaksızın üremeye bağlı davranışsal değişikliklere yol açtığı bilinmektedir.  $T_3$ - $TR\alpha$  tarafından represe bir durumda tutulan ve östrojenle kontrol edilen preproenkefalin geninin hipotalamik ekspresyonu da davranış değişimlerinde rol oynayabilir.  $T_3$  ayrıca hipotalamik nöronlardaki  $TR$ - $ER$  etkileşimini bozarak östrojene bağımlı seksüel davranışı doğrudan antagonize edebilir.

II.1.4.5. LİPİD METABOLİZMASI (22,23,30,38): Tiroid hormonunun lipogenez ve lipolizi stimüle ettiği ve yağ dokusundan türeyen yağ asidlerinin tiroid hormonuna bağlı kalorigenezisin ana substratı olduğu bildirilmektedir.  $T_3$ 'le indüklenen erken lipojenik enzimler; malik enzim (malat dehidrogenaz), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) ve yağ asidi sentetaz (FAS) 'dır. Bu enzimlerin genleri, ayrıca yüksek karbohidrat diyeti, insülin ve cAMP tarafından da stimüle edilir. Malik enzim geni TRE içermekte olup,  $T_3$  tarafından transkripsiyonal olarak regüle edilir ve karaciğerde tiroid hormon etkisinin göstergesi olarak kabul edilebilir.  $T_3$ , sitokrom  $P_{450}$  sistemi enzimlerin ekspresyonunu da stimüle ederek bazı hormon ve ilaçların metabolizmasını hızlandırır.  $T_3$ , serum kolesterolündeki azalmayı başlıca iki basamakta sağlar: VLDL reseptörünün ekspresyonunu normalde bulunduğu dokulardan kalp, yağ dokusu ve beyinde (iskelet kası

hariç) stimüle eder ve HMG CoA redüktaz transkripsiyonunu hızlandırır. Bu mekanizmalar kolesterol sentezini arttırırsa da, safra ile atılımındaki artış daha büyük oranda olduğundan net olarak serum kolesterol düzeyleri düşer. T<sub>3</sub> kullanımının akut fazında serum apolipoprotein A-1 (ApoA-1) düzeyleri artarsa da kronik fazda bu etkilerinin sürdüğü şüphelidir (55). Ratlarda hipo ve hipertiroidi durumundaki enerji harcama farkının %6-10 kadarının lipogeneze bağlı olabileceği hesaplanmıştır.

II.1.4.6. KEMİK (22,23,30,38): Tiroid hormonu osteogenez ve osteolizisi stimüle eder ve kemiğin yeniden şekillenmesinde hızlanma sağlar (56). Hipertiroidide osteolitik aktivite daha çoktur. Bu durum kırık riskini arttırır. Çeşitli yaş dönemlerinde tiroid hormonlarının etkisi farklı olabilir.

II.1.4.7. KALP (22,23,30,38): Tiroid disfonksiyonlarının kardiak bulguları, özellikle hipertiroidizmin tanısında klinik olarak önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastaların %90'ından çoğunda 120 atım/dakika'yı aşan kalp hızı saptanmaktadır. Hipotiroidi hastalarında ise, tam kalp bloğuna varabilen bradikardi görülebilmektedir. Hipertiroidideki kardiak bulguların büyük çoğunluğunun βadrenerjik reseptör antagonistleri ile tedavi edilebilmesi, β adrenerjik mekanizmaların (reseptör aktivitesindeki artış) bunların mediatörü olduğunu düşündürmektedir (38,57,58).

II.1.4.8. İSKELET KASI (22,23,30,38): Tiroid disfonksiyonu olan hastalar letarji, kas güçsüzlüğü, kaslarda sertlik ve kramplar gibi yakınmalara sahiptirler. Bu şikayetler uzamış hastalıkta ortaya çıkar. Sebepleri olarak T<sub>3</sub>'ün iyon kanalları ve membranlara çeşitli etkileri düşünülmüşse de henüz bu konularda bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

## II.2. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

### II.2.1. HİPERTİROİDİZM (TİROTOKSİKOZ) (22,27,28,30):

Hipertiroidizm ya da tirotoksikoz terimleri dokuların normalden fazla tiroid hormonuyla karşılaştırıldığı zaman ortaya çıkan klinik, fizyolojik ve biyokimyasal bulguları belirtir.

Spesifik bir hastalık olmaktan çok tirotoksikoz, çeşitli yollarla oluşan bir tablodur (22,27,52). Nedenler arasında en önemlisi tiroidin kendisi tarafından aşırı hormon üretimidir. Nadiren hipofiz tümörleri tarafından aşırı TSH sekresyonu yahut hipofizin tiroid hormonlarına cevapsızlığı tirotoksikoza yol açabilir. Tiroidin kendine ait (otonom nodül) yahut ekstrapofizer (Graves' ve Hashimoto hastalıkları ve trofoblastik tümörler) nedenler homeostatik kontrolün kaybı yoluyla tirotoksikoza yol açarlar. Tirotoksikozun sık rastlanan manifestasyonları sinirlilik, emosyonel labilite, uykusuzluk, tremorlar, barsak hareketlerinde sıklaşma, aşırı terleme ve sıcağa tahammülsüzlüktür. İştahın normal devamına hatta artmasına rağmen kilo kaybı hastaların hemen tümünde görülür.

### II.2.2. HİPOTİROİDİZM (22-26,29):

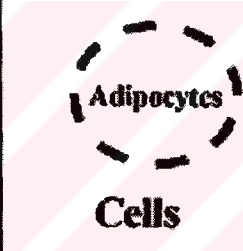
Tiroid hormonunun yetersiz sentezi hipotiroidizmle sonuçlanır. Doğumda başlayan ve gelişimsel anomalilerle seyreden hipotiroidizm kretenizm (hipotiroid cücelik) olarak adlandırılır. Miksödem terimi ise derialtı ve diğer dokularda hidrofilik mukopolisakkaridlerin birikerek yüz çizgilerinin küntleşmesini ve derinin adeta hamur kıvamında (doughy) endurasyonunu belirtir. Yaşa, tanıya ve replasman tedavisine bağlıdır. Erişkinde erken semptomlar nonspesifik ve oldukça yüzeyeldir. Yaşlılarda ise hatalı olarak yaşlılığın kendisine, depresyona, Parkinson ya da Alzheimer hastalıklarına atfedilebilir. Bu semptomlar halsizlik, letarji, kabızlık, soğuğa hassasiyet, kas kramp ve sertlikleri (stiffness), karpal tünel sendromu ve menorajidir. Entellektüel, motor aktiviteler ve iştah azalır ancak vücut ağırlığı artar. Saçlar kuru ve dökülmeye eğilimlidir. Cilt kurudur. Ses kalınlaşır, işitme keskinliği azalır. Obstrüktif uyku apnesi görülür. Nihai olarak miksödem yerleştiğinde ifadesiz yüz görünümü, periorbital şişlik, dilde irileşme ve soluk ve soğuk deri görülür. Muayenede dilatasyona ya da perikardial effüzyona bağlı kalp büyümesi saptanır.

### II.3. VÜCUT BİLEŞİMİ (BODY COMPOSITION) (9)

Vücut bileşimi (body composition) terimi, organizmayı oluşturan maddelerin atomik, moleküler, hücresel, doku-sistem ve tüm vücut düzeylerinde birbirlerine oranlarını ifade

eder. Örneğin yağsız vücut kitlesi (YVK)'nin vücut yağ kitlesine oranı gibi. Giriş bölümünde belirttiğimiz gibi dünyanın hemen hemen her sosyoekonomik düzeydeki ülkesinde şişmanlığın giderek artması (59-61), AIDS gibi kronik sepsis ve multipl organ yetmezliği durumlarındaki akut vücut bileşimi değişiminin hasta yaşam süresine etkisinin anlaşılması gibi nedenlerle vücut bileşimi konusunda bilimsel çaba her geçen gün artmaktadır. Bu konuda 4000'in üzerinde bilimsel makale bulunmaktadır. Vücut bileşimi alanındaki çalışmalar bu bileşimin saptanması, buna ilişkin metodoloji ve elde edilen sonuçların biyolojik etkilerini içerir. Bu çabanın ilk adımı yeme davranışının ve NPY gibi efektörlerinin anlaşılmasıdır (62). Vücut bileşiminin saptanması, 30'dan çok esas vücut bileşeninin atomikten tüm vücuda artan komplekslikte düzenlenmesini belirtir.

Şekil-4: İlk dört vücut bileşimi düzeyinin ana bileşenleri (9)

<b>N, Ca, P, K, Na, Cl</b>	<b>Lipid</b>		<b>Adipose Tissue</b>
<b>H</b>	<b>Water</b>		<b>Skeletal Muscle</b>
<b>C</b>		<b>Proteins</b>	<b>Visceral Organs &amp; Residual</b>
<b>O</b>	<b>Glycogen</b>	<b>Extracellular Fluid</b>	<b>Skeleton</b>
	<b>Minerals</b>	<b>Extracellular Solids</b>	
<i>Atomic</i>	<i>Molecular</i>	<i>Cellular</i>	<i>Tissue-System</i>

### II.3.1. HİPERTİROİDİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Bölüm 2.4. ve 3.1.'de gördüğümüz mekanizmalarla normal ya da artmış kalori alımına rağmen belirgin kilo kaybı hipertiroidideki erken metabolik değişikliklerdendir. Erkekleri kapsayan geniş bir seride bu kayıp ortalama %15 olarak bulunmuştur ve yalnızca adipoz

dokuların değil kas kitlesinin kaybını da içermektedir. Besinlerin katabolizmasının hızlanmasına oksijen tüketimindeki artma eşlik etmekte olup, deneysel çalışmalarda bu sürecin erişkin beyni, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda olduğu bildirilmektedir. Bu metabolik hızlanma esasen mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonun uncouplingi (ayrılması) ile gerçekleşmektedir. Isı üretimindeki ve eliminasyonundaki artış klinik olarak bazal vücut ısısında artış, ısı intoleransı, kilo kaybı ve artmış iştah olarak görülmektedir. Esasen bir proton kanalı olan ve termogenin olarak da adlandırılan UCP-1, uncoupling işlemini gerçekleştirmektedir. UCP-1 büyük oranda kahverengi yağ dokusunda (BAT) lokalizedir. Bu protein mitokondri iç membranında yer alır ve protonlara çok geçirgendir. Uzun yıllar insanda BAT'nun doğumdan sonra kısa bir süre var olduğu zannedilmiştir. Bu sanı ile insanlarda ve çeşitli hayvanlarda tüketilen oksijenin %25-35'inin mitokondrial proton kaçaklarının kompansasyonunda kullanılması arasında büyük bir çelişme sürmüştür. UCP-1 düzeyleri ile GMP redüktaz geni ekspresyonu yoluyla pürin nükleotid bağlanmasının uncouplingi inhibe ettiği (63), UCP-3 mRNA ekspresyonunu  $T_3$ 'ün kontrol ettiği (64) ve rat kalbinde UCP-2 mRNA düzeyinin  $T_3$  tarafından artırıldığı bildirilmektedir (65). Solunum katsayısı (RQ)'in kontrolünde tiroid hormonu ve katekolaminler UCP'lerle etkileşim halindedir ve  $T_3$ , UCP'lerin ekspresyonunun kontrolünde rol almaktadır. İnsanda UCP-2 henüz yalnızca yağ dokusu ve kalpte gösterilmiş olmakla birlikte, diğer memelilerde yağ hücreleri ve beyin dahil hemen tüm dokularda bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının en önemli fonksiyonlarından biri olan termogenezin olduğu iskelet kaslarında ise UCP-3 yaygın olarak bulunur ve soğuğa cevapsızdır. Yakın zamanlarda yapılan (66) in vivo bir MR spektroskopisi çalışmasında ise, uncoupling aleyhine sonuçlar bulunmuştur. Normal kişilere göre hipertiroid hastalarda kısa süreli (3dk) egzersiz sırasında metabolizmanın anaerobik ve aerobik kısımlarının daha çok aktive olduğu, recovery sırasında ise proton akış ve fosfokreatinin sentez hızlarının normal kişilerle eşit olduğu bildirilmektedir. Araştırmacılar diğer koşullar eşit olduğunda hipertiroid kasın fonksiyonu için, daha çok enerji harcadığını ve bunu açıklayacak ek mekanizmalar olması gerektiğini öne sürmektedirler. Ancak bu çalışmada yalnızca iskelet kasının karşılaştırıldığı ve grubun yedi kişiden ibaret olduğu gözönünde tutulmalıdır. Çeşitli insan çalışmalarında bazal metabolizma hızının  $T_3$  tarafından belirlendiği (67) ve hormon düzeylerinde çok küçük değişmelere hassas olduğu

(68), kilo vermiş daha önce obez olan kişilerde istirahat enerji harcaması (REE)'nin ve  $sT_3$  düzeylerinin düşük olduğu (69) bildirilmektedir. Bu çalışmaların hepsinde  $T_3$  ile vücut bileşimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Tiroid hacmini belirleyen faktörleri araştıran bir çalışmada ise (70), obez olmayan kişilerde tiroid hacminin hem vücut ağırlığı ( $r=0.42;p<0.005$ ) hem de YVK ile ( $r=0.55;p<0.0001$ ) ilişkili olduğu; obezlerde ise yalnızca YVK ile ( $r=0.54;p<0.01$ ) ilişkinin sürdüğü, bütün grup düşünüldüğünde YVK'nin vücut ağırlığına göre tiroid hacminin daha güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmektedir. İlginç olarak obezlerde tiroid hacmi daha büyük, TSH hafifçe fakat istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve  $sT_4$  normal kişilerden düşük bulunmaktadır. Tiroid hormonları vücut bileşimini belirlediği gibi, karşıt olarak YVK da tiroid hacminin dolayısıyla fonksiyonunun belirlenmesine katkıda bulunmaktadır. 24 saatlik enerji harcamasına bağlı katkıyı araştıran bir çalışmada ise (32 farklı aileden 71 ikiz üzerinde) kişiler arasındaki varyasyonun %82 oranında YVK tarafından belirlendiği; spontan fiziksel aktivite, yağ kitlesi,  $sT_3$  ve NE düzeylerinin ise varyasyona toplam %10 kadar katkıda bulunduğu bildirilmektedir (71).

Hipertiroidide vücut bileşimi değişimi için çok önemli faktörlerden biri de süredir. Örneğin, altı haftalık bir çalışmada azot dengesi negatif bulunurken (68) dokuz haftalık bir çalışmada bu dengenin altıncı haftada negatifken dokuzuncu haftada pozitif olduğu (67) gösterilmektedir. Özetle hipertiroidide kilo kaybı yaygın ve klasik bir bulgu olmakla beraber hiperfonksiyonun şiddeti ve hastalığın süresine ek olarak kişinin genetik ve fizyolojik faktörlerine bağlı olarak değişim gösterdiği ve bu değişimin uzun süreli sağlığa etkisinin bilinmediği söylenebilir.

### II.3.2. HIPOTİROİDİDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Hipotiroidi, enerji tüketen çeşitli reaksiyonların yavaşlamasına bağlı olarak, vücut yüzey alanının ünitesi başına oksijen tüketiminde ve ısı üretiminde azalma ile karakterizedir (22). Bu mekanizmalar klinik olarak bazal metabolizma hızı (BMR)'nin %40'a varabilen oranda azalması, soğuk intoleransı ve azalmış iştaha rağmen çeşitli derecelerde kilo alımı şeklinde görülür. Olguların %50 kadarında ortalama 7kg kadar kilo artımı bildirilmekte, ancak tek

başına bu artış obezite sayılmamaktadır. Hipotiroidi depresyona yol açabilmekte veya depresyonlu hastalar kimyasal olarak ötiroid görünmelerine rağmen, tiroid fonksiyonlarında nokturnal TSH yükselmesinin kaybı gibi bulgular gösterebilmektedirler (72). Hipotiroidi genel bir hiperlipidemi ile de karakterizedir. Normalde serbest yağ asidlerinin yükselmesinin UCP-2 ve 3'te yükselme ile sonuçlandığı bilinmektedir (73). Ancak elde çalışma olmamakla birlikte hipotiroidide bu ilişkinin bozulması olasıdır. Hipotiroidi ayrıca vücutta su birikimini arttırarak vücut bileşimini bozar. T<sub>3</sub> düşüklüğünün uncoupling protein sentezinde azalmaya yol açacağı açıktır (63-65). Vücut bileşimini bozan malnutrisyon durumlarında da serbest tiroid hormon düzeylerinin belirgin olarak düşük bulunduğu bildirilmektedir (74). Kısa süreli hipotiroidizm enerji harcamasında ve vücut bileşiminde belirgin değişiklikler yapmaktadır (75). Vücut ağırlığı değişiminin enerji harcanmasında değişikliklere yol açtığı, kilo artarken enerji harcamasının da arttığı, kilo kaybı sırasında ise harcamanın azaldığı bildirilmektedir. Dolayısıyla yalnızca hipotiroidi durumunda değil fizyolojik zannedilen bazı durumlarda da tiroid hormonları/enerji harcanması ilişkisinin bir "reset"e uğradığı düşünülmektedir (76). Diyete bağlı değişikliklerin UCP ekspresyonunu kontrolleri (48,49) de gözönünde tutulduğunda, tiroid hormonlarının iştah, vücut ağırlığı, vücut bileşimi ile ilişkilerinin daha kapsamlı ele alınması gerektiği açıktır. Bir çalışmada enerji harcanmasının serum log<sub>10</sub> TSH ile ters ve serum log<sub>10</sub> TSH değişimi ile doğru orantılı bulunduğu, TSH'nun normal sayıldığı sınırlarda bile ünite TSH başına YVK'nin her kg'ı için günde 5-7 kilokalori azalma olabileceği gösterilmektedir (68). YVK normal bir erkek erişkin için 50kg kadar kabul edilirse, iştah azalması eşlik etmediği takdirde bu durum ayda bir kilo kazancına karşılık gelir. Özellikle subklinik hipotiroidinin obezitenin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu araştırılmaya açıktır (69). Hipotiroidide pankreas adacıklarında insülin gen ekspresyonunu değişmemiş bulan çalışmaların yanında (77), replasman tiroksin tedavisi sonrasında hastalarda ortalama insülin düzeyini 4.2pmol/L'den 10pmol/L'ye çıkılmış (p<0.05; n=7) ve hipertiroid hastalarda metimazol tedavisi ile insülin düzeyini %43 (p<0.05) azalmış bulan çalışmalar da mevcuttur (78). Tiroid ve β hücre fonksiyonları arasındaki ilişkiler gözönünde tutulduğunda hipotiroidinin de birden çok mekanizmayla vücut kompozisyon değişim/bozukluklarına yol açabileceği ortadadır. Esasen TRH'nın katabolik kaskadın



önemli bir aktörü olduğu ve periferik doğru hipotalamo-hipofizier tiroid aksının disfonksiyonunun bir pseudo anabolik durum olan obeziteye yol açacağı aşikardır (69).



## II.4. LEPTİN

### II.4.1. TARİHÇE, GENOMİK TEMEL VE MUTASYONLAR

**Şişmanlık ve Tarihçe:** Günümüzde herkes kilosuyla ilgilenmektedir. Gelişmiş ülkelerde şişmanlık epidemik boyutlardadır. ABD’de 20 yaşın üstündeki erkek ve kadınların yarısının kilo fazlalığı olduğu ve %25’inin klinik olarak şişman olduğu düşünülmektedir (8). ABD’de obezite insidansının %33’e kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (79). Vücut kütle indeksinin (VKİ=BMI) 28’in üzerinde olması ( $\text{kg/m}^2$ ) strok, iskemik kalp hastalığı ve diabetes mellitus için riski genel popülasyona göre 3-4 kat arttırmaktadır. Son çalışmalar riskin sanılandan da büyük olduğunu, 30-44 yaş erkeklerde VKİ’nin  $1\text{kg/m}^2$  artmasının yalnızca kardiyovasküler hastalıktan rölatif ölüm riskini 1.10 oranında arttırdığını (%95 CI 1.04-1.16), bu riskin östrojen korumasında olduğu kabul edilen kadınlarda ise 1.08 (%95 CI 1.05-1.11) saptandığını göstermektedir (4). Bu çalışma 324,000 kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir. ABD’de yılda 30 milyar dolar zayıflama programlarına ve yiyeceklerine harcanmakta, ayrıca obezitenin sağlık harcamaları maliyetinin de 70 milyar dolardan çok olduğu hesaplanmaktadır (7,8). Yıllar içinde gerçek obezite insidansı (VKİ>30) giderek artmaktadır. Obezitenin başlangıç sınırı, farklı tiplerinin (üst vücut/alt vücut, armut tipi/elma tipi) sağlık riskleri konusundaki görüş ayrılıkları sürmekle birlikte, kesin olan husus günümüz ve gelecek için büyük bir sorun olduğudur. Çeşitli zayıflama girişimlerinde bulunan kişilerin çok büyük bir kesiminin, vücudun enerji harcamasını adeta kaybedilen kiloyu restore etmek istercesine azaltması nedeniyle %100’e yakın oranda başarısız kaldığı bilinmektedir (7,76).

Günümüzde şişmanlık hemen tümüyle aşırı kalori alımına yahut alınan kalorinin yetersiz tüketimine bağlıdır. Memelilerde ve özellikle insanda istirahat metabolizma hızı (RMR) ya da standart metabolizma hızı (SMR) sıkı kontrol altındadır. RMR, insanlarda zorlamalı egzersiz sırasında geçici olarak 7 kata kadar artabilmekle birlikte, çok dar sınırlarda korunmaktadır. Cinsiyet ve iklimle büyük bir farklılık göstermeden  $0.10\text{ kJg}^{-1}\text{gün}^{-1}$ ’dir (80,81). Çeşitli hayvan deneylerinde özellikle puberteden önce kalori kısıtlamasının yaşlanmayı çeşitli mekanizmalarla geciktirdiği bildirilmektedir (6). RMR’nı aşan kalori

alımında, bugünkü bilgilerimize göre akut olarak besin emilimini bloke edecek yahut postprandial termogenezin ötesinde aldığımız tüm fazla kaloriyi yakacak, metabolik yolları aktive edecek bir kalori stat/termostat organ ve yağ sistemimiz yoktur. Bu nedenle fazla kalori 9.3 kcal=1g yağ dokusu olacak şekilde depolanır. Bu küçük miktar azımsanmamalıdır, çünkü şişman olmayan bir erişkin yılda 900,000 kcal almaktadır ve yalnızca %2 fazla kalori yılda 2.3 kg, örneğin bir ihtisas süresinde 10 kg etmektedir. Evrimsel olarak, yiyecek kaynaklarının kıt olduğu durumlarda yaşamın sürmesi (survival) için büyük avantaj yaratan trigliserid biçiminde yoğun tarzda enerji depolayabilme yeteneği, 6 milyar insanın tümüne günde 2500 kcal'den çok yiyecek üretilen günümüzde adeta yaşamsal bir tehlike haline dönüşmektedir (17).

Besin alınımı, harcanması ve depolanması kompleks bir kontrol ve regülasyon halindedir (16). Akut kontrolün, gastrointestinal düzeyde kolesistokinin (CCK) tarafından gerçekleştirildiği söylenebilir. Orta ve uzun süreli kontrol ise hipotalamik merkezlerin denetimindedir (18,19,20,59). 1953'de Kennedy tarafından memelilerde vücut ağırlığı regülasyonunun homeostatik bir modeli öne sürülmüştür (82,83). Bu model 20 yıl kadar sonra Coleman'ın farelerde parabiosis çalışmalarıyla hemen hemen tamamlanmıştır. Ancak öngörülen, periferin (adipoz dokunun) doyunluğunu merkeze bildiren ve yiyecek alımıyla enerji harcamasının ince ayarı için bilgi ileten afferent molekül ya da maddelerin bulunamaması nedeniyle kanıtlanamamıştır. 1994 yılı Aralık ayında Zhang ve ark. (11) tarafından pozisyonel klonlama yöntemiyle DNA dizilimi çözülen ve protein ürünü izole edilen *ob* geni ve insan homologu, Kennedy/Coleman modeline çok büyük bir destek sağlamıştır. Başlangıçta "*ob* gen ürünü" olarak adlandırılan 167 amino asitlik protein, 6 ay kadar sonra eski Yunanca'da ince, zayıf (İng. thin) anlamına gelen "leptos" kelimesinden esinlenerek "leptin" olarak adlandırılmış (84) ve bu isim günümüzde de genel kabul görmektedir. 1995'de Geffroy ve ark. (85) bu koordinatta tam olarak 7q32 yerleşiminde insan OB geninin floresans in situ hibridizasyon yöntemiyle saptandığını bildirmektedir.

**ob geni ve leptin:** Fare obese (*ob*) ve diabetes (*db*) genlerindeki resesif mutasyonlar, insan morbid obezitesine benzeyen diabet ve obezite tablolarıyla sonuçlanmaktadır. *ob/ob* ve *db/db* fareler fenotip olarak identikal olup, aynı dietle beslendikleri durumlarda bile,

normal fareden 5 kat daha çok yağ dokusuna sahip ve 3 kat ağır olmaktadır. Bu nitelikleri ile çok uzun yıllardır parabiosis ve benzeri obezite çalışmalarında model olarak kullanılmaktadırlar. Bu çalışmalar *ob* geninin Kennedy'nin öngördüğü regülatör dolaşım faktörü, *db* geninin ise bu faktörün reseptörünü kodlaması gerektiğini düşündürmekte olup leptinin klonlanması ve karakterizasyonu bu öngörülerin tümünü doğrulamaktadır. Leptin geni, insanda 7q32, farede 6-10.5 lokasyonundadır (15). Leptin geninin insanda eksprese olduğu dokular BAT, WAT, plasenta, mide ve meme epitelial hücreleridir. Fare leptin mRNA'sı 21 aa'lık bir sinyal dizilimi içerir. İnsan leptini, fare proteini ile %84 homologdur. Ratta BAT'nun leptin eksprese ettiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (18,86,87). Leptinin C57BL/6J *ob/ob* farelerde BAT'nda UCP-3 ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmişse de bu çalışmada endojen leptin ekspresyonunun etkisi gösterilmemektedir (88). 1998 ortalarında beyaz yağ dokusu içinden kahverengi adipositlerin ortaya çıkışının gösterilmesi (45), leptinin BAT'ndaki etkilerine büyük bir önem kazandırmaktadır. İnsanda simultane arteriyel ve internal juguler ven örnekleme yöntemiyle, venöz tarafta leptinin ortalama %21 (n=39, p<0.03) yüksek olduğunu bildiren bir öncül çalışma (89) mevcut ise de, sonraki 9 ayda bunu destekleyen bilgiye rastlanmamaktadır. Fundus mukoza soyulması yöntemiyle yapılan bir rat çalışmasında, midenin leptin üreten bir kaynak olduğu bildirilmektedir (90). Bu yerleşimin, yiyecek alımının akut kontrolünde CCK ile işbirliği amacıyla olduğu öne sürülmektedir. İnsanda henüz midede leptin ekspresyonu bildirilmemiştir.

