

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Hemodiyaliz Tedavisi Gören Diyabetik Hastalarda Ölçülen HbA1c Değerlerindeki Değişkenliğin Sağkalım ile İlişkisi

Cihan UYSAL¹, Seher KIR¹, Nurol ARIK²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Samsun.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Samsun.

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık üçte birini oluşturan diyabetik grupta sağkalım diyabetik olmayanlara kıyasla daha kısadır. Diyabetik hastalarda glukoz ve HbA1c değişkenliğinin artmasının, sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Çalışmamızda hemodiyaliz yapılan diyabetik hastalarda HbA1c ölçümlerindeki değişkenlik ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda Ocak 2006 ile Aralık 2014 tarihleri arasında en az bir yıl süreyle merkezimizde hemodiyaliz yapılmış ve en az dört adet HbA1c ölçümü olan diyabetik böbrek yetmezliği hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Her hasta için değişkenlik ölçütü olarak hemodiyaliz yapıldığı süreçte ölçülen HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinin standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın (21E, 17K) yaş ortalaması 62,1±11,86 (24-81) yıl ve ortalama sağkalım süresi 67,4±40,6 ay olup 20'si (%52,6) hayatını kaybetmişti. Hastalarda ortalama hemoglobin 10,8±1,0 mg/dl, glukoz 87±68 mg/dl ve HbA1c %7,1±1,4'tü. Değişkenlik en fazla glukozda (%31,7) sonra HbA1c'de (%12,4) ve en az hemoglobindeydi (%10,6). Cox regresyon analizinde sağkalım süresiyle yaş, kronik böbrek hastalığı süresi, ortalama hemoglobin ve HbA1c ilişkili bulundu (p=0,036, p=0,001, p=0,001, p=0,001, sırasıyla). Hastaların HbA1c, glukoz ve hemoglobin ölçümleri için hesaplanan SD ve CV değerleriyle sağkalım süreleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05, her biri için). Hastalar HbA1c'ye göre iki gruba ayrıldı (Grup 1: <%8,5 ve grup 2: ≥%8,5). Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,021). Elde ettiğimiz veriler diyabetik hemodiyaliz hastalarında artmış HbA1c ve azalmış hemoglobin değerlerinin mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu fakat normal böbrek fonksiyonuna sahip diyabetik hastalardan farklı olarak HbA1c değişkenliğinin sağkalım süresi ile ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz. Diyabet. HbA1c değişkenliği. Kronik böbrek hastalığı. Sağkalım.

The Relationship between Variability in Measured HbA1c Values and Survival in Diabetic Patients Undergoing Hemodialysis Treatment

ABSTRACT

Survival of the diabetic patients, which accounts for approximately one-third of hemodialysis patients, is shorter than non-diabetics. Increase in variability of glucose and HbA1c negatively affects survival in diabetic patients. In this study, we aimed to evaluate the relationship between HbA1c variability and survival in diabetic hemodialysis patients. We evaluated diabetic patients receiving hemodialysis for at least one year and had at least four HbA1c measurements retrospectively. The standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) of the HbA1c, hemoglobin and glucose were used as the index of variability for each patient. The mean age of 38 patients (21M, 17F) was 62.1±11.86 (24-81) years, the mean survival time was 67.4±40.6 months. Twenty (52.6%) patients died in the follow-up. The mean values of hemoglobin, glucose and HbA1c was 10.8±1.0 mg/dl, 87±68 mg/dl and 7.1±1.4%, respectively. The variability was greatest in glucose (31.7%), then in HbA1c (12.4%) and least in hemoglobin (10.6%). In Cox regression analysis, age, chronic kidney disease duration, hemoglobin and HbA1c were found to be related with survival (p=0.036, p=0.001, p=0.001, p=0.001, respectively). There was no relationship between the survival and the SD and CV values calculated for HbA1c, glucose and hemoglobin (p> 0.05, for all). The patients were divided into two groups according to HbA1c values (Group 1:<8.5% and group 2:≥8.5%) and a statistically significant difference was found between the groups by Kaplan-Meier method (p=0.021). We found that the increased HbA1c and decreased hemoglobin values in diabetic hemodialysis patients are associated with an increased risk of mortality, but HbA1c variability is not associated with survival unlike diabetic patients with normal renal function.

