

Polikistik over sendromlu hastalarda metformin ve diyet uygulamalarıyla serum leptin ve body mass indeks (BMI) değişimleri

Serum leptin and BMI changes in polycystic over syndrome patients with metformin and dietary applications

Nurdan NURULLAHOĞLU, Selma Nihan KARAKAYA, Özgür AKBAYIR, Gonca YILDIRIM, Birgül GÜRASLAN, Hakan GÜRASLAN, Ali İsmet TEKİRDAĞ

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız kilolu ve obez polikistik over sendromlu hastalarda metformin ve standart zayıflatıcı diyet tedavisi ile vücut leptin seviyeleri ve BMI (Body Mass Index) inde meydana gelen değişikliklerin önemli olup olmadığını ve hangi yöntemde leptin değişiminin daha etkin olduğunu, leptin düzeyleri ile BMI arası ilişkinin derecesini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda yaşları 20-30 arası değişen kilolu ve obez PKOS (Polikistik Over Sendromu) dışında sağlık sorunu olmayan 88 hasta alındı. Hastalar metformin ve standart zayıflatıcı diyet alan iki gruba ayrıldı.

Bulgular: BMI' i her iki grupta da belirgin olarak azaldı. Kilo kaybı metformin alan grupta daha fazlaydı ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Serum leptin konsantrasyonları her iki grupta da kilo kaybı ile paralel olarak azaldı, ancak metformin grubunda azalma daha fazla idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Metformin; kilolu ve obez PKOS' lu kişilerde serum leptin seviyeleri üzerinde bilinmeyen bir mekanizma ile etkili olmakta, adipöz doku azalmasından ayrı olarak direkt leptin oluşumu üzerinde supresif bir etki göstermektedir.

Anahtar kelimeler: PCOS, Metformin, Leptin, BMI

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of metformin and standardized diet for weight loss on body mass index and the possible mechanisms of its action through leptin in over-weight and obese polycystic ovary syndrome (PCOS) patients and which method is effective to determine the relation between serum leptin level and BMI.

Study Design: Our study included 88 over-weight and obese PCOS patients who had no other health problem, with age variation between 20-30 years. The patients were later divided into two groups, patients taking metformin and patients having diet program for weight loss.

Results: In both of the groups the BMI was significantly decreased. The weight loss was more in the group which was treated with metformin and this difference was also statistically significant. In both of the groups the serum leptin levels were decreased parallelly to the weight loss, however the drop in the leptin serum values were observed to be more in the group with metformin treatment and there was also statistical difference between the groups on this matter.

Conclusions: Metformin affects the serum leptin levels in over-weight and obese PCOS patients with an unknown mechanism. Separately from the adipose tissue decrease, it shows direct suppressive effect on leptin formation.

Key words: PCOS, metformin, BMI

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağıdaki kadınların %16-22'sini etkileyen sık rastlanılan bir endokrin bozukluktur. Bu sendrom hala çok iyi aydınlatılmamış olmakla bir-

Yazışma Adresi:

Nurdan Nurullahoğlu
Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

likte overler, adrenal glandlar veya her ikisinde de artmış androjen yapımı ile ilgili bozukluklar topluluğudur (1). PKOS heterojen bir yapıya sahiptir ve androjen seviyelerinde yükselme, oligomenore, amenore gibi belirti ve bulgular içermesi yanında obezite, kardiovasküler hastalıklar ve diyabet gibi metabolik problemlerle de bağlantısı olduğu ispatlanmıştır (2).

PKOS oligomenore, kronik anovulasyon, hirsutizm ve hiperandrojenizm ile seyreder. PKOS' ların büyük çoğunluğu obez hastalardan oluşurken, % 20-50'si zayıftır. Obezite ile

* Bu çalışma 7. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresinde 2. poster ödülü almış ve sözel olarak sunulmuştur.

PKOS'da androjen konsantrasyonu ile östrojen yapımı artar. Bu yolla vücut asiklik östrojen stimülusunun etkisi altında kalır. Ayrıca SHBG (Seks Hormon Binding Globülün) seviyesini de düşürür ve bunun sonucunda serbest testesteronu artırır. Obezitedeki en önemli endokrin değişikliklerden birisi de bazal kan insülin seviyesinin yükselmesidir.

