T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

Kort kanındaki leptin ve irisin düzeylerinin doğum ağırlığı ve olası metabolik süreçlerle ilişkisi.

Proje No:5414

Proje Türü: Bilimsel tıbbi araştırma.

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Adı Soyadı: DOÇ.DR.NİHAL HATİPOĞLU, PROF.DR. SABAHATTİN MUHTAROĞLU
Bölümü:E.Ü.T.F.ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ ABD.

Araştırmacının:
Adı Soyadı: Dr. Deniz Ökdemir
Bölümü:E.Ü.T.F.ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ BD

HAZİRAN 2015

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim boyunca üzerimde çok emeği ve katkısı olan çok sevdiğim ve saydığım değerli çalışma hocam Prof. Dr. Selim KURTOĞLU, Doç. Dr. Nihal HATİPOĞLU ve Prof.Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum seçkin ve değerli hocalarıma, maddi desteğinden dolayı BAP birimine;

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Bu çalısma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Arastırma Projeleri Birimi tarafından 5414 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Dr. Deniz ÖKDEMİR

Haziran 2015, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	2
ÖZET	4
ABSTRACT	5
1. GİRİŞ	6
2. GEREÇ VE YÖNTEM	8
3. BULGULAR	9
4. TARTIŞMA	11
5. SONUÇLAR	12
6. KAYNAKLAR	13

Kort kanındaki leptin ve irisin düzeylerinin doğum ağırlığı ve olası metabolik süreçlerle ilişkisi.

Giriş: İrisin 2012 de yeni keşfedilen, kas dokusundan salgılanan bir miyokindir. İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürüp enerji tüketimini artırır aynı zamanda insülin direncini azaltır. Leptin eksikliği veya direnci ise obezite ve insülin direncine sebep olur. Bilindiği üzere düşük doğum ağırlıklı veya makrozomik bebeklerde ilerde tip 2 diabet ve insülin direnci gelişebilmekte. Bizlerde bu çalışma ile yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları ve yağ dağılımları ile ; annenin vücut kitle indeksi (vki), gebelikte aldığı kiloları, insülin düzeyleriyle irisin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntem: Kadın doğum perinatoloji kliniğinde normal veya sezeryan (c/s) ile doğan term bebekler çalışmaya alındı. Bu çalışmada annesinde kronik herhangi bir hastalığı olan ve ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Doğumdan sonra bu bebeklerin antropometrik ölçümlerli cilt kalınlıkları ölçüldü. Anneden ve kort kanından serum örnekleri alınıp -80 de saklandı. İrisin ve leptin düzeyleri ELİZA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Gebelikte alınan kilolar bebegin doğum ağırlığı, boy, kilo, baş çevresi, göğüs çevresi, subsakapüler, triceps cilt kalınlığı ve sol kol çevresi ile ilişkiliydi. Yine bu durum annenin leptin ve irisin düzeyiylede ilişkiliydi. Annenin kilo alımı ve insülin düzeylerindeki yükseliş irisin ve leptin düzeylerine etkilidir. Fakat doğum ağırlığı ile bebek irisin ve d vitamini düzeyleri arasında direk bir ilişki saptanamadı.

Sonuçlar: Annenin metabolik durumu gebelikte aldığı kilolar bebeklerin doğum ağırlığı üzerinde etkilidir. Bu durumda ilerde gelişecek obezite ve metabolik hastalık irisin düzeyleriyle de ilişkili olabilir**.**

Anahtar kelimeler: **SGA,LGA, Leptin, İrisin,**

The relationship between cord blood leptin and irisin levels with birth weight and potential metabolic processes

Introduction: In 2012, the recently discovered irisin is a miyokin which released from muscle tissue. Irisin increases energy consumption by converting the white adipose tissue to brown adipose tissue and also reduces the insulin resistance. Leptin deficiency or resistance leads to obesity and insulin resistance. As it is known, later type 2 diabetes and insulin resistance may develops in low birth weight or macrosomic infants. In this study, we studied the relationship between cord blood leptin and irisin levels with birth weight and fat distribution of newborn babies, and the mother's body mass index (BMI), the weight taken during pregnancy.

