

Kronik Renal Yetmezliğinde Görülen Lipid Metabolizması Anormallikleri

Dr. Fatma KARAKULLUKÇU(1), Dr. Hayri POLAT(2), Dr. Kemal KARABAŞ(2)

ÖZET

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiovasküler ölüm oranı oldukça yüksektir. Yüksek kolesterol, LDL-Kolesterol, Apo B ve düşük HDL-Kolesterol, Apo A-I düzeylerinin artmış vasküler riske eşlik ettiği bir çok çalışma bulguları ile desteklenmiştir. Bu çalışmada, kardiovasküler hastalıklarda risk faktörlerinden lipid, lipoprotein ve apolipoprotein profilleri kronik renal yetmezlikli hastalarda incelenmiş ve hemodiyaliz ile renal transplantasyonun bu parametreler üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Prediyaliz döneminde 17, hemodiyaliz gören 31 ve renal transplantasyonlu 20 hasta üzerinde yapılan çalışmada, prediyaliz ve hemodiyaliz grubundaki hastalarda hipertrigliseridemi, düşük HDL-Kolesterol ve Apo A-I seviyelerinin başlıca risk faktörleri olduğu, hemodiyaliz tedavisinin belirgin koruyucu etkisinin olmadığı, başarılı renal transplantasyondan sonra kardiovasküler morbidite ve mortalite artışının tam olarak önlenemediği ancak riskin biraz azaltılabileceği sonuçlarına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik renal yetmezlik, lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler, ateroskleroz.

SUMMARY

Lipid metabolism abnormalities in patients with chronic renal failure and the effect of hemodialysis and renal transplantation on lipid fractions.

In patients with chronic renal failure the cardiovascular mortality rate is high. The correlation between high Cholesterol, LDL-Cholesterol, Apo B and low HDL-Cholesterol, Apo A-I levels with higher cardiovascular risk rate have been proved by data obtained from many different studies. In this study, the lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles of patients with chronic renal failure, and the effect of hemodialysis and renal transplantation on these parameters were analyzed.

We examined 17 patients in predialysis period, 31 patients on hemodialysis and 20 patients who have undergone renal transplantation and we concluded that hypertriglyceridemia, low HDL-Cholesterol and Apo A-I levels in predialysis doesn't have a major protective effect and even after a successful renal transplantation the cardiovascular morbidity and mortality rate still remains high.

Key words: Chronic renal failure, lipids, lipoproteins, apolipoproteins, atherosclerosis.

GİRİŞ

Sürekli hemodiyaliz veya periton diyalizi yapılan ya da henüz diyaliz gereksinmesi olmadan yaşamını sürdüren bütün KBY'li hastalarda görülen hiperlipidemi hemen hemen aynı sıklıkla olup belirli ortak özellikler taşır.

Hipertrigliseridemi, KBY'li hastalarda en sık görülen lipid anomalisidir. Hipertrigliseridemi, VLDL seviyelerindeki artışla birlikte olup, Tip IV hiperlipidemi özelliklerini taşır. Buna göre üremili hastalarda trigliserid taşıyan VLDL seviyesi yüksek, kolesterol taşıyan LDL normal ya da düşük, HDL-Kolesterol ise düşük seviyelerdedir (1,2,3).

Hiperkolesterolemi, prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarında nadiren oluşur. Yapılan birçok çalışmada da total kolesterol seviyesi düşük ya da normal bulunmuştur (4,5).

Yine yapılan çalışmalarda HDL-Kolesterol/LDL-

kolesterol veya HDL-Kolesterol/total kolesterol oranları da düşük olarak saptanmıştır (6,7).

A lipoproteinler yönünden prediyaliz ve hemodiyaliz grupları incelendiğinde her iki grupta da Apo A-I ve Apo A-II düzeyleri düşük, Apo B düzeyi ise artmış veya normal olarak bulunmuştur. Apo AI/Apo B oranı da düşük olarak tespit edilmiştir. Apo CII normal ya da azalmış, Apo CIII ise artmıştır (8,9,10,11).

Renal transplantasyonlu hastalarda ise trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol ve VDL-Kolesterol değerleri yüksek, HDL-Kolesterol değerleri ise genellikle yüksek ya da normal bazen de düşüktür. Apolipoproteinlerden de Apo AI ve Apo AII seviyeleri normal veya normalin üstünde, Apo B seviyeleri ise hiperkolesterolemik transplantasyonlulara daha yüksektir. Apo AI/Apo B oranı da yüksek bulunmuştur (3,5,8).

