

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE GÖRÜLEN HİPERTRİGLİSERİDEMİNİN PATOGENEZİ

Dr. Asri SATILMIŞ (*)

Dr. Aydoğın ÖBEK (**)

Ö Z E T :

Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların kan serumlarındaki trigliserid seviyesi araştırılmıştır.

Bu hastalarda görülen hipertrigliseridemi, Lipoprotein lipaz aktivitesinde yetmezlik ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluk ile ilişkilidir.

S U M M A R Y :

The pathogenesis of hypertrygliseridemy encountered in cronic renal failure.

In This report, level of trigliserides has been studied in patients with renal failure.

Hypertrigilseridemy encountered in this patients has been found to be releated with insufficiency of lipoprotein lipase activity and the the disfunction of carbonhydrate metabolism.

M A T E R Y E L V E M E T O D :

Bu araştırma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine baş vuran on kronik böbrek yetmezliği olan hasta ile kontrol grubunu teşkil eden on sağlıklı kişi üzerinde yapılmıştır. Hasta seçiminde kronik böbrek yetmezliğinden başka hastalığı olmaması, hastalığın terminal safhada ve herhangi bir tedavi görmemiş olmasına dikkat edilmiştir.

Trigliseridemi ile karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişki glukoz

(*) S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Üyesi

(**) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyesi

tolarans testiyle araştırılmıştır. Bunun için akşam saat 24 ten sonra bir şey yememeleri tembih edilip, sabah saat 8.30'da ilk açlık kanları alınmıştır. Bunu takiben glukoz yükleme testine geçilerek 250 ml. limonlu su içinde 50 gr. glukoz, 5 dakikada içirilmiştir. İçimden sonraki 30, 60, 90, 120 ve 150. dakikalarında tekrar kan alınmıştır. Alınan kanlar, santrifüje edilerek ayrılan serumlarında glukoz, trigliserid, serbest yağ asitleri ve fosfolipidler çalışılmıştır.

Trigliseridemi ile lipoprotein lipaz aktivitesi arasındaki ilişki, heparin zerki ile araştırılmıştır. Bu araştırma aynı hasta ve kontrol grubunda, glukoz yükleme testinden 4 gün sonra gerçekleştirilmiştir. İlk açlık kanları, on-oniki saatlik bir gece açlığından sonra sabah saat 8.30'da alınmıştır. Daha sonra kg başına 10 İÜ (10 İÜ/kg) heparin zerk edilerek, bundan sonraki 10,30 ve 60. dakikalar kan alımı tekrarlanmıştır. Bu kanlar, alındıklarından 10 dakika sonra santrifüje edilerek plazmaları ayrılmış ve plazmada glukoz, trigliserid, serbest yağ asitleri fosfolipidler ve lipoprotein lipaz ölçülmüştür.

Serbest yağ asitlerinin kolorimetrik tayini : 6, 7, 8, 9 no.lu literatürde belirtildiği şekilde, lipoprotein lipaz tayini : 2, 5, mikrometod glukoz tayini : 14, fosfolipid tayini : 9 no.lu literatürlerde anlatıldığı şekilde ve trigliserid tayini de Biomerieux laboratuvarından temin edilen kit ile yapılmıştır.

Trigliserideminin karbonhidrat metabolizması ile ilişkisi glukoz tolerans testi ile, lipoprotein lipaz aktivitesiyle olan ilişkisi de heparin zerki metoduyla araştırılmıştır. (7, 9, 11, 18, 21).

