

Kronik Böbrek Hastalarında Malnütrisyon Patogenezi Ve Değerlendirilmesi

Hakan Ümit ÜNAL¹, Murat KORKMAZ², Haldun SELÇUK²

Diyarbakır Asker Hastanesi; Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Başkent Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ABD de kronik böbrek hastalığı ile ilişkili ölümler 9. sırayı almaktadır ve her yıl 80.000 hastaya kronik böbrek yetmezliği tanısı konulmaktadır (1). Türk Nefroloji Derneğinin 2000 yılındaki verilerine göre ülkemizde 20600 hemodiyaliz, 1903 periton diyaliz hastası bulunmaktadır ve ülkemizdeki hastaların yıllık mortalite oranları ise %9,4 olarak bildirilmiştir (2). Resmi olmayan veriler 2009 yılında ülkemizde diyalize giren hasta sayısının 40000'i geçtiğini göstermektedir.

Kronik böbrek hastalığı tanısı konmuş hastalarda malnütrisyon sıklığı hastanın değerlendirildiği kriterlere göre değişmekle birlikte hemodiyaliz hastalarında %18-75, periton diyalizi hastalarında %10-50 arasındadır (3). Renal replasman tedavisine başlanmamış olan hastalarda GFR nin 50 ml/dl altına inmesi ile hastalarda oral alımın bozulmaya başladığı, renal fonksiyon bozukluğu arttıkça bozulmanın arttığı ve malnütrisyonu zemin hazırladığı saptanmıştır (4). Malnütrisyon varlığının ise artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

National Kidney Foundatin tarafından kronik böbrek hastalığının beş aşaması tanımlanmıştır (6) (Tablo-1). Yine National Kidney Foundatin a göre kronik böbrek hastalığı evresine göre hastaların nutrient ve vitamin ihtiyacı Tablo-2 ve 3'de verilmiştir.

Terim olarak malnütrisyon, genel olarak dengesiz özelde ihtiyaca göre rölatif olarak azalmış enerji alımıdır. National Kidney Foundatin'a göre hemodiyalize giren hastalarda diyaliz öncesi serum albumin değerinin 3,4 g/dl, kreatinin değerinin 8 mg/dl altında olması; ideal kiloya göre %10 dan fazla kilo kaybı veya %20 den fazla kilo fazlalığı; klinik parametrelerin malnütrisyonu göstermesi, diyet ile protein alımının 0,8 g/kg ve kalori alımının 25 kkal/kg altında oluşu malnütrisyonu destekleyen bulgulardır (6). Hemodiyaliz (HEMO) çalışmasında (7). Uzun süre diyalize giren 1000 hasta değerlendirildiğinde hastaların %29'unda serum albumin değeri 3,5 gr/dl altında, %76'sında kalori alımı 28 kkal/kg/gün altında, %61 hastada protein alımı 1 g/kg/gün altında saptanmıştır. Bu bulgular National Kidney Foundatin guideline ı ile birlikte değerlendirildiğinde bir çok diyaliz hastasının malnütre olduğu görülmektedir.

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA NÜTRİSYONAL DEĞERLENDİRME

Kronik böbrek hastalarında malnütrisyonun mortalite açısından yüksek risk oluşturması bu hastalarda malnütrisyonun doğru değerlendirilmesini gerektirir. Kronik böbrek hastalarında malnütrisyon değerlendirilmesinde altın standart olan

Tablo 1. National Kidney Foundatin tarafından tanımlanan kronik böbrek hastalığı evreleri

EVRE	TANIM	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
1	Böbrek hasarı (normal veya artmış GFR)	≥90
2	Böbrek hasarı ve GFR da hafif düşme	60-89
3	GFR da orta düzeyde düşme	30-59
4	GFR da belirgin düşme	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Tablo 2. Böbrek yetmezliği evrelerine göre nutrient ihtiyacı (6)

Nutrisyonel parametre	Böbrek fonksiyonları normal	Stage 1-4 kronik böbrek hastalığı	Stage 5 Hemodiyaliz hastası	Stage 5 Peritoneal Diyaliz Hastası	Transplant
Kalori (kkal/d)	30-37	35 < 60 yaş 30-35 ≥ 60 yaş	35 < 60 yaş	35 < 60 yaş	30-35 başlangıç 25-30 devam
Protein (g/kg/gün)	0,8	0,6-0,75	1,2	1,2-1,3	1,3-1,5 başlangıç 1 devam
Yağ (% kkal)	30-35	Bu hastalar kardiovasküler olay açısından yüksek risklidir. Poliansatüre-monoansatüre yağ oranlarına dikkat edilmelidir. Günlük 350-300 mg kolesterol önerilir.			< 10 sature yağ
Sodyum (mg/dl)	Kısıtlama yok	2000	2000	2000	Kısıtlama yok, takip edilmeli
Potasyum (mg/dl)	Kısıtlama yok	Lab. Sonucuna göre davran	2000-3000	3000-4000	Kısıtlama yok, takip edilmeli
Kalsiyum (mg/dl)	Kısıtlama yok	1200	≤ 2000	≤ 2000	1200
Fosfor (mg/dl)	Kısıtlama yok	Lab. Sonucuna göre davran	800-1000	800-1000	Kısıtlama yok, takip edilmeli
Sıvı (ml/gün)	Kısıtlama yok	İdrar çıkışı normal ise kısıtlama	1000+günlük idrar miktarı	Takip et: 1500-2000	Kısıtlama yok, takip edilmeli