Leptinin kendisi 40 yıllık öngörülerini doğrulamış ve Zhang ve ark.; Ingalls ve ark. tarafından 1950'de varsayılan bir nonsense mutasyonu da kanıtlamışlardır. Bildirilen orijinal mutasyon, 105. kodondaki argininin değişimi ile bir stop kodonuna dönüşmesi ve bunun da *ob* mRNA ekspresyonunda 20 kat artışa neden olmasıdır (91). Diğer bir *ob* mutanı ise, promoterindeki yapısal değişime yahut sekans varyasyonuna bağlı olarak mRNA sentezleyemez. Bu bulgular, vücut yağ deposunun boyutları konusunda MSS'ini haberdar eden doygunluk sinyalinin leptin olduğunu göstermektedir. Daha önce sözünü ettiğimiz evrimsel perspektiften bakılarak OB heterozigot mutasyonlarının bir "thrifty" (idareli, tutumlu, verimli) gen olduğu Neel tarafından 1962'de öne sürülmüştür.

**İnsan Mutasyonları:** Ancak insan çalışmalarında bugüne kadar *ob* gen mutasyonları çok sınırlı sayıda bildirilmektedir (92,93). İlk insan leptin gen mutasyonu, Montague ve ark. tarafından 1997 yılında rapor edilen, iki aşırı şişman kuzin/kuzendir. Burada saptanan moleküler patoloji 393-398 GGGGGG diziliminden 1 nükleotidin delesyonu ile GGGGG'lik bir dizilimin meydana gelmesidir. Bu basit mutasyon leptin geninin okunma kalıbını (reading frame) tahrip ederek, leptin polipeptidinde gly132 pozisyonunu izleyen 14 yanlış aa'in ektopik olarak peptide eklenmesine ve bu doğal dışı dizilimin bir stop kodonuyla sonuçlanmasına neden olmaktadır (OMIM katalog numarası 164160.0001). Özata ve ark. tarafından (93) bildirilen olgu bir Türk aile olup arg105.try mutasyonu saptanmıştır (olgu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrinoloji BD'da saptanmıştır, OMIM database'de 164160.0002 no ile kayıtlıdır). Çok yakınlarda (Eylül 98) 2 ayrı yayında da, leptin geni sekans varyantları ve leptin geninin regülasyonunu sağlayan *cis* elementlerinin ve *trans* faktörlerinin anormalitesi ve bu durumların insan obezitesinde rolü olduğu bildirilmektedir (94,95). Şu ana kadar leptin geninin, kendisine ait, otolog üç (92-94) ve transgenik farede heterolog bir (95) olmak üzere dört çalışma bilgimiz dahilindedir.

Considine ve ark. 1995 yılında şişman insanların abdominal subkutan adipositlerinden elde ettikleri DNA ile OB geninin kodlayıcı bölgesini tümüyle çözümlemişlerdir (96). Bu grubun çalışmaları *ob* farede bulunan 105. kodondaki arginin dönüşümünden ibaret nonsense mutasyonun insan obezitesinde bulunmadığını göstermektedir. Bu bulgu, fare ön deneylerinden doğan obeziteye çare umutlarını bir ölçüde kırmaktadır. Obez ve normal toplam 10 insanın cDNA'larında da <sup>105</sup>Arg'in CGG kodonuyla kodlandığı dolayısıyla hayvandakine benzer bir stop kodonunun ortaya çıkması için, 2 nükleotid substitusyonunun gerektiği görülmektedir. Bu çalışmada daha da şaşırtıcı olan, farede mutasyonlar leptin yokluğu ve aşırı yemeyle sonuçlanırken, şişman insanlarda OB gen ekspresyonunun %72 oranında yüksek bulunmasıdır (her iki grupta n=8).

**Ölçüm Yöntemleri:** Leptin başlangıçta, in situ hibridizasyon, hücre fraksinasyonu ve immunohistokimyasal yollarla doku düzeyinde mRNA ölçümü gibi zahmetli yöntemlerle çalışılırken, kısa bir sürede radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçümü başarılmış (97,98) ve RIA kiti ticari ürüne dönüştürülmüştür. Bugüne kadar leptin rodentler dışında

maymunda çalışılmış, tavuklarda ve sığırdan izole edilmiştir (99,100). Fare leptin ölçüm metodu uzun süredir mevcut olmasına rağmen rat yöntemi yeni bildirilmektedir (101). Kullanımdaki RIA yönteminin 26-28 saat kadar analiz süresi gerektirmesi ve küçük kemiricilerde önemli bir hacim oluşturan 0.1ml x tekrar sayısı serum/plazma gerektirmesi şu an eldeki yöntemin sorunlu noktalarındandır. Yakınlarda bir Japon grubu tarafından insan leptini için monoklonal antikorlar temelinde sensitif bir ELISA bildirilmiş olmakla beraber, henüz ticari ürün haline gelmemiştir. İnkübasyon süresinin 24 saat olması ve 1ml plazma gerektirmesi nedeniyle leptin analizine kısa vadede bir katkısı olmayacak gibi görünmektedir (102). İnsan ve fare leptini, dolaşımda rölatif moleküler kütlesi 16,000 dalton olan bir protein olarak bulunmaktadır (19). 16,000 daltonluk parçası posttranslasyonel modifikasyona uğramamakta ve doğal proteinin moleküler kütlesi, sinyal sekansı hesaba katılmadığı takdirde primer yapısının öngördüğü ile uyumlu bulunmaktadır.

**Farmakokinetiği (kemiricilerde):** Ratlarda <sup>125</sup>I ile işaretli proteinin uygulanmasıyla, plazma leptin dağılımının iki havuzlu modelde olduğu saptanmaktadır (103). Bu model leptin farmakokinetiğini başlangıçtaki hızlı azalan havuz ( $t_{1/2}=3,4$ dk) ve yavaş azalan havuz ( $t_{1/2}=71$ dk), son klirens hızını ise 6,16ml/dk/kg olarak bildirmektedir. Kromatografik yöntemlerle kalıcı leptin pikinin albuminle çakıştığı görülmektedir. 60 ve 180. dk'larda intestinal leptin içeriği, böbrek, karaciğer, mide ve akciğerlerden 4 kat yüksek bulunurken; deri, kas, kalp, çekum ve beyinde yok denecek düzeyde radyoaktivite saptanmaktadır. Araştırmacılar (103), yavaş havuz nedeniyle leptin sentez hızının şimdiye kadar sanıldığından daha az önemli olduğunu belirtmektedir. Eksojen protein kullanımı nedeniyle bu çalışmanın endojen proteinin farmakokinetiğini ne kadar yansıttığını öngörmek olanaksızdır. Ayrıca leptin RIA'sını geliştiren Landt ve ark. (104) daha önceki bir çalışmalarında leptinin plazma yarı ömrünü ratta  $9.4\pm 3$ dk olarak ref. 114a'dan 1.53 kat uzun bildirmektedirler. İki çalışma arasındaki bu farkın nedeni büyük olasılıkla leptin sekresyonunun sirkadian/pulsatil karakteridir.

**Farmakokinetiği (insanda):** İnsanda leptin kinetikleri ise, Landt ve ark. (105) tarafından şu şekilde bildirilmektedir: abdominal adipoz doku leptin üretimi  $3.2\pm 0.5$ ng/100g/dk, tüm vücut leptin üretimi  $797\pm 283$ ng/şahıs/dk olup, %vücut yağı ile sırasıyla  $r=0.59$  ve  $0.93$

şeklinde korreledir. Plazma leptin klirensi ise  $1.5 \pm 0.23 \text{ ml/kg/dk}$  ve plazma leptin yarı ömrü  $24.9 \pm 4.4 \text{ dk}$  olup yağ dokusu ile ilişkisizdir ( $r=0.06$  ve  $0.16$ ). Daha sonraki çalışmalar, leptin klirensinin esasen böbrekler tarafından gerçekleştirildiğini ve kronik böbrek yetmezliğinde azalmış leptin üretimine rağmen vücutta leptin birikimi gerçekleştiğini bildirmektedir (106).

Sekansı aydınlatıldıktan sonra, obez ve diabetik modeller başta olmak üzere hayvanda ve insanda leptin etkileri çalışılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar rekombinant ürünlerin elde edilmesinden sonra öncelikle eksojen uygulamanın etkilerini ölçerek ya da doku kültürlerinde yürütülmüştür (107). Kemiricilerle, insan arasında ara büyüklükteki hayvanların (köpek, domuz) kullanılmayışı, insan çalışmaları ilerleyinceye kadar deneysel bulguların ekstrapolasyonunu zorlaştırmaktadır. Leptin sekresyonunun adipositin sitoplazmasında görüntülenmesi kısa sürede başarılmıştır (108). Ancak doku kültürü ya da hayvan deneyi bilgileri, analizde mevcut yukarıda tartıştığımız sorunlar nedeniyle bazı kritik hususların aydınlatılmasını geciktirmektedir. Bunların arasında en ön sırada yer alan leptinin sekresyon patterni ancak 1997/1998 yıllarında açıklığa kavuşmuştur. Bütün peptidler gibi leptin de serbest ve bağlı formlarda bulunmaktadır (109,110). 1996 yılında bu konuda iki yayın yapılmış, özetle leptinin rodentlerde  $85,176,240 \text{ kDa}$ , insanlarda ise son ikisi olmak üzere makromoleküllerle bağlandığı belirtilmektedir. Diğer bir grup ise, bu makromoleküllerin  $80,100 \text{ kDa}$  ve çözünür leptin reseptörüyle uyumlu olduğunu savunmaktadır. Serbest leptin düzeyinin vücut yağıyla doğru orantılı, yani şişmanlarda daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Yaklaşık olarak leptinin yarısının serbest bulunduğu bildirilmektedir. Daha sonradan leptin reseptörünün kısa formunun b izoformu tarafından leptinin bağlandığı doğrulanmıştır. Şu anda kullanımdaki RIA (leptin sözcüğü içeren 1408 makalenin yaklaşık  $\frac{3}{4}$ 'ü bu kitle çalışılmıştır) leptinin her iki formunu da toplam olarak ölçmekte ancak bağlanma/serbestleşme fizyolojik ve patofizyolojik koşullarına ilişkin in vivo çalışma bulunmamaktadır.

Kemiricilerde leptinin i.v. veya sabit subkutan infüzyonu fizyolojik sınırlar içinde doza bağlı olarak artan bir kilo kaybıyla sonuçlanmaktadır. Bu ön bulgu, yağsız vücut kütlelerini etkilemeden yağ dokusu kaybıyla gerçekleştiğinden, obezitenin sonu olarak düşünülmüşse

de yukarıda gördüğümüz gibi obez insanların %95'inin hiperleptinemik oluşu karşısında hüsrana uğramıştır. Bu durum, yeme davranışı ve enerji dengesi regülasyonunda leptinin rolünün daha uzun perspektifli olarak düşünülmesine yol açtı. 1998 sonlarında 2 ayrı grup tarafından gerçekleştirilen beyaz yağ dokusu-kaldırılmış (WAT-knockout) ratlarda leptin düzeyinin BAT tarafından senteze bağlı olarak normalin %5-10'u düzeyine inmesine rağmen, derin defektlerle yaşamın nispeten kısa sürmesi, leptinin öneminin bir başka perspektiften görülmesine yol açtı (109,110).

#### II.4.2. LEPTİN RESEPTÖRÜ

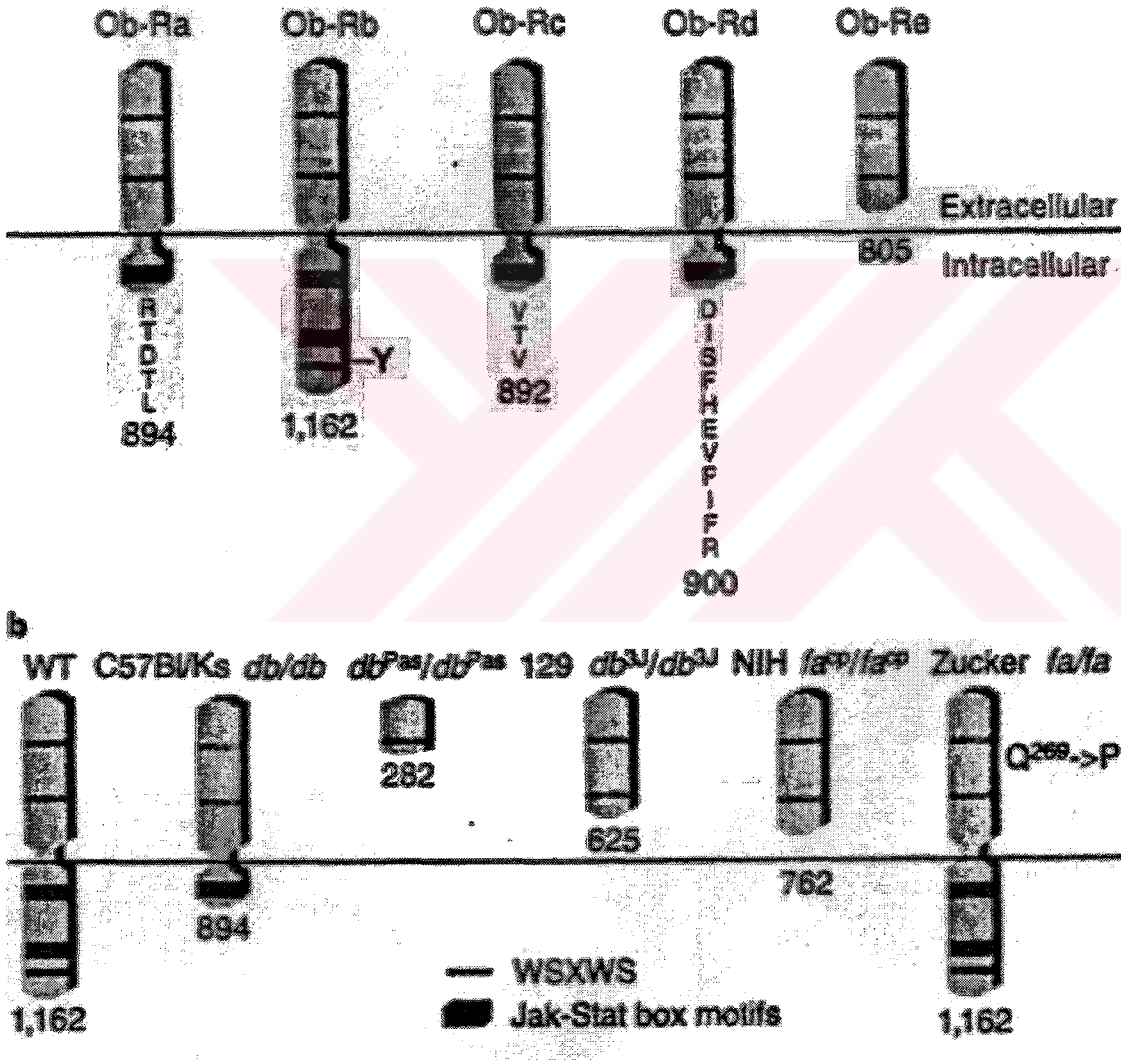
Tartaglia ve ark. (111) tarafından 1995 yılında ekspresyon klonlaması yöntemiyle leptin reseptörü (OBR veya LEPR) fare koroid pleksusundan izole edildi. Bu reseptör, interleukin-6 (Il-6), granulocyte colony stimulating factor (GCSF) ve leukemia inhibitory factor (LIF) reseptörlerinin; gp130 sinyal aktarım parçasına benzer yapıdadır. OBR, bu yapısıyla "janus kinase and signal transducer and activator of transcription" (JAK-STAT) ya da tip-1 sitokin reseptör ailesine dahildir. Bu yolun 30 kadar sitokin ve protein yapıdaki growth faktörü tarafından kullanıldığı bilinmektedir (104,112). OBR'nün yağ dokusunun her iki türünde yaygın olarak bulunması ve yaklaşık %15 kadarının aktif uzun form (OB-Rb) olması, leptinin sistemik etkilerin yanında otokrin-parakrin mekanizmalarla da etkili olabileceğini göstermektedir. OBR geninin insan yerleşimi 1p31'dedir. *db* farede 4. ve *fa* ratta 5. kromozomda yerleşiktir. Çeşitli çalışmalarla 5 ayrı kesimli (spliced) formu olduğu bildirilmektedir. Bunlar OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re ve OB-Rb (OB-RL) olarak adlandırılmaktadır. Bu reseptörün izoformları arasındaki farklar çeşitli parçaların uzunluklarıyla ortaya çıkmaktadır. Bu izoformlardan yalnızca OB-Rb'nin eksiksiz yapıda olduğunu akılda tutulmalıdır. OB-Rb, 1162 aa uzunluğunda iken diğer kısa formlar 805 ile 900 aa uzunluğundadır (Şekil-5)(19). Vaisse ve ark. (113) 1996'da farelerde leptinin yalnızca hipotalamusta, normal ve ob/ob farelerde reseptörü aktive ettiğini, db/db farenin ise dirençli olduğunu göstermişlerdir. Diğer dokularda aktivasyon bulmamışlardır. Leptin enjeksiyonuyla yapılan bu çalışmada doza bağımlı aktivasyonun 15. dk'da başlayarak 30. dk'da pik yaptığı bildirilmektedir. Daha sonraki çalışmalarda ise karaciğer, pankreas, plasenta, kardiyovasküler sistem, kahverengi ve beyaz yağ dokusu, kemik iliği, T



lenfositler, ince barsak ve mide, iskelet kasında da (nerede ise reseptör bulunan her yerde) OB-Rb'nin fonksiyonel olduğu bulunmuştur. Darnell ve ark. (114) bilinen yedi STAT proteininin de leptinin antiobezite etkilerinin potansiyel mediatörü olduğunu bildirmektedir. Çeşitli çalışmalarda in vitro olarak 3,5,6. STAT'lar leptinle aktive olsaydı da in vivo olarak STAT 3 dışında aktivasyon saptanmamaktadır. Ölüm sonrası erken otopsilerle temin edilen obez ve normal insan hipotalamik dokuları RT-PCR ile çalışıldığında, OB-R mRNA düzeyleri farksız bulunmamaktadır. 668. nükleotidde A→G polimorfizmi görülmüşse de VKİ ile korrele bulunmamıştır. Bu arada yayınlanan çalışmalarda ob, fa, db rodentlerde (115) birçok mutasyon saptanır iken insanda bulunmaması hayal kırıklığı yaratmaktadır.

**İnsan OB-R Mutasyonları:** 1998 başında Clement ve ark. (116) doğum sonrası erken morbid obezite ile seyreden 3 olgu bildirmişlerdir. Moleküler defekt intron 16'nın +1 pozisyonunda G→A transizyonudur. Obezite yanında hipofiz disfonksiyonuna da yol açmaktadır. Kesim (splice) yerindeki mutasyon transmembran ve intrasellüler kısımları eksik, küntleşmiş bir proteine neden olmaktadır. Kuzey Cezayir Berberilerinin Kabylia kabilesinden, morbid obez 9 ikizin 3'ünde homozigot olarak saptanmaktadır. Kişiler, Prader Willi Sendromunda ya da hipotalamusu anatomik olarak zedelenmiş kişilerde görülene benzer anormal yeme davranışı (yiyecek için kavga, ısrarcılık ve inatçılık) göstermektedirler. Psikiyatrik olarak mental retarde olmayıp emosyonel labilite ve sosyal uyumsuzluk göstermektedirler. ACTH ve kortizol düzeyleri, santral ısıları ve glukoz metabolizmaları normal olup, GH ve TSH düzeyleri düşük bulunmaktadır. Kızlarda santral hipogonadizme bağlı olarak LH, FSH, östradiolün düşük olduğu, pubertenin spontan başlayamadığı saptanmaktadır. Bu ve leptin gen mutasyonuna bağlı iki çalışma (92,93) ile, bulunmasının üçüncü yılından itibaren leptinin insanda hayati endokrin fonksiyonların regülatörü olduğunun; in vitro olmayan ve aşağı memelilerden ekstrapolasyonla elde edilmeyen, doğrudan in vivo kanıtları sağlanmaktadır. Bu arada insan morbid obezitesinin neredeyse en çok çalışıldığı topluluk (ve bu tez çalışmasını esinleyen yayınlara konu) olan Pima yerlilerinde leptin ve reseptörünün mutasyonu henüz yayınlanmamıştır. Gotoda ve ark. (117) 1997'de periferik lenfositlerden elde edilen materyalden insan OBR'ünün kodlayıcı dizilimini tümüyle açıklığa kavuşturmuşlardır. Kodon 109, 223, 343, 656 ve

1019'daki varyantlara bağlı 5 ana dizilim saptamışlardır. 986. kodonda nadir bir sessiz mutasyon ve alternatif kesime uğramış transkript formu bulunmaktadır. VKİ 60.9'a kadar çıkan 22 morbid obez hastanın hiçbirinde, aynı varyantlar zayıf kişilerde de bulunduğundan, 5 ana dizilimin obeziteye yol açmadığı sonucuna varılmaktadır. Allel frekansları 190 obez +132 zayıf toplam 322 kişilik Britanyalı beyaz erkek popülasyonunda benzer bulunmaktadır (117). Birçok popülasyondan benzer yayınlar yapılmıştır (118).



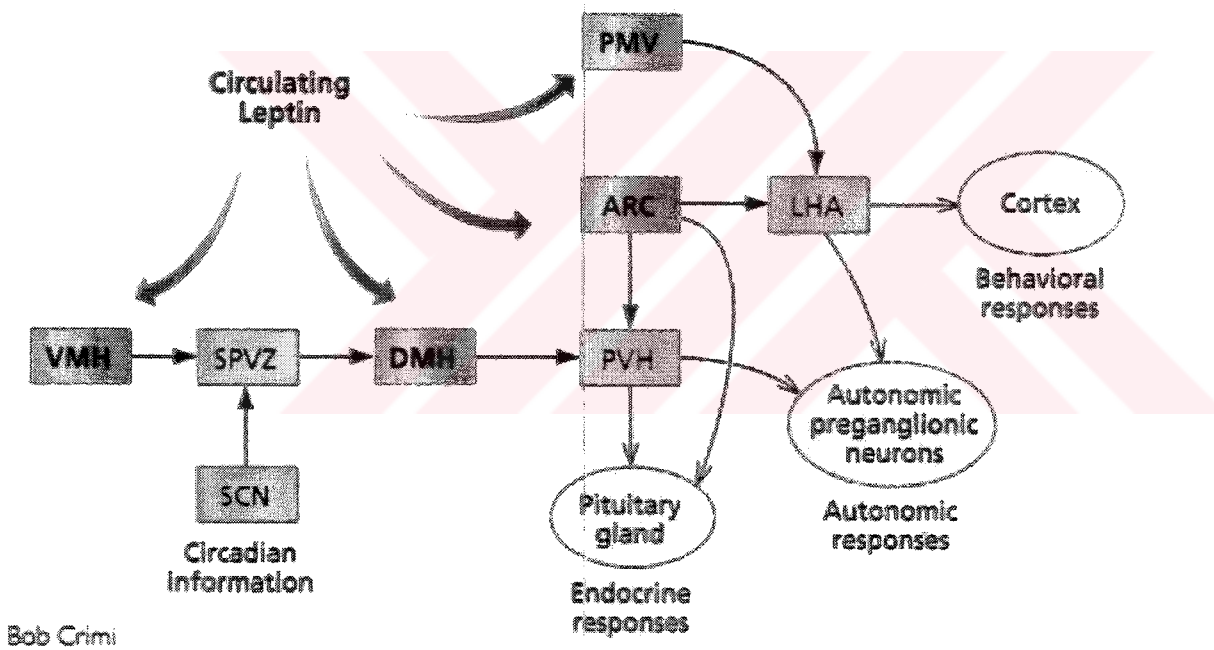
Şekil 5. Leptin reseptörünün izoformları, intrasellüler ve ekstrasellüler kısımları (19)

**Reseptör Dağılımı:** Leptin reseptörünün beyinde asıl yerleşimi hipotalamustadır. En yüksek konsantrasyonları ventrobazal hipotalamusta, özellikle arkuat nükleus (AN), ventromedial hipotalamik nükleus (VMH), dorsomedial hipotalamik nükleus (DMH) ve ventral premamiller nükleustadır (20). Bu dağılım 1940 yılında Hetherington'un yeme ve beslenme regülasyonu ile ventrobazal hipotalamusu ilişkilendiren kitabından bu yana elde edilen çok sayıda yayınlara uyumludur. Beyinde hipotalamus dışı yerleşimlerde de leptin reseptörleri rodent ve insanda da serebellum, talamus, parabrakial nükleus ve nükleus solitari traktusta gösterilmektedir. Bu bölgeler yeme davranışı ve vücut ağırlığının kompleks düzenlenmesinden sorumlu olmakla birlikte henüz insanda ekstrapotalamik reseptörlerin rolleri bilinmemektedir (Şekil-6) (20).

İntrasellüler leptin etkisinin, insan trofoblastik hücrelerinde protein kinaz A ve C aktivasyonu ile (119); anjiogenetik etkinin tirozin kinaz aktivitesi ile olduğu ve obeziteye yol açabileceği (120), fa/fa Zucker ratlarında ise fonksiyonel OBR bulunmadığı için, korneal neovaskülarizasyonun gerçekleşmediği, anjiogenesisin ısı kaybını kolaylaştırıcı bir mekanizma olabileceği (121) bildirilmektedir.

**Potasyum Kanalı:** Reseptörle ilişkili etkiler dışında leptinin AN'da nöronların sinaptik iletimini değiştirdiği (122) ve bazı hipotalamik nöronların hiperpolarizasyonuna yol açarak, bu hücreler üzerindeki glukoz etkisini replike ettiği (123) bildirilmektedir. Tek-kanal kayıtlarıyla leptinin bir ATP-sensitif potasyum ( $K_{ATP}$ ) kanalını aktive ettiği bildirilmektedir. Bu elektrofizyolojik etkiler hızlıdır ve muhtemelen STAT proteinlerinin aktivasyonu için transkripsiyon gerektirmemektedir. Leptin, kemiricilerin bazı türlerinde glukoz-alıcı hipotalamik nöronların hiperpolarizasyonuna yol açarken bazıları dirençlidir (zayıf Sprague-Dawley ve Zucker ratları vs. obez fa/fa ratlar). Leptinin uzaklaştırılması potasyum akımıyla kombine hiperpolarizasyonu etkisizleştirmeye yetmemekte, oral antidiabetikler tedavi edici olmaktadır. Leptine bağlı sinyal iletiminde görevli komponentler henüz yeterince bilinmemekle birlikte, elektriksel aktivite modifikasyonunun büyük bir potansiyel tedavi değeri bulunduğu düşünülebilir. Ancak, sonraki bir yılda nöronal düzeyde bu çalışmayı destekleyen yayına rastlamadık.

**Lokal feedback:** Flier ve ark. (124) “leptine bağı leptin sinyalizasyonu inhibisyonunu” bildirmektedir. Suppressors-of-cytokine-signaling (SOCS) proteinlerinin ekspresyonu, periferel leptin uygulandığında ob/ob farelerde indüklenmekte, reseptör defektli db/db farelerde ise değişmemektedir. SOCS-3 leptine bağı olarak özellikle hipotalamusun OB-Rb’den zengin bölgelerinde indüklenirken, CIS ya da SOCS-2 etkilenmemektedir. A<sup>y</sup>/a agouti farede de, leptine dirençli sıçangiller (muridae) obezitesinin bir örneği olarak AN ve DMN’de, SOCS-3 ekspresyonunda artma saptanmaktadır (124). Bu, yüksek kortikal, otokrin/parakrin/negatif feedback döngüsünün ara memelilerde ve insanda varlığına ilişkin çalışma henüz yoktur.



