

ارتباط لپتین سرم با پاراتورمون در بیماران دیالیز صفاقی

دکتر شیوا صیرفیان^۱، دکتر علی مومنی*^۲، دکتر سجاد حسینی^۳

^۱گروه نفرولوژی- مرکز تحقیقات کلیوی اصفهان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ^۲مرکز تحقیقات گیاهان دارویی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ^۳گروه آمار و اپیدمیولوژی- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۹/۶/۹ اصلاح نهایی: ۱۹/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۹/۱۲/۱۰

چکیده:

زمینه و هدف: لپتین توسط سلول های بافت چربی تولید و در جریان خون وارد می شود. در مقایسه با افراد سالم در بیماران تحت دیالیز صفاقی (CAPD) سطح لپتین سرم بالاتر است. در مورد ارتباط لپتین و شاخص های متابولیسم استخوان مطالعات اندک و با نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین لپتین سرم با برخی از فاکتورهای متابولیسم استخوان در بیماران تحت دیالیز صفاقی بود. روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۷۵ بیمار تحت دیالیز صفاقی در بیمارستان الزهراء اصفهان، به روش در دسترس انتخاب شدند. بیماران از نظر سطح لپتین سرم، شاخص توده بدن، شاخص کفایت دیالیز، کلسیم، فسفر، آلبومین، هورمون پاراتیروئید، علت و مدت نارسایی کلیه، مدت و سابقه همودیالیز و مدت دیالیز صفاقی مورد بررسی قرار گرفتند. داده ها به کمک آزمون های آماری t و ضریب همبستگی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: میانگین سطح لپتین سرم در زنان بالاتر از مردان بود ($P < 0/001$). یک رابطه مستقیم قوی بین سطح لپتین سرم و شاخص توده بدنی وجود داشت ($P < 0/001$). بین سطح لپتین و هورمون پاراتیروئید سرم بیماران ارتباط معکوس وجود داشت ($P < 0/01$) ولی لپتین با غلظت آلکالن فسفاتاز و کلسیم و فسفر سرم ارتباط معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به ارتباط معکوس سطح لپتین سرم با پاراتیروئید احتمالاً لپتین سرم باعث کاهش تجدید ساخت استخوان می شود.

واژه های کلیدی: دیالیز صفاقی، لپتین، پاراتورمون، متابولیسم استخوان.

مقدمه:

شده ولی به مقدار جزئی در ادرار دفع می شود (۲)، بنابراین احتمالاً لپتین در توبول باز جذب شده و تخریب می گردد (۳). در بیماران با نارسایی مزمن کلیه و بیماران تحت همودیالیز و دیالیز صفاقی سطح لپتین سرم افزایش می یابد (۴). در بعضی مطالعات سطح لپتین سرم در بیماران تحت دیالیز صفاقی از بیماران همودیالیزی بالاتر و در زنان نسبت به مردان بالاتر بوده است (۵، ۶). علت قطعی افزایش لپتین در بیماران با نارسایی کلیه مشخص نیست ولی عواملی مانند کاهش عملکرد کلیه (۷)، مامبران های دیالیز و نوع دیالیز (۸)، سطح پائین اریتروپوئین پلاسما (۹)،

لپتین یک پروتئین ۱۶۰۰۰ دالتونی است که توسط سلول های بافت چربی تولید و در جریان خون وارد می شود و به پروتئین باند شونده به لپتین (Leptin binding protein) متصل شده و از طریق مایع مغزی نخاعی (CSF) به هیپوتالاموس می رسد و باعث کاهش نروپتید Y (NPY) شده و اشتها را مهار می کند. لپتین همچنین با مهار هورمون محرک ملانوسیت (MSH) باعث از بین رفتن احساس گرسنگی می شود و با افزایش مصرف انرژی، باعث کاهش وزن می شود (۱). کلیه ها نقش مهمی در متابولیسم و دفع پلاسمایی لپتین دارند. لپتین بطور آزادانه در گلوبول فیلتره

