

# Renal Dislipidemi ve Tıbbi Beslenme Tedavisi

## Renal Dyslipidemia and Medical Nutrition Therapy

Esen Sezer<sup>1</sup>, Gül Kızıltan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır. Son dönem böbrek yetmezliğinde hipertrigliseridemi lipit anormallikleri oldukça yaygındır. Bazı lipoprotein fraksiyon bileşim bozuklukları sık olarak görülür. En belirgin olanları çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, orta dansiteli lipoprotein (IDL) kolesterol artışı ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde azalmadır. Bu hastaları kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dan korunmak için kan lipit profili düzenlenmeli ve uygun tıbbi beslenme tedavisi uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, dislipidemi

### ABSTRACT

Arteriosclerotic cardiovascular disease is the most important cause of morbidity and mortality in Chronic Renal Failure (CRF) patients. In End-Stage Renal Failure, hypertriglyceridemic lipid abnormalities are quite common. Some of the lipoprotein disorders are frequently seen as a fraction. Most notable is the increased very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, intermediate-density lipoprotein (IDL) cholesterol and decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. In these patients blood lipid profile should be regulated and appropriate medical nutrition therapy should be applied for prevention from cardiovascular diseases.

**Keywords:** Chronic renal failure, dyslipidemia

### GİRİŞ

Böbrek hastalıkları, dünyada yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. Böbrek hastalıklarının ilerlemesi, diyaliz [hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD)] ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavisi gerektirir (1). Proteinürili hastalarda lipit metabolizmasında bozukluklar sıklıkla görülür (2). Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan hastalarının en önemli ölüm nedeni aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalıklardır (3). KBY'li hastalarda oksidatif stres, inflamasyon ve lipit bozuklukları, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'a neden olmaktadır (4,5). İlimli KBY'de proteinüri, serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerindeki artışla birlikte görülmektedir. Serum trigliserit ve VLDL-kolesterol düzeyleri artarken, VLDL-kolesterol ve şilomikron klirensi ile bunların

aterojenik kalıntıları ileri KBY'li veya son dönem böbrek yetmezliği olan (SDBY) bireylerde bozulmaktadır(6).

Bu derlemede, böbrek yetmezliğinde sıklıkla görülen lipit metabolizma bozuklukları, etyolojisi, patofizyolojisi ile korunma ve tedavi yaklaşımları güncel bilgilerle tartışılacaktır.

Amerikan Kalp Birliği (AHA)'ne göre KBY'de görülen kardiyovasküler hastalıkların risk etmenleri geleneksel ve böbreğe bağlı risk etmenleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Geleneksel risk etmenleri, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, menoz, ailede KVH hikâyesinin varlığı, serebrovasküler hastalıklar, LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, sigara kullanımı ve fiziksel inaktivitedir.

### İletişim/Correspondence:

Araş. Gör: Esen Sezer

Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Bağlıca Kampüsü, Eskişehir yolu 20.km, Bağlıca 06810 Ankara, Türkiye

E-posta: esezer@baskent.edu.tr

Geliş tarihi/received: 08.02.2013

Kabul tarihi/accepted: 15.08.2013

Böbreğe bağlı risk etmenleri ise albüminüri, homosistein, lipoprotein (a) ve apolipoprotein (a) izoformları, lipoprotein kalıntıları, anemi, anormal kalsiyum/fosfat metabolizması, ekstraselüler sıvının fazla olması, elektrolit dengesizliği, oksidatif stres, inflamasyon ve malnütrisyon olarak belirlenmiştir (7).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde KBY prevalansı %15.3 olup KVH için bağımsız bir risk etmenidir. KVH ılımlı ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) için büyük bir mortalite nedenidir. SDBY bireylerin %50'si kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölmektedir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, diyalize giren bireylerde ölüm oranı 30 kat, SDBY olan 25-34 yaş arası bireylerde ise 500 kat daha yüksektir (8). KBY'li bireylerde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara ilişkin komplikasyonların görülme sıklığı, sağlıklı bireylere göre 20 kat daha fazladır. KBY'li bireylerin %60'ında hipertrigliseridemi, %20-30'unda hiperkolesterolemi görülmektedir (9).

