

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ, İNSÜLİN REZİSTANSI VE
ANTROPOMETRİK PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

(Nefroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

24

Uzm. Dr. Seyit Mehmet KAYACAN

103619

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İstanbul-2001

Tezimin hazırlanmasındaki yakın ilgilerinden ve bilimsel desteklerinden dolayı birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Sn. Prof. Dr. Ergin ARK'a, Sn. Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVER'e, tez danışmanım Sn. Doç. Dr. S. Tefvik ECDER'e, Sn. Doç. Dr. Alaattin YILDIZ'a, Sn. Doç. Dr. Aydın TÜRKMEN'e, Sn. Uzm. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, Sn. Uzm. Dr. Sevgi ŞAHİN'e, laboratuvar aşamasındaki değerli yardımlarından dolayı Sn. Uzm. Kim. Ayla ARGUN'a ve Pfizer İlaçları A.Ş.'ye ve Nefroloji Bilim Dalı'nın saygıdeğer diğer tüm öğretim üyeleri ve yardımcılarına saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2-14
MATERYAL VE METOD	15-17
BULGULAR	18-39
TARTIŞMA	40-45
SONUÇLAR	46-48
ÖZET	49-50
KAYNAKLAR	51-61

GİRİŞ

Kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) iştahsızlık ve protein-enerji malnutrisyonu sık rastlanan (yaklaşık hastaların %40-50'sinde) bir problemidir (1-5). Morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (6, 7). Üremik hastalarda malnutrisyon için birçok neden vardır. Protein ve enerji metabolizmasındaki bozukluklar, hormonal dengesizlik, kronik periton diyaliz hastalarında amino asitlerin ve proteinlerin diyaliz sıvısı ile kaybı, iştahsızlık, bulantı ve kusmaya bağlı besin alımının azalması bu nedenlerden bazılarıdır. Son yıllarda renal transplantasyon (tx) bu faktörlerin çoğunun ortadan kalktığı bir tedavi yöntemi olarak ön plana çıkmıştır. Renal transplantasyon sonrası hastaların beslenme alışkanlığında ve antropometrik ölçümlerinde belirgin olarak iyileşme görülmüştür (4).

Bu çalışmada renal transplantasyonun iştah, besin alımı ve bunlara bağlı olarak antropometrik parametreler üzerindeki etkisi; bu etkide serum leptin ve insülin düzeylerindeki değişikliklerin rolü araştırılmıştır. Ayrıca, transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde serum leptin düzeyi ile insülin rezistansı arasındaki olası bir ilişkinin varlığı da irdelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Leptin, reseptörleri ve fonksiyonları:

Leptin, ilk kez 1994 yılında Friedman ve ark. tarafından obez farelerden klonlanarak keşfedilmiştir (8). Yunanca *leptos* (ince, zayıf) sözcüğünden türetilmiştir. Başlıca beyaz yağ hücrelerinde adipoz-spesifik ob geni tarafından sentezlenerek sekrete edilen bir proteindir. 16 kDa ağırlığındadır. Daha az olarak insan plasentası, mide ve meme dokusu epitel hücrelerinden de salgılanır (9). Yarı ömrü 25 dakika olup obezlerde yarı ömrü değişmez. Menstruel siklusun foliküler fazında düşük iken ovulasyonda pik yapar ve luteal faz boyunca yüksek seyrederek. Menstruasyonun başlamasıyla birden plazma düzeyi düşer. Dolaşımda total ve serbest olarak bulunur.

Diurnal bir ritimde salgılanır. Sabah en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01-04 arasında pik yapar. Bu durum muhtemelen gün içerisindeki kümülatif hiperinsülinemi ile açıklanabilir. Akşamları olan iştah azalmasında bunun önemli bir rolü vardır. ACTH ve kortizol ile negatif bir korelasyon halindedir (10). Gece ise LH

pulsasyonlarıyla senkronize salınır (11). Sempatik aktivasyon ile salınımı azalır. Leptin sekresyonu pulsatil olup günde 30 kez salınabilir. Her pulsasyon 48 dakika sürer.

Hipotalamus yoluyla besin alımı ve enerji tüketimini düzenler (12-15). Reseptörlerinin yaygın dağılımı nedeniyle diğer dokuları da etkileyebilir (16).

Leptin reseptörleri (Ob-R) "class I" sitokin reseptör ailesindendir (17). İlk kez 1995'de tanımlanmıştır (18). Altı izoformu tanımlanmıştır (17, 19). İki major izoformu vardır: Ob-Ra (kısa form) ve Ob-Rb (uzun form). Ob-Ra reseptörü bütün dokularda bulunur. İşlevi tam olarak bilinmez, ancak leptinin kan-beyin bariyerindeki transportunda rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü beyindeki mikrodamarlarda gösterilmiştir. Ob-Rb reseptörü ise başlıca hipotalamusta bulunur ve leptin esas etkisini bunlar aracılığıyla yapar.

Son zamanlarda leptin ve nöropeptid-Y (NPY)'nin iştahın ve enerji dengesinin düzenlenmesinde görevli iki önemli hormon oldukları kabul edilmektedir. Leptin, enerji dengesini düzenleyen önemli bir proteindir. Kalori alımının artışı ile birlikte kalori tüketiminin azalması adiposit miktarının çoğalmasına yol açar. Bu durum henüz tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile leptin sentez ve salınımını artırmak için adipositleri uyarır. Dolaşıma giren leptin "leptin-binding" proteinler aracılığıyla taşınır. Koroid pleksusta yerleşik reseptörleri (Ob-Ra) yoluyla serebrospinal sıvı içine geçer. Hipotalamus içinde reseptörlerine bağlanan leptin, aktive veya deaktive genler yoluyla Jak/STAT uyarı kaskadını aktive ederek STAT ve MAP kinaz aktivasyonunu sağlar. Leptinin hipotalamustaki major etkisi en potent iştah stimulanı olan

NPY'nin yapımını ve salınımını azaltmaktır (20). Ayrıca anoreksiyan nöropeptidlerin (α -MSH, CRH ve CART vb.) ekspresyonunu artırıcı özelliği de vardır. Sonuç olarak leptin iştahın azalmasına ve enerji tüketiminin artışına yol açar ve kilo kaybı gelişir (21, 22).

Leptin, besin alımı/enerji tüketimi dengesi üzerine olduğu kadar ilginç olarak bazı fizyolojik mekanizmalara da etkilidir. Örneğin böbreklerde natriürez ve diürezi artırması, karaciğerde insülinin fonksiyonunu engellemesi, pankreastan insülin sekresyonunu inhibe etmesi, kemik iliğinde hematopoez üzerine olumlu etkisi ve eritropoetin (rHuEPO) ile sinerjizm göstermesi, makrofaj fonksiyonu üzerine olumlu etkisi, kemik gelişimini ve damarlarda anjiyogenezi uyarması, ovariyen fonksiyonlar üzerine etkisi bunlardan başlıcalarıdır (5).

Dolaşımdaki leptin düzeyi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (Tablo-1). Genel olarak, serumdaki leptin konsantrasyonları, her ne kadar cinsiyet gibi faktörlerden etkilenecek şekilde modifiye edilse de adipoz dokunun miktarı ile orantılıdır (23, 24). Son zamanlardaki çalışmalar da göstermiştir ki, kronik böbrek yetersizliği olsun (25) ya da olmasın (26-28), serum leptin konsantrasyonu vücut kitle indeksi ve vücuttaki adipoz doku kitlesi ile yakından ilişkilidir. Obezlerde çok yüksek leptin konsantrasyonları bilinen bir olgudur (26, 27). Ancak obezlerde leptin rezistansı vardır. Bunun muhtemelen kan-beyin bariyerindeki leptin penetrasyonunun yetersizliğine bağlı olduğu düşünülür (29-31). Ayrıca leptine ait ob reseptörünün uyarılma "pathway"indeki yanıtın azalması da bir diğer faktördür (29).

Zayıflarda dolaşımdaki leptinin çoğu proteine bağlı iken, obezlerde serbest formu daha fazladır.

Tablo-1. Leptin sekresyonu üzerine etkili fizyolojik faktörler

<u>Artıranlar</u>	<u>Azaltanlar</u>
Obezite	Açlık
Bayanlar	Egzersiz
İnsülin	Menopoz
Sitokinler (IL-1 α , TNF- α)	Androjenler
Kortikosteroidler	
Püberte	

Böbrek fonksiyonları normal olsun ya da olmasın bayanlarda erkeklere göre serum leptin düzeyinin daha yüksek olduğu da bilinen bir olgudur. Bu durum bayanlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Erkeklerde testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesi de bir başka faktördür. Normal şartlarda, leptin mRNA konsantrasyonları ratlarda vücut yağ miktarı ile koreledir (12). Kilo kaybı leptinde azalma ile sonuçlanırken kilo alımı dolaşımdaki leptini anlamlı olarak artırır (24, 32-34). Ayrıca, leptin düzeyi enerji alımındaki aşırılıklardan da etkilenir. Serum leptin düzeyi kısa süreli bir açlıkta dramatik olarak azalırken, aşırı besin alımı sonrası %40'a kadar varan düzeylerde bir artışa da yol açabilir (33, 35). Rodentlerde de insandaki gibi açlıkta ve aşırı besin alımında dolaşımdaki leptin üzerinde benzer değişiklikler olur (34, 36). Ancak, rodentler ve insanlarda normal besin alımına olan leptin yanıtı farklıdır. İnsanlarda normal besin alımı sonrası

leptin düzeyleri akut olarak değişmezken (24, 36), rodentlerde hızla artış gösterir (37).

Leptin sentezi çeşitli hormonlar ve farmakolojik ajanlar tarafından da etkilenir. İnsülin ve deksametazon leptin yapımını uyarır. Oysa, β -adrenerjik agonistler ve testosteron leptin yapımını inhibe eder. Deksametazon 48 saat içinde serum leptin düzeyini yaklaşık %100 artırır. Bununla birlikte insülinin leptin yapımı üzerine uzun süreli etkisi in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (38). İnsülin, leptin sentezini m-RNA düzeyinde direkt olarak uyarır. Uzun süreli hiperinsülineminin leptin düzeylerini yaklaşık %40 artırdığı bilinmektedir. Bunun da adipositler üzerine olan insülinin trofik etkisine bağlı olduğu düşünülür (5). Yüksek leptin konsantrasyonları hiperinsülinemi veya bozulmuş insülin sensitivitesinden kısmen de olsa etkilenebilir (39). Açlık plazma leptin ve insülin düzeyleri arasındaki bilinen anlamlı ilişki vücut yağ kitlesinden bağımsızdır (40).

Hiperleptinemiye kronik böbrek yetersizliği, Cushing hastalığı, hipertansiyon, preeklampsi, akut sepsis, hepatik hastalıklar ve büyüme hormonu yetersizliği gibi patolojik durumlarda da rastlanabilir.

Öte yandan özellikle obezlerde leptin, hepatositlerdeki insülinin etkisinin uyarımını azaltıcı etki göstererek insülin aktivitesini modüle eder (41). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi kronik böbrek yetersizliğinin çok iyi bilinen bir özelliğidir (42, 43). Stenvinkel ve ark., KBY hastalarında yüksek serum leptin konsantrasyonlarının insülin rezistansı ve hiperinsülinemiye neden olduğunu göstermiştir (44). Bir başka çalışmada da hemodiyaliz (HD) ve sürekli

ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hastalarda serum leptin ve insülin düzeylerinin arasında bir korelasyonun olduğu bildirilmiştir (45). Ayrıca, leptin reseptörleri pankreasta da bulunur. Leptin doza bağlı olarak insülin sekresyonunu inhibe eder. Leptinin kültür hücrelerinde ve rat adacıklarında insülin m-RNA ekspresyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum, hiperleptineminin üremik glukoz intoleransındaki başlıca faktörlerden biri olduğunu düşündürür (5).

Gerek overektomili kadınlarda, gerekse premenopozal kadınlara göre postmenopozal kadınlarda serum leptin düzeyinin düşük olması, ovariyen steroid hormonlarının da leptin m-RNA üzerinde önemli bir modulator olduklarını akla getirir.

