

# HEMODİYALİZDEKİ SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA ERİTROPOİETİN TEDAVİSİNİN KAN LİPİD VE LİPOPROTEİN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

## THE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN TREATMENT ON BLOOD LIPID AND LIPOPROTEIN LEVELS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Dr.Kuddusi Cengiz, Dr.Gülseren Kesim, Dr.Mehmet Kundak, Dr.Bahattin Adam

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji, Biyokimya Anabilim Dalı, SAMSUN

### ÖZET

Hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek hastalarında aneminin tedavisinde kullanılan eritropoietin'in iştahı ve gıda alınımını artırdığı, fiziksel, psikolojik ve endokrin fonksiyonları düzelttiği, anabolik olayları iyileştirdiği gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında lipid bozuklukları olup, hastalar arterioskleroz'a meyillidirler. Eritropoietin'in kan lipid ve lipoprotein düzeyine etkisini gösterir çok az ve çelişkili raporların olması, eritropoietin'in kan lipid ve lipoprotein düzeylerine etkisinin bilinmesinin yararlı ve ilginç olabileceğini düşünerek; 63.6±7.0 ay düzenli hemodiyaliz programında olan ve eritropoietin kullanan 23 hasta ile 59.5±9.3 ay hemodiyaliz programında olan ve eritropoietin kullanmayan 25 hasta çalışmaya alındı.

Eritropoietin alan hasta grubun trigliserid, LDL kolesterol, Apolipoprotein AL, ve apolipoprotein B düzeyleri eritropoietin almayan hasta grubuna kıyasla eritropoietin alanlarda yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Total kolesterol, HDL kolesterol ve lipoprotein (a) düzeyleri bakımından gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kan lipid ve lipoprotein düzeyleri ile diyaliz süreleri arasında bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Arterioskleroz risk faktörlerinden olan serum Apolipoprotein Al düzeyinin 90mg/dl altında olması, eritropoietin tedavisi almayan grupta daha fazlaydı ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak Eritropoietin'in kan lipid ve lipoprotein düzeylerini etkilediği, arterioskleroz risk faktörlerinden olan serum apolipoprotein Al düzeyinde iyileşme sağladığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelime: Eritropoietin, Lipid profili, Hemodiyaliz.**

### GİRİŞ

Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda; hemodiyaliz süresinden bağımsız olarak, yüksek trigliserid ve kolesterol düzeyleri, artmış VLDL ve azalmış HDL-kolesterol ile karakterize olan ve Fredrikson klasifikasyonuna göre Tip IV'e uyan hiperlipidemi oldukça sık görülmektedir (1).

Bu lipoprotein bozukluğunun klinik önemi henüz

### SUMMARY

The correction of anemia in hemodialysis patients with erythropoietin increases appetite, anabolic effects, and improves physical, psychological activities and endocrine functions. As the sense of wellbeing improves, the patients increase food intake and, frequently, their compliance with dietary restriction may decrease. Plasma lipid abnormalities are common among patients undergoing hemodialysis. Those patients, particularly are prone to diffuse atherosclerosis. There are few and conflicting reports about the effects of erythropoietin on the lipid profile. For these reasons it would be interesting to know if long-term treatment with erythropoietin could induce changes in the lipid profile of hemodialysis patients.

Lipid patterns in 23 patients taking erythropoietin, dialysed 63.6±7.0 months and in 25 patients without erythropoietin and dialysed 59.5±9.3 months were analysed. In the patients taking erythropoietin; serum triglycerides, LDL cholesterol, apolipoprotein Al, apolipoprotein B levels were higher than in the patients without erythropoietin ( $p<0.001$ ). Total cholesterol, lipoprotein cholesterol levels were not significantly different between the two groups ( $p>0.05$ ). The differences between the two groups and the higher prevalence of "atherogenic" levels ( $i. e<90mg/dl$ ) of this lipoprotein in the patients who were not taking erythropoietin ( $p<0.01$ ).

We conclude that long-term treatment with erythropoietin changes some lipid patterns and improves serum apolipoprotein Al levels in hemodialysis patients.

**Key Words: Eritropoietin, Lipid profil, Hemodiyaliz.**

tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte, hayvan deneyleri ve böbrek hastalarında yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, renal yetmezliğin ilerlemesinde lipid metabolizmasındaki değişikliğin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (1,2). Karakteristik lipoprotein bozukluğunun, renal yetmezlikte görülen aterosklerotik vasküler bozulduklardan da sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (1,3)-

Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, aneminin tedavisinde kullanılan human recombinant erythropoetin (rHuEpo) fiziksel ve psikolojik aktiviteleri düzeltmektedir (4). Böylece kendini iyi hissetmeye bağlı olarak hastaların gıda alımı artmakta ve diyet kısıtlamasına uyumları azalabilmektedir (5). Bu yüzden, plazma potasyumu daha sık aralıklarla takip edilmeli, bazı vakalarda diyaliz protokolünün düzeltilmesi önerilmektedir (6). Eritropoietin tedavisi esnasında, beslenme değişiklikleri yanında, hematokrit artışına bağlı olarak dozu oksijenizasyonu, enzim aktivitesi, fiziksel ve endokrin fonksiyonlar düzeltmekte ve bütün bunlar lipid metabolizmasını etkileyebilmektedir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarının uzun süre eritropoietin ile tedavileri sırasında lipid profilinde oluşturacağı değişikliklerin bilinmesi yararlı ve ilginç olacağı düşünülerek bu çalışma planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 48 hemodiyaliz hastası alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta  $63.6 \pm 7.0$  ay düzenli hemodiyaliz programında olan ve eritropoietin kullanan 23 hasta, ikinci grupta ise  $59.5 \pm 9.3$  ay hemodiyaliz programında olan ve eritropoietin kullanmayan 25 hasta yer almaktadır. Hemodiyaliz hastalarının diyalizi, çalışma süresince değişmeyen cuprophan membranlar kullanılarak yapıldı. Eritropoietin, başlangıçta 100 ünite/kg en az 3 hafta süreyle haftada 3 kez verildi. Doz daha sonra hemoglobin konsantrasyonuna göre ayarlandı. Eğer hemoglobinin başlangıçtaki değeri 3 hafta boyunca %5 artmamış ise, hemoglobin değeri 10/gr/dl'nin üzerine çıkıncaya kadar eritropoietin dozu 25 ünite/kg'lık dozlar eklenerek yavaş yavaş artırıldı. Hemoglobin değeri istenilen düzeye çıkarıldıktan sonra 9-11 gr/dl arasındaki değeri sürdüreceği şekilde doz ayarlamasına gidildi. Hastaların kayıtları gözden geçirildiğinde diyaliz tedavisinin başlangıcında ölçülen serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü, iki grup ayrıca; yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz süreleri yönünden de karşılaştırıldı. Bu hastaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların hiç birinde diabet, obesite, karaciğer bozukluğu, tiroid fonksiyon bozukluğu veya nefrotik sendrom gibi bir hastalık mevcut değildi ve lipid metabolizmasını etkilediği bilinen ilaçlardan hiçbirini kullanmıyorlardı.

**Tablo 1: Hastaların Diyaliz Öncesi Bazı Değerler**

	ERİTROPOİETİN ALAN	ERİTROPOİETİN ALMAYAN	P-DEĞERİ
YAŞ(yıl)	34.8±2.8	42.4±3.5	>0.05
CİNSİYET E	10%43.5	17 %68	>0.05
K	13 %56.2	8 %32	
Diy M. iz	12-120	12-192	>0.05
SÜRESİ (ay)	(63.6±7.0)	(59.5±9.3)	
TOTAL			
KOLESTEROL (mg/dl)	<b>161.8111.1</b>	165.6±6.5	>0.05
TRİGÜSERİD (mg/dl)	157.6±12.2	<b>141.0±11.9</b>	>0.

Tüm hastalar haftada üç kez 3.5-4 saat süre diyalize edildi. Kullanılan diyalizat standart iyonik kompozisyonda olup, tampon olarak bikarbonat kullanıldı. Hastalardan haftanın ilk diyalizlerinde, diyaliz öncesi aç karnına heparin verilmeden hemen önce arteriovenöz fistülün arıyel bölümünden 10 ml kan örnekleri alındı. Kan EDTA içeren tüplere alınıp, 2 saat içinde serumları ayrılarak -70 C analiz gününe kadar saklandı. Total kolesterol ve trigliserid enzimatik olarak ölçüldü (Boehringer Mannheim, Germany); HDL kolesterol dextran sülfat presipitasyon metodu ile ölçüldü (Boehringer Mannheim, Germany); LDL-kolesterol, total kolesterol HDL-kolesterol ve trigliseridlerin çıkarılmasıyla hesaplandı. Apolipoprotein Al ve B nefelometri ile saptandı (Behring Estitute, Marburg, Germany). Serum lipoprotein (a) düzeyleri Bouty Diagnostics tarafından üretilen kitler kullanılarak nonkompetitive enzim-linked immunoassay (MACRO) metoduyla ölçüldü (Sec S. Giovanni, Italy). Bütün lipid ölçümleri tek bir laboratuvarında yapıldı.

## SONUÇLAR

Çalışma gruplarının ortama plazma lipid ve lipoprotein değerleri Tablo 2'de görüldüğü gibi, eritropoietin alan hasta grubunda trigliserid, LDL kolesterol. Apolipoprotein Al ve apolipoprotein B düzeyleri eritropoietin almayan hasta grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ).