Lipoprotein bozuklukları KBY evresine ve tedavi şekline göre değişmektedir. Hemodiyaliz hastalarında serum trigliserit düzeyleri artarken serum HDL-kolesterol düzeyleri düşer (9). Ayrıca renal dislipidemi, apolipoprotein profilini ve düzeylerini de etkiler. Serum HDL-kolesteroldeki apolipoprotein düzeyleri düşer, VLDL-kolesterol içerisindeki metabolize olmuş trigliseritten zengin Apo B, IDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri artar. Lipoprotein metabolizmasına etki Apo B'den zengin trigliseritlerin klirensinin ve metabolizmasının zayıflaması ile oluşmaktadır. Lipolitik enzim aktivitesi ve lipolizin azalması ise diğer önemli bir etmenddir. Patofizyolojisi henüz net olmamakla beraber, insülin aracılı süreçlerin ve insülin direncinin bu değişimden sorumlu olabileceği bildirilmektedir (10). KBY'li 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada (11), 6 ay önceki bir serum trigliserit düzeylerinin ölçümlerine göre %46, LDL-kolesterol düzeylerinin %4 arttığı, HDL-kolesterol düzeylerinin ise %16 azaldığı saptanmıştır. KBY tedavisine göre serum lipitlerinde gözlenen değişiklikler Tablo 1 de gösterilmiştir (6).

Renal yetmezlikteki hipertrigliserideminin altında yatan fizyoloji şu şekilde özetlenebilir (2,8):

- Lipoprotein parçacıklarının kompozisyonunu değiştiren bazı genlerin ekspresyonunun bozulması,
- Lipit metabolizmasındaki üremik toksinlerin baskılayıcı etkisi,
- İkincil paratiroidizm trigliseritten zengin lipoproteinlerin katabolizmasının bozulması,
- KBY'nin erken döneminde insülin direnci varlığı,
- Trigliseritten zengin lipoproteinlerin hepatik üretiminin artması,
- Proteinürinin varlığı,
- Bozulmuş enzim aktivitesi (lipoprotein lipaz (LPL), hepatik lipaz ve lesitin kolesterol asiltransferaz (LCAT) enzim aktiviteleri insülin direnci, dolanan inhibitörler ve Apo oranlarının değişmesi gibi nedenlerle değişmiştir)
- Lipoproteinlerin hücre alımında azalma: Apo CIII /Apo E oranının artması bunda önemli rol oynar),
- Lipoproteinlerin üretiminin artmasıdır.

Fried ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmada, lipitlerin azaltılmasının glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düzenlediği ve proteinüriyi azalttığı belirlenmiştir. Normal glomerülofiltrasyon oranı, düşük ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir (13).

Serum lipoproteinlerinden HDL-kolesterol düzeyleri, kardiyovasküler risk etmenleriyle ters ilişkilidir. HDL-kolesterolün antiaterojenik etkisi (kolesterol transportu) ve antioksidatif, antitrombotik ve antiinflamatuvar etki yaratan lipoprotein (apolipoprotein A1) ve enzimlerin [paraoksanaz-I (PON-I), platelet aktive edici etmen asetil hidrolaz ve LCAT (HDL-kolesterol içerisindeki serbest kolesterolün esterifikasyonundan sorumlu enzim)] varlığından kaynaklanmaktadır (8). İnsanlarda serum PON-I bir HDL-kolesterol olup antiaterosklerotik

**Tablo 1.** Serum lipidlerinin KBY tedavisine göre durumları (6)

Serum lipid	Diyaliz öncesi KBY hastaları		Hemodiyaliz hastaları	Periton diyaliz hastaları
	Ağır proteinüri	Hafif proteinüri		
Trigliserit	↑	↑	↑	↑
Toplam kolesterol	↑	↔, ↓	↔, ↓, nadiren ↑	sıklıkla ↑
LDL-kolesterol	↑	↔, ↓ veya ↑	↔, ↓, nadiren ↑	sıklıkla ↑
Küçük parçacıklı LDL	↑	↑	↑	↑
IDL-kolesterol	↑	↑	↑	↑
HDL-kolesterol	↓	↓	↓	↓
ApoA-I, ApoA-II	↓	↓	↓	↓
ApoC-III	↑	↑	↑	↑

parçalara sahiptir. Nitin ve arkadaşlarının (14) yaptıkları bir çalışmada, KBY'li bireylerde HDL-kolesterol ve PON-I düzeyleri düşük bulunmuş ve bu durum kardiyovasküler hastalıklar ile dislipidemi arasındaki ilişkinin varlığıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

Prediyaliz böbrek yetmezliği olan bireylerin serum HDL-kolesterol düzeylerinin düşüklüğü kolesterol transportunu etkilemektedir. Üremik hastalarda, apolipoprotein AI ve AII düzeyleri düşük, LCAT aktivitesi bozuk, kolesterol alıcılarının etkinliği de azdır. Ayrıca antioksidatif ve antiinflamatuvar işlevlerin bozulması HDL-kolesterol ile ilişkili enzim aktivitelerini de azaltmaktadır (8). Lipit metabolizmasındaki işlev bozukluğu nedeninin bozulmuş trigliserit taşınması olduğu düşünülmektedir. Hem LPL hem de hepatik lipaz aktivitesinin azalması serbest yağ asidi sentezini artırmaktadır (9). Yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca nefroktomili fareler izlenmiş, kontrol fare gruplarının sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Nefroktomili farelerde hiperglisemi, plazma ve karaciğerde serbest yağ asidi düzeylerinde artış görülmüştür (15).