Methods: Normal or caesarean section (C / S) full-term term infants were enrolled in the study. The cases were excluded whose mothers with any chronic diseases and using drug. After the birth of this infant anthropometric measurements and skin thickness were measured. Serum samples from maternal and cord blood were stored at -80 ◦C degrees. The irisin and leptin levels were measured by ELISA method.

Findings: Weight gain in pregnancy was observed associated with birth weight, height, head circumference, chest circumference, and subscapular-left arm circumference- triceps skin thickness. Again, in this case was associated with the mother’s leptin and irisin levels. Mother's weight gain and increase in insulin levels were effectively the irisin and leptin levels. However, there was no the relationship between infant’s birth weight with irisin and vitamin D levels.

Results: Metabolic status of the mothers and weight gain in pregnancy is effective on birth weight of babies. Thus, it may also be associated the levels of the irisin with obesity and metabolic diseases that will occur in the future.

Key Word: SGA,LGA, Leptin, İrisin

GİRİŞ

Kas dokusunda sekrete edilen bazı sitokinler ve polipeptit yapılı hormonların metabolik süreçler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu maddeler myokin olarak sınıflandırlmaktadır. Son zamanlarda bir miyokin olan peptid yapıdaki irisin keşvedildi. Boström ve arkadaşları egzersizin kaslarda FNDC5 (fibronektin tip 3 domain-containing protein 5) geninde ekspresyon ile irisin düzeylerinde artışa neden olduğunu dolayısıyla enerji sarfiyatında artış, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağladığını saptamıştır.

Yapılan çalışmalarda plazma irisin düzeylerinin düşük olması Tip -2 DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, obezite, metabolik sendrom ile korele bulunmuştur. Fare deneylerinde adenovirüs vektörü aracılığı ile FNDC5 geninde ekspresyon ile kan irisin düzeyleri artırıldığında farelerin kilo kaybettiği, subkutan beyaz yağ dokusunun azaldığı, insülin sensivitesinde artış olduğu saptanmıştır.

İnsan vücudunda temel olarak beyaz ve kahverengi olmak üzere iki çeşit yağ dokusu mevcuttur. Beyaz yağ dokusu enerji depolanmasını sağlarken kahverengi yağ dokusu özellikle yenidoğan bebeklerde daha fazla oranda mevcut olup termogenezis ile ısı üretimine neden olur. Bu kahverengi yağ dokusu en çok supskapular, boyun ve kol çevresinde bulunur. Obez bireylerde beyaz yağdokusu oranı artmıştır. İrisin, soğuk maruziyeti, egzersiz gibi bazı faktörler beyaz yağdokusunu kahverengi yağdokusuna dönüşümünü hızlandırır.

Obezitenin bir ayağının intrauterin dönemdeki çevresel faktörler, bazı biyomarkırlar ile intrauterin dönemde temellerinin atıldığı bilinmekte. Leptin erken dönemde obezitenin belirlenmesinde önemli bir biyomarkırdır. Yapılan çalışmalarda leptinin intrauterin dönemdeki büyümede de önemli olduğu doğum ağırlığı ile leptin düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşamın ilk aylarında kilo alımında önemlidr. Leptin artışı medial hipotalamusta doygunluk merkezini uyarıp iştahı azaltır, enerji harcanmasını hızlandırır ve kilo kaybına neden olur. Leptin eksikliği ve direnci obezite ile sonuçlanır. Yine bebğin D vit düzeyleri irisin üzerinde indirek etkileri olduğu gösterilmiştir. SGA ve LGA doğan bebeklerde ilerleyen dönemlerde başta metabolik sendrom, obezite olmak üzere birçok endokrin problemlerle karşılaşılabilmekte. Bu nedenle doğum ağırlığı, annenin metabolik durumu, BMI ile kort kanındaki irisin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Her ne kadar obezite ve metabolik hastalıkların irisin ile ilişkisi üzerine çalışmalar

