

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

T 91777

Dr. M. HULUSİ ATMACA

SAMSUN - 2000

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Tablo Listesi	I
Şekil Listesi.....	II
Özet	III-IV
Abstract	V-VI
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1 Leptin (ob Protein).....	3
2.1.1 Leptinin Tarihçesi	3
2.1.2 Fizyolojik Özellikleri	4
2.1.3 Serum Leptin Düzeylerinde Bireysel Farklar.....	7
2.1.4 Leptinin Metabolik ve Klinik Önemi	8
2.1.4.1 Puberte ve Üreme	9
2.1.4.2 Obezite	10
2.1.4.3 İnsülin, Glukoz Regülasyonu ve Diyabet	12
2.1.4.4 Hipertansiyon ve Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi	16
2.1.4.5 Leptin ve Böbrek	18
2.1.4.5.1 Leptinin Renal Metabolizması	19
2.1.4.5.2 Leptinin Renal Etkileri	21
2.1.4.5.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Serum Leptin Düzeyi ...	22
2.1.4.5.4 Kronik Böbrek Yetmezliği, Malnütrisyon ve Leptin	25
2.1.4.5.5 Diyaliz Tedavisi ve Leptin	27
2.1.4.5.6 Üremide İnsülin Direnci ve Leptin	28
2.1.4.5.7 Kronik Böbrek Yetmezliği, Leptin ve İnflamasyon	29
2.1.4.5.8 Kronik Böbrek Yetmezliği, Hipertansiyon ve Leptin	31
3.Gereç ve Yöntem	33
4.Bulgular	37
5.Tartışma	43
6.Sonuçlar	49
7.Kaynaklar	50

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo I. İnsan ve memeli organizmasında leptin üretim yerleri	6
Tablo II. Fizyolojik şartlarda leptin seviyesini etkileyen faktörler	7
Tablo III. Grup I, II, III ve IV'ün Özellikleri	34
Tablo IV. Gruplara ve cinsiyete göre özelliklerin dağılımı	35
Tablo V. Gruplara göre leptin /VKİ ortalamaları	38
Tablo VI. Gruplara ve cinsiyete göre leptin – VKİ ilişkisi	39
Tablo VII. Gruplara ve cinsiyete göre açlık insülin ve açlık kan şekerinin leptinle ilişkisi	40
Tablo VIII. Mann-Whitney testine göre gruplar arası leptin ve leptin/VKİ için U ve P değerleri ile gruplar arası CRP normal ve yüksek yüzdeleri	40
Tablo IX. Gruplara ve cinsiyete göre hipertansiyon sıklığı	40
Tablo X. Gruplara göre insülin ortanca değerleri	41
Tablo XI. Gruplara göre insülin ortanca değeri düşük ve yüksek olanlarda leptin ve leptin/VKİ değerleri	42

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil I. Vücut enerji dengesinde leptin rolü	6
Şekil II. Leptinin çeşitli rolleri	9
Şekil III. Genetik olarak leptin eksikliği ve leptin direnci olan kemirgenlerde insüli direnci ve DM tip 2 gelişimi mekanizması	13

ÖZET

Üremik hastalarda serum leptin düzeylerini belirlemek, serum leptin düzeylerini etkileyen faktörleri saptamak, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarla konservatif tedavi alan hastalar arasında leptin düzeyleri açısından bir fark olup olmadığını araştırmak, leptin ile hipertansiyon arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak ve hemodiyaliz işleminin leptin düzeylerine etkisini incelemek amacıyla çalışmaya diyabet tanısı olmayan toplam 160 kişi alındı. Kontrol grubu 67 kişiden (22 kadın,45 erkek), prediyaliz grubu 62 kişiden (33 kadın,29 erkek) ve diyaliz grubu 31 kişiden (14 kadın, 17 erkek) oluşuyordu.

Her üç grupta da kadınlarda leptin düzeyleri erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Yine tüm gruplarda VKİ – leptin ve insülin – leptin arasında pozitif korelasyon izlendi. İnsülin ortanca değerine göre yapılan değerlendirmede ise prediyaliz grubunda insülin ile leptin arasında korelasyon saptanmadı.

Prediyaliz grubunda leptin / VKİ oranları ($0,74\pm0,1$) diğer gruplara göre daha yüksek saptandı (kontrol; $0,43\pm0,05$, diyaliz ; $0,46\pm0,1$). Prediyaliz grubunda serum kreatinin ile leptin arasında zayıf korelasyon tespit edildi ($r=0,14$).

Her üç grupta da leptin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ve sadece prediyaliz grubunda leptin ile HT arasında ilişki olduğu belirlendi.

Kuprofan membran ile uygulanan tek hemodiyaliz seansının leptin düzeylerini etkilemediği gözlemlendi (sırasıyla HD öncesi ve sonrası ortalama leptin düzeyleri; $11,5\pm3,5$ ng/ml ve $12,3\pm4,4$ ng/ml).

Sonuç olarak üremik hastalarda serum leptin düzeylerini belirlemede insülin ve kronik enflamasyonun rolünün minör olabileceğini, ayrıca kuprofan membran kullanılan diyalizle leptinin vücuttan etkili bir şekilde uzaklaştırılmayacağını düşündük. Sağlıklı bireylerde olduğu gibi üremik hastalarda da serum leptin düzeylerini belirlemede cinsiyet ve VKİ'nin

önemli olduğunu gördük. Serum leptin düzeylerinin normal ölçüldüğü böbrek yetmezliği durumlarında non renal eliminasyon mekanizmalarının aktif hale gelmesi olasıdır.

Anahtar kelimeler: *Leptin, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, prediyaliz, insülin, C – Reaktif protein (CRP)*



ABSTRACT

The aim of this study was to determine the serum leptin levels, to research the possible differences between the uremic patients on conservative therapy and on hemodialysis therapy regarding the leptin levels, to determine if there is a relation between leptin and hypertension. 160 subjects without diabetes mellitus were taken for researching this statements.

The control group, predialysis group, and dialysis group consisted of 67 (22 women, 45 men) participants, 62 (33 women, 29 men) participants, and 31 (14 women, 17 men) participants, respectively.

On each of the three groups, leptin levels were significantly higher in women than the ones in men ($p < 0,001$). There was also positive correlation between BMI (Body Mass Index) – leptin and insulin – leptin in all groups. In the evaluation with insulin median value, there was no correlation found between leptin and insulin in predialysis patients.

In the predialysis group, the rate of leptin/BMI ($0,74 \pm 0,1$) was higher than the ones in the other groups (control; $0,43 \pm 0,05$, dialysis; $0,46 \pm 0,1$). The correlation among serum creatinine and leptin was poor in predialysis group ($r=0,14$).

On each of the groups there was no correlation between serum leptin and CRP (C- Reactive Protein) levels, and only in predialysis group a relation was found among leptin and hypertension.

A single session of hemodialysis with cuprophan membrane did not affect the serum leptin levels (serum leptin levels before hemodialysis and after hemodialysis; $11,5 \pm 3,5$ ng / ml and $12,3 \pm 4,4$ ng / ml, respectively).

In conclusion, we thought that the role of insulin and chronic inflammation on serum leptin levels is minor in uremic patients. In addition, leptin can not be removed from plasma extremely with hemodialysis using cuprophan membrane.

We also found that, like healthy people, in uremic patients the serum leptin levels significantly correlated with sex and BMI. It can be probable that non renal elimination mechanisms become active in renal failure which leptin measuring results being normal.

Key words: *Leptin, chronic renal failure, hemodialysis, predialysis, insulin, C – Reactive protein (CRP)*



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Leptin, "obesite geni" (Ob geni) tarafından kodlanarak adipoz dokularca sentezlenen,16 kDa ağırlığında bir polipeptid hormondur.Adipoz dokudan hipotalamusa "negatif feed back" regülasyonda rol oynayarak iştahı azaltıcı ve enerji kullanımını arttırıcı bir etki göstermektedir (1).

Serum leptin düzeyini belirleyen bir çok parametre ileri sürülmesine karşın bunlardan en iyi bilineni vücut yağ miktarı ve cinsiyettir.Vücut yağ miktarı arttıkça leptin sentezi artar.Kadınlarda da serum leptin düzeyi erkeklere göre daha yüksektir.Bunun sebebi tam bilinmemekle beraber kadınlarda vücut yağ yüzdesinin (VYY) daha fazla olması ve seks hormonları ileri sürülen faktörlerdir. Adipoz dokudan salınan leptin özel bir aktif transport sistemiyle kan beyin bariyerini aşar ve hipotalamusta kendi reseptörlerine etki ederek nöropeptid-Y (NPY) üretimini azaltır.Böylece iştah azalır, enerji tüketimi artar ve sonuçta vücut yağ miktarı azalır (2).

Beyin dışında, pankreas, böbrek ve adrenal gibi periferik dokularda leptin reseptör izoformlarının tanımlanması ve yeni leptin etkinliklerinin sürmekte olan keşfi leptinin yalnızca "anti obesite" hormonundan daha fazla özellikleri olduğunun düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur (3).

Böbrekler leptin reseptörlerini içeren (4-7) periferik dokulardan olduklarına göre leptin etkileri için hedef organ olabilirler. Ayrıca böbrekler leptin klirensinden de sorumlu olabilirler. Gerçekten yapılan bir çok çalışma, böbreklerin hem leptinin bazı etkileri için hem de leptinin plazmadan eliminasyonu için çok önemli birer organ olabileceğini gösterdi.

Bir çok çalışma kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) serum leptin düzeylerinin arttığını göstermiştir (8-14).Çok az sayıdaki çalışmada ise serum leptin düzeylerinde artış saptanmamıştır(15). KBY'deki hiperleptinemi tek başına bozulan renal fonksiyonlarla açıklanamaz. İnflamasyon (16) ve hiperinsülineminin de (17,18) hiperleptinemiye katkısı olabileceği düşünülür. Hayvan deneyleri, KBY'de enflamasyonla TNF α ve IL-1 gibi sitokinlerin yağ dokusunda leptin mRNA artışına neden olduğunu göstermiştir(15,19,20,21,22) .C-Reaktif Protein sentezi (CRP), enflamasyonda akut faz proteini olarak bu

sitokinlerce indüklenir. Üremiklerde CRP-leptin ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı sınırlıdır.

Modifiye sellüloz membranlarla yapılan diyalizin dolaşımdaki leptini vücuttan uzaklaştırmadaki etkisinin az olduğu bir çok çalışmayla ortaya konmuştur (16,23-28).Ancak renal replasman tedavisi almayan hastalardaki serum leptin düzeylerini inceleyen araştırma sayısı da sınırlıdır.

Esansiyel hipertansiyon (29-34) ve obesite ile ilgili hipertansiyonda(35-36) leptinin rol oynayabileceğine ilişkin çalışmalar olmasına rağmen KBY'ndeki hipertansiyon etyopatogenezinde leptinin olası rolüne ilişkin bir çalışmaya rastlamadık.

Biz bu çalışmada böbrek yetmezlikli hasta gruplarında aşağıda belirtilen konu başlıkları ile ilgili olarak detaylı bir değerlendirme yapmayı amaçladık;

- A) Hemodiyaliz tedavisinde olan KBY'li hastalarda serum leptin düzeyleri
- B) Diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarında serum leptin düzeyleri
- C) Hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri
- D) İnsülin - leptin ilişkisi
- E) CRP - leptin ilişkisi
- F) Hipertansiyon - leptin ilişkisi

2.GENEL BİLGİLER

2.1 LEPTİN (Ob Protein)

Leptin, latince leptos kelimesinden türetilmiş olup zayıflatıcı anlamında, yağ hücrelerinde (başlıca beyaz yağ dokusunda) ve diğer bir çok dokuda ob-gen tarafından üretilen ve plazmaya salınan bir hormondur.Ob-gen tarafından üretildiği için fizyologlar tarafından ob protein olarak tanımlanmıştır.Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını artırarak etkisini gösterir.Bu etkileri nedeniyle leptin eksikliği olan obezlerin tedavisinde başarıyla kullanılabileceği düşünülmektedir.Leptin son yıllarda yeni bulunan, besin alımının kontrolü ve vücutta enerji dengesinin düzenlenmesinde rolü olan yeni fizyolojik moleküller arasında yerini almıştır(37).

2.1.1 Leptinin Tarihçesi

1953 yılında Kennedy besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde lipostatik teoriyi açıklarken yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ilk defa ileri sürdü.1958 yılında Harvey ilk defa vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonu ve bu hormonun yağ dokusundan salgılandığını deneylerle göstermeye çalıştı. Kros dolaşım (parabiosis) deneyleri ve hipotalamus lezyonu ile yapılan hayvan deneyleri kanla taşınan bir hormonun varlığını ve sinyal molekülü olabileceğini gösteriyordu.Fakat bu madde henüz keşfedilememişti.Kros dolaşım deneylerinde ventromedial hipotalamus (VMHT) lezyonu oluşturulan fareler (lezyon sonucu aşırı yemek yeme nedeniyle gelişen obez fareler), hipotalamus lezyonu olmayan normal hayvanlar kullanıldı.VMHT lezyonlu hayvanın plazması normal hayvana enjekte edildiğinde hayvanın zayıfladığı ve açlıktan öldüğü görüldü.Bu deneyler VMHT lezyonlu obez farelerin kanındaki bir maddenin normal farede açlığa ve ölüme neden olduğunu gösterdi.1959'da Hausberger genetik olarak obez (ob/ob fare) farenin, normal (obez olmayan) farenin kanındaki bir madde ile zayıfladığını gösterdi.Bu çalışmada ob/ob farenin,normal farenin kanında bulunan maddeyi üretmediği, bu yüzden hayvanın şişmanladığı vurgulandı.1969'da Coleman ve Harris obezitenin genetik mekanizmasını açıklamak için obez hayvan modelleri tanımladılar.Bu hayvanlar:ob/ob fare(genetik obez), db/db fare (diyabetik obez) ve fa/fa

sıçan(hipotalamik obez) olup yıllar boyu ve halen günümüzde obezite çalışmaları bu hayvanlar üzerinde yapılmaktadır. ob/ob farenin obezite maddesini üretmediği, db/db fare ve fa /fa sıçanın obezite maddesini ürettiği fakat bu maddeye (Leptin) karşı reseptör mutasyonu olduğu ve merkezi sinir sisteminin hassasiyetinin kaybolduğu (leptine direnç) kros dolaşım deneyleri sonucu ileri sürüldü. Fakat ob/ob farenin kanında bulunmayan, obezitede rolü olan madde henüz keşfedilmemişti.ob/ob fare leptine zayıflayarak cevap verirken db/db fare leptine cevap vermiyordu.

1994 yılında Fridman ve Zhang uzun süren yağ hücresi çalışmaları sonucu ob-gen'i izole ettiler ve leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi ayrıca ob-genin yokluğunda farenin ağırlığının iki katına çıktığını gösterdiler. Yine aynı yıl Flier tarafından leptinin vücut yağ miktarı ile orantılı plazma seviyesi gösterdiği, hipotalamusu etkileyerek tokluk duyusuna yol açtığı bulundu. Tartaglia insanda ve farede leptin reseptörlerini saptadı.1996'da M Schwarts beyin omurilik sıvısında (BOS) leptin düzeylerini belirledi ve leptinin intraserebroventriküler (ICV) olarak hipotalamusa uygulanmasının besin alımını baskılayarak nöropeptid-Y (NPY) salgılanmasını azalttığını saptadı. Ayrıca bu çalışmada leptinin hipotalamusta NPY'yi baskılayarak etki ettiğini gösterdi(37).

2.1.2 Fizyolojik Özellikleri

Leptin, vücudun enerji depoları ile ilgili bilgiyi beyne ulaştıran bir sinyaldir(38).Leptinin 167 aminoasit içeren, 16 kDa molekül ağırlığında başlıca beyaz yağ hücresi olmak üzere bir çok dokudan salgılandığı tespit edilmiştir (Tablo I). Yağ dokusu dışındaki dokulardan leptin salgılanması ile ilgili yayınlar henüz çok yenidir ve bu dokulardaki fonksiyonları da tam olarak bilinmemektedir. İnsanda leptin geni 7q31 kromozomunda yerleşiktir.Leptin yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilir (37).Deri altı yağ dokusu visseral yağ dokusuna göre daha fazla mRNA içerir ve bu nedenle visseral yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazla leptin sentezler (39). Yağ hücresinden salgılanması β_3 adrenoreseptörler aracılığı ile olur(37,38).Leptin plazmada ve diğer dokularda radioimmünoassay yöntemi ile ölçülebilir. Normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 4-20 ng/ml

düzeylerindedir. Erkeklerde ortalama 4,6 ng/ml kadınlarda ise 11.9 ng/ml olarak saptanmıştır(40). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 25 dakikadır(41,42,37). İnsanlarda periferik kanda leptin düzeyleri sirkadiyen patern gösterir. Gündüz saatlerinde % 20'lik bir azalma, gece saatlerinde ise % 120'lik bir artış olur ve en yüksek seviyeye gece 2⁰⁰ civarında yükselir. Düşük leptin düzeyleri gündüzleri iştah arttırıcı, gıda alımını teşvik edici etkide bulunurken yüksek leptin düzeyleri ise gece uyku sırasında iştahın azalmasına hizmet eden bir fizyoloji sağlar(38,41). Leptinin eliminasyonundan sorumlu olan en önemli organ böbrektir(12,14,16,37). Küçük moleküler ağırlıklı protein olması nedeni ile glomerüllerden serbest olarak filtrasyona uğrar, proksimal tubülden reabsorbe olur ve tubüler hücrelerde yıkıma uğrar(43,44).

Leptin plazmada serbest ve bağlı halde bulunur. Sağlıklı bireylerde leptinin % 50'si serbest formda ve geri kalanı da proteine bağlı formda bulunur(35). Obezlerde ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda (41) leptin daha çok serbest formda bulunur. Leptini bağlayan protein henüz bilinmemekle beraber bu proteinin lipoprotein partiküllerinden olabileceği ileri sürülüyor(45). Serbest veya bağlı formun fizyolojik anlamı bilinmiyor.