tek bir test yoktur. NKF/DOQI (National Kidney Foundation/DOQI) guidlinına göre kronik böbrek hastalarının nutrisyonel değerlendirilmesinde klinik değerlendirme ve biyokimyasal testlerin beraber yorumlanmasının en doğru sonuca ulaşacağı belirtilmiştir (6) (Tablo-4).

1. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Anamnez ve fizik muayene

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında nutrisyonel değerlendirmede anamnez ve fizik muayene gözardı edilmeden dikkatli şekilde yapılmalıdır. Hastalarda eşlik eden diabetes mellitus, gastrointestinal hastalıklar, alkolizm ve kronik inflamasyon

ya da neden olabilecek diğer hastalıklar sorgulanmalıdır. Hastanın yaşadığı çevre, sosyal koşulları, evde yemek hazırlama olanakları, maddi olanakları hakkında mümkün olduğunca bilgi edinilmelidir. Hasta anamnezinde depresyon ile ilgili belirtiler gösterip göstermediği anlaşılmaya çalışılmalı, gerekli görülürse psikiyatrist yardımı alınmalıdır. Sayılan bu faktörler hastanın gıda alımını olumsuz yönde etkileyerek hastada malnütrisyon gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Kronik böbrek hastalarında kuru ağırlık doğru hesaplanmalıdır. İnterdiyalitik kilo fazlalığı genellikle diyaliz seansları arasında alınan aşırı su ve tuza bağlı olmak ile birlikte hastaların kuru ağırlığı artmış da olabilir. Bu iki durumun ayırımı ancak

Tablo 3. makale): Hemodiyaliz hastaları için önerilen vitamin miktarları

Thiamin (B1)	1,1,2 mg/gün
Riboflavin (B2)	1,1,3 mg/gün
Niacin	14-16 mg/gün
Pantothenic asit	5 mg/gün
Vitamin B6	10 mg/gün
Vitamin B12,	4 mg/gün
Biotin	30 mcg/gün
Vitamin C	75-90 mg/gün
Folik asit	1 mg/gün
Çinko	15 mg/gün

Tablo 4. Kronik böbrek hastalarında nutrisyonel değerlendirilmede kullanılan klinik ve labovatuvar parametreler

KLİNİK

Anamnez ve fizik muayene
Gıda alımının değerlendirilmesi
Antropometrik ölçümler
Vücut kompozisyon analizi

LABOVATUAR

Plazma proteinlerinin ölçümü
Plazma kolesterol konsantrasyonu
Kan üre nitrojeni
Kreatinin düzeyi

hastanın dikkatli ve doğru değerlendirilmesi ile mümkün olur. Önerilen diyaliz hastalarının kuru ağırlığının her ay yeniden değerlendirilmesidir (6).

Gıda alımının değerlendirilmesi

Hastaların gıda alımının düzenli şekilde değerlendirilmesi malnutrisyonun engellenmesi açısından önemlidir. Önerilen, hastaların her 6 ayda bir gıda alımı açısından değerlendirilmesidir (8). Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için hastaların diyaliz günleri veya diyaliz günleri dışındaki günlerde aldıkları gıdaların listesini çıkartması gerekmektedir. Hastaların getirdikleri listeye göre günlük kalori alımları ve protein, yağ, karbonhidrat oranları hesaplanabilmektedir. Diyetteki protein alımı protein catabolic rate (PCR) diğer adı ile protein equivalent of nitrogen appearance (nPNA) ile hesaplanır.

Bu değer her ne kadar nötral nitrojen balansı olan hastalar için uygun bir yöntem olsa da tüm kronik böbrek hastalarında hesaplanması önerilmektedir. Amerika BD de 50000 diyaliz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada nPNA değeri 1-1,4 gr protein/kg ideal kilo/gün aralığında olduğunda mortalitede anlamlı düşme olduğu, buna karşın 6 aylık takibinde 1 gr protein/kg ideal kilo/gün altında hesaplanan değerlerde 18 aylık mortalite oranlarının anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir (9).