Şekil 6. Merkezi sinir sisteminde leptinle ilişkili nükleuslar ve alanlar (20)

#### II.4.3. LEPTİN DÜZEYLERİ: PULSATİL, SİRKADİAN VE ULTRADİAN KARAKTER

Leptin literatüründe başlangıçtan bu yana bir husus dikkati çeker: aynı canlı türünde ve benzer kontrollü deneysel koşullarda yapılan çalışmalarda saptanan serum veya plazma düzeyleri ve farmakokinetik parametreler altı kata kadar farklılık göstermektedir. Bazı araştırmacıların normal zayıf kişiler için verdiği değerler diğerlerinin obezler için

verdiklerinden yüksek olabilmektedir. RIA ile, in vivo leptin çalışmalarının yaygınlaşmasından kısa süre sonra Sinha ve ark. (125), leptinin nokturnal yükselişini, pulsatil sekresyonunu ve örneklem aralığı kısaltıldıkça ultradian osilasyonların arttığını, bu özellikleriyle leptinin diğer birçok hormona benzediğini bildirmiştir. Bu çalışmada pulsatile; VKİ, açlık leptin düzeyi ve mutlak amplitüdle korrele bulunmuştur. Rölatif amplitüd  $0.52 \pm 0.06$  ve en kısa örneklem aralığı 15dk'dır. Licinio ve ark. (Flier ekibi) bu konuda şu ana kadar mevcut en önemli çalışmayı üç parçada yayınlamışlardır (126-128). Bu araştırmacılar, 6 kadın ve 8 erkek denekte, 7 dakika aralıklı örnekleme (207 örnek/denek/gün) leptin sekresyonunu LH ve östradiolle senkronize olarak çalışmışlardır. 7 dk, şu ana kadar bildiğimiz en sık örneklem aralığıdır. Çapraz korrelasyon analizi ile LH ve leptin arasında belirgin bir senkronizasyon ve pattern eşleşmesi bulunurken, leptinle östradiol arasında ilişki ancak çapraz yaklaşık entropi (cross- $ApEn$ ) analizi ile saptanabilmektedir. Bu çalışma menstrüel siklusun 8-11. günlerinde gerçekleştirilmiştir. Leptin düzeyi sabah 08-10 civarında en düşük, gece 24-02 arasında en yüksek bulunmaktadır. İlginç olarak LH ile östradiol arasında çapraz korrelasyon bulunmamaktadır. Olguların tümünde gündüz-gece leptin değerleri  $p < 10^{-3} - 10^{-6}$  aralığında olup, numerik olarak 1.13-1.68 kat nokturnal yükselme göstermektedir. Cinsiyetler karşılaştırıldığında 24 saatlik leptin profili kadınlarda 2 kat yüksek konsantrasyon ve 2 kat yüksek pulse amplitüdü göstermektedir. Ancak konsantrasyondan bağımsız ve sıklıkla ilişkili sirkadian ve ultradian paternler cinsiyet farkı göstermemektedir. Fourier zaman serileri analizi uygulandığında ultradian periodisite her iki cinsten aynıdır. Cinsler arasındaki leptin konsantrasyonunu belirleyen en önemli değişken pulse organizasyonu veya osilasyon sıklığı olmayıp zaman birimi başına salınan (ya da uzaklaştırılan) leptin miktarıdır. Eşdeğer etki sağlamak için daha büyük miktarda leptine gereksinim duyulması, kadınlarda rölatif bir leptin resistansının varlığını göstermektedir. 14 olgunun tümü değerlendirildiğinde, çeşitli saatlerde leptin konsantrasyonunun 24 saatlik ortalamasının yaklaşık %70-130'u arasında değişebileceği gösterilmektedir. Pulse yüksekliği değişimi ise denekler arasında %117.3 ile %172.9 farklılık göstermekte olup, kadın=%127, erkek=%134 ortalama=%131 $\pm$ 4, pulse yüksekliği artımı numerik olarak kadınlarda 1.8 $\pm$ 0.4, erkeklerde 1.2 $\pm$ 0.6ng/ml'dir. Kadınlarda pulse sırasındaki nispi artış ise %18, erkeklerde %25.5'dir. Günlük ortalama düzey ile pikler arası en düşük düzey ampirik olarak çok yakındır. Pulse

sıklığı her iki cinsiyette günde 30. pikler arası süre 47.1dk, pulse süresi 35.3dk'dır. SEM değerleri tüm parametreler için %5'den küçük olduğundan ayrıca gösterilmedi. Bu verilerin istatistiksel analizi, bu grup sağlıklı kadın ve erkeklerde 24 saatlik ortalama düzeyle VKİ veya yaş arasında herhangi bir ilişki göstermemektedir (topluluğun ortalama yaşı  $27.1 \pm 1.9$ , VKİ'i  $22.7 \pm 0.7 \text{kg/m}^2$ ). 24 saatlik ortalama düzeyle pulse yüksekliği  $p < 10^{-9}$  ve pikler arası en düşük düzey  $p < 10^{-9}$  (sırasıyla  $r^2 = -0.991$  ve  $0.995$ ) olarak lineere yakın bir korrelasyon göstermektedir. Özetle, 24 saatlik ortalama leptin düzeyi pulse yüksekliğince belirlenen pulse amplitidüyle doğrusal ilişkili, ancak pulse sayısı, süresi, pikler arası süre ve % olarak yükseklik artımıyla ilişkisizdir. Bu verilerle ortalama sağlıklı kişide gün içinde leptin konsantrasyonunun iki kat değişebildiği ve pulse yüksekliğinin de 0.25 kat değişebildiği gözönünde tutulduğunda, ortalama leptini 10ng/ml olan kişide bu değer en düşük olarak 7, en yüksek de 17 gibi değerlerde ölçülebileceği hesaplanır. VKİ birimi başına leptin üretiminin de arttığı göz önüne alındığında spot leptin ölçümünün ne ifade ettiği bulanıklaşmaktadır. Bu konu 98 yılında artan sayıda yayında gündeme gelmektedir (129-134). Bu çalışmalarda, en önemli nokta, ölçüm aralığı arttıkça saptanan pulse sayısının azalmasıdır. Flier ve ark. (128) pulse sayısındaki kaybı 7 vs 14. dk için %62 ( $p < 0.0001$ ) ve izleyen her 7 dk için istatistiksel olarak anlamlı tedrici azalma şeklinde bulmaktadır (post-hoc Scheffe Testi). Pulse sayısı 30, 11.5, 8, 6, 3, 4, 1.5 ve 56.dk da 0'dır. Saatte bir leptin örneklemeyle hiç pulse yakalamamak mümkün olmaktadır. Bazı çalışmalar günlük ortalamaya en yakın örneklem zamanlarını araştırmışlardır. Önerilenler en düşük, ortalama, en yüksek 08-14 ve 02 saatlerinde en az üç örnek alınmasıdır. Obez çocuklarda ise östradiolle korrelasyonun kaybolduğu bildirilmekte, örnek aralığı bir saat olarak belirtilmektedir (132). Sirkadian ritim kortizolle ters orantılıdır. Sirkadian ölçümler yapılmamakla beraber 1 yıllık takipte, eksojen testosteron tedavisinin leptin düzeyini %44 kadar düşürdüğü, tedavi kesilince normal değerlere dönüldüğü bildirilmektedir (133). Sirkadian leptin ritminin vücut ısısı varyasyonu (129), öğün zamanlaması ve dolayısıyla de novo kolesterol senteziyle paralel olduğu savunulmaktadır (134). Vücut yağ depolarının durumu hakkında basit bir giden haberci (afferent messenger) olduğu düşünülen bir madde için, tiroid hormonlarında bile bulunmayan bu salınım patterni, daha akut belki de hiperakut fonksiyonları düşündürmektedir (17).

**Yaş:** İntrauterin 18. haftada leptin sentezinin varlığı saptanmıştır. Yaşamın bütün evrelerinde süren leptin düzeyleri ile vücut yağ kitlesi arasındaki ilişki yaşlanmayla giderek bozulmaktadır (135). Çalışmacılar 50 yaş ve üstünü orta yaşlı ve yaşlı kabul etmişlerdir (tüm yaş grupları için toplam n=60). Halbuki, açlık sorunu olmayan ülkelerde ortalama bir erişkin 25 yaşından başlayarak yılda bir kg kadar almaktadır. Leptinin şişmanlıktaki gerçek yeri konusunda yeni bir soru işareti doğmaktadır.

**İrtifa:** Leptin düzeylerine jeobiyojik etkiyi çalışan kısa bir rapor bulunmaktadır (136). 4060 metrelik bir farkla 4559 metre yüksekliğe çıkmanın leptin düzeylerine etkisi yeterli stabilizasyondan sonra çalışılmıştır. Ortalama serum leptin düzeyi 20 erkek dağcıda %169'a çıkmış, %55'inde iştah kaybı, %45'inde ise iştahın değişmediği saptanmıştır. Çalışmanın ikinci kısmında 18 gönüllü aynı yüksekliğe helikopterle taşınmış, bunların da leptin düzeyinin %153'e çıktığı görülmüştür. Yüksek yerde zaman geçtikçe iştah kaybı olmaktadır. İştah kaybı olan kişilerde leptin düzeyi yüksek bulunmakta, leptini düşük kişilerde ise iştah kaybı olmamaktadır. İştah kaybı dağcılarda %33 oksijenle zenginleştirilmiş havanın bir saat solunmasıyla düzelmektedir (136). Leptinin bu hipoksik regülasyonu, hematopoetik/immun etkileri ve kronik böbrek hastalarındaki vücut yağıyla orantısız düzeyiyle birlikte düşünüldüğünde eritropoetin benzeri ekspresyonu ima etmektedir.

#### II.4.4. ETKİLEŞİMLERİ

Leptinin bulunuşundan başlayarak, kemiricilerde gözlenen şişmanlığa karşı etkisinin moleküler mekanizmaları yoğun biçimde araştırılmaktadır. Çeşitli derlemelerde (12,13,16-18,20,61) ayrıntıları bulunabilecek mekanizmalar aşağıdadır:

(i) **Nöropeptid Y (NPY):** Memeli sinir sisteminde yaygın dağılımda ve bol bulunan peptidlerden biridir. 36 amino asitten oluşur. Fonksiyonu bilinmemektedir. İlk kez 1984'de klonlanmıştır. Fare 6. kromozomundaki bu genin homologu; 1995 yılında insan genomunun 7p15.1 konumunda, tek kopya olarak saptanmıştır (137). Bilinen peptidlerden, evrimsel olarak en sıkı korunmuşlardan biridir. ob/ob fare

hipotalamusunda aşırı üretilmesi; NPY geni yok edilmiş hayvanda obezite bulgularının, yemede azalma ve enerji harcamasındaki artmaya bağlı olarak hafiflemesi nedeniyle enerji dengesinin kontrolünde bir nöromodülatör olduğu düşünülmektedir (137). Bu bulgular, leptin yetmezliğinin santral efektörünün NPY olduğunu düşündürmektedir. Hipotalamik AN'daki NPY nöronlarının, leptinin tanımlanan ilk hedefi olması, bu konuda ob/ob rat ve db/db fare modellerinde çok çalışılmasına yol açmış ve OBR'nün, NPY mRNA'sıyla eş yerleşimli (co-localized) olduğu gösterilmiştir. Ancak, NPY knockout kemiricilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri NPY'ye ihtiyaç bulunup bulunmadığı konusunda bir soru işareti yaratmıştır (137a). Bu hayvanlarda serum leptin, kortikosteron, T<sub>4</sub> ve testosteron düzeyleri ağız yoluyla serbestçe (ad libidum) beslendiklerinde normaldir. 48 saatlik açlık ise, kortikosteronda 12 kat (wild tipe eşit) artış yaparken, diğer üç hormonda sırasıyla %50, 60, 75 azalma yapmaktadır. Ayrıca estrous döngüsü wild ve NPY-eksik farelerde uzamaktadır. Özetle Flier ve ekibi (137a) NPY'nin gonadotropik, tirotropik ve kortikotropik aksların normal fonksiyonu için gerekli bulunmadığını ileri sürmektedirler. NPY'yi yüksek memelilerde belki de bir evrimsel artık olarak kabul etmek doğru olacaktır. Günümüzde, ticari yöntemlerle dolaşımsal düzeyi ölçülemediğinden, NPY'ye ilişkin fonksiyonel insan çalışmaları yoktur. Leptinin başka nükleuslarda ve diğer maddelerin nöronları üzerinde de etkin oluşu (proopiomelanocortin-POMC, agouti related peptid-AgRP, melanocortin-4 receptor-MC4-R, cocaine-amphetamine regulated transcript-CART), her şeyden önemlisi şişman insanlarda leptin düzeyinin zaten yüksek oluşu NPY'ye atfedilen önemi azaltmaktadır. Şu an için insan obezitesinde leptin/NPY/leptin döngüsünün işlev bozukluklarının gerçek önemi konusunda bir şey söylemek mümkün olamamakla birlikte; Flier, “kemiricilerdeki şiddetli obezite sendromlarının moleküler temellerinin açıklanmasıyla, işlevsel sistemlerin sinir bilimlerinde bir rönesansın hızlandırıldığı” yorumunu yapmaktadır (20). 1999 yılında anjiotensin-2 reseptörlerinin hücre döngüsünün G-1 fazının progresyonunda stimulan rolü olduğunun ortaya konulması, preadiposit fizyoloji ve farklılaşmasında rolü olan moleküllere bir yenisini eklemiştir (138).



(ii) **İnsülin:** İnsan obezitesinde leptin yüksekliği bulunduktan sonra dikkatler besin metabolizması ve yaşamsal regülatörü insülinle, leptinin etkileşimine kaymaktadır. Kemiricilerde ve insanda bu hususta çok sayıda çalışma var olup, birçoğunda kortikosteroidler, seks hormonları, GH, NPY ve diğer hipotalamik peptidler yer almaktadır. Çok sayıda çalışmaya rağmen henüz kesin sonuca ulaşılmamıştır. Pankreatik  $\beta$  hücrelerinde OBR mevcut olup, glukoz metabolizması için hayati birçok fonksiyonu hayvan çalışmalarında etkilemektedir. Zucker diabetik fa/fa ratlarda OB-Rb defektiftir ve glukozla uyarılmış insülin salınımı (GSIS) için gerekli moleküllerden GLUT-2 ve glukokinaz (GK) ekspresyonu azalmaktadır. Bu ratlara rekombinant adenovirüs infüzyonu (AdCMV-OB-Rb) genotipik ve fenotipik olarak anomaliyi tersine çevirmektedir (139). Modele eksojen leptin eklenmesi GLUT-2, GK sentezinde artışa katkıda bulunmamaktadır. Ancak eksojen leptin GSIS düzenlenmesi için gerekli olmaktadır. Unger ve ark. (139) yüksek Km değerine sahip GLUT-2, GK normalizasyonunun leptinden bağımsız yalnızca yüksek OB-Rb ekspresyonuna bağlı olduğunu bildirmektedirler. İlginç olarak, obez ratlarda klofibrat ve 9-*cis*-retinoik asid gibi Tip-2 nükleer reseptör ligandlarının, PPAR $\alpha$  ve retinoik asid düzeylerinin düşüklüğü nedeniyle iyileştiremedikleri  $\beta$  hücre yetmezliğinin OB-Rb tarafından düzeltilebilmesidir. Aynı ekip tarafından, fa/fa ratlarda yağ asidlerine indüklenmiş bcl-2 baskılanmasının engellenmesi için OB-Rb ekspresyonunun gerekli olduğu gösterilmektedir. Çeşitli çalışmalarda leptin-insülin etkileşimleri modele bağlı farklı sonuçlar vermektedir. Açlık süresi, eşlik eden hormonlar ve peptidler, hayvanın obezite modeli gibi faktörlerin yanında leptinin santral ve periferik kompleks bir etki ağı oluşturması dolayısıyla bu sonuçlar normaldir. Aralık 1998'de bildirilen, "hiperinsülinemik KK" fare türünde Asp600Asn OBR varyantı da hiperleptinemiyle sonuçlanmaktadır (129). Moleküler defekt OB-R lokusuna yakın (0.7 centimorgan proksimal) mikrosatellit göstergesindedir (D4Mit175). Akut açlıkta leptin hızla düşmektedir. Bu durumda insülin de düşük olmaktadır. Birçok çalışmada ise leptinle insülin ve leptinle kortikosteroidler veya bazal opioid tonus karşılıklı bulunmaktadır. İnsülin rezistansında ve metabolik sendromda leptinin rolü konusunda sonuçlar çelişkili bulunmaktadır (140). 1995 yılında Thompson ve ark. tarafından akut insülin cevabı (AIR) geninin Pima yerlilerinde saptanması (1p31) aynı bölgede leptin reseptör

lokusunun da yer alması nedeniyle önem taşımaktadır. 1p31 bölgesinin tam haritası aynı ekipçe 1997 yılında yayınlanmıştır (141). İnsülin biyolojik sisteminin karmaşası ilişkileri daha da çeşitlendirmektedir. Obez hastaların insülin reseptör substratı-1 gly972arg genotipine sahip olanlarında (IRS-1 codon 972 variant) plazma leptin düzeyleri intakt kodona sahip olanların 0.71'i kadardır ( $p < 0.0293$ ). Polimorfizm %10 sıklıkta ve heterozigot formdadır. Araştırmacılar, insülin sinyalizasyonunun leptin ekspresyonunu mRNA düzeyinde denetlediğini bildirmektedirler (142). Bu polimorfizmde ilginç olan, kenetlenmenin kontrolündeki kilit rolü nedeniyle, doğrudan olmasa bile insülin rezistansına yol açarak dolaylı yolla obeziteye neden olan  $\beta_3$ -AR trp→arg polimorfizminde de suçlu aa'in aynı olmasıdır (143). Ancak sonucu polimorfizmin etkileri farklı coğrafi çevre ve ırklarda değişik önemde bulunmaktadır. İnsülinin kendisinin de, leptin gibi adipoz doku kitlesiyle orantılı olarak salgılanması, kalori azlık ve aşırılığıyla regüle olması ve regüle etmesi, merkezi sinir sistemine girişinin bulunması (en azından köpeklerde ve ratlarda) ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkilerinin tıpatıp leptin gibi yiyecek alımını ve vücut yağlılığını azaltmak olması, insülin/leptin etkileşiminin in vivo çalışılmasını ve yorumunu güçleştirmektedir (144). Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğiyle yapılan bir çalışmada, hiperinsülineminin leptin düzeylerini yalnızca kadınlarda ve %20 kadar arttırdığı bildirilmektedir (145). Morbid obez kişilerin beyaz yağ dokularının daha büyük insülin yıkımı kapasitesine sahip bulunduğu, bu yıkımın leptinle korrele bulunduğu in vivo olarak insanda bildirilmektedir (146). Leptin gen ekspresyonunun multihormonal kontrolünü çalışan Halleux ve ark. (147), insan adipoz hücre kültürlerinde insülinin birebir stimulan etkisini gözlememişler glukokortikoidlere artmış yanıtın obezitede daha büyük önem taşıdığını bildirmişlerdir. Toplam olarak, leptinin akut etkileriyle atfedilen vücut kompozisyonu regülatörü rolüne ilişkin eksiklikler araştırmacıları iki komponentli evrimsel modele yöneltmiştir (17). Bu konuda çok çalışan Auwerx ve ark. tarafından bildirilen 3p25 konumundaki peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) geninin 6. aksonundaki bir C→T sessiz substitüsyonu VKİ ile leptin arasındaki korrelasyonu bozmaktadır (148). Beklenmeyen hiperleptinemiye yol açan bu polimorfizmin sıklığı 0.14'tür. Farklı insan adipoz hücre serilerinin insülin varlığında mevcut yüksek leptin sekresyon hızlarını indometazin/insülin varlığında

sürdürememeleri, antiinflamatuvar tedavinin c/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , LPL, aP2, UCP-2 mRNA düzeylerini etkilemezken yalnızca leptin sentezini azaltması, leptinin bu seçilmişliği neye borçlu olduğu kadar, toplumumuzda pek yaygın olan “ağrı” kesici alışkanlığının sürpriz bir sonucunu da düşündürmektedir (149). Leptinin glukoz/insülin metabolizmasına etkileri konusundaki yayınlarda çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. Mick ve ark. (150) leptinin, taze rat adiposit kültüründe bazal ve insülinle stimule glukoz metabolizmasını etkilemediğini bildirirken, Nagasaka ve ark. (151) diabetik insanlarda serum leptin düzeyinin başlıca belirleyicileri arasında VKİ, cinsiyet ve yaşın yanında hem C peptid düzeylerini hem de eksojen insülin kullanımını saymaktadırlar. Ayrıntılı tartışma için derlemelere başvurulmalıdır (14,17,19,21,91,152).

(iii) **Growth Hormon (GH):** gp130 reseptör sistemini paylaşmaları ve leptinin fetal gelişmedeki rolü sebebiyle leptin-GH ilişkileri çok çalışılmıştır. Sonuçlar insüline benzemekte olup, burada daha ziyade leptinin GH pulsatil salınımını düzenlediği düşünülmekte ancak mekanizması bilinmemektedir (153). Leptinin GH salınımını kontrol ettiği insan fetal hipofizinde de gösterilmektedir (154). Yoğun bakım hastalarında ise leptin düzeyinin GH/insülin-like growth factor-1 (IGF-1) eksenince belirlendiği bildirilmektedir (155). GH eksikliği olan çocuklarda ise yerine koyma tedavisinin, bazal durumda vücut ağırlığı ile korrele bulunan serum leptin düzeyini birinci ayda %27 azalttığı (p<0.002) daha sonra ise stabil kıldığı bildirilmektedir (156). İlginç olarak GH yetmezliği durumunda serum leptin düzeyi cinsiyet ayrımı göstermemiştir. Karşılıklı kontrolün mevcut bulunduğu anlaşılmaktadır.

(iv) **Kortikosteroidler:** Leptinle ters ilişkili oldukları gösterilmektedir. Bazı araştırmacılarca obezite gelişiminde kronik steroid yüksekliği leptinden daha önemli bulunmaktadır. Leptinin ayrıca plazma renin aktivitesini ve aldosteron düzeyini arttırması kortikosteroidlerle olan ilişkileriyle çelişmektedir (157). İnsanda katekolaminler de leptin salınımını inhibe etmektedirler (158). Anoreksia nervozada ise leptin ve kortizolün sirkadian ritmleri bozulmakta, karşılıklı ilişkinin yerine eşlenmiş bir pattern hakim olmakta ve tedavi ile normal kişilerdeki duruma dönülmektedir (159). Ayrıntılı bilgi için derlemelere bakılabilir (18,20,82).

(v) **TNF $\alpha$** : Bazı çalışmacılar leptinin tek yönlü olarak TNF $\alpha$  kontrolü altında bulunduğunu bildirmektedirler (160). Flier ve ark. (161) ise sTNF $\alpha$ -R55 (çözünür reseptör) ve insülin ile leptin düzeyleri arasında NIDDM hastalarında ve sağlam kişilerde korrelasyon bulmuşlardır. Çalışmacıların her ikisi de pozitif yöndeki bu ilişkinin obezite ve kaşeksi süreçlerinin anlaşılmasında çok önemli olabileceğini bildirmektedirler. IL-1 $\alpha$ 'nın serum leptin konsantrasyonlarını arttırdığı (162) ve leptinin ise lipopeni yoluyla IL-1 $\beta$  tarafından oluşturulan sitotoksisiteyi önlediği bildirilmektedir (163).

(vi) **Diet**: Diyetteki yağ tipinin, kalori kısıtlamasından bağımsız olarak plazma leptin düzeylerini belirlediği bildirilmektedir (164). Kırmızı ete dayanan beslenme düşük leptin düzeyleriyle sonuçlanmaktadır. Oran 5/8 gibidir. Diyetin diğer komponentlerinin modülasyonunun daha büyük etkileri bulunacağı düşünülebilir. Ancak bu modifikasyonun, leptin dirençli (165) bir durum sayılabilecek insan obezitesinde gerçek değeri belli değildir. Böylece diet de leptin düzeyini ters yönlü olarak kontrol edebilmektedir.

#### II.4.5. KAN BEYİN BARIYERİ

Leptinin en erken saptanan etki alanı (hipotalamus) sistemik dolaşım ile serebral dolaşımın ikinci tarafında kalmaktadır. Molekül kütlesi 6,700 dalton olan bu polipeptidin iç tarafa aktarımının OB-Rb sayesinde gerçekleştiğini görmüştük. Reseptör aracılı transportun kütleler arası konsantrasyon gradienti yaratması doğaldır. Bilgilerimize göre, bugüne kadar ratlarda doğrudan beyin omurilik sıvısı (BOS) leptin düzeyini ölçebilen çalışma yoktur. İnsanlarda ise BOS leptininin ölçümü RIA (166) ve ELISA yöntemleriyle (102) gerçekleştirilerek gradient doğrulanmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde BOS leptini şişmanlarda yalnızca %30 yüksek bulunmaktadır (0.34 vs 0.26ng/ml). Halbuki 8 şişmanın ortalama serum leptin düzeyi 23 zayıf kişiden %318 yüksektir. Bu durumda iç gradient -10.6 olmaktadır. Bu gradientin logaritmik fonksiyon olarak ifadesi ( $r=0.52$ ;  $p<0.01$ ) mümkündür. Schwartz ve ark. (167) ise plazma-BOS leptin konsantrasyonlarını doğrusal olmayan bir biçimde ( $r=0.92$ ;  $p=0.0001$ ) bildirmektedirler. Her iki çalışma, 1996 yılı

ortalarında leptin transportunun doyurulabilir nitelikte bulunduğunu ifade etmektedir. Leptine ilişkin bilinmeyenlerin bir yenisiyle karşılaşılması, şişmanlarda MSS leptin düzeyi de yüksek bulunmuştur. Peş peşe yayınlanan OB-R mutasyonları ratlarda (168) obeziteyi transport defekti ile eşleştirmiş, insanda ise benzer eksikliğin yayınlanması bir yıl kadar gecikmiştir (bkz reseptör bölümü). Bu gradient korunmakla birlikte anoreksia nervosa hastalarında BOS leptininin plazma düzeyine oranı normal kontrollere göre 2.4 kat yüksek bulunmaktadır ancak, BOS leptini mutlak değer olarak düşüktür. Bu bulgu, şu an için subdural bölgede leptin sentezi bilinmediğinden aktif transport mekanizmasının da bazı patofizyolojik durumlarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu grubun tedavisi ile normal değerlere ulaşıldığı bildirilmiştir (169). BOS leptin düzeyleri cinsiyet farkı göstermekte olup, kadınlarda 2.55 kat yüksektir (170). İlginç olarak leptin ile ne plazma ne de BOS'ndaki NPY düzeyleri arasında hiçbir ilişki saptanamamaktadır. Albumin/leptin oranı korrele olmadığından, transportun basitçe kan-beyin bariyerindeki gediklerden gerçekleşmediği savunulmaktadır. Kemiricilerde intraserebroventriküler leptin uygulamasının şişmanlık dış görünümünü dramatik hızla düzelttiği bilinmektedir, ancak bilgilerimiz dahilinde insanda böyle bir tedavi girişimi yoktur (20). Yakınlarda yayınlanan bir çalışmada ise, beyin leptin düzeyinin kadın-erkek farkı göstermediği bildirilmektedir (171). Ancak Koistinen ve ark. (171) BOS leptin düzeyini cinsiyetten bağımsız ölçmüştür. Bu ve diğer çalışmalarda BOS leptin konsantrasyonu 0.35ng/ml civarında stabildir.