انجام شد. اطلاعات لازم از طریق پرسشنامه و پرونده بیماران و توسط پرستار بخش استخراج شد. لپتین سرم به روش رادیوایمینواسی (RIA) و با کیت DRG (ساخت کشور آلمان) و سایر آزمایشات به روش استاندارد انجام گرفت. اندازه گیری شاخص کفایت دیالیز و به روش محاسبه رایانه ای و از طریق نرم افزار Adequest 2 Baxter, USA انجام شد. قد و وزن بیماران با روش استاندارد اندازه گیری شد و شاخص توده بدن براساس فرمول وزن تقسیم بر قد به توان دو ($Weight/Lenth^2$) محاسبه گردید. پس از آماده شدن جواب آزمایشات، اطلاعات از طریق آزمون t و ضریب همبستگی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

محدوده سنی بیماران بین ۲۰ تا ۸۱ سال با میانگین $53 \pm 14/76$ سال بود. ۳۳ بیمار (۴۴٪) زن و ۴۲ بیمار (۵۶٪) مرد بودند. علل نارسایی انتهایی کلیه در بیماران شامل دیابت (۴۲/۷٪)، فشارخون بالا (۲۲/۷٪) دیابت همراه با فشار خون بالا (۵/۳٪)، عوارض حاملگی (۲/۷٪)، لوپوس (۲/۷٪)، گلوومرونفریت (۱/۳٪)، کلیه پلی کلینیک بالغین (۱/۳٪)، نقرس (۱/۳٪) و علل ناشناخته (۱۴/۶٪) بود. ۲۳ بیمار سابقه همودیالیز داشتند. سطح لپتین سرم بیماران $23 \pm 22 \mu g/L$ (حداقل ۰/۹ تا حداکثر $101 \mu g/L$) بود. میانگین سطح لپتین سرم در زنان $27 \pm 33 \mu g/L$ و در مردان $16 \pm 13 \mu g/L$ بود ($P < 0/001$). میانگین شاخص توده بدنی در زنان $23 \pm 4/44$ و در مردان $24 \pm 3/4$ (kg/m^2) بود ($P > 0/05$). یک رابطه مستقیم قوی بین سطح لپتین سرم و شاخص توده بدنی وجود داشت ($P < 0/001$). بین سطح لپتین سرم و مدت نارسایی کلیه رابطه مستقیم وجود داشت ($P < 0/05$)، ولی بین سطح لپتین و مدت دیالیز صفاقی یا سابقه همودیالیز رابطه‌ای وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول شماره ۱). بین سطح لپتین سرم و هورمون پاراتیروئید

التهاب مزمن (۱۰) و افزایش سطح انسولین سرم (۱۱) ممکن است نقش داشته باشد. در مردان سالم لپتین سرم بطور معکوس با دانسیته استخوانی ارتباط دارد (۱۲). لپتین یک اثر دو گانه بر متابولیسم استخوان دارد که به دلیل اثرات تحریکی لوکال بر استئوبلاست ها و اثر مهاری مرکزی بر هیپوتالاموس می باشد (۱۳). در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه لپتین ممکن است متابولیسم استخوان را کاهش دهد که به دلیل مقاومت عصبی به لپتین در این بیماران می باشد (۱۴). با توجه به تعداد کم مطالعات و نتایج ضد و نقیض آنها و تعداد کم بیماران در بعضی مطالعات، بر آن شدیم که ارتباط بین لپتین سرم با برخی از شاخص های متابولیسم استخوان را در بیماران تحت دیالیز صفاقی (Continuous ambulatory peritoneal dialysis=CAPD) بررسی نماییم.

روش بررسی:

در این مطالعه مقطعی، ۷۵ بیمار تحت دیالیز صفاقی در بیمارستان الزهراء اصفهان، بین بهمن ماه سال ۱۳۸۶ تا مهر ماه سال ۱۳۸۷ به روش در دسترس انتخاب شدند. بیماران از نظر سطح لپتین سرم، شاخص توده بدن (BMI)، شاخص کفایت دیالیز (KT/V)، کلسیم، فسفر، آلومین، هورمون پاراتیروئید (PTH)، علت و مدت نارسایی کلیه، مدت و سابقه همودیالیز و مدت دیالیز صفاقی مورد بررسی قرار گرفتند.

بیماران تحت دیالیز صفاقی که حداقل سه ماه از شروع دیالیزشان گذشته و حاضر به همکاری در طرح باشند وارد مطالعه شده و بیمارانی که در طی مطالعه همکاری لازم را نداشتند و در موارد نمونه گیری ناکافی از مطالعه حذف شدند.

آزمایشات بیماران پس از ۱۰ ساعت ناشتا بودن و در یک آزمایشگاه انجام شد. نمونه پلاسمای بیماران جدا و در محیط $20^{\circ}C$ نگهداری شد و پس از آماده شدن تمام نمونه ها بررسی های آزمایشگاهی

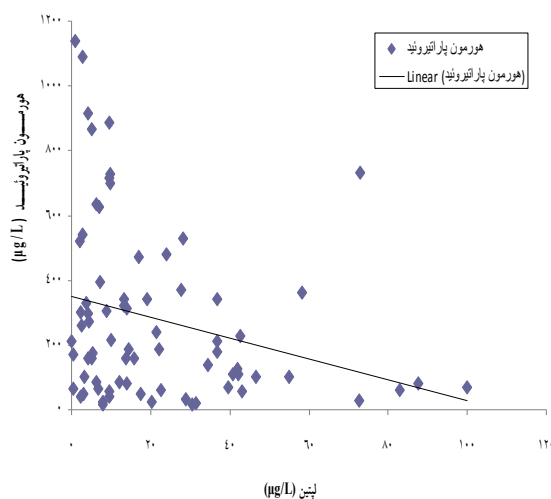
جدول شماره ۱: مقادیر حداکثر، حداقل و متوسط متغیرهای مورد بررسی در بیماران دیالیز صفاقی

متغیر	حداقل	حداکثر	میانگین
لپتین ($\mu\text{g/l}$)	۰/۰۹	۱۰۱	۲۳±۲۲
وزن (Kg)	۳۶	۹۵	۶۶/۸۲±۱۳/۴۹
شاخص توده بدنی	۱۴/۲	۳۳/۳	۲۴/۲۵±۳/۸۹
کلسیم تصحیح شده (mg/dl)	۷/۸	۱۱/۵	۹/۲±۰/۷۲
فسفر (mg/dl)	۱/۷	۱۲/۳	۴/۷±۱/۷۰
آلبومین (mg/dl)	۱/۷	۵/۲	۳/۴±۰/۷۳
هورمون پاراتیروئید ($\mu\text{g/l}$)	۱۳	۱۱۳۸	۲۷۶/۷۰±۲۷۱/۴۰
شاخص کفایت دیالیز	۱/۰۸	۴/۸۰	۲/۴۲±۰/۸۰
فشار خون بالا (mm Hg)	۰/۰۰	۱/۰۰	۰/۷۷±۰/۴۲
مدت نارسائی کلیه (ماه)	۰/۵	۳۰۰	۴۳/۴۷±۵۶/۰۳
مدت دیالیز صفاقی (ماه)	۳	۷۰	۲۰/۱۶±۱۳/۷۸
مدت همودیالیز (ماه)	۰/۰۰	۷۲/۰۰	۴/۲۷±۱۲/۶۰
تعداد دفعات دیالیز در روز	۲	۵	۳/۷۶±۰/۸۷

در دو جنس به تفکیک ارتباط معنی داری وجود نداشت ($P>۰/۰۵$) و همچنین بین لپتین و کلسیم اصلاح شده سرم ارتباطی یافت نشد ($P>۰/۰۵$).

بحث:

هدف مطالعه بررسی ارتباط لپتین سرم با برخی از شاخص های متابولیسم استخوان در بیماران دیالیز صفاقی بود. نتایج حاصله نشان داد که سطح لپتین سرم در زنان از مردان بیشتر است که در اکثر مطالعات انجام شده همین نتیجه حاصل شده است (۱۷، ۱۶، ۱۵). در مطالعه ما سطح لپتین سرم با شاخص توده بدنی رابطه داشت که با نتایج حاصله از مطالعات Parry و همکاران (۱۶) و Kagan و همکاران (۱۷) مشابه و با نتایج مطالعه Kim و همکاران (۱۸) مغایر بود که احتمالاً نتیجه مطالعه آخر ناشی از تعداد کم بیماران مورد مطالعه (۲۰ بیمار) بوده است. در مطالعه Yilmas و همکاران (۲۳) که در ۳۲ بیمار دیالیز صفاقی انجام شد سطح لپتین سرم با سن و شاخص



نمودار شماره ۱: ارتباط سطح لپتین سرم با هورمون پاراتیروئید سرم در بیماران دیالیز صفاقی

سرم بیماران ارتباط معکوس معنی دار یافت شد ($P=۰/۰۱$) (نمودار شماره ۱). ولی بین سطح لپتین سرم و غلظت آلکالن فسفاتاز و فسفر سرم در کل و

در مطالعه ما این ارتباط معکوس بوده است که با نتایج مطالعات Zoccali (۲۱) و Mallamaci (۲۲) مشابهت دارد. در مورد ارتباط لپتین با سطح کلسیم و فسفر سرم در بیماران دیالیز صفاقی مطالعه ای یافت نشد. در مطالعه ما در این مورد ارتباطی دیده نشد.

نتیجه گیری:

با توجه به ارتباط معکوس سطح لپتین سرم با هورمون پاراتیروئید در بیماران دیالیز صفاقی احتمالاً لپتین باعث کاهش تجدید ساخت (Turnover) استخوان می شود. البته به دلیل نتایج ضد و نقیض مطالعات به نظر می رسد پژوهش های بیشتری در این زمینه مورد نیاز باشد.

تقدیر و تشکر:

بدینوسیله از سرکار خانم کریمی مسئول محترم دیالیز بیمارستان الزهراء^(س) به خاطر همکاری صمیمانه تقدیر و تشکر می شود.

توده بدنی رابطه داشته است. در مطالعه ما بین سطح لپتین سرم با شاخص کفایت دیالیز رابطه ای وجود نداشت که مطابق با نتایج مطالعه Parry و همکاران (۱۶) می باشد. در مطالعه Merobet و همکاران (۱۹) لپتین با مدت دیالیز رابطه ای نداشته است ولی در مطالعه ما عکس این نتیجه حاصل شد. در مورد ارتباط لپتین سرم و شاخص های متابولیسم استخوان در بیماران دیالیز صفاقی مطالعات زیادی وجود ندارد. در مطالعه Malyszko مشخص شد که در بیماران دیالیز صفاقی تراکم معدنی استخوان با سطح لپتین سرم ارتباط دارد (۲۰). در مطالعه Zoccali و همکاران در بیماران همودیالیزی سطح لپتین بطور معکوس با آلکالین فسفاتاز سرم رابطه داشته (۲۱) ولی در مطالعه ما این رابطه دیده نشد. در مردان سالم دانسته استخوان با لپتین سرم نسبت عکس دارد (۱۲) ولی در بیماران تحت همودیالیز نتایج مشابه (۲۲، ۲۳) و متضاد (۲۴) دیده شده است. در مطالعه Merabet و همکاران (۱۹) در بیماران همودیالیزی سطح لپتین سرم با هورمون پاراتیروئید ارتباطی نداشته است ولی

منابع:

1. Caro JF, Sinha MK, Kdaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996; 45(11): 145-62.
2. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol*. 1997; 273(5 pt 1): 903.
3. Mayer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1997; 273: 903-7.
4. Briley LP, Szczech IA. Leptin and renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 54.
5. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, Gearing B, Coyne DW. Hyper leptinemia in patients with end stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1998 Jan-Feb; 18(1): 34-40.
6. Fontan MP, Rodring uez-cormona A, Cardio F, Garcia-Baela J. Hyper leptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis*. 1999 Nov; 34(5): 824-31.
7. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997; 51(6): 1980-5.

8. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M. High-flux dialysis lower plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(6): 1031-5.
9. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P, Barany P. Body fat mass and serum leptin levels influence opoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(4): 628-34.
10. Matarese G, Moschos S, Matzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005 Mar; 174(6): 3137-42.
11. Zoccal C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Finocchiaro P, Cutrupi S, et al. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end – stage renal disease patients. *J Ren Nutr.* 2005; 15(1): 125.
12. Mayumi S, Noriyuki T, Hiroshi S, Rieko T, Kazuhisa T, Makoto H, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007; 86(11): 5273-6.
13. Hipmair G, Böehler N, Maschek W, Soriguer F, Rojo-Martínez G, Schimetta W, et al. Serum leptin is correlated to high turnover in osteoporosis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010; 31(1): 155-60.
14. Coen G. Leptin and bone metabolism. *J Nephrol.* 2004 Mar-Apr; 17(2): 187-9.
15. Aguilera A, Bajo MA, Rebollo F, Diez JJ, Diaz C, paiv AA, et al. Leptin as a marker of nutrition and cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2002; 18: 212-7.
16. Parry RG, Johnson DW, Corey DG, Hibbins M, Chang W, Purdie D, et al. Serum leptin correlates with fat mass but not dietary energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1998 Nov-Dec, 18(6): 569-75
17. Kagan A, Haran N, Ieschinsky L, M. schuali N, Rapoport J. Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Feb; 14(2): 400-5.
18. Kim DJ, Oh DJ, Kim B, Lim YH, Kang WH, Lee SK, et al. The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. *Perit Dial Int.* 1999; 19(Suppl 2): 5172-5.
19. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar; 82(3): 847-50.
20. Małyszko J, Małyszko JS, Bondyra Z, Wolczynski S, Lebkowska U, Mysliwiec M. Bone mineral density and bone metabolism are not related to leptin in hemodialyzed and peritoneally dialyzed uremic patients. *Med Sci Monit.* 2004 Jun; 10(Suppl 3): 115-9.
21. Zoccali C, Panuccio V, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Leptin and biochemical markers of bone turnover in dialysis patients. *J Nephrol.* 2004 Mar-Apr; 17(2): 253-60.
22. Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end stage renal disease (ESRD): a link between fat mass, bone and the cardiovascular system. *J Nephrol.* 2005 Jul-Aug; 18(4): 464-8.
23. Yilmaz A, Nur N, Turgut B. Leptin and bone mineral density in haemodialysis patients. *Ann Acad Med Singapore.* 2009 Apr; 38(4): 374-4.
24. Ghazali A, Grados F, Oprisiu R, Bunea D, Morinière P, Esper N, et al. Bone mineral density directly correlates with elevated serum leptin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(9): 1882-90.

Relationship between serum leptin level and parathormone in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) patients

Sayrafiyan Sh (MD)¹, Momeni A (MD)*², Hoseyni S (PhD)³

¹Nephrology Dept., Isfahan Kidney research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, ²Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, ³Biostatistics and Epidemiology Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Received: 31/Aug/2010

Revised: 10/Jan/2011

Accepted: 1/March/2011

Background and aims: Leptin is produced by fat cells and is secreted into the blood stream. Serum leptin level is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients, compared to the healthy peoples. There are a few studies with controversial results about the relationship between serum leptin level and bone metabolism. The aim of this study was to evaluate the relation between serum leptin level and some bone metabolism factors.

Methods: In a descriptive-analytical study, 75 CAPD patients in Alzahra Hospital in Isfahan were enrolled from October 2007 to February 2008. Serum levels of leptin, albumin, KT/V, PTH, Ca, P, alkaline phosphates and demographic findings were measured in all patients. Data were using analyzed t-test and the coefficient of correlation.

Results: Mean serum leptin level was higher in women compared to men. There was a significant correlation between serum leptin level with body mass index (BMI) ($P < 0.001$). There was no significant correlation between serum leptin level and KT/V, duration of renal failure, serum Ca^{2+} , serum phosphorus and alkaline phosphates. There was a reverse correlation between serum leptin level and serum PTH.

Conclusion: Results of this study demonstrated that leptin may have a role in suppression of bone turn over.

Keywords: Bone metabolism, CAPD, Leptin, Parathormone.

Cite this article as: Sayrafiyan Sh, Momeni A, Hoseyni S. [Relationship between serum leptin level and parathormone in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) patients. J Sharekord Univ Med Sci. 2011 Aug, Sept; 13(3): 53-58.]Persian

***Corresponding author:**

Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Rahmatieh, Shahrekord, Iran. Tel: 0098-3813346692, E-mail: ali.momeny@yahoo.com