

Konvansiyonel veya İntensif İnsülin Tedavisi Gören Diyabetli Hemodiyaliz Hastalarında Biyokimyasal Parametreler

Analysis of Biochemical Markers in Diabetic Hemodialysis Patients on Conventional or Intensive Insulin Therapy

Melike Betül ÖĞÜTMEN¹, Hasan KOÇ², Kıvanç GÜNERİ²,
Mine GÜMÜŞTEKİN², Cevahir KOÇ²

¹ Siyami Ersek Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Türkmed Diyaliz Merkezi, Diyaliz Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Melike Betül ÖĞÜTMEN
Siyami Ersek Hastanesi, Nefroloji Bölümü,
İstanbul, Türkiye
Tel : 0 216 542 44 44
E-posta : betulogutmen@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.11.2008 Kabul Tarihi: 25.12.2008

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, intensif ve konvansiyonel insülin tedavi yöntemlerinin, HbA1c düzeyi, serum lipidleri ve diğer biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışma, hemodiyaliz ünitemizde takip edilmekte olan 44 insülin bağımlı diyabetik hemodiyaliz hastasının verileri retrospektif incelenerek gerçekleştirildi. Hastaların 15'i konvansiyonel, 29'u intensif tedavi görüyordu.

BULGULAR: Hastaların %34'ü kadın, ortalama yaş 60±10 yıl, ortalama diyabet süresi 18±8 yıl, ortalama diyaliz süresi 3±2 yıldır. Diyaliz arası kilo alım ortalamaları 2570±768 g, kuru ağırlıkları 64.6±1.3 kg bulundu. İnsülin kullanım şekline göre HbA1c, CRP, hemoglobin, üre, kreatinin, ürik asit, albumin ve elektrolitler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). İntensif insülin kullanan olguların total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, konvansiyonel insülin kullanan olgulardan daha düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). LDL ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

SONUÇ: Konvansiyonel ve intensif insülin tedavileri arasında HbA1c de dahil olmak üzere biyokimyasal değerler yönünden anlamlı farklılık bulunmadı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Diyabet, Diyaliz, İnsülin tedavisi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of this study was to compare intensive and conventional insulin therapies with regards to HbA1c, serum lipids, and other biochemical markers.

METHODS: This was a retrospective study investigating data from 44 insulin-dependent diabetic hemodialysis patients followed in our hemodialysis unit. Fifteen of the patients were on conventional therapy and 29 were on intensive therapy.

RESULTS: Of the patients 34% were women, the mean age was 60±10 years, duration of diabetes 18±8 years and dialysis duration 3±2 years. Weight gain between dialysis sessions was 2570±768 g and dry weight was 64.6±1.3 kg. There was no significant difference between the two treatments in terms of HbA1c, CRP, hemoglobin, urea, creatinine, uric acid, albumin and electrolytes (p>0.05). Although total cholesterol and triglyceride levels were lower in the intensive treatment group than that conventional treatment group the difference was not statistically significant (p>0.05). LDL and HDL levels were not statistically different between the study groups (p>0.05).

CONCLUSIONS: There was no statistically significant difference between conventional and intensive insulin treatments in terms of HbA1c or other biochemical markers.

KEY WORDS: Diabetes, Dialysis, Insulin therapy

GİRİŞ

Çoğu gelişmiş ülkede diyabet son dönem böbrek hastalığı sebepleri arasında birinci sırada gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre 1999'da diyaliz tedavisi başlanan son-dönem böbrek hastaları içinde %43'ü diyabet hastasıdır (1). İnsü-

line bağımlı diyabet hastalarında konvansiyonel (günde bir veya iki insülin enjeksiyonu) tedavi ile karşılaştırıldığında intensif (günde 3 veya 4 enjeksiyon) tedavinin daha iyi glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir. Glisemik kontrol hem tip 1 hem de tip 2 için diyabete bağlı komplikasyonların oluşumunu önlemek ve ilerleyişlerini

yavaşlatmakta faydalıdır (2, 3). Ayrıca, diyabetli hemodiyaliz hastalarında glisemik kontrol eksikliği mortaliteyi ve kardiyovasküler olay riskini artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (4). Bu riski en aza indirmek için hiperlipidemi, hipertansiyon ve benzeri tüm risk faktörleri kontrol altına alınmalıdır.