Prediyaliz ve hemodiyaliz dönemlerindeki KBY'li hastalarda görülen hipertrigliseridemi, karaciğerde trigliserid yapımında artma, plazmada trigliseridlerin klirenslerinde azalma veya her iki mekanizmanın etkisiyle olmaktadır. Hipertrigliseridemisi olan KBY'li hastaların çoğunda periferik lipid klirensinde azalma olduğu gösterilmiştir (1,3).

VLDL'nin periferik katabolizmasında ve trigliseridlerin uzaklaştırılmasındaki bozukluğun, hepatik trigliserid lipaz ve Lipoprotein Lipaz (LPL) aktivitelerindeki bozukluğa bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir (12,13).

Ayrıca düşük LCAT aktivitesi, troid disfonksiyonu, insulin rezistansı, glukagon ve büyüme hormonunun aşırı fazlalığı, hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın bozukluğu ve hiperparatroid gibi anormaliler de KBY'nde görülen lipid değişikliklere katkıda bulunabilmektedir (12,14,15,16).

Ayrıca hemodiyaliz hastalarında diyalizatta kullanılan acetat ve uygulanan yüksek doz heparinin de uzun dönemde hiperlipidemik etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (17).

Renal transplantasyondan sonra görülen hiperlipideminin nedeni multifaktöryeldir. Bunlar arasında en önemlileri immunosupresyon için kullanılan Azathiopirin ve Siklosporin gibi ilaçlarla kortikosteroidlerdir (18,19). Ayrıca diüretik ve B bloker ilaç kullanımı, obezite, kan glukoz konsantrasyonu, proteinüri, renal disfonksiyon gibi faktörlerinde posttransplant hiperlipidemi gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir.

Aterosklerotik kardiovasküler hastalıkların, prediyaliz dönemindeki ve hemodiyaliz tedavisi gören son dönem KBY'li hastalarda en sık ve en ciddi komplikasyonlardan biri olduğu ve keza renal transplantasyonlular da başlıca ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Fakat bu hastalarda aterosklerozun gerçekten akselere edilip edilmediği tartışmalıdır. Yine de yüksek total kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B ve düşük HDL-Kolesterol, Apo A-I düzeylerinin, artmış vasküler riske eşlik ettiği birçok çalışmalardan elde edilen kanıtlarla desteklenmiştir (20,21).

Biz de bu çalışmamızda, KBY'in üç klinik fazındaki (prediyaliz-hemodiyaliz ve renal transplantasyonlu) hastalarda, aterosklerotik kardiovasküler hastalıklar için potansiyel risk faktörleri olarak bildirilen lipid, lipoprotein ve apolipoprotein profillerini inceledik ve hemodiyaliz ile renal transplantasyonunun bu parametreler üzerinde olan etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için KBY'nin üç klinik fazındaki hastalar seçildi: I. grubu Nefroloji Polikliniğimizce izlenen henüz kompanse dönemdeki 17 prediyaliz hastası oluşturdu. Bunların yaşları 19-60 arasında (34.29 ± 11.43) olup, 12'si erkekti. Bu hastalarda nefrotik sendrom bulguları yoktu.

II. grubu Hemodiyaliz Ünitemizde düzenli hemodiyaliz uygulanmakta olan 31 hasta oluşturdu. Bunların yaşları 20-65 arasında (41.64 ± 12.05) olup, 20'si erkekti. Bu hastalara 12-92 aydır (44.48 ± 24.95) haftada 3 kez düzenli hemodiyaliz uygulanıyordu.

III. grubu Nefroloji Polikliniğimizce izlenen başarılı renal transplantasyonlu 20 hasta oluşturdu. Bu hastaların yaşları 21-48 arasında olup (33.50 ± 7.72),

14'ü erkekti. Tümü immunosupressif tedavi alıyordu.

Kontrol grubunu sistemik hastalığı olmayan 14 kişiden oluşturduk. Yaşları 21-51 (33.14 ± 7.84) arasında idi.

Çalışmada kullanılan hasta kanında incelenen parametreler; total kolesterol, trigliserid, HDL-Kolesterol, Apo A-I ve ApoB idi. LDL-Kolesterol Friedewald formülü ile, VLDL kolesterol ise Trigliserid/5 formülü ile hesaplandı.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Prediyaliz grubu ile kontrol grubu arasındaki farklar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre prediyaliz grubunda trigliserid seviyeleri çok ileri derecelerde artmış, buna karşın total kolesteroldeki azalmanın anlamsız olduğu görülmektedir, bu da literatürle uyumludur (1,12). HDL-Kolesteroldeki düşüklüğün anlamsız, VDL-Kolesteroldeki artışın ileri derecede anlamlı, LDL-Kolesteroldeki azalışın ise anlamsız olduğu tespit edilmiştir. VLDL ve LDL sonuçları literatürle uyumlu iken (1), HDL-Kolesterol sonuçları anlamsız düzeyde kalmıştır (4,5,6,7,8). Apo AI ve ApoB seviyelerindeki değişiklikler beklenen sonuçlardır (1,11). Apo AI/Apo B ve Apo AI/HDL-Kolesterol oranları literatürle uyumlu olarak anlamı düşük bulunurken (1,11) HDL-Kolesterol/total kolesterol oranındaki düşüklük anlamsız düzeyde kalmıştır (Tablo 2).

Kontrol grubu ile hemodiyaliz grubu karşılaştırıldığında ise (Tablo 1); trigliserid seviyelerindeki artış anlamsız bulunmuştur. Halbuki bu konudaki literatür bilgileri (1,12) anlamlı artış olduğu yolundadır. Total kolesterol, HDL-Kolesterol; LDL-Kolesterol ve Apo A-I seviyelerindeki anlamlı düşüşler literatürle uyumludur (4,6,8). Apo A-I/HDL-Kolesterol ve Apo A-I/Apo B oranları anlamlı olarak düşük bulunurken bu sonuçlar beklenen düzeydeydi (Tablo 2).

Kontrol grubu ile renal transplantasyonlu grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise (Tablo 1): total kolesterol, LDL-Kolesterol, VLDL-Kolesterol seviyelerindeki anlamlı düşüşler, literatürle uyumludur (4,6,8). Apo A-I/HDL-Kolesterol ve Apo A-I/Apo B oranları anlamlı olarak düşük bulunurken bu sonuçlar beklenen düzeydeydi (Tablo 2).

Kontrol grubu ile renal transplantasyonlu grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise (Tablo 1) total kolesterol, LDL-Kolesterol, VLDL-Kolesterol seviyelerindeki anlamlı yükselme ve HDL-Kolesterol seviyesindeki anlamsız değişiklik literatürle uyumlu bulunmuştur (5,15,17). Buna karşılık trigliserid düzeyindeki yükselme beklendiği gibi anlamlı olmamıştır, yine de üst sınırdadır bulunmuştur. Apo A-I ve Apo B seviyeleri ileri derecede anlamsız bulunmuştur (8). HDL-Kolesterol/Total kolesterol, Apo AI/HDL-Kolesterol ve Apo AI/Apo B oranları anlamsız bulunmuştur (Tablo 2).

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise, pre-

TABLO I

	Total kolesterol	Trigliserid	HDL-Kol	LDL-Kol	VLDL-Kol	Apo AI	Apo B
Prediyaliz	175.88 ± 57.43	143.58 ± 34.81	41.76 ± 8.20	108.94 ± 50.88	28.58 ± 9.28	85.94 ± 34.14	67.94 ± 24.55
Kontrol	180.85 ± 31.29	99.85 ± 46.32	50.28 ± 14.32	110.0 ± 33.0	19.85 ± 9.25	143.57 ± 28.58	61.57 ± 16.09
Anlamlılık	p>0.05	p<0.01	p>0.05	p>0.5	p<0.02	p<0.01	p>0.5
Hemodiyaliz	139.12 ± 34.58	123.06 ± 67.15	38.61 ± 8.26	75.74 ± 29.14	24.54 ± 13.39	64.06 ± 22.14	59.87 ± 17.32
Kontrol	180.85 ± 31.29	99.85 ± 46.32	50.28 ± 14.32	110.0 ± 33.0	19.85 ± 9.25	143.57 ± 28.58	61.57 ± 16.09
Anlamlılık	p<0.01	p>0.05	p<0.02	p<0.01	p>0.05	p<0.01	p>0.05
Renal transplantlılar	246.04 ± 60.18	154.20 ± 103.72	57.25 ± 12.41	158.40 ± 55.86	30.20 ± 18.15	144.25 ± 31.42	65.55 ± 20.81
Kontrol	180.85 ± 31.29	99.85 ± 46.32	50.28 ± 14.32	110.0 ± 33.0	19.85 ± 9.25	143.57 ± 28.58	61.57 ± 16.09
Anlamlılık	p<0.01	p>0.05	p>0.05	p<0.02	p<0.05	p<0.5	p>0.5