Total kolesterol, HDL kolesterol ve Lipoprotein (a) düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Kan lipid ve lipoprotein düzeyleri ile diyaliz süreleri arasında fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Atheroskleroz risk faktörlerinden; serum HDL kolesterol, apolipoprotein Al seviyesinin düşüklüğü, apolipoprotein B, lipoprotein (a) seviyesinin ve

Tablo 2: Gruplar Arası Kan Lipid ve Lipoprotein Düzeyleri (mg/dl)

	Epo (+) n=23	Epo (-) n=25	P.DEÖERİ
KOLESTEROL	149.1±6.3	128.0±7.7	>0.05
TRİGLİSERİD	186.2±16.4	81.6±3.5	<0.001
irDL-Kolesterol	28.2±1.6	31.6±3.3	>0.05
LDI.-Kolesterol	98.3±5.1	63.3±3.4	<0.001
Apolipomtein Al	125.8±5.2	88.4±3.7	<0.001
Apolipoprotein B	98.8±3.0	79.1±3.3	<0.001
Lipoprotein	29.8±4.8	25.1±3.0	>0.05Epo (+) =

Eritropoietin alan; Epo (+) = Eritropoietin almayan

total kolesterol/HDL kolesterol oranının yüksekliği çalışma gruplarına uygulandığında; HDL kolesterol, total kolesterol/HDL kolesterol, apolipoprotein B ve Lipoprotein (a) düzeyleri arasında gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). İki grup arasındaki tek anlamlı fark; apolipoprotein Al'in alhcrojenik seviye olan ( $<90$  mg/dl) düzeyi, eritropoietin tedavisi gören grupta sadece 1(%4.3) hastada görülürken, eritropoietin tedavisi almayan grupta 13(%52) hasta'da mevcut olup, gruplar arasında fark oldukça önemli idi ( $p<0.001$ ; tablo 3).

Tablo 3 : Hasta Gruplarında Athcrojenik Potansiyeli Lipid ve Lipoprotein Düzeyleri

	SERUM SEVİYELERİ	Epo(+) n=23		Epo(-) n=25		P-DEÖERt
		n	%	n	%	
HDL	<35mg/dl	19	82.6	19	76	>0.05
T.KOLHSTEROUHDL	>4.5	15	65.2	11	44	>0.05
AIKM.tİPROTEİN Al	<90mg/dl	1	4.3	13	52	<0.001
APOLİPROTEİN B	>130mg/dl	0		0		
LIPOPROTEİN (A)	>25mg/dl	12	52.2	10	40	>0.05

## TARTIŞMA

Hiperlipidemi, kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalar arasında yaygındır. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, anemi tedavisinde kullanılan eritropoietin fiziksel ve psikolojik aktiviteleri düzeltir (4). Böylece kendini iyi hisseden hastalarda gıda alınımı artmakta ve diyet ayarlamasına gerek duyulmaktadır (5). Eritropoietin tedavisi esnasında beslenmeyle ilgili bu değişiklikler yanında, hematokrit artışına bağlı olarak doku oksijenizasyonu, enzim aktivitesi, fiziksel ve endokrin fonksiyonlar düzelmekte ve bütün bunlar lipid metabolizmasını etkileyebilmektedir. Literatürde, eritropoietin'in kan lipid ve lipoprotein düzeylerine etkisini gösteren çok az çelişkili raporlar vardır.

Mat, Stolar ve Georges (7), 24 hastada çalışmışlar, eritropoietin tedavisinden önce ve tedaviden 36 ay sonra total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliseridler, apoprotein Al ve apoprotein B düzeyleri arasında hiçbir

fark bulamamışlardır. Benzer şekilde, Prata ve arkadaşları (8) 14 hastada çalışmışlar ve lipid profilinde eritropoietin tedavisinden önce ve sonra herhangi bir değişiklik gözlememişlerdir. Viron ve arkadaşları (9) apoprotein Al ve trigliserid düzeyinde bir artış olduğunu, diyaliz hastalarında eritropoietin tedavisine cevap olarak serum lipidlerinde düzelme eğilimi olabileceğini bildirmişlerdir. Pollock ve arkadaşları (10), uzun süredir diyaliz tedavisi alan hastalara uygulanan eritropoietin tedavisinin kan lipid profilinde düzelme sağladığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, 63.6±7.0 ay düzenli hemodiyaliz programında olan ve eritropoietin kullanan 23 hasta ile 59.5±±9.3 ay hemodiyaliz programında olan ve eritropoietin kullanmayan 25 hasta çalışmaya alındı ve lipid profilleri karşılaştırmalı olarak çalışıldı. Hastalarımızda yaş, cinsiyet, diyaliz süreleri, diyaliz öncesi total kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ; **Tablo 1**). Eritropoietin tedavisi alan hasta grubunda; serum trigliserid, LDL kolesterol, apolipoprotein Al, apolipoprotein B düzeyleri eritropoietin almayan hasta grubuna kıyasla daha yüksekti ( $p<0.001$ ; Tablo 2). Total kolesterol, lipoprotein (a) ve HDL kolesterol düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kan lipid, lipoprotein düzeyleri ve diyaliz süreleri arasında fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

HDL kolesterol (11,12) ve apolipoprotein Al'in (13,14) düşük serum düzeyleri, apolipoprotein B (12,13) ve lipoprotein (a)'nin [15,16] yüksek olmasının nonüremik popülasyondaki artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (18,19). Hemodiyaliz hastalarının büyük bir yüzdesinin atherojenik sınırlarda olduğu bildirilmiştir (18,19).

