

# HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM OSTEOKALSİN DÜZEYİYLE ALBÜMİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

## THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM OSTEOCALCIN AND ALBUMIN LEVELS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dilek Torun, Siren Sezer\*, Zübeyde Arat\*, Fatma Nurhan Özdemir\*

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Adana  
\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Serum albümin düzeyi hemodiyaliz hastalarında beslenmeyi değerlendirmede sık kullanılan bir parametredir. Osteokalsin (OS) kemikteki osteoblastlardan sentezlenen bir proteindir ve kemik oluşumunun duyarlı bir belirleyicisidir. Osteokalsinle malnutrisyon arasındaki ilişki tam olarak tanımlanmamıştır. Yapılmış çalışmalarda protein enerji malnutrisyonlu ve Kwashikor'lu çocuklarda serum osteokalsin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu nedenle bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum osteokalsin düzeyiyle malnutrisyonun önemli bir göstergesi olan serum albümin ve diğer nutrisyon parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 155 hasta (yaş ortalaması  $46.1 \pm 17.0$  yıl, ortalama hemodiyaliz süresi  $37.2 \pm 32.3$  ay) dahil edildi. Serum albümin düzeyine göre hastalar iki gruba ayrıldı: Grup I serum albümin düzeyi  $< 3,5$  g/dl ve Grup II serum albümin düzeyi  $\geq 3,5$  g/dl. Her iki grupta vücut kitle indeksi (VKİ), triceps cilt katlantı kalınlığı, ile birlikte biyokimyasal parametre olarak: kan üre nitrojeni (BUN) kreatinin, hemoglobin (Hb), fosfor, kalsiyum, potasyum, total kolesterol, trigliserid, transferin, osteokalsin (OS), alkalin fosfataz (ALP), intakt parathormon (iPTH), ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Grup I' de yaş, VKİ, Hb, BUN, kreatinin, potasyum, kalsiyum, fosfor, transferin, ve OS düzeyleri Grup II den daha düşük bulundu. Serum OS düzeyi malnutrisyon parametrelerinden sadece albüminle korelasyon gösterdi. Aynı zamanda OS iPTH ve ALP ile pozitif korelasyon gösterdi.

**Sonuç:** Sonuç olarak diyaliz hastalarında OS üremik kemik hastalığından etkilendiğinden ve malnutrisyon parametrelerinden sadece albüminle güçlü ilişkili bulunduğundan bir nutrisyon parametresi olarak kullanılabilirliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### SUMMARY

**Purpose:** Serum albumine levels frequently use to determine the nutritional aspect in hemodialysis patients. Osteocalcin is a protein which synthesized by osteoblastic cells and sensitive marker of bone formation. Relationship between osteocalcin and malnutrition has not been described completely. Previous study on children with protein energy malnutrition (PEM) and Kwashiorkor showed that decreased serum osteocalcin concentrations (5,6). For this reason in this study we planned to examine the association between serum osteocalcin levels with albumin and others nutritional markers in hemodialysis patients.

**Material and Method:** 155 patients were included in our study (mean age:  $46.1 \pm 17.0$  years, mean duration of dialysis time:  $37.2 \pm 32.3$  months). According to serum albumin levels patients were divided into two groups. Patients whose albumin levels were less than  $3,5$  g/dL ( $n=45$ ) were included in Group I, whereas patients whose albumin levels were equal to higher than  $3,5$  g/dL ( $n=110$ ) were included in Group II. All of the patients' body mass index (BMI), triceps skin fold thickness (TSFT) and biochemical parameters such as serum blood urea nitrogen (BUN), creatinine, potassium, calcium, phosphorus, total cholesterol, hemoglobin, transferrin, alkaline phosphatase (ALP), intact parathyroid hormone (iPTH), osteocalcin (OC), and C-reactive protein (CRP) levels were measured.

**Results:** In group I patients were older than Group II and BMI, serum Hb, BUN, creatinine, potassium, calcium and, phosphorus levels were less than Group II. Serum OC levels were significantly lower in Group I patients than Group II. Additionally, serum OC levels were found to be positively correlated with iPTH and ALP.

**Conclusion:** In conclusion, in dialysis patients serum osteocalcin level is effected with uremic bone disease and it is found strongly associated with only albumin not others nutritional parameters so that it is used to be a determine of malnutrition need to more advantage studies.

