

PEDİATRİK SAPD VE PREDİYALİZ HASTALARINDA KARBONHİDRAT VE LİPİD METABOLİZMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PEDIATRIC PREDIALYSIS AND CAPD PATIENTS

Sevcan A. Bakkaloğlu, Mesiha Ekim, Necmiye Tümer, Gönül Öcal*,
Merih Berberoğlu*, Kenan Köse**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,

* Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, ** Biyoistatistik Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan çocuklarda; diyaliz öncesi (PD) dönemde ve sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) tedavisi uygulanırken, karbohidrat (KH) ve lipid metabolizmalarını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Sürekli ayakta periton diyalizi, PD hastaları ve aynı yaş grubunda yer alan sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda açlık, tokluk kan şekeri (mg/dl), insülin düzeyleri (mu/l), insülin/glukoz oranları ile plazma lipid ve lipoprotein (mg/dl) düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tüm gruplarda kan şekeri ve insülin seviyeleri normal olup, hiperinsülinizm saptanmamıştır (Aİ/AG<0.3, Tİ/TG<0.5). Periton diyalizi hastalarındaki önemli ölçüde yüksek TG, Cho ve LDL düzeylerine karşın, HDL düzeyleri her üç grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. Bu verilerle SAPD tedavisinin çocuklarda aterosjenik lipid profili oluşturduğu, buna karşın KH metabolizması üzerine negatif etkisinin olmadığı düşünülmüştür. Pediatrik SAPD hastalarında bu konuda yeterli veri yoktur ve mevcut sonuçlar tartışmalıdır. Daha ayrıntılı araştırmalara ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Prediyaliz, sürekli ayakta periton diyalizi, karbohidrat metabolizması, lipid metabolizması

GİRİŞ

Üreminin organizmada endokrin ve metabolik fonksiyonlar üzerine negatif etkileri bilinmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 25 ml/dk/1.73m²'nin altına indiğinde periferik insülin duyarlılığı belirgin ölçüde azalmaktadır.¹ Hepatik glukoz üretiminin artması, yetersiz insülin sekresyonu, P hücrelerinin

SUMMARY

This study was designed to evaluate the effects of CAPD and/or uremia on carbohydrate (ch) and lipid metabolism in pediatric chronic renal failure (predialysis (PD) and CAPD) patients, compared to an age-matched controls. Comparisons of fasting/postprandial glucose (mg/dl) and insulin (mu/l) levels, insulin to glucose ratios and lipid and lipoprotein (mg/dl) levels were made among 3 groups.

Blood glucose and insulin levels were within normal limits in all patients. Hyperinsulinemia was detected (FI/FG<0.3, PI/PG<0.5) neither in PD, nor in CAPD patients. Peritoneal dialysis patients had significantly elevated levels of TG, Cho and LDL, whereas levels of HDL were normal.

We conclude that pediatric patients treated with CAPD have atherogenic lipid profiles, but no abnormalities of ch metabolism. Since sufficient data are not available for pediatric CAPD population and existing reports are still controversial, further evaluation and controlled studies are needed.

Key Words: Predialysis, continuous ambulatory periton dialysis, carbohydrate metabolism, lipid metabolism

glukoza cevabının azalması ve insülinin metabolik klirensinin azalması da karbohidrat (KH) metabolizmasının bozulmasında etkindir. Hastaların bir kesiminde hiperglisemi, anormal glukoz tolerans testi (GTT), hiperinsülinemi saptanırken, bazı hastalarda normal açlık kan şekeri (AKŞ), spontan hipoglisemi de görülebilmektedir.² Kronik periton diyalizi (KPD)