Antropometrik ölçümler

Klinik uygulaması ve tekrarlaması kolay olan nutrisyonel değerlendirme teknikleridir. Hasta kilosunun ölçümü, triseps cilt kalınlığı, subskapular cilt kalınlığı, kol orta çapı ölçümleri nutrisyonel değerlendirme açısından fayda sağlamaktadır. Vücut yağ miktarı hakkında bilgi almak için triseps ve subskapular cilt kalınlığı ölçümleri kullanılırken, orta kol çapı ölçümleri kas kitlesi hakkında bilgi vermektedir. Yapılan çok merkezli çalışmada göreceli olarak sağlıklı diyaliz hastalarının antropometrik ölçümleri kayıt edilmiş olup bu verilere göre hastalar nutrisyonel durumlarına göre katagorize edilmişlerdir (10). Buna göre ölçüm değerleri 95 percent ve üzeri olan hastalar normal, 70-90 percent arasında olan hastalar malnutrisyon riski olan hastalar, 70 percent altındaki hastalar ciddi malnütre hastalar olarak kabul edilmiştir. Wolfson ve arkadaşları normal bireyler ile 30 stabil renal yetmezlikli hastayı antropometrik ölçümleri açısından karşılaştırmıştır (11). Buradan yola çıkarak hastalarımızın antropometrik ölçüm sonuçlarını bu veriler ile karşılatırarak nutrisyonel durumları hakkında bilgi sahibi olabileceğimiz düşünülmüştür (Tablo-5).

Vücut kompozisyon analizi

BIA (bioelectric impedance analysis), DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) ve nükleer magnetik rezonans (NMR) bu amaç ile kullanılan üç yöntem olup bu yöntemler ile vücut yağ, su ve kas kitlesi birbirinden ayrılabilir.

2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Plazma proteinlerinin ölçümü

Albumin

Albumin düzeyi vücut protein depolarının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak albumin hem yarılanma ömrünün 20 güne kadar uzun olması, hem sentez ve metabolizmasının değişken olması hem de negatif akut faz reakt-

Tablo 5. Normal bireyler ile 30 stabil renal yetmezlikli hastanın antropometrik ölçümleri açısından karşılaştırılması

PARAMETRE	NORMAL	HASTA
Rölatif kilo (%)	100	93,2±16,3
Triceps cilt katlantı kalınlığı (mm)	12±5,9	7,2±3,9
Subskapular cilt katlantı kalınlığı (mm)	15,9±7,7	11,2±5,3
Kol orta çapı (cm)	31,8±3,4	28,9±3,6
Kol ortası kas çapı (cm)	28±0,4	26,7±3

nı olarak inflamasyona bağlı serum konsantrasyonunun düşmesi malnütrisyon değerlendirmesinde tek başına güvenilir bir parametre olmasını engellemektedir. Ayrıca diyaliz öncesi alınan kan örneklerinde volüm yüküne bağlı olarak serum albumin konsantrasyonu düşük olarak saptanabilmektedir. Ancak diyaliz öncesi ölçülen serum albumin değerinin 3,4 g/dl altında olması diğer bulgularda destekliyor ise malnütrisyon lehine yorumlanmalıdır.

Transferin

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda transferin nutrisyonel durumu değerlendirmekte kullanılmaktadır. Böbrek yetmezliği hastalarında da düşük düzeylerinin malnütrisyonun göstergesi olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak transferin düzeyi kronik böbrek hastalarında malnütrisyon olmadan da düşebilmekte ve serum demir düzeylerine göre transferin düzeyi dalgalanmalar gösterebilmektedir.

Prealbumin(Transtyretin)

Normalde böbrekte metabolize olan ve böbrekten atılan bir protein olup renal yetmezlikte serum düzeyinde artış beklenir. Prealbuminin yarılanma ömrü yaklaşık 2 gündür. Prealbumin değerinin tek bir ölçümü malnütrisyon açısından fazla önemli olmayıp, takip eden ölçümlerin karşılaştırılması ile hastanın nutrisyonel durumu hakkında bilgi verir. Buna karşın genel klinik kullanımda prealbumin değerinin 30 mg/dl altında olmasının malnütrisyon işareti olduğu kabul edilmektedir. Hem daha kısa yarı ömre sahip olması, hem de nutrisyonel durumdan daha fazla etkilenmesi prealbumini malnütrisyonda albumine kıyasla daha önemli bir parametre haline getirmiştir.

Aminoasitler

Kronik böbrek hastalarında serumda esansiyel aminoasit düzeyleri azalırken, nonesansiyel aminoasit düzeyleri normal veya artmış olarak saptanır. Bu durumu malnütrisyona bağla-

yanlar olsa da, daha çok üremiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Plazma kolesterol konsantrasyonu

Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda malnütrisyon varlığında serum kolesterol düzeyi düşer. Kronik böbrek hastalarında da kolesterol düzeyi düşük olarak saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda serum kolesterol düzeyinin düşüklüğünün yüksek mortaliteyi predikte ettiği gösterilmiştir (12).

Kan üre nitrojeni

Protein alımı ve nutrisyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Diyaliz öncesi düşük kan üre nitrojeni (BUN) değerleri yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13).

Kreatinin üretimi

İskelet kaslarından non enzimatik kreatinin metabolizması sonucunda üretilir. Kreatinin düzeyi yağsız vücut kitlesinin hesaplanmasında önemlidir. Yağsız vücut kitlesi normale göre hemodiyaliz hastalarında %47'nin, periton diyalizi hastalarında %66'nın altında ise yetersiz nutrisyondan bahsedilebilir (14).

3.SUBJEKTİF GLOBAL DEĞERLENDİRME

Fizik muayene ve anamnez ile elde edilen subjektif ve objektif veriler kullanılarak yapılan bir değerlendirmedir. İlk olarak cerrahi hastalarda nutrisyonel değerlendirme amacı ile ortaya atılmıştır. Pifer ve arkadaşları kronik böbrek hastalarında subjektif global değerlendirmeyi (SGD) kullanmışlar ve SGD ile malnütrisyon düşündükleri hastalarda mortalitenin yüksek olduğunu saptamışlardır (15).

PATOFİZYOLOJİ

Kronik böbrek hastalarında pek çok neden protein-enerji malnütrisyonuna neden olmaktadır. Her ne kadar ilk bakıldığında ayrı ayrı maddeler olarak görülseler de asıl olarak bir-

biri içerisinde girmiş ana faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Bu makalede böbrek hastalarında malnütrisyondun patogenetik temeli üç başlık altında toplanarak sunulmuştur. Bunlar yetersiz gıda alımı, oksidatif stres ve kronik inflamasyon, endokrin-metabolik değişikliklerdir.

a. Yetersiz gıda alımı

Kronik böbrek hastalığında gıda alımında azalma malnütrisyondun en önemli nedenlerinden biridir. Üremik hastada pek çok neden gıda alımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. (Tablo-6).

Bergstrom gıda alımının kısa ve uzun etkili iki mekanizma ile düzenlendiğini bildirmiştir (16). Buna göre gastrik distansiyon, amino asitler, glukagon, serotonin gıda alımının kısa süreli dengeleyicileri olarak kabul edilirken, insülin ve leptin uzun süreli dengeleyiciler olarak belirtilmiştir. Uzun ve kısa süreli dengeleyicilerin santral sinir sistemi üzerine olan etkisi ile gıda alımı düzenlenmektedir. Üremik hastalarda tokluk hissi oluşturan uzun ve kısa etkili faktörlerin serebral ve plazma konsantrasyonları artmıştır. Buna bağlı oluşan uzun süreli doyunluk hissi hastanın gıda alımını olumsuz yönde etkilemektedir.

Son yıllarda gıda alımı üzerindeki etkisi nedeni ile leptin üzerinde yoğun bir şekilde durulmaktadır. Leptin 17 KDa ağırlığında, adipositlerden salgılanan, obezite geni (ob) tarafından kodlanan bir proteindir. Adipoz dokudan kana salgılanan leptin koroid pleksustaki reseptörlerine bağlanarak kan-beyin bariyerini geçer ve majör etkisini hipotalamusta gösterir. Burada Jak/STAT sinyal kaskadını aktive eder ve bu da etkin bir iştah stimilatörü olan nöropeptit Y yapımını inhibe eder ve bunun sonucunda iştah azalır, enerji harcaması artar ve hasta kilo verir. Buna ek olarak leptin alfa-melanocyte-stimule edici hormonu suprese eder. Bu etkisi açlık hissi kaybına neden olmaktadır (3).

Leptin 17000 dalton ağırlığı ile glomerüllerden rahatlıkla filitre olabilmektedir. Ancak idrarda leptinin filitre edilene göre ya çok az çıkması ya da hiç çıkmaması filitre olan leptinin tubuler uptake uğradığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmada aynı anda reanal arter ve venden alınan kan örneklerinde leptinin %13 oranında fraksiyonel ekskresyona uğradığı gösterilmiştir (17). Buradan çıkan sonuç filitre edilen leptinin tubuler uptake ve degregasyona uğradığıdır. Farklı GFR'na sahip hastaların leptin klerensi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, orta düzeyde renal yetmezliği olan (kreatinin 2,5 mg/dl ve üzeri) hastalarda renal leptin klerensinin durduğu gösterilmiştir (17). Böbrek yetmezliğinin gelişmesi ve renal leptin klerensinin bozulması sonucunda serbest ve biyolojik aktif leptin seviyeleri artar. Ancak kronik böbrek hastalarında leptin seviyesindeki artışın tek nedeninin leptin klerensindeki azalmanın olmadığı, renal replasman tedavisinin tipi (hemodiyaliz veya CAPD), hemodiyalizde kullanılan membranların biyouyumluluğu, eritropoetin seviyesi, kronik inflamasyon ve hiperinsülineminin leptin seviyeleri üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek hastalarında leptinin malnütrisyona katkısı sadece iştah üzerindeki etkisine bağlı değildir. Leptin, insülin üzerinden protein katabolizmasını artırır. Kronik böbrek hastalarında ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperinsülinemi leptin salınımını uyarır. Artan leptin düzeyleri insülin etkisini inhibe eder ve bu durumda protein katabolizma hızı artarak nutrisyonel durumda kötüleşmeye neden olur.

Kronik böbrek hastalığı daha sonra bahsedilecek nedenlere bağlı olarak artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilidir. İnflamasyonun klinik göstergesi C-reaktif protein (CRP) olup artmış CRP düzeyleri kronik böbrek hastalarında yüksek kardiovasküler hastalık riskini göstermektedir. CRP düzeyi ile leptin seviyesi arasında yakın bir ilişki vardır. Bunun nedeni; CRP artışına neden olan proinflamatuvar sitokinler için

Tablo 6. Kronik böbrek hastalarında gıda alımını olumsuz etkileyen faktörler

Üremiye bağlı tat alma bozuklukları,
Kullanılan ilaçlar (fosfat bağlayıcılar gibi)
Uygun olmayan diyet kısıtlamaları veya diyetle uyumsuzluk,
Gastrik boşalmanın gecikmesi, CAPD'ye bağlı oluşan abdominal distansiyon, gastrit myoelektrik aktivitenin değişmesi
Diyaliz sıvının anorektik etkisi
Psikososyal faktörler
Peritona dekstroz verilmesi ile oluşan gıda alımında azalma ve endokrinopatiler

(IL-1, IL-6 ve TNF- α) leptinin salgılandığı adipoz dokunun depo görevi görmesidir. Leptin salınımını uyaran faktörlerin adipoz dokuda depolanmış proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da uyardığı bunun da iştah azalmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında hiperleptinemiye bağlı oluşan olumsuz tablonun düzeltilmesi amacı ile leptin düzeyini düşürecek tedaviler üzerinde durulmuştur. Norton, rekombinant GH analoglarının IGF-1 üzerinden leptin düzeylerini belirgin şekilde düşürerek nutrisyonel durumu olumlu etkilediğini göstermiştir (18). Bunun yanında renal transplantasyon, biyolojik uyumlu membranların kullanılması ve aneminin düzeltilmesi gibi yaklaşımların da leptin düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir (5).

b. Artmış Oksidatif Stres ve Kronik İnflamasyon

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki dengesizliği tanımlamaktadır. Nötrofil ve kompleman aktivasyonu, aşırı demir yükü, glikolizasyon son ürünlerindeki artış, hidrosoluble antioksidanların diyaliz ile uzaklaştırılması homosistein düzeyindeki artış, NO indüksiyonunu takip eden peroksinitrit formasyonu ve malnütrisyondan kendisi kronik böbrek hastalarında artmış oksidatif stresin nedenleri olarak sayılabilir (3). Artan oksidatif stres kronik böbrek yetmezliği hastalarında lipoproteinler ve plazma proteinlerinin oksidasyona uğramasına neden olur (3). Albuminin oksidasyonu sonucu albuminin antioksidan özelliği ortadan kalkar. Bunun sonucu olarak oksidatif stres daha da artar. Artmış oksidatif stres ayrıca kas lipit ve proteinlerini de hedef alarak kronik böbrek yetmezliği hastalarında iskelet kas hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olur (3). Oksidatif stres ayrıca endotelial disfonksiyon yaparak aterogenezi uyarır. Kronik böbrek hastalarında endotelial disfonksiyon pek çok klinik durumun ortaya çıkmasına neden olarak gösterilmiştir. NO aktivitesi ortamdaki oksijen radikalleri tarafından inhibe edilir. Oksijen radikallerinin NO ile reaksiyona girmesi sonucunda stabil bir yapı olan peroksinitritler ortaya çıkar. Peroksinitritler, kendilerinin asit formları ile dinamik bir denge içerisinde. Peroksinitritlerin asit formlarının disosiasyonu sonucunda yüksek reaktiviteye sahip nitratlar ve hidroksiradikaller oluşur. *Endotel bu reaksiyonlardan iki şekilde etkilenir;*

- a. NO üzerine olan etkileri nedeni ile vazodilatasyon olumsuz yönde etkilenerek organ perfüzyonu bozulur.

- b. Hidroksi radikallerin oluşturduğu hücre hasarı inflamasyonu tetikler.

Malnütrisyon ile endotelial disfonksiyon arasındaki ilişki inflamasyon oluşumuna dayanır. TNF- α nın hem insülin rezistansını hem de endotelial disfonksiyonu indüklediği gösterilmiştir (19). Oksidatif mekanizmalar ile inflamatuvar mekanizmalar karşılıklı ilişki içerisinde. CRP düzeyi ile lipit peroksidasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (20). Benzer şekilde CRP düzeyi ile -tokoferol düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu aynı otör tarafından gösterilmiştir ki bu sonuç inflamasyonun antioksidan mekanizmaları baskıladığını düşündürmektedir. İnflamasyon intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 düzeylerini arttırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Standart replasman tedavisi alan bir hastada adezyon moleküllerinin artmış düzeyi; inflamasyon belirteçlerinin düzeyinde artış, malnütrisyon sıklığında artış ve kardiovasküler risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (21).

Kronik böbrek hastalarında NO inhibisyonu yaparak kardiovasküler komplikasyon riskini arttıran diğer bir faktör serumda düzeyi artan ve NO in endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarginindir. Asimetrik dimetilarginin düzeyleri erken dönem kronik böbrek hastalığında artmaya başlar ve endotelial disfonksiyondan sorumludur (22).

Kronik böbrek hastalarında inflamatuvar markerler (serum sitokin düzeyleri ve akut-faz reaktanları) ile malnütriyon belirteçleri arasında korelasyon vardır. IL-1, IL-6 ve TNF- α inflamatuvar mekanizmalar içerisinde yer alırlar ve açlık hissi, kas katobolizması, albumin, prealbumin ve transferin sentezi üzerine olumsuz etkileri ile malnütrisyon patogenezinde önemli faktörler oldukları düşünülmektedir (3). IL-6, CRP sentezini regüle eder. IL-6 nın reseptörü gp120 ailesinden olup bu reseptör yapısı leptin reseptörüne benzer. Bu mekanizma nedeni ile leptin ve CRP düzeyleri yakın ilişki içerisindedirler. Bu ilişkinin temelini oluşturan ise adipoz dokudur. Adipoz doku leptin ve proinflamatuvar sitokinleri (IL-1, IL-6, TNF- α) salgılar. Salgılanan bu yapılar karaciğerde CRP sentezini uyarır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler adipoz dokuyu etkileyerek leptin salınımını arttırırlar.

Kronik böbrek hastalığında yukarıda anlatılan birbiri ile ilişkili mekanizmalar inflamasyon, malnütrisyon, endotel disfonksiyonu sonucunda oluşan ve kronik böbrek hastalarında önemli mortalite nedeni olan aterosklerotik kalp hastalıkları-

nın birlikteliği sonucunu doğurmaktadır. Bu birliktelik ilk olarak 2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından mal-nutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromu olarak isimlendirilmiştir (23).

c. Metabolik ve endokrin bozukluklar

1. Protein Metabolizmasındaki Değişiklikler

Kronik böbrek hastalarında plazmalarında esansiyel aminoasit (aa) düzeyi düşmüştür. Esansiyel/non esansiyel aa oranı azalmıştır. Bu değişiklik enzim defektlerine ve aminoasit dönüşümlerinde bozulmalara neden olur. Kronik böbrek hastalarında protein metabolizmasındaki bozulmaların nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

- 1-a Böbreğin aminoasit metabolizmasındaki etkisinin azalması
- 1-b Proteinlerin hepatosplahnik alanda anormal kullanımı
- 1-c Musküler kas proteinlerinin asidoza bağlı olarak katobolize olması
- 1-d Kronik inflamasyon
- 1-e Replasman tedavisi
- 1-f Karbomilasyon

1-a Böbreğin aminoasit metabolizmasındaki etkisinin azalması: Kronik böbrek yetmezliğinde böbreğin aa metabolizmasındaki etkisi değişince total aa konsantrasyonu azalır. Glutamin uptake-alımının bozulması, amonyak üretim ve atılımındaki bozulmaya bağlı oluşan metabolik asidoz protein katabolizmasını hızlandırır (5).

1-b Proteinlerin hepatosplahnik alanda anormal kullanımı: Sağlıklı bireylerde yemek sonrası dönemde NH₄ ile birlikte çok sayıda aminoasit hepato-splahnik alana geçer ve citruline, glutamat, üre sentezi gerçekleşir. Kronik böbrek hastalarında bu proses değişir. Protein ve üre sentezindeki azalma nedeni ile asidoza yakınlık ortaya çıkar (5).

1-c Musküler kas proteinlerinin asidoza bağlı olarak katobolize olması: Stabil kronik böbrek hastalarında protein yapımı ve yıkımının dengede olduğu kabul edilir. Protein yıkımı / Protein yapımı oranı serum kortizol düzeyi ile doğru bikarbonat konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Kortizol salınımında artış veya azalmış protein alımı gibi metabolik asidozu kötüleştiren durumlarda protein yıkımı artmaktadır (5). Kortizonun artışı ile protein yıkımından sorumlu önem-

li bir yolak olan *ubiquitine-proteosome* sistemi aktive olmaktadır. Benzer şekilde kronik böbrek hastalarında artmış olan insülin rezistansı ve artış gösteren inflamatuvar sitokinler (TNF- α gibi) protein yıkımı için doku spesifik metabolik yolların aktive olmasına katkıda bulunabilmektedir (3).

Metabolik asidoz ayrıca; anoreksi, halsizlik, kemik lezyonları, endokrin bozukluklar, insülin rezistansında artış, gastrointestinal ve kardiovasküler bozukluklar, hiperkalemi, triaçilgliserol metabolizmasının bozulması ve glukoneogenezi arttırarak kronik böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunduğu bilinmektedir.

1-d Kronik inflamasyon: IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler glukokortikoid ilişkili protein katabolizmasını indüklerler. Kronik inflamasyonda protein sentezi üzerine bir diğer olumsuz etki ise IGF-binding proteinin IGF-1 in sitümüle ettiği protein sentezini inhibe etmesidir (3).

1-e Replasman tedavisi: Renal replasman tedavisi alan hastalarda her diyaliz seansı protein kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda protein gereksinimi iki katına çıkmaktadır. Hemodiyaliz hastaları her diyaliz seansında ortalama 6-12 gr protein kaybederken, CAPD hastalarında günlük protein kaybı ortalama 10 gr dır. Periton diyalizi hastalarında peritonit gibi periton geçirgenliğini arttıran faktörler protein kaybının daha fazla olmasına neden olmaktadır (3).

1-f Karbomilasyon: Renal hasarın progresyonu ile üreden sentezlenen siyanat artar. Artan siyanat toksik etki yaparak, özellikle tirozin, serin, treonin ve sistein gibi aminoasitlerin karbomilasyonuna neden olurlar. Bunun sonucunda enzim aktivitelerinde, kofaktörlerin yapılarında, hormon yapılarında, lipoproteinlerde, reseptörlerde ve transport proteinlerinde yapısal bozukluklar ortaya çıkar. Bu yapısal bozukluklarda malnutrisyona neden olur. Oluşan karbamizasyon ürünlerinin her diyaliz seansında %5-65'nin uzaklaştırıldığı düşünülmektedir (3).

2. Glukoz Metabolizmasındaki Değişiklikler

Kronik böbrek hastalarında glukoz metabolizmasındaki bozukluklar iyi tanımlanmıştır. Bu hastalarda diyabet olmamasına karşın var olan insülin rezistansı nedeni ile glukoz toleransı bozulmuştur ve spontan hiperglisemi ortaya çıkabilmektedir. Buna karşın hipoglisemi de bu hastalarda sık karşılaşılan bir tablodur. Kronik böbrek hastalarında da hipoglisemiye katkısı olan faktörler Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo 7. Kronik böbrek hastalarında hipoglisemiye katkısı olan faktörler

İnsülin klirensinin azalması

β-bloker ilaçlar
Alkol
Sepsis
Gastroparezi
Eşlik eden karaciğer hastalıkları
Eşlik eden kalp yetmezliği
Glukoneogenezin bozulması (alanin yetersizliği)
Hipoglisemiye karşı konturregülatuar hormonların yetersizliği
Glukoz içermeyen diyaliz sıvılarının kullanımına bağlı her diyaliz seansındaki 15-25 gr glukoz kaybı

Böbreğin fizyolojik koşullarda glisemik kontrol üzerine etkileri; glukoneogenez, konturregülatuar faktörlerin ortamdan uzaklaştırılması ve glukoz ekskresyonu şeklindedir. Kronik böbrek hastalarında glisemik kontrolün bozulması;

2-a İnsülin klirensinin azalması

2-b İnsülin rezistansında artış

2-c İnsülin sekresyonunun bozulması

2-d Somatostatin üretimindeki değişikliklere bağlıdır.

2-a İnsülin klirensinin azalması: GFR 40 ml/dk altına indikten sonra insülinin renal atılımında bozulma başlar. Bu bozulma GFR azaldıkça belirgin hale gelir. GFR 15-20 ml/dk a düşene kadar az da olsa insülin klirensi böbrekten devam eder. Bunun yanında kanda artan üremik toksinler, insülinin %50'sinden fazlasının metabolize edildiği karaciğerde insülinin metabolizması hızını düşürürler. Sonuçta insülinin yarılanma ömrü artar (3).

2-b İnsülin rezistansı: Regülatuar proteinlerin katabolizmasında azalma, metabolik asidoz, üremik toksinler (pseudoüridin), protein katabolizma ürünlerinin artmış konsantrasyonu, azalmış fiziksel aktivite, anemi, kronik inflamasyon ve malnütrisyon kronik böbrek hastalarında insülin rezistansı oluşumunda etkili faktörlerdir (19). Hemoastetik model assesment index (HOMA) insülin rezistansının hesaplandığı yöntemdir. HOMA değerinin kronik böbrek hastalarında kardiovasküler mortalite ve morbidite ile yakın ilişkide olduğu saptanmıştır (24).

2-c İnsülin sekresyonunun bozulması: Kronik böbrek hastalarında hem kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar, hem de intraselüler K miktarındaki değişiklikler insülin sekresyonunda değişikliklere neden olmaktadır (5).

