

## HEMODİYALİZ HASTALARINDA KT/V DEĞERİNİN ARTIRILMASININ İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ

### THE EFFECT OF INCREASED KT/V VALUES ON INSULIN RESISTANCE IN THE HEMODIALYSIS PATIENTS

Hasan Çakır, Mustafa Güllülü, Alpaslan Ersoy, Mahmut Yavuz,  
Ediz Dalkılıç, Kamil Dilek, Mustafa Yurtkuran

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, BURSA

#### ÖZET

*Bu çalışma, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 28 stabil hastada yapıldı. Tüm hastaların Kt/V değerleri ürekinetik model ile hesaplandı. 12 hafta boyunca Kt/V değerleri 1.0 'da tutulmaya çalışıldı. 12 hafta sonra ortalama Kt/V değeri  $1.0 \pm 0.02$  olan 18 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Ortalama Kt/V değerleri  $1.1 \pm 0.02$  olan 10 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Grupların yaş, diyaliz süreleri ve çalışma öncesi ölçülen paratiroid hormon, serum kalsiyum, fosfor ve albumin seviyeleri arasında fark yoktu. Tüm hastalara geceboyu süren açlık sonrası intravenöz glikoz tolerans testi (İVGTT) yapıldı. Çalışma grubundaki hastaların Kt/V değerleri pompa hızı ve diyaliz süresi artırılarak  $1.5 \pm 0.02$  ye yükseltildi. Kontrol grubundaki hastaların Kt/V değerleri sabit tutulmaya çalışıldı ( $1.1 \pm 0.03$ ). 12 hafta sonra her iki grupta da İVGTT tekrarlandı. İVGTT sırasında elde edilen tüm örneklerden glikoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. 0 ve 120 dakika arasındaki glikoz ve insülin değerleri için eğri altında kalan toplam alanlar hesaplandı. İstatistiksel analiz Student's t-test, nonparametrik Wilcoxon işaret ve Mann Whitney u-testi ile yapıldı. 12 hafta sonra, çalışma grubunun açlık serum glikoz seviyeleri  $91.8 \pm 4.8$  mg/dl'den  $73.5 \pm 2.4$  mg/dl'ye azaldı ( $p < 0.01$ ), kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik olmadı. Her iki grubun açlık insülin düzeylerindeki değişiklikler anlamlı değildi. Çalışma grubunda İVGTT sırasında elde edilen glikoz ve insülin değerleri çalışma öncesi değerler ile karşılaştırıldığında belirgin azaldılar. Ama, kontrol grubunda bu değerlerde 2. ve 60. dakikalar arası dışında çalışma sonrası anlamlı bir değişiklik olmadı. Çalışma sonrası, çalışma grubunda glikoz ve insülin eğrilerinin altında kalan toplam alanlar çalışma öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı azaldı. Biz, diyaliz etkinliğinin artırılması ile insülin duyarlılığı arasında bir korelasyon olduğunu, bununda metabolize olan glikoz miktarının artması ve insülin konsantrasyonlarının azalması ile ilişkili olduğunu düşündük.*

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, diyaliz yeterliliği, insülin direnci, intravenöz glikoz tolerans testi