Lipoprotein profili nefropati, glomerulopati ile ılımlı veya şiddetli böbrek hastalıklarının gelişimini etkiler. Brites ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmada, glomerulopati, KBY'li, diyabetik olan ve olmayan bireylerin KBY'siz diyabetik bireylerden daha yüksek serum LDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerine sahip olduklarını saptamışlardır. Üriner Apo A-1, üre ile pozitif ve önemli bir korelasyon gösterirken, proteinüri ve serum albümin düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Yapılan bir başka çalışmada, serum ürik asit düzeyi ile serum glukoz, HbA1c, üre nitrojeni (BUN), kreatinin, fosfor düzeyleri

ve beden kütle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (17).

### Hemodiyaliz ve Periton Diyalizinde Lipitler

Diyaliz uygulaması üremik semptomların ve üremik toksisitenin iyileştirilmesinde kullanılan oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Prediyaliz dönemdeki hastaların bozulmuş lipit ve apolipoprotein profili hemodiyaliz tedavisiyle uzun süre değişmez. Hemodiyaliz hastalarının trigliseritten zengin lipoprotein düzeyleri yüksek, serum HDL-kolesterol ve lipoprotein(a) düzeyleri düşüktür. Toplam ve LDL-kolesterol düzeyleri normal düzeylerde veya düşüktür. Patofizyolojik mekanizma prediyaliz dönemdeki bozukluklar ile benzerdir. Fakat diyaliz tedavisinin lipit homeostazına yan etkileri vardır. Diyaliz, lipoprotein metabolizmasını önemli ölçüde etkiler. Uygun diyalizat sıvısı kullanımı serum trigliseritlerini düşürürken apolipoprotein AI ve HDL-kolesterolü artırır. Apolipoprotein CII/CIII oranını arttırarak da LPL'yi aktive eder (8).

### Periton Diyalizi (PD)

Periton diyalizine giren hastalarda hiperlipidemi durumu hemodiyalize girenlere göre daha yaygın görülmektedir. PD hastalarında hipertrigliserideminin yanında plazma kolesterol ve LDL-kolesterol artar. Apo B, Apo C-III ve Apo E hemodiyalizdeki düzeylere göre daha fazladır. Yine hemodiyalizin aksine atorejenik lipoproteinlerin artışı daha fazladır (18).

Periton diyaliz sıvısından alınan glukoz ile insülin düzeyleri artar, VLDL- kolesterol ve diğer lipoproteinlerin düzeyleri yükselir. Peritoneal glukoz Emilimi ve serum lipitleri arasında direkt bir korelasyon görülmemesine rağmen, son

çalışmalara göre glukoz yükünün azaltılması toplam ve LDL-kolesterol düzeylerinin azalmasına yardımcı olduğu ifade edilmektedir (8). Periton diyalizi hastalarında serum trigliserit, toplam ve LDL-kolesterol artarken, HDL-kolesterol düzeyleri azalır. Bu durum diyalizattan gelen glukozla bağlanmaktadır (9).

### Hemodiyaliz

Hemodiyaliz alan hastalarda serum Apo A-I ve Apo A-II düzeyleri düşük, Apo B ve Apo E düzeyleri ılımlı ölçüde artış gösterir. Serum Apo C ve VLDL-kolesterol düzeyleri önemli ölçüde artar, HDL-kolesterol düzeyi ise azalır (18).

Hem HD hem de sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) tedavisinin LDL oksidasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada diyaliz tedavisine başlandıktan 6 ay sonra hemodiyaliz tedavisi alan hastaların serum toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinin arttığı, periton diyalizi alan grubun lipoprotein düzeylerinde ise bir değişikliğin olmadığı saptanmıştır. Lipit peroksidasyonu ve bakır indüklü LDL oksidasyonu 6 ay sonra her iki grupta da değişim göstermemiştir (19).

Nitin ve arkadaşlarının (14) yaptıkları çalışmada, KBY'li hastalarda serum üre, kreatinin, toplam ve LDL-kolesterol ile trigliserit düzeyleri kontrol grubuna, hemodiyaliz sonrasında bu parametreler diyaliz öncesine göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

Hemodiyaliz hastalarındaki düşük HDL-kolesterol, LPL enziminin bozulması ile ilişkilidir. Üremik hastalarda LPL aktivitesi adipoz dokuda ve postheparin ise plazmada artarken, insülin metabolizmasında bozukluklar görülmektedir. Bu hastaların karbonhidrat ve yağ tüketimi yüksektir. Trigliseritten zengin lipoproteinler (IDL-kolesterol gibi) veya VLDL-kolesterolün ve şilomikronların katabolizması sonucu ortaya çıkan kalıntılar hemodiyaliz hastalarında birikmektedir. Bozulmuş lipit profili ve insülin direnci abdominal yağlanmaya neden olduğundan bu hastalarda kesinlikle beslenme tedavisinin yapılması gerekmektedir (20).