Vücut yağ kitlesindeki artış, vücudun insülin sekresyonunun ve insüline karşı direncinin artmasına neden olmaktadır. PKOS'undaki hiperinsülinemi ve insülin direncinin sebebi sadece obezite değildir. İnsülinle uyarılan reseptör otofosforilasyonunun hem zayıf hem obez hastalarda azaldığı saptanmıştır. Asiklik yüksek östrojen, hipotalamus ve hipofizi kronik olarak uyarır. Bu durum artmış uygunsuz LH (Luteinizan Hormon) sekresyonuna neden olur ve artan LH sekresyonu da overi uyararak androjen sentezini artırır. Diğer taraftan leptin; peptid tabiatında, yağ hücrelerinde obezite geni tarafından yapıp dolaşıma verilen, insanda metabolizmayı düzenleyen önemli bir hormondur. Obeziteye bağlı olarak serum leptin seviyesinin artışı, merkezi sinir sisteminde hipotalamustaki açlık merkezine etki ederek iştahı kapatmakta, enerji metabolizmasını etkileyerek termogenezi artırmakta, adrenal steroid sentezini baskılamaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi de serum leptin seviyesinde artışa sebep olmaktadır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda obez PKOS'lu hastaların tedavisinde insülin duyarlaştırıcı ajanlar ile insülin sensitivitesinin artırılması sonucu yararlı etkileri gösterilmiştir. PKOS'lu hasta grubunda metformin (İnsüline bağımlı olmayan diabet tedavisinde antihiperlipemik olarak kullanılan bir oral biguaniddir (3, 4). kullanılarak insülin sensitivitesi artırıldığına tedavide yararlı etkiler oluşturulacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada amacımız; kilolu ve obez PKOS'lu hastalarda metformin ve standart zayıflatıcı diyet tedavisi ile vücut leptin seviyeleri ve BMI'inde meydana gelen değişikliklerin önemli olup olmadığını ve hangi yöntemde leptin değişiminin daha etkin olduğunu, leptin dü-

zeyleri ile BMI arası ilişkinin derecesini saptamaktı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında SSK Bakırköy Doğumevi Çocuk ve Kadın Hastalıkları Hastanesi İnfertilite polikliniğine başvuran PKOS tanısı konulan 88 hasta çalışmaya alındı. Hasta yaş grubu 20-30 olarak belirlendi. PKOS tanısı klinik olarak, kronik anovulasyon obezite, hirsutizm, oligomenore teşhisi ile hormonal olarak serum androjenleri (testesteron) ve LH seviyelerinin yüksekliği, ultrasonografik olarak bilateral büyük overler, kortikal olarak inci kolyesi tarzında dizilimli 10'dan fazla 2-8 mm'lik foliküler ve stromanın artması ile koyuldu. Konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, cushing sendromu, tiroid hastalıkları gibi endokrin patolojilerin varlığında olgular çalışma kapsamından çıkarıldı. BMI (kilo/boym²) 25'den fazla olan olgular çalışmaya alındı.

Çalışma öncesi tüm hastalar konu hakkında bilgilendirildi. Bu çalışma etik kurulun 2-12-2002 tarihli ve üç numaralı kararı ile başlatıldı.

Bu kriterler üzerine kabul edilen hastaların ilk başvurularında fizik muayenesinden sonra hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut ağırlığı (kg)/(boy)² (m²) formülü ile vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı ve 25'in üzerindeki değerler kilolu ve obez olarak kabul edildi. Pelvik muayene yapıldı. Pelvik ultrasonografi ile bilateral overler değerlendirildi. Ayrıca Adams ve ark. (16) tarafından belirtildiği gibi tipik polikistik over bulguları (normalden iri, periferik inci tanesi gibi dizilmiş 2-8 mm çaplı 10 veya daha fazla sayıda foliküllerin olması ve artmış hiperekojen stroma) olan overler kaydedildi.

Laboratuar tetkikleri içinde hormonal analizler menstruel siklusun 2-3. günlerinde erken foliküler fazda, amenoreik olanlarda ise progesteron çekilme kanamasından sonra örnekler alındı.