#### SUMMARY

*28 outpatients with end-stage renal disease who were on hemodialysis treatment were included in the study. Kt/V values of all cases were calculated by urekinetic modelling. During 12 weeks we tried to keep Kt/V almost equal to 1.0 in all patients. After 12 weeks 18 cases who had mean Kt/V value of  $1.0 \pm 0.02$  were selected as the study group. 10 cases with the mean Kt/V value of  $1.1 \pm 0.02$  were selected as control group. The mean age of study and control groups was  $36.5 \pm 1.0$  years and  $37.2 \pm 1.5$  years, respectively. Among groups, there was no difference in terms of age, the duration of dialysis, parathyroid hormone, serum calcium, phosphorus and albumin levels measured before the study. Intravenous glucose tolerance test (TVGTT) after an overnight fast was performed to all patients. The Kt/V values of the patients in the study group were elevated to  $1.5 \pm 0.02$  by increasing the pump rate and the dialysis duration. The Kt/V values in the control group were tried to be kept constant ( $1.1 \pm 0.03$ ). After 12 weeks, IVGTT was repeated in both groups. Glucose and insulin values were determined from all samples during IVGTT. Total areas under the curves of glucose and insulin values between 0 and 120 minutes were calculated by using the trapezoidal integration. Statistical analysis was performed with student's t-test, and nonparametric Mann-Whitney and Wilcoxon signed rank tests. After 12 weeks, while the fasting glucose levels of study group decreased from  $91.8 \pm 4.8$  mg/dl. to  $73.5 \pm 2.4$  mg/dl ( $p < 0.01$ ), those of control group did not change significantly. The changes in the fasting insulin levels of both group were not significant. Stimulated glucose and insulin levels in the study group markedly decreased during IVGTT compared to the pre-study values. But those of control group did not change except the values between 2 and 60 minutes. After the study, the total area under the curves of glucose and insulin of study group significantly decreased when compared to the pre-study values. We suggested that there was a correlation between the increment in dialysis efficacy and insulin sensitivity due to the increase in metabolized glucose and decrease in insulin concentrations.*

**Key Words:** Hemodialysis, dialysis adequacy, insulin resistance, intravenous glucose tolerance test

## GİRİŞ

Periferik dokularda glikoz uptake'nin sağlanmasında insülinin kısmi yetersizliği olarak tanımlanan insülin direnci, diyaliz tedavisi gören hastalarda sık görülmektedir (1). Ayrıca, böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler komplikasyonların insidansı da artmıştır (2). Bununla birlikte, insülin direncinin ve sonucunda gelişen hiperinsülineminin, ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (3). Son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren hastalarda başlıca mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır (4). Dolayısıyla, üremik hastalarda insülin direncinin düzeltilmesi, kardiyovasküler komplikasyonların neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite oranlarını azaltabilir (4,5).

Günümüzde diyaliz hastalarında diyaliz tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan Kt/V formülüyle hesaplanan ürekinetik modellemenin temeli, 1985'de Gotch ve Sargent (6) tarafından geliştirilmiştir. Ürekinetik modele göre yüksek Kt/V değerlerine sahip hastalarda morbidite ve mortalitede anlamlı azalmanın olduğu bildirilmiştir. Kt/V değerindeki her 0.1 artışın %0.7 oranında hasta sağ kalımını uzattığı ortaya konulmuştur (7). Literatürde ürekinetik modele göre diyaliz dozunun insülin direnci üzerine etkisini gösteren herhangi bir yayına rastlamadık. Bu nedenle, bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında ürekinetik modele göre normal veya yüksek Kt/V değerlerindeki diyaliz tedavisinin insülin direnci üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma son dönem böbrek hastalığı nedeniyle tedavi gören 28 kronik hemodiyaliz hastasında yapıldı. Hiçbir olgunun rezidüel renal fonksiyonu yoktu ve haftada 3 kez, 4 saat hemodiyaliz tedavisi alıyorlardı. Diyaliz, sellüloz triasetat membran ile 38 mEq/L asetat ve 1.5 mmol/L kalsiyum içeren diyalizatla yapıldı. Diabetes Mellitus, obezite ve hiperlipidemi olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Tüm hastalarımız yaklaşık 1.2 gr/kg/gün protein, 1600 mg kalsiyum ve 600 mg fosfor içeren 35 cal/kg/günlük diyet alıyorlardı. Eritropoietin dahil mevcut medikal tedavileri çalışma süresince değiştirilmedi.