Plazma leptin düzeyini etkileyen önemli faktörlerden biri de böbrek fonksiyonunun derecesidir. Böbrek yetersizliğinde gerek atılımının azalması ve gerekse insülin rezistansına bağlı hiperinsülineminin yol açtığı ob gen ekspresyonu sonucu yapımının artışı bu hastalardaki hiperleptineminin nedenleri olarak kabul edilebilir (46). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalardaki olağan hiperkortizolemi de benzer yolla plazma leptin düzeyini artırır (47). Ayrıca kısa süreli insülin uygulanması ile değil, ama uzun süreli (72 saat) infüzyon ile leptin sekresyonunun da arttığı gösterilmiştir (38, 48, 49). Bu da insülinin adipositler üzerindeki trofik etkisi ile de leptin yapımını artırdığını düşündürür. Stenvinkel ve ark., KBY'de plazma insülin düzeyi yüksek olduğunda serum leptin düzeyinin de arttığını, ancak düşük olduğunda bu artışın olmadığını

bildirmişlerdir. Yani KBY hastalarında insülin rezistansı ve hiperinsülinemi yüksek serum leptin düzeylerinin önemli bir nedenini oluşturur. Buna karşın plazma insülin düzeyi artışı dursa bile vücut yağ kitlesi arttıkça serum leptin düzeyi de artmaya devam eder. Bu da zamanla pankreastan insülin salınımının inhibisyonuna ve glukoz intoleransına yol açabilir.

Emilsson ve ark., yukarıda anlatılan insülinin leptin üzerine uyarıcı etkisine karşın leptinin de pankreastaki fonksiyonel reseptörleri aracılığıyla insülin salınımı için gerekli olan glukoz stimülasyonunu azaltıcı etki gösterdiğini bildirmişlerdir (50). Benzer olarak *Alvestrand ve ark.*, KBY'deki glukoz intoleransının oluşumunda neden olarak glukozla olan insülin cevabının bozulmasının üzerinde durmuşlardır (51). Hiperleptineminin KBY'de pankreatik β -hücre fonksiyonunu inhibe edici bu etkisinin yanı sıra, *Cohen ve ark.* da leptinin hepatositler üzerine olan insülinin uyarıcı etkisini azalttığını göstererek periferik insülin rezistansının varlığına dikkat çekmişlerdir (41). *Segal ve ark.* da, normal renal fonksiyonlu kişilerde vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak yüksek leptin düzeyinin insülin rezistansına neden olduğunu bildirmişlerdir (48). Bu bilgilerin ışığı altında KBY'de sıklıkla rastlanan hiperleptineminin üremik hastalardaki bilinen insülin rezistansı ve glukoz intoleransının nedenlerinden birisi olduğu söylenebilir. Yani KBY hastalarında serum leptin ve plazma insülin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır. *Kokot ve ark.* da leptin ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile insülin ve VKİ arasında bir korelasyonun olduğunu

bildirmişlerdir (52). Leptin insüline "kontr-regüler" bir hormon olarak kabul edilebilir (53).

HOMA (Homeostasis Model Assessment):

Kan glukoz konsantrasyonu ile insülin sekresyonu ve dolayısıyla insülin düzeyleri arasında ilişki mevcuttur. Açlık glisemi düzeyi, plazma insülin düzeyi ve insülin rezistansı arası ilişki matematiksel olarak formüle edilmiş ve bu şekilde açlık kan glukozu ve insülin düzeyi ile insülin rezistansının hesaplanabilmesini sağlayan kompüterize programlar geliştirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada HOMA ile elde edilen insülin rezistansı sonuçları ile hiperglisemik ve öglisemik klemp tekniği ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmış ve aralarında kuvvetli korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda kullanım tekniği kolay bir yöntem olan HOMA testi, insülin rezistansı göstergesi olarak kullanılmıştır (54, 55). HOMA aşağıdaki formüle göre kompüterize program kullanılarak hesaplanmıştır (56).

$$R: A / (22.5 \times (2.71828^{-\ln B}))$$

R: İnsülin rezistansı, A: İnsülin, B: Glukoz,

Böbreklerden leptin klirensi:

İnsanlarda leptinin vücuttan uzaklaştırılması böbrekler yoluyla olur. Molekül ağırlığı 14-16 kDa olduğu için glomerulden kolayca filtre edilir. Çeşitli çalışmalarda böbrek yetersizliğinde, özellikle hemodiyaliz (25, 46, 57-59) ve peritoneal diyalizi (25, 46, 59, 60) ile tedavi edilen son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastaların plazmalarında leptin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. *Sharma ve Considine*'in yaptığı bir çalışmada dolaşımdaki leptinin klirensinde böbreklerin rolünü değerlendirmek için değişik derecelerdeki renal fonksiyonlu hastalarda elektif kardiyak kateterizasyon ile alınan aortik ve renal ven plazmalarındaki leptin düzeyleri ölçülmüştür. Normal renal fonksiyonlu kişilerde aortik plazmadakine (71 ± 1.4) göre renal ven plazmasındaki (7.02 ± 1.3) leptin düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğu görülmüştür ($p < 0.005$) (18). Aynı çalışmada böbrek yetersizliğinin derecesi arttıkça bu farkın anlamlılığının giderek azaldığı da gözlenmiştir.

Son dönem böbrek yetersizliğinde leptin birikimi:

Eğer leptin başlıca (%80) böbreklerden uzaklaştırılıyorsa, SDBY olan hastalarda leptin düzeylerinin yükselmesi beklenir (Tablo-2).

Tablo-2. Son dönem böbrek yetersizliğinde leptin düzeylerini etkileyebilen faktörler

- Glomerul filtrasyon hızının azalması
- Hiperinsülinemi
- Obezite
- Kronik inflamasyon (CRP, IL-1 α , TNF- α)
- Kortikosteroid tedavisi

Bu görüşü destekleyen birçok çalışma vardır. *Sharma* ve *Considine*'in yaptığı çalışmada 370 kronik hemodiyaliz hastasındaki pre-diyaliz plazma leptin düzeylerinin 331 sağlıklı kontrole göre dört kat daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla, 37.6 $\pm$ 10.6 ve 8.25 $\pm$ 7.25 ng/ml, $p < 0.01$) (57). Vücut kitle indeksine göre leptin düzeyleri düzeltilerek değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla, 1.30 $\pm$ 0.32 ve 0.29 $\pm$ 0.01, $p < 0.005$). Aynı sonuçlar 141 SDBY hastasındaki bir başka çalışmada da saptanmıştır (58). Bu çalışmada SDBY olan her iki cinsten hastalardaki ortalama plazma leptin değerleri (erkeklerde 26.8 $\pm$ 5.7 ve kadınlarda 38.3 $\pm$ 5.6 ng/ml, $p < 0.001$) sağlıklı kontrollere göre (erkeklerde 11.9 $\pm$ 3.1 ve kadınlarda 21.2 $\pm$ 3.0 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında da leptin düzeylerinin yüksek olduğuna dair çalışmalar vardır (59). Hemodiyaliz ile leptin klirensinin, dolaşımında serbest formda olsa da düşük molekül ağırlığı nedeniyle (16 kDa) düşük olduğu söylendiği gibi "high-flux" diyaliz membranları ile %30-40'ının uzaklaştırıldığı da bildirilmiştir. Ama genel olarak PD hastalarında HD hastalarına göre leptin klirensi daha düşük

olup serum leptin düzeyi daha fazladır. Bununla birlikte PD hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde, leptinin düşük molekül ağırlığına rağmen peritoneal klirensinin beklenenden fazla olması da bir başka gerçektir. Bu durum muhtemelen intraperitoneal leptin yapımı ile açıklanabilir. Bu görüşü destekleyen bir başka nokta da diyabetik PD hastalarındaki leptinin peritoneal klirensinin belirgin olarak fazla olmasıdır. Çünkü bu hastalarda intraperitoneal insülin uygulaması sonucu peritondaki leptin yapımı uyarılmaktadır (5). Hemodiyaliz öncesi ve sonrası leptin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir düşmenin olduğu da gözlenmiştir (57). Buradan da anlaşılmaktadır ki, HD hastalarında dolaşımdaki leptin, diyalizabl olduğu için proteine bağlı değil başlıca serbest formdadır (57, 59). İntakt leptin ile aynı moleküler ağırlıktadır (58). Bu nedenle SDBY hastalarında hiperleptinemi olmasına karşın leptin bağlayıcı protein ve leptin yıkım ürünlerinde bir yükselme görülmez. Ayrıca kreatinin, β 2-mikroglobulin ve proteinin diyaliz yoluyla klirensi erkek ve kadın SAPD hastalarında benzer olmasına karşın, diyalizattaki leptin klirensi erkek SAPD hastalarında kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu durum, erkeklerdeki omental yağ birikiminin ve dolayısıyla lokal olarak leptin yapımının daha fazla olması ile açıklanmıştır (61). Kagan ve ark., SAPD'de 24 saatlik peritoneal leptin kaybının tahmini tüm vücut leptin yapım hızının %3.9'u, 24 saatlik peritoneal leptin klirensinin ise plazmadan olan klirensin %0.7'si kadar olduğunu bildirmişlerdir (45).

Böbrek transplantasyonunun leptin metabolizması üzerine etkisi:

Diyalize giren hastalardaki hiperleptineminin transplantasyon sonrası gerilediğine dair birçok çalışma vardır. Buna bağlı olarak NPY'nin ve vücut kitle indeksinin arttığı bildirilmiştir (52, 62-64). Serum leptin düzeyindeki azalma genellikle posttransplant 1. haftada gelişir. Nitekim Landt ve ark. posttx 6., Kokot ve ark. 2.-4. günde serum leptin düzeyinde azalma olduğunu göstermişlerdir (63, 64). Landt ve ark.'a göre plazma insülin düzeyi ise posttx ilk haftada artmaktadır (64). Ayrıca bu son çalışmada posttx ilk haftada plazma insülin düzeyi artışına ve glukokortikoid tedavisine rağmen serum leptin düzeyinde azalma olmasına da dikkat çekilmiştir.

Leptin'in böbrek üzerine etkileri:

Leptin bağlanma yerlerinin ve reseptörlerinin böbrekteki fonksiyonel rolü bilinmez. Ancak bu konuda bazı çalışmalar da yapılmıştır. Örneğin normal ratlara beş gün intravenöz leptin uygulanmış ve idrar volumünün normalin iki katına çıktığı görülmüş (65). Bunun böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızının artmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmüş. Renal arter içine leptinin direkt olarak uygulanması natriürezisi uyarır. Ama kaliürez üzerine bir etki yapmaz. Bu da kollektör tubül düzeyinde direkt etki ettiğini düşündürür (66). Bununla birlikte kan basıncını etkilemediği

de bildirilmiştir. Öte yandan leptinin böbrekler üzerine bir başka etkisinin de böbrekteki sempatik sinir akımını belirgin olarak artırmasıdır (67). Buna bağlı olarak kan basıncı da artacağı için, kan basıncını normale getirmek amacıyla natriürezi artırdığı da düşünülebilir. Teorik olarak leptin reseptörleri sitokin reseptörleri gibi "class I" ailesine bağlı olduğu için böbrekteki inflamatuvar bozukluklarda da rol oynayabilir.

Leptinin anjiyogenez üzerine olumlu etkisi sonucu glomeruler endotel hücre proliferasyonuna da yol açtığı bildirilmiştir (68). Nitekim morbid obezitedeki fokal segmental glomeruloskleroz gelişiminde bunun da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Leptinin diyabetik nefropatide rol oynayabileceği de düşünülmüştür. Nitekim tip II diyabetes mellituslu hastalarda hiperleptinemi gözlenmiştir. Ancak bu durum insülin rezistansına bağlanmıştır. Buna bağlı hiperinsülineminin de leptinin gen ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (29, 38, 69). Artmış leptin reseptör aktivasyonunun "insulin-like" reseptör substratının fosforilasyonunu artırarak "IGF-I" gibi davrandığı ve bu yolla glomerular "remodelling" yaparak diyabetik nefropatiye yol açtığı sanılmaktadır (70). Wolfe ve ark. leptinin mezangiyal hücrelere etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (68).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon polikliniğinden takip edilen 35 (20 erkek, 15 bayan) renal transplantlı hasta alınmıştır (Tablo-3). Hastaların yaş ortalaması 29.34 ± 8.62 idi (17-51). Diyalize giriş süreleri ortalama 30.4 ± 20.8 aydı (3-86). Sadece bir hasta SAPD tedavisindeyken diğer hastalar hemodiyalize girmekteydiler. Akut veya kronik rejeksiyon geçiren hastalar çalışmaya alınmadı. İmmunosupresif tedavi için yirmi hastada siklosporin-A (C), azatiopurin (A) ve prednizolon (P); beş hastada C, mikofenolat mofetil (M) ve P; sekiz hastada Takrolimus (FK-506), A ve P; bir hastada Takrolimus (T) ve M; bir hastada ise T ve P içeren protokoller uygulandı. Siklosporin (10 mg/kg/gün, 2 dozda) ve takrolimus (0.15 mg/kg/gün, 2 dozda) operasyondan 48, azatiopurin (1-1.5 mg/kg/gün) ve mikofenolat mofetil (1.5-2 g/gün) ise 24 saat önceden verilmeye başlandı. Transplantasyondan 24 saat önce 1 g/gün (4 dozda) İV metilprednizolon başlandı ve perop 500 mg İV tekrarlandı. Transplantasyon sonrası ilk gün 120 mg/gün İV

metilprednizolon ile devam edildi. Sonraki günler yavaş yavaş azaltılarak yaklaşık posttx 3. ayın sonunda oral 10 mg/gün'a kadar inildi. İlk bir yıl bu dozda geçildi. Kontrol grubu ise böbrek fonksiyonu normal olan 35 (20 kadın, 15 erkek) sağlıklı bireyden oluştu. Yaş ortalaması 33.7 ± 10.1 idi.