tedavisi ile, üremik hastalarda var olan karbonhidrat (KH) metabolizması bozukluklarının şiddetlendiği gözlenmiştir. Periton sıvısından devamlı glukoz absorpsiyonu ile gelişen hiperglisemi, anormal glikozillenmiş proteinlerin oluşumuna ve hiperinsülinemi gelişmesine neden olmakta ve her iki yolla da aterogenezi uyarmaktadır. " Lipid metabolizması bozuklukları anormal KH metabolizması ile paralellik göstermektedir. Renal yetmezliğin erken evrelerinden itibaren lipid transportu ve metabolizması ile ilgili anormallikler saptanabilmekte ve KPD tedavisi altında da devam etmektedir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi ile peritondan devamlı protein ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) kaybı, buna karşın trigliserit (TG) ve kolesterol (Kol), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artış ve lipoprotein (a) sentezinin uyarılması nedeniyle dislipidemide kötüye gidış olmakta, bu da ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı için risk oluşturmaktadır.^{6,8} Uzun süreli çalışmalarda SAPD hastalarının lipid profilinde önce geçici bir kötüye gidış, ardından stabilizasyon ve uzur dönemde başlangıç düzeylerine dönüş olduğu bildirilmiştir.^{6,7} Çocuklarda KPD uygulaması ile serum lipid ve lipoproteinlerinde meydana gelen değışiklikler erişkinlerdekilerle benzerlik göstermektedir. Fakat çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve bu değışikliklerin prognoza etkisi bilinmemektedir.^{9"}

Bu çalışma, üremi ve SAPD tedavisinin çocukluk yaş grubunda KH ve lipid metabolizmaları üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

HASTALAR VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri sürdürülen 20 SAPD hastası ve prediyaliz dönemde medikal tedavi ile izlenen 7 hastanın KH ve lipid metabolizmalarına ilişkin verileri aynı yaş grubundaki 9 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında ortalama 29.2±2.3 ml/kg (Dianeal 1,36) diyaliz sıvısı kullanılarak günde 4 değışim yapılmıştır. Hasta (PD ve SAPD hastaları) ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı çocukların fizik gelişimlerini değerlendirmek amacıyla vücut ağırlıkları, boyları, rölatif vücut kitle indeksleri (RVKİ) ve boy standart sapma skorları (Boy SDS) belirlenmiştir. Hesaplanan Boy SDS -2.5'un altında ise patolojik boy kısalığı ve RVKİ 90'in altında ise malnutrisyon olarak değerlendirilmiştir.

Her üç grupta açlık ve tokluk kan şekeri ve insülin düzeyleri (AKŞ, TKŞ, Aİ, Tİ), hemoglobin Alc (Hb Alc) düzeyleri ile TG, Kol ve HDL düzeyleri ölçülmüştür. Kan şekeri düzeyleri enzimatik yöntemle Sigma Diagnostics kitleri kullanılarak, insülin düzeyleri "Radioimmunoassay" yöntemi ile DSL 1600 kitleri kullanılarak ve Hb Alc düzeyleri "High Performance Liquid Chromatography" yöntemi ile Bio-Rad kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Serum TG ve Kol düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle Biocon kitleri kullanılarak, HDL düzeyleri enzimatik yöntemle Sigma Diagnostics kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Çok düşük dansiteli lipoproteinler ve LDL düzeyleri, TG, Kol ve HDL düzeylerine göre VLDL: TG/5 ve LDL: Kol - (HDL +VLDL) formülleri ile hesaplanmıştır. Çalışılan testler için referans değerler; AKŞ: 72-110 mg/dl, TKŞ: 72-140 mg/dl, Aİ: 3-25 mU/l, Tİ: 18-170 mU/l, Hb Alc: %4-6,5, TG: 40-138 mg/dl, Kol: 133-210 mg/dl, HDL: 40-70 mg/dl, LDL: 70-112 mg/dl, VLDL: 0-30 mg/dl'dir. İnsülin/glukoz oranlarının değerlendirilmesinde 0,3-0,5'in altındaki oranlar normal olarak kabul edilmiş ve hiperinsülinizm ekarte edilmiştir.

Diyaliz ve prediyaliz gruplarında kreatinin klirensi (Cer) hesaplanmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler için "SPSS for windows" programında "Chi-square, Student's t test, One way ANOVA, Pearson's correlation coefficients, Mann Whitney U" testleri kullanılmış, ortalamalar XSD olarak verilmiştir.