#### II.4.6. CİNSİYET FARKI

İnsan çalışmalarının hemen tümünde, gonadal seks hormonlarıyla korrele olarak ya da olmayarak leptin düzeyi kadınlarda yüksek bulunmaktadır. Çalışmacıların çoğu cinsiyet farkının doğum anında varlığını bildirirken, az da olsa aksini öne süren çalışma bulunmaktadır (173). Bildiğimiz kadarıyla cinsiyet farkını intrauterin yaşamda inceleyen yoktur. İntrauterin 18. haftada leptin sentezi bildirilmiştir. İnfant, oyun ve okul çocuğu ve puberte dönemlerinde cinsiyet ayrılığı sürmektedir. Gebelik leptin üretimini YVK ile orantısız arttırarak fetusun büyüme ve gelişmesini sağlamaktadır (174). Daha önce belirttiğimiz gibi anne sütünde yoğun leptin bulunmaktadır (175). Emzirmenin bu salgıyı arttırdığı bildirilmektedir. Östradiol leptin salınımını arttırmaktadır (176). Son zamanlarda

yayınlanan bir çalışmada Mapuche yerlilerinde leptin düzeyleri arasında cinsiyet farkı bulunmadığı bildirilmektedir (177). Böylece leptine yeni bir soru işareti eklenmiştir. Seks steroidlerinin baskılanmasıyla yapılan bir çalışmada ise, testosteronun leptin salınımını azalttığı, östrojenin böyle bir etkisi olmadığı öne sürülmektedir (178). Bir çalışmada; dişi rat hipotalamusunun her yerinde, elektron mikroskopik immun işaretleme yöntemiyle, leptin ve östrojen reseptörleri bitişik yerleşimde bulunmuş olup, her iki hormonun birleşik etki yoluyla davranışsal ve nöroendokrin mekanizmaların korrelasyon/koordinasyonunu sağladıkları sanılmaktadır (179). Bildiğimiz tek ikiz çalışmasında ise obez kişilerde plazma leptin düzeylerinin genetik temelden bağımsız olduğu bildirilmektedir (172). Rat leptininin kullanıma girmesi cinsiyet farkı sorununu daha da karmaşıklştırmıştır (101). Vücut yağının her persantil artışı erkek ratlarda 0.6ng/ml, dişilerde ise 0.22ng/ml leptin artışı ile sonuçlanmaktadır. Özetle eşit yağ yüzdesi başına erkek ratlarda leptin düzeyi 2.7 kat yüksektir. Bu neredeyse insandaki oranın tersine çevrilmesidir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalardaki küçük kemiricilerle insan arasındaki boşluğun, orta boy ve evrimsel düzeyde köpek, domuz gibi hayvanlarla doldurulması gerekmektedir.

#### II.4.7. PLASENTAL LEPTİN SALINIMI

Plasenta sinsityotrofoblastları leptin salgılamaktadır (180). Çalışmaların çoğunda anne ve çocuk leptini fetal gelişimle orantılı bulunmuştur, ancak bazı çalışmalarda plasental hipoksinin orantısız leptin sentezine rol açtığı bildirilmektedir. Annenin sigara içmesinin leptin düzeyini düşürerek düşük doğum ağırlığına yol açtığı bildirilmektedir (174). Ancak obezite, leptin, sigara üçlüsünü konu alan bir çalışma yoktur. Leptin salınımı menstrüel siklus sırasında da değiştiğinden (181), gebeliğin kendisinin leptin fiziyojisi üzerine kuvvetli etkisi bulunduğu ortadadır. İnsanda emzirme sırasında süt leptininin yüksek olduğu bilinmekte, ancak longitudinal olarak bunun ne kadar sürdüğü bilinmemektedir. Farede ise postnatal 6-22. günlere karşılık bir leptin platosu söz konusudur (182). Ratta doğumda leptin sentezi aktiftir (87). Adipoz doku gibi ileri derecede farklılaşmış bir dokunun ürününün plasentada hiperaktif sentezi ayrı bir soru işaretidir.

#### II.4.8. EVRİMSEL İKİLİ ROL

Bu sorunlar Flier gibi (20) birçok araştırmacıya leptinin:

- a. akut stres karşısında azalarak merkezi stres cevabını agra ve eden,
- b. kronik olarak ise lipostat fonksiyonu gören sitokin/hormon/sitokin yapı/fonksiyonlu bir madde olduğunu düşündürmektedir.

#### II.4.9. İMMUN ETKİLER

Leptin, *in vivo* olarak immün cevabı pozitif yönde modüle etmektedir (183-185). Bu modülasyon, Th1 artışı ve Th2 sitokin üretiminin baskılanması yoluyla gerçekleşmektedir. Yüksek plazma leptin düzeylerinin, akut sepsis hastalarında yaşama oranıyla doğru ilişkili olduğu bulunmuştur (185). Bu çalışmada, leptin sirkadian ritminin kaybının hastalığı seyrinin kötüleşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Kronik ve akut inflamasyonda ne olmaktadır? İnflamatuar barsak hastalarında leptin kontrollerdeki gibi vücut yağıyla korrelasyonunu sürdürmektedir (186). AIDS hastalığında ise, leptin düzeyi belirgin olarak düşük olup, vücut yapısı ile korrelasyonunu kaybetmektedir. Bu hastalardaki hızlı seyreden kilo kaybı leptin eşliğine zaman bırakmamaktadır (186). Bu grup hastada leptinin düşüklüğünün, immün etkisinin kaybı nedeniyle hastalık sürecinin derinleşmesine veya Th4 hücrelerin yokluğunda artık immün cevabın modülasyonuna katkısı bulunup bulunmadığını inceleyen çalışma yoktur.

#### II.5. VÜCUT AĞIRLIK VE KOMPOZİSYONUNA TİROİD HORMONLARI VE LEPTİNİN ETKİLERİ

Leptin ve tiroid hormonları ilişkileri konusundaki literatür nispeten zayıftır. Deneysel ve klinik 40 kadar çalışma ve iki derleme içermektedir (187,188). Bizim çalışmamız planlandığında bir hayvan çalışmasında leptinin T<sub>4</sub> düzeyini düşürdüğü bildirilmişti (189). Erken hücre ve doku kültürü ile hayvan çalışmalarının iki sistemin sıkı bir etkileşimini düşündürmesine rağmen, peşpeşe yayınlanan kısa süreli ve longitudinal insan çalışmaları bu beklentileri doğrulamamıştır (187,188,190-192). Ancak hiçbir çalışmanın 6 aydan uzun

sürelî ve 120'den çok denekli olmadığı belirtilmelidir. İlginç olan, çalışmaların neredeyse yarı yarıya ikiye ayrılmış olarak hipertiroidide leptin yüksek veya tersi (diğer araştırmacılar hipotiroidide aynı sonucu bulmaktadırlar) sonucu bulmalarıdır. Bu durum muhtemelen pulsatil sirkadian leptinin örneklenmesi sorunundan kaynaklanmaktadır (derlemeler için 187,188). En yeni çalışmada ise, takip süresi 12 ay olan tirotoksik hastaların leptin düzeyi ( $p<0.0005$ ) artmasına rağmen bu değerin total yağ kitlesine oranı daha çok artmaktadır (192). Tirotoksik hastalarda vücut yağ kitlesi ile leptin ilişkisi zedelenmektedir. Diğer yeni bir çalışmada ise, hipotiroid hastalarda plazma leptin düzeyinin obez ötiroidlere benzer şekilde yükseldiği ve tedavi ile tersinir olarak düzelebildiği görülmüştür (191). İki çalışmanın hasta sayısı toplam 96'dır. Leptin düzeyleriyle TRH ilişkileri de çalışılmıştır. TRH infüzyonu leptin düzeyleri üzerine etki göstermemektedir. Bazal leptin düzeyi ise tiroid hormonlarınca belirlenmemektedir (190). Sonuncu çalışma yoğun bakım hastalarında gerçekleştirilmiş olup, bu grupta leptin düzeylerinin GH/IGF-1 aksı ile belirlendiği görülmüştür. Bu aksın tiroid hormonlarıyla da ilişkisi bulunmaktadır. Özetle bugünkü bilgilerimiz ışığında, tiroid hormonları-leptin etki/belirlenimini akut, subakut ve kronik olarak ortaya koyan, istatistiksel gücü yeterli bir insan çalışması veya metaanaliz veya sistematik derleme bulunmamaktadır.



### III. MATERYAL VE METOD

#### III.1. ÇALIŞMANIN TARİHÇESİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD ve İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji Bilim Dalının ortak bir münferit çalışmaları olarak, Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fon Saymanlığına 28.Kasım.1996 günlü proje öneri formu ile başvurulmuştur. Projenin 0.909.97.01.05 sayı ile 4.Haziran.1997 tarihinde kabulünü izleyen sürede, leptin kitinin temini garanti altına alındıktan sonra 1998 yılı Şubat ayında projenin uygulanmasına geçilmiştir. 19.Ağustos.1998 günü dahil olmak üzere hasta izlemi sürdürülmüştür.

#### III.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE UYGULANMASI

Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve tiroid kanseri dışındaki temel nedenlere bağlı olarak hipotiroidi tanısı konulan 42, hipertiroidi tanısı konulan 36 ve hastanemiz polikliniklerine metabolik-endokrin hastalıklar dışındaki nedenlerle başvuran sağlıklı 34 kişi çalışmaya katılmıştır. Çalışmaya katılanların tümünün sayısı 112'dir.

##### III.2.1. ÇALIŞMAYA KATILMA KRİTERLERİ

- a. Tiroid veya diğer bir kanser olmaması,
- b. Radyoaktif iyot uygulanmaması,
- c. Diabetes Mellitus veya başka bir metabolik hastalığı bulunmaması,
- d. Tiroid disfonksiyonu dışında bilinen hiçbir endokrin hastalığının bulunmaması,
- e. Bunların dışında hastanın gündelik yaşantısını normal yürütmesini engelleyecek kardiyak, pulmoner, üriner, nörolojik, psikiyatrik ve kas-iskelet sistemi hastalığının bulunmaması,
- f. Hastanın vücut ağırlığının ve yaşının kendisinin sağlığını tehdit eder vaziyette bulunmadığına uzman hekimce karar verilmesi,
- g. Endokrinoloji Bilim Dalı'nca geçerli kabul edilen kriterlere göre hipotiroidi ya da hipertiroidi tanısı konulmuş olması.

### III.2.2. ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ

III.2.1.'de belirtilen kriterlere uygunluk niteliğini tedavi ve izlem boyunca kaybeden hastalar çalışmadan çıkarılmışlardır. Ayrıca herhangi bir nedenle veya ilgili hekimce tedavisi kesilenler de çalışmadan çıkarılmıştır.

### III.2.3. TANI VE İZLEM SÜRECİ

Tanı konulan ve çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan hastalar; Endokrinoloji Bilim Dalı'na hipotiroidler L-tiroksin ile replasman, hipertiroidler propiltiourasil ile supresyon tedavisine alındılar. İlaç dozu ve izlem aralığı uzman hekimce klinik gereksinime uygun olarak saptanmıştır. Çalışma hastalarından ötiroid hale geldiği saptananların daha ileri izlemi çalışmacılarca sürdürülmemiştir.

### III.2.4. ÇALIŞMA OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ

#### A. Klinik:

- yaş
- cinsiyet ve menstürasyon durumu
- tiroid cerrahisi geçirip geçirmediği
- antitiroid antikolar bulunup bulunmadığı
- geçirdiği diğer hastalıklar
- aldığı ilaçlar
- boy
- vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi

#### B. Laboratuvar:

- tiroid grubu: T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>, TSH
- total kolesterol
- trigliserid
- HDL
- LDL

- ApoA<sub>1</sub>
- ApoB<sub>100</sub>
- açlık kan şekeri

C. Bioelektrik İmpedans Ölçümü

D. deri katlantılarının ölçümü

E. insülin ölçümü

F. leptin ölçümü

Klinik bulgular hastayı izleyen hekim tarafından saptanmış ve kaydedilmiştir. B grubu laboratuvar incelemeleri hastanemiz Endokrinoloji laboratuvarında radyoimmunoassay yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir. İnsülin ve leptin ölçümü için pıhtılaşma ve santrifüj işlemlerinden sonra yeteri kadar serum ayrılarak, analiz gününe kadar -70/-80°C'de saklanmıştır. Lipid grubu ve kan şekeri incelemeleri Biyokimya ABD laboratuvarlarında, Randox (Co. Antrim, United Kingdom.) kitleri ile, Hitachi 747-200 otoanalizöründe (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany.) spektrofotometrik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Apolipoprotein ölçümleri, Beckman Array Protein System (Beckman Instruments, Galway, Ireland.)'de nefelometrik olarak çalışılmıştır. Bir metodolojik eksiklik olarak tüm hastaların aynı parametre analizlerini tek çalışmada gerçekleştiremedik, çünkü rutin sonuçlar hasta teşhis, takip ve tedavisinde kullanılıyordu, ikinci bir analizle hastaneye ek yük getirmek istemedik. Bir hastanın tüm parametrelerinin analiz maliyeti 25 milyon TL/defa'dır. Fayda/maliyet analizi açısından bu tutumumuzun daha olumlu olduğu kanısındayız.

**Bioelektrik İmpedans Analizi (BIA):** Genel bilginin vücut bileşimi bölümünde ayrıntılı olarak incelendiği gibi, moleküler/hücresel düzeyde, elektriğin farklı yoğunluktaki dokularca farklı iletimine dayanan bir metoddur (9). Aslında DEXA, CT, PET, NMR gibi doku-organ düzeylerini gösteren teknolojilere göre hata payı yüksek olmasına rağmen; taşınabilir oluşu, bir kere satın alındıktan sonra, birçok kez kullanımının çok küçük maliyetlerle mümkün olması, bu teknolojiyi yaygınlaştırmıştır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yukarıdaki tekniklere ek olarak dual-energy x ray-absorptiometry ile de %5'in altında hata payıyla korrele bulunmuştur (193-198). Bioelektrik impedans analizleri,

Biostat Inc. tarafından üretilen Biostat 1500 (USA) cihazı ile ilgili hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Teknik; özetle, mikro şiddette bir elektrik akımının seyri sırasında, dokuların buna gösterdiği direncin (impedans) farklı yerlere konulmuş elektrodlarla algılanıp mikroişlemciye aktarılması, bu mikroişlemcinin de belleğinde yüklü katsayılar yardımıyla ekstrasellüler vücut sıvısı, yağsız vücut kitlesi ve yağ kitlesini hesaplamasına dayanır. Bioelektrik impedans ölçümü ile vücut yağ yüzdesi, kilogram olarak yağ miktarı, yağsız vücut kitlesi yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut ağırlığı, su yüzdesi, litre olarak su miktarı, bazal metabolizma hızı, vücut kütle indeksi, tahmin edilen kalori harcaması, impetans (elektrik akımına direnç) ölçülmekte ve hesaplanmaktadır.

**Vücut deri katlantılarının ölçümü:** Deri altı yağ dokusu kalınlığının ve dolayısıyla vücut yağlılığının bir göstergesi olarak gerçekleştirilmiştir. Kolay, bedava ölçümler olmalarına rağmen farklı uygulayıcılar elinde hataya yatkındırlar. Bu grupta bel-kalça oranı; biceps braki, triceps braki kaslarının orta noktalarından ve supraskapular, suprailiak bölgelerden ölçüm yapılmıştır. Ayrıca kol çevresi uzun eksenin ortasından ölçülmüştür.

A ve D grubu ölçümler hastanın izleminin her keresinde tekrarlanmış, ancak sağlanabildiyse ötiroid durumdaki kullanılmıştır. Ötiroidi; 23 hipertiroid, 28 hipotiroid hastada sağlanabilmiş, kontroller dışında 78 olan hasta sayısı efektif olarak 51’de, radyoaktif kitin kullanım süresinin ve çalışma süresinin dolması nedeniyle sınırlı kalmıştır.

**İnsülin Ölçümü:** Boehringer Mannheim AŞ. (Mannheim, Germany.)’nin bir profesyonel nezaketle sağladığı kit kullanılarak, ES 300 cihazında, bütün örnekler bir kerede, enzimimmunoassay yöntemi ile çalışılmıştır.

**Leptin Ölçümü:** Araştırma Fon Saymanlığı’nın desteği ile temin edilen Linco Resarch Inc. (St. Louis, USA.) tarafından üretilen insan leptin radyoimmunoassay kiti kullanılarak bir defada gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde, radyoaktif işaretli antijenin sabit bir konsantrasyonu, antiserumun sabit bir dilusyonuyla inkübe edilerek antikor üzerinde antijen bağlanma yerlerinin konsantrasyonu sınırlanmaktadır. Örneğin, total radyoaktif işaret konsantrasyonunun yalnızca %50’si antikorla bağlı olabilir. Bu sisteme işaretsiz

antijen eklendiğinde antikor üzerindeki sınırlı ve sabit sayıdaki bağlanma yerleri için işaretli antijen ile işaretsiz antijen arasında bir yarışma olacaktır. Böylelikle antikora bağlı işaretli antijen miktarı azalırken işaretsiz antijeninki artacaktır. Bu durum, serbest işaretli antijen ile antikor bağlı olanını ayırarak herhangi birinin veya her ikisinin ölçümü ile saptanabilir. Bir kalibrasyon ya da standart eğrisi, işaretsiz standart antijenin artan konsantrasyonlarıyla oluşturularak, bu eğriden bilinmeyen örneklerdeki antijen miktarı hesaplanabilir. Özetle bu sistem, dört temel basamağı gereksinmektedir: ölçülecek antijene spesifik bir antiserum, antijenin radyoaktif işaretli bir formu, antikor bağlı işaretli antijeni bağlı olmayandan ayırabilecek bir yöntem ve radyoaktiviteyi ölçebilecek bir  $\gamma$  ışını sayacı (199).

Leptin ölçümü, üretici firmanın önerdiği uygulama biçimine uygun olarak danışman öğretim üyesi, projede görevli bir öğretim görevlisi, bir teknik eleman ve tarafımdan gerçekleştirilmiştir. Radyoaktivite sayımı, hastanemiz endokrinoloji laboratuvarındaki Hewlett Packard, Cobra Auto-Gamma (USA)  $\gamma$  ışını sayacı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çok yüksek ve çok düşük değerler eldeki kitin imkan verdiği oranda bir kere daha çalışılmış, anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kitin alt hassasiyet sınırı 0.5mg/L (0.5ng/ml)'dir

Bazı yayınlarda leptin düzeyini vücut yağ kitlesine oranlanması veya logaritmik değerlendirilmesi bulunduğundan, leptin temelinde bazı parametreler türetilerek leptine bir üstünlükleri olup olmadığı arandı. Bu parametreler:

leptin/insülin oranı

leptin/vücut kütle indeksi

leptin/kg yağ miktarı

leptin/% yağ,

olup, bölen terim istatistiksel olarak leptinle anlamlı ilişki içinde değilse türev parametre sonuçların yorumunda dikkate alınmamıştır. Bu durum leptin/insülin oranı parametresini pratik olarak yok etmiş, leptin/VKİ parametresini de çoğu durumda kilo ile leptin ilişkisi anlamsız bulunduğundan saf dışı bırakmıştır.

### III.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Denekler hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grupları olarak üç gruba ayrıldı. Cinsiyete göre erkek kadın ayırımından sonra ayrıca, kadın cinsiyeti kendi içinde mensturasyon durumuna göre menapozdakiler ve menstürel dönemdekiler olmak üzere ikiye ayrıldı.

Tüm kişiler ve tüm gruplara ayrı ayrı kendi içlerinde, tüm parametreler için cinsiyete ve mensturasyona karşı varyans analizi (one way ANOVA) uygulandı. Leptin bağımlı parametre olmak üzere, tüm parametreleri içeren (27 parametre); enter, forward selection, stepwise, ve backward elimination teknikleri ile multiple regression analizi uygulandı. Tüm parametreleri içeren multipl regresyon analizinde yeterli açıklık sağlanamaması nedeniyle, tedavi sonrası değerlerine daraltılmış multipl regresyon analizi (11 parametre) uygulandı.

Ayrı olarak korrelasyon gösteren ve tezin hipotezi açısından önemli birtakım parametrelere üçlü, dördü, beşli kovaryans analizi uygulanarak (ANCOVA) anlamlılık araştırıldı ve gerektiğinde post hoc Bonferroni/Dunn ve Scheffe testleri uygulandı.

İstatistiksel analiz, Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma Uygulama Merkezi'nde, görevli uzmanca post hoc gerçekleştirilmiştir. Mevcut yazılımların yetersizliği nedeniyle istatistiksel kuvvet analizi (statistical power analysis) gerçekleştirilemedi. Ancak ampirik olarak, grup büyüklüğümüz, grup içi etiyolojik alt gruplamaya yeterli görünmemektedir.

## IV. SONUÇLAR

### IV.1. VERİLERİN DAĞILIMI VE SONUÇLAR

Tüm kişilerin (n=112) %37.5'u hipotiroidi, %32.1'i hipertiroidi, %30.4'ü kontrol grubundadır. Tüm kişilerin kadın/erkek oranı %75.9/24.1'dir. Bu oran, kontrol grubunda %67.6/32.4, hipertiroidi grubunda %66.7/33.3 ve hipotiroidi grubunda %90.5/9.5 olarak anlamlıdır. Bu değerlerle cinsiyet farklılığı Pearson  $\chi^2$  testinde  $p=0.02$  olarak anlamlılık göstermektedir. Deneklerimiz içinde kadınlar 3/1 oranında çokturlar.

Tablo IV.1.a. Grup/cinsiyet ilişkisi:

	kadın	erkek	toplam
hipotiroidi	38 (90.5)	4 (9.5)	42 (37.5)
hipertiroidi	24 (66.7)	12 (33.3)	36 (32.1)
kontrol	23 (67.6)	11 (32.4)	34 (30.4)
toplam	85 (75.9)	27 (24.1)	112 (100)

\* Parantez içindeki değerler yüzdesel ifadelerdir.

Tablo IV.1.b. Grup/menstrasyon ilişkisi:

	menapozal	mensturel	toplam
hipotiroidi	19 (50)	19 (50)	38 (44.7)
hipertiroidi	15 (62.5)	9 (37.5)	24 (28.2)
kontrol	10 (43.5)	13 (56.5)	23 (27.1)
toplam	44 (51.8)	41 (48.2)	85 (100)

\* Parantez içindeki değerler yüzdesel ifadelerdir.

Kadın grubu, mensturel ve menopozal olarak ikiye ayrıldığında, mensturasyon durumu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Hipotiroidi grubunun sonuçlarını sayfa 50, hipertiroidi grubunun sayfa 54 ve kontrol grubunun sonuçlarını sayfa 55'de göreceksiniz.

Tablo IV.1.c. **Hipotiroidi grubu** hastaların bazı parametrelerinin gösterimi:

	<b>n</b>	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>95 pct CI</b>
<b>YAŞ</b>					
menapozal	19	59.11	7.36	1.69	55.56 → 62.65
mensturel	19	35.79	7.01	1.61	32.41 → 39.17
erkek	4	52.25	3.50	1.75	46.68 → 57.82
toplam	42	47.91	13.20	2.04	43.80 → 52.02
<b>KİLO</b>					
menapozal	19	72.32	8.60	1.97	68.17 → 76.46
mensturel	19	69.90	11.21	2.57	64.49 → 75.3
erkek	4	76	2.45	1.23	72.1 → 79.9
toplam	42	71.57	9.57	1.48	68.59 → 74.55
<b>T<sub>3</sub></b>					
menapozal	19	0.66	0.38	0.9	0.48 → 0.84
mensturel	18	0.53	0.47	0.11	0.3 → 0.77
erkek	3	0.83	0.39	0.22	-0.13 → 1.78
toplam	40	0.62	0.42	0.7	0.48 → 0.75
<b>T<sub>4</sub></b>					
menapozal	18	2.87	1.98	0.47	1.88 → 3.85
mensturel	18	1.52	1.42	0.33	0.82 → 2.22
erkek	4	2.63	1.78	0.89	-0.21 → 5.46
toplam	40	2.24	1.80	0.29	1.66 → 2.81

- Yaş dağılımına göre mensturasyon durumu incelendiğinde, mensturel kadınlar doğal olarak menopozal olanlardan daha genç çıkmaktadırlar.
- Yaşla kilo karşılaştırılması, hipotiroidi grubunda anlamlı farklılık göstermemektedir.
- T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri ile cinsiyet ve mensturasyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamaktadır.

(mean: ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata, 95 pct CI: %95 güven aralığı)



	n	mean	SD	SE	95 pct CI
<b>sT<sub>3</sub></b>					
menapozal	19	1.48	0.71	0.16	1.13 → 1.81
mensturel	19	1.24	0.94	0.22	0.79 → 1.7
erkek	4	1.46	0.76	0.38	0.25 → 2.66
toplam	42	1.37	0.81	0.13	1.11 → 1.62
<b>sT<sub>4</sub></b>					
menapozal	19	0.49	0.25	0.6	0.37 → 0.61
mensturel	19	0.37	0.27	0.6	0.24 → 0.5
erkek	4	0.42	0.14	0.7	0.19 → 0.64
toplam	42	0.43	0.25	0.4	0.35 → 0.51
<b>TSH</b>					
menapozal	19	72.01	34.28	7.87	55.49 → 88.53
mensturel	19	98.54	36.16	8.3	81.11 → 115.97
erkek	4	149	2	1	145.82 → 152.18
toplam	40	91.34	40.15	6.2	78.83 → 103.86

- sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> düzeyleri ile cinsiyet ve mensturasyon durumu arasında anlamlı ilişki bulundu.
- TSH düzeyi erkeklerde menapozal ve mensturel kadınlara karşı Scheffe testi ile p<0.05 olacak şekilde yüksek bulundu. Ancak hipotiroidi hastalar arasında erkek sayısının azlığı doğru yorumu güçleştirmektedir. Rapor edilen en düşük TSH değeri 0.01 olup, normalin üst sınırı kabul edilen 5'in 10<sup>-3</sup> düzeyindeki kesridir. TSH'nın maksimum rapor edilen düzeyi 150'dir. Dört erkek hastamızda bildirilen ortalama değer 149'dur. 38 kişilik kadın grubunun ortalama değeri ise 85'tir. %80'e varan bu farkın rastlantısal olduğu kanısındayız. Bazı yayınlarda logaritmik ölçekleme kullanılmakta ise de, Endokrinoloji Bilim Dalı'mızca hasta tanı, izlem ve tedavisinde mutlak değerler esas alındığından kendimizce keyfi bir ölçeklemeye gitmedik.