Hastalardan transplantasyon öncesi ve transplantasyondan sonraki 1. hafta, 1. ay ve 6. aylarda sabah saat 08.00'da alınan kanlardan ayrılan serumlar -20°C 'de depolandı. Çalışmanın sonunda bu serumlarda ticari olarak elde edilebilir kitler (DSL Active Human Leptin IRMA Kit, Catalog No: DSL-53100, Diagnostic Systems Laboratories Inc, Texas, USA) kullanılarak immunoradyometrik metodla (IRMA) serum leptin, RIA yöntemiyle ise insülin ve insülin C-peptid düzeyleri ölçüldü (Tablo-4, 5, 6). Transplantasyon öncesi ve posttransplant 1. ve 6. aylardaki kan glukoz, kolesterol ve trigliserid düzeyleri kaydedildi. Ayrıca yukarıda verilen formülle pretx ve posttx 1. ve 6. aylardaki HOMA değerleri de hesaplandı.

Transplantasyon öncesi (Tablo-9, 10) ve posttx 1. (Tablo-11, 12) ve 6. aylarda (Tablo-13, 14) vücut antropometrik parametrelerinin ölçümleri (subskapular, suprailiak ve umbilikal deri kalınlıkları, biceps ve triseps kalınlığı, boyun, kol, el bileği, bel ve kalça çevreleri) yapıldı. Kol çevresi arteriyovenöz fistül bulunmayan koldan ölçüldü. Antropometrik ölçümler Lange Skinfold Caliper (Cambridge Maryland) ile yapıldı. Bu bulgulardan yararlanarak vücut yağ kitlesi (%), vücut kitle indeksi (kg/m^2) ve bel/kalça oranları hesaplandı. Vücut yağ kitlesi, hastanın cinsiyetine göre hazırlanmış olan tabloda triseps, biceps,

suprailiak ve subskapular deri kalınlıklarının aritmetik toplamının yaşına uyan yaş grubundaki karşılığı ile belirlendi.

İstatistiksel analizler SPSS for Win 10.0 istatistik paket program kullanılarak yapıldı. Numerik veriler ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Hasta gruplarının değişik periyodlarının karşılaştırmalarında eşlenmiş t-testi veya gereğinde Wilcoxon rank testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında eşlenmemiş t-testi, Mann Whitney-U testi kullanıldı. Numerik değişkenler arasındaki korelasyon Spearman's rho testi ile araştırıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama serum leptin düzeyi (ng/ml) transplantasyon öncesi 21.5 ± 3.5 idi. Transplantasyon sonrası 1. haftada 8.4 ± 1.5 , 1. ayda 12.8 ± 2.1 ve 6. ayda 14.4 ± 2.1 bulundu (Pretx-1. hafta, pretx-1. ay, pretx-6. ay, sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$) (Tablo-7). Kontrol grubunda ise ortalama serum leptin düzeyi 7.8 ± 4.7 ng/ml bulundu. Buna göre posttx 1. haftada ve 6. ayda bazale göre anlamlı bir fark varken (sırasıyla, $p = 0.002$, $p = 0.005$), 1. ve 6. aylarda fark anlamlı değildi (Tablo-8).

Ortalama plazma insülin düzeyi (mU/ml) transplantasyon öncesi 14.1 ± 2.1 iken, posttransplant 1. haftada 7.3 ± 1.2 , 1. ayda 9.6 ± 1.3 ve 6. ayda 10.7 ± 2.2 olarak ölçüldü (Pretx-1. hafta, pretx-1. ay, pretx-6. ay, sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$) (Tablo-7).

Ortalama plazma insülin C-peptid düzeyi (ng/ml) pretransplant dönemde 5.27 ± 0.69 idi. Transplantasyon sonrası 1. haftada 1.23 ± 0.24 , 1. ayda 1.99 ± 0.50 ve 6. ayda 2.06 ± 0.42 bulundu (Pretx-1. hafta, pretx-1. ay, pretx-6. ay, sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo-7).

Ortalama serum glukoz düzeyleri (mg/dl) transplantasyon öncesi 86 ± 14 (58-104), posttransplant 1. ayda 73 ± 13 (50-101), 6. ayda 87 ± 17 (68-167) idi (Tablo-16). Pretx-1. ay, pretx-6. ay, sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$ bulundu (Tablo-7).

Ortalama HOMA değerleri transplantasyon öncesi 3.05 ± 2.72 iken posttransplant 1. ayda 1.67 ± 1.25 , 6. ayda 2.32 ± 2.83 bulundu (Pretx-1. ay, pretx-6. ay, sırasıyla, $p = 0.003$, $p = 0.02$) (Tablo-7).

Ortalama serum kolesterol düzeyleri (mg/dl) pretransplant dönemde 175 ± 50 (106-373), transplantasyon sonrası 1. ayda 221 ± 49 (124-402), 6. ayda 207 ± 35 (140-283) idi (Tablo-17). Pretx-1.ay, pretx-6. ay, sırasıyla, $p < 0.01$, $p = 0.003$ bulundu (Tablo-7).

Ortalama serum trigliserid düzeyleri (mg/dl) transplantasyon öncesi 179 ± 37 (41-1389), posttransplant 1. ayda 203 ± 19 (71-553), 6. ayda 185 ± 14 (54-434) bulundu (Tablo-18). Pretx-1. ay ve pretx-6. ay arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo-7).

Vücut ağırlığı (kg) pretx 60 ± 16 , posttx 1. ayda 63 ± 15 , posttx 6. ayda 67 ± 16 ; vücut alanı (m^2) pretx 2.79 ± 0.32 , posttx 1. ayda 2.78 ± 0.32 , posttx 6. ayda 2.79 ± 0.32 bulundu. Antropometrik ölçümlerde ise ortalama olarak subskapular deri kalınlığı (cm) pretx 0.93 ± 0.48 , posttx 1. ayda 1.12 ± 0.52 , 6. ayda 1.38 ± 0.66 ; suprailiak deri kalınlığı (cm) pretx 1.17 ± 0.68 , posttx 1. ayda 1.37 ± 0.57 , 6. ayda 1.86 ± 0.92 ; umbilikal deri kalınlığı (cm) pretx 1.11 ± 0.57 , posttx 1. ayda 1.54 ± 0.72 , 6. ayda 2.02 ± 1.08 ; biceps kalınlığı (cm) pretx 0.50 ± 0.24 , posttx 1. ayda 0.53 ± 0.26 , 6. ayda 0.75 ± 0.38 ; triseps kalınlığı (cm) pretx 0.99 ± 0.52 , posttx 1. ayda

1.09 $\pm$ 0.53, 6. ayda 1.59 $\pm$ 0.82; boyun çevresi (cm) pretx 35 $\pm$ 4, posttx 1. ayda 36 $\pm$ 3, 6. ayda 35 $\pm$ 7; kol çevresi (cm) pretx 25 $\pm$ 4, posttx 1. ayda 25 $\pm$ 3, 6. ayda 24 $\pm$ 8; el bileği çevresi pretx 16 $\pm$ 2, posttx 1. ayda 17 $\pm$ 2, 6. ayda 15 $\pm$ 6; bel çevresi (cm) pretx 82 $\pm$ 13, posttx 1. ayda 84 $\pm$ 11, 6. ayda 88 $\pm$ 14 ve kalça çevresi (cm) pretx 94 $\pm$ 11, posttx 1. ayda 95 $\pm$ 9, 6. ayda 100 $\pm$ 11 bulundu (Tablo-15).

Ortalama vücut yağ kitlesi (%) pretx 18.5 $\pm$ 6.4, posttx 1. ayda 20.5 $\pm$ 6.6 ve 6. ayda 23.9 $\pm$ 7.7; ortalama vücut kitle indeksi pretx 21.5 $\pm$ 4.4, posttx 1. ayda 22.3 $\pm$ 4.0 ve 6. ayda 24.0 $\pm$ 4.5; ortalama bel/kalça oranı da pretx 0.87 $\pm$ 0.09, posttx 1. ayda 0.88 $\pm$ 0.07 ve 6. ayda 0.88 $\pm$ 0.07 olarak hesaplandı. Bazal-1. ay ve bazal-6. ay değerleri arasında vücut ağırlığı ile subskapular, suprailiak ve umbilikus deri kalınlıkları, biceps kalınlığı, bel ve kalça çevreleri, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık görüldü. Triseps kalınlığı bazale göre 1. ayda anlamlı olarak artarken, 6. ayda artış hızı azalmış olarak bulundu. Boyun, kol ve el bileği çevreleri ile bel/kalça oranında ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo-15).

Serum leptin düzeyleri gerek pretransplant (32.6 $\pm$ 24.5&11.9 $\pm$ 9.9, p=0.002) gerekse posttransplant 1. (18.8 $\pm$ 15.0&8.1 $\pm$ 6.3, p=0.007) ve 6. aylarda (18.6 $\pm$ 14.2&10.8 $\pm$ 9.3, p=0.05) kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-19).

Transplantasyon sonrası graft fonksiyonu tüm hastalarda normal seyretti.

Transplantasyon öncesi ve posttx 1. ve 6. aylarda leptin-insülin (r=0.39, p=0.02), leptin-HOMA (r=0.32,

$p=0.07$) ve leptin-vücut yağ kitlesi ($r=0.78$, $p<0.001$) arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Leptin-vücut kitle indeksi arasında da hafif bir korelasyon bulundu ($r=0.34$, $p=0.05$). Leptin-bel/kalça oranı arasında ise korelasyon saptanmadı (Tablo-20).

Tablo-3. Hastaların demografik özellikleri.

