

Kronik Renal Yetmezlikte Balık Yağının Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri

Mustafa YURTKURAN*
Yavuz TAGA**
Aydoğan ÖBEK***
Kemal ÖZKAN****

ÖZET

Hemodiyaliz programına alınmış, 3'ü kadın, 7'si erkek kronik renal yetmezlikteki gönüllü hastalar üzerinde, balık yağının lipit metabolizması üzerine etkileri incelendi. Balık yağı uygulamasından önce (BYÖ), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü % 41.3 ± 1.5 mg, balık yağı uygulamasından sonra (BYS) % 34.2 ± 2.4 mg olarak bulundu ($p < 0.02$). Lipoprotein elektroforezinde BYÖ % 29.76 ± 2.4 olan alfa lipoproteinler, BYÖ % 23.51 ± 1.7 olarak bulundu ($p < 0.01$). Buna karşın BYÖ % 55.8 ± 3.2 olan beta lipoproteinler, BYÖ % 67.7 ± 4 idi ($p < 0.02$). BYÖ HDL-apoprotein A-I'de anlamlı olmayan bir düşme, HDL-apoprotein A-II'de ise önemli bir azalma tespit edildi ($p < 0.01$). Kronik renal yetmezlikte balık yağının ateroskleroz riski artırıcı yönde rol oynadığı sonucuna varıldı.

SUMMARY

The Effects of Fish Oil on The Lipid Metabolism in Chronic Renal Failure

The effects of fish oil on the lipid metabolism were investigated in 3 female and 7 male chronic renal patients who have volunteered and who were receiving maintenance hemodialysis. High density lipoprotein (HDL) cholesterol was % 41.3 ± 1.5 mg before fish oil ingestion (BFO) and % 34.2 ± 2.4 mg after fish oil ingestion (AFO), ($p < 0.02$). In the lipoprotein electrophoresis alpha-lipoproteins were

* Yard.Doç.Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Yard.Doç.Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

*** Prof.Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

**** Prof.Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

% 29.76 ± 2.4 BFO and 23.51 ± 1.7 AFO (p < 0.01). On the contrary β-lipoproteins were % 55.8 ± 3.2 BFO and 67.7 ± 4 AFO (p < 0.02). There was an insignificant decrease in the HDL-apoprotein A-I and there was a significant decrease in the HDL-apoprotein A-II AFO, (p < 0.01). Fish oil in chronic renal failure appears to increase atherogenic risk factors as a result of our findings.

Kronik Hemodiyaliz programındaki kronik renal yetmezliklilerin büyük bir çoğunluğunun ölüm sebebi koroner arter hastalığıdır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz merkezindeki ölüm sebeplerinin % 50'si de, koroner arter hastalığıdır (EDTA raporları)¹⁻⁶.

Kronik renal yetmezliklilerde, koroner arter hastalığının (KAH) oluşması, uzun süren hipertansiyon, sekonder hiperparatiroidizme bağlı vasküler kalsifikasyon hiperglisemi, şişmanlık, sigara, azalmış bedensel aktivite gibi risk faktörlerine bağlanmakla birlikte, kronik renal yetmezliklilerde görülen lipit anomalisi başlıbaşına bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır⁷.

Kronik renal yetmezlikli ve kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda görülen lipit anomalisi genellikle tip IV fenotipi şeklindedir. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) trigliseritleri artmakta ve VLDL kolesterolünde artış görülmektedir (β-VLDL). Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) kolesterolü düşmekte, HDL apolipoproteini A-I (apo A-I) azalmaktadır⁸⁻¹². Hipertrigliseridemi, hemen her zaman değişmeyen bir bulgudur⁸.

Kronik renal yetmezliklilerde, HDL kolesterolünün ve HDL apo A-I'nin düşüklüğü, KAH yönünden asıl risk faktörleridir. Framingham'ın çalışmaları HDL kolesterolünün tek başına, KAH riski yönünden en önemli lipit indikatörü olduğunu göstermektedir¹³.

Sağlıklılarda HDL kolesterolünü^{14,15} ve apo A-I¹⁶ yükselttiği ileri sürülen balık yağının (ve özellikle balık yağında diğer gıdalara göre çok daha fazla bulunan eicosapentaenoic asitin), kronik renal yetmezliklilerde HDL kolesterol ve A-I düzeylerini ne şekilde etkilediğini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlayamadığımız için, bu konuyu incelemeye değer bulduk.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Merkezinde, hemodiyaliz programında olan 7'si erkek, 3'ü kadın 10 gönüllü, kronik renal yetmezlikli hasta kullanıldı. 12 saatlik bir açlığı takiben bazal lipit metabolizmalarını değerlendirmek amacıyla venöz serum ve plazma numuneleri alındı.