**Anahtar Kelimeler:** Malnutrisyon, son dönem böbrek yetmezliği, osteokalsin

**Key Words:** Malnutrition, end stage renal failure, osteocalcin.

## GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan malnutrisyonun gelişiminde, üremiye bağlı iştahsızlık, yetersiz protein kalori alımı, metabolik asidoz, diyaliz prosedürü, sosyoekonomik faktörler, enfeksiyon ve inflamasyona bağlı artmış katabolizma ve ileri yaş gibi pek çok faktör etkilidir (1,2,3). Bugün diyaliz hastalarında malnutrisyonu belirlemede vücut kitle indeksi (VKİ), cilt katlantı kalınlığı gibi antropometrik yöntemler ve biyokimyasal parametreler en çok kullanılan basit ucuz yöntemlerdir (4,5).

Enfeksiyon, inflamasyon, travma, hipervolemi gibi faktörler serum albümin düzeyini etkilese de yapılmış çalışmalarda düşük serum albümin düzeyi artmış mortalite ile yakından ilişkili bulunmuştur ve nutrisyonun önemi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,7). Bu nedenle düşük albümin düzeyi malnutrisyonu belirlemede en sık kullanılan parametredir.

Osteokalsin kemikte osteoblastlarda yapılan kollojen olmayan bir proteindir (8). Diyaliz hastalarında ALP ve İPTH ile birlikte yüksek kemik dönüşümlü üremik kemik hastalığı olan sekonder hiperparatiroidi tanısında oldukça duyarlı bir parametredir (9,10). Osteokalsin ile malnutrisyon arasındaki ilişki net olmamakla birlikte protein enerji malnutrisyonu ve Kvvashior'lu çocuklarda, serum osteokalsin düzeyi protein enerji düzeyi ile ilişkili olarak düşük bulunmuştur (11). Bu nedenle bu çalışmada düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan son

dönem böbrek yetmezlikli hastalarda serum osteokalsin düzeyi ile albümin ve diğer nutrisyon parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak planlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmaya yaş ortalaması  $46.18 \pm 17.01$  yıl ve ortalama diyaliz süresi  $37.2 \pm 32.3$  ay olan toplam 155 hasta dahil edildi. Enfeksiyonu ve CRP düzeyi  $>20$  mg/L olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hepsine haftada 3 kez 4 saat süreyle bikarbonatlı, 300-350 ml/dk kan akım hızında cuprofan membran kullanılarak hemodiyaliz tedavisi uygulanmaktaydı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), triseps cilt katlantı kalınlığı (TCKK) değerlendirildi. 12 saat açlıktan sonra tüm hastaların serum kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, potasyum, kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ), fosfor, total kolesterol, hemoglobin (Hb), albümin, trasferrin, alkalen fosfataz (ALP), intakt parathormon (İPTH), osteokalsin, ve CRP düzeyleri tespiti için kan örneği alındı. TCKK Lange (R) skinfold caliper ile (by Cambridge Scientific Industries, Inc., Cambridge MD), serum albümin düzeyi kantitatif imminoturbometrik yöntemle (Hitachi 912 Roche, Germany), İPTH düzeyleri radyoimmün assay (Immulate One BDPC), osteokalsin imminometrik (Immulate One, USA), CRP lateks aglütinasyon yöntemiyle (Biosystem, SA, Spain) ölçüldü. Total kolesterol, BUN, kreatinin, potasyum, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, sodyum, glikoz, transferin ve alkalen fosfataz düzeyleri direkt kantitatif laboratuvar teknikleri kullanılarak ölçüldü.