### Oksidatif Stres ve Renal Dislipidemi

Serbest oksijen radikalleri diyabet, kanser, KBY gibi birçok kronik hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. KBY pro-oksidant bir durumdur ve intrasellüler ve ekstrasellüler oksidatif stres derecesi böbrek yetmezliğinin şiddetini gösterirken serbest oksijen radikallerinin böbrek yetmezliğini ilerlettiği belirtilmektedir. Serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asitleri üzerine etkisi sonucu lipit peroksidasyonu başlar. Membran hasarı ve böbrek yetmezliği görülür. Endojen ve eksojen antioksidantlar radikallere karşı koruma sağlarlar (21).

KBY'li hastalarda lipit peroksidasyonu, kısmen eser element bozukluklarından dolayı olabilmektedir. Eser elementlerin eksikliği ile antioksidan düzeyleri arasında ilişkinin varlığından söz edilmektedir. Selenyum, alüminyum, malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri bakımından hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı grup arasında farkın olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, kontrol grubunun pre-hemodiyaliz grubuna göre alüminyum, MDA, SOD düzeylerinin düşük ve redükte GSH'ın yüksek olduğu saptanmıştır (22).

Modifiye LDL (mLDL) ve okside edilmiş LDL (oxLDL) gibi LDL-kolesterolü türlerinin serumdaki artışı aterosklerozla ilişkilendirilmektedir. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan hiperlipidemili olanlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, mLDL düzeylerinin daha yüksek, oxLDL düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların daha fazla hiperkoagüle oranına sahip olduğu da saptanmıştır (23).

### Dislipideminin Tedavisi

#### Statinler

Statinler olarak bilinen 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri, kan kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalarda ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan en etkili ajandır. Statinler, serum kan trigliserit düzeyini %10-30, kolesterol

düzeyini %15-40, LDL-kolesterol düzeyini %20-60 oranında düşürmektedirler (24).

### **Karnitin**

Karnitin (trimetil-aminobütrik asit) vitamin benzeri bir bileşiktir. Yağ asidi metabolizmasında, ketogenezis ve mitokondriyal enerji kontrolünde, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında ve yağ asitleri oksidasyonunda önemlidir. Karnitin eksikliğinde lipit metabolizması bozulur, oksidatif stres ve fosfolipid taşınmasında bozukluklar görülür. Böbrek parankimal dokusunun bozulmasından sonra endojen karnitin üretimi (lizin+metionin=karnitin) azalır. Bu da özellikle SDBY olan hastalarda birçok komplikasyona neden olmaktadır (25).

Yetersiz karnitin sentezi ve diyalizdeki kayıplar vücutta karnitin eksikliğine neden olur. L-karnitin desteği pro-inflamatuvar sitokinleri baskılar, protein sentezini ve nitrojen dengesini düzenler, lipit parametrelerini ve eritropoietini etkiler (26). KBY’de karnitin homeostazı bozulmaktadır. İştahın azalması, protein ve enerji alımının azalması ile diyetle karnitin alımı da düşmektedir. İnflamasyon derecesi arttıkça ince bağırsaktan karnitin transportu azalır. Hemodiyaliz hastalarının karnitin düzeyleri düşmektedir. SDBY olan hastalarda ise karnitin eksikliği sonucunda anemi, kardiyomiyopati, kas zayıflığı, halsizlik ve dislipidemi görülebilmektedir. “Practice Recommendation for Levocarnitine Therapy In Hemodialysis” tarafından hastalara her diyaliz seansında 20 mg/kg karnitin 6-8 hafta boyunca verilmesi gerektiği bildirilmiştir (27).

SDBY’ndeki dislipideminin karnitin tedavisiyle iyileşmesinin karaciğerdeki karnitin düzenleyici aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Fakat bazı çalışmalar bu sonucu red etmektedir. Çalışma sonuçlarındaki bu heterojenlik dislipidemi şiddetine, karnitin dozuna ve tedavi süresine göre değişir (27). Yapılan bir meta-analiz çalışması sonucuna göre, L-karnitin serum kolesterolü ve fosfor düzeyini düşürdüğü görülmüştür. Ayrıca L-karnitin serum trigliserit düzeyini düşürürken, serum HDL-kolesterol düzeyi ile hemotokrit, hemoglobin gibi kan değerlerini de arttırdığı

saptanmıştır (27). Yapılan bir başka çalışmada en az 1 yıldır hemodiyalize girmekte olan 17 hastada 16 hafta süre ile 1 g/gün karnitin uygulanmasının etkisi incelenmiş, serbest karnitin düzeylerinde önemli artış, toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve apolipoprotein B-100 düzeylerinde ise önemli düşme gözlenmiştir (28). Yirmi bir hemodiyaliz hastası ve sağlıklı 21 birey ile yapılan bir diğer çalışmada, KBY’li bireylere 6 ay boyunca intravenöz olarak 20 mg/kg karnitin verilmiştir. Altı ayın sonunda serum CRP düzeylerinin azaldığı, transferrin, toplam protein, albümin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (26). Nain ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmanın sonucuna göre, L-karnitin ilavesi serum trigliserit düzeyini azaltmış, HDL-kolesterol düzeyini arttırmış, LDL-kolesterol düzeyini ise değiştirmemiştir.

