

Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Hemodializin Serum Lipid Profili ve Lipoprotein (a) Düzeyi Üzerine Akut Etkisi

ACUTE EFFECT OF HEMODIALYSIS ON SERUM CONCENTRATIONS OF LIPID PROFILE AND LIPOPROTEIN (A) LEVELS IN END STAGE RENAL FAILURE PATIENTS

Ayşegül ÖRS ZÜMRÜTDAL*, H. Veli ATALAY*, Başol CANBAKAN*,
Turan TURHAN**, Süreyya ADANALI*

* Uz.Dr., Ankara Numune Hastanesi, 3.Dahiliye (Nefroloji) Kliniği,
** Uz.Dr., Ankara Numune Hastanesi, Biyokimya Bölümü, ANKARA

Özet

Bu çalışma hemodiyalize ilk kez alınacak olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, hemodiyaliz öncesi lipoprotein (a) [Lp(a)] ve lipid profili düzeylerini, hemodiyaliz etkisinden bağımsız olarak görmek ve ilk hemodiyaliz lipid profili ve Lp(a) üzerindeki akut etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Hemodiyalize ilk kez girecek olan 70 kronik böbrek yetmezlikli hasta ile sağlıklı 70 kişilik kontrol grubu seçilmiştir. Hastaların prediyaliz Lp(a) ve lipid profili değerleri kontrol grubu ile, diyaliz bitiminden 5 dakika sonra alınan postdiyaliz değerleri ise prediyaliz değerler ile karşılaştırılmıştır.

Prediyaliz hasta ve kontrol grubu sonuçları karşılaştırıldığında, hastalarda trigliserid, apolipoprotein B, VLDL, Lp(a) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Sırasıyla $p < 0.001$, < 0.05 , < 0.001 , < 0.001). Pre ve postdiyaliz parametrelerin karşılaştırılmasında, LDL, apolipoprotein B, apolipoprotein A, ve Lp(a) da anlamlı yükselme görülmüştür (Sırasıyla $p < 0.001$, < 0.01 , < 0.001 , < 0.001).

Böbrek hastalarında Lp(a) hemodiyaliz etkisinden bağımsız olarak prediyaliz dönemde de yüksektir. Bu, kronik renal yetmezlikli hastalardaki dislipideminin bir parçası olabilir. Hemodiyaliz, lipid profili ve Lp(a) üzerinde akut olumsuz etkisi vardır. Etiyolojisi henüz kesin olarak bilinmeyen bu akut olumsuz etki, uzun dönemde hemodiyaliz programının başlatılması ile artabilir.

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein(a), Kronik renal yetmezlik, Hemodiyaliz, akut değişiklikler

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:286-290

Summary

This study was performed to determine the predialysis values of serum lipid profile and Lp(a) levels in the end stage renal failure (ESRF) patients who would be dialysed for the first time- independent of hemodialysis effect- and to evaluate the acute effects of hemodialysis on lipid profile and Lp (a) levels after the first hemodialysis procedure.

Seventy ESRF and 70 healthy control cases were chosen. The predialysis values of patients were compared with control group and postdialysis values (which were taken 5 minutes later) were compared with predialysis values.

Comparing the predialysis values of the patients with controls the triglyceride, apolipoprotein B, VLDL and Lp(a) were found significantly higher in the patient group than the control group ($p < 0.001$, < 0.05 , < 0.001 , < 0.001 respectively). When postdialysis parameters were compared with predialysis parameters, there was a significant increase in LDL, apolipoprotein B, apolipoprotein A and Lp (a) levels in ESRF patients ($p < 0.001$, < 0.01 , < 0.001 , < 0.001 respectively).

Lp(a) level in ESRF patients was higher than the control group, independent of the hemodialysis effect, this should be related with dislipidemia of ESRF patients. Although the etiology of this acute harmful effect of hemodialysis on lipid profile and Lp (a) level is still unknown, this negative effect may increase in the long term by initiation of chronic hemodialysis programme.