Kan beyin bariyerini özel taşıyıcı bir sistemle aşarak beyin omurilik sıvısında (BOS) belirli bir düzey oluşturan leptin, hipotalamusta kendi reseptörlerine etki ederek başlıca nöropeptid-Y (NPY) olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin salgılanmasını düzenler. Leptin NPY'nin arkuat nükleustan sentez ve salgılanmasını inhibe eder. NPY beslenmenin kuvvetli bir stimülatörüdür. Termogenezisi azaltır ve hiperfaji yaratır. İşte leptin NPY'yi inhibe ederek sempatik stimülasyon yoluyla iştahı azaltır ve termogenezisin artmasına yol açar. Ayrıca sekonder olarak insülin seviyesi düşer. Açlık leptin seviyesini düşürürken, aşırı beslenme leptin seviyesini arttırır. Sonuçta aşırı beslenme ve açlık gibi durumlarda vücut enerji dengesini korumaya yönelik klasik negatif *feedback* looplarının bir örneği olarak leptin azalarak veya artarak işlev görür(Şekil I).

Leptin etkisini özel reseptörler aracılığı ile gösterir. Leptin reseptörleri hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde bulunur ve yapısal olarak klas I sitokinlere benzerlik gösterir. Leptin reseptörünün (transmembran protein) hücre

içi kısa (OB-Rs) ve hücre dışı uzun (OB-RL) olmak üzere iki kısmı vardır. Bilinen leptin reseptörleri:OB-Ra,OB-Rb,OB-Rc,OB-Rd,OB-Re dir.Hipotalamusta OB-Ra ve OB-Rb reseptörleri vardır. Periferik organlardan akciğer, pankreas, iskelet kası ve böbreklerde de leptin reseptörleri gösterilmiştir.

Tablo I. İnsan ve memeli organizmasında leptin üretim yerleri (37)

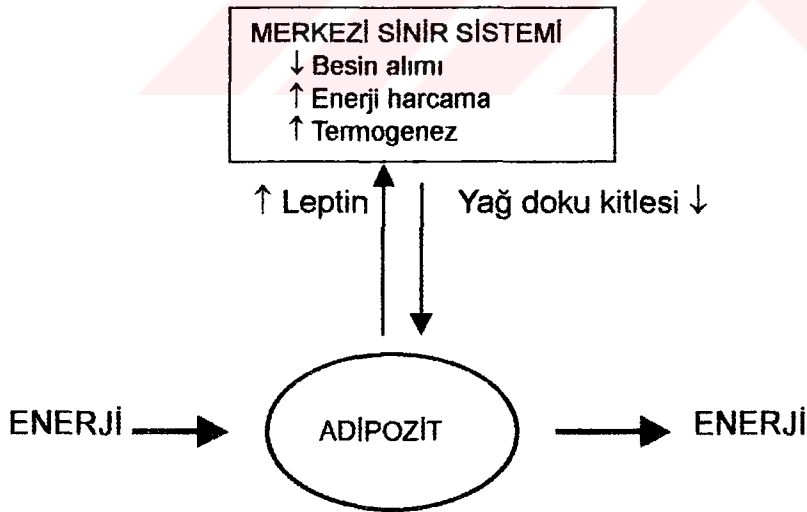
1.Asıl üretim yerleri: Yağ dokusu hücreleri

- a) Kahverengi yağ hücreleri
- a) Deri altı yağ hücreleri
- b) Visseral yağ hücreleri

2.Diğer üretim yerleri:

- a) Beyin
- b) Fetal doku hücreleri (plasenta,kalp, kemik, saç follikülü)
- c) Mide fundus epiteli
- d) Koryokarsinoma hücreleri

Şekil I. Vücut enerji dengesinde leptin rolü



Lipostatik faktör rolünde yağ dokusunun leptin üretmesinde artış, besin alımında azalma, enerji tüketiminde artış ve termogenezisle sonuçlanır ki bu da yağ doku kitlesini ve leptin üretimini azaltır(3).

Leptin seviyesi 20 yaşına kadar yaşla birlikte giderek artar. Puberte öncesinden kızlarda artmaya devam ederken erkek çocuklarda düşmeye başlar. Cinsler arasındaki bu farkın bir sebebi de seks hormonlarıdır. Östrojenler leptin oluşmasını stimüle ederken, androjenler leptin oluşmasını süprese eder(38,46).Puberteden sonra kadınlarda leptin düzeyinin erkeklere göre yüksek seyretmesinin başka bir sebebi de vücut yağ miktarıdır. Vücut yağ miktarı arttıkça leptin artış gösterir. Erişkin erkeklerde vücut ağırlığının %10'u, erişkin kadınlarda ise %15'i yağ dokusudur(47). 20 yaşından sonra plazma leptini açısından erkek kadın arasındaki fark devam eder fakat yaşla birlikte leptin düzeylerinde artış olmaz (38,48). Saffele göre erkeklerde serum leptin düzeyleri yaşla artar ve 45 yaşından sonra bir plato çizer(49). Ostlund'a göre ise 70 yaş üstü erkeklerde yaşa bağlı olarak leptin azalır.

Leptin aynı zamanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoidleri süprese eder, gonadotropin ve seks steroidlerini ise stimüle eder.Leptin seviyesi üzerinde etkili olan diğer faktörler Tablo II' de görülmektedir.

Tablo II.Fizyolojik şartlarda leptin seviyesini etkileyen faktörler(38).

ARTIRANLAR	AZALTANLAR
Aşırı beslenme	Açlık
İnsülin	Katekolaminler
Glukokortikoidler	Androjenler
Kısa sürede somatotropin	CAMP
Endotoksin,Tümör nekrozis faktör,İnterlökin 1	Uzun sürede somatostatin
Böbrek yetmezliği	Soğukla karşılaşma

2.1.3 Serum Leptin Düzeylerinde Bireysel Farklar

Serum leptin düzeyini belirleyen en önemli parametreler; Vücut kitle indeksi (VKİ),Vücut yağ miktarı ve cinsiyettir. Leptin özellikle en çok vücut yağ miktarı ile ilişki gösteriyor. Bununla birlikte bu parametreler serum leptin değişikliklerinin hepsini açıklamaz(48). Yani serum leptin düzeyini belirlemede absolut yağ miktarından başka faktörler de söz konusudur.Yağ miktarında belli bir eşiğin

üstünde az bir artış leptin düzeyinde önemli artışlara neden olabilir. Yani yağ miktarı çok arttığında adipozitler, feedback mekanizmasının cevapsız kalması sonucu uygunsuz miktarda leptin üretir(50). Obezlerde leptin düzeyi artışından azalan leptin klirensinin sorumlu olması muhtemel değildir. Çünkü obezlerde leptin klirensi normal bulunmuştur(51).

Bireylerin % 30'unun yağ miktarlarına göre hesaplanan leptin düzeyleri düşük veya yüksek bulunmaktadır. Özellikle erkeklerde tahmin edilenden daha düşük değerlerle karşılaşılmaktadır. Bunun olası sebebi adipoz dokunun leptin sentezindeki heterojenitesinden kaynaklanmaktadır(52).

Omental yağ dokusu subkutan yağ dokusuna göre daha az leptin mRNA içerir(53-56). Ayrıca subkutan dokunun omental dokuya göre 2-3 kat daha fazla leptin sentezleyebildiği gösterilmiştir(39). Yani relatif olarak daha düşük leptin düzeylerine sahip olan kişiler yüksek visseral yağ/ subkutan yağ oranına sahip olabilirler. Bu bulgu hormonal olarak tam açıklanamayan leptin düzeyindeki cinsiyet farklılığını da açıklayabilir. Özetle, kadınlarda leptinin daha yüksek seyretmesinin bir sebebi de subkutan yağ dokusunun kadınlarda daha fazla, visseral yağ dokusunun da erkeklerde daha fazla olmasıdır. Liuzzi'nin (48) yaptığı çalışmada da abdominal yağlanma ile leptin arasında negatif korelasyon vardı. Abdominal yağ dokusu visseral yağ dokusunu temsil eder ve abdominal yağ dokusunda artış bel/ kalça oranında da artışa neden olur.

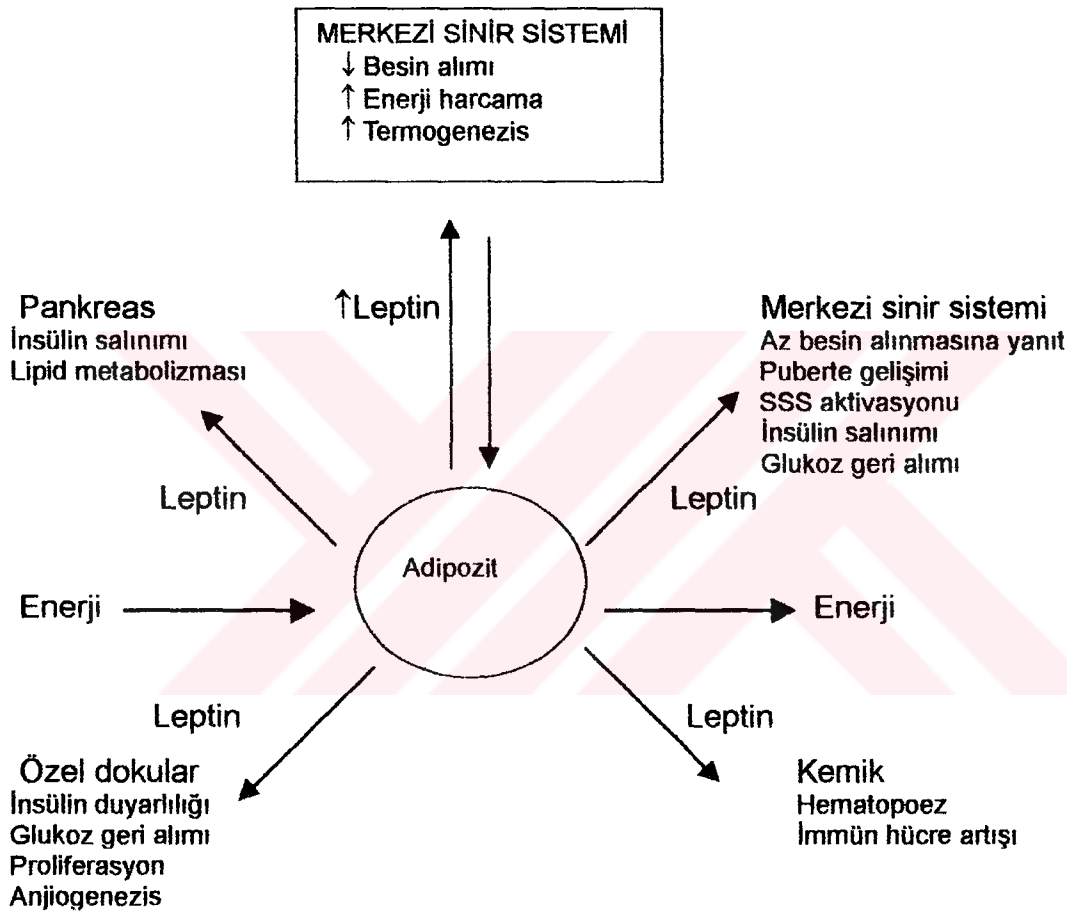
2.1.4 Leptinin Metabolik ve Klinik Önemi

Leptinin vücut ağırlığını korumaya ek olarak çeşitli fizyolojik süreçlerde düzenleyici bir sinyal görevi gördüğü gittikçe açık hale gelmiştir. Leptinin yiyecek yoksunluğu ve pubertenin başlangıç sinyali karşısında nöroendokrin ve immün sistemin ilişkisini düzenlediği ve fetal/ neonatal büyüme ve gelişmeyi etkilediği, insülinin salınımı ve etkinliği üzerinde etki göstererek glukoz homeostazını düzenlediği, hemopoetik hücrelerin gelişme ve farklılaşmasını uyardığı, hücre proliferasyonunu sağladığı ve anjiojenik faktör olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür. Leptinin bu işlevlerinin çoğu merkezi sinir sistemi aracılığı ile olmakla birlikte nöronlar dışında diğer hücrelerdeki leptin reseptörü varlığı bu tür hücre ve dokularda doğrudan leptin etkisi için bir mekanizma oluşturmaktadır.

Bu nedenle leptinin aşırı yağ dokusu depolanmasını inhibe eden bir hormondan daha fazla özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (Şekil II.)(3).

Leptinin bu çok yönlü işlevlerine rağmen burada ağırlıklı olarak hipertansiyon, glukoz-insülin metabolizması, obezite, puberte-üreme ve böbrek yetmezliği ile leptin arasındaki ilişki ele alınacaktır.

Şekil II. Leptinin çeşitli rolleri



Vücut ağırlığının düzenlenmesine ek olarak leptinin bir çok rolü bildirilmiştir. Leptin yağ dokusunda üretilir ve dolaşım ile hedef hücre ya da dokulara geçebilir veya parakrin anlamda hedef hücrede üretilebilir. SSS: Sempatik sinir sistemi.

2.1.4.1 Puberte ve üreme

Leptin her iki cinsten de üreme sistemi hormonlarının (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) salgılanmasını stimüle eder. Leptinin pubertenin

başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır(3,37,57,58). Her iki cinsten de erken pubertede leptin artışı olur. Bu artış seksüel gelişim evresinde yağ depolanmasına izin veren fizyolojik leptin direnci olarak yorumlanmıştır. Leptin yükselişini takiben gonadotropinler yükselir. Pubertenin başlangıcı için leptin bir sinyal olabilir. Puberte öncesi başlayarak erkeklerde puberte boyunca leptin azalmaya başlar. Kızlarda ise sabit kalır ve pubertenin ortalarından sonra adult dönem boyunca erkeklere göre yüksek seyrederek. Erkeklerde leptinin azalmaya başlaması testosteron artışı ile beraberdir(45). Leptin düzeyleri testosteron ile negatif, östrojen ile pozitif korelasyon gösterir(49,55). Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda serum leptin düzeyleri açısından fark gözlenmedi. Çünkü postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı gelişecek leptin azalması yine bu dönemden sonra artış gösterecek yağlanma nedeniyle önlenecektir. Aynı şekilde kızlarda puberte sonrası da leptin düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek seyretmesi bu dönemden sonra artan yağ kitlesi ve estradiol artışı ile açıklanabilir(58).

ob/ob farede leptin yoktur ve bu fare infertildir. Fakat dışardan leptin verildiğinde pupertal gelişim sağlanabilir ve hayvanlar fertil hale gelebilir(1,3). Konjenital leptin eksikliği tanımlanan 9 yaşındaki obez bir kızda leptin tedavisi ile bazal ve stimüle FSH (folikül stimulan hormon), LH (luteinizan hormon) artışı görüldü(59). Hipogonadal erkeklerde serum leptin artar ve testosteron tedavisi ile leptin azalır(49).

2.1.4.2 Obezite

ob/ob faredeki ob geni mutasyonu defektif leptin sentezine neden olur. Leptin eksikliği bu hayvanlarda hiperfaji, enerji tüketiminin azalması ve obeziteye yol açar. Oysa db/db ve fa/fa sıçanlarında leptin reseptör mutasyonu vardır, leptin sentezi bozulmamıştır. Fakat reseptör mutasyonu nedeni ile leptin etkisine direnç söz konusudur ve bu hayvanlarda da obezite gelişir(60). Birinci tip şişmanlıkta leptin dışardan verilince kilo kaybı gözlenirken ikinci tip şişmanlıkta ise aynı doz leptin tedavisine yanıt alınmaz(60,61).

İnsan obezitesinde ise adipoz dokudan leptin sekresyonu artmıştır. Dolaşımdaki leptin düzeyi de obezite derecesiyle korelasyon göstererek artmıştır. Bu veriler insanlardaki obezitede leptin eksikliğinden çok leptin

direncinin söz konusu olabileceğini gösterir. Şimdiye kadar leptin eksikliğine bağlı obezitesi olan sadece bir aile tanımlanmıştır(45).

Leptin yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmadan üretilir ve plazma leptin seviyesi vücut yağ kitlesini temsil eder. VKİ> 30 olan obezlerde normal bireylere göre 3 kat fazla plazma leptin seviyelerine sahiptirler. Leptin kan beyin bariyerini doyurulabilir spesifik transport mekanizması yoluyla geçer(36). Obezlerde beyin omurilik sıvısı (BOS) / plazma leptin oranında azalma vardır. Yani plazmadaki artışı oranında leptin BOS'a geçememektedir. Obezlerdeki leptin direnci; BOS'a azalan leptin transportu, reseptör mutasyonu ve postreseptör defektlerine bağlı olabilir(62).

Leptin vücuttaki yağ dokusu miktarından daha da fazla yağ dokusu miktarındaki değişmelerinden etkilenir. Kilo kaybeden bir kişinin leptin seviyesi beklenenden çok daha fazla azalır.(63-65). Bu durum ani kilo kaybı ile sonuçlanan diyetlerden sonra hızla yeniden kilo alınmasını açıklayan sebeplerden birisidir(63,66,67).

Obez insanlarda leptinin sempatik sinir sistemini aktive edici etkisi, insülin sensitivitesi ve renal fonksiyonlar üzerindeki etkisinin patofizyolojisi leptin direncinin bölgesine ve derecesine bağlıdır. Termojenik sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilgili etkide direnç gelişmesi enerji tüketiminin azalmasına ve yağlanma artışına neden olur. İnsülin sensitivitesi ve renal sodyum ekskresyon etkisine direnç obezlerde neden insülin direnci ve sodyum duyarlı hipertansiyonun sık eşlik ettiğini açıklar. Eğer obezite leptinin beyne transportundaki bir defekten kaynaklanıyorsa leptinin santral kaynaklı etkileri olmayacak fakat leptinin periferik etkisi (örneğin natriürezis) korunacaktır(36).

Doğum ağırlıkları normal olan, doğumdan bir kaç ay sonra hızlı kilo alımı ile dikkat çeken ve daha sonra leptin eksikliği saptanan kuzenlerden birine uygulanan rekombinant leptin tedavisine 12 aylık tedavi boyunca başarılı yanıt alınmıştır. ob/ ob faredeki gibi gıda alımının azalmasını takiben vücut yağ dokusunda azalma gözlenmiştir(59). Ancak obez insanların çoğunda obezitenin nedenini leptin yetmezliği oluşturmadığına göre ve bu bireylerde hiperleptinemi yani leptin rezistansı söz konusu olduğuna göre obezite tedavisinde leptinin yeri ne olmalıdır ?