Olguların tümünde diyaliz membranının klirensi, diyaliz süresi ve tek seanstaki üre redüksiyon oranı hesaplanarak Cogan ve Garovoy'un lineer regresyona dayalı grafiğinden ürenin dağılım gösterdiği volüm bulunarak, Kt/V'leri hesaplandı (8). Volüm değişikliklerindeki anormal sonuçları bertaraf etmek için tüm hastaların volümleri Watson'in antropometrik denklemiyle tekrar hesaplandı ve ürekinetik modelle karşılaştırıldığında, %10'dan fazla sapmalar çalışmaya alınmadı (9).

Tüm hastaların Kt/V değerleri 1 civarında olacak şekilde diyaliz tedavileri düzenlenerek 12 hafta süreyle takip edildiler. 12 hafta sonra ortalama Kt/V değerleri  $1.0 \pm 0.02$  olan 18 hasta (10 E / 8K) çalışma grubuna, ortalama Kt/V değerleri  $1.1 \pm 0.02$  olan 10 hasta ise kontrol grubuna alındılar. Her iki gruptaki hastaların karakteristikleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

Tüm hastalara üç günlük karbonhidrattan zengin diyeti takiben, 12 saat açlık sonrası haftabaşı diyaliz seansı öncesi IVGTT yapıldı. Ayrıca, test öncesi hastalardan kan örneği alınarak paratiroid hormon, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyleri çalışıldı. Bir kateter antekubital vense yerleştirildi. Glikoz ve insülin için bazal kan örnekleri alındı. Bu anda 0.5 g/kg dozunda glikoz 3-4 dakikada injekte edildi. Kontrateral antekubital venden 2., 4., 6., 8., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda ilave kan örnekleri elde edildi. Glikoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. 0 ve 120. dakikalar arasında glikoz ve insülin eğrilerinin altında kalan total alanlar (Area Under The Curve-AUC) trapezoidal integrasyonu kullanılarak hesaplandı.

Çalışma grubundaki 18 hastanın Kt/V değerleri 1.4 ve üzerinde olacak şekilde diyaliz pompa hızları ve süreleri artırılarak diyaliz tedavileri düzenlendi. Kontrol grubundaki hastaların diyaliz tedavilerinde değişiklik yapılmadı. 12 hafta sonra kontrol ve çalışma grubundaki tüm hastalara aynı yöntemle IVGTT tekrarlandı.

Kan örnekleri hızla santrifüj edildi. Glikoz enzimatik metod ile mg/dl olarak hemen tayin edildi (Technicon autoanalyzer, Technicon Instruments Corp. Tarrytown, NY, USA). Kalan plazma -20 °C depolandı. Sonra topluca radioimmunoassay metod ile  $\mu\text{m l}$  olarak insülin seviyeleri (Coat-A-Count Insulin, Diagnostic Products Corp. LA, USA) ölçüldü (normal sınırları: 3-35 $\mu\text{U/ml}$ ). Proinsülinin çapraz reaksiyonu yaklaşık % 40'dı. Paratiroid hormon seviyeleri solid-faz, two site chemiluminescent enzim immunometrik metod kullanılarak immulite otomatik analizör ile (IMMULITE Intact PTH, Diagnostic Products Corp. LA, USA) tayin edildi (normal sınırları: 12-72 pg/ml).

Bütün veri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildiler. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Student's t-test, nonparametrik Wilcoxon işaret veya Mann Whitney u-testi ile yapıldılar, p değeri 0.05'den düşük ise anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda Kt/V değerleri artırılan grupta, açlık plazma glikoz değerleri çalışma sonunda anlamlı düşme gösterdi ( $p < 0.01$ ). Kt/V değerleri değişmeden kalan kontrol grubunda ise çalışma öncesi ve sonrası açlık plazma glikoz değerleri arasında anlamlı bir fark

saptanmadı. Çalışma grubunda İVGTT sırasında elde edilen glikoz ve insülin değerleri çalışma öncesi değerler ile karşılaştırıldığında belirgin azaldılar. Ama, kontrol grubunda bu değerlerde çalışma sonrası anlamlı bir değişiklik olmadı (**Tablo 2** ve **3**).