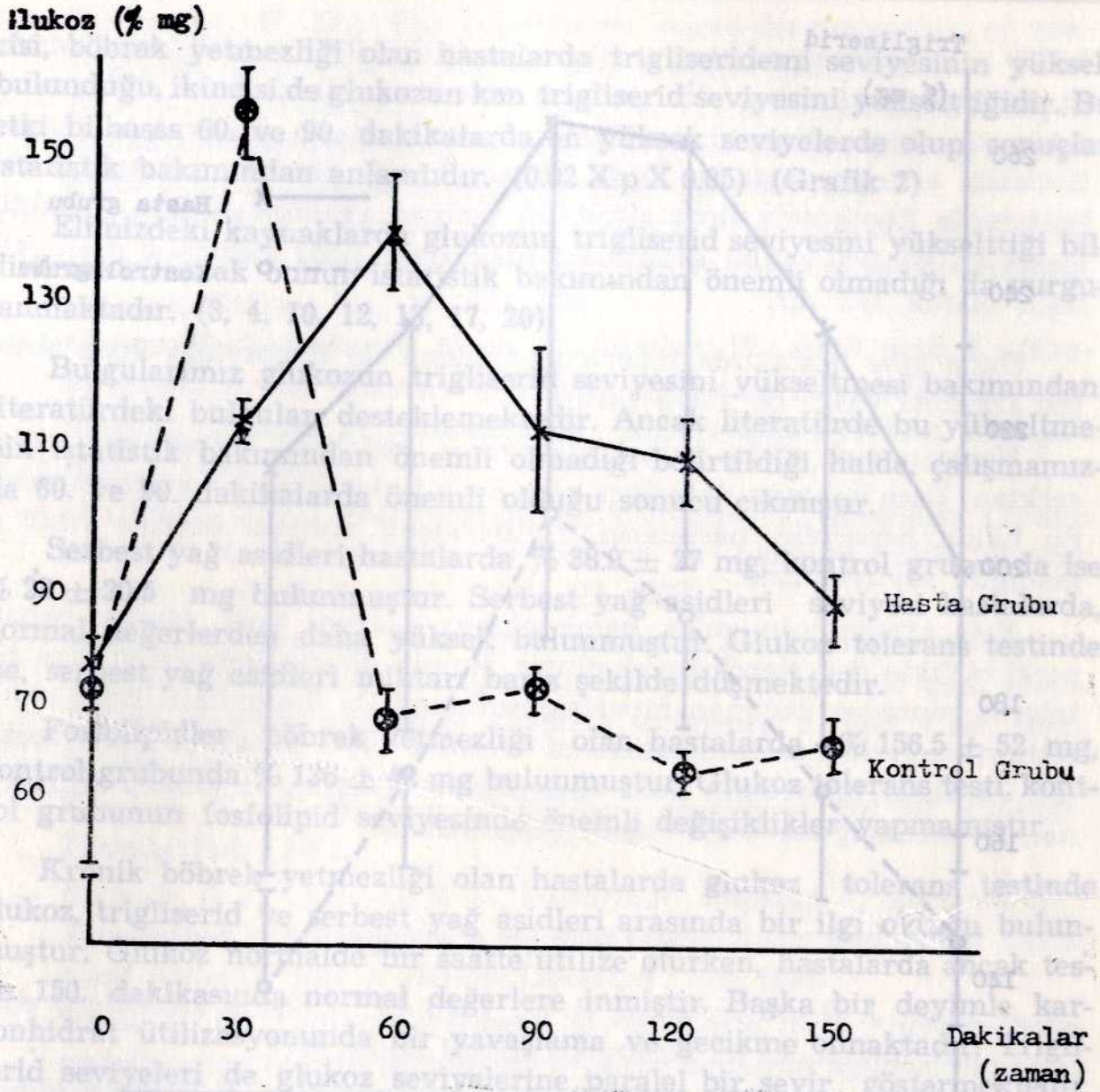
B U L G U L A R :

A/Glukoz tolerans testinde hasta ve kontrol gruplarının ilk glukoz yüklenmesinden sonra alınan serum glukoz, trigliserid, serbest yağ asitleri ve fosfolipid değerlerinin zamana göre değişimleri tablo 1 de gösterilmiştir.

B/Heparin testinde hasta ve kontrol gruplarının heparin zerkinden sonra alınan kan plazmalarındaki glukoz, trigliserid, serbest yağ asitleri, fosfolipidler ve lipoprotein lipaz aktivite değerlerinin zamana göre değişimleri tablo 2 de gösterilmiştir. Grafik : 1-2.

T A R T I Ş M A :