yapılmış olsada yenidoğanlarla ilgili çalışma yoktur. Böylelikle yenidoğanlarda ilerleyen dönemde yaşanabilecek problemlerle ilgili bir öngörü oluşturup oluşturulamayacağımızı ve irisin üzerinden yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmesi halinde bu çalışmanın yol gösterici olabileceğini düşündük

GEREÇ VE YÖNTEM:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum kliniğinde normal spontan vajinal yolla (NSVY) veya Sezeryan (C/S) ile dğum yapan hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışmaya alınan bebeklerin hepsi term olup annede kronik bir hastalık veya ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Doğum olayından hemen sonra anneden ve kort kanından serum örnekleri alındı. Örnek alınırken annenin en az 8 saat aç olduğu ve bebeğin beslenmediği teyit edildi. Annenin gebelik öncesi kilosu ve en son doğum öncesi kilo ve boyu dosyasından tespit edildi. Bebeğin vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi, boyun çevresi, sol kol çevresi, triceps kalınlığı, subskapüler kalınlığı aynı kişi aynı tartı ve aynı mezuro ile ölçüldü.

Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan bütün bireylere ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: ciddi kronik ve akut hastalığı olan gebeler (örn diabetik anne, hipertansiyon, hipotiroidi, kronik veya akut böbrek yetmezliği, epilepsi, ….), prematüre, ciddi fetal anomalileri olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

85 sağlıklı gebeden (37-42 hafta arası) 5 ml venöz kan örneği alınarak, oda sıcaklığında 30 dk bekletildikten sonra, 4000 devirde 10 dk santrifüj edilerek serum kısmı epandorf tüplerine konuldu ve -80 c'de saklandı.

Bebeklerden de doğduktan sonra kord kanından 5 ml kan alınarak, 4000 devirde 10 dk santrifüj edildi ve serum kısmı epandorf tüpüne alınarak -80 c'de saklandı.

Serumda irisin düzeyleri için human eliza kit (Biovendor marka), leptin düzeyleri için leptin human eliza kit (Diasourche marka), ve D vitamin düzeyİ için vitamin D 25 OH total eliza kit (Diasourche marka) ile biyokimya bölümünce numuneler çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 85 anne ve bebek dahil edildi. Yenidoğanların 38'i kız (%44), 47 si erkek (%56) idi. Bu yenidoğanların 39'u(%46) NSVY ile 46 sı (%54) C/S ile doğmuştu.

Çalışmaya alınan bebeklerin hepsi miad doğum olup doğum haftaları 37-42,4 hafta arasında değişmekteydi

Yapılan istatistiksel çalışmalara göre annenin gebelikte aldığı kilolar ile bebeğin boy, vücut ağırlığı, doğum boyu, göğüs çevresi, sol kol çevresi, subskapüler ve triceps cilt kalınlıkları koreleydi. Yani annenin kilo alımı artıkça bebekler daha makrozomik olma eğilimindeydi.

Annenin gebelikte aldığı kilolar, gebelik sonu ağırlıkları ile bebek ve annenin leptin oranları ve insülin düzeyleri koreleydi.

Bebeğin doğum ağırlığı ile annenin irisin düzeyleri korele iken bebeğin irisin düzeyleri arasında korelasyon yoktu.

Bunun dışında anne ve bebek insülin düzeyleri, bebeğin cinsiyeti ve doğum şekli, annenin yaşı, d vitamini düzeyleri ile irisin düzeyleri arasında bir ilişki saptanamadı.

Hastanın istatislik olarak önemli veriler tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: anne ve bebek irisin ve leptin düzeleri ile ilişkili parametreler ve korelasyon analizi.