Venöz kan ön koldan sabah saat 08:00 ile 10:00 arasında 8 saatlik açlık sonrası alındı.

LH, FSH (Folikül stimulant hormone), PRL (Prolaktin), E2 (Estradiol), total testosteron, DHEAS (Dihidroepiandrostenedion sülfat) seviyeleri ile açlık kan şekeri, AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz) üre, kreatinin ölçümleri yapıldı. Çalışma başlangıcı ve 3 ay sonra serum leptin seviyelerini belirlemek ve BMI değerlendirmesi için hastalar tekrar kontrole çağrıldı. Leptin ölçümü için serumları ayrılarak eksi 20 derecede derin dondurucuda toplu olarak çalışılmak üzere saklandı.

Kilolu ve obez (BMI >25 kg/m² olan), toplam 88 hastadan 41'ine oral metformin, (850 mg ilk 7 gün, günde 1 kez sonra toplam 1700 mg günde 2 kez/Glukofen retard tab®) 47'sine diyet üç ay verildi. Hastalar kontrole çağrılarak kilo kaybı, vital fonksiyonları ve varsa şikayetleri açısından değerlendirildiler.

Diyet grubuna alınan hastalara %60 karbonhidrat, %15 protein, %25 yağdan oluşan kilogram başına 20 kilokalori üzerinden hesaplanan standart zayıflatıcı bir diyet verildi. Diyetle birlikte her gün en az 6-8 bardak sıvı (su veya şekersiz içecek) almaları önerildi. Hastaların diyetle uyumunu test etmek amacıyla gün içinde yediklerini yazmaları istendi ve haftalık kontrollerde bu çizelgeler değerlendirildi. Hastalar bu protokol çerçevesinde 12 haftalık süre ile takip edildiler.

Çalışma süresince hastalardan 7 tanesinde ilaç yan etkisi, 2 tanesi diyetle uyum sağlayamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Her iki grubun üç ay sonra leptin ölçümü tekrarlandı, BMI hesaplandı tedavi sonrası değerler kaydedildi.

Bu çalışmada; obez PKOS'lu hastalarda metformin ve standart zayıflatıcı diyet tedavisi ile vücut leptin seviyeleri ve BMI inde meydana gelen değişikliklerin önemli olup olmadığı ile hangi yöntemde leptin değişiminin daha etkin olduğu leptin düzeyleri ile BMI arası ilişkisinin derecesi saptanmaya çalışıldı.

Hormonlardan FSH, LH, TSH (Tiroid stimulan hormone), Östradiol, total testosteron electro chemilüminescense yöntemi ile Hittachi E-170 otoanalizatöründe; Serum leptin seviyesi

ise double antibody/PEG RIA tekniği (Human Leptin RIA kit, Diagnostic Systems laboratorisi, Webster, Texas, USA) ile çalışıldı. Biokimyasal analizlerden glukoz, glukoz oksidaz yöntemi; kan üre azotu, üreaz yöntemi; kreatinin, kalorimetrik test ile; AST, ALT enzimatik yöntem ile Hittachi Moduler P-ISE 900 otoanalizatörüyle çalışıldı.

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 8.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında bazal hormon ve biyokimyasal değerlerin farklı olup olmadıkları Bağımsız Gruplarda t (Independent Samples t test) testi ile incelendi. Leptin düzeyinde ve BMI'daki değişim Kovaryans Analizi (ANOVA) ile incelendi. Tüm değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov test ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlarda ± yüzdeleri hane olarak standart sapmalar belirtilmiş ve p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

İnfertilite polikliniğine başvuran PKOS'lu 88 hasta alındı. Metformin verilen gruptaki (grup I) hastaların yaş ortalaması 25.12 ± 2.34, diyet grubundaki (grup II) hastalarınki ise 26.42 ± 2.51 idi. Başlangıç vücut kitle indeksi sırasıyla 28.78±1.06 ve 28.40±0.99 bulundu. Metformin ve diyet grubu arasında yaş, başlangıç BMI, değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Biyokimyasal olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Hormon değeri ortalamaları açısından iki grup incelendiğinde sadece testosteron diyet verilen grupta (grup II) daha yüksek bulundu (p<0.05), diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3).