### **Tıbbi Beslenme Tedavisi**

#### **Enerji ve Makro Besin Ögeleri**

Diyaliz hastalarında vücut ağırlık yönetimini standardize etmek önemlidir. Beslenme bozukluklarının saptanması yağsız vücut kütesinin, yağ kütesinin, vücut ağırlığının belirlenmesi ve izlenmesi önemlidir. Diyaliz hastalarının vücut ağırlıklarının %10’unu kaybetmeleri KVH risk etmeni açısından güvenli ve etkilidir. Bu hastalar ağırlık kaybettikleri süreçlerde diyetisyen tarafından izlenmelidirler. Kaybedilen vücut ağırlığının yağ kütesinden olması önemlidir. Diyetin yağ içeriğini düşürmek alınan enerjiyi azaltmada etkili bir yoldur. Hastanın uygulayacağı menüler hasta ile birlikte planlanmalı, günlük makro ve mikro besin ögeleri gereksinimlerini karşılamalıdır (29).

KBY hastalarında protein enerji malnütrisyonu (PEM) ve aşırı vücut ağırlık kaybı mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Birçok biyokimyasal ve antropometrik ölçüm beslenme durumu ile ilişkiliklen kesin değerlendirmede tek bir altın standart yoktur. Serum albümin düzeyi KBY hastalarında mortalite riski için güçlü bir gösterge iken, birçok beslenme dışı etmeden etkilenmesinden dolayı kullanılabilirliği sorgulanmaktadır. Subjektif Global Değerlendirme (SGD) KBY’li hastalarda malnütrisyonu

belirlenmesinde kullanılabilir. Şu anda BKİ, SGD, el kavrama gücü, bel çevresi, serum albümin ve kreatinin vb. birçok nutrisyonel gösterge herhangi bir klinik durum içerisinde beslenme durumunu saptayan en iyi yöntemlerdendir (29).

Böbrek hastalarındaki lipit kılavuzları ve bu kılavuzların amaçları üremik olmayan bireylerinkilerle aynıdır. Kılavuzlarda rutin lipoprotein analizlerinin yapılmasının, günlük toplam diyetle alınan enerjinin yağdan gelen oranının %30'a indirilmesinin, doymuş yağlar yerine önerilen diyetle doymamış yağların tüketilmesinin, omega-3 ve omega-6 lipitleri arasındaki dengenin sağlanmasının gerekliliği belirtilmektedir (30).

Toplam enerjinin en fazla %7'si doymuş yağdan, en fazla %10'u çoklu doymamış yağdan, en fazla %20'si tekli doymamış yağdan gelmelidir. Günlük diyetle alınan kolesterol 200 mg'ı geçmemelidir. Hastalarda glisemi ve vücut ağırlık kontrolü sağlanmalıdır (31). Sadece diyetsel kısıtlamalar dislipideminin tedavisi için yeterli değildir, beslenme tedavisinin yanında medikal tedavi gerekmektedir (9).

### Omega-3

Omega-3 yağ asitlerinin antihipertansif, antiinflamatuvar, antioksidan, antiaterojenik, antiapopitotik, antihiperlipidemik, antiagregan ve antiaritmik özellikler taşıdığı ortaya konulmuştur. Yapılan bir çalışmada, dokosapentaenoik asit (DHA)'nın KVH, hipertansiyon, alerjik astım, glomerulonefrit, otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, meme ve kolon tümörlerinin tedavisinde kullanılabilineceği bildirilmiştir (32).

İnsanlarda omega-3 yağ asidi desteği plazma trigliserit ve VLDL-kolesterol düzeylerini düşürmektedir. Özellikle tokluk trigliseridemisi, kronik omega-3 yağ asidi kullanımına duyarlıdır ve az miktarda tüketim bile kan trigliserit düzeyinde önemli azalmalar sağlayabilmektedir (33). Omega-3 yağ asidi, trigliserit başta olmak üzere toplam kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerini azaltmakta, HDL-kolesterol düzeylerini ise artırmaktadır (34).