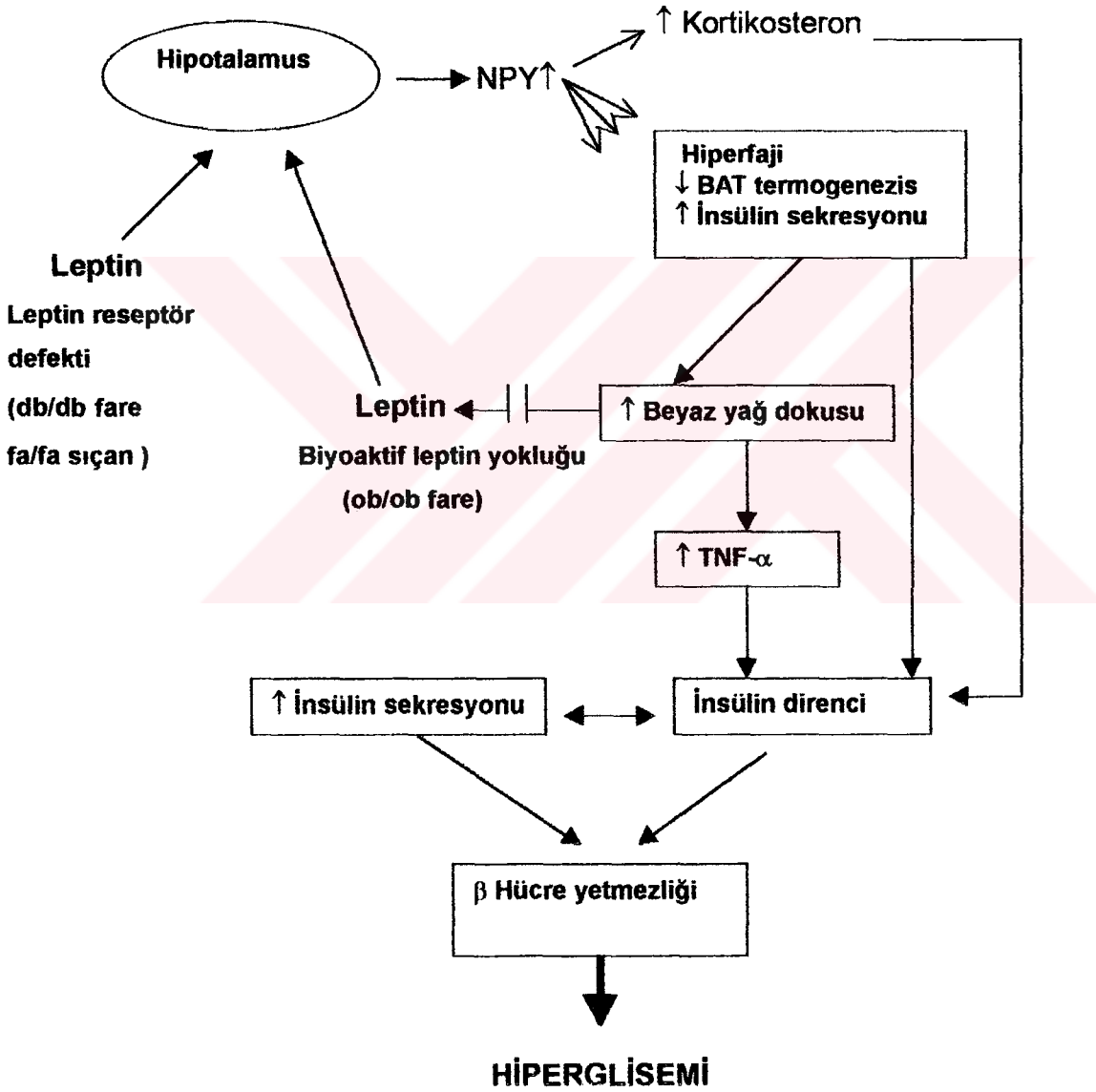
Psammomys obesus; leptin düzeyi yüksek, obez ve NIDDM(Non İnsülin Dependent Diabetes Mellitus) olan insan obezitesine benzerlik gösteren poligenik hayvan obezite modelini oluşturur. İnsanlarda olduğu gibi plazma leptin düzeyleri vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı ve plazma insülin konsantrasyonları ile korelasyon gösterir. ob/ob farede leptine yanıt alınan dozların (0.8mg/kg/gün x14) üstünde leptin uygulandığında ne obez ne de obez olmayan tipinde gıda alımında, vücut ağırlığında, glukoz ve insülin düzeylerinde anlamlı değişiklikler kaydedilmez. Daha yüksek doz (45mg/kg/günx7) leptin verildiğinde obez olmayan tiplerinde gıda alımının ve VYY(vücut yağ yüzdesi)'nin azaldığı görüldü. Obez tipinde ise yanıt alınamadı. Yani obez tipleri obez olmayan tiplere göre anlamlı derecede leptine dirençliydi. Bu bulgular ışığında leptine anoreksijenik etkide direnç ve insülin direncinin bu hayvan modellerindeki obezitenin patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünöldü. Ayrıca Psammomys obesus ne kadar obez ise leptine cevap sağlanan dozun da o derece yüksek olması gerektiği göröldü. İnsan obezitesi tedavisinde de iştah ve vücut yağ miktarını azaltmak için çok yüksek doz leptin dozunun etkili olabileceği gösterilebilirse leptinin yan etkileri (özellikle pankreas, karaciğer, yağ dokusunda) detaylı bir şekilde araştırılmalıdır(61). Periferik uygulanan leptin tedavisinin obez insanlarda pek başarılı olmamasının sebebi, leptinin beyne geçişinin doyurulabilir bir transport sistemi ile gerçekleşiyor olması olabilir.Bu transport sistemini aşacak bir non peptid leptin analogu, obezitenin gelecekteki tedavi biçimlerinden birisi olabilir(48).

2.1.4.3 İnsülin, Glukoz regölasyonu ve Diyabet

Leptin ile insülin arasındaki ilişkiler karmaşık ve tartışmalıdır. Besin alımında ve vücut ağırlığında düşüşün insüline duyarlılığı arttırdığı iyi bilinmektedir. Leptin insülin ilişkisini, leptinin vücut ağırlı üzerindeki etkisi ile ilişkilendiren çalışmaların varlığı yanı sıra doğrudan leptin insülin ve glukoz ilişkisini kanıtlayan çalışmalar da vardır.İnsülin leptin etkileşimini karmaşık kılan başka bir faktör de leptinin insülin salgılanmasını hem merkezi hem de periferal yolla etkileyebileceğinin olası olduğudur. Ayrıca leptinin glukoz homeostazı üzerideki etkisi de ayrı bir tartışma konusudur.

Leptin eksikliğinin olduğu ob/ob farede ve leptin reseptöründeki mutasyon nedeni ile hiperleptinemik olan db/db ve fa/fa sıçanlarında leptin etkisizliğinin bir sonucu olarak hiperfaji, enerji tüketiminin azalması ve obezite iyi bilinen bir durumdur. Yine bu hayvanlarda Obezite ve insülin direnci nedeni ile tip 2 Diabetes Mellitus (DM) geliştiği de bilinmektedir (şekil III.) (60).

şekil III. Genetik olarak leptin eksikliği ve leptin direnci olan kemirgenlerde insülin direnci ve DM tip 2 gelişimi mekanizması.



NPY: Nöropeptid – Y, BAT: Brown Adipose Tissue = Kahverengi yağ dokusu, TNF α : Tümör Nekrozis Faktör alfa.

NPY iştahi stimüle eder, BAT (Brown Adipose Tissue) termogenezisi azaltır ve insülin sekresyonunu stimüle eder. Ayrıca ACTH (Adrenokortikotropik hormon) ve kortikosteron salgılanmasını stimüle eder. Gonadotropin salgılanmasını inhibe eder. Leptin eksikliği (ob/ob fare) veya leptin direncinde (db/db fare, fa/fa sıçan) NPY aktif kalır. Hiperfaji, BAT termogenezisin azalması ve insülin sekresyonun artmasına (insülin yağ dokusu üzerinde trofik etki gösterir) neden olur. Artan kortikosteron salgılanmasının da katkısıyla yağ kitlesinde artış olur. Yağ dokusu artışının bir sonucu olarak TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör alfa) salgılanması artar (TNF- α yağ dokusunda sentezlenir). TNF- α ise insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek insülin sensitivitesini azaltır. Diğer yandan beyaz yağ dokusu miktarı, insülin sekresyonu ve kortikosteron sekresyonundaki artışın da katkılarıyla insülin direnci gelişir. Bu gelişmeler pankreas β hücrelerinin sekretuar kapasitesini zorlar ve sonuçta sınırlı olan β hücre kapasitesi yeterli insülin sekresyonu yapamaz, β hücre yetmezliğinin bir sonucu olarak aşikar diyabetin gelişmesine neden olur.

Bu mekanizma yukarıda sözü edilen kemirgen hayvan sendromlarındaki diyabet ve obezite gelişimi için geçerlidir. İnsan obezitesinde leptin gen mutasyonundan ziyade santral sinir sisteminde leptin etkisine azalan sensitivite söz konusu olabilir(60). ob /ob fareye 5mg/gün leptin verilmesi birkaç gün içinde hiperglisemiye düzeltir, oysa leptin rezistansı olan farelerde leptin tedavisi ile glukoz ve insülin düzeylerinde anlamlı değişiklikler görülmez(68). Konjenital leptin eksikliği tanımlanan hastada hafif insülin yüksekliği, normal glukoz düzeyi ve normal retardasyon saptanmıştır. Bunun nedeni ob/ob farenin aksine bu hastada glukokortikoid düzeylerinin normal olmasıdır. Leptin eksikliği olan faredeki büyüme bozukluğu ve ciddi insülin direncinin nedeni glukokortikoid fazlalığına bağlı olabilir(59).

Leptinin izole pankreatik adacıklardan, perfüze pankreastan veya insülin salgılayan hücre kültürlerinden insülin salınımını baskıladığı(2,36,69-74) uyardığı (75-80) veya etkide bulunmadığı (81) bildirilmiştir.

Leptin glukozun aracılık ettiği insülin sekresyonunu inhibe eder.Obez olmayan Wistar ratlarında plazma leptinini 28 gün boyunca yüksek tutacak gen tedavisi uygulandığında plazma glukoz konsantrasyonlarında değişme olmadan vücut yağ dokusunda ve plazma insülin konsantrasyonunda azalma sağlanmışır. Glukoz düzeylerinde artış olmaksızın insülin sekresyonunun inhibe olması insülin sensitivitesini destekler. Endojen insülin sekresyonundaki değişiklikler veya yağ dokusundaki değişikliklerin potansiyel karışık etkileri olmadan leptinin insülin sensitivitesi etkisini araştırmak amacıyla hiperinsülinemik, öglisemik klemp tekniği kullanıldı. 3 saat süresince anestezi verilmiş Sprague-Dawley ratlarına 100 mcg/kg dozunda murine leptin infüze edildi.Tüm vücutta glukoz geri alımında % 30 artış gözlendi.Bu gözlem leptinin akut olarak kiloda, vücut yağ miktarında ve endojen insülin sekresyonunda bir değişiklik olmadan bile insülin sensitivitesini arttırabileceğini doğrular niteliktedir(36). Leptin pankreas β hücrelerinde leptin reseptörlerine direkt etki ederek insülin sekresyonunu inhibe edebilir, insülin antagonisti gibi çalışarak yağ hücresinde lipogenezi kısıtlar(2,72).

Liuzzi'ye göre leptinin plazma insülinine direkt bir etkisi olmayabilir, aradaki ilişkiyi belirleyen yağ dokusu miktarıdır. Yani yağ kitlesi hem insülin direncini hem de leptin konsantrasyonunu belirleyen bir faktör olabilir(48).

İnsülinin invitro olarak insan adipoz dokusunda(82) ve sıçan adipoz dokusunda(83) leptin mRNA ekspresyonunu stimüle ettiği gösterildi.

Yine hayvanlarda streptozotocin ile sağlanan insülin yetmezliğinde ob geni ekspresyonunun azaldığı görüldü(84). İnsanlarda akut insülin değişiklikleri leptin artışına neden olmazken (85,86) kalıcı hiperinsülinemi leptin artışına eşlik eder(18,87,88).Hayvan deneylerinde hiperinsülinemi ile birlikte glukokortikoidlerin de yağ hücrelerinde leptin sentezini, yağ hücresi sayı ve volümünü arttırdığı gözlenmiştir(89,90).

Leptin insülinin stimüle ettiği glikojen sentezini inhibe eder(91).Muoio, leptinin iskelet kas yağ asidi oksidasyonunu stimüle ettiğini gözlemiştir(92).Leptin adipozitte insülin rezistansında bir mediatör olarak rol oynar(93).Ayrıca leptinin karaciğer ve yağ dokusunda antiinsülin etkisi olduğu

ileri sürülmüştür. Eğer bu etkiler doğrulanabilirse leptin TNF- α 'ya benzer olarak Tip 2 DM ve obezitedeki insülin rezistansına katkıda bulunabilir.

Invitro koşullarda leptin tüm vücudun glukoz kullanımını arttırmaktadır. Serum leptininin bazal değerinin 70 katına çıkması tüm vücut glukoz geri alımını % 30 artırır(94). Özet olarak leptin, doğrudan ya da merkezi mekanizmalarla pankreatik insülin üretimini baskılayabilir, fakat leptinin pankreas üzerindeki etkisi uygunsuz hiperglisemiye yol açmamaktadır. Çünkü aynı zamanda leptin glukoz geri alımını da etkilemektedir(3).

2.1.4.4 Hipertansiyon ve Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivitesi

Obezitede kardiyovasküler mortalite ve hipertansiyon sıklığı artmıştır. Son yıllarda leptinle ilgili çalışmaların sağladığı kanıtlara göre obezitedeki hipertansiyonda hiperinsülinemi ve sempatik sinir sistemi(SSS) aktivasyonunun yanı sıra leptin de rol alır. Leptin beyinde SSS aktivasyonu yoluyla iştahı azaltır, termogenezi ve enerji harcanımını artırır. Leptinin beyinde bağlandığı, etki gösterdiği alanlar aynı zamanda kardiyovasküler kontrol için de önemli alanlardır. Eldeki bir çok bulgu leptinin SSS aracılığı ile kan basıncı kontrolünde rol aldığı şeklindedir. Leptinin interskapüler kahverengi yağ dokusunda norepinefrin turnoverini değiştirdiğinin gösterilmesi periferik SSS aktivasyonuna bir kanıttır(33). Ayrıca laboratuvar çalışmalarında leptinin böbrek ve adrenal bezdeki SSS aktivitesini artırdığı gösterilmiştir(36).

Sıçanlarda akut leptin infüzyonu arteryel basıncı ve kalp hızını değiştirmez(95,96), kronik leptin infüzyonu ise hem kalp hızında hem de arteryel kan basıncında artışa neden olur(96). Obez olmayan ratlarda akut intraserebroventriküler leptin infüzyonu splanknik vasküler yatakta ve iskelet kaslarında SSS aktivasyonu sonucu periferik vasküler rezistansı artırarak arteryel kan akımını azaltır ve ortalama arteryel basıncını artırır(97).

Takip eden insan çalışmaları da leptinin kan basıncı ile ilişkisini doğrular niteliktedir. Hipertansif bireylerde normotansiflere göre daha yüksek leptin düzeyleri bildiren raporlar söz konusudur(29,30,33,34,98,99).

Esansiyel hipertansiyonu olan erkeklerde VKİ'lerine göre daha yüksek leptin düzeyleri olanlarda kalp atım hızı daha yüksek bulunmuştur(32,34). Yani daha yüksek leptin düzeyleri kilo düşürücü etki yaratmaksızın daha hızlı kalp

atımlarına neden olmaktadır. Bu gözlem leptin direncinin vücut yağ regülasyonu için selektif kaldığı fakat leptinin santral kardiyovasküler etkisinin korunduğunu destekler(34). Obezlerde leptinin insülin sensitivitesi ve sodyum ekskresyonu etkisine karşı direnç söz konusu iken, SSS aktivitesi etkisine karşı direnç gelişmemektedir. Bu da neden sodyum duyarlı hipertansiyon ve insülin direncinin obeziteye sık eşlik ettiğini açıklar(35). % 95'nin normotansif olan genç erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise optimal kan basıncı değerlerine sahip olan erkeklerde serum leptinin ortalama 1.7ng/ml olduğu, yüksek- normal ve yüksek kan basıncı değerlerine sahip olanlarda ise ortalama leptinin 3.7 ng/ml olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre plazma leptindeki küçük değişikliklerin genç erişkin erkeklerde kan basıncı regülasyonunda rol oynayabileceği düşünülebilir(99).

Leptinin hipertansiyonla ilişkisini destekleyen başka bir bulgu da obez ve non obez hipertansif bireylerde plazma leptin ile plazma renin aktivitesinin normotansiflere göre daha yüksek bulunmasıydı(30). Başka bir çalışmada ise plazma renin aktivitesi ve aldosteronun düzeylerinin plazma leptin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirildi(40).

Yapılan bir çok çalışmada non diyabetik populasyonda erkeklerde hiperleptineminin insülin rezistansına eşlik ettiği aynı durumun kadınlarda gözlenmediği bildirildi(31,33,100,101). Eldeki verilerin çoğu hipertansif erkeklerde leptin ve kan basıncı arasındaki korelasyonun temel olarak adipozite ve kan basıncı arasındaki korelasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir(40).

Yine de leptin ve uzun süreli kan basıncı regülasyonu arasındaki ilişki karmaşıktır. Android obezitenin hipertansiyonla daha yakın ilişkide olduğu bilinmesine rağmen, ginoid obezitenin daha fazla leptin artışı ile birlikte olduğunun ortaya konması bu karışıklığı örnekler. Ayrıca aynı VKİ'de karşılaştırıldığında, kan basıncı erkeklerde biraz daha yüksek olmasına rağmen, leptin düzeyleri kadınlarda daha yüksektir. Bu gözlemler leptin – hipertansiyon ilişkisinde başka faktörlerin de rol alabileceğini destekler(3).

