

TC.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI NEFROLOJİ BİLİM DALI

**DÜŞÜK KARDİYAK RİSKLİ NONDİYABETİK HEMODİYALİZ
HASTALARINDA HBA1C DÜZEYİ VE KORONER ARTER
KALSİFİKASYONU İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru Sevinç

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ercan Ok

İzmir 2010

ÖNSÖZ

Nefroloji bilim dalında uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ercan Ok, Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Ali Başçı, Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek, Sayın Prof. Dr. Hüseyin Töz, Sayın Prof. Dr. Mehmet Özkahya ve Sayın Doç. Dr. Gülay Aşçı'ya, İhtisasım boyunca yardım, arkadaşlık ve dostuklarını yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Meltem Seziş, Uzm. Dr. Hamad Dheir, Uzm. Dr. Fatih Kırçelli, Uzm. Dr. Mumtaz Yılmaz, Uzm. Dr. Ender Hür, Uzm. Dr. Özkan Güngör, Uzm. Dr. Erhan Tatar, Uzm. Dr. M. Nuri Turan ve Uzm. Dr. Mustafa Yaprak'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ebru Sevinç

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz	ii
Kısaltmalar	iv
1. Giriş	1
2. Gereç ve yöntem	8
3. Sonuçlar	10
4. Tartışma	16
5. Özet	21
6. Kaynaklar	23

KISALTMALAR

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
KVS	: Kardiyovasküler Hastalık
HD	: Hemodiyaliz
ADA	: American Diabetes Association
EBCT	: Electron beam computed tomography
MSCT	: Multi-slice Computed Tomography
KAK	: Koroner Arter Kalsifikasyonu
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
hsCRP	: High-Sensitive C Reaktif Protein
LDL	: Low-density lipoprotein
HDL	: High-density lipoprotein
IL-1/6	: İnterlökin 1/6
TNF α	:Tümör Nekroz Faktör alfa
PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor

GİRİŞ

Türk Nefroloji Derneği 2008 verilerine göre ülkemizde 60 bin kadar renal replasman tedavisi almakta olan hasta bulunmaktadır. Bu hastaların da %77 gibi bir oranla en önemli kısmını da hemodiyaliz hastaları oluşturmaktadır (1). Böbrek fonksiyonları azaldıkça kardiyovasküler hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artar (2,3). Kardiyovasküler hastalıklar hemodiyaliz hastalarının en önde gelen ölüm sebebidir (4). Kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliği arasındaki bu yakın ilişki geleneksel risk faktörleriyle yeterince açıklanamamaktadır (5). Genel popülasyon için bilinen, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, sigara gibi faktörlere ek olarak kalp kapak ve damarlarında ortaya çıkan kalsifikasyon bu hasta grubunda ölüm için bağımsız bir belirleyici olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Kardiyovasküler kalsifikasyon; kan damarlarında, myokarda ve kalp kapaklarında patolojik kalsiyum-fosfat depolanmasıdır. Daha öncelerden yaşlanma ile beraber olan doğal bir seyir olarak düşünülmeyle birlikte, son çalışmalar vasküler kalsifikasyonun; aktif, organize ve düzenlenebilir bir süreç olduğunu göstermiştir.

Koroner arter kalsifikasyonu genel popülasyonda ileri yaş, erkek cinsiyet ve diyabet gibi faktörler ile ilişkili gözükmetedir (7). Ancak diyaliz ve böbrek yetmezliği hastalarında aynı yaş grubuna göre çok daha ağır ve yaygındır (8). Yaş ve aterosklerozla ilişkili kalsifikasyon daha çok intima tabakasında görülmekteyken, özellikle üremik hastalarda medial vasküler kalsifikasyon daha belirgin olarak saptanmaktadır. Vasküler kalsifikasyonun mineral kompozisyonu, kemiktekine benzer şekilde esas olarak kalsiyum-fosfattan oluşur. Aktif bir süreç olan medial vasküler kalsifikasyonda, vasküler düz kas hücreleri osteoblast benzeri hücrelere dönüşmekte ve osteopontin, osteokalsin, alkalen fosfataz, matriks gla protein gibi bazı kemik proteinlerini salgılamaktadırlar (9).

Diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun daha şiddetli olması nedeniyle ileri yaş ve diyabete ek olarak diyaliz hasta grubuna özel birtakım faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diyaliz süresi, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ve D vitamini kullanımı, dislipidemi, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ve inflamasyon, hiperparatiroidi, gibi bazı etkenlerin vasküler kalsifikasyon gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabileceğini gösteren yayınların yanı sıra, bazıları için ilişki bulunmadığını ya da tersi bir etki saptandığını gösterenler de vardır. Üzerinde sıklıkla fikir birliği olanlar ise, yaş, diyabet ve diyaliz süresidir (10-13).

Vasküler kalsifikasyon, hastaların büyük çoğunluğunda zaman içinde hızla progresyon göstererek ilerler. İlginç olarak ise, daha az bir kısmında, başlangıçtan itibaren kalsifikasyon saptanmaz ve anlamlı ilerleme de gözlenmez (14). Bu farklılıkların nedeni henüz tam olarak anlaşılmasa da, dolaşımdaki bir takım kalsifikasyon engelleyici faktörler üzerinde durulmaktadır. Bunlardan en sık sözü edilen üçü; serum veya dokularda saptanan fetuin-A, matrix gla protein ve osteoprotegerin adı verilen proteinlerdir. Temel etki mekanizmalarının, dolaşımdan kalsiyum-fosfor komplekslerinin temizlenmesi, yumuşak dokularda kalsifikasyon gelişiminin önlenmesi olduğunu gösteren bazı deneysel çalışmalar bulunmaktadır (15-17). Üremik ortamda vasküler kalsifikasyon gelişimi için iki önemli etken bu inhibitörlerin yetersizliği ve yüksek fosfat konsantrasyonunda kalsifikasyonun indüklenmesidir. İn vitro üremik ortamda vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik transformasyon gösterdiği ve osteoblastik markırlar salgılamaya başladıkları gösterilmiştir (9). Genetik olarak fetuin-A eksikliği yaratılan deney hayvanlarında da ağır, yaygın iskelet dışı kalsifikasyonlar görülmektedir (17).

