

HEMODİYALİZ HASTALARINDA PLAZMA SERBEST KARNİTİN DÜZEYLERİ VE KARNİTİN TEDAVİSİNİN LİPİD PROFİLİNE ETKİSİ

PLASMA CARNITINE LEVELS AND THE EFFECT OF CARNITINE TREATMENT ON LIPID PROFILE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Çetin Özener*, Dr. Bülent İçöI*, Dr. Yasemin Budak**,
Dr. Kaya Emerk**, Dr. Emel Akoğlu*

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi *İç Hastalıkları, ** Biyokimya ABD, İSTANBUL

ÖZET

Kamilin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç zarından geçişinde görev alan bir amino asit türevidir. Son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyalize giren hastalarda plazma ve doku karnitin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğu bilinmektedir.

Karnitin tedavisi ile bu hasta popülasyonunda sık görülen dislipidemilerde düzelme sağlanabileceği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada en az 1 yıldır hemodiyalize girmekte olan 17 hastada (10 kadın, 7 erkek) 16 hafta süre ile 1 gram/gün Karnitin uygulanmasının plazma serbest karnitin, Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein B-100 düzeylerine etkisi incelendi. Serbest karnitin düzeylerinde önemli yükselme, total kolesterol, LDL-kolesterol ve apolipoprotein B-100 düzeylerinde önemli düşme gözlenirken trigliserid, HDL-kolesterol ve apolipoprotein A-1 düzeylerinde önemli değişiklik olmadı.

Bu sonuçlar hemodiyaliz hastalarının morbidite ve mortalitesinde önemli bir yer tutan koroner arter hastalığının major bağımsız risk faktörlerinden biri olan dislipideminin tedavisinde diğer tedavi modaliteleri ile birlikte kamilinin de yeri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Karnitin, Lipid profili, Hemodiyaliz

GİRİŞ

L-Karnitin (Y-trimethylamino-p'-hydroxybutirate) çeşitli dokularda fizyolojik olarak oluşan ve sitoplazmadan mitokondri matriksine transfer edilecek uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondrial membrandan geçişinde görev alan bir amino asittir (1). Dolayısıyla enerji gereksinimleri için ön planda yağ asitlerini kulla-

SUMMARY

L-Carnitine is an amino acid derivative which takes part in the transfer of long-chain fatty acids from cytosol to mitochondrial matrix through the inner mitochondrial membrane. Plasma and tissue carnitine levels of patients hemodialysed for end-stage renal failure are lower than those of healthy subjects.

It is proposed that carnitine supplementation may improve dyslipidemias frequently seen in this patient group.

In this trial the effect of L-Carnitine supplementation 1 gram/day orally for 16 weeks on plasma free carnitine, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein A-1 and apolipoprotein B-100 levels of 17 chronic hemodialysis patients (10 female, 7 male) was studied.

A significant rise in plasma free carnitine and significant fall in total cholesterol, LDL-cholesterol and apolipoprotein B-100 levels were observed. Triglyceride, HDL-cholesterol and apolipoprotein A-100 levels did not change significantly.

These results indicate that L-Carnitine supplementation may have a part, along with other treatment modalities, in the therapy of dyslipidemia, a major independent risk factor for coronary artery disease, in hemodialysis patients for whom coronary heart disease is an important cause of morbidity and mortality.

Key Words : Carnitine, Lipid profile, Hemodialysis

nan dokular açısından esansiyel bir metabolittir (1).

Plazma ve doku karnitin düzeylerinin üremik ratlarda (2) ve kronik hemodiyaliz hastalarında belirgin şekilde düşük olduğu bilinmektedir (3,4). Sağlıklı kişilerde karaciğer ve böbrekteki endojen sentezi nedeniyle karnitin esansiyel bir besin maddesi değildir. Kronik hemodiyaliz hastalarında ise renal parankimin kaybı,

karnitin ve prekürsörlerinin en zengin kaynağı olan hayvansal proteinlerin diyetle kısıtlanması ve diyaliz işlemi sırasında karnitinin diyalizata kaybı karnitin eksikliğine yol açar (5). Son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda lipid metabolizması bozukluklarına da rastlanmaktadır; ön plandaki lipid bozukluğu tip IV hiperlipoproteinemi ile birlikte olan hipertrigliseridemi (6,7). Karnitin kalp ve iskelet kası hücrelerinde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine transferi için gerekli olduğundan düşük karnitin düzeylerinin hücresel yağ asidi metabolizmasında bozukluğa neden olabileceği öne sürülmüştür (4). Buradan hareketle, kronik hemodializ hastalarında sık gözlenen lipid anomalilerini düzeltmek amacıyla karnitin verilebileceği düşünülmüştür (8-12). Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bir kısım çalışmada olumlu etki gözlenirken (13, 14-22) değerlerinde hiçbir etki olmadığı (22-28) hatta hipertrigliseridemide artış olduğu (16, 28, 29) belirtilmektedir.