Key Words: Lipoprotein (a), Hemodialysis, Chronic renal failure, Acute changes

T Klin J Med Sci 2000, 20:286-290

Geliş Tarihi: 03.02.2000

Yazışma Adresi: Dr. Ayşegül ÖRS ZÜMRÜTDAL
Ankara Numune Hastanesi
3.Dahiliye (Nefroloji) Kliniği, ANKARA

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda lipid, lipoprotein ve apolipoprotein anormallikleri beklenen bulgulardır (1). Lipoprotein (a) [Lp(a)], lipid bileşimi ve büyüklüğü açısından düşük dansiteli

lipoproteine benzeyen kolesterolden zengin bir lipoproteindir (2). Son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile serumdaki yüksek Lp(a) düzeylerinin koroner arter hastalığı, inme, periferik ateroskleroz gibi damar hastalıkları ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların morbidite ve mortalite nedenlerinin başında hızlanmış aterosklerotik hastalıklar yer almaktadır (2). Buna neden olabilecek pek çok değişik etkenin yanısıra, Lp(a) düzeyleri de bu açıdan araştırılmış ve birçok çalışma ile hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda Lp(a) yüksek bulunmuştur (2,3). Literatürde hemodiyaliz hastalarındaki lipid anormalliklerine ilişkin çok sayıda çalışma olsa da, hemodiyaliz sırasındaki lipid anormalliklerine ilişkin kısıtlı sayıda çalışma vardır (4). Hemodiyaliz sırasındaki lipid değişikliklerini değerlendiren iki çalışmada Lp(a) nın diyaliz sırasında yükseldiği gösterilmiş ancak bu yükselmenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (4,5). Son araştırmalarda ise hemodiyalize girmeyen, hatta renal yetmezliğin başlangıcında olan böbrek hastalarında da Lp(a) yüksek bulunmuştur (6).

Halen ileri çalışmalara gereksinim duyulan bu konuda biz, hemodiyalize ilk kez alınacak hasta grubunu seçerek hem bu hastaların hiç diyalize girmedikleri dönemdeki prediyaliz Lp(a) değerlerini, hem de diyalize ilk kez girdiklerinde diyalizin Lp(a) ve lipid profili üzerindeki akut etkisini birlikte değerlendirdik. Böbrek hastalarındaki Lp(a) değerlerini prediyaliz ölçümlerle hemodiyaliz etkisinden, diyalize ilk kez alınan olgulardaki ölçümlerle de hemodiyalize girme süresinden bağımsız görmeyi amaçladık. Yüksek Lp(a) değerlerine böbrek hastalığının birincil, hemodiyaliz ikincil katkısını birlikte değerlendirdik.

Materyel ve Metod

Hastalar: Çalışmaya, etiyojisine bakılmaksızın, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle ilk kez hemodiyaliz uygulanacak olan hastalar alındı. Hasta grubu 31 erkek ve 39 kadından oluşmaktaydı. Hasta yaş grubu ortalaması(17-77) 59 ± 18.4 olup, erkeklerde 52.3 ± 18.0 , kadınlarda 48.0 ± 18.7 idi. Hastaların hepsinde kreatinin klirensi 10 ml/dakikanın altında idi. Hastalarımızın hiçbirisi serum Lp(a) düzeyini etkileme olasılığı olan beta

blokür, tiroid hormon replasman tedavisi, lipid düşürücü tedavi görmüyordu. Obezite ve kronik karaciğer hastalığı öyküsü yoktu. Kan örnekleri hasta ve kontrol grubunda 12 saatlik açlık sonrasında, ayrıca hasta grubunda hemodiyaliz seansının 5 dakika öncesinde ve diyaliz bittikten 5 dakika sonra alındı.

Kontrol Grubu: Bilinen bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç tedavisi görmeyen, sağlıklı 70 kişi seçildi. Yaşları 14 ile 74 arasında olup, 40 tanesi erkek, 30 tanesi kadın idi. Erkeklerde yaş ortalaması 46.2 ± 17.3 , kadınlarda 37.0 ± 15.0 idi.

Hemodiyaliz süresi 2.5 saat, kan akım hızı 200ml/dakika idi. Hastalarımızın 15 ine ultrafiltrasyon yapıldı. Kuprofan membran kullanılarak asetatlı hemodiyaliz uygulandı. Antikoagülan olarak heparin kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu kan örneklerinde total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL, apolipoprotein B, apolipoprotein A ve Lp(a) düzeylerine bakıldı.