TABLO II

	Kontrol	Prediyaliz	Hemodiyaliz	Transplante
HDL koles./ Total kolesterol	0.31 ± 0.17	0.28 ± 0.04 p>0.5	0.28 ± 0.08 p>0.5	0.24 ± 0.07 p>0.05
Apo AI/ HDL kolesterol	3.08 ± 1.03	2.1 ± 0.85 p<0.02	1.7 ± 0.65 p<0.01	2.62 ± 0.65 p>0.05
Apo AI/ Apo B	2.42 ± 0.63	1.42 ± 0.74 p<0.01	1.13 ± 0.51 p<0.01	2.38 ± 0.70 p<0.5

diyaliz grubu ile hemodiyaliz grubu arasında; trigliserid, HDL-Kolesterol, VDL-Kolesterol ve Apo B seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı hemodiyaliz grubunda total kolesterol, LDL-Kolesterol ve Apo AI seviyelerinde prediyaliz grubuna göre anlamlı düşüş olduğu, oranlarda ise her iki grup arasında değişikliklerin anlamsız olduğu görülmektedir.

Hemodiyaliz grubu ile transplantasyon grubu karşılaştırıldığında; transplantlı hastalardaki total kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Apo A-I seviyelerindeki artış anlamlı, trigliserid, VDL-Kolesterol ve Apo B seviyelerindeki artış anlamsız bulunmuştur. Trigliserid hariç (daha fazla artış beklenirdi) sonuçlar literatürle tamamen uyumludur (5,8,15,17). Apo AI/HDL-Kolesterol ve Apo AI/Apo B oranlarındaki artış hemodiyaliz hastalarına kıyasla çok ileri derecede anlamlı, HDL-Kolesterol/total kolesterol oranındaki değişiklik anlamsızdı ki bunlar beklenen sonuçlardı.

Hipertrigliseridemiye oranla hiperkolesteroleminin ateroskleroz gelişimine katkısının daha büyük ve önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle total kolesterol seviyeleri göz önüne alındığında transplantlı hastaların diğer fazlardaki hastalara göre vasküler hastalıklar için daha fazla risk taşıdığı söylenebilir. Prediyaliz ve hemodiyaliz grubunda ise başka faktörlerin (düşük HDL-Kolesterol ve Apo AI) rol oynadığı düşünülmektedir. HDL-Kolesterol düzeyinin klinik olarak belirgin ateroskleroz gelişme riski ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir(22). HDL-Kolesterol sonuçlarımıza göre prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarının, renal transplantlı hastalara oranla aterosklerozun hızlanması açısından daha fazla risk taşıdığı söylenebilir. Yine LDL-Kolesterol ile ateroskleroz gelişimi arasındaki doğru orantı varlığına dayanarak; renal transplantlı hastaların daha fazla risk taşıdığı ortaya çıkmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında bulunan düşük LDL-Kolesterol seviyeleri riskin azaldığı izlenimi veriyorsa da, düşük HDL-Kolesterol seviyelerinin riski arttığı dikkate alınmalıdır. Apo A-I seviyeleri açısından bakıldığında prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarında daha fazla risk olduğu görülür. Apo B ise her üç grupta da önem taşımamaktadır.

HDL-Kolesterol/Total kolesterol oranı gruplarımızda önemsiz görülürken Apo A-I/HDL-Kolesterol ve Apo AI/Apo B oranlarına bakıldığında, renal transplantasyonun ateroskleroz gelişme riskini kısmen azalttığı şeklinde bir sonuç çıkarmak mümkündür.

SONUÇ

1- Prediyaliz ve hemodiyaliz grubundaki hastalarda ateroskleroz gelişmesinin bu hastalarda oluşan trigliserid yükseldiği yanı sıra düşük HDL-Kolesterol ve Apo AI seviyelerine kısmen bağlanabileceğini söyleyebiliriz.

2- Hemodiyaliz tedavisinin ateroskleroz gelişimi üzerine belirgin koruyucu etkisi olduğunu söyleyeme-

yiz. Bu gruptaki yüksek kardiyovasküler ölüm oranı da bunu desteklemektedir.

