

KOMPANSE KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA SERUM LIPOPROTEIN (a) DÜZEYİ

SERUM LIPOPROTEIN (a) LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE NOT RECEIVING DIALYSIS

Dr. Gülsen Yakupoğlu, Dr. Gültekin Süleymanlar, Dr. Tomris Özmen,
Dr. Muzaffer Sapan, Dr. Fevzi F. Ersoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

KBY'li hastalarda sık rastlanan lipoprotein metabolizması anormallikleri ve hiperlipidemi, aterosklerotik kalb ve damar hastalığı riskini artırmaktadır. Çalışmamızda, 27 KBY'li hastada lipoprotein (a) ve diğer apolipoproteinlerin düzeyleri değerlendirilmiş ve yaş ve cins uyumlu 31 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. KBY'li hastalarda HDL-Kolesterol düzeyi düşük, apoprotein B ve lipoprotein (a) düzeyleri yüksek bulunmuştur. İdrar ile protein kaybı ve Lp (a) arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Diğer apolipoprotein anormallikleri ile birlikte, bağımsız bir risk faktörü olan serum Lp (a) düzeyindeki belirgin yükselme, KBY'li hastalarda aterosklerotik olayın hızlanmasına katkıda bulunabilir.

SUMMARY

Lipid abnormalities contribute to the increase in cardiovascular morbidity and mortality in chronic renal failure (CFR) patients with or without dialysis. Lipoprotein (a) and, a unique lipoprotein has been shown to be an independent risk factor for the development of cardiovascular disease in general population. This study was planned to assess the serum levels of Lp(a) in predialytic CFR patients. In this study, lipid and Lp(a) levels were measured in 27 predialytic CFR patients consisting of 14 males, 13 females and in age- and sex-matched thirty one controls. In CFR patients, HDL cholesterol level were lower and apo B were higher as compared to the control group. Moreover, Lp(a) was found to be prominently higher in CFR patients than in controls. There was a significant positive correlation between Lp(a) levels and the amount of proteinuria. Our data suggest that increased Lp(a) level along with low level of HDL cholesterol and high level of Apo B may pose a significant risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in CFR patients.

Anahtar Kelimeler : Kronik böbrek yetmezliği, apolipoprotein, lipoprotein (a).

Key Words : Chronic renal failure, hyperlipidemia, lipoprotein (a)

GİRİŞ

Gerek diyaliz, gerekse transplantasyon uygulanan kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliğinde yaklaşık % 70 hastada görülen hipertrigliseridemi lipid anormalliklerinin en yaygınıdır. Bazı lipoprotein fraksiyon bileşim bozuklukları sık olarak görülür. En belirgin olanları Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VDL) - Trigliserid, VLDL-Kolesterol, Intermediate Dansiteli Lipoprotein (IDL) artışı ve Yüksek Dansiteli

Lipoprotein (HDL) - Kolesterol azalışıdır. Sıklıkla, apolipoprotein (Apo) A1 ve A2 azalır, Apo B ve E artar.

Lipoprotein (a), (Lp a) kendine özgü bir glikoprotein olan Apo (a) nm ApoB-100'e bağlanmasıyla oluşmuş Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) benzeri bir lipoproteindir. İlk kez 1963'de Berg tarafından tanımlanmış olup aterojenik ve trombojenik etkileri nedeniyle ateroskleroz gelişiminde rol oynayan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (8, 9, 10, 17). Lipoprotein (a)'nın plazma düzeyi genetik olarak ayarlanmaktadır. KBY'de Lp (a) plazma düzeyleri önemli

derecede yüksek bulunmaktadır (2, 11, 22). Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda da yüksek bulunmaktadır (1, 3,4, 5, 6, 23, 24,25). Ancak çeşitli böbrek hastalıkları, hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyonda Lp (a) ile ilgili bilgiler henüz yeterli değildir.

