

# Glisemik Dalgalanma ve Hemodiyaliz

## Glycemic Variability and Hemodialysis: Review

Taner BAŞTÜRK,<sup>a</sup>  
Yener KOÇ,<sup>a</sup>  
Nuri Barış HASBAL,<sup>a</sup>  
Mahmoud ISLEEM,<sup>a</sup>  
Abdülkadir ÜNSAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji Kliniği,  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

*Bu çalışma, 32. Ulusal Nefroloji,  
Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon  
Kongresi (21-25 Ekim 2015, Antalya)'nde  
sözel olarak sunulmuştur.*

Geliş Tarihi/Received: 29.02.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.05.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nuri Barış HASBAL  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Nefroloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nbhasbal@gmail.com

**ÖZET** Kronik hiperglisemi ve akut glisemik dalgalanmalar, glisemik bozukluk patogeneğinde diyabet prognozunu etkileyen iki önemli unsurdur. Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar çoğunlukla kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişmekte ve HbA1c düzeyi kronik hiperglisemi hakkında bilgi vermektedir. Akut glisemik dalgalanmalar, kan glukoz düzeyinin -açlık ve tokluk-normal kabul edilen değerlerin altında ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanarak "Sürekli Glikoz Takip Sistemi (SGTS)" ile değerlendirilmektedir. Her iki hiperglisemik durum da oksidatif stresin aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu nedeni ile diyabetik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi boyunca hem plazma glukoz konsantrasyonu ve hem de plazma insülin düzeyindeki azalma glisemik dalgalanmaya neden olmaktadır. SGTS kısa dönem glukoz dalgalanmalarını değerlendirme ve hipoglisemiyi saptamada öneme sahiptir. Diyabetik hastalarda sadece HbA1c değerinin değil, glisemik dalgalanmaların azaltılması da tedavi hedeflerinden biri olarak kabul edilebilir. Glisemik dalga boyunun azaltılması ve hipogliseminin önlenmesi morbidite ve mortalitenin azaltılmasında faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; böbrek diyalizi

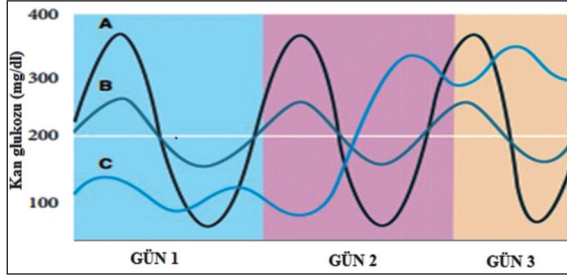
**ABSTRACT** Chronic hyperglycemia and glycemic variability are basic principals of hyperglycemia in diabetes mellitus. Chronic hyperglycemia is predominantly accused of complications in diabetes and HbA1c is a strong marker of chronic hyperglycemia. Glycemic variability means fluctuations in blood glucose level and is monitored by "Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)". Both two hyperglycemic states generate diabetic complications on account of producing oxidative stress and excessive protein glycation end products. While hemodialysis session, decreasing plasma glucose and insulin concentrations occur glycemic fluctuations. Therefore not only HbA1c lowering but also reduction in glycemic variability rates should be another target of treatment strategies. CGMS has superior advantage to obtain assessing short term glucose fluctuations and hypoglycemia. Decreasing of glycemic variability amplitude and avoiding hypoglycemia are foreseen as cardinal factors for morbidity and mortality.

**Key Words:** Diabetes mellitus; renal dialysis

**Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(3):129-32**

**B**irçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de hemodiyaliz (HD) tedavisi en sık uygulanan renal replasman tedavisi (RRT) yöntemi olup, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) etiolojisinde diyabet ilk sırada yer almaktadır (%36,45).<sup>1,2</sup>

Diyabet, hem devamlı kronik hiperglisemi hem de ani glukoz dalgalanmalarını içeren glisemik bozukluklar ile seyretmektedir. Bugün diyabetin neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların çoğunlukla kronik hiperglisemiye bağlı olarak geliştiği tartışmasız olarak kabul edilmekte olup, HbA1c düzeyi kronik hiperglisemik bozukluk hak-



**ŞEKİL 1:** Aynı HbA1c düzeyine sahip olan varsayımsal üç hastada farklı glisemik dalgalanma. B hastası, farklı günlerde ve gün içinde görece küçük glukoz değişkenliklerine sahip; bu nedenle günlük ortalama kan şekerini düşürmekte zorluk yaşanmayabilir. Ancak A hastası gün içerisinde, C hastası ise günler arasında ciddi glukoz değişkenliğine sahiptir (Suh ve ark. 2015'ten Türkçe'ye çevrilerek alınmıştır).<sup>9</sup>

kında bilgi vermektedir. Kan glukoz düzeyinin -açlık ve tokluk- normal kabul edilen değerlerin altında ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanan akut glisemik dalgalanmalar, diyabetin neden olduğu komplikasyonlar için ilave bir risk faktörüdür. Akut glisemik dalgalanmalar “Sürekli Glikoz Takip Sistemi (SGTS)” ile değerlendirilmektedir.<sup>3-5</sup>