İn vitro modelde, vasküler düz kas hücre kültüründe, glikozun kalsifikasyonu arttırdığı gösterilmiştir (18). İnsülinin, hücreler kalsifikasyonu üzerine olan etkileriyle ilgili farklı sonuçlar mevcutsa da, insülin direnci sonucunda etkinliği arttırmak üzere

kompansatuar olarak artan bu hormonun dokularda farklı etkilere yol açabileceğini düşündüren, vasküler düz kas hücresine fosfat girişini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19,20). Bu çalışmalar deneysel olarak, hiperglisemi ya da hiperinsülineminin vasküler kalsifikasyon üzerine etkili olabileceğinin düşündürmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle diyabet, böbrek yetmezliği gibi ek kronik hastalığı olan bireylerde daha silik başlangıçlı fakat ağır seyirli olabilmektedir. Bu nedenle semptomatik aşikar hastalık haline gelmeden tanınması önemlidir. Son zamanlarda aterosklerozun değerlendirilmesine yönelik bazı noninvaziv metotlar ortaya çıkmıştır. Bazı farklılıkların gösterilmesine rağmen; bu yöntemler aterosklerozun anlaşılmasında, invaziv- noninvaziv yöntemlerin karşılaştırılması imkanı vermektedir (21). Electron beam computed tomography (EBCT) ve multislice computed tomography (MSCT) bu amaçla en sık kullanılanlardır. MSCT nin koroner arterlerdeki kalsifikasyonu EBCT kadar iyi ölçebildiği gösterilmiştir (22, 23). Her iki teknik de kalsifikasyonu hesaplamak için Agatston metodunu kullanır (24). Bu metodda plak alanı ve dansite kullanılır. MSCT ile daha geniş bir alanı tarama imkanı vardır. MSCT' nin avantajı, EBCT ye göre daha ucuz olması ve çözünürlüğü ve ses oranına karşı sinyallerin düzeltilmiş olmasıdır. Bu tetkiklerin sınırlayıcı yanları ise medial ve intimal kalsifikasyon ayırımını yapamaması ve atrial fibrilasyonlu hastalardaki teknik güçlüktür. EBCT ile karşılaştırıldığında MSCT' nin olumsuz yönü 3-4 kat artmış radyasyona maruziyettir. Diğer bir dezavantaj kardiyak ritimde artmış hareketssel artefakt oluşumuyla sonuçlanan azalmış geçici çözünürlüktür (25).

MSCT ile kalp 20-30 saniye süresince taranır ve 3 mm kesitler halinde incelenir. Daha sonra bir bilgisayar programı ile kalsifiye alanların total volümü Agatston metodu ile hesaplaması yapılır ve kalsifikasyon skoru belirlenir.

Genel popülasyonda, EBCT ile kalsifikasyon skoru >100 olanların koroner olay rölatif riski, skoru <100 olanlardan 10 kat daha yüksektir (26).

Diyabet, kardiyovasküler hastalık ve ölüm için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Diyaliz hasta grubunda da diyabetik hastaların ölüm riski diğerlerine göre daha yüksektir (27). Genel popülasyonda aşikar diyabet bulunmasa da, bozulmuş açlık veya tokluk glikozu, insülin direnci gibi glikoz metabolizması değişiklikleri kardiyovasküler sonlanımlar ve ölüm için normal glikoz metabolizması olan bireylere göre risk faktörüdür. Bu risk kan glikoz düzeylerindeki bozukluğun derecesi ile de artmaktadır (28).

İnsülin direnci, belli bir etkiyi yaratmak için gereken miktardan daha fazla insülin salgılanması gerekliliği durumudur ve hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı ya da diyabet gibi atheroskleroz risk faktörleri ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi, belirgin hiperglisemisi olmayan kişilerdeki toplum taramalarında insülin direncini göstermede iyi bir markırdır. Hiperglisemik-öglisemik klemp ve intravenöz glikoz tolerans testleri de oldukça duyarlıdır, ancak daha zahmetli ve pahalıdır. İnsülin direncini tanımlamak için hiperinsülinemi dışında, HOMA-IR (Homeostasis model assement of insülin resistance) ölçümü de yaygın olarak kullanılmaktadır. HOMA, açlık glikozu ve insülin düzeylerinin çarpımı ve bir sabite bölümü ile karakterize olan, böylelikle her iki parametrenin de gücünü arttıran bir formülasyondur (29). Bu parametreleri kullanan genel popülasyon çalışmalarında diyabetik olmayan kişilerde insülin direnci, koroner kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkili bulunmuştur (28,30-35).

İnsülin direnci semptomatik ile olduğu kadar asemptomatik kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Normal popülasyonda HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ile koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu, hatta HOMA' nın kalsifikasyon için bağımsız belirleyici rolü olduğu saptanmıştır (34, 36).

HbA1c, hemoglobininin glikozillenmiş derivativesidir, 8-10 hafta geriye yönelik ortalama kan glikoz konsantrasyonunun tekrarlanabilir ve güvenilir iyi bir göstergesidir (37,38). Glikoz metabolizması normal insanlarda erişkin

hemoglobinlerin %4-6'sı glikoziledir, ancak uzun süreli hiperglisemik durumlarda glikozillenmiş hemoglobin oranı artar.

Açlık kan şekeri ölçümüne kıyasla, daha yüksek tekrarlanabilirliği olması, tokluk durumunu ve ortalama kan şekerinin de değerlendirilebiliyor olması ve uzun süreli bilgi vermesi gibi avantajları bulunmaktadır (39,40). American Diabetes Association (ADA) 'a göre düzenli takipte ölçümü önerilmektedir ve en son versiyonda HbA1c değerinin \geq %6,5 üzerinde bulunması diyabet tanısı olarak kabul edilmektedir (41,42).