Key Words: Hemodialysis. Diabetes. HbA1c variability. Chronic renal disease. Survival.

Geliş Tarihi: 18.Nisan.2020
Kabul Tarihi: 07.Ağustos.2020

Dr. Seher KIR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD,
Atakum / Samsun.
Tel: 0362 312 19 19
E-posta: seherkr@yahoo.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Cihan UYSAL: 0000-0002-6214-0354
Seher KIR: 0000-0003-2835-1745
Nurol ARIK: 0000-0001-5278-5207

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve genel popülasyonda KBH oranı %11-13 arasındadır¹. Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışmasında ülkemizde genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur². KBH seyirinde hastalarda mortalite artmıştır ve hastalık ilişkili morbidite ve mortalite son dönem böbrek yetmezliği gelişiminden çok daha önce ortaya çıkmaktadır. Yüksek mortalite nedenleri arasında hastaların genellikle ileri yaşta olmaları, yetersiz beslenme ve böbrek yetmezliğine eşlik eden diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, malignite gibi hastalıkların bulunması sayılabilir³.

Hemodiyaliz yapılan hastalarda da hastaneye yatış ve mortalite oranlarının yüksek seyretmesi önemli bir sorundur⁴ ve en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır⁵. Ülkemizde kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlerini incelediğimizde en sık %35,8 ile diyabet ve %27,38 ile hipertansiyon bulunmaktadır⁵. Diyabetik hemodiyaliz hastalarında sağkalım diyabetik komplikasyonlar ve komorbid durumlar nedeniyle daha kısadır⁶. Hiperglisemi, diyabetik nefropati gelişmesinde en önemli faktör olup ilerlemesi sıkı glisemik kontrol ile yavaşlatılabilir⁷.

Günümüzde glikozile hemoglobin (HbA1c) diyabetik hasta grubunda kan şekerinin takibinde kullanılan en önemli ve güvenilir parametredir. Diyabetik KBH hastalarında da glisemik takipte HbA1c kullanılmaktadır ve yılda 2-4 kez takip edilmesi önerilmektedir. Standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında HbA1c değeri \geq %6,5 olması diyabet ve %5,7-6,5 arası değerlerde olması ise pre-diyabetik durum için tanı koydurucudur⁸. Hasta takibinde hedeflenen HbA1c değeri olarak yaklaşık %7 olmalıdır. Diyaliz yapılan hastalarda ise HbA1c hedef değerinin %7-8 olması önerilir. Yüksek hipoglisemi riski ve ek komorbid durumu olanlarda HbA1c hedefi %8'in üzerinde tutulabilir⁹.

HbA1c değeri ile diyabetik komplikasyonların gelişimi ve hastaların sağkalımı arasında ilişki olduğu bilinmektedir fakat hiperglisemiden bağımsız olarak glisemik değişkenliğin de hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir¹⁰. Günümüzde glisemik değişkenlik kısa ve uzun dönem olmak üzere iki şekilde değerlendirilmektedir. Gün içinde ölçülen kan glukoz düzeyleri kısa dönem değişkenliği göstermektedir. HbA1c değişkenliğinin uzun dönem glisemik değişkenliği yansıtabileceği öngörülerek HbA1c ölçümlerindeki değişkenliğin mortalite ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir¹⁰⁻¹³. Çalışmaların sonucu diyabetik hastalarda HbA1c değişkenliğinin artmasının sağkalımı olumsuz yönde etkilediği ve diyabetik komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu yönündedir¹⁰⁻¹². Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, diyabetik hemodiyaliz hastala-

