

HEMODİYALİZ HASTALARINDA LOW-FLUX DİYALİZÖRÜN SERUM LEPTİN DÜZEYİNE ETKİSİ

EFFECT OF LOW-FLUX DIALYSER ON SERUM LEPTİN IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Saniye Şen, Ender Arıkan*

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı EDİRNE,

ÖZET

Hemodiyaliz (HD) tedavi seansında ,Low-flux diyalizörün serum leptin düzeyine etkisini araştırmak için düzenli HD tedavisindeki yaş ort. 41.9 ± 13 yıl olan 27 hasta çalışmaya alındı. Yaş ort. 42.7 ± 11 yıl olan 27 sağlıklı birey kontrol olarak alındı. Her iki grubun sabah açlık ve hastalarda sıvı çekimi yapılmadan uygulanan HD tedavisinden 4 saat sonra açlık kan örnekleri alınarak incelendi ve vücut kitle indeksi (7KI) kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastalardaki VKİ, bazal hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), serum üre, kreatinin, total protein, albumin ($p < 0,000$), total kolesterol ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan düşük, C-Peptit ($p < 0,000$), insülin ($p < 0,001$) ve serum leptin değeri ($11,5 \pm 16$ ve $6,3 \pm 2$ ng/ml) anlamsız derecede yüksek bulundu. Bulgularımız, diyaliz sonundaki (Hb, Hct değerinde değişme olmadan) leptindeki belirgin düşmenin ($7,6 \pm 12$ $p < 0,000$), low-flux diyalizörün leptine geçirgenliğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Hemodiyaliz, serum leptin, low-flux diyalizör

GİRİŞ

Leptin, beslenme ve enerji tüketiminde önemli rol alan 16 KD ağırlığındaki obezite gen ürünü olan adipozit proteindir (1,2). Diyaliz tedavisi gören ve görmeyen son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda serum leptinin yüksekliği bildirilmiştir (3-8). Leptin düzeyinin artışına, leptinin renal klirensinin azalması, hiperinsülinemi ve infeksiyonların neden olabileceği ileri sürülmektedir. SDBY'de sıklıkla rastlanan ve hastalığın seyrini önemli ölçüde etkileyen protein-enerji malnütriyonuna leptin düzeyindeki artışın katkıda bulunduğu bildirilmektedir (9). Bu nedenle de HD

SUMMARY

This study performed on 27 stable Hemodialysis (HD) patients with mean age $41,9 \pm 75$ years to investigate effect of the low-flux dialyser on serum leptin during HD. And 27 healthy subjects with mean age $42,7$ 11 years were included as a control. In both groups, fasting blood samples and in patient group at the end of 4 hours HD, fasting blood samples were drawn-out to investigation biochemically. When compared to the controls, body mass index (BMI), haemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct), in serum urea, creatinine, total protein, albumin ($p < 0.000$), total cholesterol ($p < 0.001$) were lower, C-peptide ($p < 0.000$), insulin ($p < 0.001$) were higher and basal mean leptin value was higher (11.5 16 ng/ml) but not significant then the control's (6.3 2 ng/ml) in HD group. Serum Leptin was significantly decreased (7.6 12 ng/ml) at the end of 4 hours HD ($p < 0.000$). Controversially to previous studies, we observed that low-flux dialyser decreased the serum leptin during HD session.