	<b>n</b>	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>95 pct CI</b>
<b>GLUKOZ</b>					
menapozal	18	100.61	28.94	6.82	86.22 → 115
mensturel	19	83.53	20.03	2.3	78.69 → 88.36
erkek	4	98.75	6.7	3.35	38.09 → 109.41
toplam	41	92.51	21.83	3.41	85.62 → 99.4
<b>İNSÜLİN</b>					
menapozal	19	10.97	5.6	1.28	8.27 → 13.66
mensturel	19	11.82	6.46	1.48	8.71 → 14.93
erkek	4	10.42	2.91	1.45	5.79 → 15.04
toplam	42	11.3	5.74	0.89	9.54 → 13.09
<b>LEPTİN</b>					
menapozal	19	25.96	12.96	2.97	19.72 → 32.21
mensturel	19	20.39	11.36	2.61	14.92 → 25.87
erkek	4	5.13	3.15	1.58	12 → 10.15
toplam	42	21.46	12.93	1.99	17.43 → 25.49
<b>% YAĞ</b>					
menapozal	19	40.95	4.49	1.02	38.79 → 43.11
mensturel	19	32.65	5.91	1.36	29.8 → 35.49
erkek	4	21.33	2.65	1.33	17.11 → 25.54
toplam	42	35.33	7.86	1.21	32.88 → 37.76
<b>VKİ (BMI)</b>					
menapozal	19	29.42	3.85	0.88	27.57 → 31.28
mensturel	19	27.04	4.54	1.03	24.87 → 29.21
erkek	4	25.93	0.75	0.37	24.74 → 27.11
toplam	42	28	4.15	0.64	26.72 → 29.3

- Glukoz değerleri arasında hiçbir altgrupta anlamlı fark bulunmadı.
- İnsülin değerleri arasında hiçbir altgrupta anlamlı fark bulunmadı.

- Erkeklerin leptin değerleri her iki kadın grubundan dūřüktür. Ancak kadın grupları arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
  - Scheffe testi ile, menapozal kadınlar erkeklere ve menstürel kadınlara karşı, menstürel kadınlar ise erkeklere karşı anlamlı olarak yağ yüzdeleri yüksek durumdadırlar. Bu analiz vücuttaki yağın kilogram olarak miktarı cinsinden yapıldığında, yalnızca menapozal kadınlar yağlı bulunmaktadır. Yağ yüzdesi daha anlamlı bir parametre olarak görünmekle beraber, leptinin total vücut yağının göstergesi olduğunun öne sürülmesi de durumu karmaşıklaktadır.
  - Vücut kütle indeksi ile cinsiyet ve menstürel durum arasında ilişki bulunmaması, buna karşın yağ parametreleriyle bulunması vücut kitlesinin kendisinin değil bileşiminin önemli olduğunu düşündürmektedir.
  - Bel-kalça oranı menstürel kadınlarda menapozal olanlara göre düşük bulundu.
  - Vücut yağ katlantıları ölçümleri cinsiyet ve menstürel duruma göre bir farklılık göstermemektedir.
  - Leptin/vücut kütle indeksi, leptin/yağ kilogramı, leptin/yağ yüzdesi parametreleri istatistiksel olarak erkeklerin kadınlara karşı düşük leptini bulunduğunu göstermektedir. Çalışmamızda 1/4 ve 1/5 oranında gerçekleşen, çoğu çalışmada da yakın oranlarda bulunan bu değer numerik olarak dahi yeterince anlamlıdır.
- Diğer bütün parametrelerde hipotiroidi grubunda cinsiyet ve menstürel durumla anlamlı farklılık gösteren bulunmamaktadır (lipid parametreleri).

**Hipertiroidi grubunda** cinsiyete ve menstürel duruma göre varyans analizi yapıldığında, yaş, boy, kilo, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, TSH, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ApoB, glukoz ve insülin gruplar arasında farklılık gözlenmedi. ApoA ise menapozal kadınlarda erkeklerden beklenmedik şekilde yüksek bulundu.

Tablo IV.1.d. Hipertiroidi grubu hastaların bazı parametrelerinin gösterimi:

	n	mean	SD	SE	95 pct CI
<b>LEPTİN</b>					
menapozal	15	18.42	15.24	3.94	9.98 → 26.86
menstürel	9	15.91	9.77	3.26	8.40 → 23.43
erkek	12	7.05	6.51	1.88	2.91 → 11.18
toplam	36	14	12.4	2.07	9.81 → 18.2
<b>% YAĞ</b>					
menapozal	15	37.39	4.64	1.2	34.81 → 39.96
menstürel	9	29.77	7.15	2.33	24.27 → 35.26
erkek	12	25.83	9	2.6	20.12 → 31.55
toplam	36	31.63	8.5	1.42	28.75 → 34.5

- Leptin kadın gruplarında daha yüksek olup, anlamlılık derecesi hipotiroidiye göre daha düşüktür (p=0.0481).
- Leptin/insülin parametresi sınırda bir anlamlılık göstermekle beraber, insülinin kendisi anlamlı olmadığından dikkate alınmadı.
- Yağ yüzdesi menapozal kadınlarda diğer iki gruba karşı yüksektir (p=0.0005). Ancak bu anlamlılık kilogram olarak yağ miktarı ele alındığında kaybolmaktadır. Böylece bu iki parametrenin ilişkileri açısından hipotiroid grubun tam tersi sonuç elde edilmektedir. Leptin/yağ miktarı anlamlı olmakla beraber, kilogram yağ miktarının kendisi anlamsız olduğundan hesaba katılmadı.
- Vücut kütle indeksi anlamsızdır. Leptin/VKİ anlamlılık taşımakla beraber, VKİ'deki anlamsızlık nedeniyle hesaba katılmadı.
- Hipertiroid grupta da menstürel kadınların belleri erkeklerden incedir.

**Kontrol grubunda** erkeklerin kiloları kadınların her iki grubundan yüksek bulundu ( $p=0.02$ ). Trigliserid düzeyleri erkeklerde menstürel kadınlara göre yüksek bulundu ( $p=0.046$ ). HDL erkeklerde her iki kadın grubundan düşük saptandı ( $p=0.0004$ ).

Tablo IV.1.e. Kontrol grubunun bazı parametrelerinin cinsiyete ve menstürel duruma göre değerlendirilmesi:

	n	mean	SD	SE	95 pct CI
<b>LEPTİN (<math>p=0.0011</math>)</b>					
menapozal	10	22	15.02	4.75	11.26 → 32.75
menstürel	13	14.68	6.4	1.77	10.82 → 18.55
erkek	11	5.4	3.17	0.95	3.27 → 7.53
toplam	34	13.83	11.12	1.91	9.95 → 17.72
<b>% YAĞ (<math>p&lt;0000</math>)</b>					
menapozal	10	40.8	5.55	1.76	36.83 → 44.77
menstürel	13	13.85	5.22	1.45	30.7 → 37
erkek	11	18.36	5.32	1.6	14.8 → 21.94
toplam	34	30.89	10.6	1.82	27.19 → 34.58

- Leptin erkeklerde menopozal kadın grubuna göre düşüktür. Leptin/insülin oranı, insülinin kendisinin anlamsız çıkması nedeniyle dikkate alınmadı.
- Her iki kadın grubu erkeklere ve menopozal kadınlar diğerlerine karşı daha büyük yağ yüzdesine sahiptirler. Ancak kilogram yağ miktarı ele alındığında kadın grupları arasındaki fark kaybolmaktadır. Bu sonuç menopozda vücut yağ oranının artışı ile uyumludur. Mutlak yağ miktarı (leptin düzeyi açısından daha doğrudur) ölçümü, obezite çalışmalarında önemli görünmektedir.
- Bel-kalça oranı; erkek grupta, menopozalden; menopozal grupta, menstürelde yüksek ve anlamlı bulunmaktadır.
- Biseps, triseps, subskapular yağ kalınlıkları kilogram yağın ve yağ yüzdesinin bir yansıması olarak anlamlı bulundu. Suprailiak ise anlamlı saptanmadı.
- Leptin/VKİ ( $p=0.0138$ ), leptin/yağ yüzdesi ( $p=0.035$ ) ve leptin/kg yağ ( $p=0.0066$ ) oranında, leptin ve vücut yağının türevi olarak anlamlı bulundu.

- Çalışmamızın kontrol grubundan elde edilen veriler, leptinin ilişkileri hakkında daha önceden bilinenlere ek bir yenilik getirmemektedir. Özetle, leptin vücut yağının miktarı tarafından belirlenmektedir.

## IV.2. VARYANS ANALİZİ SONUÇLARI

Aşağıdaki tablolarda:

1. tüm kişiler; kontrol, hipotiroidi, hipertiroidi grupları tedavi öncesi değerleri
  2. hipotiroidi, hipertiroidi grupları tedavi sonrası değerleri,
- için ANOVA ile elde edilen p değerleri gösterilmektedir. Bu tablolarda deri altı yağ katlantıları ve bel-kalça oranı ile ilgili p değerleri gösterilmedi. Bu parametreler ANOVA sonucunda %100'e yakın kesinlikte yağ yüzdesi ve vücut yağ kilogramı ile orantılı bulunduğundan bu yol tercih edildi.

Bu tablolardan hipotiroidi grubu, cinsiyet ve menstürel duruma göre alt gruplarına da ayrılmış olarak IV.2.1.1. den IV.2.1.4.'e numaralanmış tablolarda p değerlerine göre gösterilmiştir. Tabloların açıklamaları sayfa 60'da yer almaktadır.

Aynı gösterim hipertiroidi grubu için Tablo IV.2.1.5.-IV.2.1.8.' de mevcuttur. Sonuçların yorumu sayfa 65'de bulunmaktadır.

Kontrol grubu için ANOVA p değerleri Tablo IV.2.1.9.-IV.2.1.12'de, sonuçların yorumu ise sayfa 70'de yer almaktadır.

Çalışmaya katılan tüm kişilerin ANOVA sonuçları Tablo IV.2.1.13'de (sayfa 72) yer almaktadır.

Tedavi sonrası değerleri, hipotiroidi grubu için sayfa 73'de, hipertiroidi grubu için sayfa 74'de, bu değerlerin tedavi öncesi ile karşılaştırılması ise sırasıyla 76. ve 77. sayfalarda bulunmaktadır.

Tablo IV.2.1.1.1. Hipotiroidi grubu, menapozal kadınlar, tedavi öncesi (n=19)

	T4	sT3	sT4	kol	TG	apoA	apoB	lep	L.ins	%yağ	kgy.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş			05												
kilo								05		011	000	000			
T3	001	000	000												
T4	-----	027	000	045											
sT3		-----	003	006	009										
kol				-----	001		02								
HDL						000									
LDL						003	001								
lep								-----	012		037		000	000	000
L.ins									-----				007	006	009
%yağ										-----	000	000			
kgy.											-----	000			
Lbmi													-----	000	000
L.%														-----	000

Tablo IV.2.1.2. Hipotiroidi grubu, mensturel kadınlar, tedavi öncesi (n=19)

	T4	sT3	sT4	TSH	TG	HDL	LDL	apoB	lep	L.ins	%yağ	kgg.	VKİ	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş				03												
kilo						005			028		000	000	000			
T3	000	000	000				048									
T4	-----	000	000	009												
sT3		-----	000													
sT4			-----	02												
kol					000		000	001								
TG					-----		000	005								
HDL						-----				014	005	001				
LDL							-----	005								
apoA								005								
ins										025		049		039		
lep									-----	003	001	004	003	000	000	000
L.ins										-----				000	001	000
%yağ											-----	000	000	011	014	
kgg.												-----	000		035	
VKİ													-----		025	
Lbmi														-----	000	000
L.%															-----	000
glukoz							04				011					



Tablo IV.2.1.3. Hipotiroidi grubu, erkekler, tedavi öncesi (n=4)

	kol	LDL	apoA	ins	lep	%yağ	kgy.	VKİ	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş	034	03									
kol	-----		04								
TG				044							
HDL					012				009	001	000
apoA			-----			042	012	000			
lep					-----	025			001	005	01
%yağ						-----	023	034	032		
kgy.							-----	008			
Lbmi									-----	003	007
L.%										-----	001



Tablo IV.2.1.1. Hipotiroidi grubu, menopozal kadınlar, tedavi öncesi (n=19)

- Bu grup hastalarda leptin, vücut ağırlığı ve daha belirgin olarak vücuttaki yağın kilogram olarak miktarıyla korrelasyon gösterdi.
- Tiroid grubu 5 parametrenin, insülin ve lipid grubu parametrelerinin hiçbirisiyle (12 parametre) korrelasyonu yoktur.

Tablo IV.2.1.2. Hipotiroidi grubu, menstürel kadınlar, tedavi öncesi (n=19)

- Bu grup hastalarda leptin, yine vücut ağırlığı, %yağ, kg yağ ve vücut kütle indeksi ile korrele bulundu.
- Leptin, tiroid parametreleri ile ilişkili bulunmamaktadır, özetle bu grupta, vücuttaki yağ artışına bağlı kilo artışı ile korreledir.

Tablo IV.2.1.3. Hipotiroidi grubu, erkekler, tedavi öncesi (n=4)

- Leptin yağ yüzdesi ile korrele bulundu. Ancak bu grup toplam 4 kişi olup, hiçbirinin tedavisi tamamlanamadığından hesaba katılmaması daha uygundur.

Tablo IV.2.1.4. Hipotiroidi grubu, tüm hastalar, tedavi öncesi (n=42)

- Bu grupta da leptin yağ yüzdesi, kg yağ ve bunların türevi olan vücut ağırlığı, ve vücut kütle indeksi ile korrele bulundu.
- Tiroid parametreleri ve lipid parametreleri ile ise, herhangi bir ilişki bulunmadı. Birçok yayında leptinle birebir ilişkili bulunan insülinin, şimdiye kadar incelediğimiz grupların tümünde leptinle ilişkisi saptanmadı (144).

Tablo IV.2.1.1.5. Hipertiroidi grubu, menapozal kadınlar, tedavi öncesi (n=15)

T4	sT3	sT4	TG	LDL	apoA	apoB	lep	L.ins	%yağ	kgy.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş														
kilo	038		05		039				005	000	000			
T3	003	003												
T4	000	000												
sT3	000	000												
kol				000		023	007	009				003	002	002
LDL				000			008	012				03	02	01
apoA				000	000						042			
ins									034	036	047			
lep								003	024	029	01	000	000	000
L.ins								000				001	000	000
%yağ									000	000	000			
kgy.									000	000	000			
VKI												039	027	
Lbmi												000	000	000
L.%												000	000	000

Tablo IV.2.1.1.6. Hipertiroidi grubu, menstürel kadımlar, tedavi öncesi (n=9)

	sT4	TG	LDL	apoA	apoB	ins	lep	L.ins	%yağ	kgy.	VKİ	Lbmı	L.%	L.kg
Yaş									000	003	019			
kilo										003	002			
T4	001													
TSH		016					014					002	002	002
kol			000		021									
TG		-----			008	036	001					001	003	01
HDL				042										
LDL			-----		021									
apoB					-----	004								
lep							-----	011				000	001	013
L.ins								-----				031		
%yağ									-----	001	015			
kgy.										-----	000			
Lbmı												-----	000	002
L.%													-----	000

Tablo IV.2.1.7. Hipertiroidi grubu, erkekler, tedavi öncesi (n=12)

	T3	T4	sT3	sT4	HDL	LDL	apoB	lep	L.ins	%yağ	kgy.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş										028					
kilo	045						017	025	016		03	003	04	003	031
T3	-----	039	011	000	001		035								
sT3			-----												
sT4				-----			035								
kol						000	002	015		023			021	048	
TG										037					
LDL						-----	000	005		011		03	014	025	
apoB							-----	034			03				
lep								-----	000	001	000	000	000	000	000
L.ins									-----	006	000	000	000	001	000
%yağ										-----	000	019	000	017	008
kgy.											-----	000	000	000	001
VKI												-----	000	000	000
Lbmi													-----	000	000
L.%														-----	000

Tablo IV.2.1.8. Hipertiroidi grubu, tüm hastalar, tedavi öncesi (n=36)

	yaş	T4	sT3	sT4	kol	HDL	LDL	apoA	apoB	lep	L.ins	%yağ	kgy.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş	-----											01	01				
kilo								008	045				000	000			
T3	000	000	000	000		007	022		003								
T4	-----	000	000	002													
sT3			-----	001					042				036				
sT4				-----	029		024		003	027			023	048	035	042	
kol					-----		000		000	000	001		027		000	000	000
TG												036					
HDL						-----		025									
LDL							-----		000	000	001		02	037	000	001	001
apoB									-----	016			011		02	036	
ins										02		036	014	009	036		
lep										-----	000	000	000	000	000	000	000
L.ins											-----	005	007	014	000	000	000
%yağ												-----	000	000	001	035	
kgy.													-----	000	001	022	
VKI														-----	003	007	
Lbmi															-----	000	000
L.%																-----	000
glukoz	014										031						

Tablo IV.2.1.5. Hipertiroidi grubu, menopozal kadınlar, tedavi öncesi (n=15)

- Leptin yağ kg ve yüzdesi ile ve VKİ ile orantılı bulundu.
- Tiroid grubu ile bir ilişki görülmedi.
- Bu grupta total kolesterol ve HDL düzeyleri leptinle ilişki göstermişse de, şimdiye kadar ki yayınlarda böyle bir bilgi bulunmadığından ileri araştırmasına gidilmedi.

Tablo IV.2.1.6. Hipertiroidi grubu, menstürel kadınlar, tedavi öncesi (n=9)

- Bu grupta leptinin, yağ parametreleri ve vücut ağırlığıyla ilişkisi gözlenmedi.
- Tiroid parametrelerinden TSH'un  $p=0.014$ , TG'in ise  $p=0.001$  düzeyinde leptinle anlamlı ilişkisi saptandı. Daha sonra kovaryans analizi uygulandığında, TSH anlamlılığı kayboldu. TSH ölçeklenmesinde yukarıda söz edilen problemler gözönünde tutulmalıdır.

Tablo IV.2.1.7. Hipertiroidi grubu, erkekler, tedavi öncesi (n=12)

- Bu grupta leptin, vücut ağırlığı, %yağ, kg yağ ve VKİ ile ve total kolesterol, LDL, ApoB ile anlamlı ilişki gösterdi.
- Tiroid parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo IV.2.1.8. Hipertiroidi grubu, tüm hastalar, tedavi öncesi (n=36)

- Leptin bu grupta, yağ parametreleri ile güçlü,
- $sT_4$  ile orta derecede korrelasyon göstermektedir. Kovaryans analizinde tiroid hormonunun etkisi kaybolmaktadır. Ayrıca alt grupların hiçbirinde bu etki görülmezken, ortaya çıkışı uç değerlere bağlı görünmektedir. Belirttiğimiz nedenlerden tiroid hormonları için logaritmik ya da diğer ölçeklendirme uygulanmadı.



Tablo IV.2.1.9. Kontrol grubu, menapozal kadınlar (n=10)

	T3	sT3	sT4	TSH	kol	TG	LDL	apoB	lep	L.ins	kg.	VKi	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş			012												
kilo	047			004	04										
T3	-----	005	009												
T4						036									
sT3		-----	016												
kol					-----		000	000			022	02			
HDL											039				
LDL							-----	000				047			
lep									-----	000			000	000	000
L.ins										-----			002	001	011
%yağ											006				
kg.											-----	001			
Lbmi													-----	000	000
L.%														-----	000

Tablo IV.2.1.1.10. Kontrol grubu, mensturel kadınlar (n=13)

	sT3	sT4	TG	LDL	apoA	apoB	lep	L.ins	%yağ	kg.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
kilo			042				001		006	000	000	008	002	
T3	009													
sT3	-----	007												
TSH							000							
kol				000		000								
TG			-----							028	05			
HDL					036									
LDL				-----		000								
apoB						-----								041
ins									007					
lep							-----	032	001	000	000	000	000	000
L.ins								-----				014	01	024
%yağ									-----	000	000	007	018	
kg.										-----	000	004	007	
VKI											-----	005	004	
Lbmi												-----	000	000
L.%													-----	000
glukoz			008	047						043				

Tablo IV.2.1.11. Kontrol grubu, erkekler (n=11)

	sT3	sT4	TSH	kol	TG	HDL	LDL	apoA	apoB	ins	lep	L.ins	%yağ	kgy.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
Yaş	048			003			001	014	012		001	033	000	000	02			
kilo											033			011	000			
T3	026							000	013	046		005	05					
T4			011							003								
sT3	-----							034										
TSH			-----			043				004								
kol				-----	000		000	035			004	022	003	007				
TG					-----		027											
LDL							-----	037	004		002	008	000	002			041	041
apoA								-----	001		025	003	014	012				
apoB									-----		009	011	013	013				
lep											-----	007	003	001	005			
L.ins												-----	004	004	024			
%yağ													-----	000	002	006		
kgy.														-----	000			
L.%																	-----	000



Tablo IV.2.1.9. Kontrol grubu, menapozal kadınlar (n=10)

- Bu grupta leptin, hiçbir yağ, tiroid ve metabolik parametre ile, ayrıca vücut ağırlığı, VKİ ile korrelasyon göstermemektedir.

Tablo IV.2.1.10. Kontrol grubu, menstürel kadınlar (n=13)

- Bu grupta leptinin, kilo, %yağ, kg yağ, VKİ ve TSH ile kuvvetli korrelasyonu saptandı. Kontrol grubunun tümü ele alındığında, TSH ile korrelasyon görülmeyip, yağ parametreleri ile bivaryans analizi uygulandığında da yok olmaktadır. Diğer tiroid-leptin literatüründe böyle bir bilgi bulunmamaktadır.

Tablo IV.2.1.11. Kontrol grubu, erkekler (n=11)

- Bu grupta leptin, kilo ve yağ parametreleri ile korrelasyon göstermektedir.
- Tiroid parametreleri ile bir korrelasyon yoktur.
- Bu grupta yaş leptin ile ( $r^2=0.836$ ,  $p=0.001$ ) olacak şekilde korrelasyon göstermektedir. Bu literatür bilgisine aykırıdır. Literatürde mevcut bilgi, yaşlılıkta yağ içeriği ile leptin arasındaki bağlantının zayıfladığı yönündedir (135). Çalışma grubumuzda yaş ile kilo arasında artış yönünde bir ilişki bulunmadığından, yaş leptin ilişkisi ortaya üçlü bir çelişki çıkarmaktadır.
- Leptin ayrıca, lipid parametreleri ile korreledir.

Tablo IV.2.1.12. Kontrol grubu, tüm denekler (n=34)

- Bu grupta leptin, yaş,  $sT_3$  ve yağ parametreleri ile korrele bulundu. Leptinin kilo ile ilişkisiz iken, VKİ ile ilişkili çıkması, türev parametrelerin kullanımında soru işareti yaratmaktadır. Yağ parametreleri ile bivaryans analizine gidildiğinde,  $sT_3$  anlamlılığını kaybetmektedir.
- İlginç olarak çalışmamızın hipotezi tiroid disfonksiyonlarında leptinle ilişki aramak iken, sonuç olarak kontrol grubunun menstürel kişiler alt grubunda  $p<0.000$  olacak şekilde TSH ile, tüm grupta ise  $p=0.04$  olacak şekilde  $sT_3$  ile leptin arasında anlamlılık bulundu. Şu ana kadar yayınlanmış bulunan 9 insan çalışmasının 1153 kontrol kişisinde böyle bir bulgu bildirilmemiştir. Var olan 3 kemirici çalışmasında ise kontrol grubu bulunmamaktadır. Kontrol grubumuz, tümüyle rastlantısal olmayıp herhangi bir nedenle iç hastalıkları

polikliniğine başvuranlardan seçildiğinden, kontrollerimizi longitudinal izlememekle hata yapmış olabiliriz. Yukarıda bahsedilen çalışmalardan Corbetta ve ark. (199) dışında kalanlar 8 çalışmada (199-205) toplam 199, ortalama 25 kontrol bildirmişlerdir. Sonuçlarımız normal kişilerde leptin düzeyi ile tiroid hormonları arasında daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir (leptin analizinin hasta başı maliyeti 10\$ civarındadır).





Tablo IV.2.2.1. Hipotiroidi grubu tedavi sonrası değerleri (n=28, kadın)

	T4	sT4	TSH	TG	HDL	LDL	apoA	apoB	ins	lep	L.ins	%yağ	kg.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
kilo			032						025	008		03	000	000			
T3	037	039															
T4	-----	000															
sT3			019				001										
sT4		-----					016										
kol				001		000		000	028								
TG				-----	023	034		012									
HDL					-----												
LDL						-----		000	046								
ins									-----		002			041			
lep										-----			017	008	000	000	000
L.ins											-----				007	041	002
%yağ												-----	000	000			
kg.													-----	000			
Lbmi															-----	000	000
L.%																-----	000



Tablo IV.2.2.2. Hipertiroidi grubu tedavi sonrası değerleri (n=23, 15 kadın, 8 erkek)

	T3	sT3	TSH	TG	HDL	LDL	apoA	apoB	ins	lep	L.ins	%yağ	kg.	VKI	Lbmi	L.%	L.kg
kilo			023	001	000		031	028	017				03	000			
T3	-----	008															
sT3		-----														037	023
sT4													016				
TSH			-----											039			
kol						000		031		035					015	035	023
TG				-----	004	05		024		041			002	005			
HDL					-----		000		007		02		036	001			
LDL						-----		002		002		028	012		001	003	005
ins									-----		015			014			
lep										-----		000	000	000	000	000	000
%yağ												-----	000	008	000	001	000
kg.													-----	000	000	000	000
VKI														-----	001	000	001
Lbmi															-----	000	000
L.%																-----	000
glukoz	002									01			027	009	02	01	015

Tablo IV.2.1.13. Tüm kişiler (n=112)

- Leptin burada, TSH dışı tiroid parametreleri, kilo, yağ parametreleri ve HDL dışı lipid parametreleri ile korrelasyon göstermektedir. Kilo ve yağ parametreleri ile iki ve üç yönlü varyans analizi yapıldığında, tiroid parametreleri anlamlılıklarını yitirmektedirler. Örneğin T<sub>4</sub>, cinsiyet, menstürel durum ve disfonksiyonel grup hesaba katıldığında T<sub>3</sub>'ün etkisi kaybolmaktadır. Aynı analizler log leptin ile yapıldığında da durum değişmemektedir.

Tablo IV.2.2. Tedavi öncesi değerlerinin analizinde 27x27x3x4=8748 matris halinde varyans analizi yapıldı ancak, kovaryans analiziyle elimine edilmeyen leptin-tiroid anlamlılığı saptanmadı (istatistiksel analiz yarım gazete sayfası boyutunda 351 sayfayı içermektedir). Bu nedenle tedavi sonrasında, altgrup analizine girilmedi.