Hasta grubunun prediyaliz değerleri kontrol grubu ile, postdiyaliz değerleri prediyaliz değerleri ile karşılaştırıldı. Serumlar oda sıcaklığında 20 dakika, 3000 rpm'de santrifüj edilerek ayrıldı. Total kolesterol, trigliserit, HDL bekletilmeden Olympus AU 800 otoanalizöründe çalışıldı. VLDL, LDL düzeyleri Friedwald formülü ile hesaplandı.(7) Lp(a), apo A, apo B ise analiz edilene dek (-70) santigrad derecede saklandı. İmmunokimyasal yöntemlerden Beckman Array Protein System (APS) ile rate nefelometri yöntemi ile çalışıldı. Normal aralıklar Lp(a) için 0-300 mg/L, apo A için 94-198 mg/L, apo B için 49-109 mg/dl, total kolesterol için 130-200 mg/dl, trigliserid için 25-160 mg/dl, HDL için 39-80 mg/dl, VLDL ve LDL kolesterol için 0-40mg/dl ve 62-185 mg/dl idi.

Ölçüm yöntemlerinin hata payları trigliserid için %4.5, kolesterol için %0.72, HDL için %1.2, apo A <%8, apo B <%5, Lp(a) için <%5 idi.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Giriş ve çıkış değerlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerde t- test, normal olmayan dağılım gösterenlerde Wilcoxon test, kontrol-hasta gruplarının karşılaştırılmasında parametrik değerlerde student-t test, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U test

Tablo 1. Prediyaliz ve postdiyaliz hasta grubu parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	KONTROL	PREDİYALİZ	P	POSTDİYALİZ	P
Kolesterol	184.07±43.30	162.00±42.76	<0.01	170.30±45.64	>0.05
Trigliserid	118.94±108.04	199±086	<0.001	194.69±146.15	<0.001
HDL	43.26±6.10	38.73±7.27	<0.001	39.29±7.72	<0.001
LDL	117.30±35.30	85.52±39.10	<0.001	93.04±41.88	<0.001
Apolipoprotein B	81.04±28.47	94.71±37.69	<0.05	98.70±39.58	<0.001
Apolipoprotein A	120.73±32.02	80.39±23.84	<0.001	84.39±26.30	<0.001
VLDL	23.81±21.66	39.18±28.77	<0.001	35.67±25.99	<0.001
Lp (a)	193.40±208.29	352.31±317.90	<0.001	384.20±317.69	<0.001

kullanıldı. Lp(a) nın normal dağılıma uymayan bir parametre olduğu gözönüne alındı.

Sonuçlar

Kontrol grubu ile prediyaliz hasta grubu verilerinin karşılaştırılmasında trigliserid, apolipoprotein B, VLDL, Lp(a) hasta grubunda anlamlı yükseldi (p değerleri sırasıyla p<0.001, <0.005, <0.001, <0.001). Kontrol grubunda kolesterol, HDL, LDL ve apolipoprotein A düzeyleri daha yüksek bulundu (sırasıyla p<0.01, <0.001, <0.001). Kolesterol ve LDL'deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte normal serum düzeyleri içinde idi. Hasta grubunda prediyaliz ve postdiyaliz karşılaştırmalarda kolesterol, LDL, apolipoprotein B, apolipoprotein A ve Lp(a)'da diyaliz sonrası anlamlı yükselme oldu (sırasıyla p<0.001, <0.001, <0.01, <0.001, <0.001). Lp(a) değerlerinin diyalize girmeden önce <300mg/L ya da >300 mg/L olması Lp(a) daki artış açısından anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Sonuçlar ayrıca Tablo 1 ve 2'de gösterildi.

Tartışma

Kronik hemodiyaliz programında olan hastalarda aterosklerotik ve kardiyovasküler komplikasyonların arttığı ve lipid profilinde bozukluklar olduğu iyi bilinmektedir (1). Lp(a) nın önce genel popülasyonda sonra hemodiyaliz hastalarında da kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız risk faktörü olduğunun gösterilmesi ile bu konuda pek çok çalışma yapılmış ancak renal hastalıkta yüksek Lp(a) düzeylerinin artmış senteze mi, bozulmuş katabolizmaya mı bağlı olduğu, renal hastalığın hangi evresinde Lp(a)'nın yükselmeye başladığı, renal hastalığın gelişmesinde Lp(a)'nın bir erken belir-

Tablo 2. Hasta grubunda prediyaliz ve postdiyaliz parametrelerinin karşılaştırılması