Sıra	Adı	Yaş	Cinsiyet	Diyaliz türü	Diyalizde kalış süresi (ay)
1	Z.Ö.	27	K	HD	23
2	O.B.	24	E	HD	10
3	S.B.	17	K	HD	22
4	S.K.	46	K	HD	3
5	M.C.	19	E	HD	32
6	İ.K.	17	E	HD	32
7	V.A.	45	E	HD	19
8	Ş.Ş.	36	E	HD	17
9	O.B.	51	E	HD	14
10	A.A.	23	E	HD	13
11	C.K.	36	E	HD	56
12	N.Ş.	18	K	HD	86
13	H.T.	34	K	HD	28
14	D.Ç.	28	E	HD	12
15	İ.İ.	30	E	HD	60
16	T.T.	24	E	HD	48
17	S.A.	31	E	HD	60
18	Ü.B.	25	K	HD	24
19	S.S.	34	K	HD	19
20	Ş.S.	29	K	HD	72
21	E.Ö.	24	E	HD	35
22	C.G.	36	E	HD	13
23	E.T.	42	K	HD	34
24	D.Ö.	21	K	HD	62
25	N.Y.	38	E	HD	11
26	Y.Ç.	30	E	HD	13
27	F.K.	27	K	HD	50
28	Ö.K.	32	K	SAPD	58
29	E.K.	19	K	HD	11
30	D.A.	17	K	HD	11
31	A.T.	34	E	HD	30
32	C.B.	34	E	HD	14
33	K.A.	30	K	HD	18
34	T.K.	24	E	HD	18
35	U.D.	25	E	HD	36

Tablo-4. Transplantasyon öncesi ve sonrası (posttx 1. hafta, 1. ve 6. aylarda) serum leptin düzeyleri (ng/ml)

Sıra	Adı	Pretx	1. hafta	1. ay	6. ay
1	Z.Ö.	6.6	4.1	23.7	24.8
2	O.B.	3.0	0.01	0.7	2.4
3	S.B.	74.1	10.6	34.7	29.9
4	S.K.	29.7	9.0	12.9	14.9
5	M.C.	7.1	1.5	6.0	4.4
6	İ.K.	4.7	0.8	4.4	9.0
7	V.A.	11.2	5.6	7.6	7.9
8	Ş.Ş.	3.2	1.0	1.8	5.4
9	O.B.	3.8	0.2	7.6	33.2
10	A.A.	17.6	5.2	11.4	28.1
11	C.K.	10.8	8.0	3.1	7.0
12	N.Ş.	54.7	19.2	19.4	12.4
13	H.T.	69.0	29.4	42.4	63.4
14	D.Ç.	38.4	16.2	25.0	28.4
15	İ.İ.	12.1	7.1	10.8	11.6
16	T.T.	0.3	0.1	0.3	<0.001
17	S.A.	26.5	13.9	18.5	14.3
18	Ü.B.	42.6	7.1	24.0	23.9
19	S.S.	65.2	38.7	54.6	20.8
20	Ş.S.	19.2	10.2	16.6	12.9
21	E.Ö.	12.2	2.0	2.5	2.5
22	C.G.	11.7	10.6	14.9	10.2
23	E.T.	23.8	9.9	12.1	15.3
24	D.Ö.	17.8	2.9	5.3	12.1
25	N.Y.	30.3	8.8	13.8	15.0
26	Y.Ç.	12.1	4.1	4.7	9.2
27	F.K.	5.4	3.0	8.7	4.7
28	Ö.K.	45.8	24.5	11.5	9.5
29	E.K.	25.7	13.4	11.2	12.4
30	D.A.	3.4	1.5	0.9	14.4
31	A.T.	9.4	2.7	4.2	2.6
32	C.B.	7.4	5.8	10.4	12.8
33	K.A.	5.4	4.1	4.3	7.1
34	T.K.	5.5	4.8	5.0	7.6
35	U.D.	<0.01	5.4	8.5	3.4

Tablo-5. Transplantasyon öncesi ve sonrası (posttx 1. hafta, 1. ve 6. aylarda) plazma insülin düzeyleri (mU/ml) .

Sıra	Adı	Pretx	1. hafta	1. ay	6. ay
1	Z.Ö.	17.1	5.8	23.7	7.6
2	O.B.	5.2	3.4	4.4	2.8
3	S.B.	33.9	5.9	20.2	7.8
4	S.K.	13.6	6.9	4.7	6.3
5	M.C.	5.1	0.7	25.5	5.7
6	İ.K.	17.2	7.3	21.3	27.0
7	V.A.	9.0	5.2	6.8	8.1
8	Ş.Ş.	9.4	0.5	0.5	0.1
9	O.B.	5.1	4.2	5.6	0.5
10	A.A.	3.1	2.5	2.6	4.4
11	C.K.	9.3	6.3	6.5	6.8
12	N.Ş.	18.6	5.8	6.3	6.0
13	H.T.	18.3	11.7	5.3	38.2
14	D.Ç.	60.3	12.3	10.2	12.6
15	İ.İ.	8.8	3.6	4.1	4.2
16	T.T.	15.0	8.2	9.7	8.0
17	S.A.	11.3	6.7	8.3	7.5
18	Ü.B.	5.3	1.7	6.2	48.2
19	S.S.	42.3	28.7	30.3	19.8
20	Ş.S.	14.0	3.7	4.0	54.7
21	E.Ö.	3.6	1.3	4.1	4.2
22	C.G.	26.6	20.3	16.6	6.3
23	E.T.	13.8	7.8	8.6	4.9
24	D.Ö.	0.8	0.6	1.7	0.4
25	N.Y.	11.0	5.8	6.9	13.6
26	Y.Ç.	34.4	31.0	16.8	23.3
27	F.K.	1.1	0.1	4.2	7.2
28	Ö.K.	8.4	4.0	12.1	4.6
29	E.K.	19.1	12.7	8.5	4.9
30	D.A.	1.1	1.4	13.2	3.8
31	A.T.	16.5	7.8	2.0	4.3
32	C.B.	6.9	5.7	9.3	8.2
33	K.A.	10.6	6.9	7.5	6.2
34	T.K.	7.7	3.8	17.7	4.6
35	U.D.	10.3	13.3	0.1	0.8

Tablo-6. Transplantasyon öncesi ve sonrası (posttx 1. hafta, 1. ve 6. aylarda) plazma insülin C-peptid düzeyleri (ng/ml) .

Sıra	Adı	Pretx	1. hafta	1. ay	6. ay
1	Z.Ö.	5.6	0.3	10.4	0.2
2	O.B.	6.8	0.4	0.8	0.8
3	S.B.	3.3	1.1	0.4	1.0
4	S.K.	3.7	0.5	0.6	1.7
5	M.C.	4.9	0.4	2.8	2.3
6	İ.K.	0.8	0.3	0.4	1.1
7	V.A.	9.3	0.5	0.6	3.1
8	Ş.Ş.	2.2	1.2	1.3	0.6
9	O.B.	12.0	1.7	0.2	0.6
10	A.A.	3.1	0.3	0.6	1.6
11	C.K.	5.0	0.8	0.2	1.0
12	N.Ş.	11.6	0.8	1.5	1.0
13	H.T.	11.5	1.5	2.1	4.0
14	D.Ç.	10.8	5.3	4.2	0.7
15	İ.İ.	2.8	1.3	1.4	1.1
16	T.T.	3.1	1.2	1.7	0.9
17	S.A.	4.9	2.4	2.2	3.2
18	Ü.B.	3.8	0.6	2.2	13.9
19	S.S.	5.3	2.6	3.1	0.8
20	Ş.S.	8.6	1.4	2.8	3.2
21	E.Ö.	1.5	0.4	0.5	2.0
22	C.G.	0.6	0.4	0.5	1.6
23	E.T.	0.9	0.3	0.5	3.5
24	D.Ö.	0.6	0.3	0.3	0.4
25	N.Y.	1.7	0.6	0.6	1.9
26	Y.Ç.	4.2	0.8	0.6	1.9
27	F.K.	5.0	0.7	0.6	0.5
28	Ö.K.	1.2	0.5	1.0	0.3
29	E.K.	0.6	0.3	0.7	3.1
30	D.A.	16.4	6.2	15.0	0.4
31	A.T.	7.9	0.5	1.6	0.3
32	C.B.	1.6	0.5	1.7	5.4
33	K.A.	9.4	4.7	2.3	2.2
34	T.K.	3.1	1.3	4.0	0.4
35	U.D.	10.5	1.0	0.3	5.4

Tablo-7. Ortalama serum leptin, insülin, C-peptid, glukoz, HOMA, kolesterol ve trigliserid düzeyleri.

	Pretx	1. hafta	1. ay	6. ay	İstatistik
Leptin*	21.5 $\pm$ 3.5	8.4 $\pm$ 1.5	12.8 $\pm$ 2.1	14.4 $\pm$ 2.1	^{a, b} p<0.001, ^c p=0.001 ^d p=0.003, ^e p=0.022
İnsülin*	14.1 $\pm$ 2.1	7.3 $\pm$ 1.2	9.6 $\pm$ 1.3	10.7 $\pm$ 2.2	^a p<0.001, ^b p=0.03, ^c p=0.05
C-peptid*	5.27 $\pm$ 0.69	1.23 $\pm$ 0.24	1.99 $\pm$ 0.5	2.06 $\pm$ 0.42	^{a, b, c} p=0.001, ^c p=0.04
Glukoz	86 $\pm$ 14	X	73 $\pm$ 13	87 $\pm$ 17	^b p<0.01 ^c p=0.003
HOMA	3.05 $\pm$ 2.72	X	1.67 $\pm$ 1.25	2.32 $\pm$ 2.83	^b p=0.003 ^c p=0.02
Kolesterol	175 $\pm$ 50	X	221 $\pm$ 49	207 $\pm$ 35	^b p<0.01 ^c p=0.003
Trigliserid	179 $\pm$ 37*	X	203 $\pm$ 19	185 $\pm$ 14	^b AD ^c AD

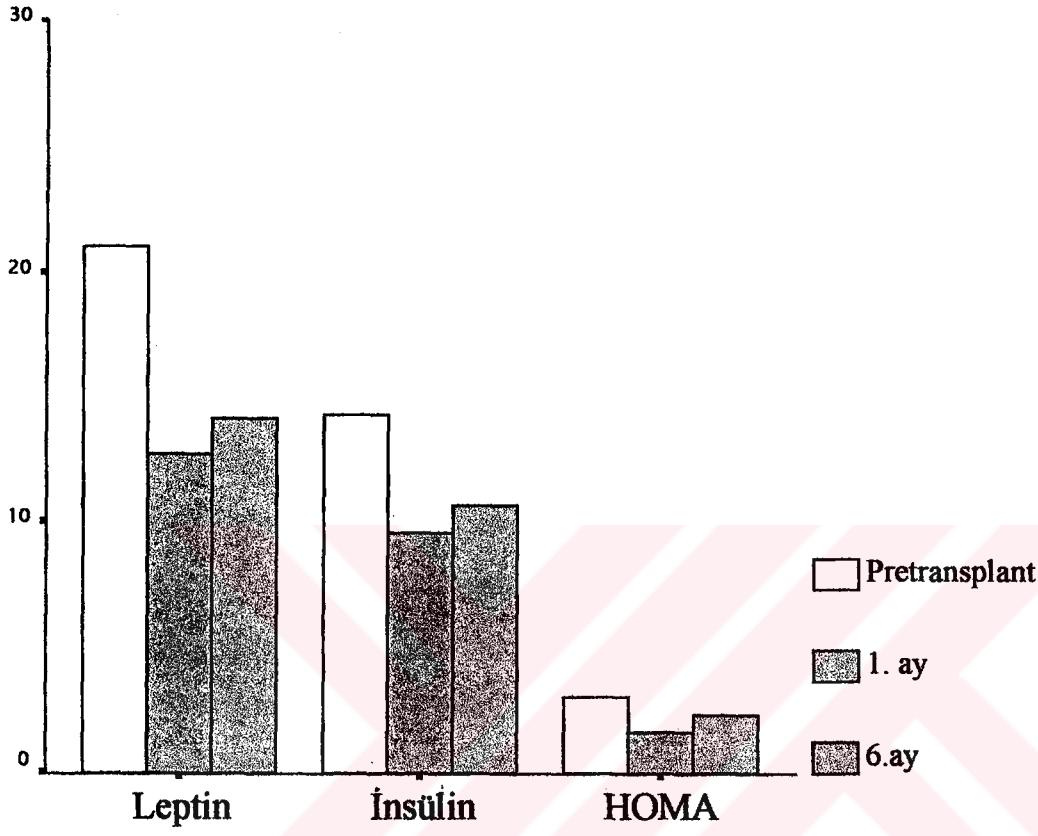
*ortalama $\pm$ SE

^a= Bazal-1. hafta, ^b= Bazal-1. ay, ^c= 1. hafta-1. ay, ^d= 1. hafta-6. ay,

^e= Bazal-6. ay

Tablo-8. Hasta ve kontrol grubu serum leptin değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta	Kontrol	P
Pretransplant	21.5 $\pm$ 3.5	7.8 $\pm$ 4.7	0.002
Posttx 1. hafta	8.4 $\pm$ 1.5	7.8 $\pm$ 4.7	AD
Posttx 1. ay	12.8 $\pm$ 2.1	7.8 $\pm$ 4.7	AD
Posttx 6. ay	14.4 $\pm$ 2.1	7.8 $\pm$ 4.7	0.005



Şekil 1 : Çalışma dönemlerindeki serum leptin, insulin ve HOMA değerlerindeki değişiklikler.

Tablo-9. Transplantasyon öncesi antropometrik parametreler.