rında HbA1c ölçümlerindeki değişkenlik ile hastaların sağkalımı arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi diyaliz merkezinde 01.01.2006-31.12.2014 tarihleri arasında en az bir yıl süreyle hemodiyaliz yapılan 18 yaş ve üstü ve en az dört HbA1c ölçümü olan diyabetik hastaları dahil ettik. Hastaların verileri diyaliz merkezi hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edildi. Takipten çıkan hastaların son durumlarıyla ilgili bilgiler MERNİS (Merkezi Nüfus İdare Sistemi) üzerinden elde edildi. Hastaların laboratuvar verileri elde edilirken HbA1c ile aynı zamanda bakılan glukoz ve hemoglobin ölçümleri kullanıldı. HbA1c (%4,0-6,0) ölçümleri spektrofotometrik yöntemiyle, glukoz (70-110 mg/dl) ölçümleri ise hegzokinaz yöntemiyle ve hemoglobin (kadınlarda 12-15 mg/dl, erkeklerde 13-17 mg/dl) ölçümü elektriksel impedans yöntemiyle LH 750 analizatörde yapılmıştır.

Her hasta için HbA1c, hemoglobin ve glukoz parametrelerinin değişkenliği hesaplandı. "Değişkenlik" (variability) ölçüsü olarak, merkezimizde hemodiyaliz tedavisi yapıldığı süreçte üç aylık aralar ile ölçülen HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinden oluşan serilerin standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanıldı. Varyasyon katsayısı "CV= standart sapma/ortalama x 100" formülü ile hesaplandı.

Çalışma etik kurul onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (OMÜ KAEK 2015/243). Çalışma süresince İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır.

Biyoistatistiksel Analiz

Verilerin hesaplanmasında Microsoft Excel 2010 kullanılmıştır. Analizler ve tanımlayıcı istatistikler için ise SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler normal dağılımlı değişkenler için ortalama±standart sapma ve normal dağılımlı olmayan değişkenler için medyan ve çeyrekler arası açıklık (IQR) kullanılarak verildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak verildi. Hastaların sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Değişkenlerin sağkalım ile ilişkisi geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analiziyle değerlendirildi. Spearman's rho testi ile korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Hemodiyaliz Hastalarında HbA1c Değişkenliği

Bulgular

Çalışmaya diyaliz merkezinde takip edilen toplam 38 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $62,1 \pm 11,86$ (24-81) yıl olup 21'i (%55,3) erkekti. Hastaların 5'i (%13,1) tip 1 diyabet, 33'ü (%86,9) tip 2 diyabet tanılıydı. Hastaların ortalama diyabetik tanı süresi $18,0 \pm 9,3$ (2-46) yıl ve ortalama KBH tanı süresi $8,3 \pm 4,3$ (2-20) yıldır. Takip süreleri açısından değerlendirildiğinde hastaların 12'si (%31,5) 12-24 ay arasında takip edilmiş, 26'sı (%68,5) 24 aydan daha uzun süre takip edilmişti. Ayrıca hastaların takip süresince yapılan ortalama HbA1c ölçümü sayısı 8,5 (14) olarak saptandı. Hastalarda en sık komorbid hastalık olarak %92,1 ile hipertansiyon saptandı. Hastaların nefropati dışındaki diyabete bağlı komplikasyonları incelendiğinde en sık olarak 20 (%52,6) hastada koroner arter hastalığı ve 19 (%50) hastada retinopati öyküsü mevcuttu. Hastaların diyabet tedavileri değerlendirildiğinde hastaların 32'si (%84,2) insülin kullanmaktayken 6 (%15,8) hasta ise sadece diyabetik diyet ile takipliydi.