Tablo IV.2.2.1. Hipotiroidi grubu tedavi sonrası değerleri (n=28, kadın)

- Bu grupta leptin, kilo ve kg yağ ile korrelasyon göstermektedir. Bu grup yalnızca kadınlardan oluştuğundan, tedavi öncesi her iki grup kadınla karşılaştırıldığında, leptin ile kg yağ arasındaki anlamlılığın süregeldiği görülmektedir.

Tablo IV.2.2.2. Hipertiroidi grubu tedavi sonrası değerleri (n=23, 15 kadın, 8 erkek)

- Bu grupta leptin, yağ parametreleri ve kolesterol, trigleserid, LDL ile ilişkili bulundu. Yine kilo ile ilişkisiz olarak VKİ ile leptin arasında ilişki bulundu.
- Tiroid hormonları ile bir anlamlılık bulunmadı ancak, sT<sub>3</sub> ile p=0.05-0.06 saptandı.
- Bu grupta leptin ile glukoz düzeyi arasında bir ilişki saptandı ancak, grubun glukoz düzeyi de tedavi öncesine göre p=0.01 bulunduğundan değerlendirme ihtiyatla incelenmelidir.

Tablo IV.2.2.3 Tablo IV.2.2.3. Hipotiroidi grubu tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması  
(n=28, kadın)

	Hipo TÖ	hipoTS	p değeri
kilo	71.29±1.75	69.30±1.73	.000
T3	0.61±0.08	1.4±0.04	.000
T4	2.4±0.38	9.99±0.51	.000
sT3	1.33±0.17	3.19±0.1	.000
sT4	0.45±0.05	1.47±0.7	.000
TSH	84.46±6.19	1.52±0.39	.000
t.kol.	278±15.3	205±7.9	.000
TG	228±31.7	188±29.3	NS
HDL	43.91±2.49	41.75±1.64	NS
LDL	173±12.3	133±6.68	.000
ApoA	143±5.69	143±5.34	NS
ApoB	136±7.98	103±6.98	.002
glukoz	92.2±4.85	99±3.82	.01
insulin	11.07±1.04	13.14±1.51	NS
leptin	24.34±2.16	22.42±1.73	NS
lep/ins	2.59±0.31	2.71±3.04	NS
% yağ	37.1±1.17	35.5±1.22	NS
kg yağ	25.72±1.3	25.54±1.24	.000
VKİ	28.5±0.8	27.6±0.8	.000
bel/kalça	0.89±0.02	0.87±0.02	.027
biceps	0.98±0.1	0.95±0.06	NS
triseps	2.14±0.13	2.21±0.11	NS
suprailiak	2.51±0.2	2.61±0.19	NS
kol çevresi	29.4±0.62	28.7±0.6	.003
lep/VKİ	0.84±0.06	0.8±0.06	NS
lep/ %yağ	0.66±0.05	0.61±0.05	NS
lep/ kg yağ	0.9±0.06	0.88±0.06	NS

Tablo IV.2.2.4 Tablo IV.2.2.4. Hipertiroidi grubu tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması  
(n=23, kadın 15, erkek 8)

	hiper TÖ	hiper TS	p değeri
kilo	61.85±1.98	64.83±1.97	.001
T3	3.71±0.36	1.33±0.07	.000
T4	15.4±0.36	5.54±0.5	.000
sT3	7.33±0.93	2.33±0.1	.000
sT4	3.92±0.62	1±0.06	.000
TSH	0.02±0.01	1.46±0.51	.01
t.kol.	165±9.6	216±11.6	.000
TG	134±22.7	125±11.6	NS
HDL	39±1.85	53.1±3.43	.001
LDL	99.9±8.4	145.4±8.71	.000
ApoA	147.1±6.84	173.2±8.3	.017
ApoB	83.7±6.68	112.2±8	.000
glukoz	96.6±3.16	98.3±3.89	NS
insulin	14.14±1.33	14.68±1.66	NS
leptin	12.88±2.63	15.08±2.6	.027
lep/ins	0.96±0.21	1.64±0.43	NS
% yağ	31.2±1.73	32.4±1.82	.024
kg yağ	19.4±1.36	21±1.41	.009
VKİ	24.2±0.8	25.5±0.8	.001
bel/kalça	0.85±0.02	0.87±0.02	.048
biceps	0.99±0.12	1.1±0.13	NS
triseps	1.8±0.19	2.1±0.2	NS
suprailiak	2.1±0.3	2.9±0.4	.013
kol çevresi	26.4±0.7	27.2±0.6	.011
lep/VKİ	0.5±0.1	0.59±0.08	NS
lep/ %yağ	0.39±0.08	0.45±0.06	NS
lep/ kg yağ	0.51±0.11	0.59±0.08	NS

Tablo IV.2.2.3. Hipotiroidi grubu tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (n=28, kadın)

- Tiroid parametrelerinin tümü, kilo, total kolesterol, LDL, ApoB, glukoz, kg yağ, VKİ, bel-kalça oranı ve kol çevresinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi. Tiroid parametrelerindeki düzelme zaten tedavi tanısının ön koşuludur. Tiroid bölümünde (II.1.4.5.) ayrıntılı olarak incelediğimiz lipid metabolizma bozukluklarının tedavisi sonunda anılan lipid parametreleri iyiye gitmiştir. Kg yağda azalma istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olmakla beraber bu husus grubumuzun değerlerinin homojenitesi sonucundadır. Mutlak değerler ele alındığında, hastalar 0.18kg kadar kaybetmişlerdir.
- %yağ azalmakla beraber istatistiksel anlamlılığa erişememekte, muhtemelen bioelektrik impedans analizindeki sorunlara bağlı olarak vücuttaki yağ yüzdesi %1.6 azalırken (bu vücut ağırlığındaki %2.8'lik azalmanın %57'sidir), öte yandan kg yağ değişmemiş görünmektedir.
- Leptin düzeyleri tedavi sonrasında hafifçe azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ( $p=0.362$ ). Tartışmada ayrıntılı olarak göreceğimiz gibi, bu bulgu literatürle uyumludur. Ancak hastaların kilo kaybetmelerine rağmen yağ oranlarının sabit kalması, özetle kas kitlesini kaybetmeleri hipotiroidi tedavisiyle bağdaşmayacak bir durumdur.

Tablo IV.2.2.4. Hipertiroidi grubu tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (n=23, kadın 15, erkek 8)

- Tiroid parametrelerinin tümü normaldir.
- Hastalar ortalama 3kg alırken VKİ  $1.3\text{kg}/\text{m}^2$  yükselmektedir. %yağ ve kg yağ, bel-kalça oranı, suprailiak deri katlantısı kalınlığı ve kol çevresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.
- Lipid metabolizmasındaki iyileşmeye bağlı olarak HDL, LDL, ApoA, ApoB yükselmekte ve total kolesterol riskli sınıra erişmektedir.
- Bu grupta hipotiroidlerin aksine glukozda anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlendi. İnsülinde hipotiroidi grubunda olduğu gibi anlamlı bir değişiklik yoktur.
- Hipertiroid hastalarda tedavi leptin düzeyini  $r^2=0.867$ , two tail  $p=0.027$  olacak şekilde yükseltmektedir. Bu değer kontrol grubu değerinden farklılık göstermemektedir.

### IV.3. REGRESYON ANALİZLERİ SONUÇLARI

İstatistiksel metodolojide anlatıldığı üzere tedavi öncesi ve kontrol gruplarına tüm parametreleri içeren ve daraltılmış; tedavi sonrası gruplara ise, daraltılmış regresyon analizi uygulandı. Tüm regresyon analizlerinde leptin, bağımlı parametre olarak korundu ve değişimini açıklayacak matematiksel bir model arandı.

- i. **Tedavi öncesi tüm grup:** Tüm parametrelerin aynı anda işleme girdiği “enter” yönteminde anlamlı bir sonuç alınamadı. Stepwise regresyon analizinde ise; vücuttaki kilogram olarak yağ %51,89 + triseps yağ katlantısı %7,32 + total kolesterol %3,32 denklemiyle leptindeki değişimin %62.55’i açıklanabilmektedir. Burada da leptini esas belirleyenin vücut yağ miktarı olduğu ve diğer parametrelerin bunun türevi bulunduğu görülmektedir. Forward selection regresyon analizi ise aynı parametreleri ve değeri vermektedir. Backward elimination regresyon analizi ise kilo+kg yağ+LDL+triseps kalınlığı+kol çevresinden oluşan yağ parametreleri ile %66.452’lik bir değer vermektedir.
- ii. **Tedavi öncesi hipotiroidi grubu:** Stepwise regresyon analizinde, kilogram yağ+triseps deri katlantısı kalınlığı+ApoB leptin değişiminin %58.932’sini açıklamaktadır. Forward selection regresyon analizi ile kilogram yağ %46.353 oranında leptin değişimini açıklamaktadır.

**iii., iv. Tedavi öncesi hipertiroidi ve kontrol grubu:** Anlamlı model oluşturulamadı.

Hiçbir grupta ve regresyon analiz yönteminde tiroid grubu parametreler, denklemde önemli ve anlamlı bir yer tutmadı.

- v. **Tedavi sonrası hipo ve hipertiroidi tüm grup (n=51):** Enter regresyon analizinde anlamlı bir model oluşturulamadı, stepwise regresyon analizinde ise, kilogram yağ 0.48082 oranında belirleyici bulundu.

- vi. **Tedavi öncesi hipotiroidi grubu daraltılmış regresyon analizi** ( $sT_3$ ,  $T_4$ , kg yağ, VKİ, %yağ,  $T_3$ ,  $sT_4$ , TSH): Enter metodu regresyon analizi ile anlamlı bir model oluşturulamadı. Stepwise regresyon analizinde, kilogram yağ %43.732 oranında belirleyici bulundu.
- vii. **Tedavi öncesi hipertiroidi grubu daraltılmış regresyon analizi** ( $sT_3$ ,  $T_4$ , kg yağ, VKİ, %yağ,  $T_3$ ,  $sT_4$ , TSH): Enter metodu regresyon analizi ile anlamlı bir model oluşturulamadı. Stepwise regresyon analizinde, kilogram yağ %37.822 oranında belirleyici bulundu. Parametre sayısı azaltıldığında, bilinen yağ parametrelerinin etkisi öne çıkmakta ancak, yine de %50 ve altında kalmaktadırlar ( $r^2$  olarak). Tiroid parametrelerinin daraltılmış regresyon analizinde de hiçbir rol oynamaması dikkat çekicidir.
- viii. **Tedavi sonrası hipotiroidi grubu:** Daraltılmış stepwise regresyon analizinde VKİ  $r^2=0.2412$ ,  $p=0.008$  düzeyinde belirleyicilik göstermektedir.
- ix. **Tedavi sonrası hipertiroidi grubu:** Stepwise regresyon analizinde ise kilogram yağ miktarı ( $r^2=0.68365$ ,  $p<0.0000$ ) oranında belirleyici iken,  $sT_3$  denkleme ikinci basamakta katılmakta ancak etkisi  $r^2=0.06457$ ,  $p=0.0348$  düzeyinde adeta yağın onda biri önemde kalmaktadır. Diğer multipl regresyon analizleri ile leptin için açıklayıcı bir denklem oluşturulamadı, hipotezimiz kapsamında bulunmadığından diğer parametreler için bu analiz uygulanmadı.
- x. **Leptini belirleyici olarak tiroid hormonlarının istatistiksel önemlilik gösterdiği (two tailed ANOVA,  $p<0.05$ ) gruplar aşağıdadır:**  
kontrol grubu tümü:  $sT_3$ ,  $p=0.04$   
kontrol grubu kadınlar: TSH,  $p<0.000$   
hipertiroidi tüm grup:  $sT_4$ ,  $p=0.027$   
hipertiroidi menstürel kadınlar: TSH,  $p=0.014$   
tüm kişiler:  $T_3$ ,  $p=0.017$ ;  $T_4$ ,  $p=0.011$ ;  $sT_3$ ,  $p=0.01$ ;  $sT_4$ ,  $p=0.003$

Bu sonuçlar nasıl yorumlanmalıdır:

- a. bu anlamlılıkların tümü kovaryans analizlerinde kaybolmuş ve tedavi sonrası hipertiroidi grubunda  $sT_3$ 'ün %6.5'lük etkisi dışında çoklu regresyon analizlerinde yer bulamadılar. Tüm kişilere bakıldığında tiroid hormonlarının leptin üzerine dramatik bir etkisi düşünülmektedir. Ancak aynı grupta kilo ile bu hormonlar arasında da sayısal olarak daha güçlü belirlenimde ilişki mevcuttur. Leptin-kilo-tiroid hormonları bivaryans analizinde bu hormonların etkisi kaybolmaktadır.
- b. tüm kişiler denilen grup, 42 tanesi minimum uçta, 38 tanesi maksimum uçta (TSH için tam tersi) ve 34 tanesi alt minimuma yakın değerlerin toplanmasıyla oluşmaktadır. Bu nedenle homojen bir grup olarak düşünülüp değerlendirmeye alınması hatalıdır.

#### IV.4. KOVARYANS ANALİZLERİ SONUÇLARI

##### IV.4.1. TEDAVİ ÖNCESİ

- Yaş, cinsiyet ve menstürel durum birlikte ele alındığında Bonferonni Dunn testi ile hipertiroidi grubu kontrollerden yaşlıdır ( $p=0.0014$ ).
- Kilo, tanı grubu, cinsiyet ve menstürel durum birlikte ele alındığında Bonferonni Dunn testi ile hipertiroidi hastaları diğer iki gruptan anlamlı olarak zayıftırlar. Bu durum özellikle hipotiroidi grubuna karşı belirgindir ( $p=0.0002$  ve  $0.0069$ ).
- $sT_3$  ve  $T_4$  değerleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermektedir.
- İnsülin, gruplar, cinsiyet ve menstürel durumla beraber analiz edildiğinde bir anlamlılık bulunamadı.
- Leptin: menstürasyonun etkisi, gruplar ve menstürasyon+grup bileşik etkisi hesaba katıldığında, menstürel durum  $p<0.0001$  düzeyinde anlamlı bulundu. Grup etkisine gelince; kontrol ve hipertiroidler hipotiroidi grubuna karşı düşük leptine sahiptirler (sırasıyla  $p=0.0034$  ve  $0.0036$ ). Aynı analizler logaritmik leptin değeri ile tekrarlandığında sonuçlar değişmemektedir.
- Yağ parametrelerine göre gruplar, yağsızdan yağlıya hiper-kontrol-hipotiroidi şeklinde sıralanmaktadır. Aynı analiz VKİ ile yapıldığında kontrol ve hipotiroid gruplar arasındaki fark kaybolmaktadır.



#### IV.4.2. TEDAVİ SONRASI

- Kilo, tanı grubu, cinsiyet-menstürel durum ve menstürel durumla grup etkisi birlikte ele alındığında, tedavi sonrası kilolar gruplar arasında farklılık göstermemektedir.
- Tanı grubu, cinsiyet-menstürel durum ve menstürel durumla grup etkisi birlikte ele alındığında tedavi sonrası T<sub>4</sub> düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermektedir. Bu etkinin p değerleri oldukça kuvvetlidir (p<0.0011 ve daha altı).
- sT<sub>3</sub> düzeyleri tedavi sonrasında gruplar arası farklılık göstermemektedir. Bu durum genel bilgi doğrultusunda akut/aktif havuzun daha iyi korunduğunu göstermektedir.
- Tanı grubu, cinsiyet-menstürel durum ve menstürel durumla grup etkisi birlikte ele alındığında, tedavi sonrası leptin düzeylerini belirleyen tek bir faktör bulunmamaktadır. Parametreler tek tek Bonferroni Dunn düzeltmesine tabi tutulduğunda, yalnızca hipotiroidi ile kontrol grubu arasında (p=0.0011) anlamlı farklılık bulunmaktadır. Hipertiroidi ile hipotiroidi grupları arasındaki farklılık ise Fisher testinde mevcut iken, Bonferroni Dunn testinde kaybolmaktadır. Logaritmik leptin ise, hipotiroidi kontrol ve hipertiroidi gruplarına karşı istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte değerlere sahiptir (sırasıyla p<0.0001 ve 0.0026).
- Tedavi sonrası yağ yüzdesi değerlerinde cinsiyet ve menstürasyon etkileri aynen korunmaktadır. Gruplar karşılaştırıldığında ise, hipotiroidi grubu kontrollerden daha yağlı olmaya devam etmektedir. Tedavi hipertiroid kişileri aynı yağlılığa ulaştırmamaktadır. Aynı analiz kg yağ ile yapıldığında, menapozal ve menstürel kadınlar arasındaki farklılık kaybolmakta ve hipotiroidi ile hipertiroidi grupları arasında anlamlılık doğmaktadır. Bu sonuca bakarak kg yağın daha hassas bir parametre olduğu öne sürülebilir. Yaygın olarak kullanılan VKİ ise, hem grup hem de cinsiyet-menstürasyon ile hiçbir ilişki göstermemektedir.

Bu istatistiksel analizlerimizin sonucunda leptini belirlemede tiroid hormonlarının hemen hemen hiç rolü bulunmadığını saptadığımız için analizleri daha ayrıntılandırmadık.

## V. TARTIŞMA

Ayrıntılı olarak özetlediğimiz kaynakça bilgisiyle, deneysel çalışmamızın sonuçlarını birlikte ele alarak bazı yeni çalışmalara ipucu olabilecek sonuçlar çıkarmaya çalışacağız.

Demografik olarak çalışmamızda kadınlar 3/1 oranında çokturlar. Bazı alt gruplarda kadın oranı %100'e çıkmaktadır (tedavi olan hipotiroidi hastalarımız). Genel bilgide görüldüğü üzere tiroid hastalıklarının büyük bir çoğunluğunda dişi cinsiyete özgüllük vardır. Oran neredeyse 10 kadına bir erkek gibidir (207). Bu açıdan bazı çalışmalarda leptinin belirleniminde cinsiyetin %28 kadar katkısı bulunduğu bildirilmektedir. Bugüne kadar bu cinsiyet ayırımına yol açacak genetik, moleküler ve fonksiyonel yeterli bir neden belirtilememektedir. Daha önce belirtildiği gibi, Mapuche yerlileri (177) gibi bazı gruplarda bu polimorfizm bulunmayıp, bazı hayvanlarda da (rat) ters polimorfizm mevcuttur. Yine benzer şekilde insanda bu polimorfizmin başlama zamanı tartışmalıdır. Birçok çalışmacı kord kanından yapılan ölçümlerde polimorfizmin varlığını bildirirken, Harigaya ve ark. (208) doğum anında en azından gestasyonel yaşı için uygun ağırlıktaki (AGA) çocuklarda (kız/erkek=19/25 kişi) leptin düzeyleri arasında cinsiyet ayırımının bulunmadığını bildirmektedirler. Bu çalışmada ilginç bir bulgu da leptin düzeyinin normal çocuklara göre hem düşük hem de yüksek kilolu çocuklarda düşük bulunmasıdır. Düşük leptin zayıflarda büyümeyi sağlayamazken, irilerde inhibe edememektedir. Leptinin evrimsel ikili rolüne doğum anından neredeyse doğrudan bir destek gelmektedir.

1996 yılı ortalarında Ahima ve ark. (189) tiroid-leptin ilişkileri konusunda ilk yayını yaparak, aç bırakılmış farelerde leptinin tiroksin düzeyini kısmen restore edebildiğini bildirmişlerdir. Aynı sıralarda leptinin farelerde enerji harcamasını arttırdığı, bu artışın santral ısıya ve metabolik hıza yansıdığı ve leptin uygulamasının periferik sempatik akımı (outflow) arttırdığı bildirilmiştir (187). Leptinin sempatoeksituar etkileri reseptöre bağımlı olup, mutant reseptör taşıyan hayvanlarda görülmemektedir (187). Ancak yeni bazı yayınlarda, leptinin kahverengi yağ dokusunda UCP1 gen ekspresyonu uyarımının, sempatik inervasyona bağımlı, lipoprotein lipaz indüksiyonunun ise bağımsız bulunduğu (209); leptinin enerji dengesi üzerine etkilerinin intakt bir hipotalamik-hipofiziel-adrenal

aks gerektirmedigi (210) ve tersi olarak da vücut ısısına bağlı beslenmenin leptinden ve hatta kahverengi yağ dokusundan bağımsız bulunduğu bildirilmektedir (211). İlk iki yayın birbirine karşıttır. Sempatik etkiyi önemsiz bulan başka yayınlar da mevcuttur: fa/fa ratlarda Fa/Fa olanlara göre yedi günlük takip sonunda VMH serotonerjik aktivitesinde düşme olmaksızın leptin konsantrasyonlarının yüksek; istirahat ve soğukla uyarılmış enerji harcamasının ve kahverengi yağ dokusu tiroksin 5' deiodinaz aktivitesinin düşük bulunduğu bildirilmektedir (212). Yağ dokusu çok bir hayvan modelinde leptinin de yüksek bulunması insan obezitesine daha yakın olup, leptini yüksek hayvanda enerji harcamasının azalması ise leptin-tiroid hormon ilişkileri modeline aykırıdır. Bundan ayrı olarak UCP'lerin ekspresyonunu suprese/indükte eden moleküller her gün çoğalmaktadır. Kelly ve ark. (213) aralık 1998'de PPAR $\gamma$  ve  $\alpha$ 'nın her üç UCP'nin ekspresyonunu BAT ve diğer dokularda lokalizasyon ve longitudinal olarak ve UCP'ler bazında farklı etkileyebildiğini bildirmişlerdir. Bu nükleer reseptörlerin aktivasyonu, başlangıçta BAT'da UCP'lerin ekspresyonunu sırasıyla 3, 3, 2.5 kat arttırırken , kronik tedavi UCP-1'de %80 azalma, UCP-2'de 10 kat artma yapmakta, bu artış BAT'ın giderek WAT'a dönüşmesiyle sonuçlanmaktadır (213). Özetle, UCP'ler ve termogenezis basitçe kavranılabilecek bir süreç değildir.

Leptinin sempatik etkilerinin merkezi olarak PVN üzerine çok çalışılmıştır. Beyaz yağ dokusu yaygın bir sempatik inervasyona sahip olup, bu inervasyonca metabolik aktivitesi değiştirilmektedir. Yağ hücreleri her üç adrenerjik reseptöre sahip olup, rodentlerde  $\beta_3$  hakimdir. İnsandaki reseptör dağılımı çeşitli yayınlarda farklılık göstermektedir (143). Bu arada çeşitli populasyonlarda %8'e varan oranlarda  $\beta_3$  adrenerjik reseptör try64arg polimorfizmi saptanmışsa da, bu polimorfizmin önemli bir metabolik fonksiyona eşlik ettiğine ilişkin kanıtlar azdır. Leptin , $\beta_3$  adrenerjik reseptörle yakın ilişki halinde bulunmaktadır. Leptin, reseptörü aktive ederken,  $\beta_3$  aktivasyonu ise leptin mRNA düzeylerini düşürmektedir. Leptin ve leptin reseptör defekti saptanan az sayıda insanda henüz,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör sistemiyle ilişki bildirilmektedir.  $\beta$  reseptörlerin tümü, UCP ekspresyonunu, lipolizi ve yağ hücresi farklılaşmasını aktive etmektedir (214). Bu sayede ısı ve depo yağı kaybı ile zayıflamaya yol açmaktadırlar.

Tiroid hormonlarının ana regülasyon merkezi hipotalamik PVN olup, TRH üreten nöronları içermektedir. Tiroid hormonları azaldığında, TRH, TSH'nun inhibitör eşğini yükseltmektedir. Böylece, inhibisyon zayıflamaktadır. Tiroid hormonlarının bazal metabolizmaya ve enerji dengesine etkilerini başlangıç bölümünde ayrıntılı olarak incelemiştik (38,80,81). Termogenezis, mitokondri iç membranında lokalize UCP'ler kanalıyla gerçekleştiğinden ve leptin de UCP ekspresyonunu indüklediğinden, tiroid hormonlarıyla bir paralellik kurulmaktadır (212,215). Bu etkinin mekanizması olarak da sempatik sinir sistemi aktivitesi öne sürülmüşse de (187) yukarıda belirttiğimiz yeni yayınlar bu konuyu tartışmalı duruma getirmektedir. Silva ve ark. (207) iyi planlanmış bir deneyde, sempatik inervasyonun tiroid hormonları yokluğunda tek başına UCP ekspresyonunda artış sağlamadığını göstermiştir (deneysel işlem, tek yanlı adipoz doku denervasyonudur). Adrenerjik aktivasyona karşıt bir diğer bulgu da hipertiroid hastalarda mikronörografik yöntemlerle katekolamin düzeylerinin doku düzeyinde, normalden düşük olduğunun gösterilmesidir. Açlığın oluşturduğu santral hipotiroidizm benzeri durum leptin infüzyonuyla önlenmektedir (216). Bu durum, leptinin tiroid aksında, pozitif feedback regülasyonunu düşündürmektedir ki, leptinin tiroksini kısmi düzenlenmesi de bunu destekler (189). Ayrıca leptinin adrenal aksla zıt osilasyonu da tiroid aksına dolaylı bir destek sağlamaktadır. Doğal olarak, leptinin tiromimetik etkileri için aday moleküllerden biri olarak NPY öne sürülmektedir. NPY nöronlarının aksonları PVN'da TRH üreten hücrelerde sonlanmaktadır (187). Böylece leptinin dolaylı olarak NPY yoluyla (AN→PVN) TRH'ü etkileyeceği öne sürülmüşse de bu husus sistematik olarak çalışılmamıştır. Doku preparatlarında in situ hibridizasyon ile leptinin PVN'de açlığa bağlı proTRH mRNA azalmasını önleyebildiği gösterilmiştir.

