

Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizine Giren Hastalarda İnsülin Direncinin Karşılaştırılması

A Comparison of Insulin Resistance Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients

Zeynep GÜRCAN, Hayri POLAT, Cüneyt MÜDERRİSOĞLU, Mine BESLER, Rabia Bilge ÖZGÜL

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan kalıcı glomerül filtrasyon hızının azalması ile kendini gösteren bir tablodur. Kronik renal yetmezliğinde azalmış insülin sensitivitesi, yetersiz insülin sekresyonu ve artmış hepatik glukoneogenezi insülin direncine katkı sağlar.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Nefroloji Polikliniğinde takip ve tedavisi devam eden, 20-70 yaş arasında, 51'i hemodiyaliz, 46'sı periton diyalizi uygulanan 97 hasta alındı. Hastalar hemodiyaliz grubu ve periton diyalizi grubu olarak iki gruba ayrılarak insülin dirençleri *Homeostatic Model Assessment* (HOMA) ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Peritoneal diyaliz grubunun HOMA ortalamaları ($2,59 \pm 1,69$), hemodiyaliz grubundan ($1,91 \pm 1,47$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,036$).

Sonuç: Peritoneal diyaliz hastalarında orta molekül ağırlıklı toksinlerin daha iyi uzaklaştırılmasına rağmen diyaliz solüsyonlarının içerdiği glukoz mevcudiyeti ve bunun getirdiği yük ile hiperglisemi ve hiperlipidemi hemodiyaliz tedavisine oranla insülin sensitivitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Anahtar sözcükler: Diyaliz; insülin direnci; kronik böbrek yetmezliği.

SUMMARY

Objectives: Chronic renal failure is a permanent decrease in the glomerular filtration rate with increasing deterioration of renal function. Decreased insulin sensitivity, insufficient release of insulin and increased hepatic gluconeogenesis contribute to insulin resistance in chronic renal failure.

Methods: Ninety-seven patients (age range: 20-70, hemodialysis applied in 51 and peritoneal dialysis in 46), who were under follow-up and treatment at the Ministry of Health Istanbul Training and Research Hospital, Internal Medicine and Nephrology outpatient clinics, were included in our study. The patients were divided into two groups as the hemodialysis group (n: 51) and peritoneal dialysis group (n: 46), and their insulin resistance was compared with the Homeostasis Model Assessment (HOMA).

Results: The mean HOMA in the peritoneal dialysis group (2.59 ± 1.69) was statistically significantly higher than in the hemodialysis group (1.91 ± 1.47) ($p=0.036$).

Conclusion: Even though peritoneal dialysis removes medium-molecular-weight toxins better in dialysis patients compared to hemodialysis treatment, it affects insulin sensitivity unfavorably due to the hyperglycemia and hyperlipidemia burden caused by the glucose present in the dialysis solution.

Key words: Dialysis; insulin resistance; chronic renal failure.

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarındaki kronik ilerleyici azalma hali ile karakterize bir sendromdur.^[1,2] KBY ilerledikçe üremik toksinler olarak adlandırılan birçok organik ve inorganik maddenin serum konsantrasyonu artar. Böbrek fonksiyon kaybı kritik bir düzeyi aşınca altta yatan nedenin giderilmesi, çoğu kez hastalığın ilerlemesini durduramamaktadır ve hastalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir. SDBY gelişen hastalarda renal replasman tedavilerinden birini uygulamak gerekir. Renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonudur.

KBY'nin başlıca komplikasyonlarından biri karbonhidrat metabolizma bozukluklarıdır. Üremide glukoz metabolizması bozulmuştur. Üremik hastalarda spontan hipoglisemi ve açlık hiperinsülinemisi görülebilir. Pankreas adacıklarında insülin sekresyonu bozulmuş ve insüline periferik duyarlılık azalmıştır.

Bu çalışmada, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizine giren hastalarda insülin dirençlerini karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, kliniğimizde ve nefroloji polikliniğinde takip ve tedavisi devam eden hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalardaki insülin direncinin karşılaştırdık. Çalışmamıza yaşları 20-70 arasında olan toplam 97 hasta alındı. Bu hastaların 51'sini hemodiyaliz (27 kadın, 24 erkek) 46'sını periton diyalizi uygulanan hastalar (14 erkek, 32 kadın) oluşturdu.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, boy, kilo, kalça ve bel ölçüleri alındı ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi.

Tüm hastalarda 12 saatlik açlık sonrası glukoz, insülin, c-peptit değerlerine bakıldı. *Homeostatic Model Assessment* (HOMA)-IR: (Açlık kan şekeri×açlık insülin/22.5) formülü ile insülin direnci hesaplandı. HOMA-IR 2,5 ve üstünde olan hastalar insülin direnci pozitif kabul edildi.

BULGULAR

Hemodiyaliz grubu ile periton diyalizi grubu olarak iki gruba ayrılan hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, C-peptit ve HOMA'nın istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 1'de verilmiştir.

Peritoneal diyaliz grubunun AKŞ ortalamaları hemodiyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz gruplarının insülin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,156). Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz gruplarının C-peptit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,857). Peritoneal diyaliz grubunun HOMA ortalamaları hemodiyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,036).

TARTIŞMA

Normal bireylerde böbrek, insülin metabolizmasında merkezi bir rol oynar. Total renal insülin klirensinin yaklaşık %60'ı glomerüler filtrasyon, %40'ı da peritübüler damarlardan ekskresyon ile gerçekleşir.^[3] Bu da pankreasın günlük insülin üretiminin yaklaşık

Tablo 1. Hemodiyaliz ve periton diyalizine giren hastaların açlık kan şekeri, insülin, C-peptit ve HOMA'nın istatistiksel değerlendirilmesi

	Hemodiyaliz Grubu (n=51)	Peritoneal Diyaliz Grubu (n=46)	t	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	83,78±14,44	95,54±7,56	-4,94	0,0001
İnsülin (µU/mL)	8,94±6,29	10,81±6,57	-1,43	0,156
C-peptit (ng/mL)	8,73±4,86	8,55±5,02	0,18	0,857
HOMA	1,91±1,47	2,59±1,69	-2,12	0,036

%25'ine karşılık gelir. Peritübüler insülin uptake'ı artışı filtrasyonda meydana gelen azalmayı glomerüller filtrasyon hızı 15- 20 ml/dk'nın altına inene kadar telafi edebilecek güce sahiptir.

Periton diyalizi uygulanan hastalar insülin direnci oluş mekanizması açısından farklılık göstermektedir. Bu farklılıklardan en önemlileri periton diyalizi ile orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin klirensinin daha iyi olması ve diyaliz solüsyonları vasıtası ile sürekli olarak bir glukoz yüküne maruz kalmalarıdır. Bu glukoz yükünün kronik ambulatuvar periton diyalizi (CAPD) hastalarındaki hiperglisemi, hiperlipidemi, obezite ve hiperinsülinemi gibi metabolik komplikasyonlarda önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Mak'ın yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz ve CAPD hastalarının insülin dirençleri arasında fark saptanmazken CAPD hastalarındaki insülin sensitivitesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.^[4] Bizim çalışmamızda ise peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz grupları arasında insülin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken HOMA skoru yüksekliği peritoneal diyaliz grubunda hemodiyaliz grubuna göre anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır. Bizim bulgularımız insülin direncini azaltmada peritoneal diyaliz tedavisinin hemodiyaliz tedavisi kadar etkili olmadığını göstermektedir ve bu durum peritoneal diyaliz tedavisi gören hastaların maruz kaldıkları sürekli glukoz yükü ile ilişkili olabilir. İnsülin direnci ile yakından ilişkili bir parametre de plazma glukoz düzeyidir. Bizim çalışmamızda peritoneal diyaliz grubu açlık kan şekeri ortalamaları hemodiyaliz grubu açlık kan şekeri ortalamalarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bir diğer önemli parametre olan insülin düzeyi ise iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum yukarıda belirttiğimiz glukoz yükü maruziyeti düşüncesini desteklemektedir.