Key words: Heamodialysis, serum leptin, low-flux dialyser

tedavisinin serum leptinine etkisi önem kazanmaktadır. Daha önceki çalışmalarda, high-flux diyalizör membranların serum leptinini azaldığı, low-flux selülozik membranlarla değişmediği bildirilmiştir (6,10). Ancak bu çalışmalarda diyaliz tedavisi süresince sıvı çekildiği, ultrafiltrasyon sonucu diyaliz sonunda hemokonsantrasyon oluştuğu gözlenmektedir. Bu nedenle çalışmamızda ultrafiltrasyon yapılmadan, low-flux selülozik membran kullanılarak uygulanan HD tedavisi ile serum leptin düzeyindeki değişikliği araştırmayı ayrıca HD tedavisindeki hastalarımızla sağlıklı kişilerin serum leptin değerlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Düzenli HD tedavisi gören, tedavi süresi 6-137 ay (ort. diyaliz süreleri 33.32 ± 32.72 ay), yaşları 19 - 67 yıl arasında değişen (yaş ort. 41.95 ± 13.42 yıl), 17 erkek (E), 10 kadın (K) toplam 27 hasta (VKİ ort. 22.27 ± 2.69 kg/m²) çalışmaya alındı. Hastaların 9'u kronik glomerulonefrit, 4'ü reflü nefropati, 11'i kronik piyelonefrit ve 3'ü nedeni ayırt edilemeyen SDYB'li idi. Diyabet mellitus, malignite, amiloidozis ve kollajenoza bağlı SDBY'liler ile enfeksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı. Yaşlan 23- 65 yıl arasında değişen (yaş ort. 42.71 ± 11.35 yıl) 15 E, 12 K (VKİ ort. 25.74 ± 2.55 kg/m²) toplam 27 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Hastalara demir (175 mg Fe içeren Vi-fer kap 1+2/gün), B vitamini (Bemiks draje 1/gün), kalsiyum asetat (250 mg Ca⁺⁺ içeren Phos-ex tab 3x1/gün), vitamin B12 (Dodex amp 1/ay) ve inaktif D vitamini (One-alpha tab, 0.25 - 1 µg / gün) uygulanmakta idi. Beş hasta 50-70 Ü/kg/haftada iki kez S.C. Eritropoietin tedavisi altındaydı. HD tedavisi, bikarbonat diyalizat ve Hemophan Fiber Dialyzer (Ahvali, GFS Plus 11, Gambro, 1999) kullanılarak 240-250 ml/dk kan akım hızı ve 500 ml/dk diyalizat akım hızında B.Braun Secura makinelerle haftada Uç kez 4.5 saat (total 13.5 saat) uygulanmakta idi. Heparin, 2500 U diyaliz başlangıcında bolus şeklinde, 7500 U diyaliz süresince infüzyonla verilmekte idi. Bu çalışma için beş saat olarak düzenlenen HD tedavisinin ilk dört saatinde hemokonsantrasyon oluşturmamak için ultrafiltrasyon yapılmadı ve sıvı çekimi beşinci saate bırakıldı. Her iki gruptan 12 saatlik açlığı izleyen sabah kan örnekleri alındıktan sonra hastalar diyaliz tedavisine alındı ve ilk dört saat süresince oral beslenme ve sıvı alımına izin verilmeden 4 saatin sonunda açlık kan örnekleri tekrarlanarak serum leptini ve diyalize bağlı hemokonsantrasyonu araştırmak için Hb ve Hct ölçümleri tekrarlandı. HD öncesi ve diyalizin 4. saati sonunda kan örnekleri alınarak 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı, -20oC'de saklandı. Leptin değerleri IRMA (DSL - 23100 Human Leptin IRMA) yöntemi ile ölçüldü. İntraassay coefficient varyasyon % 4.9, interassay coefficient varyasyon % 6.6 ve duyarlılığı 0.10 ng/ml dir. Grupların VKİ değeri vücut ağırlıklarının metre cinsinden boy uzunluklarının karesine bölünmesi ile hesaplandı.Kontrol grubu ve hasta grubun bazal serumunda üre, kreatinin, Total Kolesterol(TK), Trigliserit(TG), Total protein (T.prot), albümin(Alb), insülin,C-peptid ile diyaliz öncesi, sonrası Hb, hct değerleri incelenerek HD'ye bağlı hemokonsantrasyon araştırıldı.

Hasta ve kontrol grubu verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, her iki grubun kendi verileri arasındaki ilişkilerin

araştırılmasında Spearman korelasyon testi ve HD grubunun leptin, hemoglobin ve hematokrit değişimleri için Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapmaları ile birlikte verildi. P < 0.05 değer anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan, yaş ve cins farkı olmayan her iki grubun değerleri **Tablo-1'de** verilmiştir. Hasta grubundaki VKİ, TK, T.prot, Alb, Hb ve Hct değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunurken, üre, kreatinin, İnsülin ve C-peptid değerleri yüksek bulundu. Hastalardaki ort. serum leptin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olmasına karşın, standart sapma değerindeki yükseklik nedeni ile her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubundaki veriler arası ilişki incelemesinde; leptin ile VKİ ve TG değerleri arasında ilişki saptandı (r: 0.53, P < 0.01; r: 0.57, P < 0.01). Kontrol grubunda ilişki gözlenmedi. Low-flux diyalizörle yapılan bir seanslık HD tedavi sonunda leptin değerlerinde başlangıca göre belirgin azalma gözlenirken Hb ve Hct değerlerinde hemokonsantrasyona uyan değişiklik saptanmadı (**Tablo-2**).