Leptin ve TSH'un her ikisinin de pulsatil sirkadian ritimleri nedeniyle birlikte salınabilecekleri öne sürülmüşse de, yeni çalışmalarda yoğun bakım hastalarında leptin düzeyinin tiroid hormonlarından bağımsız bulunduğu bildirilmekte ve TRH infüzyonu leptin üzerine etki göstermemektedir (190). Uzamış stres durumunda tiroid hormonları ve TSH düşerken leptin yükselmekte ve bu durum yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir (185). Aynı araştırmacılar verilerinin bir kısmını Hasta Ötiroid Sendromunda (Euthyroid Sick Syndrome) yükselmiş leptin düzeyleri olarak da

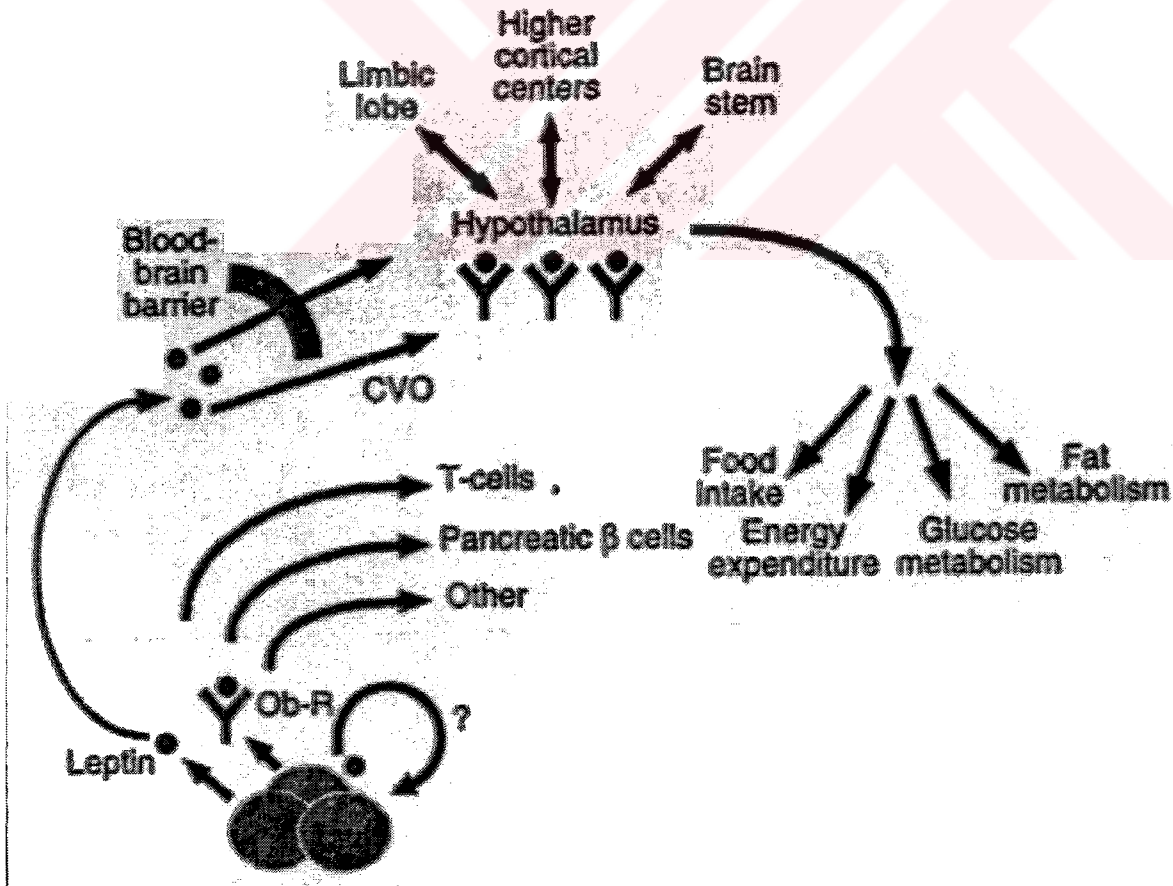
yayınlanmışlardır (217). Leptindeki bu yükseliş yağ kitlesindeki artışa bağlı değildir, bu nedenle araştırmacılar şiddetli strese sempatik sinir sistemi aktivitesinin sürdürülmesi için leptinin hayati rolü olduğunu öne sürmektedirler. Ancak halen yaklaşık bir yıldır bu çalışmayı destekleyen yayın bulunmayıp, bu etkinin immun mekanizmalara bağlanabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur (183,184). TSH, sirkadian varyasyonunda, gece yüksek düzeyde salgılanırken buna tiroid hormon düzeylerinde bir artış eşlik etmez. Bunun nedeni olarak geceleyin TSH molekülünün farklı şekilde glikozile olarak daha az aktif hale geçtiği; şiddetli primer hipotiroidizmde T<sub>4</sub> tedavisinin sirkadian ritmi düzenlediği bildirilmektedir (218). Sirkadian ritim yanında bioetkinlik ölçümünün de gerekliliği görülmekte olup, bildiğimiz kadarıyla insan leptin çalışmalarında serbest leptinle beraber bu konuyu ele alan bir örnek yoktur.

Leptin geni ekspresyonunun, insülin tarafından regüle edildiği incelenmişti. Çalışmamızda, tedavi öncesi veya sonrası hiçbir grupta, bu iki hormon arasında korrelasyon bulmadık. Metodolojide açıkladığımız pertürbasyon olasılıklarına rağmen leptin ile insülin arasında hiçbir ilişki bulmamamız şaşırtıcıdır. Mevcut bulunan tiroid-leptin ilişkilerini inceleyen 10 insan çalışmasından dokuzuna ulaşabildik. Bunların hiçbirinde insülin çalışılmamıştır. Bu durumun, bir açıklaması olarak, gece boyu açlık etkisiyle her iki hormonun minimal düzeylere indiği düşünülebilirse de, insülin için kontrol değerleri üretici firma normal değerinin üst yarısında, leptin için ise bildiğimiz en yüksek değerlerdendir. Kullandığımız insülin kiti, proinsülinle sıfır etkileşim göstermektedir. Yine aynı şekilde glukoz düzeylerinde de önemli bir etkileşim görülmedi. Leptin ise dört kişilik bir ekipçe çalışıldı.

Tiroid hormonlarının da leptin üzerine etkileri bulunmaktadır. Tiroid hormonları, özetle leptin üzerine negatif etki göstermektedirler (219,220). Bu etkinin kısa ömürlü proteinler üzerinden olduğu düşünülmektedir (219). Ancak bu alanda da çelişki mevcuttur. Yoshida ve ark. (221) tiroidektomili ratlarda, yüksek doz tiroid hormonu infüzyonunun ya da plasebonun leptin düzeylerinde yükselme veya alçalmaya yol açabildiğini bildirmektedirler. İnsan çalışmalarında ise, aktif kilo kaybı sırasında REE ve TEE'de gerçekleşen artışın leptinden bağımsız bulunduğu bildirilmektedir (222). 81 kişiyi kapsayan bu çalışmada, denekler önce %10 kilo almışlar, sonra normal kilolarının %20'sini kaybetmişlerdir. Enerji

harcamaları ve vücut kompozisyonları izlenmiştir. Çalışmacılar özet olarak, kilo kaybı sırasında leptinin düştüğünü, bu değişimle enerji harcamasındaki değişim arasında korrelasyon bulunmadığını dolayısıyla, kilo değişimine eşlik eden enerji harcaması değişiminde leptinin bir rolü bulunmadığını öne sürmektedirler (222). Başka çalışmacılar ise, vücut kompozisyonunu belirleyen parametreleri çalışırken, leptinle birlikte  $sT_4$  düzeyini de bağımsız korrelat olarak saptamışlardır (223). Ancak bu çalışmada nispi önem belirtilmemektedir. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada, eksojen leptinin ob/ob farede BAT ve WAT, UCP-1 ekspresyonunu 4-5 kat arttırdığı bildirilmektedir. Bu sonuçlar, leptinin termogenik etkisini desteklemektedir (224). İnsan obesitesinde leptinin zaten yüksek olması hayvanlardan elde edilen sonuçların ekstrapolasyonunu güçleştirmektedir.

Son tartışmaya geçmeden teorik bilgiler ve sonuçlar ışığında çalışmamızın eksiklerini tekrarlamak ve leptin etkileşimlerini Şekil-7 ile (19) özetlemek istiyoruz:



1. Leptin, TSH ve tiroid hormonlarının 24 saatlik ortalama, hiç değilse 3-4 ölçümlü profil değerleri sağlanamadı.
2. Hasta sayısı sınırlı kaldı.
3. Oranı yüksek olmasına rağmen erkek denek sayısı azdır.
4. Fon kısıtlılığı nedeniyle longitudinal izlem yapılamadı, tanı ve tedavi kararı verildiğinde leptin ölçülebildi.
5. Aynı nedenle örnekler iki ya da üç kez çalışılmadı, intra ve interassay CV çıkarılmadığından üretici firmanın prospektüs değerleriyle yetinildi. Kontrol grubu sınırlı tutuldu.
6. Vücut bileşimi ölçümü BİE ile yapıldı, ekonomik ve uygulanan normal tanı ve tedavi sürecinde değişiklik yapmayan (noninterventional dizayn nedeniyle daha hassas yöntemler kullanılmadı. Ölçümlerimiz vücut yağının dağılımı konusunda bilgi vermemektedir. Halbuki serbest tiroksin indeksinin abdominal obezite ile ilişkili bulunduğu rapor edilmektedir (223).
7. Hasta teminindeki zorluk nedeniyle, hipotiroidi ve hipertiroidi grupları etiyolojiye göre alt gruplara ayıramadı.
8. Hasta kooperasyonundaki ve hastanenin işleyişindeki sorunlar nedeniyle tüm örneklerin aynı zaman diliminde alınması sağlanamadı.
9. Metabolizma hızı, enerji harcaması, diet bileşimi ve nükleer reseptör süperailisi, UCP'ler, ilgili moleküllerin gen ekspresyonları gibi çağdaş imkanlar, çeşitli nedenlerle çalışmada uygulanamadı.
10. İstatistiksel analizler post hoc gerçekleştirildi ve istatistiksel kuvvet analizi ise gerçekleştirilemedi.

Bu eksiklerine karşın varılan sonuçlar aşağıdadır:

1. Tiroid disfonksiyonu hastalarıyla, kontrol grubunda leptin düzeylerinin belirlenmesinde tiroid hormonlarının önemli bir rolü yoktur. Varyans analizinde anlamlı bulunan tiroid parametreleri ise, kovaryans analizinde önemliliklerini kaybetmektedirler. Multipl regresyon analiziyle ise (her dört yöntemle), yalnızca hipertiroidi grubunun tedavi sonrası değerlerinde sT<sub>3</sub> düzeyleri %6.5 oranında ve yağ miktarının onda biri önemde

leptin belirleniminde yer almaktadırlar. Bu durumun, ötiroidinin stabilizasyonu için yeterli izlem süremizin bulunmaması ile birlikte düşünülmesi gereklidir.

2. Çalışmamızın kontrol grubunda menstürel kadınlarda leptin ile TSH, grubun tümü düşünüldüğünde ise  $sT_3$  korrelasyon göstermektedirler. Daha önce tartıştığımız TSH'nın  $10^5$  basamağındaki değer aralığı göz önünde tutularak, logaritmik ve benzeri modifikasyonlarla, daha geniş gruplarda bu hususun çalışılmasında yarar olabilir. Şu ana kadar yayınlanan çalışmalar içinde, 954 kişilik kontrol grubuyla ayrı bir yer tutan Corbetta ve ark. (199) dahil hiçbir çalışma böyle bir ilişki bildirmemektedir. Ancak bu çalışmada (199), tiroid disfonksiyon hastalarında dahi en yüksek TSH değerleri bile, çalışmamızdaki erkek hipotiroid hastaların üçte biri kadardır. Şimdiye kadar yayınlanmış ve ulaşabildiğimiz 40 kadar literatür içinde normal kişilerde tiroid hormonları ile leptin arasında ilişki bildireni yoktur. Ülkeler ve ırklar arası farklılıklar bu sonuca neden olabilir.
3. Çalışmamızda, leptini belirlediğini saptadığımız parametreler şimdiye kadar bilinenlerdir. Vücut yağının her iki ölçütü, yağ yüzdesi ve kilogram olarak yağ miktarı ilk sırada yer almaktadır. Çeşitli alt gruplarda bu iki parametrenin bağıl önemi değişmektedir. Ancak tüm kişiler hesaba katıldığında, kullanılan paket istatistik programının duyarlık sınırları içinde her ikisi ve VKİ,  $p < 0.000$  sonucunu vermektedir. Aynı grupta vücut ağırlığı  $p = 0.001$  düzeyinde anlamlılık göstermekte olup, yağ parametrelerinin türevi; bel-kalça oranı ve deri altı yağ katlantıları ölçümleri bu değerlerle paralellik göstermektedir. Vücut ağırlığının kendisi yağ parametreleri ile alt grupların yarısından azında, VKİ ise çok çok azında paralellik göstermektedir. Bu sınırlı çalışmamız dahi, leptinle ilgili klinik metabolik çalışmalarda vücut yağının, dağılımını da gösterecek yöntemlerle hassas ölçümünün önemini göstermektedir. Özellikle görünmeyen omental yağ dokusunun yaşamsal önemi hergün daha iyi anlaşılmaktadır (226). Uyguladığımız BİA ise vücut yağını bileşenlerine ayırarak ölçmemektedir. Vücut yağı menapozal kadınlarda en yüksek, menstürel kadınlarda yüksek ve erkeklerde en düşüktür. Bu durum yaşlılarda metabolik hızın azalmasıyla ilgili olabilir (228). Ancak yaşlı kişilerde  $Vo_2$  düşük bulunduğundan, istirahat metabolizma hızının leptinle tiroid hormonlarından bağımsız bir korrelasyon gösterdiğini öne süren yeni çalışmalar da bulunmaktadır (229). Çoğu alt grupta ve kontrol grubunda kilogram yağ miktarı



ölçüldüğünde, kadın grupları arasındaki yağlılık farkı kaybolmaktadır. Yalnızca hipertiroid menstrel kadınlarda tedavi öncesi dönemde, leptin yağ parametreleri ile ilişkili çıkmamaktadır. Ampirik olarak vücut bileşimi-leptin ilişkilerini inceleyen çalışmaların yarısından azında vücut bileşimi ölçülmüş olup, bunların yarısından azında ise duyarlı yöntemler kullanılmıştır (BIA'dan ileri).

4. Hipotiroidi hastalarımızda leptin düzeyi diğer iki gruba göre yüksektir. Düzeylerimiz literatürde mevcut en yüksek düzeylerdendir. Özata ve ark. (206) çalışmalarında hipotiroidi grubunda tedavi öncesi leptin değerini  $4.17 \pm 2.58$  ng/ml olarak (1.59-6.75 ng/ml) aralığında ve hipertiroid gruptan düşük bildirmişlerdir. Aynı marka RIA kullanılmıştır. Hipertiroidi grubu için tedavinin leptin değerini istatistiksel olarak anlamlı derecede değiştirmedini bildirmektedirler. Ancak bu çalışmada, tedavi sonrasında her iki disfonksiyon grubunda leptin düzeyleri artmış ve bu artış hipotiroid grupta istatistiksel olarak anlam kazanmıştır. Bu çalışma, VKİ ile eşleştirilmiş hastalar ötiroid hale yaklaştıkça leptin değerleri kontrollerden uzaklaştığından, metabolik etkileri açıklayamamaktadır. Tedavinin etkisini, biz hipertiroidlerde kontrolden uzaklaşma (istatistiksel olarak anlamsız), hipotiroidi de ise kontrole yaklaşma şeklinde bulduk ( $p=0.094$ ). Literatürde (188) bulunan 9 insan çalışmasından üçünde leptin düzeyi hipotiroid hastalarda kontrollerden düşük, üçünde farksız, ikisinde ise yüksektir. Bizim grubumuz yükseklerle uyumludur. Özata ve ark. ise hipotiroid hastalarını leptin değeri açısından kontrollerden farksız olduğunu bildirmektedirler.
5. Tanı grubu, cinsiyet-menstrel durum ve menstrel durumla grup etkisi birlikte ele alındığında tedavi sonrası  $T_4$  düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermektedir. Bu etkinin p değerleri oldukça kuvvetlidir ( $p < 0.0011$  ve daha altı). Bu durum tedavi süremizin stabilizasyon için yeterli olup olmadığını düşündürmektedir. Nitekim Özata ve ark (206) ölçümlerini ötiroidinin sağlanmasından bir ay sonra yapmışlardır. Ancak onlar da kendi sürelerinin yetersiz olduğu kanısındadırlar. Yeni yayınlanan longitudinal bir çalışmada 12 aya kadar takip sırasında hipertiroidi hastalarında vücut kompozisyonunun doku bazında değiştiği, ilk üç ayda subkutan adipoz dokuda hiçbir artış olmazken, on ikinci ayda gövdede %33 arttığı bildirilmektedir (226). Aynı sürede bazal metabolizma hızı %23 kadar, günlük enerji ihtiyacı ise %24.9 kadar azalmaktadır. Bu çalışma, hipertiroidinin en azından enerji metabolizması ve vücut bileşimine ilişkin

değişikliklerinin iyileşmesinin, sanıldığından çok daha uzun bir periyoda yayıldığını göstermektedir. Hipotiroidi tedavisinde bu hususları bu sürede inceleyen bildiğimiz bir çalışma yoktur.

Çeşitli ülkelerden yayınlanan çalışmalarda tiroid disfonksiyonunda, leptin düzeyleri çok farklı olduğundan ilgili literatürler tabloda özetlenmektedir (Tablo V.1.).

Tablo V.1. Leptin-tiroid ilişkilerini konu alan çalışmalar

LEPTİN DÜZEYİ (ng/ml)						
Yazar	Ref.	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası	
		Hipotiroidi	Hipertiroidi	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
Valcavi	200	4.7±0.7	7.2±1.1	8.6±1.4	6.3±0.8	8.8±1.4
Sreenan	201	22.7±7	23.3±4.3	24.1±8.3		
Mantzoros	202			3.4 (0.57)	iatrojenik 30.gün:	3.4 (0.66)
Corbetta	199	6.4±8.2 erkek	6.3±7.6 erkek	4.1±3.6 erkek	7.7±6 erkek	
		13.2±16 kadın	10.9±8.1 kadın	14.4±11.5 kadın	27.5±16.9 kadın*	
Leonhardt	203	21±2.7	ulaşamadı	10.8±2.1		
Yoshida	204	5.3±1.12	6.87±0.66	6.58±0.68		
Belsing*	192		9.1±1.3	8.2±1.2		16±1.3
Pinkney	191	19.2(11.5-31.5)	8.9 (5.5-11.1)	obes 31.5 (19-48)	12.9 (4.6-21.2)	tedavi
				zayıf 6.6(3.9-14.4)		sonucu yok
Sesnilo	225	14.5±2.6	10.7±1.8		16.9±2.6	12.4±2.2
Özata	206	4.2±2.6	6.8±4.3	3.7±1.7	5.2±3.4	7.9±6.3
Tezimiz		24.3±2.2	12.9±2.6	13.8±1.9	22.4±1.7	15.1±2.6

Tabloya bakıldığında, çalışmalarda disfonksiyona bağımlı ve bağımsız olarak leptin düzeyleri arasında büyük farklar görülmektedir. Primer tiroid disfonksiyonunun leptine etkisi de çok büyük farklar göstermektedir (tabloda gösterilmedi). Yalnızca kontrol grubu değerleri alındığında ve obezite saf dışı bırakıldığında dahi, 3.4-24.1 gibi yedi kat fark eden değerler bildirilmektedir. Corbetta (199) dışındaki çalışmalar, tiroid disfonksiyonunun primer nedeni, cinsiyet, obezite faktörlerinin hesaba katıldığı alt gruplamalara yeterli olmayan 40-50 kişilik çalışmalardır. Yine değerlerin gösterimindeki farklar dolayısıyla (SD, SE, CI, median quartile) bir metaanaliz zordur. Bu nedenle Korbonits (188) yalnızca tedavi sonu değişim yönünü belirtmekle yetinmiştir. Genel bilgide ayrıntılı olarak

açıkladığımız nedenlerle, spot leptin ölçümüne dayanan bizimki dahil tüm çalışmaların duyarlılığı ayrı bir sorundur. Tedavinin etkisi düşünüldüğünde, 8 çalışmanın 4 tanesinde hipotiroidi tedavisi leptin düzeyini değiştirmemekte, ikisinde düşürmekte, ikisinde ise arttırmaktadır (toplam n=213). Hipertiroidide ise 10 çalışmanın 9'unda tedavi leptin düzeyini değiştirmemekte, birinde ise şüpheli olarak düşürmektedir (n=198). Bu kadar küçük gruplarla onlarca nedeni olan tiroid disfonksiyonu olgularında yorum üretmek gereksiz ve hatalıdır. Epidemiyolojik açıdan 114 disfonksiyon hastası ve 954 kontrolüyle ayrı bir yeri olan, çok merkezli çalışmada (199) grup büyüklüğünün önemi konusunda ilginç ipuçları vardır. Kadın primer hipotiroidi hastalarında bazal leptin düzeyi  $13.2 \pm 16 \text{ ng/ml}$  (1.2-68.9) ile kadın kontrollerden düşük iken ( $14.4 \pm 11.5$ ), santral hipotiroidizm hastalarında leptin düzeyi  $33.1 \pm 28.1 \text{ ng/ml}$  (7.6-114.4)'dir. Fonksiyonel açıdan aynı değerlendirdiğimiz iki patoloji bazal leptin düzeylerinde 2.5 kat farklılık göstermektedir. Bu büyük çalışmada kadın/erkek leptin değeri 3.51'dir. Aynı patolojileri erkeklerde karşılaştırdığımızda ise, bazal değerler primer ve santral hipotiroidizm için sırasıyla  $6.4 \pm 8.2$  ve  $7.8 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$  olup, herhangi bir grup ve cinsiyetle değişen istatistiksel fark göstermemektedir. Diğer bir sorun RIA metodunun alt duyarlık sınırıdır. Bu sınır, üretici firma tarafından  $0.5 \text{ ng/ml}$  olarak bildirilmektedir. Corbetta ve ark (199) erkek kontrollerde (n=393) ölçüm aralığını  $0.1-21.3 \text{ ng/ml}$  olarak bildirmektedirler. Alt uçtaki değerlerde CV'nin ne kadar olacağı büyük bir sorundur. Nitekim bu büyük çalışmada bile, gerçek varyasyon sabitleri hesaplanmayıp, başka bir çalışmaya atıf yapılmaktadır. Çalışmalar arasında tedavi süreleri bir yıla kadar uzayanlar olduğu gibi (192), altı ay olanlar (199), bizimki gibi ötiroidi sağlandığında kesilenler (bu süre çalışmamızda ampirik olarak 1 ile 6 ay arasında değişmektedir), ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra ölçüm yapanlar (206), tedavi süresini belirtmeyenler (203), 12-28 hafta arasında değişenler (200) bulunmaktadır. Son çalışmada toplam hasta sayısı 12 kadın, 4 erkektir. Doğal olarak herhangi bir alt gruplama bulunmamaktadır.

Çalışmaların iki tanesinde vücut bileşimi de çalışıldığı gözlenmektedir. 10 kişilik hipertiroidi grubunun 12 ay izlendiği çalışmada, leptinin tedavi sonucunda belirgin olarak arttığı ancak, leptin/total yağ kütlesi oranının da belirgin olarak yükselmesi nedeniyle adeta leptinin yağla olan ilişkisinin koptuğu bildirilmektedir (192). Sesmilo ve ark. (225) ise 16

hipo, 17 hipertiroid hastayı ötiroid oluncaya kadar 6-8 hafta arayla izlemiş ve plazma leptin düzeyleriyle birlikte yağ yüzdesini ölçmüşlerdir. İzlemin hiçbir aşamasında ve hiçbir patolojide tiroid fonksiyonuyla leptin düzeyleri arasında bir ilişki bulamamışlardır. Leptin-tiroid ilişkilerini inceleyen 5 çalışmada ise (191,199,203,204,206) VKİ temelinde bir takım yorumlar yapılmaktadır. Bizim çalışmamız, birçok alt grupta, leptinin doğrudan yağ parametreleri ile ilişkili bulunduğu halde, VKİ hatta kilo ile ilişkisiz olabildiğini gösterdi. Vücut bileşimi yağ yüzdesinden ibaret olmamakla beraber leptinle ilgili çalışmalarda vücut yağının bir şekilde ölçülmesi gerektiği kanısındayız. Yeni yayınlanan, bir hipertiroidi çalışmasında dual enerji x-ray absorbsiyometri ile vücut yağ miktarı ölçüldüğünde, ötiroidizmin üçüncü ayında hiçbir artış olmadığı bildirilmektedir (226). Çalışmamızda ise, ötiroidi saptandığında ölçülen yağ yüzdemiz  $p=0.024$ , kilogram olarak yağ miktarı ise  $p=0.009$  düzeyinde anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Çalışmalar arası bu farklılık ırksal olabileceği gibi, BIA'nın hassasiyetinin yetersizliğine bağlı olabilir. Deneysel planda ise, Fain ve Bahouth (227), hipotiroid ratlardan izole edilen beyaz adipositlerde leptin mRNA miktarının ve leptin salınımının arttığını göstermektedirler. Doğrudan  $T_3$  uygulaması ise leptin salınımını inhibe etmektedir. Bu nedenle, bütün eksik ve açıklarına rağmen çalışmamızın şu anda intrasellüler tiroid hormonları/leptin etkileşiminin moleküler anlaşılabilirliğiyle paralel sonuç verdiğini düşünüyoruz.

Aktardığımız teorik bilgilerin, uyguladığımız metodolojik ve deneysel yöntemler ile elde ettiğimiz sonuçların ışığında:

- A. Hipotiroidi hastalarımızda leptin düzeyini, hipertiroid hastalardan ve sağlıklı kontrollerden yüksek bulduğumuzu,
- B. Leptini belirleyen faktörlerin varyans ve multipl regresyon analizlerinde sırasıyla; vücut yağının miktarı ve/veya yüzdesi, dişi cinsiyet, menapozal durumun önemlilik gösterdiğini,
- C. Tek başına etki bakımından yağ parametrelerinin yarıya yakın oranda belirginlik gösterdiğini,
- D. Regresyon analizindeki parametre sayısı azaltıldığında, yağ parametrelerinin aritmetik öneminin azaldığını,

- E. Tedavinin hipotiroid hastalarda leptin düzeyini düşürürken (NS), hipertiroidilerde  $p=0.027$  düzeyinde yükselttiğini,
- F. Tiroid hormonları ve TSH'nın leptin düzeyinin belirlenmesinde minör bile olsa önemini saptamadığımızı,
- G. Birçok deneysel ve insan çalışmasında leptinle interaktif ilişkileri bildirilen insülinin, çalışmamızda tiroid hormonları ve leptinle istatistiksel önem taşıyan hiçbir ilişkisini saptamadığımızı belirtmekteyiz.

Özetle, çalışmamızda tiroid disfonksiyonlu hastalarda ve tedavileri sonrasındaki leptin düzeyinin literatür bilgisi dahilindeki ölçütlerle belirlendiğini, ancak bu belirlenimin sayısal ifadesinin oldukça düşük bulunduğunu söyleyebiliriz.

Tiroid-leptin ilişkilerinin gerekirse çok merkezli, prospektif, yeterli istatistiksel güce sahip tasarımda, hormon/sitokin ölçümlerinin ötesinde vücut bileşimi ve enerji metabolizmasının yeni ve eski genetik/moleküler göstergelerini de saptayarak çalışılmasının daha verimli ve hasta yararına uygulanabilir sonuçlar doğurabileceği kanısındayız. Obezite ve vücut bileşimiyle ilgili bilimsel tasarımların, bir zamanlar varsayılanın aksine adipozit diferansiasyonunu hiperdinamik bir süreç olarak ele almadıkça, her iki yağ dokusunun paralel, karşıt ve iki taraflı ilişkilerini hesaba katmadıkça, kısaca moleküler düşünmedikçe başarılı olamayacağı düşüncesindeyiz.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Haydarpaşa Numune Hastanesinde leptin çalışılmasına rağmen, ülkemizden halen Özata ve ark. (206)'nın çalışması dışında bildiğimiz kadarıyla leptinle ilgili ikinci bir yayın yoktur.

