

Metabolik Stresli Hastalarda Standart Polimerik Ürün ve Yağ İçeriği Yüksek Ürünle Yapılan Enteral Beslenmenin Leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeylerine Etkileri

Effects of Enteral Feeding with Standard Polymeric Products and Products with High Lipid Content on Leptin, IGF-1 and IGFBP-3 Levels in Patients with Metabolic Stress

Ahmet Var* İsmet Topçu** Ece Onur* Melek Sakarya*
Yeşim Güvenç* Serdar Seven* Bekir Sami Uyanık*

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

*Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, **Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Metabolik stresli hastalarda protein enerji malnutrisyonu ve inflamasyon, morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Adipojenik ve somatotropik etkilerinden dolayı insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) leptin ile etkileşim gösterirler. Yapılan birçok çalışmada uzun dönem total parenteral beslenmede (TPN) leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin bazal değerlere göre arttığı bildirilmiştir. Leptinin kısa dönem beslenmede düzenlenişini göstermek zordur. Bu çalışmada, metabolik stresli hastalarda içeriği farklı iki beslenme çözeltisinin kısa dönemde leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Enteral beslenme ihtiyacı olan 19 metabolik stresli hasta iki gruba ayrıldı. Grup 1: (n=9) standart polimerik ürün (%53.2 karbonhidrat, %30.1 lipid ve %16.7 protein), Grup 2: (n=10) ise lipid oranı yüksek polimerik ürün (%28 karbonhidrat, %55.2 lipid ve %16.7 protein) ile beslendi. Hastalardan beslenme öncesi (bazal) ve beslenme başladıktan 48 saat sonra olmak üzere iki defa kan örnekleri alındı. Serum leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 1'de leptin düzeylerinde artış, Grup 2'de ise düşme gözlemlendi. Grup 2'de IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde de azalma olmasına karşın, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Karbonhidrat içeriği yüksek ürünle beslenen grupta 48. saat trigliserid düzeylerinde anlamlı bir artma ($p<0.05$), HDL-kolesterol düzeylerinde ise azalma saptandı ($p<0.05$). Bu farklılık grup 2'de bulunamadı. Grup 1'de HDL-kolesterolde olduğu gibi apolipoprotein-A1 (Apo A1) düzeylerinde de azalma izlendi.

Tartışma: Karbonhidrat ağırlıklı enteral beslenmenin kısa dönemde leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini daha stabil tuttuğunu, bunun, karbonhidratların enerji açığını daha hızlı kapaması ve insülinin sekresyonunu uyarması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin lipid içeriği yüksek

polimerik ürünle yapılan beslenmede düşme eğiliminde olması, enerji açığının kısa dönemde azalmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Metabolik stres, TPN, leptin, IGF-1, IGFBP-3

ABSTRACT

Objectives: Protein energy malnutrition and inflammation are among the causes of morbidity in patients with metabolic stress. Because of the adipogenic and somatotrophic effects of insulin, insulin like growth factor-1(IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) interacts with leptin. Regarding the studies, the levels of leptin, IGF-1 and IGFBP-3 have shown increases compared to the basal levels in long term parenteral nutrition (TPN). It is challenging to show the regulation of leptin in short term nutrition. The effects of two different nutrition solutions on levels of leptin, IGF-1 and IGFBP-3 in patients with metabolic stress are aimed to be evaluated in this study.

Materials and Methods: Nineteen patients in need of enteral nutrition were divided into two groups. Patients in group 1 and group 2 were fed as follows, group 1: (n=9) standard polymeric product (53.2% carbohydrates, 30.1% lipid and 16.7% protein) and group 2: (n=10) polymeric product with high lipid ratio (28% carbohydrates, 55.2% lipid and 16.7% protein). Blood samples were collected twice; one before nutrition (basal) and the other one 48 hours after the start of nutrition. The levels of leptin, IGF-1 and IGFBP-3 were determined by ELISA.

Results: The leptin levels increased in the first group, and decreased in the second group, however the changes were not statistically significant. There was a statistically significant increase in the tryglicerid levels and a decrease in the HDL- cholesterol levels of the group fed by a high carbohydrate diet at the 48th hour ($p<0.05$). This difference could not be detected in the 2nd group. There was a decrease of apolipoprotein-A1 (Apo A1) levels in the 1st group similar to HDL- cholesterol levels. Leptin, IGF-1 and IGFBP-3 levels were stabile short term after the high carbohydrate diet.