Bu çalışmanın amacı diyabetli hemodiyaliz hastalarında intensif ve konvansiyonel insülin tedavilerini glisemik kontrol, serum lipid seviyeleri ve diğer biyokimyasal parametreler açısından retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hemodiyaliz ünitesinde takip edilmekte olan 44 diyabetli hemodiyaliz hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alma kriterleri insülin bağımlı diyabet hastası olmak, hemodiyalizle tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olmak ve en az 6 aydır konvansiyonel (günde 2 enjeksiyon) ya da intensif (günde 4 enjeksiyon) insülin tedavisi alıyor olmaları.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, diyabet süresi, hemodiyaliz süresi) ve genel sağlık durumları (kilo, diyaliz arası alınan kilo, komorbid hastalık varlığı, 24 saatlik idrar hacmi) kaydedildi. HbA1c, CRP, hemoglobin, üre, kreatinin, ürik asit, albumin, elektrolitler ve serum lipidleri (HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid) ile ilgili laboratuvar sonuçları derlendi.

İstatistiksel analiz Windows için SPSS v 13.0 programı ile gerçekleştirildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik (ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde) kullanıldı. Konvansiyonel ve intensif insülin tedavisi gören hastalar arası karşılaştırmalarda yerine göre Student t, Mann Whitney U veya Ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada diyaliz ünitesinde takip edilmekte olan 44 diyabetli hemodiyaliz hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların 15'i (%34) konvansiyonel insülin tedavisi görürken, 29'u (%66) intensif insülin tedavisi görmekteydi. Bu tedaviler tüm hastalarda en azından son 6 ay boyunca uygulanmıştı. Genel demografik ve sağlık durumları ile ilgili veriler Tablo I'de özetlenmiştir. Hastaların %34'ü kadın, %66'sı erkekti. Ortalama yaş 59.5 yıl, diyabet süresi 17.7 yıl, diyaliz süresi 2.9 yıldır. Ortalama kuru kiloları 64.6 kg ve diyaliz arası kilo alım ortalaması 2.5 kg idi. Dokuz hastada (%20.5) komorbid durum vardı ve ağırlıklı olarak kalp hastalığı (n=7) görülmekteydi. Diğer komorbid durumlar periferik arter hastalığı, parkinson ve demans idi. Yirmi dört saatlik idrar hacmi 300-1500 mL olan hastaların sayısı 13 (%29.5) idi.

İnsülinle tedavi şekline göre karşılaştırıldığında hastalar arasında cinsiyet, yaş, diyabet ve diyaliz süresi, kuru ağırlık, diyaliz arası kilo alımı, idrar hacmi ve komorbid

Tablo I. Değerlendirmeye alınan tüm hastaların demografik ve sağlık verileri

	Min-Max	Ort ± SS
Yaş [yıl]	37 - 79	59.5 ± 10.2
Diyabet süresi [yıl]	4 - 37	17.7 ± 8.3
Diyaliz süresi [yıl]	0.33 - 8	2.9 ± 2.2
Diyaliz arası kilo alımı [g]	1100 - 4500	2570 ± 768
Kuru ağırlığı [kg]	42 - 102	64.7 ± 13.4
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	15 (34.1)
	Erkek	29 (65.9)
İnsülin tedavi şekli	İntensif	29 (65.9)
	Konvansiyonel	15 (34.1)
Komorbid durum		9 (20.5)
	Kalp hastalığı	6 (13.6)
	Kalp hastalığı + Parkinson	1 (2.3)
	Demans	1 (2.3)
	Periferik arter hastalığı	1 (2.3)
300 – 1500 mL 24 saatlik idrar hacmi		13 (29.5)

durum dağılımlarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo II).

Uzun dönem diyabet kontrolü intensif insülin tedavisinde sıkı glisemik kontrol uygulanmasına karşın her iki tedavi yönteminde de ortalama %7'lik hedefin üzerindeydi. Ortalama HbA1c yüzdesi intensif tedavi grubunda 7.78 ± 1.29 iken, konvansiyonel tedavi grubunda 8.25 ± 1.96 idi; ancak, gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo III). Enflamasyon göstergesi CRP her iki grupta da yüksekti. Hemogloblin değerleri alt sınırlarda seyrediyordu. Ürik asit, üre, kreatinin, albümin, sodyum ve potasyum seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo III). Serum lipidlerine bakıldığında LDL ve HDL açısından gruplar arasında farklılık görülmedi.