Her iki hiperglisemik durum da oksidatif stresin aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ile diyabetin yol açtığı komplikasyonların oluşumuna neden olmaktadır.<sup>6</sup> Yapılan çalışmalarda, akut hiperglisemik dalgalanmanın kronik hiperglisemiye göre, oksidatif stres aktivasyonunun ve endotel üzerine olan etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle anti-diyabetik tedavide komplikasyon riskini azaltmak için HbA1c'nin ötesinde tüm faktörler kontrol edilmelidir. Çünkü, aynı HbA1c değerlerine sahip farklı hastaların glisemik dalgalanma profilleri ve komplikasyon gelişimleri değişken olabilmektedir (Şekil 1).<sup>7,8</sup>

## GLİSEMİK DALGALANMA

Glisemik dalgalanmalar, aynı bireyde, gün içinde (hipoglisemik periyotlarla birlikte postprandiyal hiperglisemi), farklı günlerde ya da örneğin; haftalık veya uzun süreli takiplerde (HbA1c'deki değişimler ile tanımlanabilir) ortaya çıkabilmektedir.<sup>10,11</sup> Gün içindeki glisemik dalgalanmalar, standart sapma (SD) ve glisemik dalgalanmanın ortalama genliği (MAGE) ile günler arasındaki glisemik dalgalanmalar, günlük değişkenler (MODD) ile değerlendirilir.

Uzun dönem glisemik dalgalanma, HbA1c-SD ile hesaplanır.<sup>12,13</sup>

Glisemik dalgalanmalar, HD tedavisi boyunca plazma glukoz konsantrasyonu (glukoz kaybı ve plazma glukozunun eritrositler içerisine kayması) ve plazma insülin düzeyindeki azalma (küçük molekül büyüklüğü moleküler ağırlık 6,2 kDa-nedeni ile), insülinin difüzyon ve/veya konveksiyon mekanizmaları ile uzaklaştırılması, ayrıca HD sırasında plazma insülinin membran tarafından adsorpsiyonu nedeni ile oluşabilmektedir.<sup>14-17</sup>

Gai ve ark.nın yaptığı 12 HD hastasının 48 saatlik SGTS ile takip edildiği çalışmada; ortalama glukoz düzeyinin HD gününde, HD yapılmadığı güne göre daha yüksek olduğu ve 48 saatlik takip sonunda hiperglisemik sürenin HD gününde daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca SD ve MAGE düzeyleri HD gününde daha yüksek bulunmuştur.<sup>18</sup> HD yapılmadığı gün oluşan düşük glisemik ortalamının, büyük olasılıkla diyaliz sonrası (insülin direncine neden olan metabolik asidozun ve üremik ortamın düzelmesine bağlı) artmış insülin duyarlılığı nedeni ile günlük insülin gereksiniminde azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, diyabetik HD hastalarında insülin gereksiniminin günden güne değişkenlik gösterebildiği ve diyalizden sonraki gün %15 oranında azaldığı bildirilmiştir.<sup>18,19</sup> Hipoglisemi riski, HD seansı sonrası 24 saatte en yüksek seviyede olduğundan hastaların glisemik takip sayısını artırmaları ve gerekirse kullanılan insülin doz miktarlarını düşürmeleri gerekmektedir.

## GLİSEMİK DALGALANMA VE DİYABETİK KOMPLİKASYON İLİŞKİSİ

Mirani ve ark.nın, 36'sı diyabetik, 10'u nondiyabetik toplam 46 HD hastasının 72 saat süreyle glisemik takibini yaptıkları çalışmada, diyabetik diyaliz hastalarının daha kötü kan şekeri kontrolüne sahip oldukları, nondiyabetik hastalara göre glisemik dalgalanmaların özellikle de HD gününde daha fazla görüldüğü saptanarak, HD'nin diyabetik hastaların kan şekeri kontrolünün bozulmasına ve glisemik dalgalanmalarda büyük artışa neden olduğu ileri

sürülmüştür.<sup>20</sup> Ayrıca Tip 2 diyabetik HD hastalarında, kötü glisemik kontrol ile kardiyovasküler ölümler arasında ilişki saptanmıştır.<sup>21</sup> 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada, yüksek riskli hastalarda glisemik dalgalanmanın koroner arter hastalığını hızlandırdığı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olabileceği vurgusu yapılmıştır.<sup>22</sup>