Hipertansif erkeklerde leptin yüksekliğinin birkaç sebebi olabilir. Fare beyinde NPY mRNA içeren hücrelerin bölgesel dağılımında seks farklılığının olduğu ileri sürülmesine rağmen bu farklılığın serum leptin düzeylerinde ve

leptinin fonksiyonel etkisinde değişikliklere neden olup olamayacağı bilinmiyor. Bir başka olası sebep de seks hormonları olabilir(33). Spontan hipertansif ratlarda cerrahi kastrasyon veya testosteron antagonisti tedavisi ile 10 günde kan basıncının hafiflediği görülmüştür(102). Rowland, tuz sensitif Dahl erkek ratlarda neonatal kastrasyonun salt – induced hipertansiyonun ortaya çıkmasını geciktirdiğini, neonatal olarak testosteron verilen dişi ratlarda testosteron verilmeyen dişi ratlara göre daha yüksek kan basıncı gösterdiklerini ortaya koymuştur(103). Bu gözlemler, sıçanlarda kardiyovasküler kontrol sağlayan beyin bölgelerinde gonadal hormonların etkili olabileceğini destekler. Son olarak, esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde insülin rezistansı ve serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkide ve hiperinsülineminin sonuçları bakımından seks farklılığı olabilir.

Suter ve arkadaşları kadınlarda VKİ'ne ve hipertansif olmayan erkeklere göre ayarlandığında (hipertansif olanlara göre değil) sistolik kan basıncının plazma leptini ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(29).

Özetle, leptin SSS aktivitesi yoluyla kalp hızını ve kan basıncını artırır, erkeklerde hiperleptinemi ve hiperinsülinemi vücut yağ yüzdesinden bağımsız olarak kan basıncı regülasyonunda rol oynuyor olabilir.

2.1.4.5 Leptin ve Böbrek

Böbreklerde uzun tip Ob-Rb leptin reseptörleri için mRNA bulunması bu organların leptinin etkileri açısından hedef organ olabileceklerini gösterir. Hayvan çalışmalarında leptinin renal tubullere etki ederek natriürezis ve diürece yol açtığı gösterilmiştir. 16 kDa molekül ağırlığındaki leptin polipeptidi için böbrek önemli bir klirens kaynağıdır. Bir çok çalışma KBY'nde leptin düzeylerinin arttığını gösterdi. Böbrek yetmezliğindeki hiperleptinemiye, bozulan renal fonksiyonlar nedeni ile azalan leptin klirensine ilaveten hiperinsülinemi ve inflamasyonun da katkısı olabilir. Üremide glukoz intoleransı sık rastlanan bir durumdur. Leptin de insülin sekresyonunu inhibe ettiğinden üremideki glukoz intoleransında rolü olabilir. Daha da önemlisi KBY'nde, protein enerji malnütrisyona yol açabilen iştahsızlıktan hiperleptinemi sorumlu olabilir mi ? Ayrıca leptininin sempatik hiperaktivasyon yolu ile kalp hızı ve kalp basıncını artırdığı biliniyor. Natriüretik ve diüretik etkisi de düşünülüğünde kronik üremik

hastalardaki hipertansiyonda olası etkileri önemli hale gelebilir. Son olarak, leptinin hemopoetik hücreler üzerindeki proliferatif etkisinin gösterilmesi eritropoezin yetersiz olduğu KBY hastalarında leptini önemli hale getirebilir. Leptin aynı zamanda açlığın immün işlevleri azaltmasını da önler, bellek T hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Bu gözlemler leptinin hemopoezdeki düzenleyici rolüne güçlü destek sağlamaktadır.

2.1.4.5.1 Leptinin Renal metabolizması

Leptin eliminasyonundan sorumlu olan temel organın böbrekler olduğu ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Kemirgen ve insan çalışmalarında böbreğin leptini renal sirkülasyondan etkili bir şekilde ekstrakte ettiğini göstermiştir(12,14). Her iki böbreği çıkartılmış veya üreterleri bağlanmış sıçanlarda leptin klirensinin azaldığı, ayrıca total vücut kinetik çalışmalarında da böbreklerin neredeyse bütün leptinin eliminasyonundan sorumlu olduğunu göstermiştir(12,104).

Bir çok çalışma KBY'de serum leptinin arttığını göstermiştir(8-13). Fakat leptinin yükselme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Leptinin yükselişi renal bozukluğun derecesi ile korelasyon göstermemektedir (kreatinin klirensi ile ilişki göstermez) (105). Bu gözlemler leptin yüksekliğinde birincil nedenin basit bir birikim olmadığını düşündürmektedir. Üstelik bazı çalışmalarda son dönem böbrek yetmezlik (SDBY)'li hastaların önemli bir kısmında leptin düzeyleri normal bulunmuştur(10,14).

Leptin metabolizmasından asıl sorumlu olan organ böbrek olduğuna göre SDBY'likli hastalarda normal leptin düzeyleri nasıl açıklanabilir? Belki de kaybolan renal eliminasyon kapasitesini kompanse etmek için leptin üretimi azalıyor veya alternatif eliminasyon kapasitesi aktive oluyor. Bu sorulara cevap bulmak amacıyla Landt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farelere unilateral nefrektomi uygulandı. Nefrektomi sonrası 4. Saatte leptinin pik yaptığı, sonra azaldığı ve 24. saatte plazma kreatinin artış göstermesine rağmen leptinin prenefektomi düzeylere indiği gözlemlendi. ¹²⁵I işaretli leptin ile yapılan kinetik çalışmalarda nefrektomi sonrası leptin üretiminde artış gözlenmemiştir. Nefrektomili ve kontrol grubu sıçanlarda ¹²⁵I işaretli leptin ekskresyonu idrarda eşit ölçülmüştür. Nefrektomili sıçanlarda kalan böbrekte radyoaktivitenin arttığı

da gözlenmiştir. Bu bulgulara göre; nefrektomili sıçanlarda leptin düzeyi hızlı bir şekilde prenefektomi düzeylerine iniyor, artan leptin düzeyini kompanse eden mekanizmanın üretim artışı değil leptin eliminasyonu olduğu ve hızlı metabolik adaptasyon sağlayan faktörün geri kalan böbrek dokusu olduğu düşünüldü. Bu gözleme göre leptin filtrasyon yolundan ziyade sellüler uptake yoluyla elimine olmaktadır(15).

Daha önce yapılan başka çalışmalarda ise leptinin eliminasyonunda glomerul filtrasyonun önemli bir mekanizma olduğu ileri sürüldü. Fakat bu çalışmalar bilateral nefrektomili veya bilateral ureter ligasyonu sıçanlarda yapılmıştır.

Bilateral nefrektomi yapılan sıçanlarda plazma leptin klirensinin çeşitli çalışmalarda % 80 (105) , % 81(106) ve % 19 (107) azaldığını göstermiştir.

İnsanlar üzerinde(16 sağlıklı gönüllü) yapılan bir çalışmada ise arteriyel leptin konsantrasyonları renal ven leptin konsantrasyonlarına göre anlamlı derecede artmıştır. Bir başka çalışmada ise aortik leptin ile renal ven leptin düzeylerine bakıldı ve böbrek yatağını geçen leptinde % 12 azalma saptanmıştır. Yine aynı çalışmada leptin için ortalama net renal ekstraksiyon 480 ng/dk olarak ölçüldü ve orta derecede renal yetmezliği olan(kreatinin=2.5 mg/dl;N=5) hastalarda leptin klirensi gözlenmemiştir(41). Her iki insan çalışmasında üriner leptin hiç ölçülemedi veya çok düşük olarak ölçüldü. Meyer ve arkadaşları, insanlarda dolaşan leptinin % 80'ninin böbrekler yoluyla klirensine uğradığını gösterdiler(108).

Bu çalışmaların gösterdiğine göre; renal fonksiyonları sağlam olan kişilerde idrarda leptin çok düşük miktarlarda var veya hiç ölçülemez, plazmadan uzaklaştırılan leptin üriner ekskresyondan ziyade böbrek dokusunda yıkıma uğrar, leptin muhtemelen benzer moleküler ağırlıktaki polipeptidler (C-peptid, glukagon, insülin, PTH) gibi glomeruler filtrasyonu takiben tubuler reabsorbsiyon ve peritubuler ekstraksiyona uğrar. Renal leptin fraksiyonel ekstraksiyonu kreatin klirensi ile ilişki göstermez. Özetle, böbrek leptin klirensi için mayor bir organdır ve normal leptin katabolizması için yeterli renal fonksiyon gereklidir.

Leptin hem serbest (16.7 kDa) hem de proteine bağı (>70 kDa) formda plazmada bulunur ve böbrek hastalarında daha çok serbest formu bulunur(7,41), başka bir çalışmada ise bağı formun daha fazla oranda bulunduğu ileri sürüldü(109). Moleküler ağırlık bağı formun glomerüllerden filtrasyonunu önler , serbest formun filtrasyonuna izin verir(110,111).

Yine de bu bulgular leptin düzeylerinin normal ölçüldüğü SDBY'likli hastaları açıklamaz. Çünkü SDBY olan hastalar fonksiyonel olarak anefriktiler, atrofik böbreklerde çok az rezidüel kan akımı vardır.Bu durumda adaptasyonu sağlayacak rezidüel renal dokudan bahsedilemez(15).

Leptin reseptörleri beyin, akciğer, böbrek, iskelet, karaciğer, kalp ve yağ dokusunda bulunduğuna göre bu organlar leptin metabolizmasından sorumlu olabilir(106).Böbrekler de leptin reseptörleri açısından zengin organlardır.Renal dokunun reseptör – mediated uptake'ine sebep olurlar(5,112). Bu reseptörler leptini yüksek affinite ve spesifite ile bağlarlar(113).

2.1.4.5.2 Leptinin Renal Etkileri

Böbrek uzun tip leptin reseptörlerinin ekstranöral bulunduğu nadir organlardan biridir. Uzun tip leptin reseptör mRNA (Ob-Rb)' ları sıçan böbrek medullası ve vasküler yapılarda tespit edilmiştir. Leptin reseptörleri klas I sitokin reseptör familyasından olduğu için leptinin böbreğin enflamatuvar hastalıklarında etkisi önemli olabilir(7). Leptinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini inceleyen çok sayıda hayvan çalışması vardır. Normal ratlara 5 gün süreyle IV leptin verildiğinde idrar volümünü 2 katına çıkaran bir diürez gözlenmiştir(114). Leptin direkt renal artere verildiğinde, leptinin toplayıcı tubüleri düzeydeki etkisini destekler biçimde natriürezisin stimüle olduğu fakat kaliürezisin stimüle olmadığı görülmüştür(95). Bu etkiler glomerül filtrasyon hızı (GFH) ve renal kan akımı üzerinde belirgin bir etki olmaksızın gerçekleşti. Her iki çalışmada da kan basıncının etkilenmemesi ve leptininin böbrekte SSS aktivitesini belirgin olarak artırabildiği (115) göz önünde tutulduğunda leptinin sempatik etkiyle kan basıncını artırıcı, natriüretik etki ile de kan basıncını azaltıcı etkilerde bulunarak kan basıncı üzerinde zıt etkilerinin olabileceğini söylemek mümkündür. Bu çalışmalarda kullanılan leptin dozu suprafizyolojik düzeylerde idi. Kronik olarak düşük doz leptin verildiğinde böbreğin su ve

sodyum ekskresyonunda benzer etkileri olabilir mi, bilinmiyor. İlginç olarak spontan hipertansif ratlarda (SHR) IV leptin diüretik ve natriüretik etki sağlamaz. Bunun sebebi sadece renal tubuler sodyum transportunda bozulma mı yoksa leptin direnci mi olduğu bilinmiyor(36).

Leptinin bir başka ilginç etkisi de hemopoetik stem hücreler üzerindeki proliferatif etkisidir. Bennet ve arkadaşlarının iddia ettiğine göre leptin ve eritropoetin arasında bir sinerji mevcuttur. Kemik iliği ob geni ekspresyonu gösteren adipozitetler içerir. Bu özellik leptinin hematopoez için gerekli olduğunu gösterir(116). KBY gibi eritropoetin üretiminin yetersiz olduğu anemili durumlarda leptin gibi diğer hematopoetik faktörlerin eritropoez için önemi artar(117).

Hemodiyaliz (HD)'e giren KBY olan hastalar içinde rekombinant human eritropoetin (rHuEpo) tedavisi alan ve almayan hasta gruplarında 12. Ayın sonunda yapılan değerlendirmede rHuEpo tedavisi alan grupta bazale göre leptinde anlamlı azalma sağlandığı ve VKİ ile leptin arasındaki fizyolojik pozitif ilişkinin kaybolduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre KBY'de hiperleptineminin rHuEpo tedavisi ile süpresyonu klinik olarak önemli olabilir(118).Bu konuda net yorum yapmak için daha çok veriye ihtiyaç vardır.

2.1.4.5.3 Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve Serum Leptin Düzeyleri

Böbrek yetmezliğinde artan leptin düzeylerinden leptinin azalan renal klirensi sorumlu olabilir.Bununla beraber hiperleptineminin sebebi tek başına bozulan böbrek fonksiyonlarına bağlanamaz. Bu konu tam anlaşılammakla beraber kronik inflamasyon(16) ve hiperinsülinemi (17,18) hiperleptinemiden sorumlu olabilir.

Nefropatinin leptin metabolizmasına olan etkilerini değerlendirmek amacıyla diyabetik nefropatisi olan (albumin/kreatinin $\{A/C\} \geq 300$ olan 10 hasta) ve olmayan (10 hasta) toplam 20 tip 2 DM'lu hastaların yapılan değerlendirmesinde; plazma leptinin GFH ve A/C oranı ile ilişki göstermediği ve non nefropatili gruptaki (albuminürisi normal olan) hastaların idrarında leptin saptanmadığı ve nefropatili grubun 7'sinde idrarda leptinin ölçülebilir olduğu görülmüştür.Bu bireylerde idrar leptin konsantrasyonu GFR ile negatif, A/C oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir.Bu gözleme göre plazma leptin

konsantrasyonu nefropatiden etkilenmez fakat idrardaki leptin renal disfonksiyonla korelasyon gösterir. Leptinin renal klirensi önemli olmasına rağmen, renal fonksiyonlar ciddi şekilde bozulmadıkça renal fonksiyonlardaki değişiklik plazma leptin konsantrasyonlarını değiştirmez. İnsülin metabolizması leptin metabolizması için bir modeldir. İnsülin proksimal tubülden filtre edilir ve buradan reseptör aracılıklı endositozis ile uzaklaştırılır. Önce insülin tubüler hücreye girer, burada yıkıma uğrar ve bir daha sistemik dolaşıma dönmez. Sağlıklı bireylerin idrarında çok az insülin vardır. Tubüler disfonksiyon varlığında ise idrarda artış gösteren insülin, plazmadaki aşırı insülin kaybının sonucu değil, tubüler hücrelerde azalan insülin yıkımının sonucunda idrara çıkan insülini yansıtır. Sonuç olarak çok ilerlemiş renal hastalıklar dışında plazma insülin düzeyleri değişmez(44).

SDBY(Son Dönem Böbrek Yetmezliği) olan hastalarda VKİ ile ilişkili leptin artışı her iki cinste de sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunmuştur(58). Yine bu hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile rezidüel renal fonksiyonlar arasında korelasyon bulunamamıştır(26,44,119-121). Bir çok çalışmada HD süresi ile leptin arasında ilişki saptanmadı(26,28), ayrıca yaş ile leptin arasında da bir ilişki saptanmadı (28). Diyaliz tedavisi alan (16,23,24,28,41) ve almayan (16,23,24) ileri böbrek yetmezlikli hastalarda serum leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. KBY'de leptinin sirkadiyen ritmi bozulmaz(119). Yine bu hastalarda leptin VKİ, FMI (fat mass index) ile anlamlı korelasyon gösterir fakat LMI (lean mass index) ile korelasyon göstermez(28).

HD hastaları VYY' lerine göre gruplandırıldığında % 30 veya daha fazla VYY olan hastaların kontrollere göre anlamlı derecede yüksek leptin değerlerine sahip olduğu görüldü. Oysa VYY % 30'dan daha az olan grupta hasta ve kontroller arasında leptin açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer gruplandırma vücut yağ miktarına göre yapıldığında da 14 kg'dan daha fazla yağ miktarı içeren grupta leptin düzeyleri anlamlı olarak kontrollere göre daha yüksekti(28). HD hastalarında VKİ ile leptin ilişkisini inceleyen bir araştırmada, VKİ > 28 olan hastalarda leptin düzeylerinin VKİ'den orantısız olarak artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin VKİ=18 – 25 kg/m² olan grupta erkek ve kadınlarda sırası ile serum leptin değerleri 8mcg/L ve 16 mcg/L üzerinde

seyrederken, VKİ>28 kg/m² olan grupta ise serum leptin değerleri 70 mcg/L üzerinde seyretmiştir.

Sağlıklı kontrollere göre ileri KBY'de erkek ve kadınlarda ob gen ekspresyonu anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Diğer yüksek serum leptin örneği gösteren obezlerde ise ob gen ekspresyonu anlamlı derece artmıştır. Yani obez ve renal fonksiyonları sağlam olan kişilerde serum leptin ile ob gen ekspresyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Fakat KBY hastalarında adipoz dokuda eksprese edilen ob geni ile serum leptin arasında negatif korelasyon vardır. Yani leptin klirensinin azalması ob gen ekspresyonundaki feedback mekanizmasında bir bölüm olabilir ve hiperleptinemi KBY olan hastalarda ob gen down-regülasyonu olur(109).

Üremik hastalardaki hiperleptineminin diğer olası bir nedeni de hiperinsülinemidir. Üremik (17,18) ve non üremik (122) hastalarda insülin ve leptin arasında direkt korelasyon vardır. İnsanlarda 72 saat boyunca yapılan insülin infüzyonunun leptin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir(87). KBY olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, insülin düzeyi daha yüksek olan grupta plazma leptin düzeyi de belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu KBY'de insülin direnci ve hiperinsülineminin hiperleptinemiye katkıda bulunabileceği düşüncesini destekler(17).