Çalışma başında değerlendirilen serum leptin değerleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Serum leptin konsantrasyonları her iki grupta da kilo kaybı ile paralel olarak azaldı, ancak metformin grubunda (grup I) azalma daha fazla idi ve iki

Tablo 1: Çalışmamıza aldığımız hastaların demografik karakteristik özellikleri

	Grup I	Grup II	P
Yaş (yıl)	25,12±2,34	26.42±2.51	>0.05
BMI(kg/m2)	28,77±1,06	28,40±0.99	>0.05

Tablo 2: Bazal biyokimya değerleri

	Grup I	Grup II	P
AST:	18.01±3.34	18.77±3.94	>0.05
ALT:	21.20±4.41	19.47±4.82	>0.05
ÜRE:	12±2.81	11.31±3.66	>0.05
KREATİNİN:	0.70±0.13	0.66±0.10	>0.05
Açlık Kan Şekeri	86.61 ±8.25	87.06± 7.90	>0.05

Tablo 3: Bazal hormon değerleri

	Grup I	Grup II	P
FSH:	5.35±1.26	5.39±14.01	>0.05
LH:	9.70± 2.10	9.62±2.37	>0.05
T.testesteron:	0.54±0.25	0.70 ± 0.32	<0.05
DHEAS:	193.32±83.89	186.49 ±82.73	>0.05
Prolaktin :	12.95± 4.62	12.49± 4.28	>0.05
TSH :	1.94± 0.59	1.89 ±0.57	>0.05
Östrojen:	33.68±6.50	34.79±6.89	>0.05

Tablo 4: Serum leptin seviyesi değişimi

METFORMİN		DİYET		P
Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
48.34±15.34	40.16±12.09	49.53±16.93	46.48±17.61	<0.05

Tablo 5: Grup I ve II'nin tedavi öncesi ve sonrası BMI değerleri

		BAZAL	3. AY	P
BMI:	GRUP I:	28.77± 1.06	26,41±0,89	<0.001
	GRUP II:	28.40±0.99	27.09±0.92	<0.001

grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BMI değişimleri incelendiğinde kilo kaybı her iki grupta da izlendi metformin kullanan grupta

(grup I) kilo kaybı daha fazla idi. BMI'indeki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 5).

Metformin verilen (grup I) ve diyet verilen (grup II) iki grup arasında leptin düzeyinde ve

BMI'daki değişim Kovaryans Analizi (ANOVA) ile incelendi. Grup I ile Grup II arasında; Grup I'deki leptin düzeyindeki azalma Grup II'deki leptin düzeyindeki azalmadan anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Grup I'de leptin düzeyinde azalmanın metformin kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Grup I ile Grup II arasında; Grup I'deki BMI düzeyindeki azalma Grup II'deki BMI düzeyindeki azalmadan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.001$). Metformin grubundaki BMI, diyet grubu BMI ine göre önemli oranda azalmıştır ($p<0.001$).

YAN ETKİLER: Metformin alan 41 hastanın 25'inde batın distansiyonu şikayeti oldu. Bunlardan 5'i ilacı bıraktı. Dört hastada geçici diyare atağı tanımlandı, 2'si ilacı bıraktı. 4 hastada dispeptik şikayetler oldu; ancak ilaç kullanımını gerekemedi, 5 hastada tedavinin ilk iki haftasında ilaç kullanımına engel olmayacak hafif baş ağrısı şikayeti oldu. Hastaların toplam 7'si metformin tedavisini bırakmak zorunda kaldı. Diyet grubunda 8 hastada baş ağrısı şikayeti oldu. 4 hastada dispepsi ve konstipasyon tanımlandı ve ikisi tedaviyi bıraktı. Hastaların hiçbirisi ek ilaç kullanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Leptin, obezite (ob) geni tarafından kodlanan, primer olarak insanlarda beyaz yağ dokusunda üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Leptinin vücut metabolizmasında ve reproduktif aksda önemli etkileri vardır. Bu etkilerini ya direkt yada başka hormon ve ya substratlar aracılığıyla yapar. Dolaşımında seviyesinin artması ile yiyecek alımı azalır, termogenez artar, vücut yağ dokusunu ve ağırlığını kontrol eder. Leptinin obezitede arttığı bilinmektedir (5). Kilo kaybına paralel olarak da düştüğü gösterilmiştir (6). Ancak bazal serum leptin seviyeleri benzer vücut kompozisyonuna sahip bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (5).