Bu çalışmada, kompanse dönemde kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, serum Lp (a) dahil, lipid ve apolipoprotein düzeylerindeki değişiklikler ve bunlar arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda ayaktan izlenen, dialize henüz gereksinim göstermeyen kompanse KBY'li hastalarda yapılmıştır. Hasta grubu 14'ü erkek, 13'ü kadın olan toplam 27 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 48.2 (17-72) idi. Kontrol grubu ise yaş ortalaması 42.2 (25-59) yıl olan, 12'si erkek 19'u kadın 31 sağlıklı bireylerden oluşuyordu (yaş: t-testi, $p < 0.075$), cins : Pearson Khi-kare $p < 0.315$). Hastalardan 14'ü antihipertansif kullanmaktaydı. Hastalarımızın KBY etyolojileri hipertansiyon (n:7), kronik glomerulonefrit (n:3), kronik pyelonefrit (n:3), vezikoureteral reflü (n:2), taş hastalığı (n:4), polikistik hastalık (n:2) ve diğer etyolojiler (n:6)'den oluşmaktaydı. KBY süreleri 37 ± 6 ay (5-120), son serum kreatinini (SCr) ve son kan üre nitrojeni (BUN) ortalamaları 5.6 ± 0.4 mg/dl ile 63 ± 3.7 mg/dl bulundu. Proteinüri hastaların 22'sinde vardı, miktarı ortalama 2.3 ± 0.3 g/gün idi.

Kontrol grubu ve hastaların kan örnekleri bir gece açlığını takiben antikoagülansız olarak antekübital venden alındı. 1500/dk'da 10 dk santrifüj edilerek serum ayrıldı ve şu biyokimyasal işlemler uygulandı. Kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinin (Ser), serum kolesterol ve serum trigliserid düzeyleri Dart reaktifleri kullanılarak Dacos analizörde tayin edildi. Serum VLDL ve HDL-kolesterol düzeyleri fosfotungistik asit ve magnezyum klorürle çöktürme tekniği ile tayin edildi. LDL-kolesterol, Friedenwald formülü ile hesaplandı. Serum Apolipoprotein Al ve B düzeyleri radyal immünodiffüzyon plakları (Behring) ile tayin edildi. Serum lipoprotein (a) düzeyi enzim immunoassay kiti ile (Boehringer-Mannheim Biochemica) ölçüldü (16).

İstatistiksel **analiz:** Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama \pm standart hata ($m \pm sem$) olarak ifade edildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda

normal dağılım koşullarının sağlanıp sağlanmamasına göre unpaired t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Khi-kare testine başvuruldu. Hasta grubunda serum Lp (a) düzeyi ile çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grupları arasında trigliserid, VLDL-kolesterol ve apolipoprotein Al düzeyleri bakımından önemli bir fark yoktu. Total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ise KBY'li hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu. Apolipoprotein B, KBY'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.046$). Serum lipoprotein (a) düzeyi ise KBY'li hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olarak saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo I).

Tablo I. Hasta ve kontrol gruplarında serum lipid ve apolipoprotein değişiklikleri (ortalama \pm standart hata)

Parametre*	KBY (n=27)	Kont (n=31)	PDeğ.#
Total Kolesterol	166 \pm 11	190 \pm 5	< 0.012
Tigliserid	139 \pm 15	109 \pm 8	NS
HDL-Kolesterol	31 \pm 2	40 \pm 2	< 0.01
LDL-Kolesterol	106 \pm 9	128 \pm 5	< 0.002
VLDL-Kolesterol	27 \pm 3	22 \pm 2	NS
Apo Al	137 \pm 6	149 \pm 4	NS
ApoB	133 \pm 6	119 \pm 4	< 0.046
Lp(a)	35 \pm 4	14 \pm 1	< 0.0001

* : Birimler mg/dl olarak belirtilmiştir.

: Karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.
NS : Anlamsız

Serum Lp(a) düzeyleri ile yaş, cins, KBY süresi, BUN ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmamasına karşın proteinüri miktarı ile anlamlı pozitif korelasyon dikkati çekti. Diğer taraftan, serum Lp(a) düzeyi ile diğer lipid fraksiyonlarından total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve ApoB düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo II).