Ayrıca çalışma sonrası, çalışma ve kontrol grubunda çalışma öncesine göre serum glikoz ve insülin düzeylerinde oluşan değişimler de karşılaştırıldı. İVGTT süresince çalışma grubunda glikoz değerlerinde oluşan azalma miktarları, kontrol grubundaki artış veya azalışlardan anlamlı farklıydı (2. dakikada  $p<0.01$ , diğer dakikalarda  $p<0.05$ ). İVGTT süresince çalışma grubunda insülin değerlerinde **bazal** ve 120. dakikadaki değerler dışında (sırasıyla,  $1 \pm 4$  ve  $26.8 \pm 10.5$ ) oluşan azalma miktarları, kontrol grubundaki 0 ile 90. dakikalar arasındaki azalmalar ve 120. dakikadaki artış ( $27 \pm 13.5$ ) ile karşılaştırıldığı zaman sadece 2. ve 45. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p<0.05$ ) (**Şekil 1**).

Çalışma sonrası, çalışma grubunda glikoz ve insülin eğrilerinin altında kalan toplam alanlar çalışma öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı azaldı (sırasıyla,  $18180+1465$ 'e karşılık  $12057\pm602$  ve  $8567\pm1368$ 'e karşılık  $5674\pm902$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). Kontrol grubundaki değişiklikler (sırasıyla,  $16457 \pm 1647$ 'ye karşılık  $15791\pm1437$  ve  $5510+734$ 'e karşılık  $5515 \pm 657$ ,  $p>0.05$ ) ise anlamlı değildi. Çalışma ve kontrol gruplarının, çalışma sonrası çalışma öncesine göre glikoz (sırasıyla,  $-6123+1181$ 'e karşılık  $-666+1280$ ,  $p<0.01$ ) ve insülin (sırasıyla,  $-3212+1158$ 'e karşılık  $4.5+616$ ,  $p<0.05$ ) eğrilerinin altında kalan toplam alanlarındaki değişimler arasında da anlamlı bir fark saptandı.

Her iki grubun çalışma öncesi ve sonrası PTH, serum kalsiyum, fosfor ve iyonize kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da çalışma sonrası bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Her iki gruptaki hastaların karakteristikleri

	ÇALIŞMA GRUBU	KONTROL GRUBU
Cinsiyet, E/K	10/8	5/5
Yaş, yıl	$36 \pm 10$	$37 \pm 15$
Diyaliz süresi, ay	$76 \pm 28$	$89 \pm 44$
Vücut kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup>	$22.2 \pm 4.5$	$23 \pm 5.2$
Primer Hastalıkları		
Glomerülonefrit	4	2
Pyelonefrit		1
Akut Tubuler Nekroz	<b>1</b>	
Amiloidoz	<b>1</b>	
Alport Sendromu	2	
Hipertansiyon	3	
Bilinmeyen	7	7
Protein katabolizma oranı	$1.2 \pm 0.05$	$1.2 \pm 0.07$
Kt/V		
Çalışma öncesi	$1.0 \pm 0.02$	$1.1 \pm 0.02$
Çalışma sonrası	$1.5 \pm 0.02$	$1.1 \pm 0.02$
PTH, pg/ml		
Çalışma öncesi	$588 \pm 133$	$424 \pm 104$
Çalışma sonrası	$567 \pm 125$	$464 \pm 130$
Kalsiyum, mg/dl		
Çalışma öncesi	<b><math>10 \pm 1.5</math></b>	$9.2 \pm 1.2$
Çalışma sonrası	<b><math>10 \pm 1.2</math></b>	$8.3 \pm 1.0$
İyonize kalsiyum, mg/dl		
Çalışma öncesi	$0.68 \pm 0.41$	$0.68 \pm 0.41$
Çalışma sonrası	$0.57 \pm 0.15$	$0.64 \pm 0.08$
Fosfor, mg/dl	«	
Çalışma öncesi	$7.2 \pm 1.5$	$5.8 \pm 1.2$
Çalışma sonrası	$5.8 \pm 1.1$	$6.0 \pm 1.2$