	Bebek İrisin	Anne İrisin	Bebek Leptin	Anne Leptin
Gebelikte alınan Kilo miktarı	r:0,020 p:0,860	r:-0,156 p:0,610	**r:0,415** **p:0,00**	**r:0,317** p:0,03
Anne yaşı	r:0,136 p:0,218	r:0,149 p:0,175	r:0,021 p:0,848	r:0,04 p:0,968
Doğum haftası	r:-0,138 p:0,211	r:-0,131 p:0,236	**r:0,305** p:0,05	r:-0.019 p:0,866
Doğum ağırlığı	r:-0,59 p:0,149	**r:-0,221** p: 0,043	**r:0,416** **p:0,00**	r:0,02 p:0,988
Doğum boyu	r:0,107 p:0,335	r:-0,195 p:0,176	**r:0,271** p:0,013	r:0,047 p:0,671
Göğüs çevresi	r:-0,132 p:0,230	**r:-0,218** p:0,146	**r:0,342** p:0.001	r:0,03 p:0,981
Baş çevresi	r:-0,126 p:0,254	r:-0,199 p:-,070	**r:0,293** p:0,07	r:-0,01 p:0,995
Sol kol çevresi	r:-0,115 p:0,298	r:0,211 p:0,054	**r:0,316** p:0,03	r:-0,25 p:0,823
Subskapüler çilt kalınlığı	r:-0,92 p:0,406	r:-0,148 p:0,178	r:0,367 p:0,01	r:-0,111 p:0,317
Triceps cilt kalınlığı	r:-0,142 p:0,199	r:-0,205 p:0,062	**r:0,339** p:0,02	r:-0,118 p:0,284
Bebek insülin	r:0,113 p:0,205	r:0,111 p:0,410	**r:0,337** p:0,02	r:0,102 p:0,354
Anne insülin	r:0,146 p:0,192	r:0,090 p:0,410	**r:0,310** p:0,04	**r:0,293** p:0,07
Kotr kanı 25OH d vit	r:0,190 p:0,084	**r:0,238** p:0,029	r:-0,101 p:0,361	r:0,089 p:0,419

TARTIŞMA

irisin 2012 yılında yeni saptanmış bir miyokin olup kas dokusundan salınmaktadır. Boström ve arkadaşları egzersizin kaslarda FNDC5 (fibronektin tip 3 domain-containing protein 5) geninde ekspresyon ile irisin düzeylerinde artışa neden olduğunu dolayısıyla enerji sarfiyatında artış, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağladığını saptamıştır. Yapılan çalışmalar soğuk çevresel maruziyetin irisin düzeyini artırdığını göstermiştir. İrisin artışı insülin direncini kırmakta ve tip 2 diyabet gelişimine karşı koruyucudur. Yine bilinmektedir ki bazı obez bireylerde insilin direnci yokken bazılarında vardır. Burada bu kişilerdeki beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu dağılımı ile ilişkili olabilmekte. Bu durumu belirleyen önemli bir hormon olan irisinin etkileri mevcuttur. Obezitenin, insülin direnci ve metabolik sendromun bazı temelleri intrauterin dönemde atılmaktadır. Örneğin düşük doğum ağırlıklı veya iri doğan bebeklerde bu risk artmaktatır. Yenidoğan bebeklerde kahverengi yağ dokusu yaygın olup dış çevreye adaptasyon ve ısı üretimi için önemlidir. Buradan yola çıkarak düşük doğum ağırlıklı, iri doğan bebekler ve normal aralıkta doğan bebeklerin irisin düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu sürece annenin metabolik durumunun katkısı ve gebelik kiloları ile ilişkilerini araştırdık. Hata payını minimize etmek için bütün hastalar matür bebek olarak seçildi ve annelerin kronik bir hastalığı (örn: renal hastalık, diabet, hipotiroidi, ciddi karaciğer hastalığı vs vs) yoktu.
Doğumdan hemen sonra bebeğin ölçümleri aynı kişi ve aynı mezuro ve kaliper cihazı ile ölçüldü. Annenin ölçüm ve kiloları dosyasından temin edildi. Anneden alınan kan örneği için en az 8 saatlik açlık olması dikkate alındı.
Leptin eksikliğinde iştah artışı olmakta ve ciddi bir obezite görülmekte. Annelerin aldığı aşırı kilolar ile leptinin ve doğum ağırlıklarının ilişkisi araştırılmış oldu.
Yapılan çalışma sonucunda gebelikte alınan kilolar artıkca ve annenin BMI yükseldikçe bebeğin doğum ağırlığı, baş çevresi, göğüs çevresi, subsakpüler cilt kalınlığı, triceps cilt kalınlığı armaktaydı. Yani bebekler daha makrozomik olma eğilimindeydi. Gebelik kilosu ve gebelikte alınan kilolar ile leptin ve insülin düzeyi de koreleydi. Bebeğin doğum ağırlığı ile annenin irisin düzeyleri korele iken bebek irisin düzeyleri arasında aynı korelasyon saptanamadı.
Gebelikte doğum ağırlığı ile anne irisin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişki bize özellikle annenin gebelikte aşırı kilo alımının, metabolik dengesindeki bozulmanın kendi irisin düzeyine yansıdığını ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Buda düşük