## ÖZET

Leptin, yağ dokusu ve plasenta ile emzirme sırasında meme epitelinde sentezlenip dolaşıma salınan bir sitokin/hormondur. İnsanda bugüne kadar gösterilmiş fonksiyonları yağ deposunun durumu hakkında MSS'ne bilgi vermek, iştah azaltmak, fetal /postnatal gelişmeyi ve T hücrelerine bağlı immun cevabı regüle etmektir. Deneysel hayvanlarda enerji harcamasını arttırdığı, bu yolla metabolizmayı hızlandırdığı bildirilmektedir. Bu nedenle tiroid hormonları ile sinerjik etkileşimi bulunabileceğın düşünerek, hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında leptin düzeyini tedavi öncesi ve sonrasında çalıştık.

Çalışma grubunu, toplam 78 hasta oluşturdu. Bunlardan, hipertiroidi hastalarının 23'ü, hipotiroidi hastalarının ise 28'i çalışma süremiz içinde ötiroid duruma döndüler (tedavi oranı %65). Bunların ve 34 kişilik kontrol grubunun leptin değerleri ile diğer 26 parametresini çalıştık. Leptin düzeyi RIA yöntemi ile ölçüldü. Hipotiroid hastalarda leptin diğer gruplardan tedavi öncesi ve sonrası esasen, vücut yağ kitlesi ve dişi cinsiyete bağlı olarak yüksek bulundu. Tedavi hipotiroid grupta leptin düzeyini numerik olarak azaltmakta, fakat istatistiksel anlamlılığa erişmemektedir. Hipertiroid grupta ise, tedavi leptin düzeyini  $p=0.027$  düzeyinde anlamlı olarak arttırmakta, ancak kontrol grubundan farklılık göstermemektedir. Tiroid disfonksiyonu ve hormonlarıyla, leptin arasında tayin edici bir ilişki çalışmanın hiçbir evresinde bulunmamıştır. Deneysel tasarımıımız, hasta ve kontrol grubumuzda leptini tayin eden etken olarak, ne şekilde ölçülürse ölçülsün vücut yağını göstermekte ise de, ancak bu parametrenin  $r^2$  değeri 0.5 de civarında kalmaktadır. Multipl regresyon analizinde parametre sayısı azaltıldığında, bu değer daha da azalmaktadır.

Leptin-tiroid ilişkileri konusunda var olan iki derlemenin de (187,188) belirttiği gibi, bu alanda bilinmeyenler çoktur. Bu nedenle; çok merkezli, moleküler mekanizmaların taranmasına yönelik ve prospektif/uzun erimli çalışmaların, bu alandaki insan bilgisini genişletebileceği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Byers T. Body weight and mortality. *N Engl J Med* 1995;333:723-4
2. Manson JE, Willett WJ, Stampifer MJ, Colditz GA, Hunter DJ et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85
3. Iribarren C, Sharp DS, Burchfiel CM, Petrovitch H. Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. *N Engl J Med* 1995;333:686-92
4. Stevens J, Jianwen C, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1995;338:1-7
5. Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am j Med* 1997;102:259-64
6. Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997;337:986-94
7. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396-407
8. Wickelgren I. Obesity: how big a problem. *Science* 1998;280:1364-7
9. Heymsfield SB, Zimian W. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997;17:527-58
10. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Strait KA. The molecular basis of thyroid hormone actions. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 9 pp.162-84. Lippincott-Raven NY,1996.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32
12. Hwang CS, Loftus TM, Mandrup S, Lane MD. Adipocyte differentiation and leptin expression. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997;13:231-59
13. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998;78:783-809
14. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42
15. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998;280:1374-7

16. Woods SC, Seeley RJ, Porte JR, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280:1378-82
17. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13
18. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997;40:1371-9
19. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70
20. Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, Flier JS. Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nature Neuroscience* 1998;1:445-450
21. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2771-6
22. Wartofsky L. Diseases of the thyroid. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14<sup>th</sup> ed. Fauci AS et al.(eds), ch.331. pp. 2012-2035. McGraw-Hill Co. NY, 1998.
23. Loeb JN. Metabolic changes in hypothyroidism. In: *Werner and Ingbar's the Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 73 pp.858-65. Lippincott-Raven NY,1996.
24. Ladenson PW. Diagnosis of hypothyroidism. In: *Werner and Ingbar's the Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 76 pp.878-82. Lippincott-Raven NY,1996.
25. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet* 1997;349:413-17
26. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157:1065-8
27. Lazarus JH. Hyperthyroidism. *Lancet* 1997;349:339-43
28. Ladenson PW. Diagnosis of thyrotoxicosis. In: *Werner and Ingbar's the Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 52 pp.708-12. Lippincott-Raven NY,1996.
29. Smallridge RC. Metabolic, physiologic and clinical indexes of thyroid function. In: *Werner and Ingbar's the Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 19 pp.397-405 Lippincott-Raven NY,1996.
30. Loeb JN. Metabolic changes in thyrotoxicosis. In: *Werner and Ingbar's the Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 49 pp.687-695. Lippincott-Raven NY,1996.
31. Chopra IJ. Nature, source, and relative significance of circulating thyroid hormones. In: *Werner and Ingbar's the Thyroid* 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 7 pp.111-24. Lippincott-Raven NY,1996.



32. Stockigt JR. Serum thyrotropin and thyroid hormone measurements and assesment of thyroid hormone transport. In: Werner and Ingbar's the Thyroid 7<sup>th</sup> ed. Braverman LE, Utiger RD (eds), ch 18 pp.377-96. Lippincott-Raven NY,1996.
33. Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 14<sup>th</sup> ed. Fauci AS et al.(eds), ch.328. pp. 1972-99. McGraw-Hill Co. NY, 1998.
34. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N Engl J Med 1997;337:1675-81
35. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. Clin Chem 1996;42:135-9
36. Young DS, Bermes EW. Specimen collection and processing; sources of biological variation. In: Tietz Textbook of Clinical Chemisty. 2<sup>nd</sup> ed. Burtis CA, Ashwood ER eds. ch:2 pp. 58-101. WB. Saunders Co. Philadelphia, 1994.
37. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:763-75
38. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:1-23
39. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 1994;331:847-53
40. Keffer JH. Preanalytical considerations in testing thyroid function. Clin Chem 1996;42:125-34
41. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH et al. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . Nature 1998;395:137-43
42. Horwitz KB, Jakson TA, Bain DL et al. Nuclear receptor coactivators and corepressors. Mol Endocrinol 1996;10:1667-77
43. Xiong S, Chirala SS, Hsu MH, Wakil SJ. Identification of thyroid hormone response elements in the human fatty acid synthase promoter. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:12260-5
44. Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. Science 1998;280:1369-70

45. Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice under genetic control. *J Clin Invest* 1998;102:412-20
46. Stefl B, Janovska A, Hodny Z, Rossmeisi M, Horakova M et al. Brown fat is essential for cold-induced thermogenesis but not for obesity resistance in aP2-Ucp mice. *Am J Physiol* 1998;274:E527-33
47. Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Role of UCP homologues in skeletal muscles and brown adipose tissue: mediators of thermogenesis or regulators of lipids as fuel substrate? *FASEB J* 1998;12:715-24
48. Surwit RS, Wang S, Petro AE, Sanchis D, Raimbault S et al. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4061-5
49. Barbe P, Millet L, Larrouy D, Galitzky J, Berlen M et al. Uncoupling protein-2 messenger ribonucleic acid expression during very-low-calorie diet in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2450-3
50. Boss O, Bobbioni-Harsch E, Assimakopoulos-Jeannet F, Muzzin P, Murger R et al. Uncoupling protein-3 expression in skeletal muscle and free fatty acids in obesity. *Lancet* 1998;351:1933
51. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Dillman W et al. Effect of thyroid hormone analogues on the displacement of  $^{125}\text{I}$ -L-T<sub>3</sub> from hepatic and heart nuclei in vivo: possible relationship to hormonal activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1973;55:544-50
52. Berbel P, Guadano FA, Martines M et al. Organization of auditory callosal connections in hypothyroid adult rats. *Eur J Neuro Sci* 1993;5:1465-78
53. Ogawa S, Lubahn DB, Korac HL et al. Behaviour effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1476-81
54. Zhu YS, Yen PM, Chin WW et al. Estrogen and thyroid hormone interaction on regulation of gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12587-92
55. Soyul SM, Seelos C, Lin LY et al. Thyroid hormone influences the maturation apolipoprotein A-1 messenger RNA in rat liver. *J Biol Chem* 1995;270:3996-4004
56. Allain TY, Yen PM, Flanagan AM et al. The isoform-specific expression of the T<sub>3</sub> receptor in osteoblasts and osteoclasts. *Eur J Clin Invest* 1996;26:418-25

57. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5251-55 [düzeltme *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8856]
58. Segal J, Masalha S, Schwalb H et al. Acute effect of thyroid hormone in the rat heart : role of calcium. *J Endocrinol* 1996;149:73-80
59. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998;92:437-40
60. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377-89
61. Flier JS, Lowell BB. Brown adipose tissue,  $\beta_3$  adrenergic receptors, and obesity. *Annu Rev Med* 1997;48:307-16
62. Levine AS, Billington CJ. Why do we eat? A neural systems approach. *Annu Rev Nutr* 1997;17:597-619
63. Salvatore D, Bartha T, Larsen PR. The guanosine monophosphate reductase gene is conserved in rats and its expression increases rapidly in brown adipose tissue during cold exposure. *J Biol Chem* 1998;273:31092-6
64. Larkin S, Mull E, Miao W, Pittner R, Albrandt K et al. Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:222-7
65. Lanni A, De Felice M, Lombardi A, Moreno M, Fleury C et al. Induction of UCP2 mRNA by thyroid hormones in rat heart. *FEBS Lett* 1997;418:171-4
66. Erkintalo M, Bendahan D, Mattei JP, Fabreguettes C, Vague P, Cozzone PJ. Reduced metabolic efficiency of skeletal muscle energetics in hyperthyroid patients evidenced quantitatively by in vivo  $^{31}\text{P}$  MR spectroscopy. *Metabolism* 1998;47:769-76
67. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, deLany JP, Rood JC et al. A paradigm of experimentally induced mild hyperthyroidism: effects on nitrogen balance, body composition, and energy expenditure in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:765-70

68. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva E. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1118-25
69. Astrup A, Bueman B, Toubro S, Ranneries C, Raben A. Low resting metabolic rate in subjects predisposed to obesity: a role for thyroid status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:879-83
70. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:701-6
71. Toubro S, Sorensen TIA, Ronn B, Christensen NJ, Astrup A. Twenty-four-hour energy expenditure: the role of body composition, thyroid status, sympathetic activity, and family membership. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2670-4
72. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998;8:951-6
73. Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Interorgan signalling between adipose tissue metabolism and skeletal muscle UCP homologs: is there a role for circulating FFA? *Diabetes* 1998;47:1693-8
74. Orbak Z, Akin Y, Varoğlu E, Tan H. Serum thyroid hormone and thyroid gland weight measurements in protein-energy malnutrition. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:719-24
75. Wolf M, Weigert A, Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and TSH suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:168-73
76. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621-8
77. Fagner P, Quette J, Aratan-Spire S. Thyroid status and the regulation of TRH synthesis in rat pancreatic islets: comparison with insulin regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:564-8
78. Wu TJ, Huang SM, Taylor RL, Kao PJ. Abnormal proinsulin levels in thyroid dysfunction measured by a sensitive proinsulin immunochemiluminoassay. *Ann Clin Lab Sci* 1998;28:82-7
79. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA* 1994;272:205-11

80. Hammond KA, Diamond J. Maximal sustained energy budgets in humans and animals. *Nature* 1997;386:457-62
81. Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiological reviews* 1997;77:731-58
82. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997;336:1803-11
83. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1953;140:578-96
84. Maffei M, et al., Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6957-60
85. Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, Martinville B. Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1995;28:603-4
86. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC et al., Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138:797-804
87. Dessolin S, Schalling M, Champigny O, Lonnqvist F, Ailhaud G, Dani C, Ricquier D. Leptin gene is expressed in rat brown adipose tissue at birth. *FASEB J* 1997;11:382-7
88. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, et al., Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997;100:2858-64
89. Esler M, Vaz M, Collier G, Nestel P, Jennings G, et al., Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet* 1998;351:879
90. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, et al., The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3
91. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number:164160: 22.10.1998
92. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, et al., Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans *Nature* 1997;387:903-8
93. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata m, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genet* 1998;18:213-5

94. Karvonen MK, Pesonen U, Heinonen P, Laakso M, Rissanen A, et al., Identification of new sequence variants in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3239-42
95. Ioffe E, Moon B, Connolly E, Friedman JM. Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11852-7
96. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce NR, Magosin SA, et al., Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995;95:2986-8
97. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5
98. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;42:942-6
99. Tsuchiya T, Nagao Y, Ozawa A, Matsumoto M, Sugahara K, et al., Decrease of the obese gene expression in bovine subcutaneous adipose tissue by fasting. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998;62:2068-9
100. Taouis M, Chen JW, Daviaud C, Dupont J, Derouet M, Simon J. Cloning the chicken leptin gene. *Gene* 1998;208:239-42
101. Landt M, Gingeric RL, Havel PJ, Mueller WM, Schoner B, et al., Radioimmunoassay of rat leptin: sexual dimorphism reversed from humans. *Clin Chem* 1998;44:565-70
102. Imagawa K, Matsumoto Y, Numata Y, Morita A, Kikuoka S, et al., Development of a sensitive ELISA for human leptin, using monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1998;44:2165-71
103. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:765-70
104. Zeng J, Patterson BW, Klein S, Martin DR, Dagogo-Jack S, et al., Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1997;273:E1102-6
105. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996;45:984-87
106. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;54:1267-75

107. Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res* 1997;48(S5):116-21
108. Lonnqvist F, Arnel P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Med* 1995;1:950-3
109. Sinha MK, Opentanova I, Ohannessian J, Kolaczynski JW, Helman ML, et al., Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996;98:1277-82
110. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996;45:1638-43
111. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, et al., Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71
112. Peters M, Muller AM, Rose-John S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor: direct stimulation of gp130 and hematopoiesis. *Blood* 1998;92:3495-504
113. Vaisse C, Halaas JL, Horvat CM, Darnell JE, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat-3 in the hypothalamus of wild type and ob/ob mice but not in db/db mice. *Nature Genet* 1996;14:95-100
114. Darnell JE, Jr. Reflections on STAT3, STAT5, and STAT6 as fat STATs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6231-5
115. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM <sup>TM</sup>. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number:601007: 15.05.1998
116. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, et al., A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401
117. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, et al., Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British mail population. *Hum Molec Genet* 1997;6:869-76
118. Oksanen L, Palvimo JJ, Janne OA, Kontula K. Functional analysis of the C(-188)A polymorphism of the human leptin promoter. *Hum Genet* 1998;103:527-8
119. Yura S, Sagawa N, Ogawa Y, Masuzaki H, Mise H, et al., Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3609-14

120. Bouloumie A, Drexler HCA, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998;83:1059-66
121. Sierra-Honigman MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, et al., Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683-86
122. Glaum, SR, Hara M, Bindokas VP, Lee CC, Polonsky KS, et al., Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Mol Pharmacol* 1996;50:230-235
123. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford MLJ. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997;390:521-25
124. Bjerbaek K, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Molecular Cell* 1998;1:619-25
125. Sinha MK, Sturis J, Ohanessian J, Magosin S, Stephens T, et al., Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;228:733-8
126. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, et al., Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-9
127. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, et al., Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2541-6
128. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, et al., Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4140-7
129. Simon C, Gronfiel C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1893-9
130. Langendong JG, Pijl H, Toornvliet AC, Burggraaf J, Frolich M, et al., Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1706-12



131. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, et al., Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:453-9
132. Klein KO, Larmor KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassing SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3469-75
133. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, et al., Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3243-6
134. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997;100:1882-7
135. Moller N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:931-34
136. Tschop M, Strasburger CJ, Hartman Y, Biollaz J, Bartsch P. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite. *Lancet* 1998;352:1119
137. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number:162640: 02.12.1998
- 137a. Erickson JC, Ahima RS, Hollopetter G, Flier JS, Palmiter RD. Endocrine function of neuropeptide Y knockout mice. *Regul Pept* 1997;70:199-202
138. Crandall DL, Armellino DC, Busler DE, McHendry-Rinde B, Kral JG. Angiotensin II receptors in human preadipocytes: role in cell cycle regulation. *Endocrinology* 1999;140:154-8
139. Wang M, Koyama K, Shimabukuro M, Mangelsdorf D, Newgard CB, Unger RH. Overexpression of leptin receptors in pancreatic islets of Zucker diabetic fatty rats restores GLUT-2, glucokinase, and glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85:11921-6
140. Leyva F, Godsland IF, Ghatgei M, Proudler AJ, Aldis S, et al., Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-33
141. Thompson DB, Sutherland J, Apel W, Ossowski V. A physical map at 1p31 encompassing the acute insulin response locus and the leptin receptor. *Genomics* 1997;39:227-30

142. Krempler F, Hell E, Wingler C, Breban D, Patsch W. Plasma leptin levels interaction of obesity with a common variant of insulin receptor substrate-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1686-90
143. Strosberg AD. Structure and function of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:421-50
144. Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia* 1998;41:863-81
145. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, et al., The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1293-300
146. Cuatrecasas G, Granada ML, Formiguera X, Rull M, Alastrue A, et al., Increased leptin production in vivo and insulin cleavage by the omental adipose tissue of morbidly obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:181-5
147. Halleux CM, Servais I, Reul BA, Detry R, Brichard SM. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:902-10
148. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Lebel P. A genetic polymorphism of the PPAR gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet* 1998;7:435-40
149. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL. Differentiation method-dependent expression of leptin in adipocyte cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:225-9
150. Mick G, Vanderbloomer T, Fu CL, McCormick K. Leptin does not affect adipocyte glucose metabolism: studies in fresh and cultured adipocytes. *Metabolism* 1998;47:1360-5
151. Nagasaka S, Ishikawa S, Nakamura T, Kawakami A, Rokkaku K, et al., Association of endogenous insulin secretion and mode of therapy with body fat and serum leptin levels in diabetic subjects. *Metabolism* 1998;47:1391-6
152. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM <sup>TM</sup>. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number: 176730:26.08.1998

153. Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, Kehaias JJ, Rosen C, et al., The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1502-6
154. Shimon I, Yan X, Magoffin DA, Friedman TC, Melmed S. Intact leptin receptor is selectively expressed in human fetal pituitary and pituitary adenomas and signals human fetal pituitary growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4059-64
155. Van Den Berghe G, Wouters P, Carsson L, Baxter RC, Bouillion R, Bowers CY. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormone-secretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3062-70
156. Rauc F, Westermann F, Englaro P, Blum WF, Schonau E. Serum leptin is suppressed by growth hormone therapy in growth hormone-deficient children. *Horm Res* 1998;50:18-21
157. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 1998;11:1305-11
158. Fritsche A, Wahl HG, Metzinger E, Renn W, Kellerer M, et al., Evidence for inhibition of leptin secretion by catecholamines in man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:415-8
159. Herpertz S, Wagner R, Albers N, Blum WF, Pelz B, et al., Circadian plasma leptin levels in patients with anorexia nervosa: relation to insulin and cortisol. *Horm Res* 1998;50:197-204
160. Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4080-2
161. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaplamani V, Liolios A, et al., Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408-13
162. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, et al., IL-1 $\alpha$  increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3084-6
163. Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Unger RH. Leptin- or troglitazone- induced lipopenia protects islets from interleukin 1 $\beta$  cytotoxicity. *J Clin Invest* 1997;100:1750-4

164. Cha MC, Jones JH. Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentrations in rats. *J Lipid Res* 1998;39:1655-60
165. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol(oxf)* 1998;49:551-67
166. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Oppentanova I, et al., Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-61
167. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996;2:589-93
168. Wu-Peng XS, Chua SC Jr, Okada N, Liu SM, Nicolson M, Leibel RL. Phenotype of the obese Koletsky (f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of leptin receptor (Lepr): evidence for deficient plasma- to-CSF transport of leptin in both the Zucker and Koletsky obese rats. *Diabetes* 1997;46:513-8
169. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1845-51
170. Dotsch J, Adelman M, Englaro P, Dotsch A, Hanze J, et al., Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1997;151:185-8
171. Koistinen HA, Karonen S, Iivanainen M, Koivisto VA. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *Eur J Clin Invest* 1998;28:894-7
172. Ronnema T, Karonen S, Rissanen A, Koskenvuo M, Koivisto VA. Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in identical twins discordant for obesity. *Ann Intern Med* 1997;126:26-31
173. Igel M, Taylor BA, Phillips SJ, Becker W, Herberg L, Joost HG. Hyperleptinemia and leptin receptor variant Asp600Asn in the obese, hyperinsulinemic KK mouse strain. *J Mol Endocrinol* 1998;21:337-45
174. Mantzoros C, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and pre-term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2856-61

175. Casabiell X, Pineiro V, Tome M, Peino R, Diegues C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4270-2
176. Casabiell X, Pineiro V, Peino R, Lage M, Camina J, et al., Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexametasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2149-55
177. Haffnel SM, Mykanen LA, Gonzales CC, Stern MP. Leptin concentrations do not predict weight gain: the Mexico City diabetes study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:695-9
178. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1091-6
179. Diano S, Kalra SP, Sakamoto H, Horvath TL. Leptin receptors in estrogen receptor-containing neurons of the female rat hypothalamus. *Brain Res* 1998;812:256-9
180. Stein TP, Scholl TO, Schluter MD, Schroeder CM. Plasma leptin influences gestational weight gain and postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1236-40
181. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998;139:528-31
182. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin search and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7
183. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, et al., Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65
184. Lord GM, Matarase G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression *Nature* 1998;394:897-901
185. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, et al., Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:280-3

186. Ballinger A, Kelly P, Hallyburton E, Besser R, Farthing M. Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clin Sci* 1998;94:479-83
187. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res* 1998;30:231-5
188. Korbonits M. Leptin and the thyroid-a puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol* 1998;49:569-72
189. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, et al., Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2
190. Van Den Berghe G, Wouters P, Carsson L, Baxter RC, Bouillion R, Bowers CY. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormone-secretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3062-70
191. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, Johnson AB, Lightman SL, et al., Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol* 1998;49:583-8
192. Zimmerman-Belsing T, Dreyer M, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. The relationship between the serum leptin concentrations of thyrotoxic patients during treatment and their total fat mass is different from that of normal subjects. *Clin Endocrinol* 1998;49:589-95
193. Luke AH, Rotimi CN, Cooper RS, Long AE, Forrester TE, et al., Leptin and body composition of Nigerians, Jamaicans, and US blacks. *Am J Clin Nutr* 1998;67:391-6
194. Parsons HG, Zamora SA. Bioelectric impedance analysis for estimation of body water species. *J Pediatr* 1997;131:500-1
195. Bandini LG, Vu DM, Must A, Dietz WH. Body fatness and bioelectrical impedance in nonobese premenarchal girls: comparison to anthropometry and evaluation of predictive equations. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:673-77
196. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assesment of fat-free mass using Bioelectric impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-7
197. Gray DS, Bray GA, Gemayel N, Kaplan K. Effects of obesity on Bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1989;50:255-60

198. Baumgartner RN, Ros R, Heymsfield SB. Does adipose tissue influence Bioelectric impedance in obese men and women. *J Appl Physiol* 1998;84:257-62
199. Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF, Beck-Peccoz P. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 1997;137:659-63
200. Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Diegues C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1632-4
201. Sreenan S, Caro JF, Refetoff S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid* 1997;7:407-9
202. Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:497-9
203. Leonhardt U, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1998;157:75-9
204. Yoshida T, Momotani N, Hayashi M, Monkawa T, Ito K, Saruta T. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders. *Clin Endocrinol* 1998;48:299-302
205. Widjaja A, Lil C, Radamm C, Otting G, Muhlen A, Brabant G. Serum leptin levels are not altered in thyroid dysfunction in humans. In: *Leptin the voice of adipose tissue* (Ed. WF Blum et al.) pp:263-8. Barth Verlag, Heiderberg.
206. Özata M, Özişik G, Bingöl N, Çorakçı A, Gündoğan MA. The effects of thyroid status on plasma leptin levels in women. *J Endocrinol Invest* 1998;21:337-41
207. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, et al., Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579-84
208. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3281-4
209. Scarpace PJ, Mathney M. Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am J Physiol* 1998;275:E259-64
210. Arvatini K, Deshaies Y, Richard D. Effect of leptin on energy balance does not require the presence of intact adrenals. *Am J Physiol* 1998;275:R105-11

211. Melnyk A, Himms-Hagen J. Temperature-dependent feeding: lack of role for leptin and defect in brown adipose tissue-ablated obese mice. *Am J Physiol* 1998;275:R1088-93
212. Horwitz BA, Hamilton JS, Routh VH, Green K, Havel P, Chan A. Adiposity and serum leptin increase in fatty (fa/fa) BNZ neonates without decreased VMH serotonergic activity. *Am J Physiol* 1998;274:E1009-17
213. Kelly LJ, Vicario PP, Thompson GM, Candelore MR, Doebber TW, et al., PPAR gamma and alpha mediate in vivo regulation of UCP1-3 gene expression. *Endocrinology* 1998;139:4920-7
214. Gong D, He Y, Karas M, Reitman M. UCP-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone,  $\beta_3$  adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997;272:24129-32
215. Masaki T, Yoshimatsu H, Kakuma T, Hidaka S, Kurokawa M, Sakata T. Enhanced expression of UCP2 gene in rat white adipose tissue and skeletal muscle following chronic treatment with thyroid hormone. *FEBS Lett* 1997;418:323-6
216. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone mRNA in neurons of the hypothalamic PVN. *Endocrinology* 1997;138:2569-76
217. Bornstein SR, Licinio J, Engelmann L. Leptin levels are elevated despite low thyroid hormone levels in the "euthyroid sick" syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4278-9
218. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2722-8
219. Escobar-Morreale HF, Rey FE, Escobar GM. Thyroid hormone influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997;138:4485-8
220. Fain JN, Coronel EC, Beauchamp MJ, Bahouth SW. Expression of leptin and  $\beta_3$  adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states. *Biochem J* 1997;322:145-50
221. Yoshida T, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Regulation of expression of leptin mRNA and secretion of leptin by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:822-6



222. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Leibel RL. Effect of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3647-54
223. Perry III HM, Morley JE, Horowitz M, Kaiser FE, Miller DK, Wittert G. Body composition and age in African-American and Caucasian women: relationship to plasma leptin levels. *Metabolism* 1997;46:1399-405
224. Commins SP, Watson PM, Padgett MA, Dudley A, Argyropulos G, Gettys TW. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin. *Endocrinology* 1999;140:292-300
225. Sesmilo G, Casamitjana R, Halperin I, Gomis R, Vilardell E. Role of thyroid hormones on serum leptin levels. *Eur J Endocrinol* 1998;139:428-30
226. Lönn L, Stenlöf K, Ottoson M, Lindroos AK, Nyström E, Sjöström L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4269-73
227. Fain JN, Bahouth SW. Effect of tri-iodothyronine on leptin release and leptin mRNA accumulation in rat adipose tissue. *Biochem J* 1998;332:361-6
228. Piers LS, Soares MJ, McCormac LM, O'Dea K. Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate. *J Appl Physiol* 1998;85:2196-2204
229. Jorgensen JO, Vahl N, Dall R, Christiansen JS. Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. *Metabolism* 1998;47:1134-9