

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ VE LEPTİN

CHRONIC RENAL FAILURE AND LEPTİN

Ayhan Doğukan, Cengiz Utaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, KAYSERİ

GİRİŞ

Obesite gen proteini Leptin, ilk defa 1994'de Zhang ve ark tarafından tanımlandı (1). Bu proteini taşımayan ob/ob farelere verilince enerji kullanımını artırır, vücut ağırlığını azaltır; hiperglisemi, insülin direnci ve hiperinsülinemiyi normale döndürür (2). Sadece adipositlerde üretilir, yaklaşık % 50 oranında serbest halde dolaşır, geri kalanı proteine bağlıdır (3). Hipotalamusa olan direk etkileri ile iştahı azaltır ve metabolizmayı hızlandırır (4). Obezitede, leptin belirgin derecede artmasına rağmen, endojen leptin üretimine karşı bir duyarsızlık söz konusudur. Ayrıca, leptinin kan-beyin bariyerini geçişinde bir defekt olduğu ve buna bağlı olarak santral etkilerine karşı bir direnç olduğu da varsayılmaktadır. Farelerde rekombinant leptin tedavisi ile kiloda % 40'luk azalma sağlanmıştır (5), ancak obez insanlar için yeterli veri yoktur.

BÖBREK YETERSİZLİĞİ VE LEPTİN

Kronik böbrek yetersizliği (KBY)'nde protein-kalori malnütrisyonu sık görülen bir problem olup morbidite ve mortalitenin artışına sebep olmaktadır (6). En önemli sebep iştahsızlığa bağlı yetersiz gıda alımıdır (7). İştah azalmasına sebep olan mekanizma(lar) açık değildir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, diyaliz tedavisi alan (8, 9,10) ve almayan (8,9,11) KBY'lilerde vücut yağ kitlesinde bir artış olmaksızın, leptin seviyelerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Leptinin, nöropeptid Y'nin sentez ve salınımını engelleyerek iştahı azalttığı düşünülürse, böbrek yetmezliğindeki iştah azalması ve kötü beslenmede rol aldığı ortaya çıkar (11). Bu çalışmaya göre; leptin seviyelerinin yüksekliği, böbrek yetmezliği nedeniyle proteine bağlanma oranı arttığından, serbest formun artışından çok bağlı olan formun artışının sonucudur. Ancak bir başka çalışmanın sonucu, serbest formda artış olduğu yönündedir (8).

KBY'li hastalarda hiperleptinemiden başlıca 3 mekanizma sorumlu tutulabilir:

1. Leptin klirensinde azalma: Bu hastalarda diğer polipeptid hormonlarda (insülin,glukagon, PTH gibi) olduğu gibi, leptinin klirensinde de azalma beklenir. Ancak, yüksekliğin glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olduğunu bildiren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte (8,11), Leptin KBY'lilerde her zaman yüksek değildir (10).

2. İnflamasyon: Leptin yüksekliğinde sorumlu tutulan diğer mekanizma, kronik inflamasyondur. Hayvanlarda, enerji dengesi ve glukoz metabolizmasını etkileyen bir diğer sistem olan TNFoc ve IL-1 gibi sitokinlerin, Leptin mRNA konsantrasyonunda artışa ve iştahsızlığa sebep olduğu gösterilmiştir (12, 13). Bu da inflamasyon olaylarında oluşan iştahsızlığın nedeninin leptin yüksekliği olduğunu düşündürmektedir. Eğer leptin- sitokin hipotezi yeni çalışmalarla desteklenirse inflamatuvar hastalıklar, kollagen doku hastalıkları ve kanser gibi hastalıklarda önemli morbidite ve mortalite sebebi olan enerji kullanımındaki artış ve kilo kaybı konusunda yeni bir pencere açılabilir.

3. Hiperinsülinemi: Leptin ile insülin konsantrasyonu ve vücut ağırlığı arasında ilişki vardır. Üremik olmayan hastalarda olduğu gibi, üremik hastalarda da insülin ve leptin arasında ilişki saptanmıştır (10,14). Uzun süreli (72 saat) insülin infüzyonu, insanlarda leptin sekresyonunu stimüle etmektedir (15). İnsülin ve leptin yüksekliği veya bu hormonlara direnç olması, böbrek yetmezliğinde oluşan vücut kitlesindeki azalmaya karşı koruyucu bir rol oynayabilir (13).

Yakın zamanda leptin reseptör antagonistlerinin klinik kullanıma gireceğini düşünecek olursak, hiperleptineminin üremideki iştahsızlığa katkısı daha iyi anlaşılacaktır. Leptinin üremide iştahı baskıladığını

söyleyebilmek için serbest formunun arttığı ve kan-beyin bariyerini normal olarak geçtiğinin kesin olarak gösterilmesi gerekir. Young ve ark.(11), diyaliz hastalarında plazma leptin / vücut yağ oram ile protein alımı arasında negatif bir ilişki olduğunu gösterdiler. Bu bulgu, İeptinin malnütrisyonu katkıda bulunduğu görüşünü destekliyordu.