SONUÇLAR

Yaş ortalamaları SAPD grubunda 13,4±2,6 yıl, PD grubunda 12,1±4,6 yıl ve kontrol grubunda 11,7±4,8 yıl bulunmuştur ve gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir, (p>0.05). Periton diyalizi hastalarında ortalama KBY ve SAPD süreleri sırasıyla 52,6±30,9 ay ve 32,7±12,3 ay, PD hastalarındaki KBY süresi ise 32,7±12,3 ay olarak hesaplanmıştır. Periton diyalizi ve PD hastalarındaki kreatinin klirensleri (Cer) sırasıyla 8,2±3,3 ve 20,6±9 ml/dk/1.73m² olup, SAPD grubunda belirgin ölçüde düşük bulunmuştur (p<0.001) (**Tablo 1**).

Sürekli ayaktan periton diyalizi, PD ve kontrol gruplarında sırasıyla RVKİ 84,7±8,4; 76,3±24,2 ve 96,9±13,4; Boy SDS -2,9±-1,7; -2,6±-1,4 ve -0,5±-1,4 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara oranla SAPD ve PD grubunda RVKİ malnutrisyonu, Boy SDS ise patolojik boy kısalığını destekler şekilde anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, p<0.05 ve p<0.001).

Tablo 1: Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	SAPD	PD	Kontrol
Hasta sayısı	20 (13 erkek, 7 kız)	7 (3 erkek, 4 kız)	9 (6 erkek, 3 kız)
Yaş ortalaması (yıl)	13,4±2,6	12,1±4,6	11,7±4,8
KBY süresi (ay)	52,6±30,9	32,7±12,3	
Cer (ml/dk/1,73m ²)	8,2±3,3	20,6±9	
VA (kg)	30,65±10,5	30,86±13,35	39,88±14,69
RVKİ	84,7±8,4	76,3±24,2	96,9±13,4
Boy (cm)	135,15*17,38	130,71±22,98	144,88±24,4
Boy SDS	-2,9±-1,7	-2,6±-1,4	-0,5±-1,4

Karbohidrat metabolizmasını değerlendirmede kullanılan testler tüm gruplarda normal sınırlar içinde bulunmuştur (**Tablo 2**). Açlık ve tokluk kan şekeri, açlık ve tokluk insülin düzeyleri, HbA1c düzeyleri normal sınırlar içinde olup, gruplar arasında fark göstermemiştir. Sürekli ayaktan periton diyalizi, PD ve kontrol gruplarında sırasıyla Aİ/AKŞ oranları 0,11±0,07, 0,25±0,33 ve 0,16±0,75 ve Tİ/TKŞ oranları 0,19±0,15, 0,39±0,21 ve 0,42±0,24 hesaplanmış ve gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu oranlar açlık değerleri için 0,3 ve tokluk değerleri için 0,5'in altında olup, hastalarda hiperinsülinemi olmadığını göstermiştir. Diyaliz ve PD hastalarında HbA1c düzeyleri ile kan üre nitrojeni (BUN) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,44, p<0,05).

Lipid metabolizması ile ilgili testler değerlendirildiğinde, TG ve Kol değerleri SAPD grubunda referans değerlerin üzerinde saptanmış (sırasıyla 179±70 ve 223±70 mg/dl) ve diğer iki gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). Lipoproteinlerden LDL benzer şekilde SAPD grubunda, PD ve kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek (p<0,01), HDL düzeyleri ise her üç grupta normal sınırlar içinde bulunmuştur (**Tablo 3**).