RRT alan hastalarda hem çok yüksek hem de düşük glukoz seviyeleri mortalite de dâhil olmak üzere kötü sonlanım ile ilişkilidir. SDBY, bozulmuş renal glikoneojenez, malnütrisyon, insülin ve hipoglisemik diğer ajanların artmış yarılama ömrü nedeni ile hipoglisemi için risk faktörüdür.<sup>23</sup> Diyaliz hastalarının üçte birinde HbA1c düzeyinin %6'nın altında olması nedeni ile hipoglisemi riski yüksek iken, aynı zamanda çok yüksek HbA1c seviyeleri de hipoglisemi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Akut hipoglisemi adrenerjik aktiviteyi artırarak koroner iskemi, ciddi aritmiler ve ani ölüme neden olabilir.<sup>24</sup> Bu durum diyabetik hastaların daha uzun hastane yatışı ve mortalite riskinde artış ile de ilişkilidir. Dolayısıyla yüksek HbA1c seviyesine sahip hastalardaki yüksek mortalitenin bir kısmından hipoglisemi sorumludur. Diyabetik diyaliz hastalarında, yüksek HbA1c ve uzun dönem glisemik dalgalanmalar hipoglisemi ile ilişkili hastaneye yatış riskinde artışa neden olmaktadır.<sup>25</sup> Williams ve ark.nın yaptıkları çalışmada HD tedavisine yeni başlayan diyabetik hastalar üç yıl boyunca takip edilmiş ve hipoglisemi nedeni ile hastaneye yatan hastaların oranı %4,1 olarak bulunurken, HbA1c düzeyi arttıkça hipoglisemiye bağlı hastaneye yatış riskinde artış saptanmıştır. Üç yıllık HbA1c takipleri sonucunda HbA1c düzeyi arttıkça SD'nin arttığı ve SD'deki artışın da hipoglisemiye bağlı hastaneye yatış riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> "Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)" klinik rehberleri, uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla HbA1c ölçümünü, özellikle SDBY olan hastalarda da bu ölçüme ilave olarak evde kan şekeri takibinin eklenmesini önermektedir.<sup>27</sup> Normal popülasyonda sadece plazma glukoz düzeyi, HbA1c sonuçlarıyla ilişkili değişken iken, diyaliz hastalarında HbA1c birçok faktörden etkilenmektedir.

Örneğin; metabolik asidoz, glikozilasyonu artırarak yalancı bir yüksekliğe neden olmakta; anemi, kısalmış eritrosit ömrü, kan tranfüzyonu ve malnütrisyon düşük HbA1c düzeyine neden olmaktadır. Ayrıca, anemi tedavisinde kullanılan demir ve eritropoietin yeni eritrosit oluşumuna neden olduğundan hemoglobin ile glukozun etkileşim süresinin kısa olması nedeni ile-HbA1c düzeyi %0,5-0,7 daha düşük saptanmaktadır.<sup>28</sup>

Birçok çalışmada HbA1c düzeyinin kötü glisemik kontrolün direkt olarak makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu, dolayısıyla azalmış sağkalıma neden olacağı gösterilmiş olsa da bazı çalışmalarda ortalama glukoz ve HbA1c seviyesinin yükselmesinin HD hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olmadığı da saptanmıştır.<sup>29</sup> Ayrıca HD hastalarında, HbA1c değeri glukoz metabolizmasında kısa dönemli değişimleri yansıtmamaktadır. Amerikan Diyabet Birliği [American Diabetes Association (ADA)]'nin 2015 kılavuzunda, glisemik dalgalanmaların önemi vurgulanmış ve HbA1c'nin glisemik dalgalanmalar ve hipoglisemiyi yansıtmadığı bildirilmiştir.<sup>30</sup> Dolayısıyla, HD hastalarında glisemik kontrol için yeni belirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır.