**Tablo 2:** Çalışma ve kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası İVGTT sırasında elde edilen serum glikoz düzeyleri

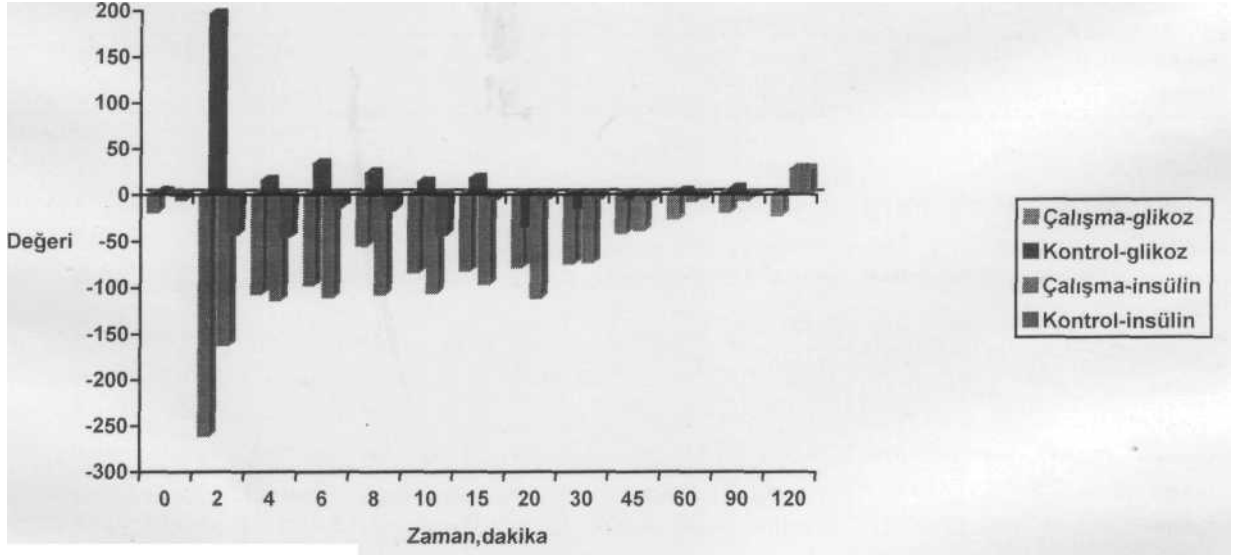
Zaman, dakika	0	2	4	6	8	10	15	20	30	45	60	90	120
<b>Çalışma Grubu</b>													
Çalışma Öncesi	91.8±4.8	698±211	452±1138	402±1131	331±171	332±170	284±156	242±174	211±120	139±114	95.6±9.6	84±4.8	97.5±15
Çalışma Sonrası	73.5±2.4a	436±88a	346±146b	306±134b	276±136b	248±133a	217±135a	185±183b	137±12a	98±19a	69.9±16.8a	65±2.7a	75.8±12.7a
<b>Kontrol Grubu</b>													
Çalışma Öncesi	84±5.8	406±73	380±190	298±157	301±194	263±54	228±154	204±165	168±15	110±115	81±111	75.6±18	87.2±18.3
Çalışma Sonrası	87.2±3.3	603±1156	370±127	332±131	308±39	276±40	221±174	172±144	14.5±13	106±13	84.1±19.7	81.3±7	87.5±15.5

a p<0.01, grup içi çalışma öncesi ile karşılaştırıldı  
b p<0.05, grup içi çalışma öncesi ile karşılaştırıldı

**Tablo 3:** Çalışma ve kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası İVGTT sırasında elde edilen serum insülin düzeyleri