Kendi hasta popülasyonumuzda plazma karnitin düzeylerinin belirlenmesi, karnitin tedavisinin dislipidemi açısından seçilmemiş bir hasta grubunda plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amacı ile bu çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlangıçta en az 1 yıldır hemodializ programında olan 18 yaş ve üstünde 25 hasta (13 kadın, 12 erkek) alındı. Medikal durumu stabil olmayan, diyet kompliansı düşük, bilinen diabeti yada açlık kan şekeri düzeyi 140 mg/dl' nin üzerinde olan, lipid metabolizmasını etkileyebilecek endokrinopatisi, bilinen genetik lipid metabolizması defekti bulunan, önceden karnitin tedavisi almış ya da almakta olan, antihiperlipidemik ilaç tedavisi alan, karaciğer yetmezliği ve malign hipertansiyonu bulunan hastalar çalışma dışı tutuldular. Dört hasta renal transplantasyon uygulanması, 2 hasta periton dializine başlanması, 2 hasta da başka merkeze nakil nedeni ile çalışma dışı kaldı. Tedavi protokolü tamamlanıp değerlendirmeye alınan 17 (10 kadın, 7 erkek) hastanın yaş ortalamaları 52.42 ± 17.1 (18-85), ortalama diyaliz süreleri 4.2 ± 2.3 yıl (1-9 yıl) idi. Tüm hastalar haftada 3 gün hemodialize girmektedirler (4 saat süreli, kuprofan membran kullanılarak, standart asetat diyalizi). Karnitin diyaliz çıkışında, 1 gr/gün dozunda 16 hafta süre ile uygulandı. Tüm hastaların çalışma başlangıcında ve sonunda plazma serbest karnitin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL ko-

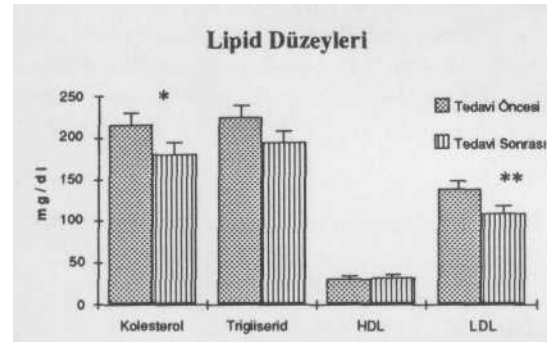
lesterol, trigliserid, apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein B-100 düzeyleri ölçüldü. Çalışma başlangıcında hasta grubu ile yaş ve cins olarak uyumlu 16 kişilik bir grupta da plazma serbest karnitin düzeyi tayini yapıldı. Kas karnitin düzeyi ile plazma serbest karnitin düzeyi arasındaki pozitif korelasyon dolayısı ile yalnızca plazma serbest karnitin düzeyi tayini yeterli görüldü (30). Tüm tayinler için kanlar diyaliz girişinde ve 12 saatlik açlıktan sonra alındı.

Tüm veriler ortalama +SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılığın değerlendirilmesinde Wilcoxon signed rank test kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

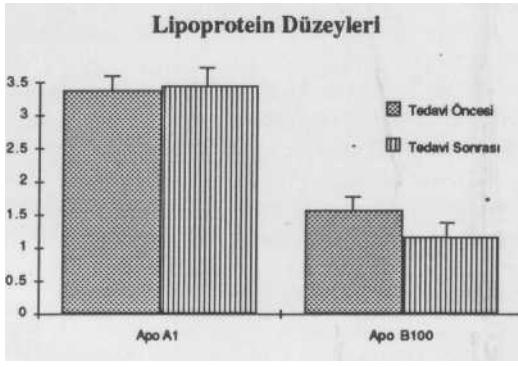
Plazma serbest karnitin değerleri öncesi ortalama 4.36 ± 0.72 iken tedavi sonrası 8.32 ± 0.74 olarak ölçüldü, aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Sağlıkli kontrol grubunun plazma serbest karnitin düzeyi ise 11.2 ± 1.01 olarak belirlendi ($p < 0.01$). Total kolesterol tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 215.23 ± 8.13 ve 180 ± 17 ($p < 0.01$) idi. LDL tedavi öncesi 139.05 ± 7.58 , sonrası 109 ± 9.09 ($p < 0.01$) bulundu. Apolipoprotein B-100 tedaviden önce 1.55 ± 0.18 , tedaviden sonra 1.16 ± 0.16 ($p < 0.05$) idi. Trigliserid { $22.5.35 \pm 12.59$ ve 195 ± 20.88 ($p = 0.19$)}, HDL { 31.47 ± 1.36 ve 32 ± 2.28 ($p = 0.89$)} ve apolipoprotein A-1 { 3.38 ± 0.18 ve 3.44 ± 0.12 ($p = 0.89$)} düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel anlama ulaşamadı.

Tedavi boyunca hiçbir hastada önemli bir yan etki ya da istenmeyen etki gözlenmedi.



* $p < 0.001$

** $p < 0.05$



P<0.05

TARTIŞMA

Dislipidemi ateroskleroz ve buna bağlı koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Koroner arter hastalığı hemodializ hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (14). Hemodializ hastalarında görülen lipid anomalilerinin burada önemli bir rolü olabilir. Hemodializ hastalarında oral, intravenöz ya da dializata eklemek sureti ile karnitin suplementasyonu yapılmasının plazma lipidlerine etkisini inceleyen çalışmalarda birbirinden farklı ve zaman zaman çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Plazma total trigliserid düzeyinde azalma, HDL-kolesterolde artış, total trigliserid ve total kolesterolde artış ya da önemli bir etki gözlenmemesi bildirilen sonuçlar arasındadır (14-29).

Bizim çalışmamızda hemodializ hastalarının serbest karnitin düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük düzeyde idi. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla da uyumludur (2,29,31,32). 16 haftalık 1 gr/gün karnitin suplementasyonu sonucunda düzeylerde kontrollerle karşılaştırılabilir şekilde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlenmiştir.

Çalışma sonunda plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı LDL ile bağlantılı apolipoprotein B-100 düzeylerinde anlamlılığın sınırında düşmeler olmadı. Trigliseridlerde düşme eğilimi olmasına karşın istatistiksel anlama ulaşmadı. Vacha ve ark. nın çalışmasında bir yıla yaklaşan sürelerle karnitin verildiğinde başlangıçta hipertrigliseridemi düzelmeyen hastaların büyük bölümünde olumlu cevap alındığı belirtilmektedir (33). Bunun yanında bizim 16 haftalık tedavi süremiz belirgin bir etkinin gözlenebilmesi için oldukça kısadır. Ayrıca hastalardan yalnızca birinin başlangıç trigliserid düzeyi 300 mg/dl'nin üzerinde idi; trigliseridemi daha yüksek olan bir grupta tedaviye cevap daha belirgin olabilir. Daha yüksek dozda, örneğin 2 gr/gün karnitin, uygulaması ile de daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

Yüksek plazma LDL-kolesterol ve bunun major apolipoproteini apolipoprotein B-100' ün (Apo B-100) koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olduğu ve ikincisinin riski belirlemede daha önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir (34). Apo B VLDL sekresyonu ile VLDL ve LDL'nin yapısal bütünlüğünün sağlanmasında rol oynar. Karnitin verilmesinden sonra LDL ve Apo B düzeylerinde gözlenen düşmeler hemodializ hastalarında bu tedavinin diğer tedavi girişimlerinin yanı sıra koroner arter hastalığı riskinin azaltılmasında yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak daha önce belirtilen nedenlerle plazma karnitin düzeyleri düşük olan hemodializ hastalarında oral karnitin tedavisi ile dislipidemide ateroskleroz riskini azaltacak yönde düzelme olduğu görülmektedir. Dislipidemi türü açısından stratifiye edilmiş daha geniş gruplarla, değişik dozlarla ve sürelerle yapılacak çalışmalar bu etkileri daha iyi ortaya çıkarabilirler.

KAYNAKLAR

1. Siliprandi N. Carnitine as a drug affecting lipid metabolism: General consideration. In: Paoletti R (ed), Hypolipidemic drugs; Therapeutic selectivity and risk/benefit assessment. Raven Press, New York 1982, pp 265-268.
2. Williams ES, Luft FC. The effects of chronic uremia on fatty acid metabolism in the heart. *Kidney Int* 1976; 10: 568.
3. Böhmer T, Ryding A, Solberg HE. Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1974 ; 57: 55.
4. Böhmer T, Bergremn H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978; 1: 126.
5. Battal LL, Hussey JL, Shrago E. Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy , *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1314-1320.
6. Daubresse JC, Lerson G, Plomteux G, Luyckx AS, Lefebvre PJ. Lipids and lipoprotein in chronic uremia. A study of the influence of hemodialysis, *Eur J Clin Invest* 1976; 6:159.
7. Brunzell JD, Albers JJ, Haas LB, Goldberg AP, Agadoa L, Sherrard DJ. Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism* 1977; 26: 903.
8. Bagdade JD, Albers JJ. Plasma high-density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal transplant patients. *N Eng J Med* 1977; 29: 1436-1439.
9. Frank WM, Rao TKS, Manis T, Delano BG, Avram MM, Saxena AK, Carter AC, Friedman EA. Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1978 ; 31: 1886-1892.
10. Gutman RA, Uy A, Shalhoub RJ, Wade AD, O'Connell JMB, Recont L. Hypertriglyceridemia in chronic non-nephrotic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 165-172.

11. Ibels LS, Simons LA, King JO, Williams PF, Neale FC, Stewart JH. Studies on the nature and causes of hyperlipidemia in uremia, maintenance dialysis, and renal transplantation. *Quart J Med* 1975 ; 44: 601-614.
12. Ponticelli C, Barbi G, Cantaluppi A, Donati C, Annoni G, Brancaccio D. Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int* 1978 ; 13 (Suppl 8): S72-78.
13. Gusmano R, Oleggini R, Perfumo F: Plasma carnitine concentration and dyslipidemia in children on maintenance hemodialysis. *J Pediatr* 1981 ;99: 429-432.
14. Bertoli M, Batistella PA, Vergani L, et al. Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: Effect of replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 1981 ; 34: 1496-1500.
15. Maebashi M, Imamura A, Yoshinaga K, et al. Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Tohoku J Exp Med* 1983 ; 139: 33^2.
16. Chan MK, Persaud JW, Varghese Z, Baillod RA, Moorhead JF. Response patterns to DL-Carnitine in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1982; 30: 240-243.
17. Guamieri GF, Ranieri F, Toigo G, et al. Lipid lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis. *J Clin Nutr* 1980 ; 33: 1489-1492.
18. Bougneres PF, Lacour B, Di Giulio S, Assan R. Hypolipemic effect of carnitine in uremic patients. *Lancet* 1979; 1: 1401-1402.
19. Lacour B, Di Giulio S, Chanard J, et al. Carnitine improves lipid anomalies in hemodialysis patients. *Lancet* 1980; 2: 763-765.
20. Albertazzi A, Capelli P, Di Paolo B, Paola P, Tondi P, Vaccario O. Endocrine-metabolic effects of L-Carnitine in patients on regular dialysis treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1982 ;19: 302-307.
21. Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, Corsi M. Favorable effects of L- Carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients. Decisive role of low levels of high- density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 532-540.
22. Caruso U, Cravotto E, Tisone G, et al. Long term treatment with L-Carnitine in uremic patients undergoing hemodialysis. Effects on lipid pattern. *Curr Ther Res* 1983 ; 33: 1098-1103.
23. Casciani CV, Caruso U, Cravotto E et al. L-Carnitine in hemodialysis patients. *Arzneimittel-Forschung* 1982 ; 32: 293-297.
24. Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, et al. Correlation between increased serum and tissue L-Carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983 ; 38: 523-531.
25. Yderstraede KB, Pederson FB, Dragsholt C, Trostman A, Laier E, Larsen HF. The effect of L-Carnitine on lipid metabolism in patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987 ; 1: 238-241.
26. Nilsson-Ehle P, Cederblad G, Fagher B, Monti M, Thysell H. Plasma proteins, liver function and glucose metabolism in hemodialysis patients. Lack of effect of L-Carnitine supplementation. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:179-184.
27. Aubia J, Masramon J, Lloveras J, Llorach M, Andolz P. Carnitine in hemodialysis patients. *Lancet* 1980 ; 2: 1028-1029.
28. Weschler A, Aviram M, Levin M, Better OS, Brook JG. High dose of L-Carnitine increases platelet aggregation and plasma triglyceride levels in uremic patients on hemodialysis. *Nephron* 1984 ; 38: 120-124.
29. Wanner C, Forstner-Wanner S, Schaeffer G, Schollmeyer P, Hörl WH. Serum free carnitine, carnitine esters and lipids in patients on peritoneal and hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986; 16: 206-211.
30. Savice V, Bellinghieri G, Di Stefano C. Plasma and muscle carnitine levels in hemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 1983 ; 35: 232-236.
31. Bazzi C, Di Donato S, Casiglione A, Corsi M, D' Amico G. Carnitine metabolism in short and long term maintenance hemodialysis. In: Borum PR (ed), *Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency*. Pergamon Press, New York 1986; p 245.
32. Wanner C, Förstner-Wanner S, Rössle C, Fürst P, Scholl-Meyer P, Hörl WH: Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure : Effect of L-Carnitine supplementation. *Kidney Int* 32 (suppl 22): S 132-135,1987.
33. Vacha GM, Giorcelli G, D' Iddio S, Corsi M. Effects of long term treatment with L- Carnitine on lipid pattern of patients undergoing hemodialysis. *Pro Eur Dial Transpl Assoc* 1985 ; 22: 121-126.
34. Avogaro P, Bitollo Bon. Cazzolato G, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis ? *Lancet* 1979; i: 901.