**Tablo 1** Gruplar arasında yaş, biyokimyasal ve antropometrik parametrelerin karşılaştırılması

	Grup I (albümin $<3.5$ g/dL)	Grup II (albümin $\geq 3.5$ g/dL)	P
Hasta sayısı	45	110	
Ort yaş (Yıl)	$52.1 \pm 0.5$	$43.9 \pm 0.4$	$<0.01$
VKİ ( $kg/m^2$ )	$21.5 \pm 5.2$	$24.6 \pm 4.6$	$<0.01$
TCKK (mm)	$16.8 \pm 8.4$	$15.7 \pm 6.4$	NS
Hb (g/dL)	$10.6 \pm 1.5$	$11.2 \pm 1.7$	$<0.05$
BUN (mg/dL)	$62.9 \pm 21.8$	$79.27 \pm 18.4$	$<0.01$
Kreatinin (mg/dL)	$9.4 \pm 10.4$	$10.1 \pm 2.2$	$<0.01$
Potasyum (mEq/L)	$5.17 \pm 0.8$	$5.4 \pm 0.7$	$<0.05$
$Ca^{+2}$ (mg/dL)	$9.0 \pm 1$	$9.3 \pm 1.1$	$<0.05$
$PO_4$ (mg/dL)	$4.8 \pm 1.7$	$5.2 \pm 1.6$	$<0.01$
Kolesterol (mg/dL)	$179.56 \pm 94.5$	$168.87 \pm 38.5$	NS
Transferin' (mg/dL)	$190.5 \pm 32.4$	$199.1 \pm 41.6$	NS
İPTH (pg/mL)	$251.0 \pm 250.07$	$311.3 \pm 254.7$	NS
ALP (IU/L)	$125.10 \pm 119.29$	$150.69 \pm 147.86$	NS
OS (ng/mL)	$22.4 \pm 28.00$	$43.5 \pm 55.27$	$<0.05$
CRP (mg/L)	$9.9 \pm 6.8$	$8.1 \pm 6.9$	NS

Albumin malnutrisyonun önemli bir parametresi olarak kabul edildiği için hastalar serum albümin düzeyine göre iki gruba ayrıldı. Grup I'de serum albümin düzeyi 3,5g/dL altında olan 45 hasta, Grup II'de serum albümin düzeyi 3,5g/dl ve üstü olan 110 hasta yer almaktaydı.

## İSTATİKSEL ANALİZ

Tablo ve metin içindeki tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10 kullanıldı. İstatistiksel yöntem olarak Independent two samples, Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Her iki grup arasında yaş, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması tablo I'de gösterilmiştir.

Tabloda da görüldüğü gibi yaş ortalaması serum albümin düzeyi düşük olan grupta daha yüksekti ( $52.1 \pm 0.5$  vs.  $43.9 \pm 0.4$   $p < 0.01$ ). Grup I hastalarda VKİ ( $21.5 \pm 5.2$  vs.  $24.6 \pm 4.6$   $p < 0,01$ ), BUN ( $62.9 \pm 21.8$  vs.  $79.27 \pm 18.4$  mg/dL,  $p < 0.01$ ), kreatinin ( $9.4 \pm 10.4$  vs.  $10.1 \pm 2.2$  mg/dL  $p < 0.01$ ), potasyum ( $5.17 \pm 0.8$  vs.  $5.4 \pm 0.7$  mEq/L  $p < 0.01$ ),  $Ca^{+2}$  ( $9.0 \pm 1$  vs.  $9.3 \pm 1$  mg/dL  $p < 0.01$ ),  $PO_4$  ( $4.8 \pm 1.7$  vs.  $5.2 \pm 1.6$   $p < 0,01$ ), Hb ( $10.6 \pm 1.5$  vs.  $11.2 \pm 1.7$  g/dL  $p < 0.01$ ) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Transferin düzeyi Grup I'de daha düşüktü, fakat istatistiksel anlamlı değildi. Kolesterol, İPTH, ALP düzeyleri arasında iki grup arasında fark bulunmadı. Albümin düzeyi düşük olan grupta OS düzeyi daha düşüktü. ( $22.4 \pm 28$  vs.  $43.5 \pm 55.27$  ng/mL,  $p < 0,05$ ). Her iki grup arasında CRP düzeyleri arasında fark bulunmadı.

Aynı zamanda OS ile İPTH ( $r = 0.673$ ,  $p < 0.01$ ) ve ALP ( $r = 0.762$ ,  $p < 0.01$ ) düzeyi arasında positive korelasyon tespit edildi. İPTH düzeyi  $< 65$  pg/ml ve altında olan hastalarda İPTH  $> 150$  pg/ml olan hastalara göre OS düzeyi daha düşüktü ( $23.02 \pm 21.23$ , and  $98,24 \pm 87.5$  pg/mL,  $p < 0.01$ ).

## TARTIŞMA

Yetersiz kalori ve protein alımı olarak tanımlanan malnutrisyonun diyaliz hastalarında sık görülen bir komplikasyon olup sıklığı %20-50 arasında değişmektedir (5). Hemodiyaliz hastalarında düşük serum albümin düzeyi mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Ancak serum albümin düzeyi malnutrisyon dışı albümin sentez inhisyonu, yıkımı, vücuttan kaybı, albüminin dağıldığı volüm değişiklikleri gibi faktörlerden etkilenmektedir. Enfeksiyon, travma, ve malinite gibi durumlarda artan

CRP, fibrinogen, haptoglobülin gibi akut faz reaktanları katabolizmayı artırarak serum albümin düzeyinde düşmeye neden olur (6,7). Buna rağmen düşük serum albümin düzeyi kolay ölçülebilmesi, basit ve ucuz olması ve mortalite ile güçlü ilişkisi nedeniyle bugün malnutrisyonu belirlemede en sık kullanılan parametredir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan farklı çalışmalarda düşük serum albümin düzeyi ile beslenmenin göstergesi olan diğer parametreler arasında ilişki gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da düşük albümin düzeyi olan hastalarda hemoglobin, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, potasyum, transferin düzeyleri ve VKİ daha düşük bulundu.

