

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA  
SERUM LEPTİN DÜZEYİNİN  
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE  
KAROTİS İNTİMA-MEDYA KALINLIĞI  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Sakine BAHÇELİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA  
SERUM LEPTİN DÜZEYİNİN  
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE  
KAROTİS İNTİMA-MEDYA KALINLIĞI  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Sakine BAHÇELİ

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. Caner ÇAVDAR

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. KBY ve Kardiyovasküler Hastalık.....	7
4.2. KBY, İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi.....	8
4.3. Leptin.....	11
4.3.1. <i>Leptinin Yapısı ve Etki Mekanizmaları</i> .....	12
4.3.2. <i>Serum Leptin Düzeyinin Yükselme Nedenleri</i> .....	15
4.3.3. <i>SDBY'de Hiperleptineminin Klinik Önemi</i> .....	18
5. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	21
5.1. Araştırmanın Tipi.....	21
5.2. Olgular.....	21
5.3. Kontroller.....	21
5.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	22
5.4.1. Bağımlı Değişken.....	22
5.4.2. Bağımsız Değişkenler.....	22
5.5. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar.....	23
5.6. Verinin Toplanma Yöntemi.....	24
5.6.1. <i>Kan Örneklerinin Saklanması ve Laboratuvar Analizi</i> .....	24
5.6.2. <i>Biyoelektrik impedans analizi</i> .....	24
5.6.3. <i>Karotis İntima-Medya Ölçümü</i> .....	24
5.7. Veri Analizi.....	25
6. SONUÇLAR.....	26
6.1. Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Laboratuvar Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	28
6.2. Olgu ve Kontrol Grubunda IMK ve Aterosklerotik Plak Varlığının.....	31
6.3. Olgu ve Kontrollerde Seçilmiş Bazı Değişkenler Arasındaki Birlikteliklerin.....	34
6.3.1. <i>Olgu ve Kontrol Grubunda Karotis IMK, Leptin ve İnflamatuvar Belirteçler</i> 34	
6.3.2. <i>Olgu ve Kontrol Grubunda İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Vücut Kompozisyonu Arasındaki Korelasyonlar</i> .....	35
6.3.3. <i>Olgu ve Kontrol Grubunda IMK, Leptin, İnsülin ve Lipit Profili Arasındaki</i> 36	
7. TARTIŞMA.....	37
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
9. KAYNAKLAR.....	42

## **TABLO LİSTESİ**

- Tablo.1** KBY’de Kardiyovasküler Hastalık Riskini Arttıran Faktörler
- Tablo.2** Gıda Alımını Düzenlemede Etkili Ana Faktörler
- Tablo.3** Leptinin Diğer Etkileri
- Tablo.4** Leptinin Aterosklerozdaki Etki Mekanizmaları
- Tablo.5** Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri
- Tablo.6** Olgu ve Kontrollerin Demografik Özellikleri
- Tablo.7** Olgu ve Kontrol Grubunun Vücut Bileşim Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması
- Tablo.8** Olgu ve Kontrollerin Laboratuvar Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması
- Tablo.9** Olgu ve Kontrol Grubunun Karotid Arter Aterosklerotik Plak Varlığı Açısından Karşılaştırılması
- Tablo.10** Olgu ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Medya Kalınlığı, Leptin ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar
- Tablo.11** Olgu ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Vücut Kompozisyonu Arasındaki Korelasyonlar
- Tablo.12** Olgu ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Lipit Profili Arasındaki Korelasyonlar

## **SEKİL LİSTESİ**

- Şekil.1** İnflamasyon, Vasküler Duvar Hasarı ve Ateroskleroz
- Şekil.2** İnflamatuvar Uyarı Sonrasında Bazı Akut Faz Reaktanlarının Plazma Konsantrasyonlarındaki Karakteristik Değişim Paterni
- Şekil.3** ob/ob Faresi
- Şekil.4** Adipokinlerin Enerji Homeostazı, İnsülin Sensivitesi (I.S.), İnsülin Direnci (I.R.) ve Aterotromboz Üzerine Etkisi
- Şekil.5** Leptin ve İnsülin İlişkisi
- Şekil.6** Olgu ve Kontrollerde Serum Leptin Düzeyinin Karşılaştırılması
- Şekil.7** Olgu ve Kontrollerde Serum İnsülin Düzeyinin Karşılaştırılması
- Şekil.8** Olgu ve Kontrollerde Serum hs-CRP Düzeyinin Karşılaştırılması
- Şekil.9** Olgu ve Kontrollerde Serum Prealbumin Düzeyinin Karşılaştırılması
- Şekil.10** Olgu ve kontrollerde Serum Albumin Düzeyinin Karşılaştırılması
- Şekil.11** Olgu ve Kontrollerde Serum Fibrinojen Düzeyinin Karşılaştırılması
- Şekil.12** Olgu ve Kontrollerde Karotis İntima Medya Kalınlığı Karşılaştırılması
- Şekil.13** Doppler Ultrasonografide Karotid Arter İntima Medya Kalınlığı ve Aterosklerotik Plak Görüntüsü

## **KISALTMALAR**

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADMA:</b>	Asimetrik Dimetil Arginin
<b>AGE:</b>	Anjiyotensin
<b>AHA:</b>	Amerikan Kalp Topluluğu
<b>ASP:</b>	Asilasyon uyarıcı protein
<b>BMI:</b>	Body mass index
<b>BOS:</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BUN:</b>	Kan Üre Azotu
<b>CCK:</b>	Kolesistokinin
<b>CDC:</b>	Hastalık Kontrol Merkezi
<b>CRF:</b>	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
<b>CRF:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>CRP:</b>	C-Reaktif Protein
<b>CVD:</b>	Kardiyovasküle Hastalıklar
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>ELISA:</b>	Enzim-Bağlı-İmmün Assay
<b>eNOS:</b>	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
<b>EPO:</b>	Eritropoietin
<b>FDA:</b>	Gıda ve İlaç İdaresi
<b>GFR:</b>	Glomerüler Filtrasyon Oranı
<b>HD:</b>	Hemodiyaliz
<b>HDL:</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HL:</b>	Hiperlipidemi
<b>hs-CRP:</b>	Yüksek Duyarlıklı CRP
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>ICAM-1:</b>	Hücreler Arası Adezyon Molekülü
<b>IL-1:</b>	İnterlökin-1
<b>IL-6:</b>	İnterlökin- 6
<b>IMK:</b>	İntima Medya Kalınlığı
<b>KBY:</b>	Kronik Böbrek Yetmezliği

<b>KIMK:</b>	Karotis İntima-Medya Kalınlığı
<b>KVH:</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL:</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LH:</b>	Lüteinize Hormon
<b>MDRD Study:</b>	Böbrek Hastalarında Düzenlenmiş Diyet Çalışması
<b>mRNA:</b>	Mesajcı Ribonükleik Asid
<b>MSH:</b>	Alfa- Melanosit Uyarıcı Hormon
<b>NPY:</b>	Nöropeptit Y
<b>PAI-1:</b>	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
<b>PD:</b>	Periton Diyalizi
<b>POMC:</b>	Pro-opiomelanokortin
<b>PTH:</b>	Parathormon
<b>SAA:</b>	Serum Amiloid A
<b>SAPD:</b>	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
<b>SDBY:</b>	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SPSS:</b>	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
<b>TG:</b>	Trigliserid
<b>TK:</b>	Total Kolesterol
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>VCAM:</b>	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
<b>VKI:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>vWF:</b>	von-Willebrand Faktörü
<b>VYK:</b>	Vücut Yağ Kitesi
<b>VYY:</b>	Vücut Yağ Yüzdesi

## **TEŞEKKÜR**

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili babam Hüseyin Bahçeli, annem Gülşen Bahçeli, abim Murat Bahçeli ve Ferhat Bahçeli, kardeşim Servet Bahçeli'ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezimi hazırlarken bana destek olan, fikirleri ve mesleki özellikleriyle bana farklı bir bakış açısı kazandıran değerli tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Caner Çavdar'a;

Tezimin oluşum aşaması ve planlanmasında bana destek veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taner Çamsarı'ya;

Tezimin tamamlanmasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sezer Uysal'a ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Uzm. Dr. Pembe Keskinoglu'na;

İç Hastalıkları eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma;

İç Hastalıkları asistanlığım boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Başta Periton Diyalizinde bana her konuda sonsuz yardım eden ekip olmak üzere tüm İç Hastalıkları birimlerinde çalışan hemşire arkadaşlarıma;

Metnin düzeltmelerinde bana yardımcı olan ve fikirleri ile yön veren arkadaşım Levent Doğanay'a ve

Tezim için gereken maddi desteği sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Böbrek Hastalarına Yardım ve Dayanışma ile Bilimsel Araştırmaları Destekleme Derneği'ne bu vesile ile sonsuz teşekkür ederim.



## **ÖZET**

### Periton Diyalizi Hastalarında Serum Leptin Düzeyinin İnflamasyon Belirteçleri ve Karotis İntima-Medya Kalınlığı Üzerine Etkileri

Bahçeli, Sakine.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D

Yazışma Adresi: DEÜTF İç Hastalıkları A.D İnciraltı / İZMİR 35340

Elektronik posta: [sakine\\_bahceli2003@yahoo.com](mailto:sakine_bahceli2003@yahoo.com)

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölümün göreceli riskinin, genel populasyon ile karşılaştırıldığında Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalarında 10-20 kat daha yüksek olduğu; ayrıca KVH'dan kaynaklanan yıllık ölüm oranı ise yaklaşık %9 olarak tespit edilmiştir. Bu artmış riskin, Son Dönem Böbrek Yetmezliğindeki (SDBY) “hızlanmış ateroskleroza” bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca KVH'dan ölümlerin çoğunluğu diyalizin ilk birkaç yılında baskındır. Bu da diyalizin kendisinin başlı başına hızlanmış ateroskerozdan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. KVH'dan sorumlu etkenler arasında geleneksel risk faktörleri dışında genel populasyonda görülmeyen yeni risk faktörlerinin de olabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stres, hiperhomosisteinemi ve sürekli inflamasyon tanımlanan bu yeni risk faktörleri arasında ilgi çekici olanlardır. Yine yapılan çalışmalar ile böbrek yetmezliği hastalarında serum leptin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Leptin; 16 kD büyüklüğünde yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan adiposit kaynaklı, peptid yapılı sitokindir. Serum leptin düzeyinin normal ve obez kişilerde inflamatuvar belirteçler ile doğru ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, periton diyaliz (PD) hastalarında hızlanmış ateroskerozun bir nedeninin de yükselmiş serum leptin düzeyinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bunu kanıtlamak için sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılan PD hastalarında serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve ateroskerozun dolaylı göstergesi olan karotis intima-medya kalınlığı (KIMK) ile aterosklerotik plak varlığı arasında ilişki olup olmadığına bakılmıştır.

**Yöntem:** Yaş, cins ve vücut kitle indeksi benzer olan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış PD hastalarının alındığı olgu-kontrol çalışmasıdır. Her iki grubun serum leptin ve insülin düzeyi ile inflamatuvar belirteç olarak hs-CRP, albumin, prealbumin ve fibrinojene bakılmış; vücut kitle indeksi (VKI), vücut yağ yüzdesi (VYY) ve karotid arterlerin IMK ölçümü yapılmış, ayrıca aterosklerotik plak varlığına bakılmıştır.