Conclusion: We thought that our results may be explained by the stimulation of insulin secretion secondary to rapid compensation of the energy lack by carbohydrates. The tendency of decrease in leptin, IGF-1 and IGFBP-3 levels with the diet with polimeric products, indicates that the energy lack is not decreased during short term feeding.

Key Words: Metabolic stress, TPN, leptin, IGF-1, IGFBP-3

GİRİŞ

Protein-enerji malnutrisyonu (PEM), metabolik stresli hastalarda temel morbidite nedenlerinden biridir. Bu hastalarda beslenme desteğine rağmen PEM prevalansı hala yüksektir. Leptin, yağ dokusundan sekrete edilen, yağ dokusu ile doyma merkezi arasında bir feedback sinyal aracılığı ile enerji harcanmasını artırıp, gıda alımını azaltarak vücut ağırlığını düzenleyen bir hormondur. Adipojenik ve somatotropik etkilerinden dolayı insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), leptin ile etkileşim gösterirler (1). Leptin düzeyleri vücut yağı ve vücut kütle indeksi ile ilişkilidir (2).

IGF-1 insüline yapısal olarak benzeyen, güçlü mitojenik ve anabolik bir peptiddir. Büyüme hormonu ve diğer bazı düzenleyici faktör-

lerin kontrolü altında birçok dokuda sentezlenen IGF-1'in, hücre büyümesinin kontrolünde parakrin, otokrin ve endokrin etkileri vardır. Dolaşımında ana kaynağı karaciğer olmakla birlikte birçok organda sentezlenen IGF-1, aminoasid transportunu, protein sentezini ve vücut gelişimini uyarır. Beslenme durumu, dolaşımdaki ve dokudaki IGF-1'in düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Diyetteki enerji ve protein içeriği de plazma IGF-1 düzeylerini etkiler. Kısa dönem açlık ve malnutrisyon gibi enerjinin kısıtlandığı durumlarda IGF-1 düzeyleri azalır (3). IGF-1 düzeylerindeki bu azalma, albumin ve diğer visseral proteinlere kıyasla daha erken ve belirgin olur (4). IGF-1, besin alımına olan duyarlılığı, kısa yarı ömrü ve plazmadaki stabilitesi nedeni ile beslenme durumunun bir belirtecidir ve malnutrisyonun izlenmesinde,

nutrisyonel girişimlerde kısa dönem değişikliklerin takibinde kullanılır (3). IGF-1, serum ve diğer biyolojik sıvılarda taşıyıcı proteinleri ile kompleks halde bulunur. Bu taşıyıcı proteinlerden düzeyi en fazla olan IGFBP-3'tür.

Leptinin enerji alımında uzun etkili değişimlerle düzenlendiği bilinmekle beraber, metabolik stresli hastalarda kısa dönemdeki düzenlenişi çok iyi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; lipid ve karbonhidrat oranları farklı enteral beslenme ürünlerinin leptin, IGF-1, IGFBP-3 ve lipid profili üzerine olan etkilerini incelemek, ayrıca kısa dönem olarak (48 saat) verilen enteral beslenme ürünlerinin leptin, IGF-1, IGFBP-3 ve lipid profili üzerine olan etkilerinin bazale göre değişimlerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, randomize, çift kör klinik çalışmaya, Celal Bayar Üniversite Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören, günlük enerji gereksiniminin tümü enteral yol ile verilebilen, metabolik stresli 19 hasta dahil edildi. Metabolik stres için, klinik bulguların yanı sıra, 24 saatlik UUN (uriner ure nitrojeni) 14 g/gün üzerinde olması kriter alındı. Malnütrisyonu olan, renal, kardiyak veya hepatik yetmezliği olanlar ile diabetik hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı;

1. Gruptaki hastalara (n=9); %53.2 karbonhidrat, %30.1 lipid ve %16.7 protein içeren standart polimerik ürün (Ensure®, Abbott, Zwolle, Holland);

2. Gruptaki hastalara (n=10) ise; %28 karbonhidrat, %55.2 lipid ve %16.7 protein içeren lipid oranı yüksek polimerik ürün (Pulmocare®, Abbott, Zwolle, Holland) verildi.

Olguların günlük total enerji gereksinimleri Schofield denklemi aracılığıyla hesaplandı ve nazogastrik yoldan bir pompa (Flexiflo® Companion, Pump Set, Abbott laboratory, Illionis, USA) aracılığı ile sürekli infüzyon şeklinde verildi. Baza I Leptin, IGF-1 ve IGFBP-3

düzeylerinin tayini için 6 saat süre ile enteral beslenme durdurularak, bu sürenin sonunda bazal kan örnekleri alındı. Açlığa yakın bir serum elde ederek olası interferansları azaltmak üzere, hastaların klinik durumu da göz önünde bulundurularak bu süre 6 saat olarak belirlendi. Daha sonra belirlenen infüzyon hızında enteral yol ile beslenmeye devam edilerek, 48. saatte aynı ölçümler tekrarlandı.

Serum leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (sırası ile, Biosource-Belçika, DSL-USA, DSL-USA). Kitlerin analitik duyarlılıkları sırası ile < 3.5 pg/ml, 0.01 ng/ml ve 0.04 ng/ml olarak bildirilmiştir.

Serum trigliserid (TG), total kolesterol (TK) ve HDL-K düzeyleri Integra 800 otoanalizöründe ticari kitler (Roche Diagnostic Systems, Germany) kullanılarak tayin edildi. Serum LDL-K düzeyleri Friedwall formülüne göre hesaplandı ($LDL = TK - (HDL + (TG/5))$).

Leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 ve lipid profil düzeyleri, ortalama değer \pm SD olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar için nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi uygulandı. Bu işlemler SPSS 10.0 istatistiksel program ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Lipid ve karbonhidrat içerikleri farklı enteral solüsyon verilen metabolik stresli hastalara ait plazma leptin, IGF-1, IGFBP-3 ve lipid profilleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Kısa dönem enteral besleme ile, metabolik stresli standart polimerik ürün alan grup 1 hastaların leptin düzeylerinde yükselme, grup 2 de ise azalma izlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lipid içeriği yüksek polimerik ürün alan Grup 2 hastaların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde azalma eğilimi vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Karbonhidrat içeriği yüksek standart polimerik ürün ile beslenen grupta 48.h trigliserid düzeylerinde anlamlı bir artma ($p < 0.05$),

Tablo 1. Karbonhidrat içeriği yüksek (Grup 1) ve lipid içeriği yüksek (Grup 2) solüsyonlar ile enteral beslenen metabolik stresli hastalara ait bazal ve 48.h leptin, IGF-1, IGFBP-3 ve lipid profil düzeyleri (ortalama \pm SD).

	Grup 1 (n=9)		Grup 2 (n=10)	
	Bazal	48.h	Bazal	48.h
Leptin (pg/ml)	19841 \pm 4254	23235 \pm 5645	18741 \pm 4782	16337 \pm 3387
IGF-1 (ng/ml)	142 \pm 15	146 \pm 14	86.3 \pm 9.8	75.8 \pm 9.1
IGFBP-3 (ng/ml)	2876 \pm 431	2866 \pm 410	1412 \pm 132	1370 \pm 96
Trigliserid (mg/dl)	115 \pm 23	187 \pm 47*	127 \pm 15	159 \pm 12
TC (mg/dl)	129 \pm 20	126 \pm 18	111 \pm 8.2	117 \pm 10
LDL-C (mg/dl)	83.3 \pm 16.7	78.1 \pm 14.7	64.3 \pm 6.2	68.5 \pm 8.1
HDL-C (mg/dl)	23.7 \pm 3.2	16.0 \pm 3.3*	20.5 \pm 4.0	18.2 \pm 3.0
Apo-A1 (mg/dl)	0.74 \pm 0.08	0.59 \pm 0.08*	0.62 \pm 0.09	0.64 \pm 0.08
Apo-B (mg/dl)	0.72 \pm 0.11	0.77 \pm 0.11	0.71 \pm 0.043	0.76 \pm 0.067

* p<0.05 bazal değere göre

HDL-kolesterol ve Apo A1 düzeylerinde ise azalma saptandı (p<0.05). Bu farklılık grup 2'de bulunamadı.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda, cerrahi işlem uygulanan hastalarda postoperatif TPN uygulamasının, uzun dönemde plazma leptin düzeylerinde bazal düzeye göre anlamlı yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (5,6,7). Travma hastalarında ise leptin seviyeleri düşük olup (8), TPN uygulaması leptin düzeylerini normale getirmektedir. Bu durum, perioperatif ve travma sonrası açlık ve strese bağlı olabilir. Burada olası mekanizma artan stres hormonları ve insülin işlev bozukluğu ile enerji alımındaki yetmezlik olup, sonuçta leptin düzeyleri düşmektedir. Postoperatif dönemde ise enerji desteği ile özellikle anti-insülinlerjik hormonların düzeylerindeki azalma, insülin düzeyindeki artış, leptin düzeylerinde yükselmeye neden olabilir.

LeGall ve ark. (9), 3 saat TPN uygulamasının leptin düzeylerini ılımlı, 22 saat uygulamanın ise 1.8 \pm 0.5 kat kadar arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Hernandez ve ark. (7) farklı 2 gruba 5 gün süre ile postoperatif TPN ve hipokalorik parenteral beslenme (HPN) uyguladıklarında leptin düzeylerinde TPN verilen grupta bazale göre artış, HPN verilen grupta

ise azalma eğilimi bulmuşlardır. Yamasaki ve ark. (2) da konjuge linoleik asitle beslenen ratlarda leptin düzeylerinde azalma eğilimi olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise grup 1 ve grup 2'de bazale göre 2. gün leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat karbonhidrat içeriği yüksek olan enteral beslenmede leptin düzeylerinde artma, lipid içeriği yüksek beslenme rejiminde ise azalma eğilimi saptandı. Bunun nedeni karbonhidrat içeriği yüksek enteral solüsyonun, lipid içeriği yüksek enteral forma göre insülini daha fazla stimule etmesi olabilir. Hastaların solüsyonu tolere etme yetenekleri, hastalığın derecesi, artan serbest radikal ve toksinlerin hücresel bütünlüğü bozması, aminoasitlerin ve yağ asitlerinin intestinal malabsorpsiyonu gibi etkenler, kısa dönemde enerji açığının karşılanmasındaki zorluğun birer nedeni olabilirler. Kısa dönemde karbonhidratların hızla emilerek hücre içerisine girmesi ve organizmaya enerji sağlaması bir avantaj olarak düşünülebilir. Muhtemelen burada artan insülin düzeyleri leptin salınımını arttırıcı etki gösterebilir. Fakat kritik dönemde organizmanın enerji açığını arttırmamak için leptin salınımı kontrol altında tutulmalıdır. Uzun dönem (1 haftadan fazla) verilen enteral/parenteral beslenme rejimlerinde leptin düzeylerinde görülen artışın nedeni,

enerji açığının karşılanması, katabolizmanın az olması ve organizmanın leptini uyararak anabolik ve somatotropik etkilerinden hücre düzeyde yararlanmak olabilir. Cinsiyet, diyet, vücut kütlesi ve sitokinler de leptin salınımının düzenlenmesinde önemli rol oynayabilir.

IGF-1 ve IGFBP-3'ün vücut kitle indexi, vücut yağ dokusu ve vücut kas kütlesi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Uzun dönem enteral veya parenteral beslenme alan hastalarda IGF düzeylerinin, bazale göre arttığını (10) veya değişmediğini (11) iddia eden çalışmalar vardır. Bizler bu çalışmada serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde her iki grupta da anlamlı bir değişiklik bulmadık. Fakat lipid içeriği yüksek enteral beslenmenin leptin düzeylerinde olduğu gibi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini de azalttığını saptadık. Enteral verilen yüksek lipid içeriğinin hücresel oksidasyonu metabolik stresli hastalarda tam gerçekleşmeyebilir. Artan serbest radikallerin hücre membranlarına olan afinitesi iyi bilinmektedir. Yağ asidi oksidasyonunun gerçekleştiği mitokondrial membranın ve mitokondrinin serbest radikal hasarına uğraması da kaçınılmazdır. Lipid içerikli beslenme, nutrisyonel durumu karbonhidratlara göre olasılıkla daha geç dönemde düzelttiğinden, leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde geç dönemde artışlara yol açabilir. IGF-1 ile IGFBP-3'ün leptin üzerine etkileri bilinmektedir. Bunda IGF-1'in insülin sensitivitesini artırıcı etkisi rol oynayabilir (12). Bu konunun aydınlığa kavuşması için daha geniş örnekli ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu şüphesizdir.

Enteral beslenmenin kısa dönemde total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde etkisinin olmaması beklenen bulgudur. Her iki grupta da bazal ölçümlerde HDL-kolesterol ve ilişkili olarak Apo-A1 düzeylerinin referans değerlerinin çok altında olduğu dikkati çekmektedir. Bu değişim, metabolik stresin süresine ve şiddetine bağlı olarak gelişmiş olabilir. Özellikle karbonhidrat içeriği yüksek grupta, HDL-kolesterol ve apolipoproteini olan Apo-A1 düzeylerinde görülen

azalma dikkat çekicidir. Buna karşın lipitten zengin beslenen grupta HDL-kolesterolün anlamlı düzeyde azalmamış olmasının nedeni, doku tamiri için gereken lipid desteğinin endojen olarak değil, dışarıdan verilen enteral beslenme formülündeki yüksek lipid içeriği ile sağlanmış olmasından dolayı olabilir. Trigliserid düzeylerindeki artışı tek başına enteral beslenmeye bağlamak doğru olmayacaktır. Metabolik stresli hastaların kullanabileceği en önemli enerji kaynaklarından biri de yağ asitleridir. Fakat metabolik strese artan serbest radikallerin mitokondrial membran üzerine olan hasarı, serbest yağ asitlerinin metabolizmasını engelleyerek enerjiye dönüşümünü güçleştirebilir ve metabolize olamayan yağ asitleri, trigliserid düzeylerinde görülen artışı açıklayabilir.

Sonuç olarak, metabolik stresli hastalarda karbonhidrat ağırlıklı enteral beslenmenin, kısa dönemde leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini daha stabil tuttuğunu ve leptin düzeylerinde artışa neden olduğunu, bu durumun ise, karbonhidratların enerji açığını lipidlere göre daha hızlı kapatması ve insülin sekresyonunu stimüle etmesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Mekanizmanın tam olarak anlaşılabilmesi için bu konuda daha fazla sayıda hasta grubunun izlendiği ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Park MJ, Namgung R, Kim JN, Kim DH. Serum leptin, IGF-I and insulin levels in preterm infants receiving parenteral nutrition during the first week of life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 4: 429-35.
2. Yamasaki M, Ikeda A, Oji M, Tanaka Y, Hirao A, Kasai K, Iwata T, Tachibana H, Yamada K. Modulation of body fat and serum leptin levels by dietary conjugated linoleic acid in Sprague-Dawley rats fed various fat-level diets. *Nutrition* 2003; 19: 30-5.
3. Caregato L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di Pascoli L, Nardi M, Favaro S, Gatta A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clinical Nutrition* 2001; 20: 251-7.
4. Untermann TG, Vazquez RM, Slas AJ, Martyn PA, Phillips LS. *Nutrition and somatomedin*. XIII. Use-

- fulness of somatomedin-C in nutritional assessment. *Am J Med* 1985; 78: 228-234.
5. Elimam A, Tjader I, Norgren S, Wernerman J, Essen P, Ljungqvist O, Marcus C. Total parenteral nutrition after surgery rapidly increases serum leptin levels. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 123-8.
 6. Elimam A, Marcus C. Meal timing, fasting and glucocorticoids interplay in serum leptin concentrations and diurnal profile. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 181-8.
 7. Hernandez C, Simo R, Chacon P, Sabin P, Baena JA, Castellanos JM, Planas M. Influences of surgical stress and parenteral nutrition on serum leptin concentration. *Clin Nutr* 2000; 19: 61-4.
 8. Jeevanandam M, Begay CK, Petersen SR. Plasma leptin levels in trauma patients: effect of adjuvant recombinant human growth hormone in intravenously fed multiple trauma patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 340-6.
 9. LeGall-Salmon E, Stevens WD, Levy JR. Total parenteral nutrition increases serum leptin concentration in hospitalized, undernourished patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 38-42.
 10. Aribat T, Nedelec B, Jobin N, Garrel DR. Decreased serum insulin-like growth factor-1 in burn patients: relationship with serum insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis and the influence of lipid composition in nutritional support. *Crit Care Med* 2000; 28: 2366-72.
 11. Zentek J, Stephan I, Kramer S, Gorig C, Blum JW, Mischke R, Nolte I. Response of dogs to short-term infusions of carbohydrate or lipid based parenteral nutrition. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50: 313-21.
 12. Ney DM. Effects of insulin-like growth factor-I and growth hormone in models of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 184-9.

Yazışma adresi:

Dr. Ece Onur
Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya ve Klinik
Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa
Tel : 0.236 239 36 91
GSM: 0.533 282 64 99
E-posta: ece.onur@bayar.edu.tr