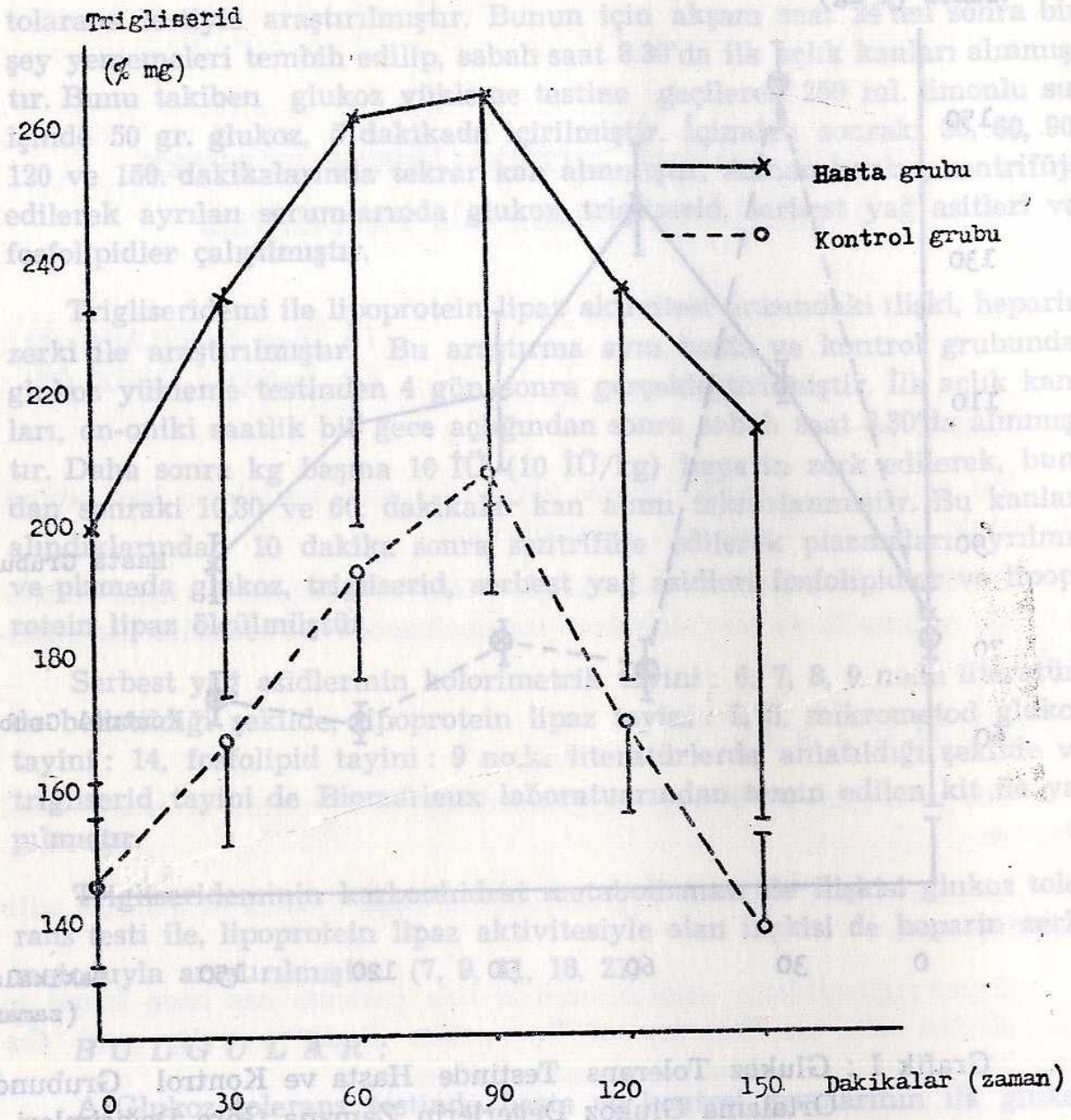
Bu çalışmada, böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen trigliseridemi ile karbonhidrat metabolizması ve lipoprotein lipaz aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.



Grafik I : Glukoz Tolerans Testinde Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama Glukoz Değerlerin Zamana Göre Değişimleri.

Trigliserid ile karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişki, glukoz tolerans testiyle araştırılmıştır. Açlık glukoz seviyesi hastalarımızda % 78 + 10.7 mg, kontrol grubunda % 75.5 + 1.5 mg olarak bulunmuştur. Bu değerler normal hudutlar içindedir. Glukoz tolerans testi, kontrol grubunda kan glukoz seviyesinin 60. dakikada normale indiğini gösterirken, hastalarda 150. dakikada normale inmektedir. (Grafik 1) Yani hastalarda kan glukoz seviyesinin normale dönüşünde, bariz bir gecikme vardır. Buna bağlı olarak hastalarda bir karbonhidrat ütilizasyon bozukluğu göze çarpmaktadır.

Trigliserid seviyesi hastalarımızda % 197 ± 150 mg, mg, kontrol grubunda % 156.5 ± 52 mg (F.: 6)



Grafik 2 : Glukoz Tolerans Testinde Hastalarda ve Kontrol Grubunda Zamana Göre Ortalama Trigliserid Değerleri.

bunda 143 ± 50 mg bulunmuştur. Hastalardaki değer, kontrol grubunda, metodumuza göre bulunması lazım gelen normal sınırların çok üstündedir. Glukoz tolerans testinde, hem kontrol grubunda hem de hastalarda trigliserid seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir. En yüksek seviyesine hasta ve kontrol grubunda 90. dakikada ulaşmaktadır. 150. dakikada kontrol grubunda normale inerken, hasta grubunda zaten yüksek olan ilk değerine bile inemediği gözlenmiştir.