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda protein-enerji malnütrisiyonu sıklıkla rastlanan ve hastalığın seyrini olumsuz etkileyen bir faktördür. Diyetle protein kısıtlanmasının yanı sıra hastalardaki iştahsızlığın yol açtığı yetersiz beslenme malnütriyondan sorumludur (11,12).Mekanizması açık olmayan iştah azalmasından bu hastalardaki artmış leptin sorumlu tutulmaktadır (9). Beslenmeyi ve enerji tüketimini düzenleyen leptinin, diyalize ve non-diyalize SDBY'li olgularda vücut yağ kitlesinde artış olmaksızın yükseldiği saptanmıştır (3, 4, 13). SDBY hastalarındaki serum leptin artışından renal leptin klirensinin azalması, Hiperinsülinemi ve enfeksiyon gibi farklı etmenler sorumludur. (3,12,14-17). Diyaliz tedavisi ile üremideki bir çok semptom ve klinik bozukluğun düzelmesinin yanı sıra iştahsızlık da azalmaktadır. Bu nedenle iştah azalmasından sorumlu tutulan artmış serum leptin değerlerinin diyaliz ile değişimi ve kullanılan diyalizörlerin etkilerinin araştırılması ilgi çekmektedir. Bu durumu inceleyen az sayıdaki çalışmalarda, high-flux diyalizör ile tedavi gören hastalarda serum leptin düzeyinin low-flux diyalizör kullanılanlara göre belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (6). Keza high-flux diyalizör ile yapılan tedavi seansında diyaliz başlangıcındaki serum leptin değerinin diyaliz sonunda azaldığı, low-

Tablo 1: Hemodiyaliz ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları

| Değişkenler | HD G. (n=27) | Kontrol G. (n=27) | P |
|--------------------------|--------------|-------------------|---------|
| Yaş (yıl) | 41.95±13.42 | 42.7U11.35 | >0.05 |
| VKİ (kg/m ²) | 21.28±2.68 | 25.74±2.55 | < 0.000 |
| Üre (mg/dl) | 157.37±35.24 | 27.92±9.63 | < 0.000 |
| Kreatinin (mg/dl) | 8.71±2.16 | 0.82±0.12 | < 0.000 |
| Kolesterol (mg/dl) | 168.92±86.31 | 205.55±49.31 | < 0.001 |
| Trigliserid (mg/dl) | 120.88±55.89 | 154.44±86.04 | >0.05 |
| T.Protein (mg/dl) | 6.24±0.19 | 7.23±0.53 | < 0.000 |
| Albumin (mg/dl) | 3.44±0.13 | 4.58±0.42 | < 0.000 |
| Hemoglobin (g/dl) | 9.70±2.41 | 13.30i1.74 | < 0.000 |
| Hematokrit (%) | 28.96±7.61 | 40.68±5.19 | < 0.000 |
| C-Peptid (ng/ml) | 9.39±7.74 | 2.10±0.66 | < 0.000 |
| İnsülin mIU/ml) | 34.44±29.02 | 18.95±8.06 | < 0.001 |
| Leptin (ng/ml) | 11.45±16.12 | 6.32i 1.96 | >0.05 |

Tablo 2: HD öncesi -sonrası serum leptin, hematokrit ve hemoglobin değişiklikleri

| Değişkenler | HD Öncesi (n=27) | HD Sonrası (n=27) | P |
|-------------------|------------------|-------------------|---------|
| Leptin (ng/ml) | 11.45i16.12 | 7.59Ü 1.69 | < 0.000 |
| Hematokrit (%) | 28.96i7.61 | 28.59i7.91 | >0.05 |
| Hemoglobin (g/dl) | 9.70i2.41 | 9.62i2.30 | >0.05 |