Pretx	Vücut ağırlığı (kg)	m2	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Boyun çevresi (cm)	El bileği çevresi (cm)	Kol çevresi (cm)	Triseps kalınlığı (cm)	Biceps kalınlığı (cm)
Z.Ö.	47	2.49	65	90	31	16	24	1.0	0.4
O.B.	54	3.24	80	95	38	16.5	24	0.4	0.3
S.B.	49	2.72	77	90	33.5	16	23	1.0	0.6
S.K.	49	2.43	63	82	33	16.5	27.5	1.0	0.6
M.C.	53	2.68	70	86	26	16	22	0.8	1.0
İ.K.	35	2.28	76	65	29	14	19	0.7	0.3
V.A.	63	3.16	88	90	36	19	26	1.0	0.5
Ş.Ş.	62.5	3.0	68	90	31	16.5	25	0.5	0.4
O.B.	60.5	2.82	85	97	36	16	25	0.5	0.3
A.A.	69	3.10	87	96	37	17	27	1.0	0.5
C.K.	60.5	2.82	88	98	41	17.5	26	0.9	0.4
N.Ş.	50	2.72	69	95	33	13.5	25	1.2	0.5
H.T.	93	2.65	113	108	39	20	31	1.8	1.0
D.Ç.	112	3.64	115	123	44	18	35	2.7	0.7
İ.İ.	67	3.13	93	100	36	17	26	0.5	0.2
T.T.	56	3.20	69	84	36	16	25	0.5	0.4
S.A.	71	2.92	95	100	39	16	26	0.7	0.5
Ü.B.	45	2.59	66	87	31	14	22	1.4	0.5
S.S.	81	2.85	94	118	36	18	31	2.0	1.1
Ş.S.	51.5	2.49	84	92	32	15.5	22	0.9	0.4
E.Ö.	48.5	2.95	68	84	32	16	22	0.5	0.4
C.G.	79	1.69	90	97	41	18	30	0.8	0.5
E.T.	53	2.89	80	94	33	16	23	1.2	0.6
D.Ö.	40	2.25	80	85	33	14	21	0.9	0.6
N.Y.	78.5	2.85	97	106	40	18	32	1.1	0.5
Y.Ç.	65.5	3.24	75	100	37	18	23	0.4	0.1
F.K.	42	2.13	71	83	30	14	20.5	0.9	0.4
Ö.K.	63.5	2.56	87	100	34	15	28	2.0	1.1
E.K.	52	2.82	76	92	32	15	21	0.7	0.4
D.A.	41	2.37	70	83	32.5	14	18	0.4	0.2
A.T.	52.5	2.46	76	85	37	16	25.5	0.7	0.6
C.B.	76	2.95	99	107	40	18	28	1.5	0.5
K.A.	52	2.70	82	90	33	15	22	1.0	0.3
T.K.	68	2.89	82	90	38	16	26	1.3	0.4
U.D.	65	2.82	90	93	35	19	27	0.6	0.3

Tablo-10. Transplantasyon öncesi antropometrik parametreler (Devam)

Pretx	Umbilikus deri kalınlığı (cm)	Suprailiak deri kalınlığı (cm)	Subskapular deri kalınlığı (cm)	VKİ*	Bel/kalça	VYK* (%)
Z.Ö.	0.3	0.9	0.6	18.87	0.72	19.0
O.B.	0.5	0.5	0.4	16.66	0.84	8.10
S.B.	1.4	1.3	1.3	18.0	0.85	24.10
S.K.	1.5	1.0	0.6	20.16	0.76	25.30
M.C.	0.6	0.5	0.5	19.77	0.81	12.0
İ.K.	0.5	0.7	0.5	15.35	1.16	9.19
V.A.	1.1	1.0	1.1	19.93	0.97	20.0
Ş.Ş.	0.5	0.5	0.6	20.83	0.75	12.20
O.B.	0.8	1.0	0.8	21.45	0.87	16.20
A.A.	1.3	1.5	1.0	22.33	0.90	16.40
C.K.	1.4	1.2	1.3	21.45	0.89	18.60
N.Ş.	1.5	1.0	0.8	18.38	0.72	21.50
H.T.	2.8	2.0	2.8	35.0	1.04	33.30
D.Ç.	1.0	3.5	1.8	30.76	0.93	25.50
İ.İ.	1.0	1.1	0.7	21.4	0.93	14.20
T.T.	0.6	0.6	0.5	17.5	0.82	8.10
S.A.	1.7	2.3	1.0	24.31	0.95	20.40
Ü.B.	1.2	0.7	0.6	17.37	0.75	20.30
S.S.	1.2	0.9	1.5	28.42	0.79	29.40
Ş.S.	0.6	0.9	1.0	20.68	0.91	20.30
E.Ö.	0.5	0.6	0.6	16.40	0.80	8.60
C.G.	1.3	2.4	1.1	27.71	0.92	21.50
E.T.	0.9	0.6	0.6	18.33	0.85	21.80
D.Ö.	0.6	1.2	1.0	17.77	0.94	22.30
N.Y.	1.5	1.7	1.3	27.54	0.91	20.70
Y.Ç.	0.4	0.9	0.5	20.20	0.75	8.10
F.K.	1.0	0.6	0.5	19.71	0.85	16.30
Ö.K.	2.5	1.6	1.5	24.80	0.87	31.0
E.K.	1.0	1.0	1.0	19.90	0.82	19.90
D.A.	0.6	0.5	0.5	17.29	0.84	14.10
A.T.	1.3	1.3	0.8	21.34	0.89	17.40
C.B.	1.8	2.5	1.4	25.80	0.92	23.30
K.A.	1.0	0.5	0.5	18.95	0.91	18.50
T.K.	1.1	1.3	1.0	23.50	0.91	16.40
U.D.	1.7	1.2	0.8	23.0	0.96	12.50

*VKİ: Vücut kitle indeksi, VYK: Vücut yağ kitlesi

Tablo-11. Transplantasyon sonrası 1. aydaki antropometrik parametreler.

1. ay	Vücut Ağırlığı (kg)	m2	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Boyun çevresi (cm)	El bileği çevresi (cm)	Kol çevresi (cm)	Triseps kalınlığı (cm)	Biseps kalınlığı (cm)
Z.Ö.	49.5	2.49	67	95	32	15	25	1.0	0.5
O.B.	60.5	3.24	81	94	36	16	25	0.4	0.3
S.B.	53.2	2.72	77	95	34.5	15	24	1.0	0.7
S.K.	49	2.43	67	89	32	15	24	1.1	0.7
M.C.	50	2.68	76	92	34	15	21	1.0	0.7
İ.K.	38.5	2.28	74	75	30	14	20	1.5	0.3
V.A.	65.7	3.16	88	95	36	19	26	0.7	0.3
Ş.Ş.	64	3.0	79	96.5	38	18	25	0.5	0.3
O.B.	63	2.82	89	96	37	16	25.6	0.7	0.4
A.A.	71	3.10	89	96	38	17	29	1.1	0.4
C.K.	61	2.82	79	85	39	18	26	0.6	0.4
N.Ş.	50	2.72	72	93	31	12	26	1.2	0.7
H.T.	87	2.65	116	110	40	19	33	2.0	1.1
D.Ç.	115	3.64	113	115	41	19	32	2.0	0.5
İ.İ.	70	3.13	95	90.5	37	17	24	0.5	0.4
T.T.	63.7	3.20	81	93	37	17	24	0.6	0.4
S.A.	71.5	2.92	87	93	38	17	26	0.7	0.5
Ü.B.	53	2.59	78	91	34.5	15	23	1.6	0.7
S.S.	84	2.85	97	112	34	18	31	2.2	1.0
Ş.S.	52.5	2.49	75	89	32	16	22	0.9	0.5
E.Ö.	52	2.95	77	86	34	15.5	22	0.4	0.3
C.G.	76.5	1.69	93	100	39	18.5	28	0.6	0.5
E.T.	56	2.89	84	93	33	15	24	1.3	0.8
D.Ö.	45.5	2.25	78	87	32	16	21	1.0	0.5
N.Y.	80.0	2.85	96	107	40.5	19	33	1.2	0.6
Y.Ç.	75	3.24	89	103	37.5	20	24	0.5	0.4
F.K.	49	2.13	77	90	31	14	26	1.7	0.4
Ö.K.	63	2.56	78	104	33	15	28	2.5	1.5
E.K.	56.5	2.82	76	92	32	16	22	1.0	0.3
D.A.	38.5	2.37	71	79	38	14	18.5	0.6	0.3
A.T.	55	2.46	79	88	38	16	25	1.0	0.4
C.B.	82	2.95	96	108	38.5	17	28	1.7	0.6
K.A.	53	2.70	83	92	34	16	23	1.1	0.4
T.K.	70	2.89	87	94	38	17	26	1.2	0.4
U.D.	66	2.82	90	100	35	19	26	1.0	0.4

Tablo-12. Transplantasyon sonrası 1. aydaki antropometrik parametreler (Devam) .

1. ay	Umbilikus deri kalınlığı (cm)	Suprailiak deri kalınlığı (cm)	Subskapular deri kalınlığı (cm)	VKİ	Bel/kalça	VYK (%)
Z.Ö.	0.4	1.0	0.7	19.87	0.70	20.30
O.B.	0.7	0.8	0.6	18.67	0.86	8.60
S.B.	1.5	2.0	1.5	19.55	0.81	27.10
S.K.	1.5	1.1	1.0	20.16	0.75	27.90
M.C.	0.7	0.7	0.6	18.65	0.82	12.90
İ.K.	0.7	1.1	0.4	16.88	0.98	14.10
V.A.	1.5	1.1	1.1	20.79	0.92	18.50
Ş.Ş.	0.6	1.0	0.7	21.33	0.81	14.20
O.B.	1.2	1.3	1.0	22.34	0.92	20.40
A.A.	1.4	1.5	1.0	22.97	0.92	16.40
C.K.	1.2	1.2	1.3	21.63	0.92	17.70
N.Ş.	1.8	1.5	0.9	18.38	0.77	24.40
H.T.	3.0	2.2	3.0	32.83	1.05	34.90
D.Ç.	1.5	3.5	2.0	31.59	0.98	24.80
İ.İ.	1.5	1.0	1.0	22.36	1.04	15.80
T.T.	1.0	0.9	0.7	19.90	0.87	11.0
S.A.	1.7	1.2	1.3	24.48	0.93	18.30
Ü.B.	1.6	1.8	1.2	20.46	0.85	27.40
S.S.	1.5	1.2	2.0	29.47	0.86	31.40
Ş.S.	0.8	1.1	0.6	21.08	0.84	19.90
E.Ö.	0.5	0.8	0.7	17.62	0.89	9.10
C.G.	2.9	1.7	1.2	26.95	0.93	19.20
E.T.	1.3	1.2	1.0	19.37	0.90	29.10
D.Ö.	2.0	1.5	1.0	20.22	0.89	23.40
N.Y.	2.2	1.9	1.6	28.0	0.89	22.10
Y.Ç.	2.0	1.2	1.0	23.14	0.86	16.50
F.K.	1.7	1.5	1.0	23.0	0.85	25.30
Ö.K.	3.0	2.5	2.0	24.60	0.74	35.10
E.K.	1.7	1.5	1.3	20.0	0.82	23.80
D.A.	0.7	1.0	0.7	16.24	0.90	17.40
A.T.	1.5	1.2	0.8	22.35	0.89	17.40
C.B.	2.5	2.0	1.6	27.90	0.88	23.30
K.A.	1.2	0.6	0.6	19.62	0.90	20.40
T.K.	1.8	1.2	1.1	24.22	0.92	16.10
U.D.	3.0	1.0	1.0	23.0	0.90	14.40

Tablo-13. Transplantasyon sonrası 6. aydaki antropometrik parametreler.