Gülçen ve arkadaşlarının (32) fareler üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, omega-3 yağ asitlerinin fare böbrek dokusunda antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği, oksidatif hasarı önlediği ve böbrek dokusu üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği belirlenmiştir. Daud ve arkadaşlarının (35) yaptıkları başka bir çalışmada da, serum albümin düzeyi  $\leq 3.9$  d/L olan KBY'li hastalara günde 2.4 g omega-3 [1800 mg eikosapentaenoik asit (EPA)+600 mg DHA] verilmiş ayrıca bir plasebo grubu oluşturulmuştur. Bu tedavi 6 ay boyunca haftada 3 kez uygulanmıştır. Serum albümin, plazma lipitleri, beslenme ve inflamasyon göstergelerine bakılmıştır. LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranında omega-3 alan grupta iyileşme görülürken serum albümin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. BKİ ve serum hemoglobin düzeyleri ise değişmemiştir (35).

Omega-3 yağ asidi desteğinin üre protein atımı (UPE) ve GFR üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, hastalarda UPE düzeyi, omega-3 yağ asidi alan bireylerde azalmış, GFR açısından gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır (36). Mekki ve arkadaşlarının (36) 58 KBY'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların 30'unda hipertrigliseridemi ve/veya hiperkolesterolemi saptanmıştır. Her hastaya 0.12 MJ/kg/gün enerji, 0.8 g/kg/gün protein verilmiştir. Toplam enerjilerinin %35'i yağdan gelmiş ve 15 hastaya omega-3 yağ asidi desteği 90 gün boyunca uygulanmıştır. Sonuçta serum triaçilgliserol düzeyi düşmüş, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Apo A-1, Apo B iki grupta benzer çıkmıştır. Serum albümin düzeylerinde bir değişim gözlenmezken serum CRP düzeyleri tedavi alan grupta düşük bulunmuştur (37).

KBY'li bireylerde oksidatif stres ve inflamasyon göstergeleri üzerine omega-3 yağ asidi desteğinin etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, SOD aktivitesinin omega-3 alan grupta arttığı saptanmıştır (38).

AHA'nın önerisine göre KVH'lı bireyler günlük 1 g EPA-DHA almalıdır. Hipertrigliseridemili olan bireylere ise 2-4 g/gün EPA-DHA desteği yapılmalıdır (39). Omega-3 desteğinin oksidatif stres, KVH ve diyaliz tedavisi üzerine olumlu

etkileri vardır. Hafta en az 2 kez omega-3 içeren yiyeceklerin tüketilmesi stabil diyaliz hastaları için önerilmektedir (29).

### Vitamin ve Mineraller

Homosistein diyetle alınan metioninin demitilasyonu ile oluşan kükürt içeren bir aminoasittir. Plazmada homosisteinin okside ve redükte formları bulunur. Genetik ve folat veya B12 vitamini eksikliği gibi edinsel etmenler dolaşımdaki toplam homosistein düzeyini etkiler (40).

Homosistein endotel hücrelerinde hasar oluşturur, plateletlerin agregasyonunu artırır. KBY'si olan hastalarda homosistein düzeylerinin yüksekliğinin olası nedenleri arasında renal ekskresyon bozukluğu, azalmış renal metabolizma ve üremik toksinlerin birikmesi sonucu homosistein metabolizması ile ilgili enzimlerin inhibisyonu ve folik asit, B6 ile B12 vitamini düzeylerinin düşük olması yer almaktadır (35). Normal serum homosistein düzeyi 20.4-68.0 µmol/L'dir. Genel popülasyondaki ılımlı artış %5-7 olarak kabul edilmektedir (29).

KBY'li bireylerde hiperhomosisteinemi (HHCY) sıklıkla görülmektedir (29). HD hastalarının yaklaşık %80-95'inde bu durum görülmektedir (41). Homosisteinin diyaliz tedavisi alan hastalarda ciddi artışı böbreğe bağlı risk etmeni olarak kabul edilmekte ve KVH için %50 mortalite oranına sahiptir. HD hastalarında B6 ve B12 vitaminiyle ilgili olarak folik asit desteği ile homosistein düzeyinin düştüğü belirtilmiştir. Çalışmalar göstermiştir ki, B6, B12 vitamini ve folik asit desteği plazma homosistein düzeylerini düşürür, fakat normal değerlere çekemez. Bu direncin muhtemel nedenleri folat emilimi ve folik asit metabolizmasındaki bozukluklardır. HD hastalarının plazma homosistein düzeylerindeki değişimin kardiyovasküler belirtileri etkileyip etkilemediğine dair yapılan müdahale çalışmalarının sonuçları henüz net değildir (29).