Diyaliz hastalarında Kol artışının, LDL (r=0,96, p<0,001), TG (r=0,47, p<0,05) ve VLDL (r=0,43, p=0,05) artışlarıyla paralellik gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde TG artışının da VLDL artışı ile korele olduğu (r=0,92, p<0,001), buna karşın LDL ile HDL düzeyleri arasında negatif korelasyon (r=-0,84, p<0,05) bulunduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Kronik periton diyalizi tedavisinde peritoneal kaviteden devamlı glukoz absorpsiyonu ve albumin kaybı, hastalarda hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişimine neden olmaktadır. Bu durum lipid sentezini uyarmakta ve aynı zamanda lipid katabolizmasında rol alan enzim aktivitelerindeki azalmalar nedeniyle hastalarda aterosjenik lipid profili ortaya çıkmaktadır.^{6***} Son yıllarda erişkinlerde yapılan çalışmalarda SAPD'nin ilk aylarından sonra, varolan glukoz intoleransının artmadığı, insülin rezistansında azalma ve periferik etkilerinde düzelme olduğu gösterilmiştir.³¹²¹³ Benzer şekilde SAPD tedavisinin ilk aylarında tüm aterosjenik lipidlerin düzeylerinde artış olurken, tedavinin 1-1,5. yılı dolaylarında lipid düzeylerinin diyaliz başlangıcındaki düzeylere indiği, sadece Kol ve VLDL düzeylerindeki yüksekliğin devam ettiği gösterilmiştir.¹⁴

Tablo 2: Karbonhidrat metabolizmasını değerlendiren testler

	AKŞ mg/dl	Aİ mU/l	Ai/AKŞ	TKŞ mg/dl	Tİ mU/l	Tİ/TKŞ	HbA1c %
SAPD	89±9	11±8	0,11±0,07	109±16	21±15	0,19±0,15	5,95±0,75
PD	88±12	22±27	0,25±0,33	119±27	46±31	0,39±0,21	6,44±0,51
Kontrol	83±73	16±7	0,16±0,75	113±22	47±34	0,42±0,24	5,91±1,19

Tablo 4: Lipid metabolizmasını değerlendiren testler

	TG mg/dl	Kol mg/dl	VLDL mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl
SAPD	179±70	223±70	37±14	135±65	52±9
PD	156±67	168±69	38±16	66±44	50±5
Kontrol	117±44	160±23	32±16	82±33	51±13

Periton diyalizi sırasında önemli miktarda glukoz absorpsiyonu olmaktadır. Özellikle hipertonic glukoz içerikli diyalizatlar kullanıldığında glukoz ve insülin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Çalışmamızda hastalarda glukoz ve insülin metabolizmasına ilişkin bozukluk (hiperglisemi, hiperinsülinemi) saptanmamıştır. Diyaliz grubunda tüm hastalarda %1,36 lık glukoz içeren sıvıların kullanılması ve diyaliz tedavisi altında ortalama 2,5 yıl geçmiş olması nedeniyle, tedavinin ilk aylarında görüldüğü bildirilen insüline periferik rezistansın ortadan kalktığı düşünülebilir. Diğer yandan PD grubunda da hiperglisemi ve hiperinsülineminin olmayışı üremik çocuklarda, erişkinlerle kıyaslandığında hem diyaliz öncesi dönemde ve hem de periton diyalizi tedavisi altında iken KH metabolizması ile ilgili bozukluk olmadığını gösterebilir. Yüksek BUN düzeylerinin glikolize Hb düzeylerinde artışa neden olduğu bilinmektedir¹⁵ ve hastalarımızda da bunu destekler şekilde BUN düzeyleri ile paralellik gösteren Hb Alc düzeyleri elde edilmiştir. Bununla birlikte Hb Alc düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermeyip, normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Çalışmamızda SAPD grubunda, PD ve kontrol grubuna oranla TG ve Kol ve LDL düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Periton diyalizi başlangıcında mevcut olan TG, Kol yüksekliklerinin KPD tedavisi altında da devam ettiği gösterilmiştir(12). Querfeld iki yıldır KPD programında olan 20 çocuk hasta ile 17 sağlıklı çocuğun lipid metabolizmalarını değerlendirmiş, periton diyalizi uygulanan hastalarda TG, Kol ve VLDL, LDL düzeylerini yüksek, buna karşın HDL düzeylerini normal bulmuştur(10). Yine aynı araştırmacı 68 çocuk KPD hastasında lipid metabolizmasını araştırmış ve diyaliz tedavisinin başlangıcında gözlenen TG ve Kol artışının 6 ve 9. aylarda hafifçe düştüğünü, fakat daha sonra tekrar başlangıçtaki yüksek değerlere çıkıp o düzeyde devam ettiğini göstermiştir.⁹ Erişkinlerde aterogenezin kardiyovasküler morbidite üzerine olan negatif etkileri kesin olduğu halde⁸, çocuklarda bu açıdan getirdiği risk tartışmalıdır. Otopsi incelemesi yapılan çocuk