3- Başarılı renal transplantasyondan sonra HDL-Kolesterol ve Apo A-I seviyelerinin normale dönme, hatta yükselmesine rağmen, özellikle immunosuppressif ilaç kullanımına bağlı total kolesterol, trigliserid ve LDL-Kolesterol seviyelerindeki aşırı artışla negatif yönde etkileşim mevcuttur. Transplantlı hastalardaki kardiyovasküler ölüm oranlarının halen yüksek olması nedeni ile başarılı renal transplantasyonun kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışından sorumlu olabilecek risk faktörlerini biraz azaltabildiği ancak düzeltilmediği, böyle sorulara net cevabın verilebilmesi için uzun vadeli ve epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- **Chan M.K.:** Lipoprotein Metabolism in Dialysis. In Nisenson AR, Fine RN, Gentile DE. Clinical Dialysis. Sec Ed. 1990:447-453.
- 2- **Chan M.K., Persaud J., Varghese Z., Moorhead J.:** Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities of chronic renal disease. Nefron 1988; 50:103-111.
- 3- **Savdie E., Gibson J.C., Crowford G.A., Simons L.A., Mahoney J.:** Impaired plasma trigliserid clearance as a feature of both uremic and post-transplant trigliseridemia. Kidney Int 1980; 18:774-782.
- 4- **Papadopoulos N.A., Borer W.Z., Elin R.J., Diamond L.H.:** An abnormal lipoprotein in the serum of uremic patients maintained on chronic hemodialysis. Ann Intern Med 1980; 92:634-635.
- 5- **Bagdade J.D., Albers J.J.:** Plasma high density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal transplant patients. N Eng J Med. 1977; 1436-1439.
- 6- **Hahn R., Vette K., Mondorf H., Finke K., Sieberth H.G.:** Analysis of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients. Atherosclerosis 1983; 48:279-288.
- 7- **Ropoport J., Avriam M., Chaimovitz C. et al.:** Defective high density lipoprotein composition in patients on chronic hemodialysis. N Eng J Med. 1978;299:1326-1329.
- 8- **Prat J.R., Romero R., Chacon P., Masdeu S., et al.** Apoprotein A and Apoprotein B in patients with chronic renal failure. Undergonig hemodialysis and in renal graft recipients. Nefron 1983;35:171-174.
- 9- **Staprans I., Felts J.M., Zacherle B.:** Apolipoprotein composition of plasma lipoproteins in uremic patients on hemodialysis. Clin Chim Acta 1974; 93:135-143.
- 10- **Ohla T., Matsuda I.:** Alipoprotein and lipid abnormalities in uremic children on hemodialysis. Clin Chim Acta 1985; 147-154.
- 11- **Attman P., Alaupovic P., Gustafson A.:** Serum

- apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 13:368-375.
- 12- Ponticelli C., Barbie G., Cataluppi A., Donatic, Annoi G., Brancacci D.:** Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1978; 13:572-578.
- 13- Murasc T., Cattran D.C., Rubenstein B., Steiner G.:** Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma. A possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1975; 24:1279-1286.
- 14- Jordan J., Cohen J.T.H., Jerome P.K., Nicolaos E.M.:** Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int.* 1991;39:169-183.
- 15- Defronzo R.A., Smith D., Alvestrand A.:** Insulin action in uremia. *Kidney Int* 1983; 240:102-114.
- 16- Guarneri G.F., Moraciello M., Campanecceci L. et al.:** Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) activity in chronic uremia. *Kidney Int* 1978;8:526-530.
- 17- Chan M.K., Persaud J., Varghese Z., Moorhead J.:** Pathogenic roles of post heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 25:812-818.
- 18- Vatsala A., Weinberg R.B., Schoenberg L. et al.:** Lipid abnormalities in cyclosporin prednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48:37-43.
- 19- Raine A.E.G., Morris P.J.:** Hyperlipidemia after renal transplantation. *Lancet* 1988; 2:391.
- 20- Luncher A., Charra B., Sherrard D., Scribner B.H.:** Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290:697-701.
- 21- Nicholls A.J., Edwards N., Catio G.R.D. et al.:** Accelerated atherosclerosis in long term dialysis and renal transplants. Factor or Fiction? *Lancet* 1980; 1:276-278.
- 22- Wilson J.D., Braunwald et al.:** Atherosclerosis and other forms of athreosclerosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill Inc. 1990; sec 2; 964-1001.
-