Serum numunelerinde total lipit, total kolesterol, trigliserit, serbest yağ asitleri ve lipoprotein elektroforezi daha önceki bir yazımızda tarif edildiği şekilde çalışıldı¹⁵.

Plazma numunelerinde ise "Beckman airfuge" santrifüjü ve ayarlı emicisi kullanılarak lipoproteinler ayrıldı. HDL fraksiyonunda, HDL kolesterol çalışıldı¹⁵. HDL fraksiyonu delipide edildi ve delipide edilmiş fraksiyonlardan, apoproteinlerin analitik poliakrilamid jel elektroforezi yapıldı¹⁵. Jeller daha sonra dansitometrik olarak değerlendirildi. HDL'deki apoprotein dağılımı göz önüne alındığı zaman, HDL'deki apoproteinlerin % 90'ının A-I ve A-II olduğu ve A-I/A-II oranının genelde 3/1 şeklin-

de olduğu klasik bilgilerinden hareketle¹⁶ birinci en kalın bant A-I, ikinci en kalın bant A-II, değerleri ise C ve E apoproteinleri ile muhtemel bulaşık serum proteinleri olarak kabul edildi.

Tüm gönüllüler ilk numunenin alınmasından hemen sonra, bir ay süre ile, her gün ve günün aynı saatinde 30 ml balık yağı içtiler. Bir aylık sürenin bitiminde balık yağının lipit metabolizmasını ne yönde etkilediğini görmek amacıyla yukarıda belirtilen tüm incelemeler tekrarlandı.

Ortalamalar, \pm standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmede t testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastalarımızda balık yağı uygulamasından sonra total lipit, total kolesterol, total trigliserit ve serbest yağ asitleri değerlerinde bir değişme saptanmadı (Tablo I). Bununla birlikte gerek BYÖ, gerekse BYS hastalarda relatif bir hipertrigliseridemi mevcuttu.

BYÖ, 41.3 ± 1.5 mg olarak bulunan HDL- kolesterolü BYS 34.2 ± 2.4 mg olarak bulundu ($p < 0.02$).

Hastaların lipoprotein elektroforezleri incelendiği zaman BYÖ % 29.76 ± 2.4 olan α -lipoproteinlerin, BYS % 23.51 ± 1.7 'ye azaldığı ($p < 0.01$); BYÖ % 55.8 ± 3.2 olan β -lipoproteinlerin % 67.7 ± 4 'e yükseldiği ($p < 0.02$) tesbit edildi. Pre β -lipoprotein durumunda BYÖ ve BYS anlamlı bir değişme yoktu (Tablo I).

HDL-apoproteinlerinin durumu dansitometrik olarak incelendiği zaman, bizim apo-A-I olarak kabul ettiğimiz en kalın bandın proteinlerin yürüdüğü mesafeye oranı BYÖ % 13.69 ± 0.6 ile BYS % 10.31 ± 1.4 idi ve bu azalma istatistiksel yönden anlamlı idi ($p < 0.05$). Benzer şekilde HDL-apoprotein A-II'de BYÖ'sinde % 10.31 ± 1.5 iken BYS'da % 4.04 ± 0.5 olarak bulundu ($p < 0.01$) (Tablo I).

Tablo: I

Kronik Renal Yetmezlikte Balık Yağının Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri

	Balık Yağından Önce	Balık Yağından Sonra	p
Total lipit % mg	441 \pm 20.5	476 \pm 18	A.D.
Kolesterol % mg	160.4 \pm 10.8	151.3 \pm 4.6	A.D.
Trigliserit % mg	138.1 \pm 13.8	133.3 \pm 27.4	A.D.
HDL-kolesterol % mg	41.3 \pm 1.5	34.2 \pm 2.4	< 0.02
% α - Lipoproteinler	29.76 \pm 2.4	23.51 \pm 1.7	< 0.01
% Pre- β -Lipoproteinler	17.1 \pm 0.9	17.5 \pm 2.6	A.D.
%- β -Lipoproteinler	55.8 \pm 3.2	67.7 \pm 4	< 0.02
Serbest yağ asitleri % mg FFA	14.84 \pm 4.7	15.42 \pm 3.1	A.D.
HDL apoprotein AI (%)	13.69 \pm 0.6	10.31 \pm 1.4	< 0.05
HDL apoprotein AII (%)	10.31 \pm 1.5	4.04 \pm 0.5	< 0.01

A.D.: Anlamlı Değil.

TARTIŞMA

Kronik renal yetmezlikte, düşük HDL düzeyinin (HDL-kolesterol ve elektroforezde α -lipoproteinler) koroner arter hastalığının (KAH) oluşmasında en önemli riski oluşturduğu artık herkesce kabul edilen bir durumdur^{1 3}.