HbA1c, diyabetik hastalarda tedavi yönetiminde oldukça yararlıdır ve yüksek düzeyleri artmış ölüm riski ile beraberdir (43). Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında yoğun kan şekeri kontrolü ve HbA1c düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ile belirgin olarak ilişkili, hatta progresyonda belirleyici olduğu gösterilmiştir (44,45).

Son yıllarda HbA1c düzeylerinin sadece diyabetik değil, diyabetik olmayan kişilerde de morbidite ve mortaliteyi belirlemede etkili olduğunu düşündüren yayınlar artmaktadır. Corpus ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabeti olmayan hasta grubunda, HbA1c yüksek olanlarda düşük olanlara göre daha fazla kardiyovasküler olay, anjiyografik revaskülarizasyon gerekliliği ve ölüm gözlenmiştir (46). Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada da HbA1c ile karotis intima media kalınlığı arasında tüm grupta anlamlı pozitif ilişki saptanırken, koroner arter kalsifikasyonu ve HbA1c arasında ise sadece bayanlarda anlamlı ilişki saptanmıştır (47). Son zamanlarda yayınlanan, normal popülasyon tabanlı ve oldukça geniş ölçekli bir diğer çalışmada da yine diyabet ya da kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı erişkinlerde HbA1c düzeylerinin diyabet gelişim riski, kardiyovasküler olay gelişimi ve ölüm ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir (48).

Böbrekler insülin metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Her gün yaklaşık 6-8 ünite insülin böbreklerce yıkılır, bu da normal bireylerde pankreasın günlük üretiminin %25 i kadardır. Hemen hemen tüm üremik bireylerde doku insülin

duyarlılığında bozulma vardır (49). Muhtemel mekanizmalar artmış hepatik glukoneogenez, azalmış hepatik ve/veya iskelet kası glikoz alımı ve karbondioksit ve suya oksidasyondaki azalmaya ya da glikojen sentezindeki azalmaya bağlı bozulmuş hücre içi glikoz metabolizmasıdır (50). Mekanizmalar tam açık değildir, ama karaciğerden çok, iskelet kası postreseptör düzeyinde anormallikler olduğu düşünülmektedir. Üremik ortamın, D vitamini eksikliğinin ve hiperparatroidinin de insülin direncinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (51-53). Adipositlerden salgılanan TNF alfa ve leptin gibi sitokinler obez bireylerdeki insülin rezistansında önemli rol oynar (54,55). Böbrek yetmezliği hastalarında da, obeziteden bağımsız olarak, bu maddelerin plazma seviyeleri artmıştır (56,57). Yanı sıra aneminin de bu hastalardaki insülin direncine katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, aneminin eritropoetin ile düzeltilmesi sonrasında, insülin salınımı aynı kalmasına rağmen, insülin tarafından uyarılmış glikoz kullanımının belirgin arttığı saptanmıştır (58). Yine bu hastalarda, azalmış fiziksel aktivite de insülin direncinde rol oynayabilir (59).

İnsülin degradasyonu genellikle GFR 15-20 ml/dk nın altına düşünceye dek kompanse edilebilir. Ancak ileri renal yetmezlikte hepatik insülin metabolizması da etkilenir ve insülin klirensi anlamlı olarak azalır. Böbrek yetmezliği hastalarında bozulan doku insülin duyarlılığının insülin sekresyonunun artarak kompanse etmesi beklenir. Ancak birçok vakada insülin sekresyonu körleşmiştir ve bu hastalarda glikoz toleransı belirgin derecede bozulmuştur. İnsülin sekresyonundaki bozulmanın sebeplerinden biri metabolik asidozdur (60). Ek olarak, yüksek parathormon (PTH), beta hücresi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak, glikoz ya da aminoasit uyarısına cevap verme yeteneğini değiştirebilir (61,62). Diyaliz başlanması sonrasında, bu etkilerin bir kısmı düzeleceğinden, glikoz intoleransında da bir miktar düzelme olur (63). Klinikte tüm bu etkilere rağmen, pek çok diyaliz hastasında bakılan rutin kan şeker takipleri ile saptanabilen aşikar hiperglisemi gözlenmez. Ancak bu tetkikler ile

gösterilmese de, insülin direnci göstergeleri ya da HbA1c gibi tekli kan şeker ölçümüne göre daha güvenilebilir bir parametre ile bu hastalar değerlendirildiğinde, benzer özellikteki bireylere göre bu açıdan daha fazla risk altında olduklarını düşündüren yayınlar vardır.

Toplum tabanlı bir çalışmada, diyabetik olmayan erişkinlerde, GFR düşüklüğü ile kan şeker düzeyi arasında çoklu analizlerde anlamlı ilişki saptanamazken, serum insülin, C-peptid, HOMA ve HbA1c ile belirgin korelasyon saptanmıştır (64).

Hemodiyalize giren, diyabetik olmayan hasta grubunda yapılan bir diğer çalışmada HOMA, kardiyovasküler ölüm için belirteç olarak bulunmuştur (65). Diyabetik hemodiyaliz hasta grubunda, HbA1c ile değerlendirilen glisemik kontrolün mortalite üzerine etkisi konusunda, iki büyük çalışmada farklı sonuçlar saptanmıştır. (66, 67).

Diyalize girmeyen, diyabetik olmayan, farklı evrelerdeki kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada, HbA1c bu hastalarda mortalitenin en güçlü belirleyicisi olarak saptanmış (68).

Bu verilerden yola çıkarak, HbA1c'nin, diyabetik olmayan hemodiyaliz hasta grubunda, koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkisini incelemek üzere bu çalışma planlandı.

METOT

Bu çalışma olguları, farklı diyaliz uygulamalarının hemodiyaliz hasta grubunda kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin araştırıldığı, prospektif, randomize bir çalışma (Ege Çalışması) kapsamındaki hastalar arasından seçildi.

Ege Çalışması hasta seçim kriterleri; Aralık 2007-Şubat 2008 döneminde İzmir'de Fresenius Medical Care tarafından yönetilen sekiz merkezde diyalize girmekte olan, 18-80 yaş arasında, hayatı tehdit eden malignite, ciddi kalp, akciğer, ya da karaciğer hastalığı olmayan prevalan HD hastalarından oluşmakta idi.