flux diyalizör ile etkilenmediği bildirilmiştir (10,18). Polisulfon membran diyalizörleri ile yapılan hemodiyaliz tedavisinin serum leptin konsantrasyonunu diyaliz başlangıcına göre azalttığı, buna karşı selüloz membranların etkisinin olmadığı saptanmıştır (6,10,18). Ancak bu çalışmalarda diyaliz sırasında hastalardaki sıvı birikimine göre değişen oranlarda ultrafiltrasyon uygulandığı, hemokonsantrasyonun leptin değerleri üzerine etkisinin Htc değerlerine göre düzeltildiği gözlenmektedir. Hastalardaki kan volümü ve dört saatlik diyaliz süresince damar yatağına doku sıvısının kayma oranının değişkenliği, sıvı çekimi yapılan diyaliz tedavilerinde konsantrasyon değişikliklerin sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bizim çalışmamızda da ilk çalışmalardaki gibi dört saatlik HD uygulama öncesi ve sonrası leptin düzeyleri ölçülmüş, daha önceki bildirimlerden farklı şekilde diyaliz sonrası leptin değerlerinde yaklaşık % 55 oranında düşme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki leptin değerlerindeki düşme diyalizata geçiş ile ilgilidir (18). Zira diyaliz seansı sırasında hastalara sıvı çekimi yapılmadığından, ayrıca diyaliz öncesi ve sonrası Hb ve

Htc değerlerinde değişiklik gözlenmediğinden, hemokonsantrasyon ve hemodülsiyon oluşmadığından, leptin değerlerindeki düşüş diyalizörden geçişe bağlıdır. Önceki çalışmalarda low-flux diyalizörlerle yapılan diyaliz seansı sonunda serum leptininin düşmemesinin sıvı çekimine bağlı hemokonsantrasyondan kaynaklandığı görüşüdeyiz. Karşılaştırmalı inceleme yapmadığımızdan kullandığımız diyalizörün in vitro klirens değerlerinin yüksekçe olmasının serum leptin değişiminde etkili olup olmadığı değerlendirilememektedir.

Nishikawa ve ark. (19) bulgularına benzer şekilde hastalarımızdaki ortalama leptin düzeyinin sağlıklı gruptan yaklaşık iki kat yüksek olduğu halde bu farkın anlamlı olmamasın hastal serum leptin değerlerinin dağılım aralığının genişliğinden kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Kontrol grubuna göre hastalarımızdaki belirgin VKİ düşüklüğüne karşın, serum leptin düzeyindeki yükseklikde bu düşüncüyü desteklemektedir. HD hastalarında serum leptini ile VKİ, TK, TG ve insülin arasında korelasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (11). Çalışmamızda da serum leptin

düzeyleri ile VKİ ve TG değerleri ile ilişkili bulunurken, insülin ve C-peptid değerleri ile korelasyon saptanamadı.

Sonuç olarak, çalışmaya aldığımız ve düzenli HD tedavisi gören hastalarımızda toksik metabolit birikimine eşlik eden belirgin anemi, VKİ, T.prot, Alb ve TK değerindeki kontrol grubuna göre azalma malnütrisyon bulguları olarak değerlendirildi ve iştahsızlığı arttıran serum leptin değerindeki yüksekliğin hastalarımızdaki beslenme bozukluğunda etkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda, daha önceki çalışmalardan farklı şekilde low-flux sellülozik membranla uygulanan HD tedavisinde serum leptin düzeyinde anlamlı derecede azalma gözledik. Bu farkın daha önceki çalışmalardaki sıvı çekiminin yol açtığı hemokonsantrasyondan kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
2. Bray GA, York DA. Clinical review 90. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-2776.
3. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1321-1325.
4. 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.
5. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, et al. Plasma leptin level and its relationship, with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 655-661.
6. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Merabet E, Audrian J, Landt M. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1031-1035
7. 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 Nephrol* 1997; 8: 1423-1430
8. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-850.
9. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1103-1112.
10. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC, Pribasnig A, Balcke P. Inappropriately high plasma leptin levels in obese haemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Sci* 1998;94:431-435.
11. Owen WF Jr, Lew NL, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006.
12. İzkizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-357.
13. Sharma K, Considine RV. The ob protein (leptin) and kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 1483-1487.
14. Sharma K, Considine RV, Michael B, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-1985.
15. Doğukan A, Utaş C. Kronik böbrek yetersizliği ve leptin. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998;3:129-131.
16. Widjaja A, Stratton İM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-657.
17. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 1267-1275.
18. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40.
19. Nishikawa M, Takagi T, Yoshikawa N, et al. Measurement of serum leptin in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999;51:296-303.