**Bulgular:** Her iki grup arasında serum leptin, insülin düzeyi ve inflamatuvar belirteçler (hs-CRP, albumin, prealbumin, fibrinojen) açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Sırasıyla p değerleri; 0.000, 0.007, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000). Ayrıca; kalsifiye aterosklerotik plak varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilirken (p:0.038); IMK açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p:0.758). Bu çalışmada olgu grubunda serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve IMK arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Ancak olgu grubunda kalsifiye aterosklerotik plak varlığının anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Alınan az hasta sayısına rağmen olgu grubunda serum leptin düzeyinin aterosklerotik plak varlığı ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Ancak olgu grubunda serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve IMK arasında ilişki gösterilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Leptin, ateroskleroz, inflamatuvar belirteç, son dönem böbrek yetmezliği, periton diyalizi, intima-medya kalınlığı

## SUMMARY

### The Effect of Serum Leptin Levels on Inflammatory Markers and Carotis Intima Media Thickness Among Peritoneal Dialysis Patients

Bahceli, Sakine.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylül University İzmir

Address for correspondence: DEUTF İç Hastalıkları A.D Inciraltı/Izmir 35340

e-mail: sakine\_bahceli2003@yahoo.com

**Aim:** The relative risk of death from cardiovascular disease (CVD) when compared to the general population has been found 10 to 20 times more in patients with chronic renal failure (CRF); it has also been found that the annual mortality rate is %9 because of CVD. This risk can be a result of “accelerated atherosclerosis” in end stage renal disease (ESRD). Deaths from CVD have been found increased in the first few years of dialysis. This makes us think that the dialysis alone can be responsible for accelerated atherosclerosis. It is also been thought that in CVD patients there can be some new risk factors which can be unidentifiable in general population other than known the traditional and nontraditional risk factors. Here are some interesting defined risk factors; increased oxidative stress, hyperhomocysteinemia and continuous inflammation. Recent studies demonstrate increased serum leptin levels in CRF patients. Leptin is a peptide kind of structured cytokine that is about 16 kD and synthesized and secreted by adipose tissues. It has been shown that there is a positive correlation between the serum leptin levels and inflammatory markers in both obese and non-obese humans. In this study, we tried to identify a relation between increased serum leptin levels and accelerated atherosclerosis in peritoneal dialysis patients (PD). To demonstrate this relationship; the correlation between serum leptin levels, inflammatory markers and carotid artery intima media thickness (which is an indirect indicator of atherosclerosis) in PD patients

was evaluated. Also PD patients were compared to healthy controls in respect of these parameters.

**Material and Method:** This is a case control study. Twenty seven PD patients and 25 healthy controls that had similar characteristics (age, gender and body mass index) with patients were included. Serum leptin, insulin, hs-CRP, albumin, prealbumin and plasma fibrinogen levels were measured. Body mass index (BMI) and body fat percentage of patients was calculated. Carotid artery Doppler ultrasonography was performed and CIMT was measured. Also existence of calcific atherosclerotic plaques was noted.

**Results:** A significant difference between both groups with respect to serum leptin, insulin levels and inflammatory markers (hs-CRP, albumin, prealbumin, fibrinogen) had been found (p values 0.000, 0.007, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, respectively). PD patients had significantly more possibility to have a calcific atherosclerotic plaques compared to healthy controls (p:0.038); however CIMT was not significantly different in both groups (p: 0.758). In this study, a correlation between CIMT and serum leptin level with inflammatory markers in patients could not be shown.

**Conclusion:** Despite the number of patients was low, it is possible to conclude that there is a relation between serum leptin levels and existence of a calcific atherosclerotic plaques. However, among patients a relationship between serum leptins levels, CIMT, and inflammatory markers could not be demonstrated.

**Key Words:** Leptin, atherosclerosis, inflammatory markers, end stage renal disease, peritoneal dialysis, intima-media thickness.

## **GİRİŞ VE AMAC:**

SDBY, böbrek yerine koyma tedavisi olarak diyaliz ya da böbrek nakli tedavi seçeneklerinden biri yapılmadığı takdirde ciddi üremik komplikasyonlar nedeni ile hastaların ölümü ile sonuçlanan böbrek yetmezliğinin ileri evresidir<sup>1 2</sup>. Böbrek yerine koyma tedavileri arasında yalnızca böbrek nakli ile hemen hemen tama yakın iyileşme sağlanırken; diyaliz tedavi seçenekleri olan PD ve hemodiyaliz (HD) ile normal böbrek işlevlerinin yalnızca %10-15 'i gerçekleştirilir<sup>2</sup>.

Malnütrisyon, SDBY olan hastalarda yaygın bir klinik problemdir<sup>3</sup>. Sosyoekonomik durum, diyabetik gastropati, metabolik asidoz, yetersiz diyaliz, artmış inflamatuvar süreç ve üremik toksinler gıda alım bozukluğuna yol açarak ya da katabolizmayı arttırarak malnütrisyona yol açmaktadır. Son yıllarda diyaliz hastalarında artmış serum leptin düzeyinin de malnütrisyona ve inflamasyonda artışa yol açtığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. Bu alanda birçok çalışma yapan Heimburger ve arkadaşları 39 PD hastasında yaptıkları bir çalışmada; periton içindeki yağ dokusundan sentezlenen leptinin difüzyon yoluyla periton zarı boyunca kana geçtiğini ve bu yolla serum leptin düzeyinin yükseldiğini, sonuç olarak hastalarda bu yolla beslenme bozukluğu oluştuğunu öne sürmüşlerdir<sup>5</sup>. Tsujimoto ve arkadaşları tarafından 46 PD hastasında elde edilen sonuçlar bu çalışmayı desteklemiştir<sup>6</sup>. Üremik hastalardaki vücut bileşimindeki değişiklikler ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişki, leptinin besin alımı ve enerji tüketimi üzerindeki düzenleyici rolünün net bilinmemesi nedeni ile halen günümüzde ilgi çekicidir. PD hastalarında zaman zaman görülen iştahsızlığın nedeni açık değildir; ancak birçok faktör yanı sıra serumda leptin düzeyi yüksekliğinin de iştahı azaltarak malnütrisyona neden olabileceği öne sürülmüştür<sup>7</sup>. Bunu kanıtlamak için büyük çaplı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Avrupa ile Kuzey Amerika'da ve ayrıca ülkemizde, diyaliz hastalarında görülen erken ölümlerin %50'sinden fazlasından KVH'ın sorumlu olduğu tespit edilmiştir. "The Atherosclerosis Risk in Communities Çalışması'ndan (ARIC)" elde edilen verilere göre PD ve HD tedavisi alan hastalarda da KVH'dan sorumlu geleneksel risk faktörleri dışında yeni risk faktörlerinin de olabileceği öne sürülmüştür. Oksidatif stres, hiperhomosisteinemi ve sürekli inflamasyon tanımlanan bu yeni risk faktörleri arasında ilgi çekici olanlarıdır. C-Reaktif Protein (CRP), endotel işlev bozukluğunu ve aterosklerozun ilerlemesini gösteren sistemik inflamatuvar bir göstergedir. KBY hastalarında, yüksek CRP düzeyi ile glomerüller

filtrasyon oranındaki (GFR) azalma arasında ters ilişki son yıllarda yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu, böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça, oksidatif stresin arttığını gösteren dolaylı bir bulgudur. Bu süregen inflamasyon bulgusu, aynı zamanda KVH için prognostik bir belirteçtir <sup>8</sup>. İlk kez Bergström ve arkadaşları tarafından CRP ve artmış mortalite arasında ilişki tespit edildikten sonra bunu izleyen çalışmalar ile hem HD hem de PD hastalarında da benzer sonuçlar yayınlanmıştır <sup>9</sup>. CRP'nin, diyaliz hastalarında karotid arterdeki aterosklerotik plakların sayısının bağımsız bir belirteci olabileceği gösterilmiş; ayrıca bunun malnütrisyon, vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz ile de güçlü ilişkili olabileceği öne sürülmüştür <sup>9</sup>. KBY hastalarında süregen inflamasyon varlığının, leptin gen ekspresyonunun artışı ile ilişkili olabileceği de ortaya atılmıştır. Plazma leptin düzeyinin normal ve obez kişilerde; CRP dışında diğer inflamatuvar belirteçleri olan seruloplazmin, interlökin-6 (IL-6) ve serum amiloid A (SAA) proteini düzeyleri ile doğru ilişkili olduğu kanıtlanmıştır <sup>10</sup>.

Bu çalışmanın amacı; sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış PD hastalarında serum leptin düzeyinin inflamasyon belirteçleri ve karotis intima-medya kalınlığı (KIMK) üzerine etkisini araştırmaktır. Literatürde bu konu ile ilgili yayınlanmış çalışma tespit edilememiştir.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KBY ve Kardiyovasküler Hastalık**

SDBY'li hastalarda modern böbrek yerine koyma tedavisine rağmen beklenen yaşam süresi kısadır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda erken ölümlerin nedeni inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliğini içeren KVH'a bağlıdır. KVH'dan ölümün göreceli riskinin, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında KBY hastalarında 10-20 kat daha yüksek olduğu; ayrıca KVH'dan kaynaklanan yıllık ölüm oranının ise yaklaşık %9 olduğu tespit edilmiştir<sup>9</sup>. Bu artmış riskin, SDBY'deki "hızlanmış ateroskleroz" bağlı olabileceği öne sürülmüştür<sup>9</sup>. Bununla birlikte genel popülasyondan farklı olarak böbrek hastalarındaki KVH'dan ölüm riskini arttıran belirteçler anemi, vasküler kalsifikasyonlar, sol ventrikül hipertrofisi ve yeniden biçimlenme (remodeling) ve hiperfosfatemi gibi geleneksel olmayan risk faktörleri ile de ilişkilidir. Ayrıca KVH'dan ölümlerin çoğunluğu diyalizin ilk birkaç yılında baskındır. Bu da diyalizin kendisinin de hızlanmış aterosklerozdan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir<sup>2</sup>.

KBY hastalarında KVH riskini arttıran faktörler Tablo.1'de sıralanmıştır.

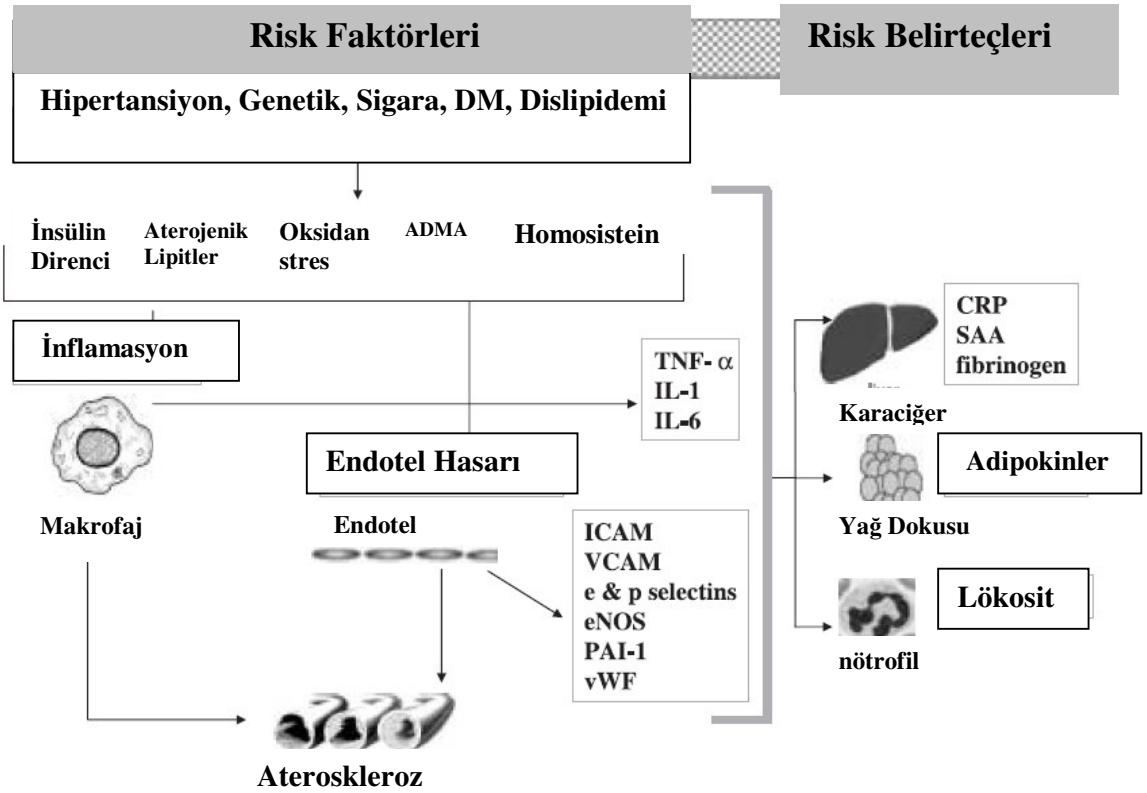
**Tablo.1** KBY'de Kardiyovasküler Hastalık Riskini Arttıran Faktörler

<b>Geleneksel Risk Faktörleri</b>	<b>KBY İlişkili Risk Faktörleri</b>
Dislipidemi	Anemi
<b><i>Hiperinsülinemi</i></b>	Hiperfosfatemi
Hiperkoagülabilité	Hiperparatiroidizm
Hipertansiyon (HT)	Yetersiz diyaliz
Sigara içimi	Hiperhomosisteinemi
Obezite	<b><i>Endotel işlev bozukluğu</i></b>
Sedanter yaşam	<b><i>Artmış inflamasyon</i></b>
Diyabetes Mellitus	
Aile öyküsü	

### **KBY, İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi**

Klasik risk faktörlerine ek olarak; SDBY hastalarında endotel işlev bozukluğunun ve dolayısı ile ateroskleroz gelişiminin, proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliğine bağlı olabileceği ortaya atılmış, bu durumun üremi ve diyalize bağlı olabileceği öne sürülmüştür . Wanner ve arkadaşlarının 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'nün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'nın kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, hs-CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir <sup>11</sup>. Şekil.1'de inflamasyon, vasküler duvar hasarı ve aterosklerotik hastalık ile sonuçlanan çeşitli fizyolojik süreçlere yol açan risk faktörleri özetlenmiştir.

