

Serum Leptin Düzeylerinin Prostat Kanseri ve Benign Prostat Hiperplazili Hastalarda ve Sağlıklı Kontrollerde (Genç ve Yaşlı) Saptanması

Halit CANATAN¹, İhsan HALİFEOĞLU^{a,1}, M.Ferit GÜRSU¹, Arslan ARDIÇOĞLU², Dilnur DİNÇOĞLU¹, İbrahim BAKAN¹

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve,

² Üroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Ob gen ürünü olan leptin, enerji dengesi, iştah üzerine önemli rolü olan, endokrin ve metabolik sistemlerle sıkı ilişki içerisinde adiposit kaynaklı bir hormondur. Prostat kanseri ve BPH ile leptin arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Bu çalışmada leptinin prostat hastalıklarının tanı ve tedavisinin izlenmesinde kullanılabilecek ve tümör belirleyici özelliklere sahip bir molekül olup olmadığını araştırdık. Çalışmaya 23 sağlıklı genç kontrol (Grup A), 21 sağlıklı yaşlı kontrol (Grup B), 23 Prostat Kanseri'li hasta 23 BPH'lı hasta (Grup D) dahil edildi. Tüm gruplarda Serum leptin, serbest PSA (f-PSA), total PSA (t-PSA), kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol düzeyleri ölçüldü. Serum leptin ve leptin/VKİ düzeylerinin bütün gruplarda incelenmesinde, Grup B'de Grup C'ye oranla anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konuldu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Leptin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon her grupta ayrı ayrı analiz edildi. Grup A'da, leptin ile f-PSA ve t-PSA arasında pozitif korelasyon bulundu ($r:0.460$, $p=0.027$, $r:0.583$, $p=0.003$; sırasıyla). Grup B'de, leptin ile trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r:0.471$, $p=0.031$, $r:0.475$, $p=0.029$; sırasıyla). Leptin/VKİ düzeyleri ile f-PSA ve t-PSA arasındaki ilişki incelendiğinde sadece Grup A'da t-PSA ile leptin/VKİ arasında pozitif korelasyon mevcut olduğu görüldü ($r:0.604$, $p=0.002$). Sonuç olarak, bugün için literatürde sınırlı sayıda olan bilgilere göre leptin ile prostat fiziyojisi ve patolojisi arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamışsa da daha ileri düzeyde ve daha çok sayıda hasta ile çalışmaların devam etmesi uygun olacaktır. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Leptin, PSA, Prostat

ABSTRACT

Analysis of Serum Leptin Levels in Patients With Prostate Cancer, Benign Prostatic Hyperplasia and Healthy (Young and Aged) Controls

Leptin which is the product of Ob gene derived from adipocytes is a hormone with roles in energy balance, appetite and it has close ties with endocrine as well as metabolic systems. Relationship between leptin and prostate cancer and benign Prostatic hyperplasia (BPH) is currently under investigation. In the present study we investigated whether leptin can be used as a tumor marker for diagnosis and prognosis of prostatic diseases. 23 healthy young volunteers (Group A), 43 healthy aged volunteers (Group B), 23 patients with PCa (Group C), 23 patients with BPH were recruited into the study. Serum leptin, f-PSA, t-PSA, total cholesterol (Chol), triglyceride, HDL-chol, VLDL-chol, VLDL-chol levels were determined in all groups. When serum leptin and leptin/BMI were analyzed, there was a statistically significant increase in Group B compared to Group C ($p<0.05$). Correlation among leptin and leptin/BMI and other biochemical parameters were analyzed in each group separately. In Group A, there was a positive correlation between leptin and f-PSA, and t-PSA ($r:0.460$, $p=0.027$, $r:0.583$, $p=0.003$; respectively). In Group B, there was a positive correlation between leptin and triglyceride, and VLDL-chol ($r:0.471$, $p=0.031$, $r:0.475$, $p=0.029$; respectively). When correlation between leptin/BMI and f-PSA, and t-PSA levels were analyzed, there was a positive correlation between leptin/BMI and f-PSA in group A ($r:0.604$, $p=0.002$). In conclusion, although the relationship between leptin and prostate physiology and pathology is not clearly deciphered yet based on today's limited literature, more comprehensive advanced studies with large number of patients are needed to further examine this issue. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Leptin, PSA, Prostate

Leptin eski Yunanca'da zayıflatan anlamında "leptos" kelimesinden türetilmiştir. OB adlı genden 167 amino asit içeren bir ürün olarak sentezlenmektedir (1). Orjinal olarak 167 amino asitten oluşmuş polipeptid zincirinden 21 amino asitlik sinyal peptid kısmı ayrılır ve 146 amino asitlik 16 kDa ağırlığında bir ürün olarak salgılanır. Dolaşım halindeki leptin, beyin-omurilik sıvısına geçer ve hipotalamustaki sinir hücrelerinde kendisine özgü reseptörlere bağlanıp aktive ede-

rek besin alımı, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynar (2-7).

Uzun yıllar sadece sekretuar özelliği olan bir bez olarak görülüp ihmal edilen prostatın, oldukça yüksek oranda sağlık ve ekonomik sorunlara neden olan başlıca üç hastalığı vardır: prostat bezinin iltihabi (prostatit) benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri (PCa) Prostatit, en fazla rastlanan

^a Yazışma Adresi: Dr. İhsan Halifeoğlu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 237 00 00 / 1550
e-mail: ihalifeoglu@yahoo.com

inflatuar ürolojik hastalıklardan olup etyolojiye bağlı olarak tedavisi mümkündür (8,9). BPH en fazla yaygın olan ama en az anlaşılmiş malign olmayan proliferatif bir hastalıktır.

Erkeklerde en fazla teşhis edilen kanser tipi olan PCa ölümüne neden olan 2. kanser olarak da önemini korumakta olup tedavisi halen de memnun edici düzeylerde değildir (9). PCa'nın etyolojisi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Otopsi vakalarından elde edilen verilere göre 50 yaşın üzerindeki erkeklerin %15-30'unda 80 yaş ve üzerindeki %60-70'inde mikroskopik düzeyde PCa saptanmıştır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi PCa'inde de kanserin gelişimi multipl basamakları gerektirmektedir. Genetik ve çevre faktörleri de önemli rol oynamaktadır. BPH'da olduğu gibi PCa'nın gelişimi de androjenler tarafından bilinmeyen bir mekanizma ile olmaktadır.

Bu çalışmada leptinin prostat hastalıklarının tanı ve tedavisinin izlenmesinde kullanılabilecek ve tümör belirleyici özelliklere sahip bir molekül olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma gruplarının oluşturulması

Bu çalışmada 2001-2002 yıllarında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran prostat kanseri ve BPH hastaları ile sağlıklı yaşlı bireyler (60 yaşın üstü) ve sağlıklı genç (20-35 yaş arası) bireylerden oluşan gruplardan yapılmıştır. Sağlıklı gönüllü bireyler yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı. Genç kontrol grubunda 20-35 yaş aralığında bulunan 23 kişi bulunmaktaydı (Grup A). Yaşlı kontrol grubunda 60-80 yaş aralığında bulunan 21 kişi bulunmaktaydı (Grup B). Çalışmaya prostat kanseri teşhisi konmuş 23 erkek hasta (Grup C), benign prostat hiperplazili (BPH) 23 hasta (Grup D) alınmıştır. Bu hastaların yaşlarının 60 ve 60'ın üzerinde olmasına dikkat edilmiştir.

Vücut Kitle İndeksinin Ölçümü

Leptin ile yağ dokusu ilişkili olduğundan gruplar arasında VKİ'nin denk olmasına dikkat edildi. Bireylerin ağırlıkları kg ve boyları cm olarak ölçülmüştür. VKİ, ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile $[VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}]$ hesaplandı (10).

Örnek Toplama

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç karnına 10 ml kan alındı. Serumlar çıkartıldıktan sonra analizleri yapılabilecek kadar -20°C de saklandı.

Serum Leptin Düzeyi Ölçümü

Leptin düzeylerinin saptanması için aç karnına alınan kanlardan elde edilen serumlar ELİSA kiti (DRG Int. Inc.,USA) kullanılarak çalışıldı. Çalışmada çift-antikör "sandwich" ELİSA tekniği kullanıldı. Serum leptin düzeyleri ng/ml olarak ifade edildi.

Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi

Serum kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ölçümleri Randox kitleri kullanılarak (Randox Laboratories, San Francisco, CA, US) Olympus AU 600 marka otoanalizörde (Olympus Optical Co. Ltd. Tokyo, Japan) ölçülmüştür.

Serum free-PSA ve total-PSA düzeyleri IMMULITE 2000 marka (Diagnostic Products Cor., Los Angeles CA, USA)

hormon analizöründe orijinal kitler kullanılarak cemiluminesans yöntemi ile tayin edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında mevcut parametreler arasındaki farklılık ve bunların önem dereceleri t testi analizi ile tespit edildi. Gruplar arasındaki ilişkiyi bulmak için basit korrelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

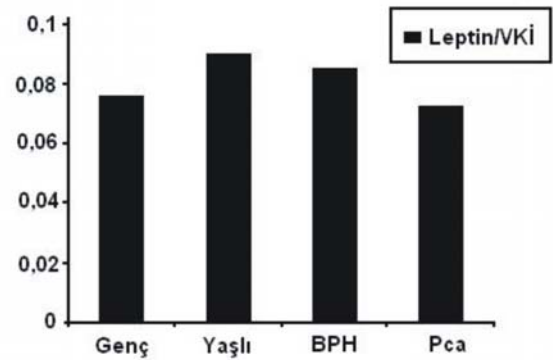
BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta ve kontrollere ait yaş ve VKİ değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Genç kontrol (Grup A) gruba ait yaş ortalaması 29.3 ± 0.79 yıl iken, yaşlı kontrol (Grup B) gruba ait yaş ortalaması 64.0 ± 1.72 olup aralarında istatiki olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0.0001$) (Tablo 1). Yaşlı kontrol grubu (Grup B) ile prostat kanserli hasta (Grup C) yaşları arasında anlamlılık yok ($p = 0.231$) iken, diğer grupların yaşları arasında anlamlılık mevcuttur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Gruplar arasında VKİ açısından herhangi bir istatiki anlamlılık mevcut olmayıp ($p > 0.05$), leptin sonuçlarının VKİ ile normalizasyonu açısından önem taşımaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Genç (A) ve Yaşlı (B) kontrol grupları ile prostat kanserli (Grup C) ve BPH'lı (Grup D) hastaların yaş ve leptin düzeyleri

Grup	n	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Leptin (ng/ml)
A	23	29.3±0.79	24.17±0.57	1.84±0.04
B	21	64.0±1.72	24.31±0.56	2.19±0.05
C	23	70.3±1.18	23.90±0.36	1.73±0.03
D	23	65.2±1.46	24.41±0.51	2.07±0.04

Serum leptin düzeyleri incelendiği zaman, sadece yaşlı kontrol grubu (Grup B) ile prostat kanserli hasta grubu (Grup C) arasında istatistiki bir anlamlılık mevcut olup ($p = 0.038$), serum leptin düzeyleri yaşlı kontrol grubunda (Grup B), prostat kanserli hasta grubuna (Grup C) oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Leptin düzeyleri VKİ'ne bölünerek yapılan normalizasyon sonucu elde edilen leptin/VKİ düzeyleri incelendiği zaman, yaşlı kontrol grubu (Grup B) değerlerinin, prostat kanserli hasta grubuna (Grup C) oranla hala yüksek ve istatistiki olarak anlamlı ($p = 0.039$) olduğu gözlenmektedir (Şekil 1). Diğer gruplar arasında anlamlı derecede farklılık mevcut değildir ($p > 0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. Genç kontrol (Grup A), Yaşlı kontrol (Grup B), prostat kanserli (Grup C) ve BPH'lı (Grup D) hastaların leptin düzeylerinin VKİ'ne bölünmeleri ile normalizasyonunun grafik görünümü.

Tablo 2. Genç (A) ve Yaşlı (B) kontrol grupları ile prostat kanserli (Grup C) ve BPH'lı (Grup D) hastaların biyokimyasal parametrelerinin analiz sonuçları.

	n	Serbest PSA (ng/ml)	Total PSA (ng/ml)	Kolesterol (mg/dL)	HDL-kol (mg/dL)	LDL-kol (mg/dL)	VLDL-kol (mg/dL)	Trigilserid (mg/dL)
A	23	0.074±0.008	0.51±0.05	147.7±12.3	27.8±1.9	103.2±8.5	39.0±5.2	195.7±25.9
B	21	0.50±0.18	1.39±0.22	159.5±12.3	26.6±1.5	111.0±8.3	41.8±7.1	208.4±35.5
C	23	5.72±1.89	41.09±11.3	184.8±9.3	27.5±1.7	130.5±7.0	33.7±4.7	168.7±23.5
D	23	1.96 ±1.06	11.78±6.4	168.7±8.3	28.9±1.4	119.4±6.4	29.1±3.7	144.3±18.6

Çalışma sonu elde edilen biyokimyasal parametrelerin sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Serbest PSA (f-PSA: free PSA) düzeylerinin, yaşlı kontrol grubunda (Grup B) ve BPH'lı hasta grubunda (Grup D), genç kontrol grubuna (Grup A) oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 2). BPH'lı hasta grubunun (Grup C) f-PSA düzeyleri de yaşlı kontrol grubundan (Grup B) yüksektir (Tablo 2). Diğer gruplar arasında f-PSA düzeyleri açısından anlamlılık mevcut değildir. Total-PSA (t-PSA) düzeyleri incelendiğinde, genç ve yaşlı kontroller ile BPH'lı hastalar arasında anlamlı farklılık yok iken (p>0.05), diğer gruplar arasında anlamlılık mevcuttur (p<0.05) (Tablo 2).

Leptin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korrelasyon her grupta ayrı ayrı analiz edildi. Genç kontrol grubunda (Grup A), leptin ile f-PSA ve t-PSA arasında pozitif korrelasyon bulundu (r:0.460, p=0.027, r:0.583, p=0.003; sırasıyla). Diğer biyokimyasal parametreler ile leptin düzeyleri arasında korrelasyon mevcut değildir. Yaşlı kontrol grubunda (Grup B), leptin ile trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri arasında pozitif korrelasyon bulundu (r:0.471, p=0.031, r:0.475, p=0.029; sırasıyla). Diğer biyokimyasal parametreler ile leptin düzeyleri arasında korrelasyon mevcut değildir. Prostat kanserli hasta grubunda (Grup C) ve BPH'lı hasta grubunda (Grup D), leptin ile diğer biyokimyasal parametreler arasında korrelasyon mevcut değildir.

Leptin/VKİ düzeyleri ile f-PSA ve t-PSA arasındaki ilişki incelendiğinde sadece, genç kontrol grubunda (Grup A) t-PSA ile leptin/VKİ arasında oldukça kuvvetli pozitif korrelasyon mevcut olduğu görüldü (r:0.604, p=0.002).

TARTIŞMA

Günümüzde PCa'nın erken tanısı tedaviye olan yanıtın düşüklüğü, prognozun kötü olması işgücü ve ekonomik kayıplar nedeni ile oldukça önemlidir (9). Erken tanı için laboratuvar testi olarak prostat spesifik antijen (PSA) yaygın olarak kullanılmaktadır (11, 12). PSA önceleri oldukça ümit bağlanan, daha sonraları prostat spesifik olmadığı ortaya konulan bir serin proteaz olup özellikle BPH hastalarında artmış serum düzeyi ile PCa'nın erken dönemlerinde düzeyinin örtüşmesi nedeni ile tümör belirleyici özelliği daha da düşen bir moleküldür. Yine de yaşa bağlı referans aralıkları, PSA yoğunluğu vs gibi alternatif yaklaşımlarla PSA halen güncelliğini korumaktadır. Ancak yapılan çalışmalar PCa ve

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
2. Friedman JM, Halas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
3. Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48: 2-8.
4. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine. A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-2775.

BPH'nın ayırıcı tanılarında kullanılabilecek alternatif moleküller üzerinde yoğunlaşmaktadır (11, 12).

Prostat hastalıkları ve leptin ilişkisini araştıran çok az sayıda yayın mevcuttur. İlk kez 1998 yılında, Lagiou ve ark. tarafından yayınlanan bir makalede, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, prostat kanserli veya BPH'lı hastalarda ölçülen

leptin düzeylerinin BPH yada prostat kanserini etkilemeyeceği bildirilmiştir (13). Bu rapor üzerine uzun süre bu konuda yayına rastlanmamış, 2001 yılında Chang ve ark., leptinin klinik prostat kanseri vakalarını testosteron ve boy ile kiloyu etkileyen faktörler aracılığı ile gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (14). Aynı yıl İsviçre'de yapılan bir araştırma sonuçları prostat kanseri riski ile leptin arasında bir ilişkinin olabileceğini bildirmektedir (15). Ancak, yine 2001 yılında Hsing ve ark. tarafından yayınlanan bir başka makalede ise leptin ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin istatistiki olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (16). Daha önce 2001 yılında prostat kanseri riski ile leptin arasında bir ilişkinin olabileceğini bildiren Stattin ve ark. (15), 2003 yılındaki raporlarında plasma leptini ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da prostat kanserli hastalarda leptin düzeyleri diğer gruplardan farklı bulunmamış olup, yukarıdaki araştırmacıların bazılarının sonuçları ile (13, 16, 17) uyumluluk arz etmektedir.

Çalışmamızda BPH'lı hastaların leptin düzeyleri ile prostat kanserli hastaların leptin düzeyleri arasında da anlamlı farklılık bulunmamış olup, literatürdeki bilgilerle uyumluluk arz etmektedir (13, 18, 19). Dahle ve ark. (18) ile Irani ve ark. (19) tarafından yayınlanan makalelerde de leptin düzeyleri ile BPH arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmektedir.

Sonuç olarak leptin düzeyleri ile Prostat kanseri ve BPH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle günümüzde prostat hastalıklarının, özellikle PCa ve BPH'nın, erken tanısında kullanılan PSA ile ilişkilerinin irdelenmesi de fazla anlam ifade etmemektedir. Bizim çalışmamızda sadece genç kontrol grubunda leptin ile f-PSA ve t-PSA arasında pozitif korrelasyon dikkati çekmektedir. Fakat literatürde bizim bulgularımızı destekleyen raporların yanı sıra, özellikle ters bulguların yayımlandığı makaleler göz önüne alındığında, Leptin ve prostat hastalıkları ile ilgili daha geniş popülasyonlarda ve daha geniş boyutlarda, hatta ülkeler arası çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

5. Caro JF, Sinha, MK, Kolaczynski JW, Zhong PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.
6. Ramesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Alemay M. Leptin : an annotated addendum. *Med Res Rev* 1997; 17: 499-504.
7. Ramesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Alemay M. Leptin. *Med Res Rev* 1997; 17: 225-234.
8. Emil A. Tanagho JW, Mc Annich Smith's General Urology. Lange, New York. 1995: 378-409.

9. Sezer K. Prostat ve Hastalıkları. Ankara: Hacettepe Üni. Yayınları 1991: 11-97.
10. Tüzün, M. Obezite: tanım, sıklık, tanı, sınıflandırma, tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 1995: 22-23.
11. Karazanashvili G, Abrahamsson PA. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. J Urol 2003; 169:445-57.
12. Balk SP, Ko YJ, Bublely GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol 2003; 21:383-391.
13. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, et al. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Int J Cancer 1998; 76:25-28.
14. Chang S, Hursting SD, Contois JH, et al. Leptin and prostate cancer. Prostate 2001; 46:62-7.
15. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1341-1345.
16. Hsing AW, Chua SJ, Gao YT, et al. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. J Natl Cancer Inst 2001; 93:783-789.
17. Stattin P, Kaaks R, Johansson R, et al. Plasma leptin is not associated with prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:474-475.
18. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, et al. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2002; 168:599-604.
19. Irani J, Lefebvre O, Murat F, Dahmani L, Dore B. Obesity in relation to prostate cancer risk: comparison with a population having benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2003; 91:482-484.

Kabul Tarihi:20.12.2004