Üremik hastalardaki hiperleptinemiye kronik inflamasyonun da katkıda bulunabileceği ileri sürüldü. Heimbürger, C-reaktif protein (CRP) yüksek olan KBY hastalarında anlamlı derecede yükselmiş leptin düzeylerinin olduğunu bildirdi(16). Louise, CRP> 25 mg/L olan KBY hastalarda CRP< 25 mg /L olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek ob gen ekspresyonu gözlemledi(109). Böbrek yetmezliğinde sitokinlerin yükselmesi yaygın bir fenomendir. Bu yüzden enflamatuvar prosesin ob gen ekspresyonuna katkıda bulunduğu söylenebilir. Hayvan deneylerinde TNF α ve IL-1 gibi sitokinlerin leptin mRNA artışına neden olduğu gösterilmiştir(16,123). Endotoksinin de leptin mRNA ekspresyonunu ve leptin salınımını hamsterlerde indüklediği gösterilmiştir. HD sırasında endotoksine maruz kalınması leptin artışına katkıda bulunan bir faktör olarak rol oynayabilir(27). Ayrıca sellulöz diyaliz membranlar da TNF α gibi

sitokinlerin artışına neden olabilir. Bu durum da leptin artışına katkıda bulunabilir(124,125).

KBY'de serum leptin düzeylerinde artma eğilimi olmasına rağmen bazı hastalarda leptin düzeyleri kontrollere göre yüksek değildir(17,26,28,43,115,126). Fakat bu çalışmaların bir kısmında VYY, leptin/vücut yağ kitlesi ve leptin/VKİ oranları KBY hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (28,43,115,126).

Cerrahi olarak anefrik 2 kişide daha düşük leptin düzeyleri bildirildi(26).Bu örnekte de olduğu gibi kronik üremik hastalarda,VYY veya leptin/VKİ ile açıklanamayan normal leptin düzeyleri üremide non renal eliminasyon mekanizmaların aktif hale gelmesi veya leptin üretiminde bir değişikliğin olması ile açıklanabilir.

2.1.4.5.4 KBY, Malnütrisyon ve Leptin

İleri KBY'de protein kalori malnütrisyonu yaygın bir sorundur. KBY'deki malnütrisyonun bir çok sebebi vardır; yetersiz protein ve kalori alımı, enerji tüketiminin artışı, hormonal anormallikler, asidoz, inflamasyon ve yetersiz diyaliz gibi bir çok faktör rol alır. Anoreksi nedeni ile gıda alımının azalması malnütrisyonun en önemli sebeplerinden biridir.Üremideki anoreksinin sebebi tam olarak bilinmemektedir.Üremik anoreksi diyalizle kısmen düzelir. 1997' de yapılan bir çok çalışmada diyaliz tedavisi alan (16,23,26,41) ve almayan (16,23,24) KBY olan hastalarda vücut yağ kitlesinde azalma olmaksızın belirgin leptin yüksekliği bildirilmiştir. Üremik hastalarda dolaşımdaki leptinin çoğunu serbest formu oluşturduğu için bu hastalarda leptin kan-beyin bariyerinin transportu normaldir.Leptin; hem NPY sentez ve salınımını engelleyerek iştahı azaltır, hem de sempatik sistemi aktive ederek enerji tüketimini artırır. KBY'de yüksek leptin düzeyleri anoreksi ve düşük nütrisyonel durumun sebebi olabilir(35). Young ve ark., Plazma leptin/vücut yağ miktarı oranı ile protein alımı arasında diyaliz hastalarında anlamlı negatif ilişki olduğunu ileri sürdü(24). Bu bulgu leptinin malnütrisyon yapabileceği düşüncesini doğrular niteliktedir. Heimbürg ve ark.; benzer olarak üremik hastalarda artan leptin düzeylerinin devam eden enflamatuvar prosesle anoreksi nedeni olabileceğini iddia etmişlerdir(16). İkizler ve ark., da HD hastalarında enerji tüketiminin artığını ve

bu hastalarda artan leptinin negatif enerji balansından sorumlu olabileceğini gösterdiler((127).

181 HD hastasının 17 aylık izleminde, leptin/ vücut yağ miktarı oranı daha yüksek olan hastaların daha fazla kilo kaybettikleri görüldü. Ayrıca leptinin vücut yağ miktarına göre orantısız yükselmesi tek başına leptin konsantrasyonuna göre kilo kaybını belirlemede daha iyi bir gösterge olabileceği görüldü. Malnütrisyon veya kilo kaybıyla serum leptinin azaldığı iyi bilinen bir gerçektir. Bu çalışmada ise leptin/vücut yağ miktarı oranının malnütrisyonla azalmadığı aksine bu oranda artışın kilo kaybına, oranda azalışın ise kilo artışına neden olduğu görüldü. Bazı üremik hastalarda serum leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olmamasının sebebi de bu bağlamda şöyle açıklanabilir: Renal fonksiyonların kaybıyla gelişen leptin artışı, uygunsuz oranda leptin/vücut yağ kitlesi oranında artışa yol açar. Böylece metabolizma hızlanır, iştah azalır ve sonuçta vücut yağ miktarında azalma başlar. Yağ kitlesindeki azalma oranında serum leptin düzeylerinde azalma gelişir(43).134 üremik pediatrik hasta grubunda, serum leptin düzeyi ile spontan enerji alımı arasında ters lineer bir korelasyon saptanmıştır(128). HD ve PD(periton diyalizi)'i tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da, hastalarda sağlıklı kontrollere göre leptin/vücut yağ miktarı oranı anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. En yüksek leptin/yağ kitlesi oranına sahip diyaliz hastalarında düşük protein alımı bildirildi ve anlamlı derecede daha düşük kas dokusuna sahip oldukları gözlenmiştir. Leptin/yağ kitlesi oranı günlük protein alımı (gr/gün) ile ters korelasyon gösterir. Fakat leptin konsantrasyonu, proteinin nütrisyonel göstergesi olan albumin ve transferrin ile ilişkili bulunamamıştır(24).

Bazı çalışmalar da üremik hastalarda yüksek leptin düzeyleri ile malnütrisyon arasında doğrudan bir ilişki ortaya koyamamıştır. Protein malnütrisyonunun birer markeri olan albumin, prealbumin, orta kol kas çevresi gibi parametrelerle leptin arasında korelasyon bulamayan başka çalışmalar da vardır(129,130).

Yüksek akımlı polisülfon diyalizer kullanıldığında düşük akım diyalizlere göre, leptin düzeylerinde % 30'luk azalma bildirildi. Yüksek akımlı diyalizer

tedavisine 8 hafta devam eden hastaların kilolarında değişiklik saptanmadığı ileri sürüldü(131). Sürenin kısa olması ve kuru ağırlığın saptanmasındaki zorluklar nedeniyle bu konuda kesin bir şey söylenemez, ancak leptin–malnütrisyon ilişkisini aydınlatmak adına yüksek akımlı diyalizer kullanımı denemeye değer gözükmetedir.

Leptin – malnütrisyon ilişkisini aydınlatmada katkıda bulunacak diğer bir konu da PD tedavisi olabilir. Heimbürger, sürekli ayaktan peritoneal diyaliz (SAPD) tedavisi alan hastalarda 12 ay sonra vücut yağ miktarlarında belirgin artma müşahede etmiştir(16). SAPD hastalarında sürekli karbonhidrat yükünün yağ kitlesi üzerindeki artırıcı etkisi bu hasta grubunda HD hastalarına göre daha yüksek leptin düzeylerini açıklar.Özellikle PD tedavisi alan hastalarda protein malnütrisyonunun daha sık bir sorun olmasının bir nedeni de hiperleptinemi olabilir. Bu açıdan PD tedavisi alan hastaların izlenmesi yararlı olacaktır.

Kısaca; bütün çalışmalarda ortaya konulamamasına rağmen, üremik hastalarda yüksek leptin düzeyinin düşük protein alımı ile ilişki göstermesi leptinin malnütrisyonla katkıda bulunabileceği tezi ile uyumludur.KBY’de iştah azalmasına hiperleptineminin katkısı olduğuna dair bir çok otörün görüşü vardır, fakat iştah azalışının hiperleptinemi sonucu olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur.

2.1.4.5.5 Diyaliz Tedavisi ve Leptin

KBY’de tedavinin tipi ne olursa olsun genellikle leptin düzeyleri yüksek seyreder.Konservatif tedavi alan hastalar da buna dahildir(129,132).Kronik üremide dolaşan leptinin önemli bir kısmı serbest formda olsa bile leptinin moleküler büyüklüğü nedeni ile (16 kDa) olağan sentetik diyaliz membranlarından geçmesi zordur. Leptin hem PD yoluyla(133) hem de HD yoluyla özellikle düşük permeabiliteli membranlar kullanıldığında(7,23,26,27,134,135) çok az vücuttan uzaklaştırılabilir. Japonya’da yapılan bir çalışmada polisülfon membran diyalizerlerin serum leptini uzaklaştırdığını, sellülöz membran diyalizerlerinin ise uzaklaştıramadığını göstermiştir. Ayrıca polisülfon membranlardan por genişliği daha fazla olanın kullanılması ile serum leptinde azalma hızının arttığı görülmüştür. Bu bulgu, leptinin HD sırasında absorpsiyon ile değil filtrasyon yolu ile temizlendiğini düşündürür(60). Düşük akımlı membranların aksine , yüksek akımlı

membranların daha geniş porları vardır. 3 kDa – 30 kDa arasındaki solütlerin uzaklaştırılmasına izin verir. Coyne'nin çalışmasında, hastalar düşük akımlı polisülfon diyalizerden yüksek akımlı polisülfon diyalizere geçtiklerinde leptinde % 30'luk azalma sağlanmıştır(131).

Membranların biyokompatibilitesi de önemli olabilir. Sellüloz membranlar (sentetikler değil) $TNF\alpha$ düzeyini artırır. Yine aynı çalışmada sellülöz membran kullanılan hastalarda en yüksek $TNF\alpha$ düzeyleri gözlenmesine rağmen aynı korelasyon leptin düzeylerinde izlenmemiştir. Yani sellülöz diyalizer membran ve düşük akımlı polisülfon diyalizer membran kullanan hastalarda leptin düzeylerinin benzer olduğu bildirilmesine rağmen düşük akımlı polisülfon diyalizer membran kullanan hastalarda $TNF\alpha$ düzeyleri daha düşüktü bulunmuştur. Bu gözlem, $TNF\alpha$ 'nın HD hastalarındaki hiperleptinemiye katkısının minör olabileceğini gösterir(131).

KBY hastalarında tedavi tipinin serum leptinle ilişkisini konu alan bir çalışmada; konservatif tedavi, HD ve PD tedavisi alan hastalar serum leptin düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında PD tedavisi alan hastaların HD ve konservatif tedavi alan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek leptin düzeylerine sahip oldukları görülmüştür. Bunun bir çok sebebi olabilir(129).Bu özellik PD tedavisi alan hastalardaki daha yüksek yağ dokusu kitlesi ile açıklanmaya çalışılmışına rağmen(16) yağ dokusuna göre ayarlandığında bile daha yüksek leptin düzeyleri bildirilmiştir(136). Glukozun peritondan sürekli absorpsiyonu hiperinsülinemiye yol açabilir ve hiperinsülinemi de hiperleptinemiye katkıda bulunabilir(137).Peritoneal diyalizattan sürekli glukoz absorpsiyonu direkt leptin sekresyonunu stimüle edebilir(138). Peritonun leptin klirensi açısından daha az etkili olması da bir faktör olabilir.Son olarak, uzun dönem PD'de inflamasyon sık bir olgudur. inflamasyon da PD tedavisi alan hastalardaki daha yüksek leptin düzeylerine katkıda bulunabilir(132).

2.1.4.5.6 Üremide İnsülin Direnci ve Leptin

Kronik üremik hastalarda glukoz intoleransı ve insülin direnci yaygın bir sorundur.Kısmen diyalizle düzeldiği bilinen bu durum, insülinin biyolojik aktivitesini önleyen diyalizabl faktörlerin olduğunu destekler. KBY'deki glukoz intoleransında glukozu bozulmuş insülin cevabı rol oynadığına göre glukozun

stimüle ettiği pankreatik insülin sekresyonundaki bozulmanın sebebi bilinmiyor. Bazı bulgular hiperparatiroidizmin rol oynadığını göstermektedir(139).

Vücut yağ miktarında artış insülin sensitivitesinin bozulmasına eşlik eder. Düşük insülin sensitivitesi durumunda normoglisemiye sağlamak için insülin sekresyonu artar. Kronik olarak yüksek insülin düzeyleri ob gen ekspresyonunu stimüle eder ve adipozit üzerinde trofik etki ile leptin sekresyonu artar. KBY'de leptin ile insülin ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, non üremik hastalarda olduğu gibi üremik hastalarda da serum leptin ile plazma insülin arasında anlamlı korelasyon bildirildi. Aynı çalışmada hastalar medyan değere göre düşük insülin ve yüksek insülin düzeyi gösteren grup olarak gruplandırıldıklarında düşük insülin düzeyi gösteren grubun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek leptin düzeylerine sahip olmadıkları, yüksek insülin düzeyi gösteren gruptaki hastaların kontrollere göre belirgin yükselmiş plazma leptin düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir. Ayrıca yüksek insülin grubunda vücut yağ miktarında % 35 artış serum leptininde % 480 artış meydana getirdiği hesaplanmıştır(17). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin üremik hastalardaki hiperleptinemiye katkısı olabileceği ile ilgili kanıtlar önceki bölümlerde tartışıldı.

VYY ile ilişkili olarak daha yüksek leptin düzeyleri olan üremik hastalarda plazma insülininde ilave artışın izlenmemesi, hiperleptinematik hastalarda pankreastan insülin sekresyonunun azaldığını gösterir(17).

Sonuç olarak; kronik üremik hastalarda leptinde belirgin artış pankreatik insülin sekresyonunu bozabilir. Bu şekilde üremide hiperleptinemi glukoz tolerans bozukluğuna katkıda bulunabilir.

2.1.4.5.7 KBY, Leptin ve inflamasyon

İnflamasyonda IL-1, IL-6 ve TNF α gibi sitokinler salınır. Bu sitokinler CRP, serum amiloid A (SAA) ve fibrinojen gibi pozitif akut faz proteinlerin sentez ve salınımını artırır; transferrin, albumin gibi negatif akut faz proteinlerin ise sentez ve salınımını azaltırlar. Bu olaya akut faz cevabı denir.

Enfeksiyondaki anoreksinin mekanizması tam bilinmiyor. Bir çok sitokin anoreksi ve kaşeksiye yol açar. Özellikle TNF α ve IL-6 iştahı baskılar ve katabolizmayı artırır ve hastalığın kötüleşmesine neden olur(20).

Enfeksiyon sırasında sitokinler tarafından adipoz dokudaki gen ekspresyonu indüklenir. Enfeksiyon sırasında leptin indüksiyonu olup olmadığını anlamak için gram negatif enfeksiyon için bir model oluşturan endotoksin (lipopolisakkarit, LPS) hamsterlere verildiğinde anoreksi ve kilo kaybı gözlenmiştir. İlaveten adipoz dokularında leptin mRNA ekspresyonunun ve kanda leptin düzeyinin arttığı gözlenmiştir(19). Benzer olarak IL-1, TNF α ve kortikosteroid verilen hayvanlarda ve gram negatif peritonitte leptin mRNA artışı izlenmiştir(140,141,142). Leptin düzeylerindeki artış ile gıda alımının azalması arasındaki korelasyon enfeksiyondaki anoreksiye leptinin olası katkısını düşündürür(15,19,43,143).

Leptin genetik olarak obez ve obez olmayan farelere verildiğinde iskelet kas protein içeriğinde belirgin değişiklik olmadan anoreksi ve vücut yağ miktarında azalma gözlenmiştir(144,145). Leptin insülinin stimüle ettiği glikojen sentezini inhibe eder(91), iskelet kas yağ asit oksidasyonunu stimüle eder, trigliserit sentezini azaltır(92). Leptinin anoreksi ve kilo kaybı yapan düzeylerinin inflamasyonla uyumlu olarak hepatik akut faz cevabı ve iskelet kas protein katabolizmasına yol açıp açmadığını test etmek amacıyla sıçanlara verildiğinde, belirgin anoreksi ve kilo kaybı oluşmasına rağmen hepatik akut faz protein sentezi ve iskelet protein miktarında bir değişikliğin olmadığını görülmesi leptinin protein metabolizmasına etki etmediğini gösterir. Kronik leptin uygulandığında da sıçanların kas kitlesinde azalma gözlenmez. TNF α , IL-1, IL-6, *Ciliary Neurotrophic Factor* (CNTF) ve Lösemi İnhibitör Faktör gibi diğer hümmoral faktörler de hayvanlara verildiğinde anoreksi yapar. Ancak proinflamatuvar özelliklerinden dolayı yan etkilere yol açarlar. İnvitro çalışmalar leptinin iskelet kası, karaciğer, adipozit, pankreas ve adrenallere direkt etkisinin olduğunu sağlıklı hayvanlarda anoreksi ve kilo kaybı yapacak miktarlarının proinflamatuvar etkilerinin olmadığını açıkça göstermiştir. İlaveten leptinin protein dengesini regüle etmediği anlaşılmıştır(21).

Leptin; CNTF, IL-1 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerden daha az anoreksijektir. Bu sitokinler çok daha düşük dozlarda daha fazla anoreksi yaparlar, fakat TNF α ' da olduğu gibi leptine karşı taşiflaksi gelişmez(21).

Başka bir hayvan çalışmasında; bakteriyel peritoniti takiben artan plazma leptin ve ob geni mRNA düzeylerinin endojen TNF α 'nın bloke edilmesiyle engellendiğinin gösterilmesine rağmen anoreksinin devam etmesi, leptin ekspresyonunun kısmen TNF α kontrolü altında olduğunu fakat bakteriyel peritonit sırasında leptin konsantrasyonunun anoreksi ile korele olmadığını ortaya koymuştur(22).

İnflamasyonda akut faza cevaben sitokinlerce sentez ve salınımı indüklenen CRP' nin leptin ile ilişkisini inceleyen bazı araştırmalarda, üremik (146) ve üremik olmayan hastalarda (43) leptin ile CRP arasında korelasyon bildirilmedi. Başka bazı çalışmalarda ise KBY hastalarında CRP'ni yüksek olan grupta CRP'ni düşük olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek leptin düzeyleri olduğu bildirildi(59,59^b). Yine CRP düzeyleri yüksek olan grupta 24 saatlik üre ekskresyonunun(düşük protein alımının bir göstergesi) daha düşük olduğu görülmüştür(109).