**Şekil.1** İnflamasyon, Vasküler Duvar Hasarı ve Ateroskleroz <sup>12</sup>



DM: Diyabetes Mellitus, eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz, ICAM:Hücreler Arası Adezyon Molekülü, ADMA:Asimetrik Dimetil Arginin, PAI-1:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1, VCAM:Vasküler Hücre Adezyon Molekülü, vWF: von Willebrand Faktörü.



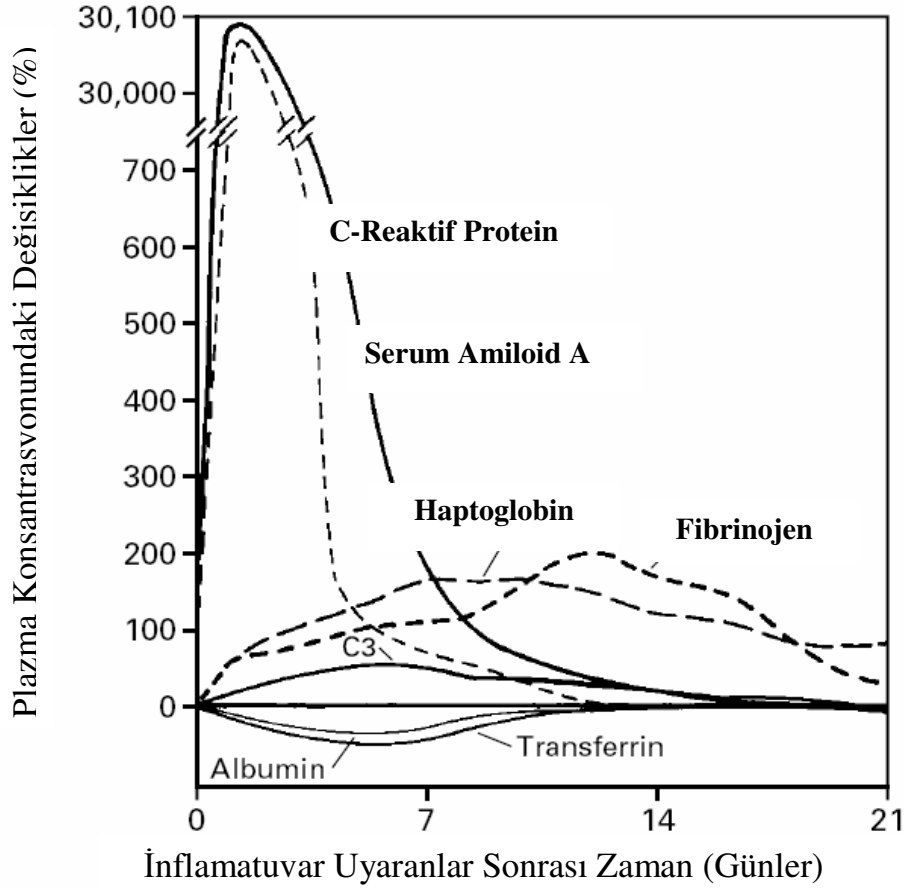
IL-6, interlökin-1 (IL-1) ve Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inflamatuvar sürecin şiddetini belirler ve çeşitli endotel hücresi ile ilişkili moleküler endotel hasarını yansıtır<sup>12</sup>. Bu sitokinler, inflamasyon bölgesinde toplanan farklı hücre tipleri, çoğunlukla da makrofajlar tarafından üretilir. IL-6 en önemli akut faz uyarıcısıdır.

CRP ve fibrinojen karaciğerde, pro-inflamatuvar sitokin olan IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  tarafından sentezlenen protein yapılı inflamatuvar faktörlerdir. Ayrıca fibrinojen; lökosit adezyonunu ve kan viskozitesini artırarak hemostazda rol oynar. Aterosklerozdaki plak rüptürü sonucu oluşan trombus için trombosit agregasyonunda kofaktör olarak rol oynar. Fibrinojen, CRP gibi birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir ve KVH olanlarda serum düzeyi yüksektir. CRP, erken aterosklerotik plak içinde de saptanmıştır ve CRP'nin karotid arterlerin intima-medya kalınlığı ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir<sup>13</sup>.

Hipoalbumineminin diyaliz hastalarında bir mortalite belirteci olarak tanınması ve negatif bir akut faz reaktanı olarak öneminin kabul edilmesi, inflamasyonun diyaliz hastalarında morbiditeye ve mortaliteye önemli katkıda bulunduğu düşüncesini güçlendirmiştir. İlk kez Bergström ve arkadaşları HD hastalarında CRP'nin ölümün bağımsız bir belirleyicisi olduğunu kanıtlamışlardır. Yeun ve arkadaşları ise CRP'nin mortaliteyi belirlemede hypoalbuminemiden daha güçlü bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir<sup>14</sup>. Hem CRP hem de IL-6'nın diyaliz hastalarında kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin güçlü belirteci oldukları tutarlı şekilde gösterilmiştir ve karotid arter intima-medya kalınlığının belirteçleri olarak tanımlanmışlardır<sup>12</sup>.

Serum prealbumin düzeyi, albumin ile karşılaştırıldığında en erken beslenme belirteci olduğu ve yakın dönemdeki beslenme ve klinik durum değişikliğini yansıtmada albuminden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Prealbumin; albumin ile karşılaştırıldığında daha duyarlı indeks olmasına rağmen SDBY'de diğer inflamatuvar ve beslenme belirteçleri ile ilişkisi net bilinmediği için yaygın olarak kullanılmaz<sup>15</sup>. Ayrıca inflamasyonu olan hastalarda prealbumin düzeyi albuminin tersine zaman zaman yüksek bulunabilir.

Sekil.2’de inflamatuvar uyarı sonrasında bazı akut faz reaktanlarının plazma konsantrasyonlarındaki karakteristik değişim paterni gösterilmiştir. İlk yükselen akut faz reaktanının CRP ve SAA olduğu ve serum düzeylerinin diğer akut faz reaktanlarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir <sup>16</sup> .



**Sekil.2** İnflamatuvar Uyarı Sonrasında Bazı Akut Faz Reaktanlarının Plazma Konsantrasyonlarındaki Karakteristik Değişim Paterni <sup>16</sup>

## Leptin

Yağ dokusu; “adipokinler” adı verilen otokrin, parakrin ve endokrin etki gösteren birçok biyoaktif peptid salgılar. Leptinin ilk defa 1995 yılında birçok biyolojik etkilerinin keşfiyle, beyaz yağ dokusunun, endokrin organ olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Leptin, ob/ob farelerinin araştırılması esnasında keşfedilmiştir<sup>17</sup>.

ob/ob fareleri;

- Obez, çok yemek yiyen, az enerji tüketen, insülin direnci olan,
- Büyüme geriliği ve
- Gonadal işlev bozukluğu nedeni ile infertil olan farelerdir.

Sekil.3’de ob/ob faresi gösterilmiştir.

**Sekil.3** ob/ob Faresi



Hiperfajik, obez, glukoz tolerans bozukluğu ve insülin direnci olan bu farelerin serumları normal farelere verildiğinde kilo kaybına neden olduğu görülmüştür<sup>18</sup>. Bu gözlemler sonucu ob/ob farelerinin serumlarında gıda alımını düzenleyen ve normal farelerde de bu etkiye neden olan bir maddenin var olduğu ve olasılıkla ob/ob farelerin serumlarında yüksek miktarda bulunduğu öne sürülmüştür. Bundan sonra konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; ob/ob farelerinin serumlarında gıda alımını düzenleyen, ilk olarak “ob proteini”; daha sonra ise “leptin” olarak adlandırılan bir proteinin üretiminde bozukluk olduğu ortaya

atılmıştır <sup>17</sup>. Bu hayvanlara, rekombinant yöntemle üretilen normal yapılı leptinin uygulanması sonucunda;

- Gıda alımında belirgin azalma ve kilo kaybı izlenmiş olup,
- Büyüme geriliğinin düzeldiği görülmüştür <sup>19</sup>.

Diğer çalışmalar ile bu hayvanlarda leptin reseptörlerinde de genetik defekt olabileceği saptanmıştır <sup>17</sup>. Böylece; reseptördeki bozukluk nedeni ile hücre düzeyinde etkisiz kalması sonucu serum leptin düzeyinin bu farelerde yüksek olabileceği öne sürülmüştür <sup>20</sup>. Serum leptin düzeyi yağ doku kitlesi ile orantılıdır ve obezite ile pozitif ilişkilidir <sup>20</sup>. Leptin reseptör mutasyonu bulunan insanların aşırı yemek yediği için obez olduğu ve normal seksüel gelişiminin olmadığı görülmüştür <sup>20</sup>. Leptin direnci görüşü; leptin bozukluğu olmayan obezlerde yağ dokusunda artmış leptin üretiminin tespit edilmesiyle ortaya atılmıştır <sup>20</sup>.

#### ***Leptinin Yapısı ve Etki Mekanizmaları***

Leptin; 16 kD büyüklüğünde yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan adiposit kaynaklı peptid yapılı sitokindir. “Ob” isimli gen tarafından kodlanır. Vücutta bağlı ve serbest olmak üzere iki formda bulunmaktadır <sup>21</sup>. Dolaşımında, plazma proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Dolaşımdaki bağlı leptinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Serbest form ise biyolojik olarak aktif olan formdur. Çünkü beyin omurilik sıvısında (BOS) tespit edilen form serbest formdur <sup>22</sup>. Serum serbest leptinin, yüksek affiniteli bir transport sistemi ile BOS’a geçtiği gösterilmiştir <sup>21</sup>. Beyinde bulunan kapiller damarlar boyunca ve koroid pleksustaki reseptörleri aracılığı ile diffüzyonla santral sinir sistemine geçer. Hipotalamusta iştahı azaltıcı etki gösteren ve proopiomelanokortin (POMC) yıkım ürünü olan  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) reseptörüne bağlanarak gıda alımını baskılar. Hipotalamustaki iştah uyarıcı etki gösteren Nöropeptid Y (NPY) sentezini baskılayarak salınımını önler. Böylece gıda alımının uyarılmasını önler ve enerji tüketimini artırır. Sonuç olarak leptin yüksekliği; iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır <sup>21</sup>.

Vücutta gıda alımını düzenleyen birçok ana faktörler vardır. Bunlar Tablo.2’de kısaca özetlenmiştir.

**Tablo.2** Gıda Alımını Düzenlemede Etkili Ana Faktörler

<b>UYARANLAR</b>	<b>BASKILAYANLAR</b>
<i>Nöropeptid Y (NPY)</i>	<i>alfa-MSH</i>
Glukokortikoidler	Leptin
Opioidler	Insulin
GABA	CRF
Galanin	CCK
Noradrenalin	Serotonin
	Katekolaminler

GABA: Gama Amino Butirik Asid

CRF: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

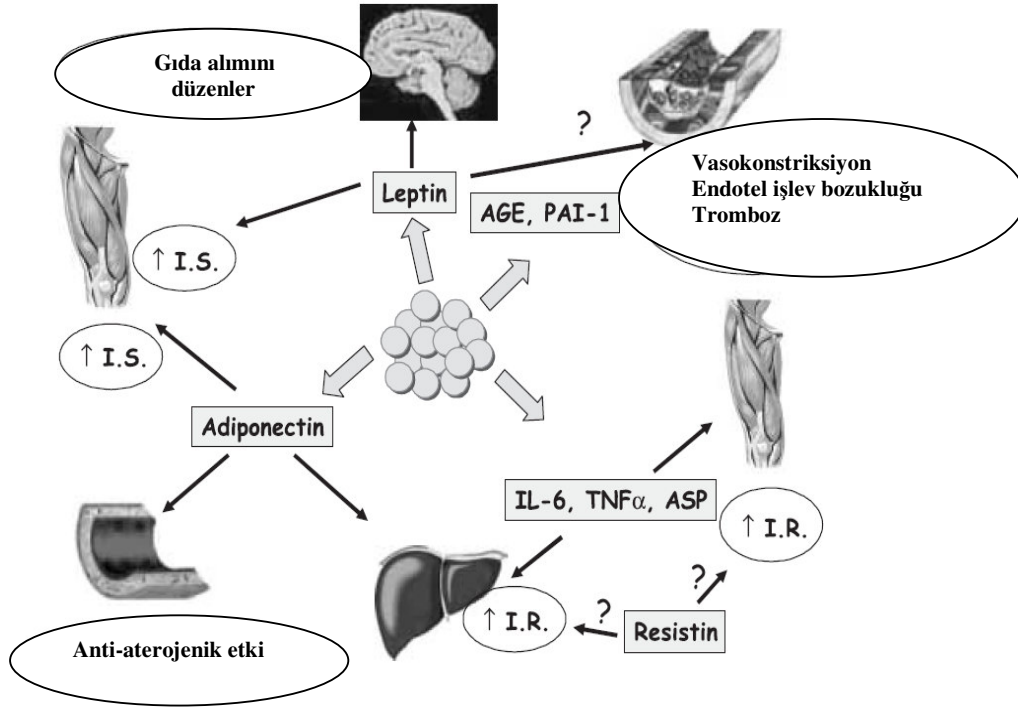
CCK: Kolesistokinin

Leptinin tüm biyolojik etkileri Tablo.3’de özetlenmiştir <sup>23</sup>.