Zaman, dakika	0	2	4	6	8	10	15	20	30	45	60	90	120
<b>Çalışma Grubu</b>													
Çalışma Öncesi	38±4.8	360±141	294±39.7	255±42	243±140	240±139	214±38	198±152	126±31	76.5±173	44.8±8	34.4±15.7	37.6±15
Çalışma Sonrası	39.5±13.3	198.8±31.5a	180±126.6a	144±122a	136±118a	135±121a	118±117a	87±113a	5.1±7b	38±18.71)	34±9.2c	28.2±17.4c	64.4±11.3c
<b>Kontrol Grubu</b>													
Çalışma Öncesi	39.5±6.2	345±14.8	263±122	215±161	211±157	212±35	187±143	132±12	67±110.9	42±17.6	28.9±2.8	23.7±2.5	34.2±8.6
Çalışma Sonrası	35.7±3.1	303±12.4	218±23.8	202±48	201±153	188±138	137±42	148±118	63.4±9.1	36.8±4.5	25.3±12.3	23.1±13.7	61.2±19.9

a p<0.001, grup içi çalışma öncesi ile karşılaştırıldı  
b p<0.01, grup içi çalışma öncesi ile karşılaştırıldı  
c p<0.05, grup içi çalışma öncesi ile karşılaştırıldı



**Şekil 1:** Çalışma öncesi ve sonrası yapılan İVGTT sırasında elde edilen çalışma ve kontrol gruplarının serum glikoz ve insülin değerlerinde oluşan değişiklikler

## TARTIŞMA

Böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle, üremik hastalarda glikoz metabolizması bozulmaktadır. Bu hastalarda açlık hiperglisemisine ve anormal oral veya intravenöz glikoz tolerans testine (İVGTT) sık rastlanmaktadır (9). Üremik hastalarda glikoz metabolizmasında oluşan önemli klinik değişiklikler; insülin direnci, insülin sekresyon bozukluğu, glikoneojenez artışı, insülin ve glukagon yıkımının azalmasıdır (10). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda insülin anormalliklerinin etiyojisi muhtemelen multifaktöriyeldir ama hala tam olarak anlaşılammıştır (11).

Calpaldo ve ark. (12) üremik hastalarda İV glikoz yüklemesi sonrası net splanknik glikoz tutulumunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azaldığını göstermişlerdir. Onlar, üremide glikoz ve glikoneogenetik prekürsörlerin splanknik metabolizmasının değiştiğini, dolayısıyla glikoz toleransının bozulabileceğini hatta açlık hiperglisemisinin gelişebileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda yüksek Kt/Vli grupta bazal glikoz değerlerinin anlamlı azalması, etkili diyalizle splanknik glikoz tutulumunun normale dönebileceğini düşündürmektedir.

Yüksek KT/V grubunda erken dönemde insülin plazma düzeylerinin azalmasının nedeni pankreastan

insülin salınımının azalması olabilir. Fakat bu durumda beklenenin aksine erken dönemde glikoz değerlerinin azaldığını gözlemledik. Ayrıca çalışma sonrası glikoz eğrisinin altında kalan alanın çalışma öncesine göre daha düşük bulunması periferde metabolize olan glikoz miktarının arttığını göstermektedir. Bu bulgulardan yüksek Kt/V grubunda diyaliz tedavisinin insüline bağlı glikoz kullanımını ve insülin sensitivite indeksini artırdığı sonucu çıkarılabilir. Geç dönemde ise insülin düzeyleri anlamlı değişmediği halde, glikoz değerlerinde anlamlı düşme saptadık. Bununla birlikte, yüksek Kt/V grubundaki ortalama insülin değişimleri ilk 45 dakikada anlamlı azaldı. Sonuçta, bu hasta grubunda Kt/V değerlerinin artırılmasına paralel olarak daha düşük insülin düzeyleri ile glikoz kullanımında artış sağlanmaktadır. DeFronzo ve ark. (13) hiperglisemik ve öglisemik klemp teknikleri kullanarak kronik böbrek yetmezlikli hastalarda glikoz metabolizmasındaki anormallikleri incelemişlerdir. Hiperglisemik modelde, erken (0-10 dakika) insülin salınımını takiben, insülin sekresyonu yavaş yavaş artmış ve çalışma sonuna kadar sürmüştür. Geç plazma insülin cevabı (10-120 dakika) üremiklerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 10 hafta süreyle haftada 3 kez diyaliz sonrası bu anlamlılık kaybolmuştur. Muhtemelen, diyaliz sonrası, insülinin metabolik klirensi azalmaktadır. Hastaların çoğunda insülin sekresyonunun

artması, üreminin beta hücreleri üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda diyaliz sonrası insulin sekresyonunun azalması, primer bozukluğun insülin etkisi mekanizmasındaki bozukluk ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Diyaliz, insülin direncini dolayısıyla glikoz metabolizmasını düzelterek insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Fakat glikoz metabolizmasındaki düzelme tamamen normal düzeylere ulaşamamaktadır. İnsüline dokü duyarlılığı ögliseriik klemp tekniğiyle bağımsız olarak ölçülmeye çalışılmış ve anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (13).

Diyaliz yeterliliği, insülin direncini etkileyebilir. İnsülinin metabolik klerens hızındaki uzama, hemodiyaliz tedavisi sonrası normale dönmektedir (1). Böbrek fonksiyonu değişmediğine göre, karaciğer ve kas gibi dokularda insülin yıkımının artması sonucu insülin klerensi düzelmektedir (14). Öyleyse kronik böbrek yetmezliği sırasında vücutta biriken üremik toksinler insülini yıkan sistemi inhibe etmektedir ve diyalizle bu toksinler uzaklaştırılınca insülin klerensi normale dönmektedir (10,15). Çalışmamızda insülin düzeylerinin diyaliz dozunun artırıldığı grupta düşük bulunması, diyaliz tedavisi ile pankreastan insülin salınımının artmasına karşın, insülinin metabolik klerensindeki artmanın daha fazla olmasına bağlanabilir. İnsülin düzeylerindeki azalma, insülinin karaciğerdeki metabolizma oranında artışın bir göstergesi olabilir.

Hastalarımızın çalışma süresince protein alımları (1.2 g/kg/gün) değiştirilmedi. Böylece hastalar Kt/V değerlerine göre daha düşük proteinli diyet almış oldular. Aynı zamanda Kt/V değerleri artırılırken diyaliz membranının pompa hızlan da artırıldı (çalışma grubunda 300 ml/dak, kontrol grubunda 200 ml/dak). Membranda ters akım vasıtasıyla hasta kanı ile diyalizat çarpışma hızı arttıkça küçük molekülü toksinlerin kinetik olarak membrandan klerensi artmaktadır (16). Bu nedenle teknik olarak çalışma grubunda uygulanan yöntem düşük molekül ağırlıklı toksinlerin uzaklaştırılmasında daha iyi bir yöntemdi. Diyaliz sürelerinin çalışma grubunda kontrol grubundan daha kısa olmaması, diyalizat ve diğer kompartmanlar arasında toksin geçişini olumsuz etkilememiş oldu. İnsülin direncinin düşük molekül ağırlıklı toksinlerin klerensinin artması ile iyileşmesi, sorumlu toksinin düşük molekül ağırlıklı toksinler arasında olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda çalışma grubunda insülinle birlikte glikoz değerlerinin düşük bulunması, uygulanan yöntemle insülin direncine yol açan üremik toksinlerin daha iyi bir şekilde uzaklaştırılarak insülin duyarlılığının arttığını düşündürmektedir.