doğum ağırlıklı yenidoğanların ilerleyen zamanlarda metabolik sendroma yatkınlığına irisin düzeylerinin katkısı olmuş olabileceğini düşündürür. Yenidoğanın kendi irisin düzeyleri ile doğum ağırlığının korele olmayışı daha çok anneye bağlı metabolik faktörleri ön plana çıkarmakta. İlerleyen dönemlerde irisin düzeylerini artırıcı tedavi önlemleri gelişmesi durumunda (hayvan çalışmaları ile bu durum sağlanabilmiş) bu çalışmanın yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Hayvan çalışmaları ile vektör olarak kullanılan adenovirüs irisin düzeyleri artırılmış ve farelerin zayıfladığı insülin direncinin kırıldığı gösterilmiştir. Bu sayede ilerde önleyici tedbirler gelişebilir.

SONUÇLAR

İrisin yeni keşfedilen ve önemli metabolik etkileri olan bir miyokin olarak keşvedilmiştir. Annenin kilosu ve metabolik durumunun doğum ağırlığı ve anne irisin düzeyleri ile korele olması ilerde karşılaşabilinecek metabolik etkiler için yol gösterici olabilir.

İrisin düzeyleri ile ilgili daha yeni ve daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu durumda ilerde gelişebilecek obezite ve metabolik hastalık gibi durumlar için hem yol gösterici bir biyomarkır hemde bir tedavi umudu olabilir.

KAYNAKLAR

1-Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?

Exerc Sport Sci Rev. 2005 Jul;33(3):114-9

2-Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S,Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012 Jan 11;481(7382):463-8.

3-van Marken Lichtenbelt W. Brown adipose tissue and
the regulation of nonshivering thermogenesis Curr Opin Clin Nutr Metab
Care. 2012 Nov;15(6):547-52

4-Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol
Metab. 2013 Apr;98(4):E769-78

5-Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2013 Jul-Aug;27(4):365-9.

6- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? Nature. 2012 Aug 30;488(7413)

7-Palcevska-Kocevska S, Aluloska N, Krstevska M, Shukarova-Angelovska E, Kojik L, Zisovska E, Kocevski D, Kocova M. Correlation of serum adiponectin and leptin concentrations with anthropometric parameters in newborns. Srp Arh Celok Lek. 2012 Sep-Oct;140(9-10)

8-Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2011 Mar;25(2):150-63

9-Spencer SJ. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring. Curr Diabetes Rev. 2012 Jan;8(1):55-68