Anoreksi diyaliz ile kısmen düzeltilebilmektedir. Ancak, çoğunlukla serbest formda dolaşmasına rağmen, İeptinin 16 kDa ağırlığında olması sentetik diyaliz membranlarından geçemeyeceğini gösterir (8,9). High-flux membranların leptin seviyesini azalttığı gösterilmesine rağmen (16), bu yolla iştahı düzeltip düzeltmediği konusunda henüz bir çalışma yoktur. Hemodiyaliz ile leptin seviyesinde değişiklik olmamasına karşın, sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda devamlı karbonhidrat kullanılmasıyla vücut yağ kitlesinin ve sonuçta leptin seviyesinin belirgin ölçüde arttığı gözlenmiştir (17).

Leptin, iştaha olan etkilerine ek olarak, sempatik sinir sistemini uyararak enerji kullanımını da artırmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında enerji kullanımının yüksek olduğu ve İeptinin negatif enerji dengesine neden olduğu ileri sürülmektedir (18).

Leptinin insülin metabolizmasına olan etkileri komplekstir. Sıçanlarda akut dönemde insülin duyarlılığını artırmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada, pankreasta leptin reseptörleri bulunduğu ve leptinin doza bağımlı olarak insülin sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (19). Buradan, üremideki glukoz intoleransına leptinin katkıda bulunduğu sonucu çıkarılabilir.

Son çalışmalarda, leptinin eritropoezi artırıcı etkisi tanımlandı (20). Bilindiği gibi, eritropoietin (rHuEpo) üremik hastalarda iştahı artırmaktadır. Patogenez tam anlaşılamamakla birlikte başlıca 2 faktör rol oynamaktadır:

1. Fiziksel aktivitede artış (21,22),
2. İnsülin sekresyonunda artış (23),

Kokot ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada, rHuEpo tedavisi ile leptin seviyelerinin baskılandığı gösterilmiştir. rHuEpo bu etkisini, leptin sentezine direk baskılayıcı etkiyle ya da leptinin turnover'ını artırarak sağlıyor olabilir. Leptini azaltan mekanizma olarak, fiziksel aktivitedeki artış mutlaka akla gelmelidir. rHuEpo tedavisi ile fiziksel aktivitenin artması vücuttaki yağ depolarını azaltarak leptin seviyesini düşürebilir. Ancak yine aynı çalışmada, tedavi sırasında leptin ile BMI arasındaki fizyolojik ilişkinin bozulmuş olması bu varsayımın uyumlu değildir. Bu çelişki, vücut yağ depolarının direk olarak ölçülebilmesi ile açıklık

kazanacaktır. Leptinin hematopoiezi uyardığı kabul edilirse, rHuEpo ile hematokritin düzelmesinin, feedback mekanizma ile leptini baskılayabileceği de olasıdır. Bütün bunlara rağmen, rHuEpo'nun iştahı düzeltici etkisi üzerinde leptinin rolü henüz kesinlik kazanmamıştır.

Leptin yağ kitlesinin artmasının zararlı etkilerine karşı bazı mekanizmaları aktive eden bir sinyal olarak artıyor olabilir. Böbrek yetmezliğinde oluşan hiperleptineminin mekanizmasını belirlemek ve leptinin KBY' deki metabolik ve nutrisyonel komplikasyonlardaki rolünü tanımlamak önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse *ob* gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-432
2. Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. J Clin Invest 1995; 96:2065-2070
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292-295
4. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. N Engl J Med 1997; 336: 1802-1811
5. Haalas JL, Gajivala KS, Maffei M et al. Weight reduction effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 1995; 269: 543-546
6. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 329: 1001-1006, 1993
7. ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. Kidney Int 1996; 50: 343-357
8. Sharma K, Considine RV, Beckie M et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. Kidney Int 1997; 51: 1980-1985
9. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentrations in end-stage renal disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 847-850
10. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentration correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1321-1325
11. Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2318-2323
12. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene

- product in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-2157
13. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- system in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3408-3413
 14. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 676-670
 15. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699-701
 16. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, et al. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40
 17. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielson A, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8: 1423-1430
 18. ikizler TA, Wingard RL, Sun M, et al. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2646-2653
 19. Emilsson V, Liu Y-L, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-316
 20. Stenvinkel P. Leptin-a new hormone of definite interest for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1099-1101
 21. Escbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Result of phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000
 22. Mayer G, Thum J, Cada EM, Stumvoll HK, Graf H. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 1988; 34: 525-528
 23. Barany P, Petterson E, Ahlberg M, Hultman E, Bergström J. Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1991; 35: 270-279.
 24. Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J, et al. Influence of long-term recombinant erythropoietin (rHuEpo) therapy on plasma leptin and neuropeptide Y concentration in haemodialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1200-1205