**Tablo.3** Leptinin Etkileri <sup>23</sup>

Gıda alımını düzenler: İştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır,  
İskelet kası, karaciğer ve pankreatik  $\beta$  hücrelerini etkileyerek insülin duyarlılığını artırır,  
Hücre içine yağ asidi girişini artırır,  
Karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkilidir,  
İmmun sistemi uyararak inflamatuvar faktörleri yükseltir,  
Açlık sinyali olarak etki eder; açlıkta düzeyi azalır,  
Glukokortikoidleri artırır, tiroksini (T4) azaltır,

Leptin, ayrıca Şekil.4’de gösterildiği gibi aterotromboza yatkınlığı artırır<sup>23</sup>. IL-6, TNF- $\alpha$ , asilasyon uyarıcı protein (ASP)’nin aşırı üretimi çizgili kas ve karaciğerde insülin etkisini bozar. Artan anjiyotensin (AGE) ve PAI-1 salınımı HT, endotel işlev bozukluğu ve tromboza yol açabilir<sup>23</sup>.



**Şekil.4** Adipokinlerin Enerji Homeostazı, İnsülin Sensivitesi (I.S.), İnsülin Direnci (I.R.) ve Aterotromboz üzerine Etkisi<sup>23</sup>.

### ***Serum Leptin Düzeyinin Yükselme Nedenleri***

Leptinin büyük çoğunluğu glomerüllerden filtre olduğu için öncelikle böbrekler tarafından atılır <sup>24</sup>. Serbest ve bağlı leptinin her ikisinin de konsantrasyonunun renal artere göre renal vende anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir <sup>22</sup>. Bu kanıtı dayanarak SDBY, HD, PD ve böbrek nakli olan hastalarda GFR azalmasıyla serum leptin düzeyinin yüksek olabileceği öne sürülmüştür <sup>22</sup>. Bununla birlikte Widjaja ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serum leptin düzeyi ile rezidüel böbrek işlevleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır <sup>25</sup>. Buna benzer çalışmaların yayınlanması ile KBY'li hastalarda serum leptin düzeyini yükselten başka yolların da olabileceği öne sürülmüş ve çalışmalar bu alana yönelmiştir.

KBY'li hastalarda serum leptin düzeyinin yüksek olmasının nedeni kesin bilinmemesine rağmen bu konu ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar:

1. Fonksiyonel böbrek kitlesinin kaybı,
2. Diyalizer (membran) tipleri,
3. Diyaliz şekli,
4. Süregen inflamasyon ve
5. Hiperinsülinemi suçlanan nedenler arasında yer almıştır.

1. Fonksiyonel böbrek kitlesinin kaybı: Menon ve arkadaşları "The Modification of Diet in Renal Disease Study" (MDRD)'e katılan 798 katılımcıdan aldıkları kan örneklerinden serum leptin ve CRP düzeyini ölçmüşlerdir. CRP ve böbrek işlevleri arasında negatif anlamlı bir korelasyon bulunurken, böbrek yetmezliğinin evresi ile serum leptin düzeyi arasında ise pozitif anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sonuç olarak işlev gören böbrek kitlesi azaldıkça, filtre olan serbest leptin düzeyinin azaldığı ve böylece serum leptin düzeyinin arttığı öne sürülmüştür <sup>24</sup>.

2. Diyalizer (membran) tipleri: HD hastalarında kullanılan membran tipinin serum leptin klirensini etkilediği gösterilmiştir. Yüksek akımlı membran kullanımı, serum leptin düzeyini yaklaşık %30 azaltırken; düşük akımlı membran kullanımı ile serum leptin düzeyinin değişmediği görülmüştür <sup>26 27</sup>. Total ve serbest leptinin azalma oranı porların büyüklüğü ile açıklanabilir. Düşük akımlı membranlar ile karşılaştırıldığında yüksek akımlı membranların

porları daha büyüktür ve yaklaşık 50 kD büyüklüğündeki moleküllerin geçişine izin verir. Serbest leptin 16 kD büyüklüğündedir ve yüksek akımlı membranların porlarından kolayca geçebilir. Bağlı leptin ise 200 kD büyüklüğündedir ve yüksek akımlı membranların porlarından geçemez<sup>25</sup>.

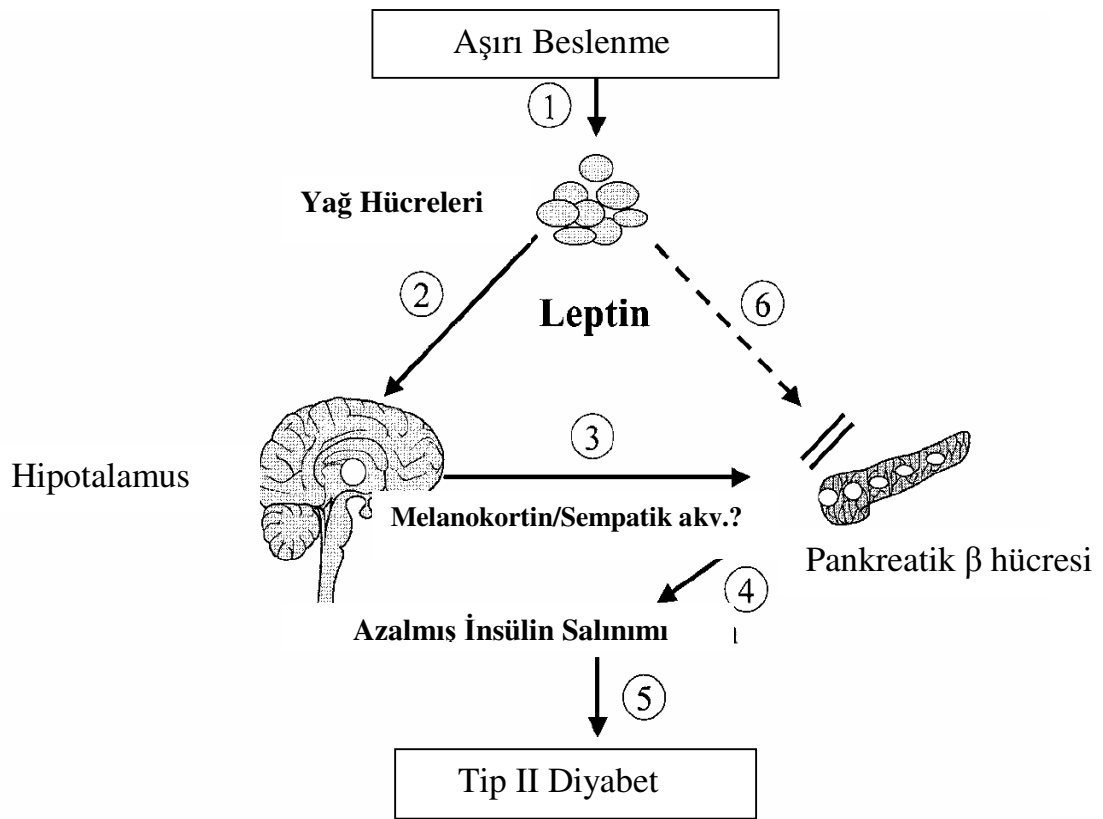
3. Diyaliz şekli: PD uygulayan hastalarda da serum leptin düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>28</sup>. Tsujimoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; PD hastalarında peritondan geçen leptinin serbest form olduğu, leptinin peritoneal klirensinin; eşit moleküler büyüklükteki  $\beta_2$  mikroglobulin ve albumin ile benzer olduğunu kanıtlamışlardır<sup>29</sup>. HD tedavisi gören hastalarla karşılaştırıldığında PD tedavisi alan hastalarda, serum leptin düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>28</sup>. Lokal visseral yağ dokusundan üretilen leptinin, PD hastalarındaki yüksek serum leptin düzeyinden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür<sup>5</sup>. Bu görüş, periton diyalizi gibi yüksek glukoz ortamında yağ dokusu tarafından leptin üretiminin gösterilmesi ile desteklenmiştir<sup>30</sup>.

4. Süregen inflamasyon: Leptin gen ekspresyonunun, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi pirojenik sitokinler tarafından uyarıldığı öne sürülmüştür<sup>31</sup>. Farelerde, TNF- $\alpha$ 'nın yağ hücresi üzerine doğrudan etki ederek leptin salımına neden olduğu gösterilmiştir<sup>32</sup>. Bu çalışmanın sonucuna dayanarak, KBY hastalarındaki mevcut süregen inflamasyonun, leptin gen ekspresyonunun artışına neden olabileceği öne sürülmüştür<sup>31</sup>. Plazma leptin düzeyinin normal ve obez kişilerde, akut faz reaktanları olan CRP, seruloplazmin, IL-6 ve SAA proteini düzeyleri ile doğru ilişkili olduğu Shamsuzzaman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla ortaya konulmuştur<sup>10</sup>. Hilkens ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; yaş ve cins olarak benzer PD hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış; IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın, serum leptin düzeyi ile pozitif ilişkili olduğu ve sağlıklı kontrol grubuna göre PD hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda serum leptin düzeyi ile VKI arasında da pozitif ilişki olduğu görülmüştür<sup>33</sup>. Widjaja ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptıkları çalışmada yükselen TNF- $\alpha$  ve insülin ile leptin üretiminin arttığı görülmüştür<sup>25</sup>.

5. Hiperinsülinemi: KBY hastalarında glukoz metabolizması bozulmuştur. Glukoz yüklemesi sonrası kan glukoz düzeyindeki azalma oranının yavaşlaması bunun bir kanıtıdır<sup>23</sup>. Açlık kan glukozu genellikle normal ya da hafifçe artmıştır ve üremi ile ilişkili olarak glukoz



tolerans bozukluğu oluşur; ancak bu durum spesifik tedavi gerektirmez. KBY hastalarında, böbrek yoluyla insülin klirensinin azalması nedeni ile çoğu üremik hastalarda serum insülin düzeyi hafif ya da orta düzeyde artmıştır. Bununla birlikte glukoz kullanımı ve insüline yanıt bozulmuştur. KBY hastalarında görülen insülin direncinin hiperinsülinemi ve glukoz tolerans bozukluğuna neden olduğu kanıtlanmıştır<sup>34</sup>. Hiperinsülineminin olasılıkla artmış serum leptin düzeyi ile ilişkili olduğu Kagan ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür<sup>34</sup>. Şekil.5’de leptin ve insülin ilişkisi gösterilmiştir.



### Şekil.5 Leptin ve İnsülin İlişkisi

(1) Besin alımının artışı, yağ deposunun hacim ve sayıca artışı ile ilişkilidir. Bu da plazma leptin düzeyinde artışa neden olabilir. (2) Leptin hipotalamustaki reseptörleri üzerinden santral etki eder. (3) Melanokortin reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur. (4) Sonuçta glukozla bağlı insülin salımı azalır. Bu etki sempatik aktivite artışına bağlı olabilir. (5) Böylece leptin, riskli obez kişilerde bu yolla Tip 2 Diyabet oluşumuna yol açabilir.

Pankreasın  $\beta$  hücreleri üzerinde bulunan leptin reseptörlerinin, glukoz bağımlı insülin salınımı üzerine fizyolojik etkisinin olmadığı görülmüştür (6) <sup>34</sup>.