6. ay	Vücut ağırlığı (kg)	m2	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Boyun çevresi (cm)	El bileği çevresi (cm)	Kol çevresi (cm)	Triseps kalınlığı (cm)	Biseps kalınlığı (cm)
Z.Ö.	55	2.49	70	97	31	16	25	1.7	0.6
O.B.	65	3.24	84	95	36	17	24	0.5	0.4
S.B.	56	2.72	80	100	32	16	25	1.3	0.8
S.K.	56	2.43	85	96	33	18	29.5	2.1	1.0
M.C.	57.5	2.68	74	86	35	14	20	1.0	0.8
İ.K.	44	2.28	76	82	30	14	22	1.7	0.6
V.A.	78	3.16	95	100	38	19	28	1.3	0.5
Ş.Ş.	67	3.0	78	97	40	17	25	0.4	0.4
O.B.	69	2.82	98	100	39	18	26	1.1	0.5
A.A.	80	3.10	94	100	39	17	31	1.5	0.6
C.K.	64	2.82	86	97	39	18	27	1.0	0.5
N.Ş.	53	2.72	73	91	32	12	23	1.2	0.6
H.T.	102	2.65	130	126	43	19	34	3.3	2.0
D.Ç.	115	3.64	126	129	41	19	37	3.5	1.0
İ.İ.	80	3.13	96	103	38	18.5	27	1.0	0.5
T.T.	63.7	3.20	78	94	35	17	24	0.5	0.4
S.A.	74	2.92	89	95	39	17	27	0.8	0.6
Ü.B.	57	2.59	81	98	34	16.5	26	2.6	1.0
S.S.	97.5	2.85	101	120	36	18	34	3.2	1.6
Ş.S.	56.5	2.49	84	100	36	18	27	1.6	0.5
E.Ö.	52	2.95	74	82	33	16	22	0.5	0.3
C.G.	82	1.69	105	105	39	19.5	33	2.7	0.7
E.T.	57	2.89	84	96	34	16	25	1.5	1.0
D.Ö.	42	2.25	69	86	31	14.5	22	0.8	0.4
N.Y.	82	2.85	97	108	41	19	33.5	1.3	0.7
Y.Ç.	81	3.24	93	105	38	19	26	1.5	0.5
F.K.	51	2.13	74	90	30	15	23	2.2	0.8
Ö.K.	70	2.56	82	106	35	15	30	2.8	1.7
E.K.	60	2.82	78	94	33	17	24	1.2	0.4
D.A.	55	2.37	92	94	37	14.5	26	2.3	1.0
A.T.	58	2.46	84	96	38	17	27	1.2	0.6
C.B.	80.5	2.95	97	115	38	18	29	2.3	1.0
K.A.	55	2.70	84	94	35	17	24	1.3	0.6
T.K.	75	2.89	92	104	37.5	17	27.5	1.6	1.0
U.D.	69	2.82	92	102	36	19	27	1.2	0.6

Tablo-14. Transplantasyon sonrası 6. aydaki antropometrik parametreler (Devam) .

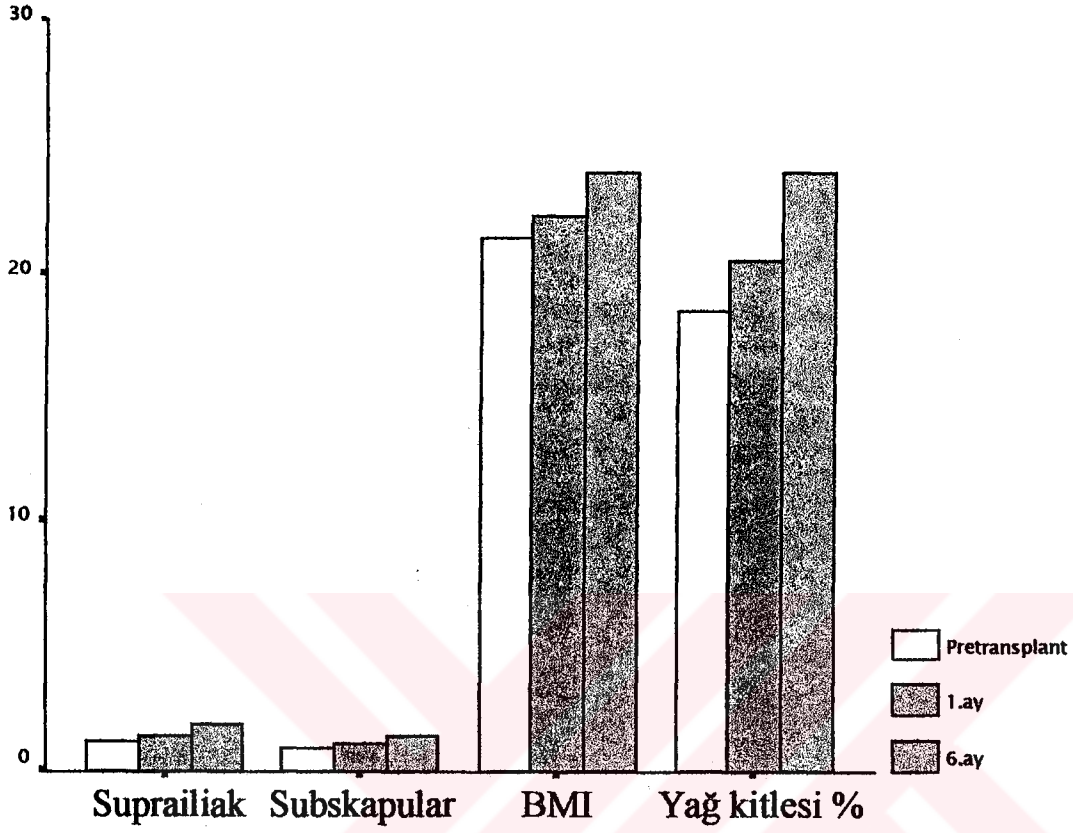
6. ay	Umbilikus deri kalınlığı (cm)	Suprailiak deri kalınlığı (cm)	Subskapular deri kalınlığı (cm)	VKİ	Bel/kalça	VYK (%)
Z.Ö.	0.8	1.0	0.8	22.0	0.72	23.8
O.B.	0.6	1.0	0.9	20.0	0.88	12.0
S.B.	2.0	2.0	1.6	20.58	0.80	28.4
S.K.	3.0	2.0	1.3	23.0	0.88	34.0
M.C.	0.5	0.6	0.7	21.4	0.86	13.3
İ.K.	1.4	1.6	0.6	19.29	0.92	17.70
V.A.	2.0	1.9	1.6	24.68	0.95	25.5
Ş.Ş.	0.7	0.9	0.7	22.30	0.80	13.80
O.B.	2.0	2.6	1.2	24.46	0.98	27.70
A.A.	2.2	3.5	1.6	25.88	0.94	23.50
C.K.	1.2	1.5	1.5	22.69	0.88	20.40
N.Ş.	1.2	1.6	1.0	18.15	0.80	24.70
H.T.	5.2	2.7	2.1	38.49	1.03	37.20
D.Ç.	3.0	4.5	3.5	31.59	0.98	30.50
İ.İ.	1.5	1.0	1.3	25.50	0.93	16.20
T.T.	0.7	0.6	0.6	19.90	0.83	8.60
S.A.	1.9	1.3	1.4	25.34	0.93	19.50
Ü.B.	3.2	2.1	1.2	22.10	0.82	31.0
S.S.	3.7	2.1	3.2	34.21	0.84	37.20
Ş.S.	2.6	2.3	1.4	22.69	0.84	28.70
E.Ö.	0.5	0.6	0.7	17.62	0.90	8.60
C.G.	3.1	3.2	2.2	28.77	1.0	27.50
E.T.	1.1	1.2	1.1	19.72	0.87	30.50
D.Ö.	1.1	1.3	0.8	18.66	0.80	20.70
N.Y.	2.4	1.9	1.7	28.77	0.89	22.70
Y.Ç.	1.4	1.6	1.0	25.0	0.88	20.70
F.K.	1.3	2.1	1.1	23.94	0.82	29.60
Ö.K.	2.8	2.6	2.0	27.34	0.77	36.0
E.K.	1.9	1.7	1.5	21.27	0.82	25.90
D.A.	3.0	3.5	2.0	23.20	0.97	34.50
A.T.	2.0	1.7	1.3	23.57	0.87	21.10
C.B.	3.1	2.0	1.5	27.28	0.84	24.90
K.A.	1.4	0.8	0.7	20.37	0.89	23.40
T.K.	3.0	3.0	1.4	25.95	0.88	23.10
U.D.	3.1	1.2	1.1	24.46	0.90	16.70

Tablo-15. Ortalama antropometrik değerler.

	Pretx	Posttx 1. ay	Posttx 6. ay	İstatistik
Ağırlık (kg)	60 $\pm$ 16	63 $\pm$ 15	67 $\pm$ 16	^{a,b,c} p<0.001
Vücut alanı (m ²)	2.79 $\pm$ 0.32	2.78 $\pm$ 0.32	2.79 $\pm$ 0.32	AD
Subskapular (cm)	0.93 $\pm$ 0.48	1.12 $\pm$ 0.52	1.38 $\pm$ 0.66	^{a,b} p<0.001, ^c p=0.002
Suprailiak (cm)	1.17 $\pm$ 0.68	1.37 $\pm$ 0.57	1.86 $\pm$ 0.92	^a p=0.009, ^{b,c} p<0.001
Umbilikal (cm)	1.11 $\pm$ 0.57	1.54 $\pm$ 0.72	2.02 $\pm$ 1.08	^{a,b} p<0.001, ^c p=0.002
Biceps (cm)	0.50 $\pm$ 0.24	0.53 $\pm$ 0.26	0.75 $\pm$ 0.38	^{b,c} p<0.001
Triceps (cm)	0.99 $\pm$ 0.52	1.09 $\pm$ 0.53	1.59 $\pm$ 0.82	^a p=0.03, ^{b,c} p<0.001
Boyun (cm)	35 $\pm$ 4	36 $\pm$ 3	35 $\pm$ 7	AD
Kol (cm)	25 $\pm$ 4	25 $\pm$ 3	24 $\pm$ 8	AD
El bileği (cm)	16 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2	15 $\pm$ 6	AD
Bel (cm)	82 $\pm$ 13	84 $\pm$ 11	88 $\pm$ 14	^{a,c} p<0.001, ^b p=0.05
Kalça (cm)	94 $\pm$ 11	95 $\pm$ 9	100 $\pm$ 11	^{a,c} p<0.001
VYK (%)	18.5 $\pm$ 6.4	20.5 $\pm$ 6.6	23.9 $\pm$ 7.7	^{a,b,c} p<0.001
VKİ	21.5 $\pm$ 4.4	22.3 $\pm$ 4.0	24.0 $\pm$ 4.5	^{a,b,c} p<0.001
Bel/kalça	0.87 $\pm$ 0.09	0.88 $\pm$ 0.07	0.88 $\pm$ 0.07	AD

^a= Bazal-1. ay, ^b= Bazal-6. ay, ^c=1.ay-6. ay

AD: Anlamlı değil



Şekil-2. Çalışma dönemlerindeki antropometrik parametrelerde gözlenen değişiklikler.

Tablo-16. Transplantasyon öncesi ve sonrası (posttx 1. ve 6. aylarda) serum glukoz düzeyleri (mg/dl) .

Sıra	Adı	Pretx	1. ay	6. ay
1	Z.Ö.	103	59	84
2	O.B.	80	68	72
3	S.B.	73	89	92
4	S.K.	68	63	85
5	M.C.	100	83	85
6	İ.K.	88	50	90
7	V.A.	64	82	82
8	Ş.Ş.	95	101	73
9	O.B.	80	100	99
10	A.A.	65	63	91
11	C.K.	90	78	89
12	N.Ş.	84	99	92
13	H.T.	98	74	113
14	D.Ç.	85	72	96
15	İ.İ.	74	71	87
16	T.T.	102	76	76
17	S.A.	74	69	71
18	Ü.B.	58	66	87
19	S.S.	80	57	68
20	Ş.S.	92	96	78
21	E.Ö.	77	80	78
22	C.G.	109	78	85
23	E.T.	92	66	79
24	D.Ö.	62	54	71
25	N.Y.	108	74	84
26	Y.Ç.	102	60	80
27	F.K.	94	74	167
28	Ö.K.	84	84	85
29	E.K.	65	62	88
30	D.A.	84	57	83
31	A.T.	104	54	112
32	C.B.	96	76	79
33	K.A.	96	83	85
34	T.K.	93	65	90
35	U.D.	88	67	80

Tablo-17. Transplantasyon öncesi ve sonrası (posttx 1. ve 6. aylarda) serum kolesterol düzeyleri (mg/dl) .

Sıra	Adı	Pretx	1. ay	6. ay
1	Z.Ö.	156	183	229
2	O.B.	113	224	185
3	S.B.	177	280	248
4	S.K.	200	221	266
5	M.C.	119	209	194
6	İ.K.	122	244	140
7	V.A.	156	208	220
8	Ş.Ş.	141	195	236
9	O.B.	204	247	199
10	A.A.	192	202	231
11	C.K.	150	218	165
12	N.Ş.	190	205	254
13	H.T.	373	251	233
14	D.Ç.	207	189	269
15	İ.İ.	163	209	231
16	T.T.	185	188	166
17	S.A.	187	274	217
18	Ü.B.	124	402	246
19	S.S.	106	165	211
20	Ş.S.	134	124	176
21	E.Ö.	200	234	175
22	C.G.	184	213	217
23	E.T.	196	205	179
24	D.Ö.	140	146	195
25	N.Y.	194	238	200
26	Y.Ç.	189	216	176
27	F.K.	238	179	169
28	Ö.K.	148	206	204
29	E.K.	169	188	147
30	D.A.	114	235	283
31	A.T.	218	329	190
32	C.B.	232	223	226
33	K.A.	201	223	189
34	T.K.	173	216	163
35	U.D.	128	255	217

Tablo-18. Transplantasyon öncesi ve sonrası (posttx 1. ve 6. aylarda) serum trigliserid düzeyleri (mg/dl) .