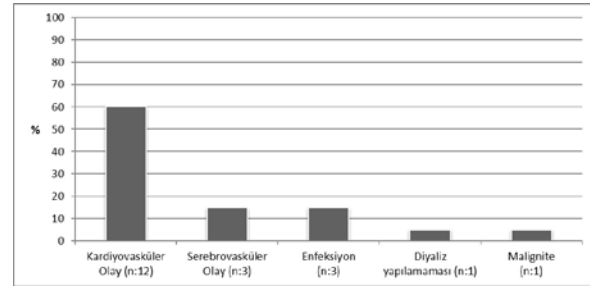
Tablo I. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama \pm SD (n=38)	Minimum- Maksimum
Yaş (yıl)	$62,18 \pm 11,86$	24-81
Diyabet tanı süresi (yıl)	$17,9 \pm 9,1$	2-46
KBH tanı süresi (yıl)	$8,3 \pm 4,3$	2-20
Sağkalım süresi (ay)	$67,4 \pm 40,6$	17-178
HbA1c ölçümü sayısı, medyan (IQR)	8,5 (14)	4-34
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (erkek)	21	55,3
Diyabet tipi		
Tip 1	5	13,1
Tip 2	33	86,9
Eşlik eden hastalıklar		
Hipertansiyon	35	92,1
Kronik kalp yetmezliği	10	26,3
Periferik arter hastalığı	5	13,2
Serebrovasküler hastalık	2	5,3
Diyabet komplikasyonları		
Nefropati	38	100
Koroner Arter Hastalığı	20	52,6
Retinopati	19	50
Diyabetik ayak ya da ekstremité amputasyonu	10	26,3
Nöropati	5	13,2
Mortalite (eksitus)	20	52,6

* SD; Standart sapma, IQR; Çeyrekler arası açıklık, KBH; Kronik böbrek hastalığı.

Değerlendirme sırasında hastaların 20'si (%52,6) hayatını kaybetmişti. Hastaların sağkalım süresi hemodiyalize başladığı tarihten ölüm tarihi ya da halen

yaşamakta ise son takip tarihine kadar olan süre olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama sağkalım süresi $67,4 \pm 40,6$ (17-178) ay olarak tespit edildi. Ölmüş olan 20 hastanın ortalama sağkalım süresi $60,3 \pm 26,6$ ay ve halen yaşamakta olan 18 hastanın ortalama sağkalım süresi $75,2 \pm 51,5$ ay olarak tespit edildi. Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde en sık neden %60 (n:12) ile kardiyovasküler olaylardı (Şekil 1).



Şekil 1.
Hastaların ölüm nedenleri.

Hastaların HbA1c ile eş zamanlı ölçülen laboratuvar parametreleri ve hesaplanan değişkenlik parametrelerinin ortalama ve medyan değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların ortalama hemoglobin değeri $10,8 \pm 1,0$ mg/dl, glukoz değeri 187 ± 68 mg/dl ve HbA1c değeri $7,1 \pm 1,4$ olarak bulundu. Hastaların HbA1c ölçümlerinin oluşturduğu serinin ortalama, SD ve CV değerleri her hasta için ayrı hesaplandı. "HbA1c değişkenliği" göstergesi olarak hesaplanan HbA1c SD ve HbA1c CV değerleri kullanıldı. Aynı yöntemle hemoglobin ve glukoz ölçümleri için de değişkenlikler hesaplandı. CV dağılımı ya da değişimi ifade etmekte SD'ye nazaran daha güçlü olması nedeniyle değişkenlik ölçütü olarak CV göz önüne alındı. Değişkenliğin en fazla glukozda (%31,7) sonra HbA1c'de (%12,4) ve en az hemoglobinde (%10,6) olduğu tespit edildi.

Tablo II. Hastalara ait laboratuvar parametreleri ve hesaplanan değişkenlik değerleri

	Ortalama \pm SD	Medyan (IQR)
Hemoglobin (g/dL)	$10,8 \pm 1,0$	10,9 (0,9)
Glukoz (mg/dL)	187 ± 68	179,4 (85,4)
HbA1c (%)	$7,1 \pm 1,4$	6,83 (1,7)
Hemoglobin SD	$1,13 \pm 0,5$	1,04 (0,33)
Glukoz SD	$62,2 \pm 37,0$	49,1 (58,3)
HbA1c SD	$0,92 \pm 0,56$	0,83 (0,69)
Hemoglobin CV (%)	$10,6 \pm 4,4$	9,8 (3,1)
Glukoz CV (%)	$31,7 \pm 12,5$	30,7 (19,3)
HbA1c CV (%)	$12,4 \pm 6,1$	11,7 (7)

*SD; Standart sapma, IQR; Çeyrekler arası açıklık, CV; Varyasyon katsayısı

Önceki analizlerde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak multivaryant analiz ile sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler iki model halinde geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi yapılarak incelendi (Tablo III). Hemogloblin, glukoz ve HbA1c için hesaplanan SD değerleri model 1 içerisine dahil edilirken CV değerleri model 2 içerisine dahil edildi. Her iki modelin ortak sonucuna göre anlamlı çıkan parametreler yaş, KBH süresi, hemogloblin ve HbA1c ortalama değerleriydi ($p=0,036$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, sırasıyla). Artmış yaş ve HbA1c değerlerinin azalmış sağkalım süresi ile ve artmış hemogloblin değeri ve KBH süresinin ise artmış sağkalım süresi ile ilişkili olduğu saptandı. Uzun KBH süresinin artmış sağkalım ile ilişkili saptanması sağkalım süresinin hemodiyaliz başlangıcından itibaren olan takip süresi olması nedeni ile olabilir. Hastaların HbA1c, glukoz ve hemogloblin ölçümleri için hesaplanan SD ve CV değerleri ile hastaların sağkalım süreleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Yapılan Spearman's rho analizinde de HbA1c SD, HbA1c CV ve ortalama HbA1c değerleri ile sağkalım süresi arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,379$, $p=0,538$, $p=0,224$, sırasıyla) (Tabloda gösterilmemiştir).

Tablo III. Hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin Cox regresyon analiz sonuçları

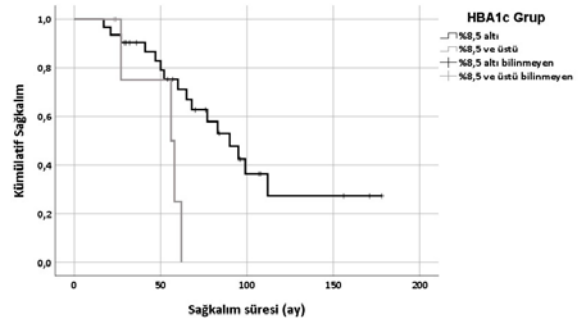
	OR (%95,0 CI)	P değeri
Model 1 ^a ve Model 2 ^b ortak sonucu		
Yaş	1,066 (1,004-1,133)	0,036
KBH süre	0,704 (0,571-0,869)	0,001
Hemogloblin (g/dL)	0,364 (0,198-0,668)	0,001
HbA1c (%)	2,063 (1,343-3,169)	0,001

* SD; Standart sapma, CI; Güven aralığı, OR; Odds oranı, KBH; Kronik böbrek hastalığı.

^aModel 1'de yaş, cinsiyet, diyabet süre, kronik böbrek hastalığı süre, hemogloblin, glukoz, HbA1c, HbA1c SD, hemogloblin SD ve glukoz SD parametreleri kullanılmıştır (X^2 : 23,718, $p < 0,001$).

^bModel 2'de yaş, cinsiyet, diyabet süre, kronik böbrek hastalığı süre, hemogloblin, glukoz, HbA1c, HbA1c CV, hemogloblin CV ve glukoz CV parametreleri kullanılmıştır (X^2 : 23,718, $p < 0,001$).

Hastalar HbA1c değerine göre %8,5 altında olanlar (n:31) ve %8,5 ve üzerinde olanlar (n:7) olarak iki gruba ayrıldı. Mortalite HbA1c değeri %8,5 ve üzerinde olanlarda %57,1 iken HbA1c değeri %8,5 altında olanlarda %51,6 olarak bulundu ve bu gruplara göre hastaların sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi (Şekil 2). Her 2 grup sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log rank, $p=0,021$).



Şekil 2.

Hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Tartışma ve Sonuç

Diyabetik son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sağkalım, diyabetik olmayanlara kıyasla komorbid durumlar ve diyabetik komplikasyonlar nedeniyle daha kısadır⁶. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabetik hasta grubunda HbA1c'deki azalma diyabetik komplikasyonlarda azalmaya neden olur¹⁴. Benzer şekilde diyabetik kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda HbA1c'nin %8,5 üzerinde olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur¹⁵. Biz de çalışmamızda aynı şekilde diyabetik hemodiyaliz hastalarında HbA1c'nin %8,5 ve üzerinde olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu durum artmış hipergliseminin kardiyovasküler riski artırması ile ilişkili olabilir. Nitekim hasta grubumuzda en sık mortalite nedeni %60 ile kardiyovasküler olaylar olarak saptanmıştır. Ayrıca bu grupta daha yoğun uygulanan glisemik tedavi ile ortaya çıkan hipoglisemi sıklığının da mortalite üzerine indirekt etkisi olmuş olabilir.

Glukoz değişkenliği için kullanılan çeşitli tanımlamalar vardır. Çoğunlukla, hastaların kan şekeri düzeyinde öğünler sonucu oluşan yükselme ve düşmeye bağlı gün içi dalgalanmalar ifade edilir. Kılavuzlarda hasta izleminde rutin takipte kullanılması önerilen glisemik değişkenlikte artışın diyabetik hastalarda mortaliteyi artırdığı düşünülmektedir. Glisemik değişkenliğin, kısa ve uzun dönem olmak üzere iki boyutu vardır. Gün içinde ölçülen kan glukoz düzeyleri değişkenlik için kısa süreli değerlendirme sağlarken günden güne, haftadan haftaya veya aydan aya değişimlerin de değerlendirilmesi mümkündür. HbA1c değişkenliği aracılığıyla glisemik değişkenliği uzun dönemde değerlendirmemiz mümkün olmaktadır^{12,13}. Bu amaçla yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ortalama HbA1c değerinden ve hiperglisemiden bağımsız olarak HbA1c ölçümlerindeki değişkenliğin mortalite ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Japonya'da en az iki yıl takip edilmiş ve en az dört HbA1c ölçümü olan 754 tip 2 diyabet hastasının katılımıyla yapılan bir çalışmada HbA1c değişkenliğinin kanser dışı diğer tüm

Hemodiyaliz Hastalarında HbA1c Değişkenliği

nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır¹⁰. İtalya'da yapılan 8290 hastanın takip edildiği çok merkezli bir diğer çalışmada HbA1c değişkenliğinin tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi araştırılmış ve nefropati gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹. Biz de diyabetik hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliğinin sağkalım üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamız hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamıza en az bir yıl süreyle merkezimizde hemodiyaliz yapılarak takip edilmiş ve en az dört HbA1c ölçümü olan hastaları dahil ettik. HbA1c değişkenliği olarak HbA1c SD ve HbA1c CV değerlerini kullandık. Hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliği ile sağkalım süresi arasında ilişki bulamadık. Çalışmamızda ortalama HbA1c değerleri 22 (%57) hastada kılavuzlara göre hedef HbA1c değeri olan %7,0'nin altındaydı ve tüm hastalarda HbA1c ortalaması %7,1'di. Ayrıca ortalama HbA1c CV değeri %12,4 olarak bulunmuştu ve hastaların yaklaşık %37 kadarında HbA1c değişkenliği %10'nun altındaydı.

Çalışmamızda hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olması en önemli kısıtlılıklardır. Kan şekeri değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber oksidatif stres ve kronik inflamasyonu tetiklemesinin mortaliteye sebep olabileceği ileri sürülmüştür¹⁰. Gelecek çalışmalarda HbA1c değişkenliğinin KBH seyrinde izlenen kronik inflamasyona etkisini değerlendirmek için hastaların CRP ölçümleri gibi inflamasyon göstergeleri de çalışmalara dahil edilebilir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hasta grubu için glisemik takip parametrelerinin güvenilirliği açısından şüpheler vardır. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabetik hastalardaki en önemli takip parametresi olan HbA1c'nin, hemodiyaliz yapılan hastalarda kan şekeri ile olan korelasyonu zayıftır¹⁶. KBH seyrinde ortaya çıkan demir metabolizma değişiklikleri, eritrosit yaşam süresi değişiklikleri ve üremik ortam HbA1c ölçümlerini etkilemektedir¹⁷. Ayrıca renal anemi tedavisinde kullanılan eritropoet stimule edici ajanlar, dolaşımda glukozu maruziyet süresi kısa ve genç eritrositlerin sayısını artırır ve bu durum da düşük HbA1c düzeylerine neden olur¹⁸. Bir çalışmada tip 2 diyabetli 15 KBH hastası eritropoet stimule edici ajanlar uygulanarak 16 hafta boyunca takip edilmiştir ve takipte kan şekeri düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen hastaların HbA1c ortalaması %7,3'ten %6,6'ya düşmüştür¹⁹. Bu durum diyabetik diyaliz hastalarında farklı glisemik göstergelerin kullanım ihtiyacını doğurmaktadır. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) çalışması 1758 diyaliz hastasında glisemik takip göstergelerini değerlendirmiştir²⁰. Çalışmada günlük kan şekeri, HbA1c, glikozile albumin ve fruktozamin değerlerinin birbirleriyle korelasyonu değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında uzun diyaliz süresi, anemi ve yüksek

doz eritropoet stimule edici ajan kullanımı düşük HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Yine 3 aylık periyotlarda HbA1c'nin değişkenliğinin serum glukoz düzeyine göre daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca alternatif diyabetik takip parametreleri olan glikozile albumin ve fruktozamin, HbA1c'ye kıyasla gerçek glisemik değerleri yansıtmak açısından daha duyarlı bulunmuştur. Bu veriler ışığında hemodiyaliz hastalarına uygulanan tedavilerin HbA1c ile etkileşimleri sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Verona çalışmasında tip 2 diyabetes mellitus hastalarında açlık kan şekeri değişkenliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir²¹. Benzer şekilde yoğun bakım ünitesindeki hastalarda kısa dönem glisemik değişkenliğinin mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar da vardır^{22,23}. Biz de çalışmamızda hastaların ortalama kan glukoz düzeyi ve glukoz CV ve glukoz SD değerlerinin sağkalım ile ilişkisini değerlendirdik ve her 3 parametrenin de sağkalım ile ilişkili olmadığını saptadık. Verona Diabetes Study çalışmasında hastaların takip edildiği üç yıl içindeki tüm glukoz ölçümleri kullanılmıştır²¹. Biz glukoz değişkenliğini hesaplarken hastaların yapılan tüm ölçümlerini değil sadece HbA1c ile eş zamanlı yapılan kan glukoz ölçümlerini kullandık. Bu nedenle hesapladığımız glukoz değişkenliği sonuçları daha kısıtlı bir glisemik değişkenliği ifade etmektedir. Bu durum da çalışmamızda bulduğumuz HbA1c değişkenliğinin sağkalım ile korelasyon göstermeme durumunu destekler nitelikteydi. Çalışmaya aldığımız hastalarının çoğunluğu (%84,2) insülin kullanmaktaydı. Bu hastalarda gün içi hiperglisemi ve hipoglisemi gelişme ihtimali yüksektir ve gün içi gerçek glukoz değişkenliğini saptamak için gün içinde sıkı kan şekeri takibi yapmak gerekir. Bizim sadece HbA1c ile eş zamanlı baktığımız kan şekeri ölçümleri ile glukoz değişkenliğini değerlendirmemizin kısa süreli glukoz değişkenliğinin değerlendirilmesinden farklı sonuçlar verdiği öngörülebilir.

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. KBH seyrinde ortaya çıkan anemi normokrom normositerdir ve primer olarak azalmış eritropoietin üretimi ile kısalmış eritrosit yaşam süresi nedeniyledir²⁴. KDIGO 2012 kılavuzu, hemodiyaliz yapılan ve anemisi olan hastalarda aylık hemoglobin ölçümü yapılmasını ve hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altına indiğinde eritropoet stimule edici ajan tedavisi başlanılmasını önermektedir²⁵. Anemi; düşük yaşam kalitesi, morbidite ve artmış mortalite ile ilişkilidir²⁶. Hemodiyaliz programındaki 432 hastanın izlenildiği bir çalışmada; ortalama hemoglobin değerindeki 1g/dl azalma ile sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği gelişmesi ve mortalitede diğer faktörlerden bağımsız bir artış gözlemlenmiştir²⁷. Çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama hemoglobin değeri 10,8±1,0 g/dl olarak bulundu. Hastalarımızdan beşinin (%13,1) ortalama hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altında bulundu. Biz de çalışmamızda

literatüre benzer şekilde yüksek ortalama hemoglobin değerlerinin mortalite riskinde azalma ile ilişkili olduğunu tespit ettik ($p=0,001$, OR: 0,364).

Literatürde hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliğinin etkileri ile ilgili yapılmış çalışma olmaması nedeniyle sonuçlarımız ile karşılaştırma yapamadık ve çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olması da bu konuda kesin bir sonuca varmayı da güçleştirmektedir. Ancak HbA1c değişkenliğinin mortalite ile ilişkisiz olarak saptanması son dönem böbrek yetmezliğinde HbA1c'nin glisemik monitorizasyondaki yerinin belirsizliği ile ilişkili olabilir ve bu belirsizlik nedeniyle HbA1c değişkenliği uzun dönem glisemik değişkenliği yansıtamayabilir. Ayrıca kronik böbrek hastalığının kendine ait yüksek mortalitesi ve kompleks mekanizmaları da başlı başına elde ettiğimiz sonuçlar üzerinde bir etken olabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler diyabetik hemodiyaliz hastalarında artmış ortalama HbA1c ve azalmış ortalama hemoglobin değerlerinin mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu fakat HbA1c değişkenliğinin mortalite ile ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 14.05.2015

Karar No: OMÜ KAEK 2015-243

Kaynaklar

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862–71.
- Mauri JM, Cleries M, Vela E, Catalan Renal Registry: Design and validation of a model to predict early mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1690–6.
- Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):16–21.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*: 2019:13.
- Schroijen MA, van de Luijngaarden MW, Noordzij M, et al. Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *Diabetologia*. 2013;56:1949–57.
- The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1996; 45(10): 1289–98.
- International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–34.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013. 2012;3(1):1–163.
- Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:494–9.
- Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Care* 2013;36: 2301–10
- Ma WY, Li HY, Pei D, et al. Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012;26:296–300.
- Kilpatrick ES. The rise and fall of HbA1c as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia* 2012;55:2089–91.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. 1998;317(7160):703.
- Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63, 84–94.
- Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):875–84.
- Robinson TW and Freedman BL. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J Ren Nutr* 2013; 23: 199–202.
- Panzer S, Drorik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudezak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982;59:1348–50.
- Konya J, Ng JM, Cox H, et al. Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment. *Diabet Med* 2013;30:1250–4.
- Williams ME, Mittman N, Ma L, et al. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) study: comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int* 2015;19:562–71.
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96, 1750–4.
- Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surgeon* 2008;74, 679–85.
- Al-Dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM. Glycemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients. *Anaesth Intens Care* 2010;38, 695–702.
- Eschbach J. Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis* 1991;18(4):3-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2012;2(4): 279–335.
- Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 27–33.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1): 53-61.