	DİYALİZ ÖNCESİ	DİYALİZ SONRASI	P
Kolesterol	162.00±42.76	170.03±45.64	<0.001
Trigliserid	199.09±139.61	194.69±146.15	>0.05
HDL	38.73±7.27	39.29±7.72	>0.05
LDL	85.52±39.10	93.04±41.88	<0.001
Apolipoprotein B	94.71±37.69	98.70±39.58	<0.01
Apolipoprotein A	80.39±23.84	84.39±26.30	<0.001
VLDL	39.18±28.77	35.67±25.99	>0.05
Lp(a)	352.31±317.90	384.20±317.69	<0.001

leyici olup olamayacağı gibi sorular halen kesin yanıt bulamamıştır (1,3). Hemodiyaliz Lp(a) üzerindeki akut yükseltici etkisi, kısıtlı sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Schumacher ve arkadaşlarının ortalama 22 aydır diyalize giren hastalarda yaptığı çalışmada lipid profili ve Lp(a) düzeyleri hemodiyalizden hemen önce, hemen sonra ve 48 saat sonra ölçülmüş olup, Lp(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B ve trigliseridlerde postdiyaliz yükselme olmuştur (4). Bu çalışmada sonuçlar hemokonsantrasyon açısından düzeltilmemekle birlikte albümin ya da total protein ile Lp(a) düzeyi arasında anlamlı korelasyonun görülmemesi, ayrıca Lp(a) giriş değerleri >300 mg/L olan hastalardaki artışın üç kat kadar fazla olması nedeniyle bu etkinin sadece hemokonsantrasyon ile açıklanmasının mümkün olmayacağı ileri sürülmüştür (4). Ayrıca bu çalışmada diyalizin Lp(a) üzerinde kötüleştirici bir etkisinin olduğu, bu etkinin damar duvarındaki depositlerden olan kopmalara bağlı olabileceği, uzun dönemde bu sıklık etkinin

vasküler durumda kötüleşmeye yol açabileceği öne sürülmüştür. Tzanatos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Lp(a) ve diğer lipid parametreleri hemodiyaliz öncesinde ve hemodiyaliz bitiminden 5 dakika sonra ölçülmüş olup, diyaliz sonrası değerler hemokonsantrasyona göre düzeltilmiştir. Postdiyaliz ölçümlerde kolesterol, HDL ve Lp(a) anlamlı yüksek bulunmakla birlikte, hemokonsantrasyon için düzeltilmiş değerlerde sadece Lp(a) düzeyleri anlamlı yüksek kalmıştır (5). Her iki çalışma da Lp(a) daki akut yükselmenin hemokonsantrasyon ile ilişkili olmadığını desteklemektedir. Bu çalışmada, hemodiyaliz işleminin Lp(a) metabolizmasını daha da kötüleştirileceği, bunun ise olasılıkla hemodiyaliz işleminin sitokin salınımına yol açması ve interlökin-6'nın hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezini uyarması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (5). Bu çalışmadaki hasta grubu 38.9±33.3 aydır hemodiyaliz tedavisi görmektedir. Kario ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarında CRP, sialik asit, interlökin-6 ve Lp(a) düzeyleri ölçülmüş olup tümünün değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (8). Polisulfan membranlar ile kuprofan membranların serum lipid ve lipoprotein profilleri üzerine etkisini inceleyen çalışmada, polisulfan membranlar ile hemodiyalize giren hastalarda belirgin yüksek HDL kolesterol ve apolipoprotein A düzeyleri bulunmuştur. Ancak Lp(a) dahil diğer parametrelerde anlamlı farklılık görülmemiştir (9). Bu sonuçlar ele alındığında Lp(a) daki yükselme akut faz reaksiyonu ile ilgili gibi durmaktadır. Ancak bunun içinde değişik diyaliz membranları ile lipid ve lipoprotein profilleri arasındaki ilişkiyi aydınlatacak ileri çalışmalara ve gerek vardır (9). Diğer lipid parametrelerinin akut yükselmesi değişik çalışmalarda farklı olduğundan ve bunlardaki yükselmenin akut dönemde hemokonsantrasyon etkisine bağlı olabileceği tartışılabilir olmakla birlikte, Lp(a) nın henüz netlik kazanmayan nedenlerle, tüm çalışmalarda yükselme eğiliminde olması ve belki de başlangıç değerlerine tam anlamıyla dönmeden, yeni diyaliz seansları ile yeniden yükselebilmesi uzun dönemde olumsuz etkiyi arttırabilir (4). Bu çalışma hemodiyalizin Lp(a) yı akut yükseltici etkisinin ilk hemodiyaliz seansında da görüldüğünü desteklemiştir. Prediyaliz Lp(a) değerlerinin, normal popülasyondan yüksek olması ise diyalizin et-

kisinden bağımsız olarak, primer renal işlev kaybı ile ilgili gibi görünmektedir (3,6).