İnsanlarda sitokinlerin leptin düzeylerini artırıp artırmadıkları bilinmemesine rağmen KBY oluşturulan hayvanlarda kronik inflamasyonla TNF α ve IL-1 gibi sitokinler aracılığı ile leptin mRNA artışı olur ve bu da hiperleptinemiye katkıda bulunabilir. Enfeksiyon sırasındaki anoreksiye hiperleptineminin katkısı mümkün görünmesine rağmen leptin antagonistlerinin gelecekte kullanıma sunulmasıyla bu konu daha da aydınlığa kavuşacaktır.

2.1.4.5.8 KBY, Hipertansiyon ve Leptin

Hipertansiyon, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde özellikle de glomerüler ve vasküler hastalıklarda sık rastlanan bir bulgudur. Tübuloenterstiyel hastalıklarda hipertansiyon gelişme oranı daha düşüktür. KBY'de hastaların yaklaşık % 80-85'de hipertansiyon vardır. Hipertansiyonun prevalansı, GFH azaldıkça lineer olarak artar. Hipertansiyonun patogenezi renal hastalığın tipi ve süresine bağlı olarak değişmektedir.

KBY'de hipertansiyon gelişmesinde bir çok mekanizma ileri sürülmüştür; sodyum retansiyonu,renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, endotelial hücre fonksiyonunun değişmesi (endotelin-1 artışı,nitrik oksit azalması) ve SSS aktivasyonunun artması gibi.

SDBY hastalarında sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu artmıştır. Bu hastalarda plazma norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarının sıklıkla arttığı gözlenir. SSS aktivasyonu artışı ile ilgili bir çok sebep ileri sürülmüştür. Bilateral nefrektomi yapılan hastalarda SSS aktivasyonunun gözlenmemesi, afferent sinyalin hasta böbrekten kaynaklanabileceğini düşündürür. Ayrıca böbrek, katekolaminlerin metabolize edildiği organlardan olması nedeniyle böbrek yetmezliğinde katekolamin klirensinde azalma olabilir. Üremik toksinlerin artışı sorumlu tutulan faktörlerden biridir. Üremik ratlarda norepinefrin dönüşümü posterior hipotalamus ve *locus coeruleus*'da artmıştır. Bu artış, nöroadrenerjik aktiviteyi artırarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir(147).

İnsan ve hayvan çalışmaları, leptinin sempatik sistem aktivasyonu yolu ile kan basıncı ve kalp hızını artırabileceğini göstermiştir. İnsülin direnci ile hipertansiyon arasındaki ilişki mekanizması tam bilinmemesine rağmen ileri sürüldüğüne göre hiperinsülinemi, renal sodyum retansiyonuna ve sempatik sinir sistemi aktivitesi artışına neden oluyor. Hiperleptineminin söz konusu olduğu obez ve üremik hastalarda leptinin insülin sensitivitesi ve sodyum ekskresyonu etkisine karşı direnç gelişir fakat SSS aktivite artışı etkisine karşı direnç gelişmez. Öte yandan hiperinsülinemi ve insülin direncinin hipertansiyon patogeneziindeki rolü de göz önüne alındığında, kronik üremik hastalarda hipertansiyon gelişmesinde bir mekanizma olarak ileri sürülen SSS aktivitesi artışına yukarıda sıralanan faktörlerden başka hiperleptinemi ve hiperinsülineminin de katkıda bulunabileceği inkar edilemez.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya toplam 160 kişi alındı. Çalışmaya daha önce diyabet tanısı alan ya da açlık kan şekeri ≥ 110 mg/ dl olan bireyler dahil edilmedi. Denekler 4 gruba ayrıldı. Grup I (kontrol grubu); 45' i erkek, 22'si kadın olmak üzere toplam 67 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunu oluşturuyordu. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ortalama yaşları 47.64 ± 2.27 (dağılım;18-80) idi. Grup II(prediyaliz grubu);dializ tedavisine başlamamış KBY tanısı ile izlenen,29'u erkek,33'ü kadın ve ortalama yaşları $49,29 \pm 2,27$ olan (dağılım;16-87) toplam 62 kişiden oluşuyordu. Grup III (dializ grubu); Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi hemodiyaliz merkezi ve Samsunda bulunan özel bir hemodiyaliz merkezinde hemodiyaliz programında olan son dönem böbrek yetmezliği hasta grubunu içeriyordu. Bu gruptaki bireyler; 17 erkek, 14 kadın ve ortalama yaşları $45,03 \pm 2,51$ olan (dağılım;18-72) toplam 31 kişiden oluşuyordu. İstatistiksel karşılaştırmalarda kullanılmak üzere böbrek yetmezlikli tüm hastalar grup IV (üremik grup)'ü oluşturdu. Grup II ve grup III'ün toplamından oluşan üremik grup 93 kişiyi kapsıyordu. Ortalama yaşları $47,87 \pm 1,73$ (dağılım;16-87) idi ve 46'sı erkek, 47'si kadındı. Bütün gruplara ilişkin özellikler tablo III'de verilmiştir. Gruplara ve cinsiyete göre özellikler de tablo IV' te verilmiştir.

Kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin, serum leptin, serum insülin ,serum glukoz ve CRP ölçümleri için sabah hastalar açken venöz kan örnekleri alındı. Dializ grubunda hastalardan hemodiyaliz seansının başında diyalizerin arteryel kısmından kan örnekleri alındı.

Bütün deneklerin kilosu ve boyu ölçüldü (Diyaliz grubunda diyaliz sonrası ağırlık esas alındı). Kilonun (kg) m^2 cinsinden boya bölünmesi ile VKİ (kg/m^2) hesaplandı. Ayrıca bireyler hipertansiyon açısından değerlendirildi. Öyküsünde, dosya kayıtlarında hipertansiyon tanısı mevcut olan ve / veya en az 10 dakikalık istirahattan sonra 2-3 dakikalık ara ile ardışık ölçülen kan basıncı değerlerinde ortalama sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve / veya ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan hastalar hipertansif kabul edildi (*WHO- International Society of Hypertension Guidelines, 1999* hipertansiyon tanı kriterlerine göre).

CRP, insülin ve leptin ölçümü için ayrılan kan örnekleri 3000/dakika devirde 15 dakika santrafüje edildi ve elde edilen serum örnekleri - 70 °C'de saklandı. Diğer kan parametreleri aynı gün çalışıldı.

Tablo III. Grup I, II, III ve IV'ün özellikleri

Parametreler	Grup I (Kontrol)	Grup II (Prediyaliz)	Grup III (Diyaliz)	Grup IV (Üremi)
Sayı	67	62	31	93
Yaş (yıl)	47,6±2,2	49,2±2,2	45±0,3	47,8±1,7
Erkek	45	29	17	46
Kadın	22	33	14	47
VKİ (kg/m ²)	25,3±0,5	25,4±0,6	22,6±0,6	24,5±0,4
Hipertansiyon (+)	% 9 (n=6)	% 61(n=38)	% 58(n=18)	% 59,5(n=56)
AKŞ (mg/dl)	89,4±1,1	94,4±1,3	80,2±2,1	89,7±1,3
BUN (mg/dl)	15,5±0,7	85,3±5,3	83,3±4,4	84,7±3,8
Kreatinin(mg/dl)	0,8±0,03	6,6±0,4	9,9±0,4	7,7±0,3
İnsülin (µU/ml)	16,9±0,8	23,7±2,9	13,1±1,2	20,2±2,0
Leptin (ng/ml)	11,4±1,4	21,5±4,1	11,5±3,5	18,2±3,0
Leptin(HD sonu)			12,3±4,4	
Leptin/VKİ(kg/m ²)	0,43±0,04	0,74±0,1	0,46±0,1	0,65±0,1
Hastalık süresi (ay)		40,4±7,6	82,3±9,8	54,3±6,3
HD süresi (ay)			53,8±8,6	

VKİ;vücut kitle indeksi,AKŞ;açlık kan şekeri,BUN,kan üre azotu,HD,hemodiyaliz

Diyaliz grubundaki hastalar, haftada 3 kez 4 saatlik düzenli hemodiyaliz programındaki hastalardı.Hemodiyaliz için asetat ya da bikarbonat solüsyonu ve kuprofan membran kullanıldı.HD öncesi ve sonrası serum leptin düzeylerini karşılaştırmak amacıyla hastalardan diyaliz işleminin başında ve sonunda kan örneği alındı.Ayrıca diyaliz işlemi sırasında volum değişikliklerinden kaynaklanabilecek hatalardan sakınmak için leptin düzeyleri

hemokonsantrasyona göre düzeltilmiş değerlerde sunuldu. Bunun için diyaliz öncesi ve sonrası alınan kanın bir kısmı hematokrit(Hct) ölçümü için kullanıldı.

Düzeltilmiş leptin düzeyleri;

$$\text{Leptin}_{(\text{düzeltilmiş})} = k \cdot \text{Leptin}_{(\text{diyaliz sonu})}$$

$$k_{(\text{hematokrit düzeltme faktörü})} = \frac{100 - \text{Hct}_{(\text{diyaliz sonu})}}{100 - \text{Hct}_{(\text{diyaliz öncesi})}}$$

formülleri kullanılarak hesaplandı.

Tablo IV. Gruplara ve cinsiyete göre özelliklerin dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Sayı	22	45	33	29	14	17
Yaş (yıl)	34,5±2,6	54,0±2,6	46,8±3,1	52,1±3,3	44,2±4,2	45,7±3,0
VKİ (kg/m²)	24,4±1,3	25,8±0,5	25,9±0,9	24,9±0,7	21,8±1,1	23,2±0,7
AKŞ (mg/dl)	91,1±1,9	88,6±1,4	94,8±1,8	94,0±2,1	82,6±4,0	78,3±2,2
Kreatinin (mg/dl)	0,6±0,03	0,9±0,04	6,3±0,6	6,9±0,7	9,1±0,6	10,5±0,6
İnsülin * (µIU/ml)	17,1±1,2	16,9±1,0	23,8±4,9	23,6±3,1	13,3±2,2	13,0±1,4
Leptin (ng/ml)	22,5±2,7	5,9±0,8	32,7±6,9	8,8±2,5	19,9±7,2	4,6±1,0
Leptin/ VKİ	0,88±0,06	0,21±0,02	1,13±0,21	0,31±0,07	0,79±0,24	0,19±0,03

*Açlık insülin

CRP, nephelometrik yöntemle Behring firmasına ait kit ile Behring Nephelometer 100 Analyzer adlı otoanalizörde ölçüldü. Bu teknikte normal CRP değerleri 0-5 mg/L arasında değerlendirilmiştir. Serum leptin radioimmunoassay yöntemle ticari olarak mevcut olan kitle (Human Leptin Irma DSL-23100, Texas, USA) ölçüldü. İnsülin de radioimmunoassay yöntemle ticari olarak mevcut kitle (DPC, Los Angeles, USA) ölçüldü.

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, SPSS (version 9.0.0) paket programında ; Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann Whitney U (MWU), Student – t ve regresyon analizi testleri kullanılarak yapıldı. Anlamlılık sınırı olarak % 5 ($p < 0.05$) alındı.



4.BULGULAR

Varyans analizlerine göre gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).Ancak insülin, VKİ, AKŞ, BUN ve kreatinin açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı.Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için ikili karşılaştırmalar yapıldı.İnsülin düzeyleri açısından; grup I ve II arasında anlamlı fark yokken ($p=0,09$), grup I ve II'de grup III'e göre anlamlı derecede daha yüksek insülin düzeyleri mevcuttu ($p<0,05$).Aynı özellik VKİ için de geçerliydi. Yani grup I ve grup II, grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek VKİ değerlerine sahipti($p<0,05$). Grup I ve grup II arasında VKİ açısından anlamlı fark yoktu($p=0,99$). BUN değerleri açısından grup II ve grup III arasında anlamlı fark yokken($p=0,98$) her iki grup, grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksek BUN değerlerine sahipti ($p<0,001$).Serum kreatinin açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$).Grup III'te grup II' ye göre anlamlı derecede daha yüksek kreatinin değerleri mevcuttu($p<0,001$).Her iki grup ta grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksek kreatinin düzeyleri vardı($p<0,001$).

Varyans analizlerine göre gruplar arasında leptin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($F=3,088,p<0,05$). Farklar için yapılan ikili karşılaştırmada, sadece grup I ve grup II arasında anlamlı fark vardı($p<0,05$) ve grup II'de daha yüksek leptin düzeyleri mevcuttu.Grup I ile Grup III arasında ve grup II ile grup III arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).Aynı şekilde üremik grupla(grup IV) kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Her üç grupta da VKİ ile leptin arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı .Cinsiyete göre VKİ ile leptin ilişkisi ele alındığında; kontrol grubunda her iki cinste de VKİ ile leptin düzeyleri arasında güçlü, prediyaliz grubunda ise orta derecede pozitif korelasyon vardı,oysa diyaliz grubunda VKİ ile leptin arasında kadınlarda güçlü erkeklerde orta derecede pozitif korelasyon vardı(Tablo VI).Bütün gruplarda cinsiyete göre parametrelerin dağılımı tablo IV' te yer almaktadır.Gruplara göre leptin/VKİ oranı ortalamaları hesaplandığında;

prediyaliz grubunun diğer gruplara göre leptin/VKİ oranı anlamlı derecede daha yüksekti (F=3,08;p<0,05) (Tablo V).

Tablo V. Gruplara göre leptin / VKİ ortalamaları

Gruplar	Leptin / VKİ
Kontrol	0,43±0,04
Prediyaliz	0,74±0,1
Diyaliz	0,46±0,1
Üremi	0,65±0,1

Diyaliz grubunda, leptin ve leptin/VKİ değerleri ile diyalize giriş süresi arasında zayıf korelasyon saptandı(sırasıyla; R=0,27ve R=0,30).Ayrıca bu grupta diyaliz öncesi ile diyaliz sonrası serum leptin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (T=0,077,p>0,05). Diyaliz öncesi ortalama leptin değeri 11,5 ±3,5 iken diyaliz sonrası 12,3 ±4,4 olarak ölçüldü.

Her üç grupta;CRP yüksek ve CRP normal olanlar arasında leptin ve leptin/VKİ farkı hesaplandığında, Mann-Whitney testine göre CRP'ni yüksek ve normal olanlar arasında leptin ve leptin/VKİ oranı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (kontrol grubu için sırasıyla;U=376.0, p>0.05; U=352.0, p>0.05, prediyaliz grubu için sırasıyla;U=366.0, p>0.05;U=361.0,p>0.05, diyaliz grubu için sırasıyla; U=79, p>0.05; U=81.0, p>0.05). CRP değerlerinin yüksekliği en sık grup II'de mevcuttu (% 59,7).Grup I ve grup III' de sırasıyla CRP'ini yüksek olanlar % 25,4 ve % 29 idi.Prediyaliz grubundaki CRP yüksekliği sıklığı diğer gruplara göre anlamlı derecede fazlaydı($\chi^2=17,6$, p<0,001).Oysa CRP yüksekliği frekansı bakımından grup I ile grup III arasında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0,15$, p>0,05) (tablo VIII).

Kontrol ve prediyaliz grubunda insülin ve leptin arasında zayıf ilişki söz konusu iken, diyaliz grubunda orta derecede pozitif ilişki vardı.Gruplara ve cinsiyete göre aynı ilişki ele alındığında; kontrol grubunda ve diyaliz grubunda erkeklerde, prediyaliz grubunda hem erkek hem de kadınlarda leptin ile insülin arasında zayıf ilişki varken diyaliz grubunda kadınlarda güçlü, kontrol grubu

kadınlarda ise orta derecede ilişki gözlemlendi (Tablo VII). Prediyaliz grubunda leptin ile serum kreatinin arasında zayıf ilişki vardı ($R=0,02$).

AKŞ ile leptin arasındaki ilişki grup I ve II'de zayıf, grup III' te ise orta derecedeydi. Aynı ilişki gruplara ve cinsiyete göre ele alındığında; AKŞ ile leptin arasında kontrol ve diyaliz grubu kadınlarda orta derecede ilişki varken, diğer bireylerde ilişki insülin ile leptinde olduğu gibi zayıftı (tablo VII).

Gruplara ve hipertansiyon (HT) durumuna göre leptin ve leptin/VKİ oranı farkı incelendi. Kontrol grubunda hipertansif ve normotansifler arasında leptin ve leptin/VKİ açısından fark saptanmadı (sırasıyla; $U=173.0, p>0.05$; $U=176.0, p>0.05$). Prediyaliz grubunda leptin ve leptin/VKİ hipertansif grupta anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla; $U=311.0, p<0.05$; $U=312, p<0.05$). Diyaliz grubunda ise kontrol grubunda olduğu gibi hipertansif ve normotansifler arasında leptin ve leptin/VKİ açısından fark yoktu (sırasıyla; $U=82.0, p>0.05$; $U=83.0, p>0.05$). Gruplara ve cinsiyete göre aynı ilişki incelendiğinde kontrol grubunda hipertansif kadın yoktu. Kontrol grubu erkeklerde ve diğer gruplardaki erkek ve kadınlar arasında hipertansif olanlarla olmayanlar arasında leptin, leptin/VKİ açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p> 0,05$). Tablo IX' da gruplara ve cinsiyete göre hipertansif bireylerin sayı ve yüzdeleri yer almaktadır.