Toplam kolesterol ve trigliserid seviyeleri ise intensif insülin tedavisi grubunda daha düşük olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.061$ ve $p = 0.093$; Tablo III).

TARTIŞMA

Avrupa kardiyovasküler hastalık önleme kılavuzuna göre; kardiyovasküler risk faktörü olanlarda ve diyabetlilerde risk faktörlerinin kontrolü için, kan basıncı $<130/80$ mmHg, total kolesterol <175 mg/dL, LDL kolesterol <100 mg/dL, açlık kan şekeri <110 mg/dL ve HbA1c $<7\%$ olarak hedeflenmelidir (5). Biz bu çalışmada hemodiyaliz alan insülin bağımlı diyabet hastalarında serum lipid seviyeleri ve diğer biyokimyasal parametreleri incelemek ve insülinle tedavi şeklinin bu parametreler üzerinde bir

Tablo II. Konvansiyonel ve intensif insülin kullanımına göre demografik ve sağlık verileri

	İntensif	Konvansiyonel	p değeri
Yaş [yıl] ort±SS	60.8 ± 10.7	57.1 ± 9.3	0.258*
Cinsiyet K/E n (%)	9/20 (31/69)	6/9 (40/60)	0.552†
Diyabet süresi [yıl] ort±SS	17.9 ± 8.7	17.2 ± 7.7	0.795*
Diyaliz süresi [yıl] ort±SS (ortanca)	3.1 ± 2.4 (2)	2.6 ± 1.8 (3)	0.709‡
Diyaliz arası kilo alımı [g] ort±SS	2609 ± 768	2493 ± 792	0.650*
Kuru ağırlığı [kg] ort±SS	64.7 ± 12.5	64.5 ± 15.6	0.956*
Komorbidite varlığı n(%)	5 (17.2)	4 (26.7)	0.463†
300-1500 mL 24 saatlik idrar hacmi n (%)	10 (34.5)	3 (20)	0.318†

*Student t testi; † Ki-kare testi; ‡ Mann Whitney U testi.

Tablo III. Laboratuvar değerlerinin dağılımı

	İntensif	Konvansiyonel	p değeri
HbA1c (%)	7.78 ± 1.29	8.25 ± 1.96	0.339
CRP (mg/l)	17.03 ± 20.89	10.98 ± 11.10	0.699*
Hemoglobin (g/dl)	11.43 ± 1.13	11.46 ± 1.21	0.923
Ürik asit (mg/dL)	6.05 ± 1.39	6.09 ± 0.96	0.917
Na (mEq/L)	133.41 ± 3.06	133.93 ± 5.12	0.682
K (mEq/L)	5.01 ± 0.65	5.20 ± 0.92	0.497
Üre (mg/dL)	66.31 ± 15.00	62.07 ± 12.16	0.363
Kreatinin (mg/dL)	6.62 ± 2.22	7.64 ± 1.42	0.124
Albumin (g/dL)	4.05 ± 0.31	4.09 ± 0.48	0.712
Total kolesterol (mg/dL)	185.36 ± 51.60	216.64 ± 46.01	0.061
Trigliserid (mg/dL)	204.16 ± 138.01	287.93 ± 171.45	0.093
LDL (mg/dL)	104.14 ± 36.38	117.38 ± 34.05	0.261
HDL (mg/dL)	39.36 ± 11.31	39.28 ± 12.22	0.984

* Mann Whitney U testi (tüm diğer karşılaştırmalarda Student t testi kullanıldı).

etkisi olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamız hem intensif, hem de konvansiyonel tedavi alanların ortalama HbA1c yüzdesinin hedeflenen <%7'lik değerin üzerinde olduğunu gösterdi. İki grup arasında HbA1c seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Benzer şekilde hastaların serum lipid seviyeleri, enflamasyon göstergesi CRP, elektrolitler, üre, ürik asit, kreatinin ve albumin değerleri de iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediler.