Diyaliz tedavisi, insülin direncini tamamen normale döndürmese de kısmen düzeltebilir.^[5-13] De Fronzo ve ark.'nın erişkin üremik hastalarda öglisemik klemp tekniği ile yapmış oldukları bir çalışmada, 10 haftalık hemodiyaliz tedavisinden sonra insülin sensitivitesinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.^[5] Diyaliz yeterliliği insülin direncini etkileyebilir. İnsülinin metabolik klirens hızındaki uzama, hemo-

diyaliz sonrası normale dönmektedir.^[5] KBY sırasında vücutta biriken üremik toksinlerin insülini yıkan sistemi inhibe ettiği ve diyalizle bu toksinlerin uzaklaştırıldığında insülin klirensinin normale döndüğü düşünülmektedir.^[14,15] Ancak bu sonuçlar hemodiyaliz tedavisinin insülin direnci üzerine olumlu etkisinin doğrudan bir kanıtı olmayabilir, zira çalışma sadece hemodiyaliz grubunda yapılmıştır. Bu bağlamda peritoneal diyaliz ile üremik toksinlerin uzaklaştırılmasındaki etkinliğin hemodiyalizden daha az olması mı yoksa peritoneal diyaliz uygulanmasındaki glukoz yükü maruziyetinin insülin direnci üzerindeki olumsuz sonucu mu düşüncesi üzerinde daha çok veri ve çalışmaya ihtiyaç vardır. Aynı zamanda diğer faktörlerle de ilişkili olabilir.

Peritoneal diyaliz hastalarının olumlu yöndeki farkı periton diyalizi ile orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin klirensinin daha efektif olmasıdır.^[16] Buna karşın peritoneal diyaliz tedavisinde kullanılan diyaliz solüsyonları vasıtasıyla sürekli bir glukoz yüküne maruziyet bu tedavi şeklinin olumsuz yönünün ortaya koymaktadır. Hemodiyaliz hastalarında ise mevcut metabolik bozukluklar diyaliz replasman tedavisi sayesinde normale dönmekte ve insülin direnci azalmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinde pre-diyaliz dönemde hastalarda gerek üremik toksinler, gerekse metabolik patolojiler sonucunda insülin direnci meydana geldiği bilinmektedir. Bu çalışma göstermiştir ki, peritoneal diyaliz hastalarında orta molekül ağırlıklı toksinlerin daha iyi uzaklaştırılmasına rağmen diyaliz solüsyonlarının içerdiği glukoz mevcudiyeti ve bunun getirdiği yük ile hiperglisemi ve hiperlipidemi hemodiyaliz tedavisine oranla insülin sensitivitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. Temel iç hastalıkları kitabı. Cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. s. 769-802.
2. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji el kitabı. 3. baskı. İstanbul: Güzel Sanatlar; 2000. s. 249-306.
3. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. Nephron 1992;61:377-82.
4. Mak RH. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. Pediatr Res 1996;40:304-8.
5. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, et al. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta

- cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978;62:425-35.
6. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 1999;48:1600-6.
 7. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979;2:283-95.
 8. Flier JS, Kahn CR, Roth J, et al. Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 1975;190:63-5.
 9. Heaton A, Taylor R, Johnston DG, et al. Hepatic and peripheral insulin action in chronic renal failure before and during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci (Lond)* 1989;77:383-8.
 10. Hernández C, Genescà J, Ignasi Esteban J, et al. Relationship between iron stores and diabetes mellitus in patients infected by hepatitis C virus: a case-control study. *Med Clin (Barc)* 2000;115:21-2.
 11. Stefanović V, Nesić V, Stojimirović B. Treatment of insulin resistance in uremia. *Int J Artif Organs* 2003;26:100-4.
 12. Mak RH. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatr Res* 1996;40:304-8.
 13. Balık İ, Yılmaz N, Türkçapar N ve ark. Kronik C hepatiti ve diabetes mellitus. *Flora* 1996;3:167-71.
 14. DeFronzo RA, Smith JD. Is glucose intolerance harmful for the uremic patient? *Kidney Int Suppl* 1985;17:S88-97.
 15. Dzurik R, Hupkova V, Cernacek P. The isolation of an metabolism in mammalian muscle by multivalent inhibitor of glucose utilization from the serum of uremic subjects. *Clin Chim Acta* 1983;46:77.
 16. Boen ST, Haagsma-Schouten WA, Birnie RJ. Single needle continuous flow haemodialysis without a control module. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1977;14:596-7.