Tablo VI. Gruplara ve cinsiyete göre leptin – VKİ ilişkisi

Gruplar	R		
	Genel	Kadın	Erkek
Kontrol (grup I)	0,48	0,83	0,73
Prediyaliz (grup II)	0,63	0,67	0,68
Diyaliz (grup III)	0,51	0,77	0,46
Üremik (grup IV)	0,65		

Gruplara ve cinsiyete göre özellikler ele alındığında (Tablo III ve tablo IV); kontrol grubundaki erkeklerin yaş ortalaması kadınlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). VKİ erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,05$)

olmasına rağmen kadınlarda leptin ve leptin/VKİ değerleri erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). Ancak AKŞ ve İnsülin açısından erkek ve kadınlar arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo VII. Gruplara ve cinsiyete göre açlık insülin ve AKŞ'nin leptinle ilişkisi

Gruplar	R					
	Genel		Kadın		Erkek	
	İnsülin	AKŞ	İnsülin	AKŞ	İnsülin	AKŞ
Kontrol (grup I)	0,26	0,39	0,58	0,57	0,20	0,37
Prediyaliz (grup II)	0,32	0,10	0,36	0,12	0,30	0,05
Diyaliz (grup III)	0,53	0,41	0,74	0,46	0,05	0,11

Tablo VIII. Mann-Whitney testine göre gruplar arası leptin ve leptin/VKİ için U ve P değerleri ile gruplar arası CRP normal ve yüksek yüzdeleri

	Kontrol		Prediyaliz		Diyaliz	
Leptin	U=376,0	P=0,48	U=366,0	P=0,16	U=79,0	P=0,40
Leptin/VKİ	U=352,0	P=0,29	U=361,0	P=0,14	U=81,0	P=0,45
CRP N (%)	74,6		40,3		71	
CRP ↑ (%)	25,4		59,7		29,0	

N; normal, ↑; yüksek

Tablo IX. Gruplara ve cinsiyete göre hipertansiyon sıklığı

Gruplar	Kadın	Erkek
Kontrol	n = 0 (% 0)	n = 6 (% 13,3)
Prediyaliz	n = 21 (% 63,6)	n = 17 (% 58,6)
Diyaliz	n = 9 (% 64,3)	n = 9 (% 52,9)

Prediyaliz grubunda; AKŞ, yaş, VKİ, insülin, BUN ve kreatinin açısından erkek ve kadın bireyler arasında fark yoktu. Oysa leptin ve leptin/VKİ değerleri kadınlarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$).

Diyaliz grubunda da prediyaliz grubuna benzer olarak kadınlarda leptin ve leptin/VKİ değerleri erkeklere göre anlamlı derecede ($p < 0,05$) daha yüksekti ve diğer parametreler açısından erkek ve kadınlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Kontrol grubu ile üremik (prediyaliz ve diyaliz) grup leptin/VKİ değerleri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunda leptin / VKİ oranının $0,43 \pm 0,05$, üremik grupta ise $0,65 \pm 0,1$ olduğu görüldü. Yani üremik grupta leptin / VKİ değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($T = -2,011$, $p < 0,05$).

Gruplara göre insülinin ortanca değeri hesaplandı ve ortanca değerlerin üstünde ve altında olanların leptin, leptin / VKİ değerleri ile ilişkileri incelendi (tablo X). Tablo XI'de görüldüğü gibi, bütün gruplarda insülin ortanca değeri düşük olanlarda leptin ve leptin/VKİ değerlerinin azaldığı, insülin ortanca değeri yüksek olanlarda ise arttığı bulundu.

Tablo X. Gruplara göre insülin ortanca değerleri

Gruplar	İnsülin ortanca değeri
Kontrol	14,5
Prediyaliz	17,4
Diyaliz	11,05

Ancak istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakıldığında bütün gruplarda aynı ilişki doğrulanamadı. Kontrol grubunda leptin değerleri, insülin ortanca değeri yüksek olanlarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,05$) ancak leptin / VKİ oranı anlamlı derecede daha yüksek değildi ($p > 0,05$).

Prediyaliz grubunda insülin ortanca değeri yüksek olan grupta ne leptin ne de leptin / VKİ değerleri insülin ortanca değeri düşük olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek değildi ($p > 0,05$).

Diyaliz grubunda ise insülin ortanca değeri yüksek olan bireylerde hem leptin hem de leptin/VKİ değerleri insülin ortanca değeri düşük olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Tablo XI. Gruplara göre insülin ortanca değeri düşük ve yüksek olanlarda leptin ve leptin / VKİ değerleri

Gruplar	İ.O.D	Leptin	Leptin/VKİ
Kontrol	↑	14,0±2,3	0,5±0,07
	↓	8,5±1,4	0,3±0,03
Prediyaliz	↑	26,6±6,3	0,9±0,2
	↓	16,5±5,2	0,5±0,1
Diyaliz	↑	18,3±6,4	0,7±0,2
	↓	4,2±0,8	0,2±0,04

İ.O.D:İnsülin ortanca değeri, ↑: Yüksek, ↓:Düşük

5. TARTIŞMA

Vücut enerji dengesini sağlayan ve adipozitlerce sentezlenip dolaşıma salınan leptin (Ob Protein) vücut yağ miktarı ve VYY ile güçlü pozitif korelasyon gösterir. Dolaşımdaki leptin düzeyini belirleyen en önemli faktörler vücut yağ miktarı ve cinsiyettir. Kadınlarda erkeklere göre leptin düzeylerinin daha yüksek seyretmesi tek başına VYY'nin erkeklere göre daha yüksek olması ile veya hormonal nedenlerle açıklanamaz. Subkutan yağ dokusunun omental yağ dokusuna göre daha fazla leptin sentezlemesi (39) ve kadınlarda subkutan yağ dokusunun daha fazla olması, kadınlarda yüksek leptin düzeylerini açıklayabilecek diğer önemli faktörlerdir. Bizim çalışmamızda da bütün gruplarda VKİ ile leptin arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu ve kadınlarda erkeklere göre leptin düzeyleri ile leptin / VKİ oranları belirgin olarak daha yüksekti.

KBY'de serum leptin düzeylerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Sebebi tam anlaşılmamış olsa da pek çok çalışmada KBY' de serum leptin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (8-13). Ancak diğer bazı çalışmalarda da leptin düzeyinde artış olmadığından söz edilmiştir (17,26,115). Yine bir çok çalışmada (26,119,120,148) gösterildiği gibi leptin yükselişi renal bozukluğun derecesi ile ilişki göstermemektedir. Biz de çalışmamızda prediyaliz grubunda leptin ile serum kreatinin arasında zayıf bir ilişki tespit ettik. Bu bulgular böbrek yetmezliğinde leptin yüksekliğinin birincil nedenin basit bir akümülyasyon olmadığını düşündürmektedir. İnsülin modelinde olduğu gibi leptin glomerüllerden filtrasyona uğrar ve muhtemelen proksimal tübüllerden reabsorbe edilerek tübuler hücrelerde yıkıma uğrar. Normal leptin katabolizması için yeterli renal fonksiyon gereklidir ve böbrek fonksiyonları ciddi şekilde bozulmadıkça serum leptin düzeyleri artış göstermez. Böbrek leptin klirensi için major bir organdır ve üremik hastalarda gözlenen hiperleptineminin bir sebebi de bozulan renal fonksiyonlar nedeni ile leptin klirensinin azalma göstermesidir.

Çalışmamızda üremik grupla kontrol grup arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlemedik. Ancak leptin / VKİ oranı açısından karşılaştırdığımızda üremik grupta leptin / VKİ oranı anlamlı olarak daha

yüksekti. Bu bulgu serum leptin düzeyleri normal fakat leptin / VKİ , VYY veya leptin / vücut yağ miktarı kontrollere göre daha yüksek ölçülen KBY hastalarındaki (28,43,115,126) bulgularla uyumlu idi. Üremik hastalar, VYY ile ilişkili olarak diğer hiperleptinemik grup olan obezlere göre daha yüksek leptin düzeylerine sahiptirler. Hem obezler hem de üremik hastalar hiperleptinemik hastalardır, fakat daha yüksek leptin / VKİ oranı üremik hastalara özgü bir durumdur. Hiperleptinemi ve yüksek VKİ değeri obezlerde, postreseptör veya beyne leptin transportunda bir defektle ilgili olduğu ileri sürülen leptin direnci ile açıklanabilir bir durumdur. Leptin kan – beyin bariyeri transportunun normal olduğu bilinen üremik hastalarda yüksek leptin düzeyleri NPY sentez ve salınımını engelleyerek iştahı azaltabilir ve sempatik sinir sistemini aktive ederek enerji tüketimini artırabilir. Özetle hiperleptinemi, üremik hastalarda anoreksi ve düşük nütrisyonel durumun sebebi olabilir. Leptin / vücut yağ miktarı oranı ile protein alımı arasında diyaliz hastalarında anlamlı negatif ilişki saptanması (16,24,35,43,128) üremik hastalarda malnütrisyon - leptin ilişkisini destekler nitelikte olsa da bu konuda kesin bir yargıya varmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Leptin / VKİ oranları bakımından gruplar arası karşılaştırma yaptığımızda; prediyaliz grubunun kontrol ve diyaliz grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek leptin / VKİ oranına sahip olduğunu, kontrol grubu ile diyaliz grubu arasında leptin ve leptin / VKİ bakımından anlamlı bir fark olmadığını gördük. Diyaliz tedavisi alan (16,23,26,41) ve almayan (konservatif izlenen) (24,129,132) hastalarda yüksek leptin düzeyleri bildiren ve konservatif tedavi alan hastalarla HD tedavisi alan hastalar arasında hiperleptinemi açısından anlamlı fark bulmayan (129) çalışmaların varlığına rağmen, prediyaliz hastalarında diyaliz tedavisi alan hastalara göre daha yüksek leptin veya leptin / VKİ oranı bildiren çalışmaya rastlamadık.

Diyaliz grubunda leptin düzeyi ve leptin / VKİ oranının kontrollerle göre daha yüksek olmaması şöyle açıklanabilir : Renal fonksiyonların kaybı ile gelişen leptin artışı, uygunsuz oranda leptin / vücut yağ kitlesi oranında artışa yol açar. Bu durum metabolizmanın hızlanmasına, iştahın azalmasına ve sonuçta vücut yağ miktarında azalma meydana gelmesine neden olur. Yağ kitlesinde azalma

oranında serum leptin düzeylerinde azalma meydana gelir(43). Bu mekanizma ortalama hastalık süresi prediyaliz grubuna göre belirgin olarak daha uzun ölçülen diyaliz grubundaki daha düşük leptin / VKİ oranını açıklayan sebeplerden biri olabilir. Diyaliz grubuna göre prediyaliz grubunda daha yüksek leptin / VKİ oranının başka açıklamaları da olabilir: Çalışmamızda prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan daha yüksek insülin düzeyleri ile karşılaştık. Ayrıca bütün gruplarda insülinle leptin arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. İnsülin non üremik hastalarda olduğu gibi üremik hastalarda da ob gen ekspresyonunu stimüle ederek leptin sekresyonunu artırır(18,82,87,88). Gruplara göre hesaplanan insülin ortanca değeri (IOD)'ne göre bütün gruplarda IOD üstünde açlık insülin düzeylerine sahip bireylerde leptin düzeylerinde artma eğilimi, IOD altında açlık insülin düzeylerine sahip bireylerde de leptin düzeylerinde azalma eğilimi müşahade ettik. Bu gözlem Stenvinkel'in bulgularıyla uyumludur. Ancak ilginç olarak, istatistiki olarak IOD ile ilgili anlamlı olabilecek leptin artması veya azalması prediyaliz grubunda gözlenmedi.

İnsülinin leptin sekresyonunu artırıcı etkisine karşın leptin doğrudan veya merkezi mekanizmalarla insülin sekresyonunu inhibe eder (3).Diyaliz grubuna göre perdiyaliz gurubunda leptin / VKİ oranlarının daha yüksek ölçülmesinin başka bir olası sebebi de yine prediyaliz gurubunda diyaliz grubuna göre daha yüksek ölçülen insülin düzeyleri ile de ilgili olabilir. Kısaca kronik hiperinsülinemi üremik hastalardaki hiperleptinemiye katkıda bulunabilir ve bu hastalarda leptinde belirgin artış insülin sekresyonunu bozabilir. Bu şekilde üremide hiperleptinemi glukoz tolerans bozukluğuna katkıda bulunabilir. Ancak insülin – leptin ilişkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve bu konuda henüz herkesçe kabul gören net verilerin varlığından söz etmek güçtür.

Üremideki hiperleptinemiye katkıda bulunabileceği ileri sürülen başka bir faktör de kronik inflamasyondur. $TNF\alpha$, IL-1 ve IL-6 gibi inflamasyonda salgılanan sitokinlerin hayvan çalışmalarında (19,21,22) leptin mRNA düzeylerini artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca insanlarda serum leptin ile $TNF\alpha$ arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (109) . Biz de çalışmamızda bu sitokinlerce inflamasyon sırasında akut faz proteini olarak sentez ve salınımı

artırılan CRPi ile leptin arasındaki ilişkiyi inceledik. Prediyaliz grubunda diğer gruplara göre CRP yüksekliği sıklığının diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gördük. Ancak tüm gruplarda CRP'ni yüksek ve normal olanlar arasında leptin ve leptin/ VKİ oranı ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edemedik. Nordfors, üremik hastalarda CRP değeri yüksek olan grupta CRP değeri düşük olan gruba göre daha yüksek leptin düzeyleri bildirmesine rağmen, başka çalışmalarda ise üremik (146) ve non üremik hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi leptin ile CRP arasında bir korelasyon bildirilmedi.

Sellülöz membran kullanılan hemodiyaliz hastalarında düşük akımlı polisülfon membran (sentetik membran) kullanılan hastalara göre daha yüksek $TNF\alpha$ düzeyleri bildirilmesine rağmen her iki grup arasında leptin düzeyleri açısından fark gözlenmemesi üremik hastalarda $TNF\alpha$ 'nın hiperleptinemiye katkısının minör olabileceğini gösterir(131). Bu bağlamda çalışmamızda prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre ölçülen daha yüksek leptin / VKİ oranlarına yine bu grupta daha sık saptadığımız CRP yüksekliğinin katkısının sınırlı olabileceğini söyleyebiliriz. Sitokinlerin hayvanlarda leptin mRNA ekspresyonunu artırdığına ilişkin çok sayıda çalışmanın varlığına karşın insanlardaki çalışmalar sınırlıdır. Üremik hastalarda inflamasyon – leptin ilişkisini ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kısacası; üremik hastalardaki hiperleptinemiye azalan leptin klirensine ilaveten hiperinsülinemi ve kronik inflamasyonun katkısı olabilir. VYY veya VKİ'ne göre hesaplandığında bazı üremik hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum leptin düzeylerinin daha yüksek olmamasının başka bir sebebi de bozulan böbrek fonksiyonları sonucu non renal eliminasyon mekanizmalarının aktif hale gelmesi olabilir. Leptin reseptörleri beyin, akciğer, böbrek, iskelet, karaciğer, kalp ve yağ dokusunda bulunduğu göre bu organlar leptin metabolizmasından sorumlu olabilirler(149).

Üremide dolaşan leptinin önemli bir kısmı serbest formda olsa bile moleküler büyüklüğü (16kDa) nedeni ile olağan sentetik diyaliz membranlarından geçmesi zordur. Leptin hem periton diyalizi yoluyla hem de (133) hem de hemodiyaliz yoluyla özellikle düşük permeabiliteli membranlar kullanıldığında (7,23,26,27,134,135) çok az vücuttan uzaklaştırılabilir. Bir başka

çalışmada polisülfon membran diyalizörlerin dolaşımdan leptini uzaklaştırabildiğini, sellüloz membran diyalizörlerin ise uzaklaştıramadığını ortaya konmuştur(27). Ayrıca yüksek akımlı polisülfon diyalizörlerin düşük akımlı polisülfon diyalizörlere göre leptini dolaşımdan daha etkili bir şekilde uzaklaştırdığı gösterilmiştir (131). Kuprofan diyalizör membran kullandığımız çalışmamızda hemodiyaliz öncesi ve sonrası bakılan leptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Üremideki malnütrisyon - hiperleptinemi ilişkisi kanıtlanırsa uzun dönem yüksek akımlı diyalizör kullanımı malnütrisyon sorununa çözüm sağlamada katkıda bulunabilir.

KBY'de hipertansiyon prevalansı, GFH'ı azaldıkça lineer olarak artar ve SDBY'de hastaların yaklaşık % 80 – 85'de hipertansiyon vardır. Üremide hipertansiyon gelişmesinde; sodyum retansiyonu, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, endotelial hücre fonksiyonunun değişmesi ve SSS (sempatik sinir sistemi) aktivasyonu artışı gibi bir çok mekanizma ileri sürülmüştür. SDBY hastalarında artan SSS aktivitesi ile ilgili bir çok sebep (katekolamin klirensinde azalma, üremik toksinler v.s.) ileri sürülmüştür. Öte yandan insan (29,30,32,33,,34,98,99) ve hayvan çalışmaları(150,151) leptinin SSS aktivasyonu yolu ile kan basıncını ve kalp hızını artırabileceğini ortaya koymuştur. Leptin hem beyinde hem periferde (böbrek, adrenal bez, interskapuler yağ dokusunda) SSS aktivitesini artırır (20).

Hayvanlarda suprafizyolojik dozlarda verilen leptin natriürezis ve diürezise yol açar(7).Spontan hipertansif ratlarda IV leptin verilmesi diüretik ve natriüretik etkiye neden olmaz. Bunun sebebi sodyum transportunda bozulma mı yoksa leptin direnci mi olduğu bilmiyor.Görüldüğü gibi leptin bir yandan SSS aktivitesini artırarak kan basıncını artırıcı bir taraftan da natriürez sağlayarak kan basıncını azaltıcı etkide bulunuyor.Leptin direncinin söz konusu olduğu durumlarda genellikle SSS etkisine karşı direnç gelişmez. Üremik hastalarda hiperleptinemi, SSS aktivitesi artışına katkıda bulunarak hipertansiyon patogenezinde rol alabilir. Ancak bu konu daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada kontrol grubu hastaların % 9(6 kişi)' unda, prediyaliz hastaların % 61(38 kişi)'inde ve diyaliz hastalarının % 58(18 kişi)'inde hipertansiyon saptadık. Sadece prediyaliz grubunda leptin ve leptin / VKİ

değerlerinde hipertansif grupta anlamlı yükselme vardı. Diğer gruplarda hipertansif bireylerle non hipertansif bireyler arasında leptin ve leptin / VKİ değerlerinde anlamlı fark yoktu. Aynı parametreler cinsiyete göre ele alındığında; kontrol grubunda hipertansif kadın yoktu ve diğer gruplarda hipertansif erkeklerle hipertansif olmayan erkekler arasında, hipertansif kadınlarla hipertansif olmayan kadınlar arasında leptin ve leptin / VKİ değerleri bakımından anlamlı fark bulamadık.