KBY dışında serum leptin düzeyini etkileyen diğer faktörler:

- Cinsiyet: Kadınlarda serum leptin düzeyi erkeklere göre yüksektir,
- Yaş: Her iki cinste de yaş ilerledikçe serum leptin düzeyi azalır,
- Obezite: VKI arttıkça serum leptin düzeyi artar <sup>1 2</sup>

### ***SDBY'de Hiperleptineminin Klinik Önemi***

**Malnütrisyon:** KBY'de yaygın görülen malnütrisyon; artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

- Yetersiz kalori ve protein alımı,
- Artmış enerji tüketimi,
- Hormonal bozukluklar,
- Büyüme faktörleri ve insülin direnci,
- Asidoz,
- İnflamasyon,
- Yetersiz diyaliz SDBY'li hastalarındaki leptin dışındaki malnütrisyonun diğer nedenleridir <sup>1,2</sup>

KBY'li hastalarda böbrek yerine koyma tedavisinden biri de PD tedavisidir. Ancak hastaların beslenme durumunu kötüleştiren, diyalizattan sürekli glukoz Emilimi ile vücut yağ kitlesinde artış <sup>5</sup> ve diyalizat içine protein kaybı ile protein malnütrisyonu <sup>35</sup> gibi çeşitli metabolik durumları tetikleyebilir. Üremik hastalardaki vücut bileşimindeki değişiklikler ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişki leptinin besin alımı ve enerji tüketimin üzerindeki düzenleyici rolünün net bilinmemesi nedeni ile ilgi çekicidir. PD hastalarında vücut kitle indeksinin azalmasının birçok nedeni olmasına rağmen asıl nedeni açık değildir. Diyalizat içine sürekli protein kaybı, negatif protein dengesine neden olabilir. Bunun dışında bu hastalarda yüksek protein ve kalori ihtiyacına rağmen yetersiz alım vardır. Periton diyaliz hastalarında oluşan iştahsızlığın nedeni açık değil; ancak leptin yüksekliğinin iştahı azaltması sonucu malnütrisyonu neden olduğu öne sürülmüş <sup>7</sup>. Bunu kanıtlamak için büyük çaplı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Ateroskleroz:** KBY'li hastalarda, hiperleptineminin kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Plazma leptin düzeyinin, obez hastalarda karotid arter intima-medya kalınlığı (IMK) ve koroner arter kalsifikasyonu gibi subklinik ateroskleroz göstergeleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>36</sup>. Tablo.4'de leptinin aterosklerozdaki etki mekanizmaları sıralanmıştır.

**Tablo.4** Leptinin Aterosklerozdaki Etki Mekanizmaları <sup>36</sup>

---

Endotel işlev bozukluğu,
İnflamatuvar reaksiyonları uyarmak,
Artmış oksidan stres,
Trombosit agregasyonunu uyarmak,
Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu, hipertrofisi ve migrasyonuna yol açmak.

---

Büyük bir prospektif çalışma olan “The West Scotland Coronary Prevention Study” (WOSCOPS), leptinin kalp damar hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada 5 yıllık süre boyunca tespit edilen koroner arter hastalığı olan 377 erkek hastadaki plazma leptin düzeyinin yaş ve sigara öyküsü açısından benzer olan 783 erkek kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır <sup>37</sup>. Bu veriler leptinin damar yapısını etkileyebileceğini desteklemiştir.

Daha önce tespit edilmiş diyabet tanısı, ailesel hiperlipidemisi, hipertansiyonu ve aterosklerozun klinik bulgusu olmayan 120 normal ve obez hastanın alındığı bir çalışmada serum leptin düzeyi ile subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan karotid arterin intima-medya kalınlığı arasında belirgin bir pozitif yönde ilişki olduğu tespit edilmiştir <sup>38</sup>.

Sonuç olarak; vücut yağ miktarı arttıkça inflamatuvar faktörlerin serumdaki düzeyi artar. Yapılmış çalışmalar ile serum leptin düzeyinin VKI ve yağ miktarı ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca literatürde yapılmış çalışmalarla, serum leptin düzeyi ile inflamatuvar faktörler arasında da pozitif ilişki olduğu kanıtlanmıştır. İnflamatuvar faktörlerin ise aterosklerozun en erken bulgusu olan endotel işlev bozukluğunun belirteci olduğu, KIMK ile direkt ilişkili olduğu bu nedenle de kardiyovasküler hastalıklar için prognostik öneme sahip olduğu bilinmektedir.

KBY hastalarında görülen en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve normal popülasyona göre 10-20 kat daha fazla oranda görülür. Ölümlerin büyük bir çoğunluğu ise diyaliz tedavisine başlandıktan sonra görülmektedir. Bu da diyalizin kendisinin de hızlanmış ateroskleroza neden olabileceğini düşündürmektedir. Hızlanmış aterosklerozun nedeni, artmış leptin düzeyinin inflamatuvar faktörleri tetiklemesi olabilir. HD hastalarında serum leptin düzeyi, inflamasyon belirteçleri ve IMK arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar olmasına rağmen, literatürde PD hastalarında yapılmış böyle bir çalışma bulunmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle ilgi çekicidir.

## **AMAÇ**

Bu çalışmanın amacı; sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış PD hastalarında serum leptin düzeyinin inflamasyon belirteçleri ve aterosklerozun erken bulgusu olan KIMK üzerine olan etkisini araştırmaktır.

## **YÖNTEM VE GEREÇLER**

### **Araştırmanın Tipi**

Olgu kontrol çalışmasıdır.

### **Olgular**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında, düzenli takip edilen ve SDBY nedeni ile PD uygulanmakta olan 45 hastadan 27'si çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo.5'de özetlenmiştir.

### **Tablo.5 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

---

Diyabetes Mellitus tanısı olanlar,  
Son 6 ay içinde;  
    Peritonit öyküsü,  
    Kardiyovasküler hastalık geçirenler,  
    Cerrahi girişim uygulananlar,  
Çalışma sırasında aktif infeksiyon odağı olanlar,  
Yetersiz diyaliz tedavisi ( $Kt/V_{\text{üre}} < 1.7$  /hafta) olanlar.

---

### **Kontroller**

Olgu grubu; yaş, cins ve VKI benzer olan 25 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Olgu için belirlenen çalışmadan çıkarılma kriterleri sağlıklı kontrol grubu belirlenirken de kullanılmıştır.

Çalışma projesine "DEÜTF Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu" tarafından 06/07/2006 tarihinde 159 protokol numarasıyla onay verilmiştir. Olgu ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı izinleri alınmıştır.

## **Araştırmanın Değişkenleri**

### **Bağımlı Değişken:**

Ateroskleroz (karotis intima-medya kalınlığı)

### **Bağımsız Değişkenler:**

- ✓ İnflamatuvar belirteçler
  - Albumin
  - Prealbumin
  - CRP
  - Fibrinojen
- ✓ Kan lipit profili
  - Total Kolesterol (TK)
  - Trigliserid (TG)
  - Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)
  - Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)
- ✓ Vücut Bileşimi
  - Boy
  - Kilo
  - Vücut Kitle İndeksi
  - Vücut Yağ Yüzdesi
  - Vücut Yağ Kitlesi
  - Total Vücut Suyu
- ✓ Serum Leptin Düzeyi
- ✓ Açlık Kan Şekeri
- ✓ Serum İnsülin Düzeyi

### **Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar**

\* **Serum Leptin Düzeyi:** Serum leptin konsantrasyonu ölçümü için “ELİSA yöntemi” (Assaypro, St. Charles USA) kullanılmıştır. Hastaların total serum leptin düzeyi ölçülmüştür.

\* **Açlık kan şekeri ölçümü:** “Hekzokinaz yöntemi” ile ölçülmüştür.

#### **\* Kan lipit profili:**

Total kolesterol konsantrasyonları "kolesterol oksidaz-PAP" yöntemi ile çalışılmıştır.

Serum trigliserid düzeyleri "gliserofosfat oksidaz-PAP" yöntemi ile saptanmıştır.

LDL kolesterol düzeyi; total kolesterol, TG ve HDL sonuçları kullanılarak “friedewold formülü” ile hesaplanmıştır.

\* **Albumin:** Serum albumin düzeyi “bromkrezol moru yöntemiyle” spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

\* **Prealbumin ve hs-CRP:** Serum prealbumin ve hs-CRP düzeyi integra 400 cihazı ile “immunoturbimetric yöntemle” (Roche, İsviçre) ölçülmüştür.

\* **Fibrinojen:** Olgu ve kontrol grubun plazma fibrinojen düzeyi, BCS (Dade-Behring B423315S7, USA, Behring Coagulation System ) analizöründe “multifibrin U” kullanılarak clauss yöntemle bakılmıştır.

\* **Serum İnsülin Düzeyi:** Tüm katılımcıların serum insülin düzeyi Kemiluminessens sistem ile DPC (Los Angeles, CA 90045-6900, USA) cihazında ölçülmüştür.

### **Verinin Toplanma Yöntemi**

Çalışmaya alınan olgu ve sağlıklı kontrol grubuna araştırmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında detaylı bilgi içeren gönüllü katılım onam formu verilmiş ve katılımcılar bilgilendirilmiştir. Bilgilendirilen gönüllü olgu ve sağlıklı kontrol grubundan yazılı olarak katılım izni alındıktan sonra tamamının fizik muayenesi yapılarak akut ya da süregen infeksiyon bulguları olmadığı görülmüştür. Tüm gönüllü katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası bakılması planlanan parametreler için uygun şekilde 15 cc periferik venöz kan örneği alınmıştır.

### ***Kan Örneklerinin Saklanması ve Laboratuvar Analizi***

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan, 12 saatlik açlık sonrası diyabet olmadığını kanıtlamak için açlık kan şekere, sağlıklı grubun böbrek işlevlerinin normal olduğunu göstermek için kan üre azotuna (BUN) ve serum kreatinin düzeyine bakılmıştır. Bu değerleri normal sınırlarda (Tablo.7) olan gönüllü katılımcılar sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Akut faz reaktanı olarak inflamasyon göstergesi olan serum albumin, prealbumin, CRP; ateroskleroz risk faktörü olan hiperlipideminin tespiti için TK, TG, HDL, LDL ve ayrıca hastaların serum insülin düzeyinin ölçümü için düz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3000 g'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Serum örnekleri analize kadar -70 °C de aynı ortamda eppendorf tüpler içinde saklandı. Plazma fibrinojen düzeyi için antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden “Merkez Laboratuvarına” ulaştırılarak hemen çalışılmıştır.

### ***Biyoelektrik impedans analizi***

Biyoelektrik impedans analizi ile vücut kompozisyonu tayini için Tanita TBF-300M “Body Composition Analyzer” cihazı kullanılmıştır. Kişi ile ilgili veriler (yaş, cinsiyet, boy) cihaza yüklenmiştir. Tüm katılımcıların çıplak ayakla cihazın üzerine çıkması istendi. Bu işlem sırasında vücudun bu akıma rezistans veya impedansı aracılığı ve cihazın sahip olduğu bilgisayar yazılımı yardımı ile vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>), vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kitlesi (kg), total vücut suyu (kg), yağsız vücut kitlesi (kg) ölçümleri hesaplandı.

### ***Karotis İntima-Medya Ölçümü***

Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, aterosklerozun indirekt bulgusu olan karotis intima-medya kalınlıkları (KIMK) ölçülmüştür. Sağ ve sol ana karotid arterlerde IMK değerleri proksimalde, servikal düzeydeki 1/3 segmentinde, distalde ise karotis bulb 1 cm



proksimalinde olacak şekilde dört ayrı bölgeden elde edildi. Digital görüntülerden karotis IMK, Q-LAB (ATL- Phillips, Bothell, WA, USA) programı kullanılarak otomatik olarak ölçülmüştür. Elde edilen dört ölçümün ortalaması esas alınmıştır. Ayrıca aynı cihaz ile tüm katılımcıların karotid arterinde aterosklerotik plak varlığı açısından incelemesi yapılmış ve aterosklerotik plak varlığı; kalsifiye ve kalsifiye olmayan plak olarak belirlenmiştir.

### **Veri Analizi**

İstatistiksel analizde veri SPSS (Statistical Package for Social Sciences ) 11.0 bilgisayar paket programında değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde gruplar arasındaki fark değerlendirilirken, ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında, t-testi ve nonparametrik koşulların sağlandığı ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında “Ki kare” testi kullanılmıştır.

$p < 0.05$  değerleri ilişki varlığı açısından istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Veri analizi için Halk Sağlığı Anabilim Dalından destek alınmıştır.