Ege Çalışması'nda yer alan 704 hastanın 637'sinde MSCT çekilmiş idi. Bu hastalar içerisinde diyabet öyküsü bulunmayan 482 hasta ilk değerlendirme için alındı. Non-diyabetik 482 olgudan 50'si HbA1c veya AKŞ ölçümü bulunmadığı için, 33'ü HbA1c \geq %6,5 ve/veya AKŞ \geq 126 mg/dl olduğu için (ADA 2010 kriterlerine göre diyabet tanısı koyduran bulgular) dışlandı. Analizler 399 hasta üzerinden yapıldı.

Tüm hastaların MSCT çekilme zamanında, haftanın ilk seansında diyaliz girişi açlık ve diyaliz çıkışı kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal parametreleri yanı sıra HbA1c (Architect C8000, Abbott, Illinois, USA), PTH ve hsCRP düzeyleri tümü aynı laboratuarda çalışıldı. Sistolik ve diastolik kan basıncı, interdiyalitik kilo alımı verileri için 1 aylık ortalama değer kullanıldı. Diyaliz süresi, sigara içimi, kardiyovasküler hastalık varlığı gibi demografik veriler hasta veri tabanı kullanılarak kaydedildi.

Koroner arter kalsifikasyonu (KAK) ölçümü için 16-dilim teknikli MSCT tarama sistemi kullanıldı. (Aquilion 16, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). İmajlar 12-15 saniyelik tek bir nefes tutma periyodundan elde edildi. EKG monitörizasyonu ile diyaliz faz süresince elde edilen veriler imaj canlandırımı için kullanıldı. Kalsiyum skorlama için ticari yazılım kullanıldı. (Terarecon 3.4.2.11, CA, USA). KAK skoru, sol ana, sol ön inen, sol sirkumfleks ve sağ koroner arter içindeki kalsifikasyon

toplanarak hesaplandı. KAK skoru değerlendirilmesi Agatston ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde ve tek radyolog tarafından yapıldı (24). Tek değerlendirici için hesaplanan değişkenlik 1,5% olarak bulundu.

Tüm hastalardan etik standartlar çerçevesinde 1983 revizyonlu 1975 Helsinki Bildirisi uyarınca onay alındı.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak yazıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grup karşılaştırmalarında ki-kare ve varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Tek değişkenli analizler için Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Hastalar KAK skoruna göre < 400 ve > 400 olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Analizler tüm grupta, ayrıca KAK saptanmayan hastaların (KAK skor=0) dışlandığı bir alt grupta yapıldı. Her iki grupta da KAK' nun bağımsız belirleyicilerini saptamak için ordinal regresyon analizi kullanıldı. Çoklu modele, bilinen risk faktörleri (yaş, cinsiyet, kardiyovasküler hastalık, diyaliz süresi, sigara kullanımı) dışında, tek değişkenli analizlerde KAK ile korelasyonu olan serum kalsiyumu, kalsiyum-fosfor çarpanı, albumin ve CRP değerleri dahil edildi. HbA1c' nin KAK ile ilişkisini değerlendirmek için hem mutlak HbA1c değeri (her %1'lik artış için risk), hem de HbA1c grupları (HbA1c $< 5\%$ -Referans grup-, % 5 - 5.5 ve $> 5.5\%$) kullanıldı. Ayrıca, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar dışlanarak (n=187), görece düşük riskli bir alt grupta da analizler tekrarlandı. Veri analizinde SPSS © versiyonu kullanıldı. (Chicago, IL, USA).

SONUÇLAR

Bilinen diyabeti olmayan 482 hemodiyaliz hastasının 50' si AKŞ ya da HbA1c ölçümü bulunmaması nedeniyle dışlandı. Kalan 432 hastanın %7.6' sı, ADA 2010 kriterlerine göre (HbA1c \geq %6.5 ve/veya AKŞ \geq 126 mg/dl) diyabet tanısı aldı, sonraki aşamadaki 399 hastanın %18.3 ü diyabet için yüksek risk kategorisi olan HbA1c %5.7-6.4 aralığı içerisinde yer almaktaydı.

Çalışma grubunda ortalama yaş 56,5 \pm 14,9 ve hastaların %53.4 ü erkek idi. Ortalama diyaliz süresi 58.3 \pm 47.3 (0.27-205.93) ay, kardiyovasküler hastalık oranı %18.9, sigara içme oranı %28.1, arteriyovenöz fistül oranı %85.2 idi. Koroner arter kalsifikasyon skoru ortalama 494 \pm 1162 (0-11942), median skor 46 idi ve hastaların %36 sında kalsifikasyon bulunmamaktaydı.

Koroner arter kalsifikasyonu; yaş (p 0.000), erkek cinsiyet (p 0.000), diyaliz süresi (p 0.000), sigara kullanımı (p 0.02), kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü (p 0.000), HbA1c (p 0.04), hsCRP (p 0.000), serum kalsiyum (p 0.000) ve kalsiyum fosfor çarpanı (CaXP) (p 0.01) ve vücut kitle indeksi (VKİ) (p 0.02) ile korelasyon göstermekteydi. Tablo 1

HbA1c, hasta sayısı baz alınarak, <% 5.0, % 5.0-5.5 ve >%5.5 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Üç grup karşılaştırıldığında, yaş, erkek cinsiyet oranı, VKİ, Kt/V, URR, AKŞ, çıkış kreatinini, ürik asit, ferritin, hemoglobin, total ve LDL kolesterol açısından anlamlı farklılık mevcuttu. KAK skoru, artan HbA1c grupları ile birlikte artış eğiliminde idi, ancak bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Tablo 2

KAK için rölatif risk, her 1 yıllık yaş artışı için 1.03 (p<0.001), KVH varlığı için 2.05 (p<0.001), her 1 yıl HD süresi için 1.09 (p<0.001) kat ve serum kalsiyumunda her 1 mg/dl artış için 1.25 (p=0.01) kat idi. HbA1c de her %1 lik artış, koroner arter kalsifikasyonu için 1.26 kat risk artışı ile birlikteydi (p=0.04). KAK ile anlamlı ilişki gösteren parametreler olan yaş, cinsiyet, KVH öykü, diyaliz süresi, sigara kullanımı,

VKİ, serum kalsiyum, kalsiyum-fosfat çarpanı, ve CRP ile düzeltilmiş modelde ise RR 1.03 olmakta idi (p=0.8). Tablo 3.