Genel popülasyonda olduğu gibi diyaliz hastalarında da HHCY ve KVH'lara dair literatür yetersizdir. Günümüzdeki çalışmalar böbrek hastalıklarının plazma homosistein düzeylerinin

folat, B6 veya B12 vitamini desteğinden etkilenmediğini göstermektedir. Ayrıca plazma homosistein düzeyindeki herhangi bir düşüklüğün KVH belirtilerini etkilemediği rapor edilmiştir. Buna rağmen B2, B6, B12 vitamini ve folik asit başta olmak üzere vitamin eksikliklerinin HHCY'ye neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Şuan ki görüş ve kanıtlara göre, eğer besin destekleri önerilen düzeyde ve güvenilir olarak yapılıyorsa yetersizlik durumuna göre daha akılcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle diyaliz hastalarında vitamin profillerini düzenlemek için günlük vitamin desteği vermek yararlıdır. Spesifik olarak folik asit, B2, B6 ve B12 vitamini eklenmesine özellikle dikkat edilmelidir (29).

Akay ve arkadaşlarının (42) yaptıkları bir çalışmada, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilmekte olan KBY'li hastalarda homosistein ve CRP düzeylerinde benzer düzeylerde yükseklik saptanırken, tedavi modalitesinin homosistein ve CRP düzeylerine anlamlı etkisi saptanamamıştır.

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Hiperkolesterolemi ve hipertrigliserideminin çok sayıda nedeni bulunmaktadır. LPL aktivitesinin, kalıntı proteinlerin metabolizmasının ve kolesterol transportunun azalması ile nefrotik sınırlarda proteinüri bu nedenler arasındadır. Dislipidemiyenin tedavisindeki hedef VLDL-kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, IDL-kolesterolü düşürmek ve HDL-kolesterolü arttırmaktır. Bunun yanında Apo A1 ve A2 düzeylerini arttırmak, Apo B ve E düzeylerini düşürmek önemlidir. Dislipidemisi olan böbrek hastalarının günlük toplam enerjilerinin %25-35'i yağdan, %50-60'ı karbonhidrattan ve %15'i proteinden gelmelidir. Toplam enerjinin en fazla %7'si doymuş yağdan, en fazla %10'u çoklu doymamış yağdan, en fazla %20'si tekli doymamış yağdan gelmelidir. Doymamış yağların omega-3 içerikli olması lipid bozukluklarının iyileşmesi için önemlidir. Böbrek hastalarında vitamin profillerini düzenlemek için günlük vitamin desteği vermek yararlıdır. Spesifik olarak folik asit, B6 ve B12 vitamini eklenmesine özellikle dikkat edilmelidir. Diyetteki düzenlemelerle yapılan eklemeler diyetisyen

tarafından izlenmelidir. Doğru beslenme ve uygun medikal tedavi ile renal dislipidemi iyileştirilmeli, diyetle yapılacak düzenlemelerle de erken dönemde dislipidemiği önleyici tedbirler alınmalıdır.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