Bu duruma göre glukoz, hasta ve kontrol grubunda trigliseridemiği provoke etmektedir. Bundan iki önemli sonuç elde edilmektedir: Birin-

cisi, böbrek yetmezliği olan hastalarda trigliseridemi seviyesinin yüksek bulunduğu, ikincisi de glukozun kan trigliserid seviyesini yükselttiğidir. Bu etki bilhassa 60. ve 90. dakikalarda en yüksek seviyelerde olup, sonuçlar istatistik bakımından anlamlıdır. (0.02 X p X 0.05) (Grafik 2)

Elimizdeki kaynaklarda glukozun trigliserid seviyesini yükselttiği bildirilmekte, ancak bunun istatistik bakımından önemli olmadığı da vurgulanmaktadır. (3, 4, 10, 12, 13, 17, 20)

Bulgularımız glukozun trigliserid seviyesini yükseltmesi bakımından, literatürdeki bulguları desteklemektedir. Ancak literatürde bu yükseltmenin istatistik bakımından önemli olmadığı belirtildiği halde, çalışmamızda 60. ve 90. dakikalarda önemli olduğu sonucu çıkmıştır.

Serbest yağ asitleri hastalarda $\% 38.9 \pm 27$ mg, kontrol grubunda ise $\% 28 \pm 20.5$ mg bulunmuştur. Serbest yağ asitleri seviyesi hastalarda, normal değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Glukoz tolerans testinde ise, serbest yağ asitleri miktarı bariz şekilde düşmektedir.

Fosfolipidler böbrek yetmezliği olan hastalarda $\% 156.5 \pm 52$ mg, kontrol grubunda $\% 136 \pm 42$ mg bulunmuştur. Glukoz tolerans testi, kontrol grubunun fosfolipid seviyesinde önemli değişiklikler yapmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda glukoz tolerans testinde glukoz, trigliserid ve serbest yağ asitleri arasında bir ilgi olduğu bulunmuştur. Glukoz normalde bir saatte ütilize olurken, hastalarda ancak testin 150. dakikasında normal değerlere inmiştir. Başka bir deyimle karbonhidrat ütilizasyonunda bir yavaşlama ve gecikme olmaktadır. Trigliserid seviyeleri de glukoz seviyelerine paralel bir seyir göstermektedir. (Grafik 1)

Hastalarda trigliseridlerin yüksek bulunması ve glukoz tolerans testinde glukozun yavaş ve geç ütilize olması, aralarında yakın bir ilgi olduğunu göstermektedir. Bu ilişki doğru orantılıdır.

Heparin testinden sonra trigliseridler hastalarda $\% 192 \pm 139$ mg, kontrol grubunda $\% 141 \pm 51$ mg olarak ve hastalarda 10. dakikada $\% 178$ mg, 30. dakikada $\% 207$ mg, 60. dakikada da $\% 183$ mg bulunmuştur. Görüldüğü gibi trigliserid 10. dakikada en düşük seviyededir. Bu bulgumuz literatürle uyumludur. Bununla beraber hastalarda trigliserid seviyesi, normal sınırlara hiç inmemiştir. Başka bir deyimle heparin zerki, trigliserid seviyesi üzerinde önemli bir değişiklik yapmamıştır. Yani bu hastalarda lipoprotein lipaz enzimi aktive edilememektedir.

Lipoprotein lipaz aktivitesi açlık değeri hastalarda 0.0118 ∓ 0.0091 umol/ml/saat, 10. dakikada 0.0104 ± 0.0099 umol/ml/saat, 30. dakikada

0.0135 ± 0.008 umol/ml/saat ve 60. dakikada da 0.0267 ± 0.0086 umol/ml/saat olarak bulunmuştur. Bu duruma göre lipoprotein lipaz aktivitesinde iki husus ortaya çıkmaktadır: Birinci husus, heparin, lipoprotein lipaz aktivitesini artırmamaktadır. İkinci husus kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda lipoprotein lipaz aktivitesi kontrol grubundan daha düşüktür. Hasta ve kontrol grubu arasındaki lipoprotein lipaz aktivitesi oranı yaklaşık olarak 1/2 dir.

Buna göre hastalarda hipertrigliseridemi ile lipoprotein lipaz aktivitesi arasında yakın bir ilişki vardır.

Heparin zerk edilen hastalarda glukoz, fosfolipid, serbest yağ asitleri, zerkten önce bulunan değerlere göre önemli değişiklikler göstermemiştir. Şu halde, heparinin, hastaların trigliseridemi seviyesi üzerine etkili olmadığını söyleyebiliriz.

Elde ettiğimiz bulgular, gerek glukoz tolerans testi, gerekse heparin zerki birlikte değerlendirilecek olursa, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda mutaden bulunan hipertrigliseridemi ile lipoprotein lipaz aktivitesinin ve glukoz metabolizmasının arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişki lipoprotein lipaz aktivitesinin azlığına ve glukoz ütilizasyonunun bozukluğuna bağlı olarak gelişmektedir.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Auer, J. D., Ackermann, P. G., Toro, G. : *Clinical laboratory methods*. 8th ed., C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1974.
- 2 — Eoberg, J., and Carlson, L. A. : *Determination of heparin induced lipoprotein lipase activity in human plasma*. *Clin. Chim. Acta*, 10: 420, 1964.
- 3 — Erons, M., Chirstenson, N. C., and Hoder, M. : *Hyperlipoproteinemia in patients with chronic renal failure*. *Acta Med. Scand.*, 192: 119, 1972.
- 4 — Cattran, D. C., Fenton, S. S. A., Vilson, D. R., and Steiner, G. : *Defective triglycride removal in lipemia associated with peritoneal dialiysis and haemodialysis*. *Ann. Int. Med.*, 85 : 29, 1976.
- 5 — Colowick, S. P., and Kaplan, N. D. : *Methods in enzymology*. 3rd ed., vol. 5, New York, London, 1970.
- 6 — Curtius, H. Ch., Roth, M. : *Clinical biochemistry principles and methods*. Walter de gruyter, New York, vol. II, 1974.
- 7 — Dole, V. P. : *A relation between non-esterified fatty acits in plasma and the metabolism of glucose*. *J. Clin. Invest.*, 35 : 150, 1956.

- 8 — Duncombe, W. G.: *The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. Clin. Acta*, 9 : 122, 1964.
- 9 — Enholm, C., Greton, H., and Brown, W. V.: *A comparative study of postheparin lipolytic activity and a purified human plasma triacylglycerol lipase. Biochim. Biophys Acta*, 360 : 68, 1974.
- 10 — Goldberg, A. P., Hagberg, J. M., Delmez, J. A., Haynes, M. E., and Harter, H. R.: *Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. Kidney Int.*, 18 : 754, 1980.
- 11 — Greten, H., Degrella, R., Klose, G., Rascher, W., and Gjone, E.: *Measurement of two plasma triglyceride lipases by an immunochemical method: Studies in patients with hypertriglyceridemia. J. Lipid. Res.*, 17 : 203, 1976.
- 12 — Huttunen, J. K., Pastermarck, A., Wattinen, T., Ehnholm, C., and Nikki E. A.: *Lipoprotein metabolism in patients with chronic uremia. Acta Med. Scand.*, 204 : 211, 1978.
- 13 — Ibels, L. S., Reardo, M. F., and Nestel, P. J.: *Plasma post-heparin lipolytic activity and triglyceride clearance in uremic and hemodialysis patients and renal allograft recipients. J. Lab. Clin. Med.*, 84 : 648, 1976.
- 14 — Natelson, S.: *Techniques of clinical chemistry. 3rd ed., Charles-Thomas Pub.*, 1971.
- 15 — Nicholls, A. J., Catto, G. R. D., Edward, N., Engeset, J., MacLeod, M.: *Accelerated atherosclerosis in long-term dialysis and renal transplant patients: fact or fiction. Lancet*, 9 : 276, 1980.
- 16 — Perez, G. O., Levine, S., Gomez, E., and Asia, S. L.: *Serum-cholesterolbinding reserve in patients with the nephrotic syndrome. Nephron*, 24, 146, 1979.
- 17 — Sanfelippo, M. L., Swenson, R. S., and Reoven, G. M.: *Response of plasma triglycerides lipase in uremic patients. N. Engl. J. Med.*, 297; 1362, 1977.
- 18 — Sauar, J., Blomhoff, J. P., and Gjone, E.: *Triglyceride lipases in acute hepatitis. Clin. Chim. Acta*, 71 : 403, 1976.
- 19 — Schnyder, P. A., Gamsu, G., Klein, D. L. and Savoca, Ch. J. *Accelerated atherosclerosis during maintenance hemodialysis: Detection from chest radiographs. J. B. Lippincott Co.*, 14: 406, 1979.
- 20 — Somer, J. B., Aitken, J. M., Abott, L. K., Charleswarth, J. A., MacDonald, G., and Blacke, R. B.: *Lipoprotein lipids in chronic renal failure and haemodialysis. Atherosclerosis*, 34 : 353, 1979.
- 21 — Wootton, I. D. P.: *Microanalysis in medical biochemistry. 5th ed., Churchill Livingstone, London*, 1974.