Çalışmamızda atherojenik kriterlerden sadece apolipoprotein Al düzeyinin 90 mg/dl altında olması, eritropoietin tedavisi gören grupta 1(%44.3) hasta da görülürken, eritropoietin tedavisi görmeyen grupta 13(%52) hastada mevcuttu. Diyaliz öncesi değerleri hemen hemen birbirine eşit olan, sağlık sigortalarının olmaması nedeniyle eritropoietin almayan 25 hemodiyaliz hastası ile düzenli olarak eritropoietin tedavisi alan 23 hemodiyaliz hastası karşılaştırmalı olarak çalışıldı. Bizim bilgilerimize göre bu, hemodiyaliz hastalarında lipid profili üzerine eritropoietin'in etkilerini gösteren ilk karşılaştırmalı çalışmadır.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında uzun süre eritropoietin kullanımı kanda bazı lipid ve lipoprotein düzeylerini etkilemekte, atherojenik risk faktörlerinden,

lipoprotein Al düzeyinde düzelme sağlamaktadır. Neticelerimizi doğrulamak için kontrollü başka çalışmalar ve uzun süreli gözlemlere ihtiyaç olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Brenner BM, Rector FC. Organ System Alterations and Response to hemodialysis: Lipid Abnormalities. The Kidney, Philadelphia, Saunders, Vol 2, P 2238, 1991.
2. Jacobsan HR. Chronic renal failure: Pathophysiology, Lancet 1991; 338: 419-423.
3. Ma K.W, Greene EL, Raji L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. Am.J. Kidney Dis. 1992; 19: 505-513.
4. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with human recombinant erythropoetin in anemic hemodialysis patients. Am. J. Kidney Dis. 1989; 14(2): 14-18.
5. Eschbach JW, Adamson JW. Guidelines for recombinant human erythropoetin therapy. Am. J. Kidney Dis.1989; 14(2): 14-18.
6. Casati S,"Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Pontinelli C. Benefist and risk of protracted with hemodialysis. Br. Med. J.1987; 295: 1017-1020.
7. Mat. O, Stolear JC, Georges B. Blood lipid profile in hemodialysis patients treated with erythropoetin. Nephrol dial Transplant 1990; 5; 474.
8. Prata MM, Sansa FFT, Barbas JM, Rodriques MC. Blood lipids in hemodialysis patients treated with erythropoetin. Nephrol dial Transplant 1990; 5; 474.
9. Viron B, Donsimoni R, Michel C, Al Kayat R, Mignon F. Effect of recombinant human erythropoetin on nutritional status and plasma lipids in uremic patients, (abstract) Nephron 1992; 60: 249.
10. Pollock CA, Wyndham R, Collett PV, Elder G, Field MJ, Kalowski S, Lawrence JR, Weugh DA and George CRP. Effects of erythropoetin therapy on the lipid profile in end-stage renal failure. Kidney Int. 1994; 45: 897-902.
11. Gordon T, Castelli WP, Hijortland MC, Kannel WB, Drawber TR. High-density lipoprotein as a protective factor againts coronary artery disease. The framinham Study. Am J Med.1988; 62: 707-714.
12. The expert Panel Report of the national Cholesterol Education Program: Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med.1988; 148: 36-69.
13. Sniderman AD: Apolipoprotein B and apolipoprotein Al as a 4: 244-30,1988
14. Alberts JJ, Brunzell JD, Knopp Rh. Apoprotein measurements and their clinical applications. Clin. Lab. Med. 1989; 9: 137-152
15. Dahlen G, Guyton JR, Arrar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein (a), Plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation. 1986;74:78-765.
16. Rhoads GG, Dahlon G, Berg K, Morton NE, Danrenberg AL. Lp (a) Lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. JAMA 1986; 256: 2540-2544.
17. Kuyl JM, Mendelsohn D. Observed relationship between ratios HDL cholesterol/total cholesterol and apolipoprotein Al/apolipoprotein B. Clin. Biochem.1992; 25: 313-316.
18. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. Kidney Int.1991; 39: 169-183.
19. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. J.Am.Soc. Nephrol. 1991; 2: 1053-1062.