2-d Somatostatin üretimindeki değişiklikler: Kronik böbrek hastalarında somatostatin salınımı azalmıştır. Bu azalma oral glukoz alımı sonrası pankreas D hücrelerinden yeterli somatostatin salınımının olmadığına gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (25). Somatostatinin glukoz absorpsiyonunu, insülin ve glukagon salınımını inhibe ettiği bilinmektedir.

3. Lipit Metabolizmasındaki Değişiklikler

- HDL kolesterol düzeyi azalırken VLDL kolesterol düzeyi artmıştır.
- Trigliserol sentezi artmıştır
- Lipoproteinlerin degregasyonu azalmıştır
- Lipoprotein a düzeyi artmıştır
- Apo C2/Apo C3 oranı azalmıştır.
- Esansiyel yağ asitlerinde düzeyi azalmıştır

Kronik böbrek hastalarında LDL ve HDL nin okside olması, glikolizasyonun artması ve karbomilizasyonu , lipoprotein a oksidasyonunun artışı kardiovasküler hastalık açısından risk artışına neden olur (3).

4. Growth Hormon ve İnsulin Like Growth Faktör-1 değişiklikleri

Kronik böbrek hastalarında GH etkisi değişmiştir. GH etkisindeki değişikliğin nedeni olarak IGF-1 in karaciğerden sentezinin azalması ve IGF-1 bağlayıcı proteinin artışı gösterilmiştir (26). Bu mekanizmaların malnütrisyon gelişiminde etkili olduğu ve kronik böbrek hastalarında dışarıdan verilen rekombinan GH preparatları ile hastalarda anabolik etkiler, kas kitlesinde artış sağlandığı saptanmıştır (27).

ÜREMİK TOKSİNLER

Fizyolojik şartlarda böbrekten atılan toksik maddelerin serum konsantrasyonları aratarak malnütrisyonu neden olabilirler. Bunlar içerisinde en önemlileri AGEp (ileri glikolizasyon son ürünleri) lardan *pentosidin* dir. Gıdaların tatdını arttıran bir madde olup inflamasyon ve malnütrisyon ile ilişkili bulunmuştur (28). İlerlemiş böbrek hastalarında malnütrisyonu katkıda bulunmalarına rağmen diyetten çıkarılması önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

- Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E, Grimm R, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;42:A5-7, S1-230.
- Erek E, Suleymanlar G, Serdengeci K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2087-93.
- Caimi G, Carollo C, Lo Presti R. Pathophysiological and clinical aspects of malnutrition in chronic renal failure. *Nutr Res Rev* 2005;18:89-97.
- Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001;21:343-79.
- Cano N. [Malnutrition and chronic renal failure]. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151:563-74.
- Kopple JD. Rationale for an International Federation of Kidney Foundations. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1059-70.
- Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW, Leung J, et al. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis* 2002;39:245-56.
- Wolfson M. Management of protein and energy intake in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2244-47.
- Chauveau P, Combe C, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, Canaud B, et al. Factors influencing survival in hemodialysis patients aged older than 75 years: 2.5-year outcome study. *Am J Kidney Dis* 2001;37:997-1003.
- Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Peterson DW, Singh S, Pollak VE. Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 1990;16:32-7.
- Wolfson M, Strong CJ, Minturn D, Gray DK, Kopple JD. Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1984;39:547-55.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-82.
- Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:125-37.
- Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, Twardowski ZJ, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1475-85.
- Chumlea WC, Dwyer J, Bergen C, Burkart J, Paranandi L, Frydrych A, Cockram DB, et al. Nutritional status assessed from anthropometric measures in the HEMO study. *J Ren Nutr* 2003;13:31-8.
- Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J Ren Nutr* 1999;9:129-32.
- Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, Kurnik PB, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-5.
- Norton PA. Affect of serum leptin on nutritional status in renal disease. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1119-25.
- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 8:33-38; discussion 40.
- Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, Witko-Sarsat V, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:335-340.
- Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2003;13:144-8.
- Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:490-6.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-60.
- Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894-1900.
- Franceschini R, Robaudo C, Corsini G, Cataldi A, Bruno E, Russo R, Rolandi E, et al. Somatostatin release in response to glucose is impaired in chronic renal failure. *Biomed Pharmacother* 1998;52:208-13.
- Tonshoff B, Blum WF, Mehls O. Insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding proteins in children with chronic renal failure. *Prog Growth Factor Res* 1995;6:481-91.
- Johannsson G, Ahlmen J. End-stage renal disease: endocrine aspects of treatment. *Growth Horm IGF Res* 2003;13 Suppl A:S94-S101.
- Henle T. AGEs in foods: do they play a role in uremia? *Kidney Int Suppl* 2003;S145-7.



ORTAÇAĞ

Alman elyazması Henach Sagt'ta (1664) gösterilen astrolog, yıldızların konumuna bakarak teşhis ve prognozu belirliyor. Crawford Koleksiyonu, Royal Observatory, Edinburgh