Hemodiyaliz hastalarında düşük albümin düzeyinin malnutrisyon dışında inflamasyon ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (13,14). Bu çalışmada enfeksiyonu olan hastaların alınmaması ve inflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP düzeylerinin her iki grupta benzer olması albümin düşüklüğünde inflamasyonun olası etkisini dışlamaktadır.

Yaşlı hemodiyaliz hastalarında genç yaş grubuna göre malnutrisyon daha sık görülmektedir. Bunun nedeni yaşlı popülasyonda malnutrisyona, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık eşlik etmesidir (15). Bizim çalışmamızda da albümin düzeyi düşük grupta yaş ortalaması daha yüksek bulundu.

Osteokalsin ile malnutrisyon arasındaki ilişki açık değildir. Ndiaye ve arkadaşlarının çalışmasında protein enerji malnutrisyon ve Kwashiorkor'lu çocuklarda sağlıklı çocuklara göre serum osteokalsin düzeyi düşük bulunmuştur (11,16). Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında osteokalsin ile nutrisyon parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde albümin düzeyi düşük olan grupta yüksek olan gruba göre osteokalsin düzeyi daha düşük bulundu. Fakat diğer nutrisyon parametreleri ile ilişkili değildi.

Kemik yapımının ve şekillenmesinin bir göstergesi olan osteokalsin osteoblastlardan sentezlenen kollegen olmayan bir proteindir. Özellikle sekonder hiperparatiroidi tipi üremik kemik hastalığında İPTH ve ALP ile birlikte artmaktadır (9,10). Bizim çalışmamızda da osteokalsin İPTH ve ALP düzeyi ile positive korelasyon gösterdi.

Sonuç olarak OS düzeyi PEM ve Kwashiorkor'lu hastaların aksine düzenli hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda üremik kemik hastalığından etkilendiği için malnutrisyonu belirlemede uygun bir parametre değildir. Düşük serum albümin düzeyi ile OS arasındaki ilişkinin nedeni daha ileri araştırma gerektirir

## KAYNAKLAR

1. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):91-105.
2. Laville M, Fouque D. Nutritional aspects in hemodialysis. *Kidney Int* 2000;58 (suppl 76): 133-139.
3. Mith WE, Maroni BJ. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):176-179.
4. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:1329-1341.
5. İközler TA and Hakim RM. Nutrition in end stage renal disease. *Kid. Int* 1996;50:343-357.
6. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;24(6): 1002-1009.
7. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Qutierrez JC, Lindholm B, Bergström J. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients; A cross sectional study. *Kid Int* 1998;53:773-782.
8. Magnuson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatric Research.* 1995;38(6):955-961.
9. Gerakis A., Hutchison AJ, Apostolou TH, Freemont AJ and Billis A. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2430-2438.
10. Mazzferro S, Coen G, Ballanti P, Bondatti F, Banucci E, Pasguali M, et al. Osteocalcin, İPTH, alkaline phosphatase and hand X-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron* 1990; 56(3): 261-266.
11. Ndiage B, Lemannier D, Sail MG, Prudhon C, Diaham B, Zeghaud F, Guillozo H, Leite N, Wade S. Serum osteocalcin regulation in protein-energy malnourished children. *Pediatr Res* 1995; 37(5): 606-610.
12. Lowrie EG, Lew LN, Latour PA. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate difference between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;5:458-482.
13. Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6):118-125.
14. Role of systemic inflammatory response syndrome in the development of protein calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6):
15. Cianciaruso B, Brunori G, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, Vecchi AD, Querques M, Viglino E, Vonesh E and Maiorca R. Nutritional status in the elderly patients with uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 ( suppl 6): 65-68.
16. Ndiage B, Prudhon C, Guillozo H and Lemannier D. Rat serum osteocalcin concentration is determined by food intake and not by inflammation. *J Nutr* 1992; 122: 1870-1874.