- Ikemori A. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clin Chim Acta* 2006;374:1-7.
- Güllülü M. Lipitler ve Böbrek. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2012;1(10):1-6.
- Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-1538.
- Vaziri ND. Lipotoxicity and impaired HDL mediated reverse cholesterol/lipid transport in chronic kidney disease. *J Renal Nutr* 2010;20:35-S43.
- Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: The nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:262-272.
- Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, Coresh J, Culleton B, Hamm L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
- Tsimihodimos V. Dyslipidemia in chronic kidney disease: An approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008;28:958-973.
- Rutkowski B. Lipid disturbances in chronic renal failure – pathomechanisms and treatment. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* 2004; 49:139-144
- Liu, J. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 2006;19(1):32-40.
- Amin K, Javed M, Muhammad Abid M, Iqbal M, Abdul Qayyum A. Pattern of dyslipidemia in patients with CRF. *Professional Med J* 2006;13(1):79-84.
- Fried L, Orchard T, Kasiske B. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-269.
- Chien K, Lin H, Hsu H, Chen M. Lipid-related residual risk and renal function for occurrence and prognosis among patients with first-event acute coronary syndrome and normal LDL cholesterol. *Lipids Health Dis* 2011;10:215(28):1-9
- Nitin S, Nagane N, Ganu J. Lipid profile and serum paraoxonase1 activity in CRF patients pre and posthemodialysis. *Al Ame en J Med Sci* 2011;4(1):61-68.
- Norris K, Vaziri N. Dysregulation of hepatic fatty acid metabolism in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;28(2):313-320
- Brites F, Karina M, Paula Ischoff M, Hugo Beresan H, Elbert Alicia, Wikinski R. Chronic renal failure in diabetic patients increases lipid risk factors for atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:35-41.
- Şengül E, Binnetoğlu E, Yılmaz A. Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glikoz, HbA1c, lipit profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;25(3):163-168.
- Attman P, Samuelsson O, Johansson A, Moberly P, Alaupovic P. Dialysis modalities and dyslipidemia. *Kidney Int* 2003;84:S110-S112.
- Diepeveen SH, Verhoeven GH, van der Palen J, Dikkeschei BL, van Tits BL, Kolsters G, et al. The effect of the initiation of renal replacement therapy on lipid profile and oxidative stress during the first 6 months of treatment. *Clin Chim Acta* 2005;361:112-118.
- Teramoto T, Watanabe H, Ito K, Omata Y, Furukawa T, Shimoda K, et al. Significant effects of diacylglycerol on body fat and lipid metabolism in patients on hemodialysis. *Clin Nutr* 2004;23:1122-1126.
- Suresh D, Silvia W, Agarwa, R. Lipid peroxidation and total antioxidant capacity in patients with chronic renal failure. *Asian Journal of Biochemistry* 2008;5(5):315-319.
- Menevşe E, Sivrikaya A, Karagözözlü E, Tiftik A, Türk S. Study of elements, antioxidants and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Turk J Med Sci* 2006;36(5):279-284.
- Kushiya F, Wada H, Sakakura M, Yoshitaka Mori Y, Gabazza E, Nihikawa M, et al. Effects of lipid abnormalities on arteriosclerosis and hemostatic markers in patients under hemodialysis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2003;9(3):203-210.
- Hamamcıoğlu K, Vural O. Statins for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;22(2):221-230.
- Nain A, Morad M, Mortazavi M, Harandi A, Hadizadeh M, Shirani F, et al. Effects of oral l-carnitine supplementation of lipid profile, anemia, and quality of life in chronic renal disease patients under hemodialysis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Nutr Metab* 2012;12:1-6.
- Duranay M, Akay H, Meriç F, Enes M, Tekeli N, Yücel D. Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3211-3214.
- Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, D'iddio S, Giordano V, Koverech A, et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:52-66.
- Özener Ç, İlçöl B, Budak Y, Emerk K, Akoğlu E. Hemodiyaliz Hastalarında Plazma Serbest Karnitin Düzeyleri ve Karnitin Tedavisinin Lipid Profiline Etkisi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1995;(1):33-36
- National Kidney Foundation (NKF) K/DOQI. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. 2005;45:4, Suppl 3. <http://www.kidney.org>
- Çalışkan Y, Yıldız A. Kronik böbrek hastalığında beslenme desteği, *İç Hastalıkları Dergisi* 2010;17:247-256.
- National Kidney Foundation (NKF) K/DOQI. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. 2003;41:4, Suppl 3. <http://www.kidney.org>
- Gülçen B, Karaca Ö, Kuş MA, Dilara Kaman D, Ögetürk M, Kuş, İ. Omega-3 yağ asitlerinin böbrek antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkisi: Deneysel bir çalışma. *Balkesir Sağlık Bil Derg* 2012;1:2:70-75.



33. Ertek S, Karatan O. Böbrek hastalıklarının tedavisinde omega-3 yağ asitlerinin yeri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;57(4):249-255.
34. Özkan Y, Koca SS. Hiperlipidemi tedavisinde omega-3 yağ asitinin (balık yağı) etkinliği. Fırat Tıp Dergisi 2006;11(1): 40-44.
35. Daud Z, Tubie B, Adams J, Quainton J, Osia R, Tubie S, et al. Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. Vasc Health Risk Manag 2012;8:187-195.
36. Miller E, Juraschek S, Appel L, Madala M, Anderson C, Bleys J, et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. Am J Clin Nutr 2009;89:1937-1945.
37. Mekki K, Bekada N, Boukaddoum A, Krouf D, Kaddous A, Bouchenak M. N-3 fatty acid supplementation reduces hypertriglycerolaemia and improves lipid peroxidation and inflammation in patients with chronic renal failure. Proceedings of the Nutrition Society 2008; 67:185 doi:10.1017/S0029665108008173
38. Boukaddoum A, Taleb W, Bouzidi N, Mekk, K, Kaddous A, Bouchenak M. Omega-3 supplementation associated with nutritional advice improves oxidative stress and inflammation markers in chronic renal failure patients. Proc Nutr Soc 2010;69:248 doi:10.1017/S0029665110000376
39. Kris-Etherton PM, Williams P, Harris S, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002;106:2747-2757.
40. Uslu S, Çolak Ö, Demir A, Berber A, Özdemir G, Alataş Ö. Hemodiyaliz hastalarında kardiyak belirteçler ve iz elementler. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2005;3(3):85-93.
41. Günal S, Üstündağ B, Günal AÇ. KBY'li hastalarda, farklı hipertansif tedavi yöntemlerinin endotelial fonksiyonlara olan etkisinin biyokimyasal parametrelerle incelenmesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2010;19(1):17-22.
42. Akay H, Yılmaz F, Duranay M, Altay M, Çelik N. Kronik periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında homosistein ve CRP. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2007;16(2):73-76.