## SONUÇLAR

### **Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Tanımlayıcı Özellikleri**

Olgu ve kontroller arasında yaş, cins ve VKI eşleştirmesi yapılmıştır. Yaş, VKI ve cinsiyet açısından benzer olan iki grup sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon varlığı açısından sorgulanmıştır. Elde edilen veriler karşılaştırılarak Tablo.6'da gösterilmiştir.

**Tablo.6** Olgu ve Kontrollerin Demografik Özellikleri

<b>ÖZELLİK</b>	<b>OLGU</b> (n:27)	<b>KONTROL</b> (n:25)	<b>p*</b>
Yaş	55,3 ± 12,0	51,2 ± 10,7	0,219
Cinsiyet (K/E)	16/11	11/14	0,271
Sigara kullanımı	6 (%22,2)	11 (%44)	0,094
Hiperlipidemi	10 (%37)	0 (%0)	<b>0,002</b>
Hipertansiyon	6 (%22,2)	0 (%0)	<b>0,038</b>

p\*:Ki- kare testi

Olguların yaş ortalaması 55.3 ± 12.0 (en küçük:36, en büyük:85) yıldır. Sağlıklı kontrol grubun yaş ortalaması 51.2 ± 10.7 (en küçük:31, en büyük:70) yıldır. Olgu ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması arasında fark tespit edilmemiştir (Mann Whitney U testi, p:0.219).

Kontrol grubunun %56'sı (n:14 ) erkek, %44'ü (n:11) kadındır. Olguların %40.7'si (n:11) erkek, %59.3'ü (n:16) kadındır. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmüştür (Ki-kare testi, p:0.271).

Olguların %37'sinde (n:10) hiperlipidemi (HL) öyküsü varken, kontrol grubunun hiçbirinde HL öyküsü saptanmamıştır. Olguların HL öyküsü anlamlı olarak fazla olduğu tespit edilmiştir ( $\chi^2_{yates}$ : 9.203, p:0.002).

Olguların %22.2'sinde (n:6) HT öyküsü mevcut iken, kontrol grubun hiçbirinde HT öyküsü saptanmamıştır. Olguların HT öyküsü anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $\chi^2_{yates}$ : 4.292, p:0.038).

Olguların %22.2' si (n:6), kontrol grubunun ise %44'ü (n:11) sigara kullanmaktadır. İki grubun sigara kullanım özelliği benzerdir ( $\chi^2$ : 2.88, p:0.094).

Olgu ve kontrol grubunun vücut bileşim özellikleri ise Tablo.7’de sunulmuştur. Olguların VKI  $25.0 \pm 4.4$  (en düşük:14,2, en yüksek:34,5)  $\text{kg/m}^2$ ’dir. Kontrol grubunun ise  $26.0 \pm 4.2$  (en düşük:19,9, en yüksek:36)  $\text{kg/m}^2$  dir. VKI arasında anlamlı farklılık yoktur (Mann Whitney U testi, p:0.384).

**Tablo.7** Olgu ve Kontrollerin Vücut Bileşim Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması

ÖZELLİK	OLGU (n:27)		KONTROL (n:25)		P*
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Vücut Kitle İndeksi ( $\text{kg/ m}^2$ )	25	4,4	26	4,2	0,384
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	24,9	4,4	25,6	8,7	0,978
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	17,2	7,2	18,4	7,7	0,762
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	50	9,2	52,7	9,6	0,252
Total Vücut Suyu (kg)	36,6	6,7	38,6	7,1	0,256

p\*:Mann Whitney U testi

Olgu ve sağlıklı kontrol grubunun vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, total vücut suyu ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Mann Whitney U testi, sırasıyla p değerleri 0.384, 0.978, 0.762, 0.252, 0.256).

## Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Laboratuvar Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması

Olgu ve kontrollerin laboratuvar ölçüm ortalamaları “Mann Whitney U testi” ile analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo.8’de sunulmuştur.

**Tablo.8** Olgu ve Kontrollerin Laboratuvar Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması

	OLGU (n:27)		KONTROL (n:25)		P*
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Serum Leptin Düzeyi (ng/ml)	37,8	22,6	18,0	13,0	<b>0,000</b>
Serum İnsülin Düzeyi (6.0-28.4 µIU/ml)	15,7	12,5	10,9	12,2	<b>0,007</b>
Plazma Fibrinojen Düzeyi (1.75-4 g/dl)	7,2	1,6	4,0	1,0	<b>0,000</b>
Serum hs-CRP (0-5 mg/dl)	10,5	12,4	2,5	2,5	<b>0,000</b>
Serum Total Kolesterol (140-200 mg/dl)	213,3	35,5	181,7	42,5	<b>0,005</b>
Serum TG (30-190 mg/dl)	172,5	84,3	112,8	100,0	<b>0,001</b>
Serum HDL (35-55 mg/dl)	50,0	13,7	53,5	15,6	0,389
Serum LDL (100-130 mg/dl)	128,9	30,7	106,0	31,9	<b>0,015</b>
Serum Albumin (g/dl) (3.5-5.2 g/dl)	3,6	0,3	4,3	0,3	<b>0,000</b>
Serum Prealbumin (20-40 mg/dl)	35,4	7,6	24,7	5,5	<b>0,000</b>
Serum Glukoz Düzeyi (70-100 mg/dl)	80,0	10,0	84,4	10,4	0,084

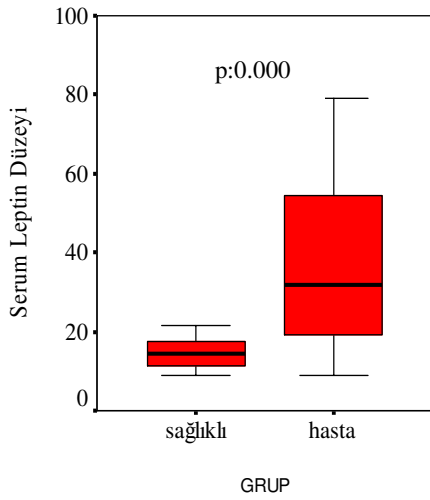
p\*:Mann Whitney U testi

Olgularda serum leptin, insülin, hs-CRP, TK, TG, LDL, albumin, prealbumin ile plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur

(Mann Whitney U testi, p değeri sırasıyla 0.000, 0.007, 0.000, 0.005, 0.001, 0.015, 0.000, 0.000). Olgu ve kontrollerdeki serum leptin, insülin, hs-CRP, prealbumin, albumin ve plazma fibrinojen düzeyi arasındaki anlamlı ilişki Şekil.6, 7, 8, 9, 10 ve 11’de gösterilmiştir.

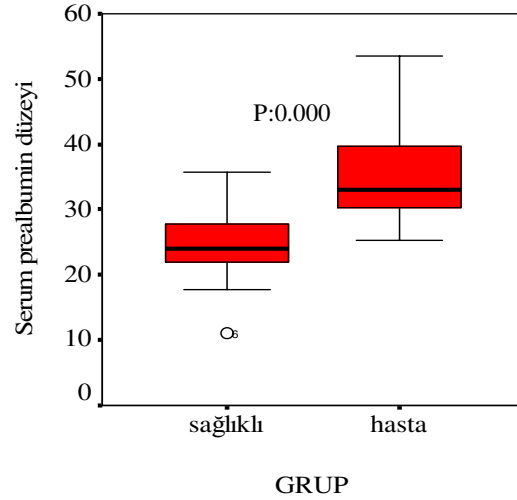
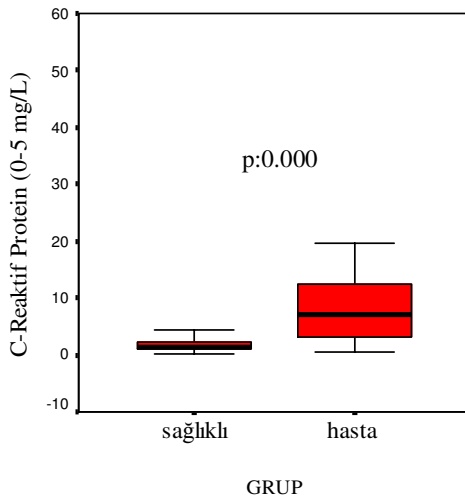
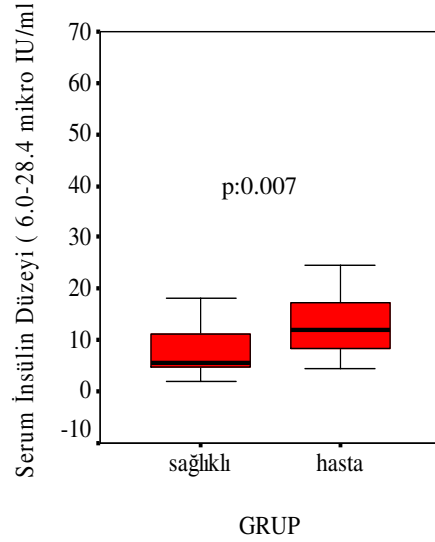
**Şekil.6**

Olgu ve Kontrollerde Serum Leptin Düzeyinin Karşılaştırılması



**Şekil.7**

Olgu ve Kontrollerde Serum İnsülin Düzeyinin Karşılaştırılması

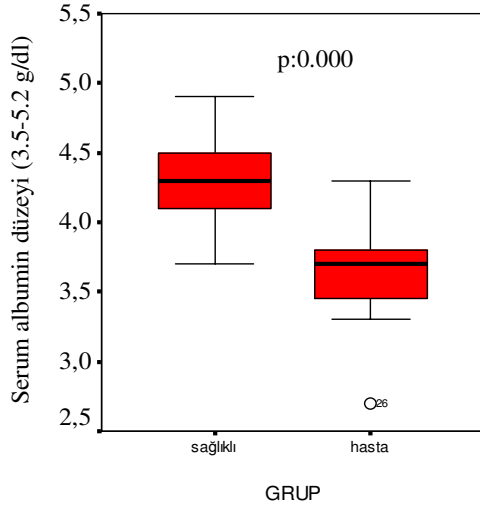


**Şekil.8**

Olgu ve Kontrollerde Serum hs-CRP Düzeyinin Karşılaştırılması

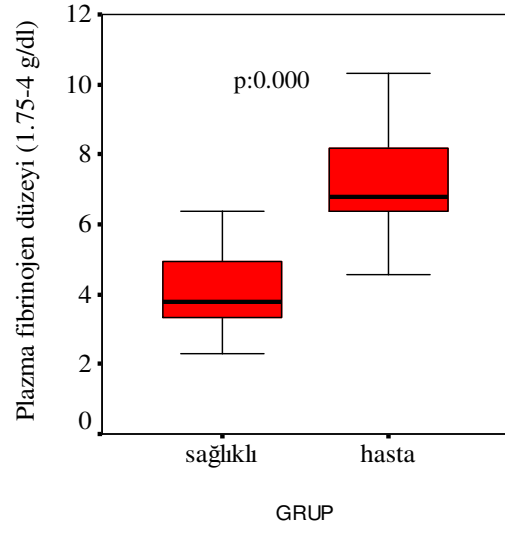
**Şekil.9**

Olgu ve Kontrollerde Serum Prealbumin Düzeyinin Karşılaştırılması



**Şekil.10**

Olgu ve Kontrollerde Serum Albümin  
Düzeyinin Karşılaştırılması

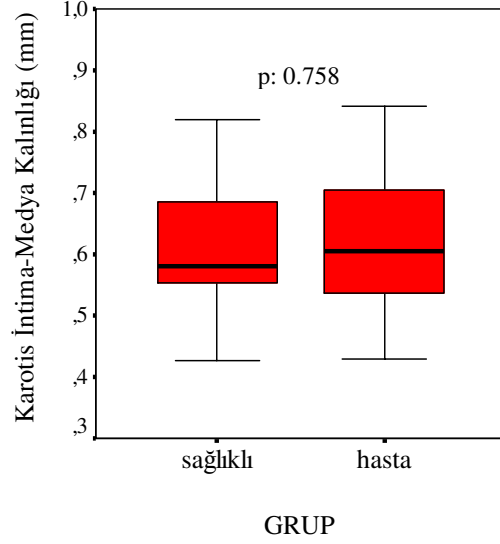


**Şekil.11**

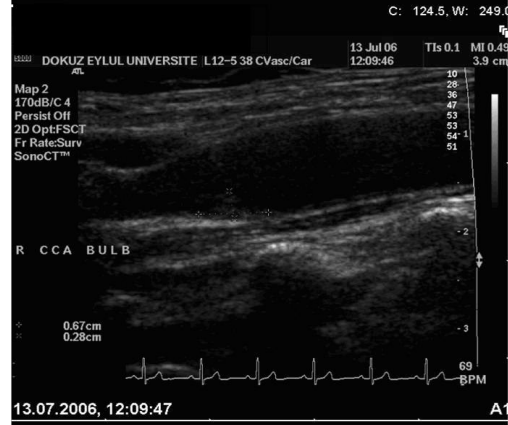
Olgu ve Kontrollerde Plazma Fibrinojen  
Düzeyinin Karşılaştırılması

## Olgu ve Kontrol Grubunda İntima Medya Kalınlığı ve Aterosklerotik Plak Varlığının Karşılaştırılması

Olgu ve kontrol grubunda yapılan karotis İMK arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir (p; 0,758) (Şekil.12).



**Şekil.12** Olgu ve Kontrollerde KIMK Karşılaştırılması



**Şekil.13** Doppler Ultrasonografide Karotid Arter İntima Medya Kalınlığı ve Aterosklerotik Plak Görüntüsü

Ayrıca tüm katılımcıların doppler USG ile karotid arterlerinde aterosklerotik plak varlığı araştırılmıştır, ayrıca aterosklerotik plağın kalsifikasyon içerip içermemesine göre incelemesi yapılmıştır. Radyolojik olarak Aterosklerotik plak ve KIMK'nın radyolojik görüntüleri Şekil.13'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo.9'da sunulmuştur.

**Tablo.9** Olgu ve Kontrol Grubunun Karotid Arter Aterosklerotik Plak Varlığı Açısından Karşılaştırılması

	OLGU		KONTROL		TOPLAM		p
	n: 27		n: 25		n: 52		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Aterosklerotik plak	12	44.4	4	16	16	30.7	<b>0.026*</b>
Kalsifiye plak	8	29.6	1	4	9	17.3	<b>0.038**</b>
Kalsifiye olmayan plak	5	18.5	3	12	8	15.4	0.790***

\* $\chi^2$ :4.930

\*\* $\chi^2$  yates: 4.302

\*\*\* $\chi^2$  yates: 0.071



Olguların %44.4'ünde (n:12), kontrol grubunun ise %16'sında (n:4) aterosklerotik plak olduğu tespit edilmiştir. Olguların aterosklerotik plak varlığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $\chi^2$ :4.930, p:0.038).

Olgu ve kontrol grubunda aterosklerotik plak varlığı; kalsifiye olan ve kalsifiye olmayan plak açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre olgu grubunda %29.6 (n:8), kontrol grubunda ise %4 (n:1) kalsifiye plak varlığı tespit edilmiştir. Her iki grup arasında kalsifiye plak varlığı açısından anlamlı fark vardı ( $\chi^2_{\text{yates}}$ : 4.302, p:0.025). Ancak kalsifiye olmayan plak açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlılık tespit edilmemiştir ( $\chi^2_{\text{yates}}$ : 0.071, p: 0.705).

## Olgu ve Kontrollerde Seçilmiş Bazı Değişkenler Arasındaki Birlikteliklerin Değerlendirilmesi

### *Olgu ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Medya Kalınlığı, Leptin ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar*

İMK, serum leptin düzeyi ve inflamatuvar belirteçler olan serum albumin, prealbumin, CRP ve plazma fibrinojen düzeyi arasında olgularda ve kontrollerde ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır. Sonuçlar Tablo.10,11 ve 12'de ayrı ayrı gösterilmiştir.

**Tablo.10** Olgu ve Kontrol Grubunda Karotis İntima Medya Kalınlığı, Leptin ve İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar

	IMK		Leptin		Albumin		Pre-alb		CRP	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p
<b>Olgu (n=27)</b>										
Leptin	-0.278	0.161								
Alb	-0.145	0.470	-0.172	0.392						
Pre-alb	-0.012	0.952	-0.021	0.918	0.619	<b>0.001</b>				
CRP	-0.258	0.194	0.258	0.195	-0.030	0.882	-0.211	0.292		
Fibrinojen	0.094	0.641	0.77	0.702	0.000	1.000	0.102	0.612	0.319	0.105
<b>Kontrol (n=25)</b>										
Leptin	0.220	0.291								
Alb	-0.251	0.226	-0.005	0.979						
Pre-alb	0.128	0.542	-0.092	0.662	0.505	<b>0.010</b>				
CRP	0.308	0.135	0.382	0.060	-0.116	0.582	0.018	0.931		
Fibrinojen	0.594	<b>0.002</b>	0.302	0.143	-0.096	0.647	0.113	0.592	0.719	<b>0.000</b>

r\*=Spearman korelasyon sayısı

Serum prealbumin ile albumin düzeyi arasında güçlü ve anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (olgular p:0.001, kontroller p:0.01).

Ayrıca kontrol grubunda serum fibrinojen düzeyi ile İMK ve CRP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ortaya çıkarılmıştır (sırasıyla p:0.002, p:0.000).

Ancak olgu grubunda İMK ve serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler olan hs-CRP, prealbumin, albumin arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir.

*Olgu ve Kontrol Grubunda İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Vücut Kompozisyonu Arasındaki Korelasyonlar*

IMK, serum leptin ve insülin düzeyi ile vücut kompozisyonu arasında olgularda ve kontrollerde ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır. Sonuçlar Tablo.11’de gösterilmiştir.

**Tablo.11** Olgu ve Kontrol Grubunda İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Vücut Kompozisyonu Arasındaki Korelasyonlar

	IMK		Leptin		İnsülin		VKI	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p
<b>Olgu grubu (n=27)</b>								
Leptin	-0.278	0.161						
İnsülin	-0.144	0.475	0.562	<b>0.002</b>				
VKI	-0.223	0.264	0.787	<b>0.000</b>	0.480	<b>0.011</b>		
Yağ yüzdesi	-0.366	0.060	0.715	<b>0.000</b>	0.344	0.079	0.570	<b>0.002</b>
<b>Kontrol grubu (n=25)</b>								
Leptin	0.220	0.291						
İnsülin	0.163	0.437	0.312	0.129				
VKI	0.628	<b>0.001</b>	0.699	<b>0.000</b>	0.444	<b>0.026</b>		
Yağ yüzdesi	0.449	<b>0.024</b>	0.806	<b>0.000</b>	0.169	0.418	0.736	<b>0.000</b>

r\*=Spearman korelasyon sayısı

Olgu ve kontrollerde VKI arttıkça serum leptin düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir (p:0.000, p:0.000).

Olgu ve kontrollerde vücut yağ kitlesi arttıkça serum leptin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (p:0.006, p:0.003).

Olgu grubunda serum insülin düzeyi ile leptin düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p:0.002). Bu pozitif ilişki kontrol grubunda gözlenmemiştir. Ayrıca olgu ve kontrol grubunda VKI arttıkça serum insülin düzeyinin yükseldiği görülmüştür (p:0.011, p:0.026). Ancak bu ilişki olgu grubunda daha belirgindi.

Olgu grubunda vücut yağ yüzdesi ile KIMK arasında anlamlı korelasyon bulunmamasına rağmen kontrol grubunda anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (p:0.060, p:0.024)

Olgu ve kontrol grubunda bakılan insülin ve leptin ile IMK arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

*Olgu ve Kontrol Grubunda İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Lipit Profili Arasındaki Korelasyonlar*

IMK, serum leptin, insülin düzeyi ile kan lipid profili arasında olgularda ve kontrollerde ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır. Sonuçlar Tablo.12’da toplu halde gösterilmiştir

**Tablo.12** Olgu ve Kontrol Grubunda İntima Medya Kalınlığı, Leptin, İnsülin ve Lipit Profili Arasındaki Korelasyonlar

	IMK		Leptin		İnsülin		T.Kol		TG	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p
<b>Olgu (n=27)</b>										
Leptin	-0.278	0.161								
İnsülin	-0.144	0.475	0.562	<b>0.002</b>						
T.Kol	-0.131	0.516	-0.045	0.824	0.301	0.127				
TG	-0.181	0.366	0.193	0.335	0.005	0.981	0.038	0.852		
LDL	0.009	0.966	-0.080	0.692	0.256	0.197	0.889	<b>0.000</b>	-0.176	0.381
<b>Kontrol (n=25)</b>										
Leptin	0.220	0.291								
İnsülin	0.163	0.437	0.312	0.129						
T.kol	0.374	0.066	0.160	0.445	0.193	0.354				
TG	0.189	0.366	0.065	0.758	0.426	<b>0.034</b>				
LDL	0.419	<b>0.037</b>	0.067	0.750	0.296	0.150	0.934	<b>0.000</b>	0.499	<b>0.011</b>

r\*=Spearman korelasyon sayısı

Olgu grubunda TK, LDL kolesterol ve TG ile IMK arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Kontrol grubunda ise serum LDL kolesterol düzeyi ile IMK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.037). Serum LDL kolesterol düzeyi yükseldikçe IMK anlamlı olarak artmaktadır.

## **TARTIŞMA**

Çalışmamızda; sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış PD hastalarında serum leptin düzeyinin inflamasyon belirteçleri ve aterosklerozun erken bulgusu olan KIMK üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Serum leptin düzeyini etkileyen yaş, cins, VKI ve VYY'den kaynaklanan farkı ortadan kaldırmak için iki grubun bu açıdan benzer olması sağlanmıştır. Her iki grupta VKI ve VYY ile serum leptin düzeyi arasında güçlü ve anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca; VKI arttıkça serum insülin düzeyinin anlamlı şekilde arttığı bu çalışmayla da kanıtlanmıştır. Olgu grubunda, artan serum insülin düzeyi ile serum leptin düzeyi arasında güçlü ve anlamlı bir şekilde korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda; ayrıca olgularda serum leptin ve insülin düzeyi ile inflamatuvar belirteç olarak bakılan hs-CRP, fibrinojen, albumin ve prealbumin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak olgu grubunda serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve KIMK arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Buna karşın kontrol grubunda serum fibrinojen düzeyi ile IMK arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında IMK açısından anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen aterosklerotik plak varlığının ve özellikle kalsifiye olan plak varlığının olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle kalsifiye aterosklerotik plak varlığının PD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Son 30 yılda biyobelirteç keşfindeki ilerlemeler tanısız hastalıklarda ve hastalık takibinde muhteşem gelişmelere olanak sağlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) tanımladığı ve adının düşündüğü gibi, bir biyobelirteç; normal biyolojik süreçlerin ya da terapötik girişime farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif şekilde ölçülen bir maddedir <sup>39</sup>. Biyobelirteçler hastalığın izleyeceği yola yönelik daha doğrudan bir ölçüt sağlarlar ve hastalık mekanizmasının anlaşılması yanı sıra hastalık süreçlerinin öngörülmesine, tanınmasına ve izlenmesine yardım eden hazır araçlar sunarlar. Biyobelirteç araştırmasının ve uygulanmasının başlıca alanlarından biri KVH olmuştur. Koroner kalp hastalığı, gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmayı sürdürmektedir ve ABD'de yılda neredeyse yarım milyon ölümden sorumludur. Halk Sağlığı ve Ekonomi açısından önemi ise, KVH'ın modifiye edilebilir etyolojileri ve risk faktörleri nedeni ile olmaktadır. Biyobelirteçler bu riskin ölçülmesinde kritik bir role sahiptirler. Global risk değerlendirilmesi kavramı,

Framingham Kalp Çalışması tarafından 50 yıldan fazla süre önce ortaya atılmıştır<sup>40</sup>. Ancak aterosklerozun bir inflamatuvar hastalık olduğu bilgisinden sonra önemi artmıştır<sup>41</sup>. İlk lipid aracılı endotelial ve subintimal plaktan ülserasyon ya da kalsifikasyona kadar inflamasyon, aterosklerotik süreçte önemlidir. Bu nedenle inflamasyonu yansıtan biyobelirteçlerin ölçümü risk değerlendirmesini kolaylaştırabilir. İnflamatuvar biyobelirteçlere ilişkin geleneksel görüş onları risk faktörleri değil risk belirteçleri olarak görmektedir. Ateroskleroz gelişiminde, inflamatuvar kaskadın anlaşılması bir takım inflamatuvar belirteçlerin tanı almış ya da yeni ortaya çıkan KVH'nın potansiyel olarak yararlı öngörücüleri olduğunun düşünülmesine olanak sağlamıştır. 2003'de Hastalık Kontrolü Merkezinin (CDC)/Amerikan Kalp Topluluğu'nun (AHA) inflamasyon belirteçleri ve KVH hakkında yayınladığı bilimsel raporunda, çeşitli inflamatuvar belirteçlerin (Adezyon molekülleri, sitokinler, CRP, SAA ve fibrinojen dahil olmak üzere akut faz reaktanları; lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı), KVH'nin potansiyel olarak yararlı öngürücüsü olduğunu belirtmişlerdir. CRP geleneksel olarak inflamatuvar sürecin nonspesifik bir belirteci ya da akut faz reaktanı olarak kabul edilmiştir. Yüksek CRP düzeyi hastalık riski ile güçlü şekilde ilişkili iken, hastalığı ortaya koymamaktadır; bunlar, KVH için bir risk faktörü ya da risk belirteci olmalarından bağımsız şekilde inflamatuvar bir sürecin var olduğunu göstermektedirler. İnflamatuvar göstergelerin bu özelliklerinin bilinmesi, hsCRP, albumin, prealbumin, fibrinojenin çalışmamızda biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamıştır.

SDBY'li hastalarda modern böbrek yerine koyma tedavisine rağmen beklenen yaşam süresi kısadır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda erken ölümlerin nedeni inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliğini içeren KVH'a bağlıdır. KVH'dan ölümün göreceli riskinin, genel populasyon ile karşılaştırıldığında KBY hastalarında 10-20 kat daha yüksek olduğu; ayrıca KVH'dan kaynaklanan yıllık ölüm oranının ise yaklaşık %9 olduğu daha önceden bahsedilmişti<sup>9</sup>. Bu artmış riskin, SDBY'deki "hızlanmış ateroskleroza" bağlı olabileceği öne sürülmüştür<sup>9</sup>. Son yıllarda diyaliz hastalarında artmış serum leptin düzeyinin de malnütrisyona ve inflamasyonda artışa yol açtığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. KBY hastalarında süregen inflamasyon varlığının, leptin gen ekspresyonunun artışı ile ilişkili olabileceği ortaya atılmıştır<sup>10</sup>. Plazma leptin düzeyinin normal ve obez kişilerde; CRP dışında diğer inflamatuvar belirteçleri olan seruloplazmin, IL-6 ve SAA proteini düzeyleri ile doğru ilişkili olduğu kanıtlanmıştır<sup>10</sup>. Ayrıca büyük prospektif bir çalışma olan WOSCOPS ile de leptinin kalp damar hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir<sup>37</sup>. Bu veriler

leptinin damar yapısını etkileyebileceğini desteklemiştir. Ayrıca; endotel işlev bozukluğunun, aterosklerozun en erken bulgusu olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar için prognostik bir öneme sahip olduğu literatürde yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir<sup>23</sup>. Health ABC Study, KVH ile inflamatuvar belirteçler arasında pozitif ilişki olduğunu kanıtlamıştır<sup>42</sup>.

Literatürde elde edilen bu sonuçlara dayanarak, PD hastalarında yüksek serum leptin düzeyinin inflamatuvar belirteçleri etkileyerek aterosklerozu hızlandığı ve bu hastalarda ölümün en sık nedeni olan KVH'a yatkın hale getirdiği düşünülmüştür. Çalışmamızın dizaynı sırasında leptinin KVH'lar için bir risk faktörü olabileceği ve hızlanmış aterosklerozun bir sorumlusu olabileceği düşünülmüştür. Bu düşünceyle PD hastalarında yüksek serum leptin düzeyinin bir inflamatuvar süreç olan ateroskleroz oluşumunu, serum inflamatuvar belirteçlerinin düzeyini artırarak hızlandığı kanıtlanmaya çalışılmıştır. Bu nedenle serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve KIMK ölçümü, çalışmamızın ana hattını oluşturmuştur. Bu çalışmada aterosklerozu saptamak için KIMK ölçümü ve karotid plak varlığı gibi iki farklı göstergeye bakılmıştır. London ve Drüeke tarafından da araştırıldığı gibi IMK arteriyel duvardaki diffüz kalınlaşmayı yansıtırken, ateromatöz karotid plak varlığı ise işlev bozukluğunu yansıtmaktaydı<sup>43</sup>. Çalışmamızın sonuçlarında; olgu ve sağlıklı kontrol grubunda serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı farklılık tespit edilmesine rağmen, IMK yönünden fark görülmemesinin nedeni olarak; olguların kullandıkları anti-inflamatuvar ve antiagregan etkili aspirin ve plak stabilizatörü etkili antihiperlipidemik (statin) tedavi almaları olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca olgu sayısının da az olmasının sonuçların anlamlı çıkmamasında etkili olabileceği göz önünde tutulmuştur. Olgu grubunda kalsifiye aterosklerotik plak varlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olması belki de bizim çalışmamızın hipotezini desteklemektedir. Her iki grup arasında IMK açısından anlamlı sonuçların elde edilmesi ve serum leptin düzeyi ile IMK arasında anlamlı korelasyonun tespiti için çalışmaya daha fazla hasta alınması belki de sorunu çözebilir.

Çalışmamızın ilgi çekici bir diğer yanı ise negatif akut faz reaktanı olan serum prealbumin düzeyinin olgu grubunda düşmesi beklenirken anlamlı bir şekilde yükseldiğinin tespit edilmesidir. Çalışmamızda albumin ve prealbumin inflamatuvar belirteç olarak kullanılmasına rağmen aynı zamanda hastaların beslenme durumu hakkında da fikir verebileceği literatürde yapılmış çalışmalar ile kanıtlanmıştır<sup>44</sup>. Düşük serum albumin düzeyi malnütrisyonun bir göstergesi olarak kullanılır ve böbrek yerine koyma tedavisi alan

hastalarda artmış mortalite ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte malnutrisyon dışında bu hastalarda serum albumin düzeyini etkileyen süregen bir inflamasyon durumu da sözkonusudur <sup>45</sup>. Hipoalbuminemisinin diyaliz hastalarında bir mortalite belirteci olarak tanınması ve negatif bir akut faz reaktanı olarak öneminin kabul edilmesi, inflamasyonun diyaliz hastalarında morbiditeye ve mortaliteye önemli katkıda bulunduğu düşüncesini güçlendirmiştir. Prealbumin, albumin gibi diyaliz hastalarında prognoz göstergesi olarak kullanılır ve hastaların yaşam süresi hakkında fikir verir. PD hastalarında periton zarından kaynaklanan kayıp nedeni ile serum albumin düzeyi düşük olmasına rağmen HD hastaları ile karşılaştıran bir çalışmada PD hastalarında periton zarından kayba rağmen; serum prealbumin düzeyinin, serum kolesterol düzeyi gibi daha yüksek olduğu görülmüştür <sup>1</sup>. 2002 yılında “*Kidney International*” dergisinde yayınlanan bir meta-analizde; PD hastalarında serum prealbumin düzeyinin HD hastaları ile karşılaştırıldığında yüksek, ancak serum albumin düzeyinin düşük olduğu ortaya konulmuştur. Sağlıklı grup ile diyaliz tedavileri arasında ayrı ayrı karşılaştırma yapılan çalışmalar ele alındığında prealbumin ile albumin arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen, diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda ise ters ilişki görülmüştür <sup>46</sup>. Bizim çalışmamızda bu ilişkiyi desteklemektedir. Olgu grubunda serum albumin düzeyi anlamlı şekilde düşme eğilimindeyken prealbumin düzeyi yükselmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar ile serum prealbumin düzeyinin diyaliz hastalarında neden yüksek olduğu halen açıklık kazanmamıştır. HD ile karşılaştırıldığında PD hastalarında serum prealbumin düzeyinin daha yüksek olması azalmış katabolizmaya, dağılım hacminin azalmasına, sentezinin artmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Peritoneal membran yoluyla albumin kaybedilirken; karaciğer protein kaybını telafi etmek için protein sentezini artırmakta ve bunun sonucunda serum prealbumin düzeyi yüksek olarak saptanabilmektedir <sup>46</sup>. Ancak bunu kanıtlamak için çok merkezli, büyük çaplı çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak; bu çalışmada öne sürdüğümüz hızlanmış aterosklerozun bir nedeni olabilecek yüksek serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve KIMK arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak kalsifiye aterosklerotik plak varlığının olgu grubunda anlamlı olarak daha fazla olması belki de hipotezimizi desteklemektedir. Sonuçların anlamlı çıkması ve çalışmamızın gücünün artması için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.



## **SONUÇ VE ÖNERİLER**

KBY hastalarındaki en önemli ölüm nedeni KVH'dır. KVH risk faktörleri arasında geleneksel nedenler dışında sürekli inflamasyonun da önemli bir yeri vardır. KBY hastalarında, süregen inflamasyon üzerine serum leptin düzeyinin de etkisi vardır. Özellikle PD hastalarında yüksek serum leptin düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında pozitif korelasyon son zamanlarda yapılmış çalışmalar ile kanıtlanmış bir bulgudur. İnflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun en erken bulgusu olan endotel işlev bozukluğunun önlenmesi ile belki de KBY hastalarındaki en sık ölüm nedeni olan KVH oranı azaltılabilir. Endotel işlev bozukluğuna neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması ile aterosklerozun önüne geçilebileceği düşünülebilir. Leptinin, aterosklerozun bir nedeni olabileceği düşünülerek yapılan bu çalışma ile leptin ile inflamatuvar belirteçler ve KIMK arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Anlamlı korelasyonun elde edilmemesinin nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı olabilir.

Çalışmanın gücü yeterli hasta sayısının sağlanması ve aynı zamanda endotel işlevini gösteren (brakiyal arterde dilatasyon indeksi gibi) daha ayrıntılı incelemeler ile arttırılabilir. Böylece leptinin PD hastalarında da ateroskleroz üzerine etkisi gösterildikten sonra tedavi seçenekleri açısından yeni yaklaşımlar gündeme gelebilir.

## KAYNAKLAR

1. Skorecki K, Green J, Brenner B. Chronic Renal Failure. In: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York City, NY: McGraw-Hill; 2005:1653-1663.
2. Winearls C. Clinical Evaluation and Manifestations of Chronic Renal Failure. In: Johnson R, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000:68.1-14.
3. Bergstrom J. Why are dialysis patients malnourished? *Am J Kidney Dis*. 1995;26:229-41.
4. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T, Nishikino M, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:361-8.
5. Heimbürger O, Wang T, Lonnqvist F, Stenvinkel P. Peritoneal clearance of leptin in CAPD patients: impact of local insulin administration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:723-7.
6. Heimbürger O, Lindholm B, Bergstrom J. Nutritional effects and management of chronic peritoneal dialysis. In: Kopple J, Massry S, eds. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997.
7. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1303-9.
8. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11:36-41.
9. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int*. 2004;24:327-39.
10. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, Berger PB, Somers VK. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation*. 2004;109:2181-5.
11. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002;99-102.
12. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? *Semin Dial*. 2006;19:129-35.
13. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;169:203-14.
14. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:469-76.
15. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:937-42.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
17. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.

18. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973;9:294-8.
19. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995;269:540-3.
20. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392:398-401.
21. Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, Schnabel D, Gruters-Kieslich A, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*. 2000;43:438-42.
22. Landt M, Ludbrook PA, Billadello JJ. Role of protein binding in renal elimination of leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:44-8.
23. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:355-65.
24. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Levey AS, Sarnak MJ. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2004;61:163-9.
25. Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, von zur Muhlen A, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:846-50.
26. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin Dial*. 2006;19:54-9.
27. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, Kurnik PB, O'Connor J, Sinha M, Caro JF. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;51:1980-5.
28. Wi Cek A. How does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2620-2.
29. Tsujimoto Y, Shoji T, Tabata T, Morita A, Emoto M, Nishizawa Y, Morii H. Leptin in peritoneal dialysate from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:832-8.
30. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, Stern JS, Havel PJ. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139:551-8.
31. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol*. 2004;172:1809-14.
32. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol*. 2005;174:3137-42.
33. Hilkens MG, Netea MG, Van der Meer JW, Koolen MI. Leptin and proinflammatory cytokines in patients undergoing peritoneal dialysis. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:525-6; author reply 527-8.
34. Kagan A, Haran N, Leschinsky L, Shuali N, Rapoport J. Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:400-5.
35. Heimbürger O LB, Bergstrom. Nutritional effects and management of chronic peritoneal dialysis. In: Kopple JD MS, ed. *Nutritional Management of Renal Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997:619-668.

36. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006.
37. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104:3052-6.
38. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N, Minenna A, Bellacicco M, Rizzon P, Giorgino R, De Pergola G. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:805-10.
39. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
40. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
41. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
42. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317-22.
43. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997;51:1678-95.
44. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55:1899-911.
45. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990;15:458-82.
46. Goldwasser P, Feldman JG, Barth RH. Serum prealbumin is higher in peritoneal dialysis than in hemodialysis: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2002;62:276-81.