Sekonder hiperparatiroidinin ve/veya vitamin D eksikliğinin elektrolit değişikliklerinden ayrı olarak, üremik glikoz intoleransı ve insülin direncinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (17-20). Ayrıca, üremik ratlarda metabolik asidozun düzeltilmesi insülin direncini kısmen düzeltmektedir (21). Çalışmamızda her iki grubun gerek bazal gerekse 12 hafta sonraki PTH düzeyleri ve kalsitriol tedavi dozları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle İVGTT ile elde edilen glikoz ve insülin değerlerindeki değişikliklerde PTH ve kalsitriolün rolünün olmadığı kanaatine vardık. Hücre içi kalsiyum ve fosfat değişikliklerinin glikoz metabolizması üzerine olan etkileri tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bu elektrolitler glikoz metabolizmasını katalizleyen enzimlerin modülatörüdürler (22,23). Çalışmamızda sadece başlangıçta fosfor değerleri yüksek Kt/V grubunda daha yüksek iken çalışma sonrası azalma gösterdi. Diyaliz etkinliğinin artırılması ile fosfor değerlerinin ideal düzeylere getirilmesinin glikoz metabolizmasındaki düzelmeye katkısı söz konusu olabilir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında ürekinetik modelleme dikkate alınarak hemodiyaliz etkinliğinin artırılması uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyebilecek bir faktör olan insülin direncini bir dereceye kadar düzeltebilir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında daha detaylı araştırmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R: Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insülin. J Clin Invest 1978; 62: 425-435.
2. Linder A, Charra B, Sheraud DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintainance hemodialysis. N Engl J Med 1974; 290: 697-701.
3. Fontbonne A, Charles MA, Thibult N et al. Hyperinsulinaemia is a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15-year follow-up. Diabetologia 1991;34:356-361.
4. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R: Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. Kidney Int 1998; 54 (Suppl.68): S92-S98.
5. Amann K, Rychlik I, Miherberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. Kidney Int 1998; 54 (Suppl.68): S78-S85.
6. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int 1985;28:526-534.
7. Gotch FA. Kinetic modelling in hemodialysis. In: Nissenson AR, Fine RN (eds), Dialysis Therapy.

- Second ed., Hanley & Belfus, Philadelphia, 1993, p: 79-85.
8. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980;33:27-39.
  9. DeFronzo RA, Andres R, Edgar P, Walker WG. Carbohydrate metabolism in uremia: a review. *Medicine* 1973; 52: 469-481.
  10. DeFronzo RA, Smith JD: Is glucose intolerance harmful for the uremic patient. *Kidney Int* 1985; 28 (Suppl,17):S88-S97.
  11. Mak RHK, DeFronzo RA: Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61: 377-382.
  12. Calpaldo B, Cianciaruso B, Napoli R. Role of splanchnic tissues in the pathogenesis of altered carbohydrate metabolism in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 127-133.
  13. DeFronzo RA, Smith D, Alvestrand A. Insulin action in uremia. *Kidney Int* 1983; 24 (Suppl.16): S102-S114.
  14. Mondon CE, Dolkas CB, Reaven GM: Effect of acute uremia on insulin removal by the isolated perfused rat liver and muscle. *Metabolism* 1978; 27: 133-142.
  15. Dzurik R, Hupkova V, Cernacek P: The isolation of an inhibitor of glucose utilization from the serum of uremic subjects. *Clin Chim Acta* 1983; 46: 77.
  16. Tattersal JE, DeTakats D, Chamney P. The post-hemodialysis rebound: Predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 1996; 50: 2094-2102.
  17. Fadda GZ, Akmal M, **Premdas** FH et al. Insulin release from pancreatic islets: Effects of CRF and excess PTH. *Kidney Int* 1988; 33: 1066-1072.
  18. Mak RHK. Intravenous 1.25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992; 41: 1049-1054.
  19. Mak RHK, Bertinelli A, Turner C et al: The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 229-233.
  20. Kautzky-Wilier A, Pacini G, Bamas V et al: Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995; 47: 200-206.
  21. Mak RHK. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998; 54: 603-607.
  22. Clausen T, Elbrink J, Dahl-Handen AB. The role of cellular calcium in activation of the glucose transport system in rat soleus muscle. *Biochim Biophys Acta* 1975;375:292-308.
  23. Cohen P. The hormonal control of glycogen metabolism in mammalian muscle by multivalent phosphorylation. *Biochem Soc Trans* 1979; 7: 459-480.