Düşük HbA1c düzeyi referans olarak alındığında, koroner arter kalsifikasyonu açısından, orta ve yüksek gruplar için sırasıyla RR 1.3 (p=0.07) ve 1.43 (p=0.02) idi. Düzeltilmiş modelde ise RR 1.06 (p=0.71) ve 1.12 (p=0.53) idi. Yüksek HbA1c grubunda, düşük gruba göre KAK açısından risk artımı ilk modelde anlamlı iken, düzeltilme sonrasında anlamlılık kayboldu. Tablo 4.

Hasta popülasyonu diyabetik olmayan hastalardan oluştuğundan, HbA1c nin bu hastalar içinde daha da düşük riskli bir grup olan kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan gruptaki yerini değerlendirmek amacıyla KVH olan hastalar dışlandı. Kalan grupta da kalsifikasyonu bulunan hastalar (KAK skoru>0) değerlendirmeye alındı. KAK için risk oluşturan belirleyiciler araştırıldı. Bu analizlerde, HbA1c nin her %1 lik artışı ile model 1 KAK skoru için 1.44 (p=0.04) kat risk artışı mevcuttu. Üstelik bu risk artışı düzeltilmiş modelde de anlamlı olarak devam etmekteydi (RR 1.57, p=0.03). Tablo 5. Grup karşılaştırmalarında, yüksek HbA1c grubunda referans düşük gruba göre hem düzeltilmemiş hem de düzeltilmiş modelde anlamlı risk artışları mevcuttu, sırasıyla RR 1.73 (p=0.02) ve 1.93 (p=0.01). Tablo 6.

Tablo 1. Koroner arter kalsifikasyonu (KAK) ile korelasyon gösteren parametreler.

	r	p
Yaş	0.414	0.000
Cinsiyet (Erkek%)	0.220	0.000
Diyaliz süresi	0.176	0.000
Kardiyovasküler hastalık	0.302	0.000
Sigara	0.114	0.02
HbA1c	0.100	0.04
Serum kalsiyum	0.212	0.000
CaXP	0.126	0.01
hsCRP	0.190	0.000
VKi	0.114	0.02

Tablo 2. HbA1c gruplarına göre demografik ve laboratuvar verileri.

	Tüm grup n=399	≤%5 n=142	%5-5,5 n=139	>%5.5 n=118	P
HbA1c (%)	5,25±0.54	4,67±0.32	5,32±0.15	5,86±0.23	0.000 ^a
KAK skoru	494±1162	399±1007	516±1272	583±1201	0.4
Yaş (yıl)	56,5±14,9	52,6±17,0	56,6±13,5	60,9±12,7	0.000 ^b
Cinsiyet (Erkek %)	47	57	45	36	0.003 ^c
Diyaliz süresi (ay)	58,2±47.3	59,7±48,8	60,8±49,8	53,4±42,3	0.4
KVS hastalık öyküsü (%)	19	19	17	21	0.8
Sigara (%)	28	21	31	31	0.07
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23,5±4,1	22,7±3,8	23,6±4,2	24,3±4,2	0.006 ^c
Sistolik KB (mmHg)	122,4±14,5	122,3±12,9	123,1±15,3	121,7±15,5	0.7
Diyastolik KB (mmHg)	74,1±8,6	74,7±8,7	74,1±8,1	73,5±9,0	0.5
eKt/V	1,42±0,26	1,49±0,30	1,39±0,24	1,38±0,23	0.001 ^d
URR (%)	76,09±6,28	78,03±6,00	75,01±6,59	75,08±5,70	0.000 ^d
AKŞ (mg/dl)	92,5±11,7	90,1±9,4	92,7±12,0	95,1±13,2	0.004 ^c
Çıkış kreatinin (mg/dl)	2,93±1,02	2,66±0,92	3,03±1,02	3,13±1,07	0.000 ^d
Ürik asit (mg/dl)	5,65±0,99	5,51±0,82	5,61±1,01	5,86±1,12	0.02 ^c
Albumin (g/dl)	3,93±0,31	3,93±0,33	3,92±0,31	3,95±0,27	0.7
Ferritin (ng/ml)	660,4±463,8	753,1±479,5	630,1±455,1	588,4±441,2	0.01 ^c
Hemoglobin (g/dl)	11,27±1,56	10,74±1,56	11,41±1,38	11,74±1,60	0.000 ^d
Kalsiyum (mg/dl)	9,30±0,84	9,26±0,91	9,34±0,73	9,31±0,89	0.7
Fosfat (mg/dl)	4,34±1,20	4,27±1,19	4,34±1,22	4,43±1,19	0.6
CaXP (mg ² /ml ²)	40,1±11,6	39,1±11,1	40,2±11,7	41,1±12,1	0.4
PTH (pg/ml)	163,6±213,9	164,3±217,2	169,9±227,4	155,4±194,5	0.8
Kolesterol (mg/dl)	178,79±43,43	171,47±37,31	179,01±43,70	187,22±48,38	0.016 ^c
Trigliserid (mg/dl)	149,95±88,58	150,51±85,56	144,53±82,20	155,67±99,11	0.6
HDL kolesterol (mg/dl)	38,54±11,30	37,28±10,90	39,13±11,38	39,33±11,63	0.2
LDL kolesterol (mg/dl)	110,63±35,18	104,81±32,46	110,98±34,64	117,12±37,93	0.02 ^c
HsCRP (mg/dl)	1,35±2,48	1,47±3,34	1,31±2,15	1,25±1,49	0.7
Vitamin D kullanımı (µu/hafta)	0.45±1.2	0.6±1.4	0.46±1.2	0.27±0.9	0.09

^a: Her üç grup için anlamlı

^bGrup 1 ve 3 , 2 ve 3 arasında anlamlı

^c:Sadece 1 ve 3 arasında anlamlı

^d:Grup 1 ve 2, 1 ve 3 arasında anlamlı

Tablo 3. Tüm grupta KAK için rölatif risk (RR), %95 güven aralığında.

