

Diyabetik Retinopatili Olgularda Serum ve Vitreusta Leptin ve VEGF Seviyeleri*

Vitreous and Serum Levels of Leptin and VEGF in Diabetic Patients

Eren CERMAN¹, Özlem YENİCE², Haluk KOZAKOĞLU³, Yeşim ELBİR⁴, Nur ACAR⁵

ÖZ

Amaç: Diyabetik retinopatili olgularda vitreusta ve serumda eş zamanlı olarak leptin ve Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerini belirleyerek leptinin diyabetik retinopati patogenezindeki rolünü araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Onbeş diyabetik retinopatili olgu ile 6 diyabetik retinopatili olmayan kontrol grubundan olarak eş zamanlı olarak alınan serum ve vitreus örneklerinde VEGF ve leptin seviyeleri belirlendi. Bu değerler VEGF ve leptin seviyesi ile ilişkisi olan parametrelerle (vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, HbA1c, lipid profili) karşılaştırıldı.

Bulgular: Vitreus VEGF seviyeleri diyabetik retinopatili olgularda (90.45 ± 61.85 pg/ml) kontrol grubuna göre (41.38 ± 8.72 pg/ml) anlamlı ($p=0.005$) olarak yüksek bulunmuştur. Vitreus VEGF seviyesi ile HbA1C seviyesi arasında anlamlı ilişki ($r=0.59$ $p=0.005$) saptanmıştır. Vitreus leptin seviyeleri diyabetik retinopatili ve kontrol grubunda sırasıyla 2.50 ± 2.40 ng/ml ve 1.78 ± 0.84 ng/ml idi ve aralarında anlamlı fark yoktu. Vitreus leptin seviyesi serum leptin seviyeleri ile anlamlı ($r=0.63$, $p=0.002$) ilişki göstermekteydi. Serum leptin seviyeleri ise kadın olgularda (35.05 ± 9.34 ng/ml) erkeklere göre (25.89 ± 3.50 ng/ml) anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve ayrıca vücut kitle indeksi ile anlamlı korelasyon gösterdiği ($r=0.862$, $p<0.001$) bulunmuştur. Ayrıca vitreusta VEGF seviyesi yükseldikçe vitreus leptin/serum leptin oranının yükseldiği ($r=0.48$, $p=0.026$) bulunmuştur.

Sonuç: Vitreus VEGF seviyesi diyabetik olgularda anlamlı olarak daha yüksektir. Vitreus leptin seviyesi ağırlıklı olarak serum leptin seviyesinden etkilenmektedir. Vitreus VEGF seviyesi ile vitre/serum leptin değeri arasındaki anlamlı ilişki göstermesi artan VEGF seviyesinin kan retina bariyerinin bozulmasına sebep olarak serumdan vitreusa leptinin geçişinin arttığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, leptin, VEGF.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the role of leptin and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic retinopathy by detecting simultaneous serum and vitreous levels.

Materials and Methods: Serum and vitreous levels of leptin and VEGF were detected synchronously in the vitreous and serum samples of 15 patients with diabetic retinopathy and 6 patients without diabetic retinopathy who served as controls. Parameters (blood glucose levels, HbA1C, lipid profile) which might affect serum or vitreous levels of leptin and VEGF were also studied.

Results: Vitreous levels of VEGF were significantly higher ($p=0.005$) in cases with diabetic retinopathy (90.45 ± 61.85) than in the control group (41.38 ± 8.72). A significant correlation was detected between serum glycosylated hemoglobin levels and vitreous levels of VEGF ($r=0.59$ $p=0.005$). Vitreous levels of leptin were 2.50 ± 2.40 ng/ml and 1.78 ± 0.84 ng/ml with diabetic retinopathy and in control subjects respectively and the difference between them was not significant. Vitreous leptin levels correlated with serum leptin levels ($r=0.63$, $p=0.002$). Serum levels of leptin were significantly higher in females (35.05 ± 9.34 ng/ml) than in males (25.89 ± 3.50 ng/ml) and correlated with body mass index ($r=0.862$, $p<0.001$). A positive correlation between vitreous levels of VEGF and vitreous/serum ratio of leptin levels was also detected ($r=0.48$, $p=0.026$).