İnsanlarda (non-üremiklerde) hipertansiyon leptin ilişkisini ortaya koyan çalışmaların bir kısmında cinsiyet belirtilmemiş ancak bir çok çalışmada (32,34,99) erkeklerde (kadınlarda değil) leptinin kan basıncı regülasyonunda rol alabileceğini ortaya koymuştur.

Üremik hastalarda hipertansiyon – leptin ilişkisini konu alan çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sadece prediyaliz grundaki hipertansif bireylerde normotansiflere göre leptin ve leptin / VKİ değerlerinde anlamlı yükseklik tespit ettik. Leptin – hipertansiyon ilişkisini hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine göre kurgulamadık. Hastaları; antihipertansif tedavi alan ve almayan, tansiyonu kontrol altında olan ve olmayan şeklinde de ayırmadık, sadece hipertansiyonu olan ve olmayan olarak çalışmaya dahil ettik. Bu bakımdan üremik hastalarda hipertansiyon – leptin ilişkisini ortaya koymak için daha ayrıntılı ve daha fazla sayıda çalışmaya gerek vardır.

6.SONUÇLAR

- 1.Serum leptin düzeyleri, çalışılan her üç grupta (kontrol, prediyaliz ve diyaliz) kadınlarda belirgin olarak daha yüksek bulundu.
- 2.VKİ ile Leptin arasında tüm gruplarda pozitif korelasyon saptandı.
- 3.Leptin / VKİ oranları açısından bakıldığında prediyaliz grupta ortalama değerler diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Diyaliz grubu ile kontrol grubu arasında leptin / VKİ oranları açısından farklılık görülmedi.
- 4.İnsülin – leptin ilişkisi açısından bakıldığında tüm gruplarda pozitif korelasyon saptandı .İnsülin ortanca değerine göre yapılan değerlendirmede ise prediyaliz grubunda insülin leptin ilişkisi yoktu.
- 5.Çalışılan üç grupta da CRP düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ilişki izlenmedi.
- 6.Kuprofan membran ile uygulanan tek diyaliz seansının leptin düzeylerini etkilemediği gösterildi.
- 7.Leptin – HT ilişkisine bakıldığında bu ilişki sadece prediyaliz grubunda gösterildi.
- 8.Prediyaliz grubunda leptin ile serum kreatinin düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi.

7.KAYNAKLAR

1. Gülle K, Karaöz E. Leptinler. T Klin Tıp Bilimleri 2000;20:112-121.
2. Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. Endocrine reviews 1987;8(3):256-287.
3. Hall JE, Shek EW-M ve Brands MW. Leptin obesiteye bağlı hipertansiyona katkıda bulunur mu? Current opinion in Endocrinology and Diabetes 1999;6:225-229.
4. Chen, H., O. Charlat, L.A. Tartaglia at al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. Cell 84:491-495, 1996.
5. Tartaglia, L.A., M. Bembski, X. Weng, at al. Identification and expression cloning of leptin receptor, OB-R. Cell 83:1263-1271, 1995.
6. Wang, M.-Y., Y.T. Zhou at al. A novel leptin receptor isoform in rat. FEBS Lett. 392:87-90, 1996.
7. Sharma K and Considine RV. The ob protein (leptin) and the kidney. Kidney internationale 1998;53:1483-1487.
8. Dagogo-Jack, S., F. Ovalle, M. Landt, at al. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Periton. Dialysis Int 1998; 18:34-40.
9. Heimbürger, O., F. Lönnqvist, A. Danielsson, at al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. J. Am. Soc. Nephrol 1997;8:1423-1430.
10. Howard, J.K., G. Mlord, E.J. Clutterbuck, at al. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. Clin. Sci 1997;93:119-126.
11. Merabet, E., S. Dagogo-Jack, D.W. Coyne, at. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. J. Clin. Endocrinol. Metab 1997;82:847-850.
12. Sharma, K., R.V. Considine, B. Michael, S.R. Dunn, at al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. Kidney Int 1997;51:1980-1985.

13. Young, GA., G.Woodrow, S.Kendall,B.Oldroyd, at al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition ? *Nephrol.Dial.Transplant* 1995;12:2318-2323.
14. Zhang,Y.,R.Proenca, M.Maffei, M.Barone, at al.Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo.*Am.J.Physiol* 1997; 273(*Endocrinol Metab.*36):E1102-E1106.
15. Landt M, Martin DR.,Zeng J, et al.Plasma leptin concentrations are only transiently increased in nephrectomized rats.*AJP-Endocrinology and Metabolism* 1998;275 (3):E495-E499.
16. 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.
17. Stenvinkel P, Heimbürger O and Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997;12(7):1321-1325.
18. 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;40:676-679.
19. Grunfeld C,Zhao C,Fuller J, et al. Endotoxin and Cytokines induce expression of leptin,the ob gene product, in Hamsters.*J.Clin. Invest.*1996;97(9):2152-2157.
20. Yeun JY.,Levine RA.,Mantadilok V, at al.C-Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):469-476.
21. Kaibara A,Moshyedi A, Auffenberg T, et al.Leptin produces anorexia and weight loss without inducing an acute phase response or protein wasting.*AJP-Regulatory,Integrative and Comparative Physiology* 1998;274(6):R1518-R1525.
22. Moshyedi AK.,Josephs MD.,Abdalla EK., at al. Increased leptin expression in mice with bacterial peritonitis is partially regulated by tumor necrosis factor alpha.*Infect Immun* 1998;66(4):1800-1802.

23. Howard JK, Lord GM, Clutterback EJ, et al. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci Colch* 1997;93:119-126.
24. 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.
25. Iida N, Murakami T, Yamada M, et al. Hyperleptinemia in chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1996;28:724-727.
26. Merabet E, Dagogo JS, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850.
27. Nukazono H, Nagake Y, Ichigawa H, et al. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40.
28. 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.
29. Suter PM, Locher R, Hasler E, et al. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension ? *Am J Hypertens* 1998;11:1305-1311.
30. Uckaya G, Ozata M, Sönmez A, et al. Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 1999;31(7):435-438.
31. Kazumi T, Kavaguchi A, Katoh J, et al. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. *J Hypertens* 1999;17(10):1451-1455.
32. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderis M, et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin resistant men. *Hypertension* 1999;34(5):1047-1052.
33. Sheu WHH, Lee WJ and Chen YT. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J hypertens* 1999;17:1289-1295.

34. Narkiewicz K, Somers VK, Mos lucio. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:245-249.
35. Stenvinkel P. Leptin a new hormone of definite interest for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1099-1101.
36. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997;30(3):619-623.
37. Ergün A. Leptin (ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999;19:130-136.
38. Ökten A. Leptin: Tanımı, yapısı, fonksiyonları ve klinikteki önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 1999;4:140-144.
39. Haffner SM, Gingerich R, Miettinen H, et al. Leptin concentration in relation to adiposity and regional adiposity. *Int J Obes* 1996;20:904-908.
40. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, et al. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol Scand* 1997;160:83-87.
41. 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.
42. Klein S, Coppock SW, Mohamed AV, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996;45:984-987.
43. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T, et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(2):361-368.
44. Wilson C, Nelson R, Nicolson M, et al. Plasma leptin concentrations: no difference between diabetic Pima Indians with and without nephropathy. *Diabetologia* 1998;41(7):861-862.
45. Holub M, Zviauer K, Winkler C, et al. Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *International Journal of Obesity* 1999;23:60-66.
46. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin Tıp Bilimleri* 1998;18:220-225.
47. Vaque J. Familyal micropygy, android ve ginoid obezitede tarihi gelişim. *Obezite* 1999;1(2):9-11.

48. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: Relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International Journal of Obesity* 1999;23:1066-1073.
49. Van den Saffele JK, Goemaere S, Bacquer D, et al. Serum leptin levels in healthy ageing men: Are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clinical Endocrinology* 1999;51:81-88.
50. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-3913.
51. Klein S, Coppock SW, Mohamed AV, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996;45:984-987.
52. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, et al. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138:797-804.
53. Montague ^{CT22}, Prins JB, Sanders L. Depot and sex specific differences in human leptin mRNA expression: Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997;46:342-347.
54. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998;47:98-103.
55. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, et al. Gender differences in leptin levels during puberty are related to subcutaneous fat depot and sex steroids. *AJP-Endocrinology and metabolism* 1998;13:1099-1101.
56. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, et al. Depot and sex –specific differences in human leptin mRNA expression: Implication for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997;46:342-347.
57. Luna R, Gurcia-Mayor RV, Lage M, et al. High serum leptin levels in children with typ 1 diabetes mellitus: Contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status. *Clinical Endocrinology* 1999;51:603-610.

58. Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, et al. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *International Journal of Obesity* 1999;23:678-685.
59. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *The New England Journal of Medicine* 1999;341:879-884.
60. Bailey CL, Flatt PR. Spontaneous Syndromes of NIDDM with moderate hyperglycaemia. Pickup J, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell science 1997;23:7-23.
61. Walder K, Lewandowski P, Morton G, et al. Leptin resistance in a polygenic, hyperleptinemic animal model of obesity and NIDDM: *Psammomys Obesus*. *International Journal of Obesity* 1999;23:83-89.
62. Bougoulia M, Tzotzas T, Effhymiou H, et al. Leptin concentrations during oral glucose tolerance test (OGTT) in obese and normal weight women. *International Journal of Obesity* 1999;23:625-628.
63. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, et al. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849-2855.
64. Ellis JK, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: Effects of gender, ethnicity and sexual development. *Pediatr Res* 1997;42:484-488.
65. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin in healthy children and adolescent: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-2910.
66. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-740.
67. Considine RV, Caro JF. Leptin: Genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res* 1996;46:249-256.
68. Bado A, Lévassieur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-793.
69. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1997;46:1087-1093.

70. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997;46:313-316.
71. Kulkarni RH, Wang Z, Wang R-M, et al. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, vivo in mice. *J Clin Invest* 1997;100:2729-2736.
72. Smith GP. The direct and indirect control of meal size. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20(1):41-46.
73. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635.
74. Schvarz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*;1996;45:531-535.
75. Kim-Motoyama H, Yamoguchi T, Katakura T, et al. Serum leptin levels are associated with hyperinsulinemia independent of body mass index but not with visceral obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;239:340-344.
76. Popovic V, Micic D, Danjanovic S, et al. Serum leptin and insulin concentrations in patients with insulinoma before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 1997;138:86-88.
77. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, et al. Marked and rapid decrease of circulating leptin in streptozotocin diabetics rats reversal by insulin. *Am J Physiol* 1998;274:R1482-R1491.
78. Patel BK, Koenig JK, Kaplan LM, et al. Increase in plasma leptin and lep mRNA concentrations by food intake is dependent on insulin. *Metabolism* 1998;47:603-607.
79. Shimizu H, Ohtani K, Tsuchiya T, et al. Leptin stimulates insulin secretion and synthesis in HIT-T 15 cells. *Peptides* 1997;18:1263-1266.
80. Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, et al. Direct stimulation of insulin secretion by physiological concentration of leptin in pancreatic beta cells. *Endocrinology* 1997;138:4513-4516.
81. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen, et al. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower

- proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(9):899-905.
82. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in human studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:665-669.
83. Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, et al. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by eliza. *Biochem and Biophys Res Comm* 1996;223:660-665.
84. MacDougald OA, Hwang C-S, Fan H. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-4 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9034-9037.
85. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Considine RV. ^{Leptin}: The tale of obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-1462.
86. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and non obese humans. *Diabetes* 1996;45:695-698.
87. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996;45:699-701.
88. Segal KR, Landt M, Klein S: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996;45:988-991.
89. Spedding M, O'vury C, Millan M, et al. Neurol control of dieting. *Nature* 1996;380:488.
90. Griffiths M, Payne PR, Stunkard AJ, et al. Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity, *Lancet* 1990;336:76-78.
91. Liu, Y.L., V. Emilsson, and M.A Cawthorne. Leptin inhibits glycogen synthesis in the isolated soleus muscle of obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett* 1997;41:351-355.
92. Muoio, D.M., G. Ldohn, F. Tfiadorek, et al. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997;48:1360-1363.
93. Muller, G., J. Ertl, M. Gerl, and G. Preibisch. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem* 1997;272:10585-10593.

94. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, et al. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 1997;138:3395-3401.
95. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997;272:F333-338.
96. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31:409-414.
97. Duntar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46:2040-2043.
98. Agata J, Masuda A, Takada M, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1171-1174.
99. Kazumi T, Kawaguchi A, Katoh J, et al. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. *Journal of hypertension* 1999;17:1451-1455.
100. Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, et al. Plasma leptin concentrations do not appear to decrease insulin-mediated glucose disposal or glucose-stimulated insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *Diabetes* 1998;47:244-247.
101. Sheu WH-H, Shieh SM, Fuh MM, et al. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:367-370.
102. Ganten U, Schroder, Witt M, et al. Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats: effects of anti-androgen treatment. *J Hypertens* 1989;7:721-726.
103. Rowland NE, Fregly MJ. Role of gonadal hormones in hypertension in the Dahl salt-sensitive rat. *Clin Exp Hypertens A* 1992;14:367-375.
104. Cumin F, Baum HP, Gasparo M, et al. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int. J. Obes* 1997;21:495-504.
105. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, et al. Role of the kidney in human leptin metabolism. *AJP-Endocrinology and Metabolism* 1997;273(5):E903-E907.

106. Zeng J, Patterson BW, Klein S, et al. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *AJP-Endocrinology and Metabolism* 1997;273(6):E1102-E1106.
107. Cumin F, Baum H, Levens N: Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obesity* 1997;21(6):495-504.
108. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, et al. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997;273:E903-E907.
109. Nordfors L, Lönnqvist F, Heimbürger O, et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney International* 1998;54:1267-1275.
110. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, et al. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996;45:1638-1643.
111. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J. Clin. Invest* 1996;98:1277-1282.
112. Wang MY, Zhou YT, Newgard CB, et al. A novel leptin receptor isoform in rat. *FEBS Lett* 1996;392:87-90.
113. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G, et al. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997;404:185-191.
114. Naggert J, Harris T, North M, et al. THA genetics of obesity. *Curr Opin Genetics Devel* 1997;7:398-404.
115. Nishikawa M, Takagi T, Yoshikawa N, et al. Measurement of serum leptin in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999;51(5):296-303.
116. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, et al. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996;6:1170-1180.
117. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lönnqvist F, et al. Does the ob gene product leptin stimulate erythropoiesis in patients with chronic renal failure ? *Kidney Int* 1998:in press.
118. Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J, et al. Influence of long-term recombinant human erythropoietin (rHu Epo) therapy on plasma leptin and neuropeptide

- Y concentration in haemodialysed uraemic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13(5):1200-1205.
119. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, et al. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period 1998;13:2276-2280.
120. Landt M, Brennan DC, Parvin CA, et al. Hyperleptinemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2271-2275.
121. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne D, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850.
122. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in western Samoans: cross sectional study. *BMJ* 1996;313:965-969.
123. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: Potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-175.
124. Canivet E, Lavaud S, Wong T, et al. Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor- α levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:41-46.
125. Jorres A, Safak H, Froese P, et al. Systemic levels of tumor necrosis factor α during hemodialysis with cellulosic membranes: No effect of the sterilization procedure. *J Am Soc Artif Intern Organs* 1992;16:559-563.
126. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, et al. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:34-40.
127. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, et al. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2646-2653.
128. Duschner M, Tonshoff B, Blum WF, et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(6):1074-1079.

129. Fontan MP, Rodriguez-Cormoa A, Cordido F, et al. Hyperleptinemia in uremic patients Undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: A comparative analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;34(5):824-831.
130. Merabet E, Dagogo JS, Coyne D, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol* 1997;82:847-850.
131. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, et al. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Disease*. 1998;32:1031-1035.
132. Arkouche W, Juillard L, DelaWari E, et al. Peritoneal clearance of leptin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Disease*. 1999;34(5):839-844.
133. Kagan A, Haran N, Leschinsky L, et al. Leptin in CAPD patients: Serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:400-405.
134. Dagogo-Jack S: Uremic hyperleptinemia: Adaptive or maladaptive. *Kidney Int* 1998;54:997-998.
135. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC, et al. Inappropriately plasma leptin levels in obese hemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Sci Colch* 1998;94:431-435.
136. Johanson KL, Mulligan K, Tai V, et al. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1080-1084.
137. Wideroe TE, Smeby L, Myking O, et al. Plasma concentrations and transperitoneal transport of native insulin and c-peptide in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1984;25:82-87.
138. Wang J, Liu R, Hawkins M, et al. A nutrient – sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-688.
139. Wiecek A, Schaefer F, Wanner C, et al. Metabolik disorders. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. second ed. Oxford University Press, 1998:1836-1839.

140. Janik, J.E., B.D.Curti, R.V.Considine, et al. Interleukin -1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3084-3086.
141. Pappaspyrou-Rao, S., S.H.Schneider, R.N.petersen, et al. Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1635-1637.
142. Moshlyedi, A.K., Josephs, E.K. Abdalla, S.L.D:MacKay, C.K. at al. Increased leptin expression in bacterial peritonitis is partially TNF alpha dependent. *Infect Immunol*, In press.
143. Sarraf BP, Frederich RC, Turner EM, et Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels :potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-176.
144. Pelleymounter, M.A., M.J.Cullen, M.B.Baker, R.Hecht, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543.
145. Weigle, D.S., T.R.Bukowski, D.C.Foster, S.Holderman, et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995;96:2065-2070.
146. Koo JR, Pak KY, Kim KH, et al. The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 1999;14(5):546-551.
147. Sarıkaya M, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon ve tedavisi. Arık N (ed.) *Nefroloji Seminerleri 4'(Kronik Böbrek Yetmezliği) ten*, 1996;90-104.
148. Christian M, Dave R, Noya R, at al. Role of kidney in human leptin metabolism. *AJP* 1997;273(5):E903-E907.
149. Jianbo Z, Bruce WP, Samuel K, at al. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. 1997;273(6):E1102-E1106.
150. Duntar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46:2040-2043.