Kronik renal yetmezlikte görülen lipit metabolizması bozuklukları hipertrigliseridemi, VLDL kolesterolünün artarak β -VLDL nin ortaya çıkması, HDL kolesterolün azalması ve HDL apo A-I'in azalması olarak özetlenmektedir^{8, 17, 18}.

Kronik renal yetmezlikte belirtilen bu lipit tablosunun ortaya çıkmasında, altta yatan diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri rol oynadığı gibi, hemodiyaliz sırasında kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimi üzerinden VLDL katabolizmasını bozması da rol oynamaktadır^{8, 17}.

C.R.M. Hay ve arkadaşları 13 iskemik kalp hastasına 5 hafta süre ile balık yağı vererek yaptıkları bir incelemede BYS t. lipit, t.kolesterol, trigliserit düzeylerinde bir değişiklik bulmamakla birlikte, HDL kolesterol düzeylerini artmış bulmuşlardır¹⁴. Taga ve Yurtkuran sağlıklılara balık yağı içirerek lipit metabolizmasını incelediklerinde¹⁵, HDL-kolesterol düzeyinin değişmediğini fakat apo A-I'in ve alfa lipoproteinlerin artmış olduğunu görmüşlerdir. Sonuçta her iki çalışmada sağlıklılarda ve KAH'da balık yağının antiaterojenik rolü olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda, kronik renal yetmezlikteki ve hemodiyaliz programındaki hastalarda balık yağının lipit metabolizmasına etkileri incelendiği zaman, HDL-kolesterolün anlamlı olarak düştüğü, α -lipoproteinlerin azaldığı, apo-A-I'in azaldığı saptanmıştır. Dolayısıyla en azından hemodiyalizdeki kronik renal yetmezlikli hastalarda balık yağının kullanılması aterojenik bir etki oluşturmaktadır. Bu etkinin kronik renal yetmezliğe ve/veya hemodiyaliz programına özgü olmasının nedenlerini anlayabilmemiz, kronik renal yetmezlikte ve hemodiyaliz programında lipit metabolizması değişikliklerinin daha iyi öğrenilmesiyle mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. WING, A.J.: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe. Vol III, Pitman Medical, Bazel, 1977, p. 50-53.
2. WING, A.J.: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe. Vol. IX, Pitman Medical, Bazel, 1978, p. 25-48.
3. WING, A.J.: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe. Vol. X, Pitman Medical, Bazel, 1979, p. 35-48.
4. WING, A.J.: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe. Vol. XI., Pitman Medical, Bazel, 1980, p. 21-26.
5. WING, A.J.: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe, Vol. XII, Pitman Medical, Bazel, 1981, p. 49-51.
6. WING, A.J.: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe, Vol. XIII. Pitman Medical, Bazel, 1982, p. 9-20.

7. IBELS, L.S., STEWART, J.H., MAHONY, J.F., NEALE, F.C.: Occlusive arterial disease in uremic and hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Quart J Med.* 46: 197-210, 1977.
8. FIRST, M.R., GLUECK, C.J.: Plasma Lipids and Coronary heart disease in renal failure. *Intern J Artific Org.* 4: 120-122, 1981.
9. BAGDALE, J., CASARETTO, A., ALBERS, J.: Effects of chronic uremia, hemodialysis and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lab Clin Med.* 87: 37-43, 1976.
10. MORDASINI, R., FREY, F., FLURY, W.: Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *N Engl J Med.* 297: 1362-1368, 1977.
11. HUTTUNEN, J.K., PASTERNAK, A., VANTTINEN, T.: Lipoprotein metabolism in patients with chronic uremia. *Acta Med Scand.* 204: 211-219, 1978.
12. IBELS, L.S., SIMONS, L.A., KING, J.O.: Studies on the nature and causes of hiperlipidemia in uremia, maintenance dialysis and transplantation. *Quart J Med.* 44: 601-612, 1975.
13. KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., GORDON, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease-new perspective based on the Framingham study. *Ann Int Med.* 90: 85-92, 1979.
14. HAY, C.R.M., DURBER, A.P., SAYNOR, R.: Effect of fish oil on platelet kinetics in patients with ischemic heart disease. *Lancet*, 1982, ii: 1269-1272.
15. TAGA, Y., YURTKURAN, M.: Balık yağının sağlıklılarda lipid metabolizmasına etkileri. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg.* 10: 343-348, 1983.
16. SCHAFER, E.J., EISENBERG, S., LEVY, R.J.: Lipoprotein apoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 19: 667-675, 1978.
17. BRUNZELL, J.D., ALBERS, J.J., HAAS, L.B.: Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism.* 26: 903-910, 1977.
18. NORBECK, H.E.: Serum lipoproteins in chronic renal failure. *Acta Med Scand.* 649 (Suppl. 1-49), 1981.

Yard.Doç.Dr. Mustafa YURTKURAN
U.Ü. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
BURSA