## ■ SÜREKLİ GLUKOZ TAKİP SİSTEMİ

SGTS, holter cihazına benzer bir alettir ve kan glukoz düzeyini otomatik olarak ölçüp kaydetmektedir (10 saniyede bir ölçüm, beş dk ortalama değer, ölçüm aralığı 40-400 mg/dL, sensör ömrü 3-7 gündür). Bu yöntemde interstisyel sıvıdan glukoz ölçümü yapılmaktadır. Bilindiği üzere interstisyel sıvı ile kan glukoz düzeyi arasında lineer korelasyon vardır. Fakat kan glukozunun, interstisyel sıvıdaki yansımaları 10-15 dk sonra olmaktadır. Bu yöntem, kısa dönem glukoz dalgalanmalarını değerlendirme ve hipoglisemiyi saptamada üstün avantaja sahiptir.<sup>31</sup> SGTS, diyabetik HD hastalarında hipoglisemiyi azaltmak ve önlemek, hiperglisemik atakları engellemek, glisemik dalgalanmaları asgariye indirmek ve insülin dozlarını ayarlayabilmek için uygun bir yöntemdir. SGTS kullanımının artması, diyabetik HD hastalarında görülen yüksek mortalitenin azaltılmasında etkili olması beklenmektedir.<sup>20</sup>

## SONUÇ

Glisemik dalgalanma, diyabetik HD hastalarında glisemik bozukluğun açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri sonrası üçüncü bileşenidir. Glisemik dalgalanmalar, hem hipoglisemi hem de kronik komplikasyon için risk faktörüdür. HD, diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolünde kötüleşmeye ve glisemik dalgalanmada büyük artışa neden olmaktadır. Diyabetik hastalarda sadece HbA1c değil, gli-

semik dalgalanmaların azaltılması da tedavi hedeflerinden biri olarak kabul edilebilir. Hipogliseminin önlenmesi ve glisemik dalga boyunun azaltılması, bu hasta grubunda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında faydalı olabilir. SGTS, kısa dönem glukoz dalgalanmalarının değerlendirilmesi ve hipogliseminin saptanmasında özel bir öneme sahiptir. Ancak, konu hakkında uygun hasta gruplarında yapılan iyi tanımlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. U.S. Renal Data System: USRDS Annual Data Report. Bethesda MD. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institutes of Health 2013;42-3.
2. Ministry of Health and Turkish Society of Nephrology Joint Report. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, editörler. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2014. p.5-8.
3. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):150-4.
4. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295(14):1707-8.
5. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005;19(3):178-81.
6. Ceriello A, Ihnat MA. 'Glycemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med* 2010;27(8):862-7.
7. Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295(14):1681-7.
8. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(3):234-8.
9. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J* 2015;39(4):273-82.
10. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(7):1486-90.
11. Jia W. Glycated hemoglobin variability: A potential new risk marker for diabetes complications? *J Diabetes Investig* 2014;5(6):635-6.
12. Siegelar S, Holleman F, Hoekstra J, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010;31(2):171-82.
13. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia* 2011;44(10):1215-20.
14. Takahashi A, Kubota T, Shibahara N, Terasaki J, Kagitani M, Ueda H, et al. The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004;62(5):362-8.
15. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(5):302-13.
16. Abe M, Okada K, Matsumoto K. Plasma insulin and C-peptide concentrations in diabetic patients undergoing hemodialysis: Comparison with five types of high-flux dialyzer membranes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82(1):e17-9.
17. Abe M, Okada K, Ikeda K, Matsumoto S, Soma M, Matsumoto K. Characterization of insulin adsorption behavior of dialyzer membranes used in hemodialysis. *Artif Organs* 2011;35(4):398-403.
18. Gai M, Merlo I, Dellepiane S, Cantaluppi V, Leonardi G, Fop F, et al. Glycemic pattern in diabetic patients on hemodialysis: continuous glucose monitoring (CGM) analysis. *Blood Purif* 2014;38(1):68-73.
19. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, Franc S, Dardari D, Bauwens M, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2866-71.
20. Mirani M, Berra C, Finazzi S, Calvetta A, Radaelli MG, Favaretto F, et al. Inter-day glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(10):749-53.
21. Drechsler C, Krane V, Ritz E, März W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009;120(24):2421-8.
22. Jung HS. Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(2):167-74.
23. Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dasanyake T, Frankel AH, Tam FW, Dornhorst A, et al. Assessing glycemic control in maintenance hemodialysis with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1137-42.
24. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, Shah A, Nissenson AR, Williams M, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6 year cohort study. *Diabetes* 2012;61(3):708-15.
25. Murata GH, Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, Duckworth WC. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Arch Intern Med* 2004;164(13):1445-50.
26. Williams ME, Garg R, Wang W, Lacson R, Maddux F, Lacson E Jr. High Hemoglobin A1c levels and glycemic variability increase risk of severe hypoglycemia in diabetic hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2014;18(2):423-32.
27. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850-86.
28. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 2014;27(2):135-45.
29. Feldt-Rasmussen B. Is there a need to optimize glycemic control in hemodialyzed diabetic patients? *Kidney Int* 2006;70(8):1392-4.
30. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(1):41-8.
31. Reynolds LR, Karounos DG. Emerging technology in diabetes mellitus: glucose monitoring and new insulins. *South Med J* 2002;95(8):914-8.