Tablo II. Kompense kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum Lp (a) düzeyi ile çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiler (Pearson korelasyonu)

Parametre	Korelasyon Katsayısı	P Değeri
Yaş	0.2154	0.3484
KBY süresi	-0.0682	0.7689
BUN	0.1418	0.5398
SCr	-0.0599	0.7964
Proteinüri miktarı	0.5439	0.0108
Total kolesterol	0.4972	0.0218
Trigliserid	0.4303	0.0515
HDL-Kolesterol	-0.2883	0.2050
LDL-Kolesterol	0.4682	0.0323
VLDL-Kolesterol	0.4364	0.0479
APoA1	-0.2959	0.1929
ApoB	0.5939	0.0045

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde GFR, normalin % 60'ının altına düştüğü zaman % 30-60 oranında lipid anormalliklerinin bulunduğu bilinmektedir. Bu lipid anormallikleri, diyalizde ve böbrek transplantasyonu sonrası da devam ettiği için, hipertansiyon ile birlikte, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık riskini önemli boyutta artırmaktadırlar. Epidemiyolojik çalışmalarda, LDL-kolesterol artışı ve HDL-kolesterol azalmasının, koroner arter hastalığı riskini artırdığını gösterilmiştir (18). Üremide VLDL-Trig, VLDL-Kol, IDL artışı, HDL-Kol azalışı söz konusudur. Serum kreatinini ortalama 5.6 ± 0.4 mg olan 27 kompense KBY'li hastada serum total-kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu değişikliklerin beslenme bozukluğunun bir sonucu olduğu düşünüldü.

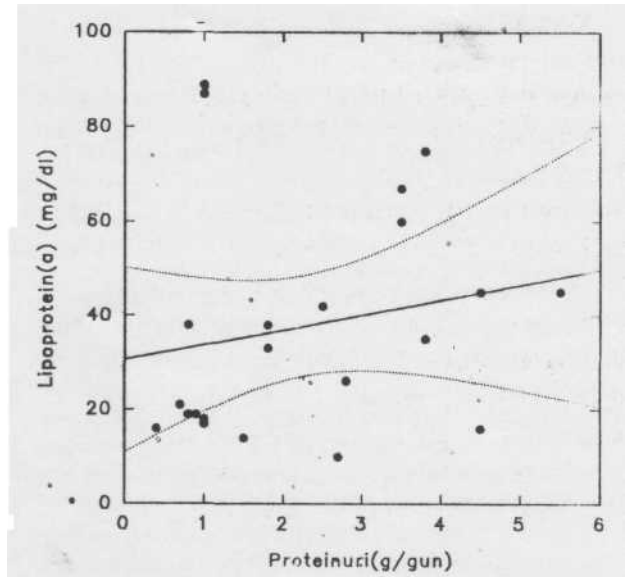
Normolipidemik gibi görünen üremili hastalarda da lipoprotein bileşim anomalileri bildirilmekte ve bu hastalarda ki hızlanmış aterosklerozda apolipoproteinlerin rolü üzerinde durulmaktadır (5). LDL'nin apolipoproteinlerin ve HDL partikülü, sırasıyla apolipoprotein B ve apolipoprotein A1 olarak adlandırılmakta ve koroner arter hastalığı ile yakın ilişki göstermektedir. LDL apolipoprotein B artışı ve apolipoprotein düşüklüğü halinde aterosklerotik koroner arter hastalık riski artmaktadır. Bizim kronik böbrek yetmezlikli hastalarımızda da beklendiği gibi Apo A1 hafif derecede düşük, Apo B yüksek bulundu (Tablo II).

