

Hemodiyaliz Hastalarında Serum Leptin Düzeyinin Beslenme Durumu, Vücut Kitle İndeksi ve Vücut Yağ Oranı ile İlişkisi*

Reha Erkoç**, Haluk Dülger***, Ekrem Algün**, Cevat Topal**, İsmail Uygan**, Mehmet Tarakçıoğlu***, Halis Aksoy**

Özet: Leptin yakın zamanda tanımlanmış, vücut ağırlığı, iştah ve ısı üretimi ile ilgili bir hormondur, adipositler tarafından üretilir, vücut yağ kitlesi ile korelasyon gösterir ve katabolizmasında böbreğin rolü vardır. Hemodiyaliz hastalarında leptin düzeyinin nasıl etkilendiğini ve beslenme durumunu etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla kesitsel bir çalışma planladık. Çalışmaya 46 hemodiyaliz hastası (28 erkek, 18 kadın, ortalama yaş 42.5 +/- 15.9) ve 25 sağlıklı gönüllü (15 erkek, 10 kadın, ortalama yaş: 32.8 +/- 12.5) alındı. Hastalarda ve kontrol grubunda boy ve kilo ölçümü, "Holtain skinfold caliper" ile dört bölgeden cilt altı yağ dokusu kalınlığı ölçümü, yapıldı ve "radioimmunoassay" ile serum leptin düzeyleri (Linco Research, St Louis, Mo, USA) saptandı. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz öncesi serum albumin, kolesterol ve BUN değerlerine bakıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) hemodiyaliz grubunda (21.7 +/- 4.0 kg/m²) kontrol grubuna göre (24.1 +/- 4.4, p:0.027) anlamlı olarak düşüktü, yağ oranı (YO) (sırası ile % 21.0 +/- 6.49'e karşı 21.7 +/- 9.8, p>0.05), yağ kitle indeksi (YKİ) (% 4.71 +/- 2.13'e karşı 5.52 +/- 3.11, p>0.05), leptin düzeyi (2.38 +/- 2.00 ng/ml'ye karşı 3.49 +/- 2.42, p>0.05) ve leptin/yag kitle indeksi (L/YKİ) (0.51 +/- 0.41 ng/ml'ye karşı 0.62 +/- 0.34, p>0.05) açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hemodiyaliz ve kontrol gruplarının her ikisinde de leptin düzeyi ile VKİ, YO, YKİ ve L/YKİ değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Ancak hemodiyaliz grubunda leptin ile serum BUN, kolesterol ve albumin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak serum leptin düzeyi hemodiyalize giren son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda ve sağlıklı bireylerde farklılık göstermemekte, vücut kitle indeksi ve yağ oranı ile pozitif ve anlamlı korelasyon göstermektedir. Leptinin hemodiyaliz hastalarında BUN, kolesterol ve albumin değerleri ile belirlenen beslenme durumu ile korelasyonu yoktur. Leptinin üremik anoreksi ve beslenme yetersizliğindeki rolünün açıklığa kavuşturulması ve bunun da ötesinde üremik bir toksin olarak kabul edilip edilemeyeceğinin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, Leptin, Beslenme

İştahsızlık ve bulantı üreminin ilk belirtilerindendir ve iştahsızlık diyaliz ile kısmen düzelir. Malnütrisyon diyaliz hastalarında sık rastlanan ve morbidite ve mortaliteyi artıran bir faktördür (1). Böbreklerin insülin, parathormon, prolaktin gibi bazı hormonların yıkımından sorumlu olduğu ve böbrek yetersizliğinde katabolizmalarının azalmasının önemli sonuçları bulunduğu, biriken bu maddelerden bazılarının üremik toksin olduğu bilinmektedir. Leptin yakın zamanda tanımlanmış, vücut ağırlığı, iştah ve ısı üretimi ile ilgili bir hormondur ve adipositler tarafından üretilir (2). Negatif "feed back" etki ile yağ depoları arttığında salgılanması sonucu iştahı azaltır ve metabolizma hızını değiştirerek kilo kaybına neden olur. Obezite geninde *ob/ob* mutasyonu sonucu leptinden yoksun farelerde

obezite, artmış gıda alımı ve azalmış enerji harcaması mevcuttur ve bu durum leptin tedavisi ile geri döndürülebilir (3). Leptin vücut yağ kitlesi miktarı ile korelasyon gösterir (4). Atılım Ratlarda başlıca böbrekler yolu ile olur (5). İnsanda da benzer bir katabolizması olması muhtemeldir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeylerindeki değişikliği ve leptinin vücut yağ kitlesi ve bazı beslenme parametreleri olan serum albumin, kolesterol ve prediyaliz blood urea nitrogen (BUN) değerleriyle olan ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 46 hemodiyaliz hastası (28 erkek, 18 kadın, ortalama yaş 42.5 +/- 15.9) ve 25 sağlıklı gönüllü (15 erkek, 10 kadın, ortalama yaş: 32.8 +/- 12.5) alındı (yaş için p<0.05). Hemodiyaliz hastalarında primer böbrek hastalığı etyolojisi; 18 olguda (%39) glomerüler hastalık, 5 olguda (%11) böbrek taşlarına bağlı pyelonefrit veya obstrüktif üropati, 4 olguda (%9) iskemik nefropati, 1 olguda (%2) ailevi akdeniz ateşine

*Bu çalışmaya destek veren YYÜ Rektörlüğü Araştırma Fonu Başkanlığına teşekkür ederiz (Proje no: 97 TF 024).

**Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ve AD, Van

***Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Biyokimya AD, Van

Yazışma adresi: Dr Reha ERKOÇ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD. VAN

bağlı amiloidozidi. On sekiz olguda (%39) ise etyoloji bilinmemekteydi. Her iki gruptaki hastalar defekasyon yaptıktan sonra aç karnına minimum giysi ile ayakkabısız olarak tartıldılar, hemodiyaliz hastalarının kuru ağırlıkları göz önüne alındı, ayrıca boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile saptandı. Tüm bireylerde Holtain (Holtain Ltd, Crosswell, Crymch, Dyfed, UK) “skinfold caliper” ile literatürde tanımlanmış şekilde biceps, triceps, subscapular ve supraillac noktalardan cilt altı yağ dokusu kalınlığı mm cinsinden ölçüldü ve bu dört ölçümün toplamından vücut yağ dokusu oranı belirlendi (6). Yağ dokusu oranı ile VKİ'nin çarpımından yağ kitle indeksi (YKİ) hesaplandı. Leptin düzeylerine hassas RIA tekniği ile ticari kit kullanılarak (Linco Research, St Louis, Mo, USA) sabah alınan kan örneklerinde bakıldı. İlâveten tüm hemodiyaliz hastalarında sabah, diyaliz öncesi alınan kan örneğinde serum albumin, BUN ve total kolesterol değerleri enzimatik kolorimetrik metodla Teknikon RA-XT otoanalizöründe (Biotrol) çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmede eşleştirilmemiş t testi, ve korelasyonlar için Spearman bağıntısı Microsoft Excel v.7.0 bilgisayar programı ile yapıldı.

Bulgular

Hemodiyaliz ve kontrol gruplarındaki ortalama VKİ, vücut yağ oranı, YKİ, leptin, leptin/YKİ değerleri tablo I'de verilmiştir. Korelasyon analizinde hemodiyaliz grubunda leptin ile VKİ arasında (r: 0.59, p < 0.001), leptin ile YKİ arasında (r: 0.68, p<0.001), leptin ile yağ oranı arasında (r:0.54, p<0.001) ve kontrol grubunda da leptin ile VKİ arasında (r: 0.43, p: 0.03), leptin ile YKİ arasında (r: 0.82, p< 0.001), ve leptin ile yağ oranı arasında (r: 0.87, p<0.001) pozitif, anlamlı korelasyon saptandı. Hemodiyaliz hastalarında leptin ile giriş BUN (ortalama 94.2 +/- 26.0 mg/dl), serum albumin (3.9 +/- 0.4 g/dl) ve kolesterol (141.2 +/- 37.1 mg/dl) değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tartışma

Leptinin tanımlandıktan sonra sadece endokrinoloji değil bir çok bilim dalının ilgi alanına giren bir hormon olmuş ve böbrek yetersizlikli hastalardaki durumu araştırılmaya başlanmıştır. Howard ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında ve diyaliz uygulanmayan böbrek yetersizlikli hastalarda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, leptin ve VKİ arasında anlamlı, pozitif korelasyon saptanmış ve

hiperleptineminin üremik anoreksi ve beslenme yetersizliğinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. Merabet ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmada da serum leptin düzeyi hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre iki kat yüksek olarak saptanmış ancak yakın zamandaki kilo değişimleri ve hemodiyalize başlanmasından itibaren geçen süre ile leptin düzeyi arasında bir ilişki saptanmamış ve leptinin bu hastalarda kilo kaybına yol açmadığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada serum leptin düzeyinin kronik renal yetersizlikli hastalarda kontrol grubuna göre üç kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (9). Nishizawa ve ark (10) çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeyi ile DEXA yöntemi ile belirlenen vücut kompozisyonu arasındaki ilişki incelenmiş ve hemodiyaliz hastalarında leptin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, leptin düzeyleri çalışma ve hemodiyaliz gruplarının her ikisinde de vücut yağ oranı ile doğru orantılı ve kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada alt grup analizi yapıldığında serum leptin düzeylerinin vücut yağ oranı %30'un üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu diğerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Biz çalışmamızda gerek hemodiyaliz hastaları ve gerekse kontrol grubunda leptin ile VKİ, vücut yağ oranı ve YKİ arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptadık, ancak leptin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi. Hemodiyaliz hastalarında VKİ'nin anlamlı olarak düşük olmasının buna sebep olabileceği düşünülerek leptin/vücut yağ indeksi değerlerine bakıldı; bunlar arasında da anlamlı farklılık yoktu. Bu durum, bizim hasta grubumuzun vücut yağ oranlarının literatürdeki diğer çalışmalardaki hasta gruplarından düşük olmasına veya hastaların ortalama yaş değerinin farklılığına bağlı olabileceği gibi, yöntemlerin biyoaktif leptin düzeyi ile birlikte değişik düzeylerde yıkım ürünlerini ölçmedeki spesifitesinin farklılığından da kaynaklanabilir.

Beslenme durumu ve leptin ile ilgili literatürde saptayabildiğimiz az sayıda çalışmada da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Johansen ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada leptin ve beslenme kriterleri olarak serum albumin, BUN, “protein catabolic rate” (PCR), transferrin ve kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve serum leptin düzeyi ile albumin ve PCR arasında negatif, anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Nakazono ve ark (12) çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeyi ile total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon

Tablo I. Hemodiyaliz ve kontrol gruplarındaki ortalama leptin, VKİ, vücut yağ oranı, YKİ ve leptin/YKİ değerleri.

| Parametre: | Hemodiyaliz Grubu | Kontrol Grubu | P |
|--------------------------|-------------------|---------------|-------|
| Leptin (ng/ml) | 2.38 +/- 2.00 | 3.49 +/- 2.42 | 0.058 |
| VKİ (kg/m ²) | 21.7 +/- 4.0 | 24.1 +/- 4.4 | 0.027 |
| Yağ oranı (%) | 21.0 +/- 6.49 | 21.7 +/- 9.8 | 0.75 |
| YKİ (kg/m ²) | 4.71 +/- 2.13 | 5.52 +/- 3.11 | 0.25 |
| Leptin/YKİ | 0.51 +/- 0.41 | 0.62 +/- 0.34 | 0.24 |

olduğunu bildirmişlerdir. Periton diyalizi hastalarında yapılan bir çalışmada ise leptin düzeyi ile diyaliz yeterliliği, diyetle protein veya kalori alımı, serum albumini ve prealbumin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (13). Benzer olarak çalışmamızda da leptin düzeyleri ile pre-diyaliz BUN, serum albumin ve kolesterol değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak serum leptin düzeyi hemodiyalize giren son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda ve sağlıklı bireylerde farklılık göstermemekte, VKİ ve yağ oranı ile pozitif ve anlamlı korelasyon göstermektedir. Leptinin hemodiyaliz hastalarında BUN, kolesterol ve albumin değerleri ile belirlenen beslenme durumu ile korelasyonu yoktur. Leptinin üremik anoreksi ve malnütrisyonadaki rolünün açıklığa kavuşturulması ve bunun da ötesinde üremik bir toksin olarak kabul edilip edilemeyeceğinin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Relationship Between Leptin Level and Nutritional Status, Body Mass Index and Body Fat Ratio in Hemodialysis Patients

Abstract: *Leptin is a recently recognised hormone which is related to body weight, appetite and heat production and correlated with body fat mass. Leptin is produced by adipocytes and possibly catabolised partially by kidneys. In order to determine whether leptin level was affected in hemodialysis patients and leptin's relation with nutrition, we planned a cross-sectional study. Forty six hemodialysis patients (28 male, 18 female, mean age 42.5 +/- 15.9) and 25 healthy volunteers (15 male, 10 female, mean age 32.8 +/- 12.5) were included in the study. Body height, weight and skinfold thickness of the four predetermined places of the body with Holtain skinfold caliper were measured in both groups. Serum leptin was measured by radioimmunoassay using commercially available kit (Linco Research, St Louis, Mo, USA). Predialysis serum BUN, albumin and cholesterol levels were measured. Body mass index (BMI) was significantly low for hemodialysis group (21.7 +/- 4.0 kg/m²) compared to control group (24.1 +/- 4.4, p:0.027), there is no significant difference between groups for fat ratio (FR) (21.0 +/-*

6.49 % vs 21.7 +/- 9.8, p>0.05), fat mass index (FMI) (4.71 +/- 2.13 % vs 5.52 +/- 3.11, p>0.05), leptin (2.38 +/- 2.00 ng/ml vs 3.49 +/- 2.42, p>0.05) and leptin/fat mass index (L/FMI) (0.51 +/- 0.41 ng. m²/ml.kg vs 0.62 +/- 0.34, p>0.05) respectively. For both groups significant positive correlations were found between leptin and BMI, FR, FMI and L/FMI. No correlation was found between leptin and serum BUN, cholesterol and albumin values in hemodialysis group. In conclusion; serum leptin levels of hemodialysis patients was not different from healthy subjects and correlated positively with BMI and FR. Leptin was not correlated with serum BUN, albumin and cholesterol levels as the measure of nutrition. Further studies were needed in order to determine the role of leptin in the uremic anorexia and malnutrition and whether leptin is an uremic toxin or not.

Key words: Hemodialysis, leptin, nutrition

Kaynaklar

1. Blumenkrantz MJ: Nutrition, In: Handbook of Dialysis, Edited by: Daugirdas JT, Ing TS, Boston, Little, Brown and Company 1994, pp374-400.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Lori L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. Nature 372: 425-432, 1994.
3. Campfield L, Smith F, Guisez Y, Devos R, Burn P: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269: 546-549, 1995.
4. Considine R, Sinha M, Heiman M, Kriauciunas A, Stephens T, Nyce M, Ohannesian J, Marco C, McKee L, Bauer T, Caro J: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 334: 292-295, 1996.
5. Cumin F, Baum HP, Levens N: Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. Int J Obes 20: 1120-1126, 1996.
6. Durnin JVGA, Womersley J: Body fat assessed from body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 man and women from 16-72 years. Br J Nutr, 32: 77-97, 1974.
7. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR: Plasma

- immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 2: 119-126, 1997.
8. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M: Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 3: 847-850, 1997.
 9. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J, Stenvinkel P: Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc of Nephrol*, 9: 1423-30, 1997.
 10. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, Yamashita M, Morita A, Emoto M, Tabata T, Inoue T, Morii H: Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 4: 665-661, 1998.
 11. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M: Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 6:1080-1084, 1998.
 12. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H: Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron*, 35-40, 1998.
 13. Parry RG, Johnson DW, Carey DG, Hibbins M, Chang W, Purdie D, Rigby RJ. Serum leptin correlates with fat mass but not dietary energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 6: 569-575, 1998.