	Model 1	p	Model 2	p
HbA1c (her %1 lik artış için)	1.26 (1.00-1.59)	p=0.04	1.03 (0.76-1.39)	p=0.8
Yaş (her 1 yıl için)			1.03 (1.02-1.05)	p<0.001
HD süresi (her 1 yıl için)			1.09 (1.05-1.14)	p<0.001
Serum kalsiyumu (her 1 mg/dl lik artış için)			1.25 (1.04-1.50)	p=0.01
KVH varlığı			2.05 (1.37-3.07)	p<0.001

Model 1. Düzeltilmemiş.

Model 2. Yaş, cinsiyet, KVH öykü, diyaliz süresi, sigara kullanımı, VKİ, serum kalsiyum, kalsiyum-fosfat çarpanı, CRP ile düzeltilmiş.

Tablo 4. Tüm grupta KAK için HbA1c gruplarına göre rölatif risk (RR), %95 güven aralığında. (n=187)

	Model 1	p	Model 2	p
Düşük HbA1c grubu (<% 5.0)	Referans		Referans	
Orta HbA1c grubu (% 5.0-5.5)	1.30 (0.97-1.74)	p=0.07	1.06 (0.74-1.53)	p=0.71
Yüksek HbA1c grubu (>%5.5)	1.43 (1.05-1.95)	p=0.02	1.12 (0.76-1.66)	p=0.53

Model 1. Düzeltilmemiş.

Model 2. Yaş, cinsiyet, KVH öykü, diyaliz süresi, sigara kullanımı, VKİ, serum kalsiyum, kalsiyum-fosfat çarpanı, CRP ile düzeltilmiş.

Tablo 5. KAK skoru>0, KVH öyküsü olmayan grupta, KAK için rölatif risk (RR), %95 güven aralığında

	Model 1	p	Model 2	p
HbA1c (her %1 lik artış için)	1.44 (1.00-2.07)	p=0.04	1.57 (1.02-2.39)	p=0.03
Yaş (her 1 yıl için)			1.03 (1.01-1.05)	p<0.001
HD süresi (her 1 yıl için)			1.10 (1.03-1.17)	p=0.001
Serum kalsiyumu (her 1 mg/dl lik artış için)			1.38 (1.02-1.86)	p=0.03

Model 1. Düzeltilmemiş.

Model 2. Yaş, cinsiyet, KVH öykü, diyaliz süresi, sigara kullanımı, VKİ, serum kalsiyum, kalsiyum-fosfat çarpanı, CRP ile düzeltilmiş.

Tablo 6. KAK skoru>0, KVH öyküsü olmayan grupta, KAK için HbA1c gruplarına göre rölatif risk (RR), %95 güven aralığında.

	Model 1	p	Model 2	p
Düşük HbA1c grubu (<% 5.0)	Referans		Referans	
Orta HbA1c grubu (% 5.0-5.5)	1.38 (0.88-2.14)	p=0.15	1.40 (0.85-2.30)	p=0.17
Yüksek HbA1c grubu (>%5.5)	1.73 (1.07-2.79)	p=0.02	1.93 (1.12-3.34)	p=0.01

Model 1. Düzeltilmemiş.

Model 2. Yaş, cinsiyet, KVH öykü, diyaliz süresi, sigara kullanımı, VKİ, serum kalsiyum, kalsiyum-fosfat çarpanı, CRP ile düzeltilmiş.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, diyabeti ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan hemodiyaliz hastalarında, HbA1c, koroner arter kalsifikasyonu için bağımsız bir belirleyici olarak saptandı.

Kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında en sık ölüm sebebidir (4). Koroner arter kalsifikasyonunun da KVH ve mortalite için bu hasta grubunda belirleyici olduğu gösterilmiştir (6). Vasküler kalsifikasyon normal popülasyonda yaş, cinsiyet, diyabet gibi faktörlerle ilişkilidir (7). Ancak diyaliz grubunda aynı yaş ve özellikteki bireylere göre çok daha yaygın ve ağır olarak saptandığından ek bir takım risk faktörlerinden bahsedilmektedir (8). Bunlardan en çok sözü edilenler arasında diyaliz süresi, kalsiyum-fosfor-parathormon bozuklukları bulunmaktadır (13). İlginç olarak ise, bir grup hastada vasküler kalsifikasyon saptanmamaktadır ve zaman içinde de gelişmemektedir (15). Bu hastaların bazı özel bireysel farklılıkları olabileceği düşünülmektedir ama bu faktörlerin neler olduğu henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Kalsifikasyonu bulunmayan hasta oranı çeşitli hasta gruplarında değişiklik göstermektedir.

Diyabetik hastaları içeren, yaş ve diyaliz süresi ortalaması daha yüksek bir hemodiyaliz hasta grubunda kalsifikasyon olmayan hasta oranı %7,5 bulunurken, diyabetik ve yüksek riskli hastaların dışlandığı, görece daha genç hastalardan oluşan bir diğer çalışmada ise bu oran %34,2 saptanmıştır (69,70). Bizim çalışmamızda kalsifikasyon olmayan hasta oranı %36 olarak bulundu ve bazı alt grup analizleri bu özel hasta grubu dışlanarak yapıldı.