Conclusions: Vitreous levels of VEGF were found to be higher in cases with diabetic retinopathy. Vitreous levels of leptin mainly reflects serum levels of leptin. As the vitreus VEGF level and vitreous/serum leptin correlated, it was considered that elevated levels of vitreous VEGF could cause disruption of blood retina barrier and augment diffusion of leptin from serum to vitreous.

Key Words: Diabetic retinopathy, leptin, VEGF.

Ret-Vit 2007;15:21-26

Geliş Tarihi : 04/10/2006

Kabul Tarihi : 14/12/2006

Received : October 04, 2006

Accepted: December 14, 2006

* Bu çalışma Marmara Üniv. Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonluğu (BAPKO) tarafından maddi olarak desteklenmiştir.

- 1- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Asist. Dr.
- 2- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Prof. Dr.
- 4- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji A.D., İstanbul, Uzm. Dr.
- 5- Beyoğlu Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzm. Dr.

- 1- M.D. Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
CERMAN E., erencerman@hotmail.com
- 2- M.D. Assistant Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
YENİCE Ö., yeniceozlem@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
KOZAKOĞLU H.,
- 4- M.D., Marmara University Faculty of Medicine, Department of Immunology İstanbul/TURKEY
ELBİR Y.,
- 5- M.D. Beyoğlu Eye Education and Research Hospital, İstanbul/TURKEY
ACAR N., nuracar@yahoo.com

Correspondence: M.D. Assistant Professor, Özlem YENİCE
Atıfbey Sokak Yeniköy St. A-13 Kat:2 D:8 Acıbadem İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) 20-74 yaş arasında körlüğün en sık nedenlerindedir. Tanının konmasından sonra 15 yıl içinde birçok hastada diyabetik retinopati proliferatif evreye ulaşmaktadır.¹ Mevcut olan damarların endotel hücrelerinin farklılaşması ile dallanarak yeni damar oluşmasına anjiogenez adı verilir. Retinada anjiogenez fizyolojik olarak embriyogenez döneminde gerçekleşir. Diyabette retinada gelişen iskemiye bağlı olarak yeni damar oluşmasını arttıran büyüme faktörleri salgılanır. Bu hormonların etkisiyle yeni damarların gelişmesi ise patolojik anjiogenezdir.²

Diyabetik retinopatide görülen patolojik anjiogenez ve artmış vasküler geçirgenlik, görme kaybının en önemli nedenleridir. Yeni damar oluşumunun, gözde sentezlenen bir büyüme faktörünün oluşturduğu anjiogenik uyarana bağlı olduğu düşünülmüştür. İlk olarak 1948 yılında damar oluşmasını arttıran çözünür bir biyokimyasal faktör kavramı ortaya atılmıştır.³ Daha sonra yapılan çalışmalarda DR patogenezinde etkili eritropoetin, integrinler insülin benzeri büyüme faktörü gibi birçok anjiogenik faktör tespit edilmiştir.⁴⁻⁶ Buna karşılık retinadaki yeni damarlanmalara ve vasküler geçirgenlik artışına sebep olan en etkin mediyatörün vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) olduğu düşünülmektedir.^{2,6-8}

Leptin, yağ dokusundan salgılanan, glukoz ve yağ metabolizmasında etkileri olan bir hormondur. Lokal olarak anjiogenez güçlü bir şekilde arttırdığı ve vasküler endotel hücrelerinde proliferasyonu tetiklediği gösterilmiştir.⁹⁻¹⁰ Diyabetik retinopatinin serum leptin seviyesi ile ilişkili olduğunu ve diyabetik retinopatide vitreusta leptin seviyesinin arttığını gösteren üç çalışma mevcuttur.¹¹⁻¹³ Yapılan bir hayvan çalışmasında retina endotel hücrelerinde leptin reseptörleri tespit edilmiş ve leptinin VEGF salınımını arttırarak retinada yeni damar oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir.¹⁴ Bu çalışmalara rağmen leptinin DR patogenezindeki rolü kesin değildir.

Serum leptin seviyesi vücuttaki yağ oranını gösteren bir parametre olan vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantılı olarak artar.¹⁵ Lipid profili ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁶⁻¹⁸

Bu çalışmada amaç vitreusta leptin seviyelerini tespit etmek ve eşzamanlı olarak diyabetik retinopati pa-

togenezinde arttığı bilinen VEGF ile karşılaştırmak ve bu iki faktörün serum seviyelerini tespit ederek serum değerlerinden ne kadar etkilendiğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Fakülte Etik Kurul Onayı alındı. Tüm olgular çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirilerek işlem öncesi aydınlatılmış onam formu dolduruldu.

Çalışmaya serum leptin seviyesini etkilediği bilindiğinden, son üç ay içerisinde sigara kullanan, karaciğer (AST ve ALT), böbrek fonksiyon testleri (BUN ve Kreatinin) ve tiroid fonksiyon testleri (T3,T4 ve TSH) bozuk olan olgular alınmadı. Bunun dışında enfeksiyöz nedenlerle pars plana vitrektomi ya da ponksiyon yapılan olgular ve 30 yaş altında olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bu kriterler dahilinde vitreus içi triamsinolon uygulanan 11 olgunun 11 gözü ve diyabetik retinopati nedeni ile vitrektomi uygulanan 4 hastanın 4 gözü, toplam 15 göz çalışmaya diyabet grubu olarak alındı. İdiyopatik maküla ödemi, ven tıkanıklığı, Coat's hastalığı ve koroidal neovasküler membran (KNVM) tanıları ile vitreus içi triamsinolon uygulanan 4 hastanın 4 gözü ve proliferatif vitreo-retinopati (PVR) tanısı ile pars plana vitrektomi uygulanan 2 hastanın 2 gözü olmak üzere toplam 6 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların kilo ve boyları belirlenerek VKİ hesaplandı.

Hastalardan cerrahinin uygulandığı günün sabahı saat 9.00'dan önce en az 8 saatlik açlığı takiben 15cc kan örneği alındı. Kan örneklerinin 5 cc'lik kısmı aynı gün 1500/sn devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildikten sonra çalışma tarihine kadar -80 °C'de saklanmak üzere Hematoloji-İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi. Kalan kısımda ise hastaların açlık kan şekeri HBA1C, lipid profili (Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, VLDL) değerleri tespit edildi.

Diyabet grubundaki hastaların diyabetik retinopati evreleri Uluslararası Diyabet Sınıflandırması'na göre proliferatif olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı.¹⁹ Vitreus içine triamsinolon, Aiello ve arkadaşlarının 2004 yılında tarif ettiği şekilde uygulandı ve enjeksiyon öncesi 0.1 ml vitreus alındıktan sonra iğne çıkarılmadan triamsinolon uygulaması yapıldı.²⁰ Pars plana vitrektomi ope-

	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ (kg/m ²)	Cinsiyet	
					K	E
Kontrol	54.5±12.7	169.2±5.7	82.2±10.7	28.7±4.0	4	2
DR	56.2±9.5	167.7±6.7	82.2±19.2	29.6±8.8	9	6
NPDR	57.3±9.8	167.6±7.7	78.8±17.8	28.5±8.9	7	4
PDR	53.2±8.9	168.0±3.5	91.5±22.7	32.6±9.2	2	2

DR: Diyabetik retinopati NPDR: Proliferatif olmayan diyabetik retinopati PDR :Proliferatif diyabetik retinopati VKİ: Vücut kitle indeksi K=Kadın E=Erkek

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların yaş, boy, kilo, VKİ ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

	Serum VEGF (pg/ml)	Vitreus VEGF (pg/ml)	Serum Leptin (ng/ml)	Vitreus Leptin (ng/ml)	Vitreus/Serum Leptin Oranı
Kontrol	86.05±21.42	41.38±8.72	10.33±7.24	1.78±0.84	0.24±0.18
DR	94.86±56.45	90.45±61.85	13.18±16.98	2.50±2.40	0.53±0.46
NPDR	87.93±28.90	76.70±34.12	10.99±16.54	2.28±2.03	0.56±0.46
PDR	113.92±106.90	118.28±114.31	19.19±19.17	3.11±3.52	0.44±0.49

DR: Diyabetik retinopati NPDR: Proliferatif olmayan diyabetik retinopati PDR :Proliferatif diyabetik retinopati

Tablo 2: Kontrol ve diyabet grubunun serum ve vitreus VEGF ve Leptin değerleri.

rasyonu sırasında, cerrahinin başlangıcında dilüsyonun olmaması için infüzyon sıvısı açılmadan önce 0,1 ml kadar vitreus örneği alındı.

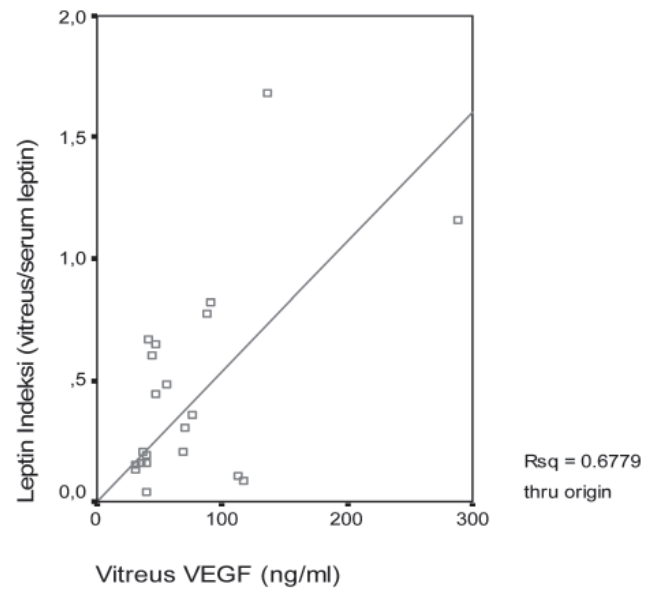
BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş, boy, kilo, VKI ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Her iki grup yaş, kilo ve vücut kitle indeksleri açısından karşılaştırıldığında, dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Çalışma ve kontrol grubunun serum ve vitreus VEGF ve leptin değerleri Tablo 2'de görülmektedir. VEGF seviyesinin DR olgularında (90.45 ± 61.85 pg/ml) kontrol grubuna göre (41.38 ± 8.72 pg/ml) anlamlı olarak ($p=0.005$) yüksek olduğu tespit edildi. Diyabet ve kontrol grubunda leptin değerleri arasında ve diyabetik grupta VEGF değerleri ve leptin değerleri dağılımı arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Serum ve vitreus leptin ve VEGF seviyelerinin birbiri ile ilişkisi Tablo 3'de görülmektedir. Vitreus VEGF seviyesi serum HbA1c ile anlamlı olarak ilişki ($r=0.59$ $p=0.005$) göstermektedir. VEGF ve leptin değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kadın olgularda serum leptin seviyesi ortalaması 22.43 ± 18.87 ng/ml ve vitreus leptin seviyesi



Grafik: Vitreus/serum leptin oranı ile vitreus VEGF seviyesi ilişkisi.

ortalamasının 3.2 ± 3.15 ng/ml, erkeklerde serum leptin seviyesi ortalamasının 6.17 ± 6.65 ng/ml, vitreus leptin seviyesi ortalamasının 1.73 ± 0.69 ng/ml olduğu ve kadınlarda serum leptininin erkeklere göre anlamlı olarak ($p=0.030$) yüksek olduğu tespit edildi. VKİ ile serum

	Serum VEGF		Vitreus VEGF		Serum Leptin		Vitreus Leptin		Vitreus/serum Leptin oranı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Serum VEGF	.	.	.24	.28	-.41	.06	-.30	.18	.36	.10
Vitreus VEGF	.24	.28	.	.	-.40	.07	-.00	.98	.48	.02
Serum Leptin	-.41	.06	-.40	.07	.	.	.63	.00	-.86	.00
Vitreus Leptin	-.30	.18	-.00	.98	.63	.00	.	.	-.27	.23
Vitreus/serum Leptin oranı	.36	.10	.48	.02	-.86	.00	-.27	.23	.	.

Tablo 3: Serum ve vitreus leptin ile serum ve vitreus VEGF seviyelerinin birbiri ile ilişkisi.

leptin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($r=0.86$ $p<0.001$) bulundu. Ayrıca serum leptin seviyesi arttıkça vitreus leptin seviyesinin anlamlı olarak arttığı ($r=0.63$, $p=0.002$) bulundu. Bunun dışında vitreus VEGF seviyesi arttıkça vitreus/serum leptin oranının anlamlı olarak ($r=0.48$ $p=0.02$) arttığı saptandı (Grafik).

TARTIŞMA

Vitreus VEGF

Yapılan çalışmalarda diyabetik olgularda vitreus VEGF'in arttığı gösterilmiştir.²¹⁻²⁵ Ancak bu çalışmalarda görülen değerler kişiden kişiye varyasyonun çok fazla olduğunu göstermektedir.²⁴ Aiello ve ark. aktif PDR'si bulunan hastalardan alınan vitreusun, in vitro olarak kültürlenmiş endotel üzerinde proliferatif etkisini göstermiştir.²⁵ Vitre materyaline VEGF'i etkisizleştirici antikörler eklediklerinde ise retinal endotel hücre proliferasyonu ancak %65 oranında azalmıştır. Tam bir inhibisyon sağlanamamasının, vitreusta VEGF'den başka proliferatif faktörlerin bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.²⁵

Bizim çalışmamızda da vitreus VEGF değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$). Aynı zamanda vitreus VEGF seviyesi serum HbA1c ile anlamlı ilişki gösterdi ($r=0.480$ $p=0.028$). Bu bulgular daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi vitreus VEGF seviyesinin arttığını gösteren çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Buna karşılık bizim çalışmamızda nonproliferatif olgular ile proliferatif olgular karşılaştırıldığında VEGF seviyesi fark göstermemektedir. Genel olarak bakıldığında diyabetik grupta vitreus VEGF konsantrasyonları daha önce yapılan çalışmalarda bulunan konsantrasyonlara göre daha düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diyabetik olgularda vitreus VEGF konsantrasyonları 39.18 ile 288.08 pg/ml arasında değişmekteydi. Vitreus VEGF değerleri retinopatinin aktivitesi ile değişebileceği gibi, panretinal fotokoagülasyon yapılan olgularda daha düşük seviyelerde olduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur.²²⁻²⁴ Bu çalışmaya alınan tüm PDR olgularına ve ikisi hariç tüm NPDR olgularına değişik derecelerde panretinal fotokoagülasyon yapıldığı ve aktif neovaskülarizasyonları olmadığı için vitreus VEGF değerlerinin düşük bulunduğu düşünülmüştür.

Serum Leptin Seviyesi

Serum leptin seviyesinin VKİ ile yakından ilişkili olduğu pek çok yayında bildirilmiştir.²⁶⁻²⁸ Bunun sebebi leptinin yağ hücrelerinden salınmasıdır ve vücutta yağ oranı arttıkça, serum leptin seviyesi de artmaktadır. Kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklerdeki seviyelere göre yüksek olduğu da daha önceden bildirilmiştir.²⁷⁻²⁸ Buna da kadınlarda vücutta yağ oranının yüksek olmasının sebep olduğu düşünülmektedir.²⁷⁻²⁹

Bu çalışmada da serum leptin seviyesinin VKİ ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı ($r=0.626$, $p=0.002$) bulunmuştur. Ayrıca literatürle uyumlu şekilde, kadın olgularda serum leptin seviyesi erkek olgulara göre 3 kat

kadar daha yüksek (22.43 ± 18.87 vs 6.17 ± 6.65 ng/ml) olduğu görülmüştür. Serum leptin seviyesinin diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklarla ve kan şekeri HbA1c, kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit seviyesi gibi biyokimyasal parametrelerle ilişkisi tartışmalıdır.

Moriya ve ark. serum leptin seviyesi ile HbA1c arasında ters orantılı bir ilişki saptamışlardır.³⁰ Buna karşılık 147 tip 1 diyabet hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada serum leptin seviyesi ile sadece VKİ ve yaş ile ilişki gösterirken, HbA1c, kan şekeri seviyesi, trigliserit, kolesterol, insülin seviyesi ile ilişki gösterilememiştir.³¹ Asakawa ve arkadaşlarının 182 tip 2 diyabet hastası üzerinde yaptığı çalışmasında HbA1c ve HDL ile ters, VKİ, trigliserit, serum insülini ile doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur.³²

Üçkaya ve ark. 2000 yılında 70 tip 2 diyabetli olgu ile 60 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada diyabetik olguların serum leptin seviyesi kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.³³ Aynı çalışmada serum leptin seviyesi PDR olan olgularda, NPDR olan ve diyabetik olmayan olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.³³

Bu çalışmada ise serum leptin seviyesi yaş, HbA1c veya açlık kan şekeri ile ilişki göstermedi. Buna karşılık trigliserit ($r=0.435$, $p=0.049$) ve VLDL ($r=0.452$, $p=0.04$) seviyesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca serum leptin seviyesinin diyabetik olan ve olmayan olgular arasında ve diyabet grubu içerisinde PDR olan ve NPDR olan olgular arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü.

Vitreusta Leptin Seviyesi

Vitreus leptin seviyesi üzerinde yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır.¹¹⁻¹³ Maberley ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada PDR olan olguların vitreus leptin seviyesi, retina dekolmanlı olgulara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.¹² Çalışmaya 7 PDR, 10 maküler hastalık, 2 yaş tip maküla dejenerasyonu, 7 primer retina dekolmanı ve 6 PVR'si olan retina dekolmanı olgusu katılmıştır. Bu çalışmada 7 PDR hastasının 5'inde leptin seviyesi 12 ng/ml'nin üzerindedir. Bu 5 hastanın 4'ü kadın olgulardan oluşmaktadır. Ayrıca çalışmada olguların VKİ'leri dikkate alınmamıştır. Serum leptin seviyesini etkilediği kabul görmüş iki önemli faktör olan VKİ ve cinsiyetin dikkate alınmamış olması çalışmanın eksik yanlarıdır. Ek olarak Maberley'in çalışmasında serum leptin seviyesi tespit edilmiş olmadığından vitreustaki leptinin serum leptin seviyesinden ne kadar etkilendiğini bilmek mümkün değildir.

Gariano ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada 28 PDR, 17 retina dekolmanı ve 25 değişik sebeplerle pars plana vitrektomi geçiren olgunun vitre ve serum leptin seviyesi karşılaştırılmıştır.¹³ Bu çalışmada serum leptin seviyesinin VKİ ile orantılı olduğu ve kadın olgularda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda vitreus leptin seviyesi ile serum leptin seviyesinin ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Bundan da vitreus leptin seviyesinin en azından bir miktarının serum leptin seviyesini yansıttığı sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca PDR olan olgularda vitreus leptin seviyesi diğer olgulara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu

bulgunun anjiyogenik bir faktör olan leptinin PDR patogenezinde rol oynayabileceği ve retinada lokal olarak üretilebilme ihtimalinin olduğunun göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca retina dekolmanı olan olguların da vitreus leptin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgunun da kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak vitreusa leptin geçişinin artmasına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır. İki bin üç yılında Hernandez ve ark. çalışmasında 25 PDR ile 32 diyabetik olmayan olgunun vitreus leptin seviyesi karşılaştırılmıştır.¹¹ Çalışmada aynı zamanda vitreus içindeki total protein miktarı da ölçülmüştür. Bu çalışmada PDR ile vitreus leptin seviyesi arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Buna karşılık PDR olgularında vitreustaki toplam protein miktarı kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda vitreustaki leptin seviyesinin, serum leptin seviyesi ile ilişki ($r=0.626$, $p=0.002$) gösterdiği bulundu. Gariano ve ark. çalışmalarında vitreus leptininin serumdan difüzyonla geçmiş olabileceğini belirtmişlerdir.¹³ Çalışmamızdaki vitreus leptin -serum leptin ilişkisi vitreus leptininin en azından bir kısmının serumdan difüzyonla geçmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Vitreus VEGF seviyesinin PDR'de arttığı daha önce gösterilmiştir. VEGF en fazla RPE'den olmak üzere, endotel Müller ve perisit hücrelerinden salgılanmaktadır. Vitreus VEGF düzeylerinin serum VEGF düzeylerinden etkilenmediği daha önce gösterilmiştir.²⁴ Vitreus VEGF değerlerinin serum VEGF değerlerinden sıklıkla yüksek bulunması VEGF'in retinadan lokal olarak salgılanması ile açıklanmaktadır. VEGF'in endotel hücrelerinde geçirgenliği artırıcı etkileri vardır ve yüksek VEGF seviyesinde kan retina bariyerinin yıkıldığı gösterilmiştir. Kan retina bariyerinin yıkılması sonucunda serumdan vitreusa protein difüzyonu artar.^{11,24}

Daha önce literatürde vitreus VEGF seviyesi ile vitreus leptin seviyesini beraber karşılaştırılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada vitreustaki VEGF seviyesi ile vitreustaki leptin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak leptinin vitreus/serum oranı vitreustaki VEGF düzeyleri ile anlamlı derecede ilişki göstermektedir. Bu da bize vitreus VEGF seviyesi yükseldikçe serumdan vitreusa geçen leptin oranı, dolayısıyla leptinin vitreus/serum oranı arttırdığını düşündürmektedir. Yani vitreustaki yüksek VEGF seviyesinin kan retina bariyerini bozması, leptinin serumdan vitreusa daha fazla geçmesine sebep oluyor olabilir. İkinci bir açıklama ise eğer leptin retinada üretiliyorsa, vitreustaki VEGF, retinadan leptin salgılanmasını artırıyor olabilir. Üçüncü bir açıklama ise hem VEGF hem de leptin seviyelerini ortak bir sebep, örneğin hipoksi, artırıyor olabilir.

Leptinin diyabetik retinopati patogenezinde rolünün anlaşılabilmesi için örnek sayısının daha fazla olduğu ve aktif neovaskülarizasyonu olan ve olmayan olguların dahil edildiği bir çalışmanın yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tasman W, Jaeger EA.: Diabetic Retinopathy. In William EAJ: Duane's Ophthalmology Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. 2006;5:685-697.
2. Witmer AN, Vrensen GF, Noorden V et al.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003;22:1-29.
3. Schlingemann RO, Hinsbergh VW: Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. Br J Ophthalmol. 1997;81:501-512.
4. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S: Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2005;353:782-792.
5. Friedlander M, Theesfeld CL, Sugita M: Involvement of integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 in ocular neovascular diseases. Proc Natl Acad Sci. 1996;93:9764-9769.
6. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C et al.: Insulin-like growth factor I acts as an angiogenic agent in rabbit cornea and retina: comparative studies with basic fibroblast growth factor. Diabetologia. 1993;36:282-291.
7. Aiello LP: Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2005;353:839-841.
8. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey J.H: Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). J Cell Mol Med. 2005;9:777-794.
9. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan H: Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. Circ Res. 1998;83:1059-1066.
10. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C et al.: Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. Proc Natl Acad Sci. 2001;98:6390-6395.
11. Hernandez C, Lecube A, Castellanos JM et al.: Intravitreal leptin concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. Retina. 2004;24:30-35.
12. Maberley D, Cui JZ, Matsubara JA: Vitreous leptin levels in retinal disease. Eye. 2006;20:801-804.
13. Gariano RF, Nath AK, D'Amico et al.: Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:3576-3581.
14. Suganami, E, Takagi, H., Ohashi et al.: Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. Diabetes. 2004;53:2443-2448.
15. Mantzoros, CS, Moschos, S, Avramopoulos et al.: Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3408-3413.
16. Kavazarakis E, Moustaki M, Gourgiotis D et al.: Relation of serum leptin levels to lipid profile in healthy children. Metabolism. 2001;50:1091-1094.
17. Tamer L: The relationship between leptin and lipids in atherosclerosis. Indian Heart J. 2002;54:692-696.
18. Jaleel F, Jaleel A, Aftab J et al.: Leptin and blood lipid levels in postmenopausal diabetic women with and without complication of ischemic heart disease. Med Sci Monit. 2006;12:382-386.
19. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmol. 2003;110:1677-1682.
20. Aiello LP, Brucker A J, Chang S et al.: Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina. 2004;24:3-19.
21. Adamis AP, Miller J W, Bernal MT et al.: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy Am J Ophthalmol. 1994;118:445-450.

22. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T et al.: Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:348-353.
23. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y et al.: Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2002;86: 311-315.
24. Burgos R, Simo R, Audi L et al.: Vitreous levels of vascular endothelial growth factor are not influenced by its serum concentrations in diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1997;40:1107-1109.
25. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-1487.
26. Considine RV, Sinha MK, Heiman, ML et al.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-295.
27. Klein LC, Corwin E J, Ceballos RM: Leptin, hunger, and body weight: Influence of gender, tobacco smoking, and smoking abstinence. *Addict Behav.* 2004;29:921-927.
28. Kiess W, Anil M, Blum WF et al.: Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:501-509.
29. Carraro R, Ruiz-Torres A: Relationship of serum leptin concentration with age, gender, and biomedical parameters in healthy, non-obese subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;28:Epub ahead of print.
30. Moriya M, Okumura T, Takahashi N et al.: An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:187-191.
31. Kratzsch J, Deimel A, Galler A et al.: Increased serum soluble leptin receptor levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:475-481.
32. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F et al.: Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications.* 2001;15:57-62.
33. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z et al.: Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care .* 2000;23:371-376.