Sıra	Adı	Pretx	1. ay	6. ay
1	Z.Ö.	52	72	116
2	O.B.	133	289	277
3	S.B.	128	83	92
4	S.K.	102	108	118
5	M.C.	118	145	318
6	İ.K.	99	193	174
7	V.A.	145	149	192
8	Ş.Ş.	90	71	105
9	O.B.	280	404	242
10	A.A.	107	206	258
11	C.K.	256	302	280
12	N.Ş.	211	553	244
13	H.T.	1389	299	434
14	D.Ç.	202	204	250
15	İ.İ.	274	166	304
16	T.T.	90	88	147
17	S.A.	154	359	192
18	Ü.B.	101	214	195
19	S.S.	41	149	91
20	Ş.S.	99	130	114
21	E.Ö.	210	399	293
22	C.G.	212	318	225
23	E.T.	68	189	127
24	D.Ö.	60	150	70
25	N.Y.	180	245	114
26	Y.Ç.	146	116	96
27	F.K.	192	208	209
28	Ö.K.	58	76	148
29	E.K.	161	189	99
30	D.A.	65	160	207
31	A.T.	127	77	54
32	C.B.	248	237	147
33	K.A.	150	125	135
34	T.K.	263	183	175
35	U.D.	81	240	229

Tablo-19. Serum leptin düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi.

	Kadın	Erkek	p
Prettx	32.6 $\pm$ 24.5	11.9 $\pm$ 9.9	0.002
Posttx 1. ay	18.8 $\pm$ 15.5	8.1 $\pm$ 6.3	0.007
Posttx 6. ay	18.6 $\pm$ 14.2	10.8 $\pm$ 9.3	0.05

Tablo-20. Leptin ile insülin, HOMA, VYK, VKİ, ve Bel/kalça oranı arasındaki korelasyonlar (Pretransplant ve posttransplant 1. ve 6. aylarda).

	R	p
Leptin-İnsülin	0.39	0.02
Leptin-HOMA	0.32	0.07
Leptin-VYK	0.78	<0.001
Leptin-VKİ	0.34	0.05
Leptin-Bel/kalça	Ø	Ø

TARTIŖMA

Kronik böbrek yetersizliğinde üremiye bağlı iştahsızlık ve vücut kitle indeksinde azalma önemli bir problemdir. Buna yol açan faktörlerden biri de üremik dönemdeki hiperleptinemidir. Bu hastalarda hiperleptinemi birçok çalışma ile gösterilmiş klasik bir bilgidir (25, 46, 57-60). Bizim alışmamızda da transplantasyon öncesi üremik dönemde serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo-8). Üremik dönemdeki hiperleptineminin azalmış renal klirense bağlı olduğu düşünülmektedir. Transplantasyon sonrası erken dönemde (1. hafta) anlamlı olarak azalan serum leptin düzeyinin ileri dönemde (1. ay) bazale göre anlamlı olmasa da yeniden artmaya başladığı dikkati çekmiştir. Posttransplant 6. ayda bu artış anlamlı bulunmuştur. Erken dönemdeki azalma renal klirensin artışıyla açıklanabilir. İleri dönemdeki serum leptin düzeyindeki artışın ise leptindeki azalmaya bağlı iştah artışının da etkisiyle vücut yağ kitlesinin artışı ile açıklanabilir. Nitekim Kagan ve ark. tarafından hemodiyaliz ve SAPD hastaları ile renal transplantlı hastalarda serum leptin düzeyleri ile vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi arasında bir korelasyonun varlığı bildirilmiştir. Aynı ilişkiden üremik olmayanlarda da bahsedilmiştir (28). Bizim alışmamızda da gerek transplantasyon öncesi gerekse sonrası erken ve geç dönemlerde bu korelasyon dikkati çekmiştir. Leptin-VYK arasında anlamlı, leptin-VKİ arasında ise hafif bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla, $r=0.78$, $p<0.001$ ve $r=0.34$, $p=0.05$) (Tablo-20).

Transplantasyon öncesi hiperleptineminin renal klirensin düşük olmasına bağlı olmasının yanı sıra üremiye bağlı insülin rezistansı ile de bir ilişkisi vardır (44). Zira insülin, leptin ob gen ekspresyonunu artırıcı özellik gösterir. Bununla birlikte bu dönemde hiperinsülinemi de olağandır. Hiperinsülineminin nedenleri olarak insülinin renal klirensinin azalması kadar leptine bağlı glukoz intoleransı da önemlidir. Bilindiği gibi leptin, pankreas β -hücrelerinden insülin salınımı için gerekli olan glukozun uyarıcı etkisini bloke edici özellik gösterir. Bu yolla glukoz intoleransına yol açarak hiperinsülinemiye neden olur. Ayrıca leptin insülinin hepatositler üzerindeki fonksiyonunu da bloke ederek, insüline periferik rezistans oluşturur. Bu da plazma insülin düzeyini artırıcı etki yapar. Buna göre üremik dönemde hiperleptineminin mi insülin rezistansına yol açtığı yoksa hiperinsülineminin mi hiperleptinemiye neden olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bir çalışmada hiperleptineminin metabolik sendromun (Sendrom-x) ek bir komponenti olduğu da bildirilmiştir (71).

Nitekim Kagan ve ark. hemodiyaliz ve SAPD hastalarında serum leptin ve insülin düzeyleri arasında da bir korelasyonun olduğunu bildirmişlerdir. Ancak aynı korelasyon renal transplantlı hastalarda gösterilememiştir (45). Benzer şekilde Kokot ve ark. da posttx 1. hafta içinde serum leptin düzeyi azalırken plazma insülin düzeyinin düştüğünü bildirmişlerdir (63). Oysa, çalışmamızda gerek pretransplant, gerekse posttransplant erken ve ileri dönemlerde serum leptin ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon dikkati çekmiştir ($r=0.39$, $p=0.02$) (Tablo-20 ve Şekil-1).

İnsülin sekresyonu ve insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde HOMA (Homeostasis Model Assessment) önemli bir parametredir. Bazı yazarlar serum leptin düzeyleri ile insülin düzeyleri ve HOMA β -hücre fonksiyonu arasında anlamlı bir korelasyonun olduğunu belirtirlerken (28, 72), bazıları da bunun olmadığını bildirmişlerdir (73). Çalışmamızda ise transplantasyon öncesine göre posttransplant 1. ay ve 6. ayda HOMA değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo-7). Posttransplant 1. ve 6. aylar arasındaki HOMA değerleir arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca gerek pretransplant, gerekse posttransplant erken ve ileri dönemlerde serum leptin düzeyleri ile HOMA arasında anlamlı bir korelasyon dikkati çekmiştir ($r=0.32$, $p=0.07$) (Tablo-20 ve Şekil-1). Bu bulgu leptinin insülin rezistansını artırıcı etkisinin olduğunu düşündürmüştür.

Transplantasyon öncesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olan serum leptin, insülin ve insülin C-peptid düzeylerinde posttransplant erken dönemde (1. haftada) anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.001$) (Şekil-1). Bu azalma renal klirensin artışı ile açıklanabilir. Posttransplant 1. ayda bazal değerlere göre serum leptin düzeyindeki azalmanın anlamlı olarak devam ettiği dikkati çekti. Ancak 1. haftaya göre 1. ayda anlamlı bir artış da gözlemlendi (Tablo-7). Posttransplant 1. ayda serum leptin düzeyindeki bu yükselmenin transplantasyon sonrası iştah artışı ve steroid tedavisine bağlı vücut yağ kitlesindeki artış sonucu yapımının artmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Nitekim pretransplant dönemde hiperleptinemiye bağlı olarak kontrol

grubuna göre anlamlı derecede düşük olan vücut kitle indeksi ve vücut yağ kitlesi de posttx 1. ayda anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$) (Tablo-15). Ayrıca steroidin leptin yapımı üzerine direkt olarak uyarıcı etkisi de vardır. Antropometrik ölçümlerde de posttx 1. ayda bazale göre genellikle belirgin artışlar görüldü. Şöyle ki; bel ve kalça çevreleri ile umbilikal ve subskapular deri kalınlıklarında anlamlı olarak artış saptandı ($p<0.001$). Triseps ve suprailiak deri kalınlıklarında da anlamlı olmasa da artış gözlemlendi (sırasıyla, $p=0.03$ ve $p=0.009$) (Tablo-15 ve Şekil-2).

Transplantasyon sonrası 1. aydaki plazma insülin düzeylerindeki bazale göre azalma ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte devam etti ($p=0.03$). Ancak posttransplant 1. ayda, plazma insülin düzeylerinde 1. haftaya göre leptindeki kadar olmasa da anlamlı bir artış da gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo-7 ve Şekil-1).

Plazma insülin C-peptid düzeylerinin ise posttx 1. ayda bazale göre anlamlı olarak azalmakla birlikte, 1. hafta ile karşılaştırıldığında gelişen artışın insüline benzer olarak çok anlamlı olmadığı dikkati çekti (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.04$) (Tablo-7).

Transplantasyon sonrası 1. ayda görülen plazma insülin düzeylerindeki artışın gerek hiperleptinemiye gerekse steroid tedavisine bağlı gelişen glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca burada posttransplant ileri dönemdeki vücut yağ kitlesindeki artışın yol açtığı periferik insülin rezistansı da sorumlu tutulabilir. Nitekim çalışmamızda yukarıda da belirtildiği gibi gerek

pretransplant gerekse posttransplant erken ve ileri dönemlerde leptin ile HOMA değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir.

Transplantasyon sonrası 6. ayda serum leptin, insülin ve insülin C-peptid düzeylerindeki 1. haftaya göre artışın, 1. aydaki kadar anlamlı olmasa da devam ettiği gözlemlendi ($p=0.003$) (Tablo-7).

Posttransplant 6. ayda bel ve kalça çevreleri ile triseps, biceps ve suprailiak deri kalınlıklarında 1. aya göre anlamlı bir artış saptandı ($p<0.001$). Umbilikal ve subskapular deri kalınlıklarında da artış gözlemlendi ($p=0.002$). Vücut kitle indeksi ve vücut yağ kitlesindeki artışın anlamlı olarak devam ettiği de dikkati çekti ($p<0.001$) (Tablo-15). Posttransplant 1. ve 6. aylarda VYK'nin yüksekliği ile hiperleptinemi ve hiperinsülineminin birlikteliği, posttx erken dönemde (örneğin 1. ayda) olası kilo alımının ileri dönemde posttransplant diyabet gelişimi açısından önemli bir risk faktörü oluşturabileceğini de düşündürmüştür. Bu nedenle posttx erken dönemde diyet önem kazanmaktadır.

Serum leptin düzeyleri gerek pretransplant gerekse transplantasyon sonrası erken ve ileri dönemlerde kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-19). Bu bulgu muhtemelen kadınlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ile açıklanabilir (64).

Posttransplant erken ve ileri dönemde hastaların hiçbirinde glukoz toleransı bozulmadı.

Boyun, el bileği ve kol çevresi ile bel/kalça oranı ve vücut alanı açısından transplantasyon öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Vücut ağırlığının ise

transplantasyon sonrası erken ve ileri dönemde transplantasyon öncesine göre anlamlı olarak arttığı görüldü (Tablo-15).



SONUÇLAR

1. Transplantasyon öncesi serum leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.002$).
2. Transplantasyon öncesi plazma insülin ve c-peptid düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).
3. Transplantasyon sonrası erken dönemde (1. hafta) serum leptin düzeylerinde anlamlı olmasa da azalma görüldü.
4. Transplantasyon sonrası erken dönemde (1. hafta) plazma insülin ve c-peptid düzeylerinde anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.001$).
5. Posttransplant 1. ayda serum leptin düzeylerinde, bazale göre anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.001$) ve 1. haftaya göre anlamlı bir artış ta dikkati çekmiştir ($p=0.001$).
6. Posttransplant 1. ayda plazma insülin düzeylerinde, bazale göre anlamlı olmamakla birlikte azalma devam etmiştir ($p=0.03$). Ancak 1. haftaya göre istatistiksel olarak anlamsız da olsa bir artış gözlenmiştir ($p=0.05$).
7. Posttransplant 1. ayda plazma insülin c-peptid düzeylerindeki azalmanın bazale göre anlamlı olarak devam ettiği görülmüştür ($p=0.001$). Posttransplant 1. haftaya göre artışın anlamsız olduğu da dikkati çekmiştir ($p=0.04$).