Apo(a), yapısal olarak plazminojene benzeyen, Apo B'ye bağlı bir glikoprotein olup, lipoprotein (a)'yi

oluşturan başlıca apolipoproteindir. Lp(a) konsantrasyonundaki artış, aterosjenik ve trombojenik etkileriyle koroner arter hastalık riskini artırmaktadır (7, 19, 20, 21). Lp (a)'nın, serum düzeyi ile paralel olarak koroner bypass greft ve nativ koroner arterlerde biriktiği gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde Lp(a) düzeyleri oldukça yüksek olarak bildirilmektedir. Bir çalışmada, Apo A konsantrasyonunu kontrol grubunda 120 mg/L, üremili hastalarda 440 mg/L, diğer bir çalışmada kontrollerde 125 mg/L ve hastalarda 378 mg/L, bir diğerinde 403 ünite/L gibi çok yüksek bulunmuştur (12, 18). Apo A'nın 1 ünite/L değerleri Lp (a)'nın 1 mg'ına eşdeğerdir Lp (a)'nın 300 mg/L üzerindeki değerlerinde koroner arter riskinin iki kez arttığı saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda Lp(a) düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo II).

Böbreğin Apo(a) metabolizmasına doğrudan katılıp katılmadığı bilinmemektedir. Ancak, Apo(a)'nın karaciğerde yapımı, normal kişilerde, serum konsantrasyonları ile ilişki göstermektedir. KBY'de Apo(a) artışında en olası mekanizma, metabolik bozuklukların uyarısıyla, karaciğerde yapım artışıdır. Yine Apo (a)'nın katabolizması böbrek yetersizliğinde bozulabilir. Bu hastalarda serbest Apo A'ın kandan glomerüler filtrasyon ve tübüler katabolizma ile uzaklaştırıldığı düşünülmektedir (26).

Çalışmamızda elde edilen ilginç bir sonuç, proteinüri derecesi ile Lp(a) düzeyi arasındaki anlamlı pozitif ilişkidir (Şekil 1). Daha önce Apo(a) artışı ve pro-



Şekil 1. Kompense kronik böbrek yetmezliği hastalarında proteinüri derecesi ile serum lipoprotein (a) düzeyleri arasındaki ilişki (r: 0.54, p<0.05)

teinürü arasında doğrudan bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, proteinürlü hastalarda dislipidemi ve hiperlipidemiden söz edilmektedir. Nefrotik düzeyde olsun ya da olmasın, plazma kreatinini normal olan vakalarda bile serum Apo (a) düzeyleri yüksek bulunmaktadır (26, 27,28).

Ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan ve özellikle proteinürlü KBY'li olgularda yüksek bulunan Lp(a) düzeylerinin normal sınırlara indirilmesinde yarar vardır. Bunun için de proteinürünün tedavisi, böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesi ve lipid düşürücü ajanların kullanılması düşünülebilir. Ancak, LDL-reseptör up-regülasyonu yoluyla LDL-kolesterolü düşüren ajanların, lipoprotein (a) düzeylerini etkilemediği bildirilmektedir (29). Bu da Lp (a) katabolizmasında LDL reseptörlerinin fizyolojik rolünün fazla olmadığını düşündürmektedir. Transplantasyon ile böbrek fonksiyonunun düzeltilmesinin Lp(a) düzeyini düşürmesine ait çalışmalar vardır (22-26). Ancak, biz böbrek transplantasyonu yapılan hastalarımızda apolipoproteinleri yüksek bulduk (30). Bizim başka bir çalışmamızda ilginç olarak karnitin verilen bir grup KBY'li hasta Lp(a) düzeylerinde belirgin azalma saptandı (31).