Bu çalışmada, KAK, yaş, erkek cinsiyet, diyaliz süresi, KVH öyküsü, sigara kullanımı, HbA1c, serum kalsiyumu ve CaXP, hsCRP, VKİ ile pozitif ilişkili olarak bulundu. Bilinen faktörlerin dışında, HbA1c ile böyle bir ilişki bulunmuş olması nedeniyle bazı alt grup analizleri ile bu bilgi detaylandırıldı. Diyabetik olmayan hasta

grubumuzda, koroner kalsifikasyon saptanan hastaların bu riskinin belirlenmesinde etkili olabilecek faktörler araştırıldı. Düşük risk grubunu yansıtan ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan alt grupta, HbA1c; yaş, diyaliz süresi ve serum kalsiyumu ile birlikte koroner kalsifikasyon belirleyicisi olarak saptandı. Hasta sayılarına göre HbA1c açısından üç gruba ayrıldığında, yaş, cinsiyet, KVH öyküsü, diyaliz süresi, sigara kullanımı, VKİ, serum kalsiyumu, kalsiyum fosfor çarpanı ve hsCRP ye göre düzeltildikten sonra, yüksek HbA1c grubunda (>%5.5) düşük gruba göre (<%5.0) 1.98 kat risk artışı görüldü. HbA1c' deki her %1' lik artış, kalsifikasyon riskini 1.57 kat arttırmaktaydı.

HbA1c'nin 2-3 ay geriye yönelik ortalama glikoz konsantrasyonunun güvenilir bir göstergesi olduğu bilinmektedir (37,38). Diyabetik hastaların takibinde oldukça yararlıdır. Son ADA kılavuzunda HbA1c \geq %6.5 olması kesin diyabet tanı kriterleri içinde yerini alırken, %5.7-6.4 aralığı ise diyabet gelişimi için yüksek risk grubunu temsil etmektedir (45). Toplum tabanlı geniş ölçekli bir çalışmada, diyabetik olmayan erişkinlerde, artan HbA1c düzeyleri kardiyovasküler olay gelişimi ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (48). Diyabetik olmayan, böbrek yetmezliği hastalarında bu konuda yapılan tek çalışmada, diyalize girmeyen, evre 3-4 böbrek yetmezliği grubunda, HbA1c, mortalite için güçlü bir belirleyici olarak saptanmıştır (68). Diyabetik olmayan diyaliz hasta popülasyonunda ise literatürde bu ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Üremik hastalarda çeşitli elektrolit ve mineral bozuklukları, asidoz ve reseptör düzeyinde duyarlılık azalması gibi faktörler nedeniyle insülin direncine eğilim bulunmaktadır (49-62,71). Benzer özellikteki sağlıklı kontrollere göre insülin direnci böbrek hastalarında daha sıktır ve hatta GFR düşüşünün erken safhalarında bile bu eğilim başlamaktadır (72). Prospektif bir kohort çalışmada, bazalde bakılan HOMA insülin direnci ve metabolik sendromun, zaman

içinde kronik böbrek yetmezliği gelişimi için belirleyici oldukları saptanmıştır (73). Normal popülasyonda HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ile koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu, hatta HOMA' nın kalsifikasyon için bağımsız belirleyici rolü saptanmıştır (34,36). Yine benzer toplum tabanlı bir diğer çalışmada HOMA mortalite için belirleyici olarak saptanmıştır (35). Diyabetik olmayan hemodiyaliz hasta grubunda ise HOMA ile değerlendirilen insülin direncinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız belirleyici olduğu bulunmuştur (65).

Bu çalışmada HOMA ile insülin direnci değerlendirilmedi, ancak bozulmuş açlık ya da tokluk glisemilerini barındıran güvenilir bir gösterge olan HbA1c kullanıldı ve koroner arter kalsifikasyonu ile anlamlı pozitif ilişkili bulundu. Artan her HbA1c yüzdesi, koroner arter kalsifikasyonu için risk artımını getirmekteydi. Literatürde, hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada, HbA1c düzeylerinin diyaliz hastalarında kontrole göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74). Bu bilgi de HbA1c'nin bu hasta grubundaki bozulmuş glisemik tablonun bir göstergesi olarak anlamını göstermektedir.

Çalışmada ayrıca koroner arter kalsifikasyonu ile yaş, diyaliz süresi, KVH öyküsü, , sigara kullanımı, erkek cinsiyet, hsCRP, VKİ, serum kalsiyumu ve CaXP arasında pozitif ilişki bulundu. Bunun yanında, lipid parametreleri, hemoglobin ya da albumin düzeyi, kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı ya da D vitamini kullanımı ile ilişki saptanmadı.

Daha önceki çalışmalarda da kalsifikasyon için en çok sözü edilen parametreler içinde yaş, cinsiyet, diyaliz süresi yer almaktadır. Bu etkenlerin kalsifikasyona pozitif katkısını gösteren yayınlarda, beraberindeki diğer parametreler için negatif ve pozitif sonuçlar bulunmaktadır. Raggi ve arkadaşlarının çalışmasında, kalsifikasyon skoru, KVH öyküsü, yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, diyabet, diyaliz süresi, serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Ancak lipid parametreleri, hemoglobin ya da albumin ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (75). Oysa

Tamashiro ve arkadaşlarının çalışmasında, trigliserid ve HDL düzeylerinin koroner kalsifikasyon ilerlemesinde anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da lipid parametrelerinin kalsifikasyona etkisi değerlendirildi ama bir farklılık saptanmadı.

Hemodiyaliz hasta grubunda yapılan bir diğer çalışmada, kalsifikasyon skoru ile yaş, VKİ, PTH, CRP, IL-6 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (70). Bizim popülasyonumuza benzer ve diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada da yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, diyaliz süresi, düşük Kt/V, CaXP ve hsCRP, kalsifikasyon skoru için belirleyiciler olarak bulunmuştur. VKİ, lipid düzeyleri, PTH, fetuin-A ve matriks Gla protein düzeyleri ise kalsifikasyonla ilişkili bulunmamıştır (11).

Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı ya da D vitamini kullanımının bu çalışmada kalsifikasyon üzerine etkisi saptanmadı. Literatürde bu konuda çelişkili veriler mevcuttur. Chertow ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar ile sevelamer kullanımına kıyasla, zaman içindeki kalsifikasyon progresyonunun anlamlı olarak fazla olduğu görülmesine karşın, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kalsifikasyonu arttırdığına dair kesinlik kazanmış bir bilgi yoktur. Sevelamerin etkisinin lipid düzeylerini düşürmek gibi başka farklı mekanizmalardan kaynaklanan bir yarar sonucu olması da söz konusudur. D vitamini kullanımı ile ilgili olası hiperkalsemi ve hiperfosfatemi etkileri nedeniyle kalsifikasyonu artırabileceği yorumları mevcuttur. Bu sonuçlar genellikle yüksek doz D vitaminin kullanıldığı in vitro çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Ama diğer yandan D vitamini eksikliği olan hastaların kalsifikasyon ve ölüm riskinin fazla olduğuna dair veriler de vardır (77,78). Japonya'dan yayınlanan bir kohortta, D vitamini kullanan hastaların kullanmayanlara göre daha az mortalite insidansına sahip olduğu gözlenmiştir (79). D vitamini ile ilişki bulunup bulunmaması kullanım oranı ve dozuna göre de değişiklik gösterebilir. Bizim

çalışmamızda haftalık D vitamini dozu 0.45 ± 1.2 mikrogramdı ve hastaların %14.5 u D vitamini kullanmakta idi.

Bu çalışma ile ilgili bazı kısıtlamalar mevcuttu. Bunlardan biri, hasta seçiminde, bakılan kan şekeri ölçümü >126 mg/dl olanlar diyabet öyküsü bulunmasa da ADA 2010 kriterlerine göre diyabet olarak kabul edileceğinden çalışma başında dışlanmıştı. Kan analizlerinin yapılacağı sabah, akşamdan itibaren aç kalarak gelinmesi hastalara öğütlenmiş olmasına rağmen diyaliz hastalarının merkeze transportu öncesinde bir kısmı bu öneriye uymayarak kahvaltı etmiş olabilir. Bu da diyabet düşünülerek dışlanan bazı hastaların gerçekte tok olmaları anlamına gelebilir. Bu durum rölatif olarak daha da düşük riskli hastaların alınmasına yol açacaktır. Ancak yine de bu oranın çok yüksek olmayacağı ve çalışma sonuçlarında anlamlı değişikliğe yol açmayacağı tahmin edilebilir.

ÖZET

Koroner arter kalsifikasyonu, hemodiyaliz hastalarında ölüm için güçlü bir öngörücüdür. Koroner arter kalsifikasyonu bu hastaların bir kısmında hiç gelişmezken, büyük çoğunluktaki hastada ise, erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve zamanla hızla ilerleme göstermektedir. Bu nedenle, bu hasta grubunda koroner arter kalsifikasyonuna katkıda bulunan faktörlerin araştırılması ve böylelikle önlenabilir nedenlerin tanımlanabilmesi oldukça önemlidir.

HbA1c, diyabetik hastaların tedavi ve izleminde, herhangi bir zamanda ölçümü ile diyabet tanısı konmasında ve ileriki zamanlarda diyabet gelişim riskinin belirlenmesinde güvenilir bir parametredir ve yüksek düzeyleri gerek diyabetik, gerekse nondiyabetik popülasyonda mortalite açısından belirleyicidir.

Diyaliz hastalarında normal kişilere göre insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı daha sıktır. Ancak bu riskin değerlendirilme şekilleri ve bunun kalsifikasyon gibi mortalite ile yüksek birliktelik gösteren parametreler ile ilişkisini değerlendiren yeterince veri yoktur.

Bu çalışmada, diyabetik olmayan hemodiyaliz hasta grubunda koroner arter kalsifikasyonu ve HbA1c ilişkisi araştırıldı. HbA1c, daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan, nondiyabetik, görece düşük riskli diyaliz hastalarında, koroner arter kalsifikasyonun önemli belirleyicilerinden biri olarak saptandı. Beraberinde, kalsifikasyon için belirleyici olan diğer parametreler yaş, diyaliz süresi ve serum kalsiyumu gibi daha önce bilinen faktörle idi. HbA1c, bu hasta grubundaki kalsifikasyon riskinin belirlenmesinde ilk kez bu çalışmada değerlendirildi ve anlamlı bir belirteç olarak gösterildi.

Çalışmada ayrıca, başlangıçta diyabet tanısı olmayan hasta grubunun açlık kan şekeri veya HbA1c' ye göre %7.6' sına diyabet tanısı kondu. Kalan hastaların da

%18.3' ünün ADA kriterlerine göre HbA1c açısında yüksek diyabet riskini ifade eden %5.7-6.4 aralığında yer aldığı görüldü.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, HbA1c değerlerine göre, kalsifikasyon açısından yüksek riskli hastaların erken belirlenmesi, takibi ve tedavisi, bu hastalardaki hızlı ilerleme ve kötü prognoza etkili olabilmesi açısından oldukça önemli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği registry verileri 2008.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:S16-23.
5. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1918-27.
6. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731-1740.
7. Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2051-8.

8. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83
9. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebersold R, Schinke T, Karsenty G, Giachelli CM. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res.* 2001;89:1147-54.
10. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004; 17: 205-15
11. Schlieper G, Brandenburg V, Djuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Schurgers L, Kruger T, Westenfeld R, Ackermann D, Haselhuhn A, Dimkovic S, Ketteler M, Floege J, Dimkovic N. Risk factors for cardiovascular calcifications in non-diabetic Caucasian haemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32:161-8.
12. Qunibi WY, Nolan CR, Ayus JC: Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int* 2002;82: 73–80
13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P- Treat to goal working group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic clf in hd patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
14. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 234-43.
15. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 5:V59-66

16. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005;67:2295-304.
17. Schaffer C, Heiss A, Schwarz A. The serum protein alpha-2 Heremans-Schimidt glycoprotein/fetuin-A is a systematically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003 ;112:357-66.
18. Chen NX, Duan D, O'Neill KD, Moe SM. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3435-42.
19. Wang CC, Sorribas V, Sharma G, Levi M, Draznin B. Insulin attenuates vascular smooth muscle calcification but increases vascular smooth muscle cell phosphate transport. *Atherosclerosis* 2007;195:e65-75.
20. Fadini GP, Pauletto P, Avogaro A, Rattazzi M. The good and the bad in the link between insulin resistance and vascular calcification. *Atherosclerosis* 2007;193:241-4.
21. Chen LC, