

سطح پلاسمایی لپتین و ارتباط آن با نیاز به اریتروپویتین جهت اصلاح کم‌خونی در بیماران همودیالیزی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۳/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۶/۰۳

چکیده

عارف رحیمی^۱، سیما مازیار^{۲*}
فرخ‌لقا احمدی^۳، سوگل شهریاری^۴
فاطمه فتاحی^{۵*}، سارا جم^۴
بنفشه مرادمند بدیع^۴، زهرا کروریان^{۵*}

۱- گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی
۲- گروه نفرولوژی، بیمارستان امیراعلم
۳- گروه نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی
۴- مرکز تحقیقات ایدز ایران
۵- مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: کم‌خونی عارضه شایعی در بیماران همودیالیزی است که با موربیدیتی و مورتالیتی بالایی همراه است. از آنجایی که علت اصلی کم‌خونی اورمیک کاهش تولید اریتروپویتین (EPO) می‌باشد، تجویز اریتروپویتین نوترکیب انسانی (rHuEPO) در اکثریت بیماران سبب تصحیح کم‌خونی می‌شود. عده‌ای از بیماران همودیالیزی، بدون نیاز به EPO هموگلوبولین قابل قبولی خواهند داشت، علل آن می‌تواند مدت همودیالیز، نمایه توده بدنی (BMI) و سطح پلاسمایی لپتین باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح پلاسمایی لپتین و میزان نیاز به EPO می‌باشد. **روش بررسی:** در یک مطالعه مقطعی، ۵۰ بیمار همودیالیزی واجد شرایط که هموگلوبولین بالاتر از ۱۱ mg/dl داشتند وارد مطالعه شدند. سطح پلاسمایی لپتین و آلبومین آنان در شروع همودیالیز اندازه‌گیری و BMI و میزان نیاز هفتگی آنان به rHuEPO محاسبه گردید. اطلاعات مربوط به سن، جنس، مدت زمان همودیالیز و علت نارسایی کلیه از پرونده آنان استخراج گردید. **یافته‌ها:** در بررسی ۵۰ بیمار همودیالیزی، ۲۷ مرد و ۲۳ زن، با میانگین سنی ۵۷ سال، ارتباطی بین نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO با جنس، BMI، علت نارسایی کلیه و سطح پلاسمایی آلبومین به‌دست نیامد. همین‌طور با سطح پلاسمایی لپتین ($p=0/254$)، ولی ارتباط معنی‌داری بین نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO با مدت زمان همودیالیز ($p<0/0001$) و با سن ($p=0/019$) برقرار گردید. **نتیجه‌گیری:** بر اساس این مطالعه، سطح پلاسمایی لپتین ارتباط مستقیمی با میزان نیاز فرد به دریافت rHuEPO ندارد و لپتین نمی‌تواند عامل مؤثری در اریتروپوئیس بیماران باشد. البته سن بالاتر و مدت زمان کوتاه‌تر همودیالیز با کاهش نیاز فرد به دریافت rHuEPO همراه بوده است.

کلمات کلیدی: همودیالیز، لپتین، اریتروپویتین، آنمی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان سعیدی شمالی، بیمارستان امیراعلم، بخش نفرولوژی، کدپستی ۱۱۴۵۷
تلفن: ۹-۶۶۷۰۶۱۰۶
email: s.maziar853@gmail.com

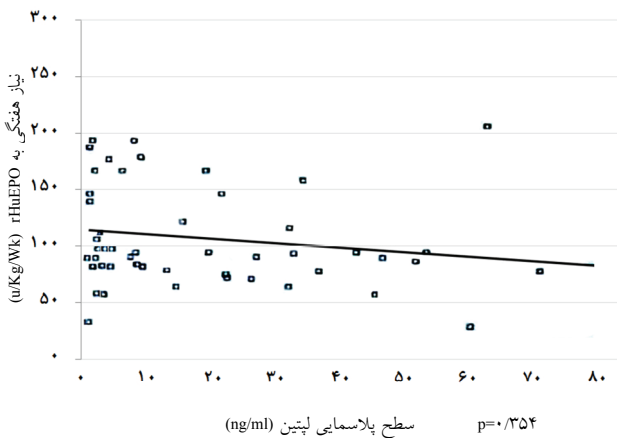
مقدمه

درمان با همودیالیز و سطح پلاسمایی بالاتر لپتین^{۱،۲،۳} از آنجایی که درمان کم‌خونی بیماران اورمیک با استفاده از rHuEPO درمان پرهزینه‌ای است شناخت سایر فاکتورهایی که بتوانند سیستم خون‌سازی را تحت تاثیر قرار داده و یا اثر اریتروپویتین را تشدید نمایند منجر به ایجاد راهکارهای جدیدتری در درمان کم‌خونی اورمیک خواهد شد و شاید بتوان با صرف هزینه‌ای کمتر درمان مناسبی به بیماران ارائه داد.

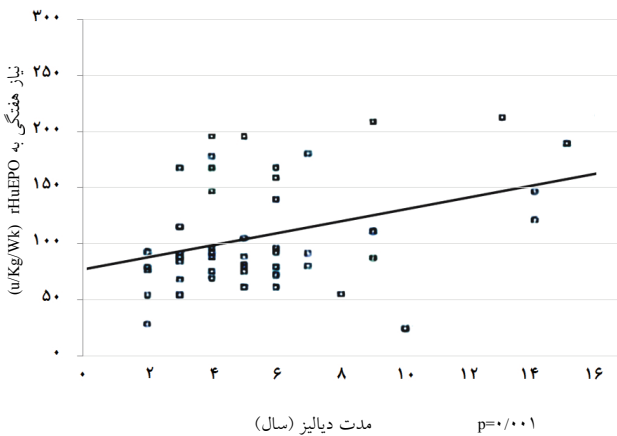
روش بررسی

در یک مطالعه مقطعی کلیه بیماران همودیالیزی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های امام خمینی و امیراعلم در پائیز ۱۳۸۴ که هفته‌ای سه جلسه دیالیز می‌شدند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، تحت بررسی قرار گرفتند. معیار ورود بیماران هموگلوبین ۱۱ mg/dl یا

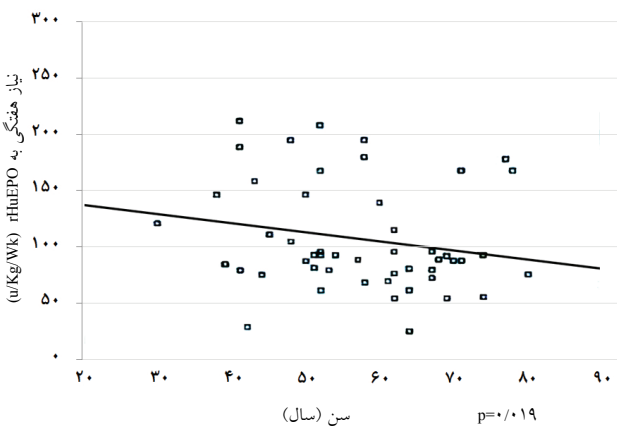
کم‌خونی (Anemia) یافته شایعی در بیماران همودیالیزی است و عوارض عمده‌ای مانند درگیری قلبی-عروقی، بی‌اشتهایی، اختلال خواب، کاهش مقاومت در برابر عفونت و اختلال رشد را به‌دنبال دارد. در صورت عدم درمان کم‌خونی میزان مرگ و میر ناشی از آن به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. عامل اصلی کم‌خونی در این گروه از بیماران کاهش تولید اریتروپویتین می‌باشد. بنابراین درمان آن مصرف اریتروپویتین نوترکیب انسانی (rHuEPO) است.^۱ در مطالعاتی دیده شده که عده‌ای از بیماران همودیالیزی قادرند بدون استفاده از rHuEPO هموگلوبین خود را در سطح قابل‌قبولی نگهدارند. فاکتورهای موثر احتمالی در کاهش نیاز بیماران به اریتروپویتین عبارت است از: اندکس توده بدنی (BMI) بالاتر، سطح پلاسمایی بالاتر آلبومین، زمان طولانی‌تر



نمودار-۱: ارتباط بین نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO با سطح پلاسمایی لپتین



نمودار-۲: ارتباط بین نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO با مدت زمان همودیالیز



نمودار-۳: ارتباط بین نیاز هفتگی بیماران به اریثروپوئین نوترکیب انسانی با سن

بالتر بود و معیارهای خروج عبارت بودند از: ابتلا به کلیه پلی کیستیک، ابتلا به فقر آهن، (فریتین سرم کمتر از ۱۰۰ng/dl و یا درصد اشباع ترانسفرین کمتر از ۲۰٪) و ابتلا به عفونت و یا التهاب مزمن مثل سل، هیپاتیت B و C. مشخصات بیماران از قبیل سن، جنس، مدت همودیالیز، علت نارسایی کلیه و میزان نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO از پرونده آنان استخراج و نمونه خون در شروع دیالیز جهت انجام آزمایشات آلبومین و لپتین گرفته شد. BMI بیماران بر اساس قد و وزن خشک بیماران محاسبه گردید. سطح پلاسمایی لپتین به روش کیت Diagnostic Biochem Canada Direct ELISA اندازه گیری شد. مشخصات کیت استفاده شده عبارت بود از حساسیت ۰/۵ng/ml با محدوده ۰/۵-۵۰۰ng/ml، با اختصاصی بودن تقریبی ۱/۱۰۰، Inter-assay CV برابر ۷/۴٪ و Intra-assay CV برابر ۸/۷٪. پس از کامل نمودن فرم اطلاعات برای هر بیمار، داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ آنالیز گردید. در این آنالیز از آزمون آماری χ^2 جهت بیان اختلاف در متغیرهای کیفی و برای تعیین اختلاف متغیرهای کمی بین دو گروه از تست T و بین بیش از دو گروه از تست ANOVA استفاده شد. همچنین Correlation بین متغیرهای کمی محاسبه گردید. در تمامی موارد $p < 0/05$ به عنوان ارزش آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار همودیالیزی، ۲۷ مرد (۵۴٪) و ۲۳ زن (۴۶٪) که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات زمینه‌ای و نتایج آزمایشات در جدول ۱ آورده شده است.

جدول-۱: مشخصات زمینه‌ای و آزمایشات بیماران مورد مطالعه

طیف	حداکثر	حداقل	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۸۰	۳۰	۵۷	۱۱
BMI (kg/m ²)	۳۱/۵	۱۷/۶	۲۲/۹	۲/۷
طول مدت زمان همودیالیز (سال)	۱۵	۲	۵	۳
سطح پلاسمایی لپتین (ng/ml)	۷۱	۰/۶	۱۸/۳	۱۹/۳
سطح پلاسمایی آلبومین (g/dl)	۶/۲	۳	۴/۴	۰/۴۹
نیاز هفتگی بیماران به اریثروپوئین (U/kg/wk)	۲۱۰/۵	۲۶/۶	۱۰۷/۴	۴۶/۷

است. در بررسی ما ارتباطی بین BMI و نیاز هفتگی به rHuEPO پیدا نشد ولی ارتباط بین نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO و سال‌های همودیالیز معنی‌دار و مثبت بود به طوری که بیشتر شدن سال‌های دیالیز همراه با افزایش نیاز به rHuEPO بوده است. شاید بتوان این مسئله را با عوارض ناشی از همودیالیز توجیه کرد. به‌عنوان مثال بیمارانی که در طول زمان به مشکلاتی از قبیل هایپریپاراتیروئیدیسم ثانویه و یا سوء تغذیه دچار شوند، علیرغم افزایش تعداد کیست‌ها، نیاز بیشتری به rHuEPO خواهند داشت. از آنجایی که سطح پلاسمایی لپتین در افراد با BMI بالا نسبت به افراد با BMI پایین بیشتر است،^{۴۰} شاید بتوان گفت کاهش نیاز به rHuEPO در افراد با BMI بالاتر به‌علت سطح پلاسمایی بالاتر لپتین باشد. لپتین پروتئینی است ۱۶ کیلو دالتونی که از ادیپوسیت‌ها ترشح می‌شود و میزان آن در بیماران همودیالیزی افزایش می‌یابد. بیان ژن لپتین در سلول‌های چربی مغز استخوان مشاهده شده است. لپتین در هماتوپوئز که به‌نظر می‌رسد در سطح hematopoietic stem/progenitor cell باشد نقش دارد و احتمالاً بر روی خون‌سازی خصوصاً در موارد کم‌خونی هم موثر است.^{۴۱} Mikhail نشان داد که لپتین نقش موثری بر پیشرفت خون‌سازی دارد و همراه با اریتروپویتین سبب اریتروپوئز می‌شود.^{۱۱} بر اساس نتایج ما ارتباطی بین سطح پلاسمایی لپتین و نیاز هفتگی به rHuEPO برقرار نشد. در مطالعه Malyszko بر روی ۵۱ بیمار همودیالیزی و ۲۲ بیمار دیالیز صفاقی ارتباطی بین میزان نیاز به rHuEPO و سطح پلاسمایی لپتین به‌دست نیامد^{۱۱} ولی Stenvinkel در مطالعه‌ای بر روی ۵۸ بیمار مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه ارتباط منفی بین این دو پیدا کرد یعنی سطح پلاسمایی بالاتر لپتین و نیاز کمتر به rHuEPO.^{۱۱} Stamatiadis هم ارتباط منفی ضعیفی بین سطح سرمی لپتین و نسبت اریتروپویتین به هماتوکریت پیدا کرد که البته از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/14$)^{۱۳} ولی ارتباط منفی قوی بین سطح سرمی قطعه‌ای از لپتین یعنی ۲۲-۵۶ Leptin و نسبت EPO به هماتوکریت پیدا کردند ($p<0/01$) که بیانگر اثر متفاوت این قسمت از لپتین می‌باشد. Kokot هم گزارش کرد که در بیماران همودیالیزی سطح پلاسمایی لپتین به‌دنبال درمان با rHuEPO کاهش می‌یابد و ارتباط مثبت بین BMI و سطح سرمی لپتین از بین می‌رود.^{۱۴} با توجه به نتایج متفاوت مطالعات پیشنهاد می‌شود، بررسی‌های آتی با تکیه بیشتر بر سطح سرمی لپتین و قطعات حاصل از متابولیسم آن باشد.

جدول ۲: ارتباط بین نیاز هفتگی بیماران به rHuEPO با متغیرهای مورد مطالعه

Correlation	r	p
سن (سال)	• -۰/۳۳۲	<۰/۰۱۹
BMI (kg/m ²)	• -۰/۱۸۴	۰/۲۰۱
سطح پلاسمایی آلبومین (g/dl)	-۰/۰۳۲ ⁺	۰/۸۲۷
سطح پلاسمایی لپتین (ng/ml)	-۰/۱۶۶ ⁺	۰/۲۵۴
طول مدت زمان همودیالیز (سال)	• +۰/۴۸۲	<۰/۰۰۱

بین سن و زمان همودیالیز با نیاز هفتگی اریتروپویتین به‌ترتیب ارتباط معنی‌دار معکوس و مستقیم وجود دارد ($p<0/05$).
 * Pearson correlation + Spearman's correlation

علت نارسایی کلیه بیماران در ۱۹ مورد (۳۸٪) هایپرتانسیون، ۱۴ مورد (۲۸٪) دیابت، دو مورد تنگی شریان کلیه، دو مورد گلودولونفریت و یک مورد گلودولونفریت همراه با فشار خون و در ۱۲ مورد نامعلوم بود. نتایج به‌دست آمده ارتباطی را بین میزان نیاز هفتگی بیماران به اریتروپویتین با جنس، علت نارسایی کلیه، BMI و سطح پلاسمایی آلبومین نشان نداد. همچنین این ارتباط با سطح پلاسمایی لپتین هم معنی‌دار نشد (نمودار ۱). ولی ارتباط معنی‌داری بین نیاز هفتگی بیماران به اریتروپویتین با مدت زمان همودیالیز ($p<0/001$) (نمودار ۲) و با سن ($p=0/019$) (نمودار ۳) برقرار گردید (جدول ۲).

بحث

کم‌خونی در بیماران همودیالیزی به‌علت کاهش تولید اریتروپویتین عارضه شایعی است که با تجویز rHuEPO قابل درمان است. در تعدادی از بیماران همودیالیزی علیرغم تولید کم اریتروپویتین، هموگلوبین در سطح قابل قبولی قرار می‌گیرد و بیمار نیازی به دریافت اریتروپویتین ندارد. در مطالعه مقطعی بر روی ۱۵۸ بیمار همودیالیزی ۱۶٪ بیماران و در مطالعه دیگری ۲/۳٪ بیماران نیازی به rHuEPO نداشتند.^{۲۳} فاکتورهای متعددی به‌عنوان عامل موثر در کاهش نیاز بیماران همودیالیزی به rHuEPO گزارش شده است. در مطالعه Takeda، BMI بالاتر و سال‌های طولانی‌تر انجام همودیالیز فاکتورهای مستقلی در عدم نیاز به تجویز rHuEPO بود.^۲ کیست‌های اکتسابی که با گذشت زمان تعدادشان افزایش می‌یابد و اریتروپویتین بیشتری تولید می‌کنند، می‌تواند عاملی برای کاهش نیاز بیماران به rHuEPO باشد. اگر چه در مورد ارتباط بین تشکیل کیست و هماتوکریت بالاتر هنوز اختلاف نظر وجود دارد. در مطالعه Takeda هم سطح سرمی اریتروپویتین در بیمارانی که به rHuEPO نیاز نداشتند بالاتر از سطح سرمی بیمارانی که rHuEPO دریافت می‌کردند نبوده

References

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.
2. Takeda A, Toda T, Shinohara S, Mogi Y, Natsui N. Factors Contributing to higher hematocrit levels in hemodialysis patients not receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 104-9.
3. Kuo CC, Lee CT, Chuang CH, SU Y, Chen JB. Recombinant human erythropoietin independence in chronic hemodialysis patients: Clinical features, iron homeostasis and erythropoiesis. *Clin Nephrol* 2005; 63: 92-7.
4. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg L, Kurnik BRC, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-5.
5. Coen G, Ballanti P, Fischer MS, Balducci A, Calabria S, Colamarco L, et al. Serum leptin in dialysis renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1036-42.
6. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santigo JV, Hmiel P, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-50.
7. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
8. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170-80.
9. Cioff JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D. Novel B219/OB receptor isoforms: Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585-9.
10. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Smith-Gbur J, Zupancic TJ. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; 89: 1507-12.
11. Malyszko J, Zbroch E, Wolczynski S, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Leptin and serum erythropoietin in hemodialyzed and peritoneally dialyzed uremic patients during, rHuEPO therapy. *Am J Nephrol* 2000; 20: 180-6.
12. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1103-12.
13. Stamatiadis DN, Chan JL, Cogswell R, Stefanopoulou HC, Bullen J, Katsilambros N. Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 434-41.
14. Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J, Adomczak M, Spiechowicz U. Influence of long-term recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy on plasma leptin and neuropeptide Y concentration in haemodialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1200-5.

Blood leptin levels and erythropoietin requirement in Iranian hemodialysis patients

Received: May 21, 2008 Accepted: August 24, 2008

Abstract

Rahimi A.¹
Maziar S.^{2*}
Ahmadi F.³
Shahriari S.⁴
Fattahi F.^{4,5}
Jam S.⁴
Moradmand Badie B.⁴
Kourorian Z.^{4,5}

1- Department of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital

2- Department of Nephrology, Amir-Alam Hospital

3- Department of Nephrology, Imam Khomeini Hospital

4- Iranian Research Center for HIV/AIDS (IRCHA)

5- Research Center for Immunology, Allergy & Asthma

Tehran University of Medical Sciences

Background: Anemia is a common complication accompanied by high morbidity and mortality in hemodialysis patients. Considering the fact that the reduction of erythropoietin (EPO) synthesis is the main cause of uremic anemia, receiving recombinant human erythropoietin (rHuEPO) can improve the condition in these patients. Some of these hemodialysis patients, however, have acceptable hemoglobin levels without any need to EPO. Higher BMI, higher albumin and leptin plasma levels and longer durations of hemodialysis are possible factors contributing to the reduced need for rHuEPO in these patients. The present study is designed to assess the relationship between the plasma levels of leptin and the reduced EPO need.

Methods: Fifty eligible hemodialysis patients with hemoglobin levels higher than 11 mg/dl were enrolled in the cross-sectional study. The information on age, sex, hemodialysis duration and the cause of renal dysfunction were extracted from the files. The baseline plasma levels of Leptin and albumin were measured. The patients BMI and the weekly need for rHuEPO were also calculated.

Results: There was no correlation between the weekly need for rHuEPO and sex, BMI, the cause of renal dysfunction and the plasma levels of albumin and leptin; it, however, was related with age and the duration of dialysis. While age negatively influences the weekly need, the duration of dialysis has a positive effect on the need.

Conclusion: The plasma levels of leptin are not directly correlated with the required amounts of rHuEPO, indicating that leptin is not an effective factor in erythropoiesis. Conversely, older age and shorter hemodialysis durations are accompanied by reduced need for rHuEPO.

Keywords: Hemodialysis, leptin, erythropoietin, anemia.

* Corresponding author: Dept. of Nephrology, Amir Alam Hospital, Saadi Shomali St., Tehran, IRAN
Tel: +98-21-66706106-9
email: s.maziar853@gmail.com