Sonuç olarak, KBY'li hastalarda diğer lipid anormallikleri ile birlikte, serum Lp (a) düzeyindeki belirgin yükselme, aterosklerotik olayın hızlanmasına katkıda bulunabilir. Ancak, böbrek hastalarındaki apolipoprotein (a) metabolizması anormalliklerinin ve olası klinik sonuçlarının anlaşılabilmesi için ileri deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D, Dracon M, Fruchart JC and Tacket A. Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis, but not in CAPD. *Kidney Int* 1992; 42: 424-425.
2. Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V, et al. Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993; 64: 560-564.
3. Goldwasser P, Michel M, Collier J, et al. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationship with patient and vascular access survival. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 215-225.
4. Creessman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein (a) Is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86(2): 475-483.
5. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394-1399.
6. Thillet J, Faucher C, Issad B, et al. Lipoprotein (a) in patients treated by Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 226-232.
7. Steinmeta A, Kirklies A, Schlosser G, et al. Lipoprotein (a), Low-density, intermediate density lipoprotein, and blood pressure in a young male population. *Clin Investig* 1993;71:145-149.
8. Watts GF, Kearney EM, Taub NA, et al. Lipoprotein (a) as an independent risk factor for myocardial infarction in patients with common hypercholesterolaemia. *J Clin Pathol* 1993; 46: 267-270.
9. Rader DJ, Cain W, Zech LA, et al. Variation in lipoprotein (a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein (a) isoform is determined by the rate of lipoprotein (a) production. *J Clin Invest* 1993; 91: 443-447.
10. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp (a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249-257.
11. Murphy BG, McNamee P, Duly E, et al. Increased serum apolipoprotein (a) in patients with chronic renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Atherosclerosis* 1992; 93: 53-57.
12. Parra HJ, Mezdoor H, Cachera C, et al. Lp (a) lipoprotein in patients renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem*1987;33(5):721.
13. Cheung AK, Wu LL, Kablita C and Leypoldt JK: Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(2): 271-276.
14. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL and Nachman RL. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
15. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990; 36(1): 20-23.
16. Craig WY, Poulin SE, Forster NR, et al. Effect of sample storage on the assay of lipoprotein (a) by commercially available rodial immunodiffusion and enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Clin Chem* 1992; 38(4): 550-553.
17. Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, et al. Partial aminoacid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(10): 3224-3228.
18. Genest J, McNamara JR, Ordovas JM et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B lipoprotein (a) abnormalities in man with premature coronary artery disease. *J Am Coll cardiol* 1992; 19: 792-802.
19. Uterma G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246(4932): 904-910.
20. Scanu AM. Lp(a) as a marker for coronary heart disease risk. *Clin Cardiol* 1991; 14(2-1): 135-9.
21. Breckenridge WC. The role of lipoproteins and apolipoproteins in prediction of coronary heart disease risk. *Clin Invest Med* 1990; 13(4): 196-201.
22. Irish AB, Simons LA, Savdie E, Hayes JM, Simons J. Lipoprotein (a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation. *Aust NZ J Med* 1992; 22(3): 243-248.

23. Webb AT, Plant M, Reaveley DA, et al. Lipid and lipoprotein (a) concentrations in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(7): 636-641.
24. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, et al. Does cyclosporine increase lipoprotein (a) concentrations in renal transplant recipients ? *Lancet* 1993; 341: 268-270.
25. Heimann P, Josephson MA, Fellner SK, et al. Elevated lipoprotein (a) levels in renal transplantation and hemodialysis. *Am J Nephrol* 1991; 11(6): 470-474.
26. Black IW, Wilcken DEL. Decreases in a lipoprotein (a) after renal transplantation: Implications for lipoprotein (a) metabolism. *Clin Chem* 1992; 38(3): 353-357.
27. Keane WF. Lipids ant the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910-920.
28. Joven C, Villabona C, Vilella E. Pattern of hyperlipoproteinemia in human nephrotic syndrom: Influence of renal failure and diabetes mellitus. *Nephron* 1993; 64: 565-569.
29. Kcstner GM, Gavish D, Leopold et al. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 1989; 80: 1313-9.
30. Siileymanlar G, Sapan M, Yılmaz H, et al. Serum lipoproteins in renal transplant patients: The effect of cyclosporine on lipoprotein (a). *Transplant Proc* 1994; 26: 2637-2638.
31. Yılmaz H, Siileymanlar G, Altinayak Ersoy FF, et al. Effect of L-Carnitine on die lipid profile of hemodialysis patients. XIII th International Congress of Nephrology, Madrid (Spain), July 2-6, 1995.