HD hastalarında erken ateroskleroz rapor edildiği halde¹⁶, bu çocuklarda akselere ateroskleroz olduğunu söylemenin güç olduğu belirtilmektedir.¹⁷ Bu hastalarda dislipideminin getirdiği kardiyovasküler risk tartışmalıdır ve hatta ihmal edilebilmekte ve tedavi önerilmemektedir.^{9mm}

Sonuç olarak PD ve SAPD tedavisi altında izlenen son dönem böbrek yetmezliği olan çocuk hastalarda KH metabolizmasına ait bozukluk saptanmamıştır, SAPD bu açıdan güvenle uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir. Lipid metabolizmasına ilişkin TG, Kol ve LDL düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu aterojenik lipid profiline işaret etmektedir. Fakat morbiditesi veya kardiyovasküler hastalık açısından getirdiği riskin değerlendirilmesi açısından uzun izlem süreli, prospektif, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Alvestrand A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int* 1997; 57(suppl 62): 48-52.
2. Mak RHK, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61: 377-382.
3. Schaefer F, Mehls O. Endocrine, metabolic and growth disorders. In: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, Kogan BA (eds), *Pediatric Nephrology*. Williams & Wilkins, Baltimore 1994, pp 1241-1286.
4. Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. In: Davison AM, Cameron JS, Grinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford 1998, pp 2049-2074.
5. Maiorca R, Cancarini G. Outcome of peritoneal dialysis: comparative studies. In: Gokal R, Nolph KD (eds), *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1994, pp 679-698.
6. Siamopoulos KC. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int* 1997;17:227-231.
7. Balaskas EV, Bamihas GI, Tourkantonis A. Management of lipid abnormalities in patients on CAPD. *Perit Dial Int* 1997; 17: 308-309.
8. Atkins RC, Wood C. Hyperlipidemia in CAPD. *Perit Dial Int* 1993; 13(suppl 2): 415-416.

9. Querfeld U, Salusky IB, Nelson P, Foley J, Fine RN. Hyperlipidemia in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 447-452.
10. Querfeld U, LeBouef RC, Salusky IB, et al. Lipoproteins in children treated with continuous peritoneal dialysis. *Pediatr Res* 1991; 29: 155-159.
11. Scolnik D, Balfe W. Initial hypoalbuminemia and hyperlipidemia persist during chronic peritoneal dialysis in children. *Perit Dial Int* 1993; 13: 136-139.
12. Lindholm B, Bergström J. Nutritional requirements of peritoneal dialysis patients. In: Gokal R, Nolph KD (eds), *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1994; pp 443-472.
13. Von Baeyer H, Gahl GM, Riedinger H, et al. Adaptation of CAPD patients to the continuous peritoneal energy uptake. *Kidney Int* 1983; 23: 29-34.
14. Ramos JM, Heaton A, McGurk JG, Ward MK, Kerr DNS. Sequential changes in serum lipids and their subfractions in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1983; 35:20-23.
15. Vanholder R. Uremic toxins. *Adv Nephrol* 1997;26:143-163.
16. Pennisi AJ, Heuser ET, Mickey MR, Lipsey A, Malekzadeh M, Fine RN. Hyperlipidemia in pediatric hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Dis Child* 1976; 130:957-961.
17. Ritz E, Querfeld U. Atherogenesis- is it accelerated in uremia? *Semin Dial* 1989; 2:246-252.