PKOS'lu kadınların bazılarında serum leptin seviyeleri yüksek bulunurken (7). Bazı çalışmalarda ise leptin seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (8). Leptinin bir salınım düzeni vardır. PKOS'lu kadınlarda leptinin salı-

nım düzeni, pulsatilitesi, puls amplitüdü bozulmuş olabilir, adipositlerden sekresyonunda regülasyon defekti olabilir.

PKOS'lularda insülin rezistansı ve bunu takip eden kompensatuar hiperinsülinemi sıklıkla (18). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansının substratların adipoz dokuya girişini kolaylaştırarak adiposit hipertrofisi ve hiperplazisine, ayrıca preadipositlerin adipositlere dönüşümünde hızlanmaya yol açtığı düşünülmektedir.

Hiperinsülinemi; insülin rezistansı ve serum leptin seviyeleri arasındaki ilişki yakın tarihteki birkaç araştırmaya konu olmuştur. Carontini ve arkadaşları serum leptin seviyelerindeki azalmanın serum insülin seviyelerindeki azalma ile kuvvetli korelasyon gösterirken, insülin rezistansındaki değişikliklerle daha zayıf birliktelik gösterdiğini yayınlamışlar (9). İnsüline duyarlılığı arttıran ilaçlardan birisi olan metformin, insülin direnci görülen klinik durumlarda tedavi amaçlı denenebilir. Metforminin insülin rezistansını azaltmak yönündeki etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, periferde glukozun dokulara girmesini kolaylaştırıcı etkisi yanında bazal hepatik glukoz üretimini azaltarak kan glukoz seviyesini düşürmektedir. Böylece metformin, periferik insülin konsantrasyonunu azaltmakta ve glukoz toleransı ve metabolizmasını düzenlemektedir (4, 17, 18). Ayrıca metforminin diyabetik olmayan obezlerde açlık insülin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Moghetti ve ark PKOS'lu hastalarda metformin ile tedavi ile BMI de değişiklik olmadığını bildirmişler (10). Buna karşın Crave 4 haftalık düşük kalorili diyet ve metformin tedavisi uyguladığı çift kör bir çalışmanın sonunda, metforminin diyete üstünlüğü olmadığını gösteren veriler yayınlamıştır (11).

Çalışmamızda metformin ve diyet tedavi gruplarının her ikisinde de kilo kaybı, zayıflama meydana geldi. Metformin alan grupta kilo kaybı diyet grubuna göre daha yüksekti, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Beklendiği gibi serum leptin seviyeleri vücut kilosu ile anlamlı korelasyon göstermekteydi ve her iki grupta da kilo kaybı ile birlikte leptin se-

viyesi paralel olarak düştü. Ancak metformin alan gruptaki leptin seviyesi düşüşü, diet grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu bulgular Morin Papunen ve arkadaşlarının obez PKOS'lu hastalarda metformin tedavisi sonrası gözledikleri kontrol grubuna göre belirgin leptin düşüşü ile uyumludur (12). Bu araştırmacılar Mantzoros ve ekibinin bir başka insülin rezistansını azaltan ilaç olan troglizaton ile takip ettikleri PKOS hastalarında, leptin düzeylerinde değişiklik gözlenmemesinden yola çıkarak (13) leptin düzeylerinde bu belirgin düşüşün metforminin insülin rezistansı üzerindeki etkisinden farklı mekanizma ile ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada metformin tedavisinin 4-6. aylarında serum leptin seviyelerinin giderek yükselerek kontrol grubu ile aynı seviyelere geldiğini bildiren araştırmacılar, metforminin leptin üzerindeki bu etkisinin geçici olduğunu ve tedavinin devamında adaptasyon geliştiği sonucuna varmışlardır.