İnsülin bağımlı diyabet hastalarında intensif ve konvansiyonel tedavileri karşılaştıran son zamanların en kapsamlı çalışması DCCT'dir (*The Diabetes Control and Complications Trial*) (2). DCCT çalışması konvansiyonel tedavi görenlerde HbA1c yüzdesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu (intensif, 7.4±1.1; konvansiyonel, 9.1±1.5) ve buna bağlı olarak mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı ölçüde risk artışı olduğunu gösterdi. Görülen bu fark nedeniyle hastaların tümüne intensif tedavi önerildi ve kabul eden hastalarla EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) çalışması ile gözlemlere 10 sene daha devam edildi. EDIC çalışması sonradan tedavi şekilleri eşitlenmiş olsa da ilk 10 sene boyunca konvansiyonel tedavi alan hastalarda kardiyovasküler riskin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu gösterdi. İntensif tedavi alan hastalarda herhangi bir kardiyovasküler olay geçirme olasılığı %42 azalmış, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs, felç ve kardiyovasküler ölüm riski ise %57 azalmıştı (6). Ayrıca karotid intima media kalınlığı (7) ve koroner arter kalsifikasyonu (8) intensif insülin tedavisi gören hastalarda daha az görülmüştü. Bu çalışmalarda görülen intensif tedavi faydalarının büyük bir kısmı düşük HbA1c seviyesi ile açıklanabilmekteydi.

Finlandiya'da ülke genelinde yapılan bir çalışmaya göre insülin-bağımlı hastalarda diyabetik nefropati varlığı kardiyovasküler olay ve felç riskini 10 kat artırmaktadır (9). Bu bulgu, nefropatisi olan diyabet hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin daha da sıkı kontrol altında tutulması gerektiğine işaret etmektedir. Diyabetli hemodiyaliz hastalarında glisemik kontrolün sağ kalım ve kardiyovasküler olay riskine etkisini araştıran çalışma sayısı azdır. Bu hastalarda iyi glisemik kontrol azalmış morbidite ve daha uzun süreli sağ kalım ile ilintili bulunmuştur (10-14). Ancak hemodiyaliz hastalarında hipoglisemi görülme olasılığının arttığını da göz önünde bulundurmak gerekir (15).

Bizim çalışmamızda ise intensif tedavi grubunda HbA1c seviyesinde anlamlı bir düşme görülmedi. Çalışmanın retrospektif doğası gereği hastaların tedavilerine uyumu konusunda bir veriye sahip değiliz. Ayrıca diyet, egzersiz ve benzeri tedaviyi tamamlayıcı unsurlar da intensif ve konvansiyon tedaviler arasında görülmesi

beklenen glisemik kontrol farkını kapatmış olabilir. Çalışmamızda incelenen hastalar en az altı aydır belirlenen tedaviyi uygulamaktaydılar. Bu süre gerekli glisemik kontrolün sağlanması için yeterli olmayabilir. Çalışmadaki hasta sayısı hemodiyaliz ünitemizde takip edilmekte olan ve yeterli verisi bulunan diyabetli hemodiyaliz hastalarıyla sınırlandırılmıştır. Bu sayı iki grup arasında görülebilecek anlamlı bir farklılık belirlemede yetersiz kalmış olabilir. Diğer yandan düzgün uygulandığı halde intensif tedavi diyabetik hemodiyaliz hastalarında glisemik kontrol açısından anlamlı bir farklılık göstermiyorsa konvansiyonel tedavi tercih edilebilir. Böylece hasta artmış hipoglisemi riskine maruz bırakılmayabilir.

Sonuç olarak intensif tedavinin HbA1c seviyesini aşağıda tutmak suretiyle mikrovasküler ve makrovasküler olay gelişimini geciktirmekte rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda HbA1c ve diğer biyokimyasal parametreler açısından iki tedavi şekli arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmanın daha uzun zamandır tedavi alan, tedavi uyumu belli ve daha çok sayıda hasta ile tekrarlanması daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

KAYNAKLAR

1. United States Renal Data System, USRDS 2001 Annual Data Report. 2001. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853
4. Iglesias P, Diez JJ: Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2:E1-40
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643-2653
7. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348(23):2294-2303
8. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al: The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55(12):3556-3565

9. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al: Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41(7):784-790
10. Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al: Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24(5):909-913
11. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, et al: Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1496-1500.
12. Suzuki Y, Arakawa M: The treatment of the uraemic diabetic. Are we doing enough? A view from Japan. Fumitake Gejyo and Collaborate Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 7:47-55
13. Tzamaloukas AH, Murata GH, Zager PG, et al: The relationship between glycemic control and morbidity and mortality for diabetics on dialysis. *ASAIO J* 1993; 39(4):880-885
14. Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al: Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(10):2105-2110
15. Loipl J, Schmekal B, Biesenbach G: Long-term impact of chronic hemodialysis on glycemic control and serum lipids in insulin-treated type 2-diabetic patients. *Ren Fail* 2005; 27(3):305-308