Bu çalışmada aterosklerotik hastalıkları hızlandırıcı yönde olan kolesterol, LDL, apolipoprotein B gibi lipid parametrelerinde dializ çıkışında anlamlı yükselme olmuştur. Üremik hastalarda tip IV hiperlipidemik profil ile uyumlu olan lipoprotein profili genel bir bulgu olsa da, dialize giren hastalarda hipertrigliseridemi, kolesterol, LDL, apo B nin daha yüksek olabileceği görüşünü bu desteklemektedir (1). Kronik renal yetmezliğin değişik evrelerinde serum lipid düzeylerinin dağılım paterni, trigliserid, Lp(a), kolesterol, apolipoprotein A, apolipoprotein B, LDL, HDL düzeyleri bakılarak değerlendirildiğinde renal yetmezliğin değişik evreleri ile renal hasar ve lipid parametreleri arasında korelasyon bulunmuştur (10). Bu lipid parametrelerinin in vivo katabolizma ve metabolizmasında multipl etkenlerin olabileceğini desteklemekle birlikte üremik hastalarda, hastalığın erken evrelerinde anormal apolipoproteinlere bağlı geliştiği düşünülen dislipoproteineminin, hemodiyaliz programının başlatılması ile uzun dönemde aterosklerozu hızlandıracak parametreler doğrultusunda artabileceği düşünülebilir (11). Konu ile ilgili olarak halen ileri çalışmalara ve hasta gruplarının uzun süre takibine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Short DC, Durrington NP. Hyperlipidaemia and renal disease. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 4(4):777-806.
2. Cressman MD, Heyka RJ, Pagonini EP, O'neil SR. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475-82.
3. Krenenberg F. Lipoprotein (a) in renal disease, what we have, what we need, what we can forget, *Nephrol Dial Transp.* 1995; Editorial comments: 766-8.
4. Schumacher M, Keffer M, Bahiman G, Wood WG. Acute changes in concentrations A, B, CII and lipoprotein (a) in serum covering the period from directly before to 48 hours after chronic hemodialysis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32/3:123-5.
5. Tzanatos H, Fourtaunos C, Agroyannis B, et al. Alternations of plasma lipoprotein (a) concentration, do they arise from the hemodialysis procedure? (letter) *Nephrol Dial Transp* 1996; 11(7):1491-2.

6. De Lima JJ, Maronhao RC, Latrilha MC, Diament J, Romao JE , Krieger EM, Pileggi F. Early elevation of lipoprotein (a) levels in chronic renal insufficiency, Ren Fail (US) 1997; 19(1): 145-54.
7. Kurshinski TD, Dennen AD, Garcia M, Scanu MA. Plasma Lipoprotein(a) and the Friedwald Formula. Clinical Chemistry 1989; 53(10),2156-57.
8. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Asada R, Koide M. High Lipoprotein(a) Levels in Chronic Hemodialysis Patients are Closely Related to the Acute Phase Reaction. Thromb. Haemost 1995; 74(4): 1020-24.
9. Docci D, Capponcini C, Mengozzis D, Baldrati L, Neri L, Feleth C: Effects of Different Dialysis Membranes on Lipid and Lipoprotein Serum Profiles in Hemodialysis Patients. Nephron 1995; 69:323-6.
10. Yang WQ, Song NG, Ying SS, Liang HQ, Zhang YJ, Wei MJ, Wu Kf. Serum Lipid Concentrations Correlate With the Progression of Chronic Renal Failure. Clin Lab Sci 1999; 12(2): 104-8.
11. Kimak E, Solski J, Janicka L, Zagojska M. Lipid and Lipoprotein Ratios As Risk Factors of Atherosclerosis in Patients With Chronic Renal Insufficiency (CRI). Int Urol Nephrol 1999; 31(2): 263-7.