İnsülinin leptinin fizyolojik stimülatörü olduğu bilinmektedir. Suprafizyolojik dozlar yanında normal insülin konsantrasyonlarının da doza bağımlı olarak leptin salgısını arttırdığı gösterilmiştir (14). Carantoni, kilo kaybı ile oluşan metabolik parametrelerin değişimini araştırdığı çalışmasında açlık insülini, insülin rezistansı ile serum leptin konsantrasyonları arasında ilişki olmadığını, buna karşın öğünlerden sonraki serum insülin seviyelerinin ortalaması ile elde edilen tüm gün insülin yanıtı değerisi ve leptin konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (15).

Hem plazma leptin hem de insülin konsantrasyonlarının aynı BMI'ne sahip bireyler arasında farklılıklar gösterdiği ve bu parametrelerde kilo kaybı ile meydana gelen değişikliklerin de varyasyon gösterdiği bilinmektedir (5).

Serum insülini, insülin rezistansının derecesi başta olmak üzere plazma glukoz konsantrasyonları ve insülin katabolizmasında meydana gelebilecek farklılıklardan etkilenen bir parametredir daha önce belirtildiği gibi, fizyolojik seviyede insülinin doza bağlı olarak serum leptin salgısını uyarıyor olması, tüm gün insülin salgı ortalamasının serum leptin seviyeleri ile korelasyonunun açlık insülini ya da insülin rezistans parametreleriyle olan ilişkiden daha anlamlı olmasını açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda metformin ve diyet ile tedavi edilen obez PKOS'lu hastalarda serum leptin konsantrasyonu ve BMI'de anlamlı derecede düşüş saptandı. Metformin kullanan grupta vücut kitle indeksinde ve leptin seviyelerinde daha fazla düşüş olması leptin seviyesindeki bu düşüşün vücut kitle indeksindeki değişim ile değil, direkt olarak metforminin leptin üzerinde bilinmeyen bir mekanizma ile etkili olduğunu düşündürmektedir. Metformin kilo kaybından bağımsız olarak serum leptin seviyelerinde düşmeye yol açmaktadır. Serum leptin seviyelerinde bu azalmanın insülin rezistansı ve insülin rezistansındaki değişim ile de ilişkili olmaması, metforminin farklı bir mekanizma ile etki gösterdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki en çarpıcı sonuç, metforminin leptin üzerinde adipoz doku azalmasından ayrı olarak direkt leptin oluşumu üzerine supresif bir etki yapmakta olmasıdır.

Literatür bilgileri ve çalışma sonuçlarımız ışığında, daha uzun süreli bir çalışmanın, metforminin leptin üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin kilo kaybı ile ilişkisini ortaya koymakta faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Dunaif A: Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrin Rev* 1997; 18:774-800.
2. Guzick DS, Talbott EO, Sutto Tyrell K, et al: Carotid atherosclerotic in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-1232
3. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*1992; 15:755-7
4. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E: The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Apr 15;113(2):214-20
5. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, Bauer TL: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*.1996;334:292-5
6. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swiwick AG, Chrnyk BA, Surwit RS: Role of leptin in fat regulation. *Nature*.1996;380:677
7. El Orabi H, Ghalia AA, Khalifa A, Mahfouz H, Shoieb N: Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Biochem*.1999;32:71-5
8. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS: Leptin concentrations in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1687-91
9. Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, et al. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:869-72
10. Moghetti P, Castello, Negri C, et al. metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled 6-month trial, followed by open, long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*.2000;85:139-46
11. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2057-2062
12. Morin-Papunen L, Koivunen RM, Tomas C, et al Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2566-8
13. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS Leptin Concentrations in in polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:1697-1700
14. Saad MF, Khan A, Sharma A et al. Physiological insulinemia acutely moderates plasma leptin. *Diabetes*. 1988; 47:544-49
15. Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, et al. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:869-72
16. Adams J, Polson DW, Morris DV, Franks S, Mason H et al Multifollikuler ovaries: Clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet* 1985;28:1375-8
17. Unluhizarci K, Kelestimur F, Sahin Y, Bayram F The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17a enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999 Jan;140(1):56-61.
18. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Aug; 51(2):231-6.