8. Posttransplant 6. ayda serum leptin, plazma insülin ve c-peptid düzeylerinde 1. aya göre anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

9. Serum leptin ve plazma insülin c-peptid düzeylerinde bazal-6. ay arasındaki fark anlamlı iken, plazma insülin düzeylerindeki farkın anlamsız olduğu saptanmıştır.

10. HOMA değerleri, bazale göre posttransplant 1. ay ve 6. ayda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Transplantasyon sonrası 1. ve 6. aylar arasındaki fark ise anlamlı değildi.

11. Transplantasyon öncesi, posttransplant 1. ay ve 6. ayda leptin ile insülin düzeyleri arasında bir korelasyon dikkati çekmiştir ($r=0.39$, $p=0.02$)

12. Transplantasyon öncesi, posttransplant 1. ay ve 6. ayda leptin ile HOMA değerleri arasında bir korelasyon dikkati çekmiştir ($r=0.32$, $p=0.07$). Bu da leptinin insülin rezistansındaki önemini vurgulamaktadır.

13. Posttransplant 1. ayda vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi, umbilikal ve subskapular deri kalınlıkları ve vücut kitle indeksi ile vücut yağ kitlesinde anlamlı bir artış olmuştur ($p<0.001$).

14. Triseps ve biceps kalınlığı ile suprailiyak deri kalınlığındaki artışın posttransplant erken dönemde değil, 6. ayda belirgin olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

15. Transplantasyon sonrası boyun, el bileği ve kol çevreleri ile bel/kalça oranı ve vücut alanındaki değişim önemsiz bulundu.

16. Pretransplant ve transplantasyon sonrası 1. ay ve 6. ayda leptin-vücut yağ kitlesi arasında anlamlı, leptin-vücut kitle indeksi arasında ise hafif bir korelasyon saptandı. Leptin-bel/kalça oranı arasında ise tüm dönemlerde korelasyon bulunamadı.

17. Gerek pretransplant gerekse posttransplant erken ve ileri dönemlerde kadınlardaki leptin düzeyi erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki gibi muhtemelen kadınlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ile açıklanabilir.

18. Hastaların hiçbirinde posttransplant dönemde kan glukoz düzeylerinde yükseklik görülmedi.

19. Serum kolesterol değerlerinde transplantasyon öncesine göre posttransplant erken ve ileri dönemlerde anlamlı bir artış görülürken trigliserid düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır.

ÖZET

Bu çalışma, kronik böbrek yetersizliği nedeniyle diyaliz tedavisi gören hastalardaki üremiye bağlı iştahsızlık ve bununla ilişkili azalmış antropometrik parametreler, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi (VYK) üzerine renal transplantasyonun etkisini araştırmak için yapılmıştır. Ayrıca transplantasyon öncesi ve sonrası erken ve geç dönemlerde leptin ve insülin rezistansı arasındaki ilişki de irdelenmiştir.

Çalışmaya kliniğimizde opere edilmiş 35 renal transplantlı hasta (20 E, 15 K) alınmıştır. Kontrol grubunda ise böbrek fonksiyonu normal 35 sağlıklı insan (15 E, 20 K) bulunmuştur. Bu hastalardan transplantasyondan 48 saat önce immunosupresif tedavi başlamadan ve transplantasyondan sonra 1. hafta, 1. ay ve 6. aylarda kan örnekleri alınarak serumları -20°C 'de depolanmıştır. Daha sonra bu serumlarda leptin düzeyi ölçülmüştür. Ayrıca eş zamanlı plazma insülin ve insülin c-peptid, kan glukoz, kolesterol ve trigliserid düzeylerine de bakılmıştır. Bu bulgulardan hastaların pretx ve posttx 1. ay ve 6. aydaki insülin rezistansının göstergesi olan HOMA değerleri hesaplanmıştır.

Transplantasyon öncesi ve posttx 1. ay ve 6. ayda vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, "caliper" ile hastaların antropometrik parametreleri (triseps, biseps, umbilikus, suprailiak ve subskapular deri kalınlıkları; boyun, kol, el bileği, bel ve kalça çevreleri) ölçülmüştür. Bu bulgulardan yararlanarak bu dönemlere ait VKİ, VYK, bel/kalça oranı hesaplanmıştır.

Çalışmanın sonucunda, pretransplant serum leptin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve posttx 1. haftada serum leptin düzeyinde belirgin bir azalma olup, ancak posttx 1. aydan itibaren yeniden artmaya başladığı görülmüştür. Posttransplant 6. ayda bazale göre anlamlı bir artış bulunmuştur. Plazma insülin düzeyleri ile HOMA değerlerinin de serum leptin düzeyi ile pretx ve posttx erken ve ileri dönemlerde anlamlı olarak korele olduğu dikkati çekmiştir. Bu bulgu leptinin gerek üremik glukoz intoleransında gerekse posttransplant diyabet gelişiminde önemli bir faktör olduğunu da düşündürmüştür. Ancak hiperleptineminin mi insülin rezistansına yol açtığı, yoksa hiperinsülineminin mi ob gen ekspresyonu yoluyla hiperleptinemiye neden olduğu konusu tartışmalı bulunmuştur.

Ayrıca literatürde gösterildiği gibi gerek pretx gerekse posttx erken ve ileri dönemlerde kadınlardaki serum leptin düzeyleri erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Transplantasyon sonrası çoğu antropometrik parametredeki (bel ve kalça çevresi, umbilikal ve subskapular deri kalınlıkları, VKİ ve VYK) anlamlı artış, beslenme üzerine transplantasyonun olumlu katkısını da vurgulamıştır. Ancak transplantasyon öncesine göre posttx 1. haftada serum leptin düzeyi ile birlikte belirgin olarak azalan HOMA değerinin 1. aydan itibaren yeniden anlamlı olarak artmaya başlaması ileri dönemde posttx diyabet gelişiminin önlenmesi açısından transplantasyon sonrası erken dönemdeki diyetin önemine de dikkati çekmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bergstrom J, Lindholm B: Nutrition and adequacy of dialysis: how do haemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993;43:S39-S50.
2. Young GA, Kopple JD, Lindholm B ve ark: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991;17:462-471.
3. İkizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998;50:343-357.
4. Hylander B, Barkelmng B ve ark: Changes in patients' eating behavior in the uraemic state, on continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment and after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997;29:691-698.
5. Peter Stenvinkel. Leptin. In: Shaul G. Massry, Richard J. Glasscock (ed), *Textbook of Nephrology*, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, 1367-1371.
6. Marckmann P: Nutritional status of patients on haemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988;29:75-78.
7. Bergstrom J: Why are dialysis patients malnourished? *Am J Kidney Dis* 1995;26:229-241.

8. Zhang Y, Proenca R, Maffei M ve ark: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
9. Himms-Hagen J: Physiological roles of the leptin endocrine system: Differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999;36:575-655.
10. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB ve ark: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med* 1998;3:575-579.
11. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros CS ve ark: Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2541-2546.
12. Zhang Y, Proenca R, Mallei M, Barone M, Lori L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
13. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB ve ark: Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 1995;269:540-543.
14. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M ve ark: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.

15. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y ve ark: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-549.
16. Campfield LA: Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Front Horm Res* 2000;26:12-20.
17. Tartaglia L, Dembski M, Weng X ve ark: Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell* 1995;83:7:1263-1271.
18. Tartaglia LA: The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:6093-6096.
19. Lee G-H, Proenca R, Montez JM ve ark: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635.
20. Stephens TW, Basinsk IM, Bue-Valleskey JM ve ark: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377:6459:530-532.
21. Caro J, Sinha M, Kolaczynski J ve ark: Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-1462.
22. Flier JS: Control of energy homeostasis: molecules and pathways. *Obesity: Genetics, pathophysiology and therapeutics*

on the Eve of a major conceptual revolution. *Institute Pasteur Euroconference Nov 1999 (Abstract); Nov:25-27.*

23. Rosenbaum M, Leibel R, Hirsch J: Obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396-407.

24. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML ve ark: Serum immunoreactive-leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;5:292-295.

25. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, Nordenström J, Stenvinkel P: Serum immunoreactive leptin concentrations and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1423-1430.

26. Maffei M, Halaas J, Pavussin E ve ark: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and obRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:1155-1161.

27. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML ve ark: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl J Med* 1996;334:292-295.

28. Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM ve ark: Leptin levels, beta-cell function and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipotatrop diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):503-508.

29. Ostlund RE, Yang JW, Klein S ve ark: Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;54:3909-3913.
30. Banks WA, Kastin AJ, Huang W ve ark: Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17:305-311.
31. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR ve ark: Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-161.
32. Maffei M, Halaas J, Ravussin E ve ark: Leptin levels in human and rodents: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:11:1155-1161.
33. Kolaczynski JW, Considine RV ve ark: Response of leptin to short-term fasting and re-feeding in humans. *Diabetes* 1996;45:1511-1515.
34. Frederich R, Hamann A, Anderson S ve ark: Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *N Med* 1995;1:1311-1314.
35. Boden G, Chen X, Mozzoli M: Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419-3423.

36. Harris RB, Ramsay TG, Smith SR ve ark: Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *J Clin Invest* 1996;97:9:2020-2026.
37. Saladin R, Devos P, Guerre-Millo ve ark: Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-529.
38. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV ve ark: Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. Studies *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes* 1996;45:699-701.
39. Widjaja A, Stratton IM, Horn R ve ark: UKPDS 20: plasma leptin, obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:654-657.
40. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE ve ark: Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 1997;20:1476-1481.
41. Cohen B, Novick D, Rubinstein M: Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-1188.
42. De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D ve ark: Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67:563-568.
43. Mak RHK, De Fronzo RA: Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992;61:377-382.

44. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lönngqvist 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.
45. Kagan A, Haran N, Leschinsky L ve ark: Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:400-405.
46. Young GA, Woodrow G, Kendall S ve ark: Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: A cause of malnutrition ? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2318-2323.
47. De Vos O, Saladin R, Auwerx J ve ark: Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995;270:15958-15961.
48. Segal KR, Landt M, Klein S: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996;45:988-991.
49. Larsson H, Elmstål S, Åhrén B: Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996;45:1580-1584.

50. Emilsson V, Liu Y-L, Cawthorne MA, Morton NM ve ark: Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997;46:313-316.
51. Alvestrand A, Mujagic M, Wajngot A ve ark: Glucose intolerance in uremic patients: the relative contributions of impaired β -cell function and insulin resistance. *Clin Nephrol* 1989;31:175-183.
52. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A: Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2276-2280.
53. Remesar X, Fernández-Lopez JA, Alemany M: Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? *FEBS Lett* 1997;402:9-11.
54. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
55. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20(7):1087-1092.

56. Zarkovic M, Ciric J: Effect of insulin sensitivity on pulsatile insulin secretion. *European Journal of Endocrinology* 1985;141:491-501.
57. Sharma K, Considine R, Michael B ve ark: Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-1985.
58. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne D ve ark: Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850.
59. Howard JK, Lord GM ve ark: Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 1997;93:119-126.
60. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M ve ark: Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing peritoneal dialysis. *Periton Dial Intern* 1998;18:34-40.
61. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S ve ark: Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:732-737.
62. Baczkowska T, Soin J, Soluch L ve ark: The role of leptin in body mass index increase in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000;32(6):1331-1332.

63. Kokot F, Adamczak M, Wiecedilcek A ve ark: Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrol* 1999;19(1):28-33.
64. Landt M, Brennan DC, Parvin CA ve ark: Hyperleptinemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2271-2275.
65. Serradeh-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G ve ark: Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997;404:185-191.
66. Jackson E: Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997;272:41:F333-338.
67. Haynes W, Morgan D, Walsh S ve ark: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Inv* 1997;100:2:270-278.
68. Wolf G, Hamann A, Han DC ve ark: Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:860-872.
69. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P ve ark: The *ob* gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995;44:1467-1470.

70. Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-770.

71. de Courten M, Zimmet P, Hodge A ve ark: Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997;14(3):200-208.

72. Hattori A, Uemura K, Miura H ve ark: Gender-related difference in relationship between insulin resistance and serum leptin level in Japanese type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Endocr J* 2000;47(5):615-621.

73. Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K ve ark: Plasma leptin is not associated with insulin resistance and proinsulin in non-diabetic South Asian Indians. *Diabet Med* 1998;15(6):480-484.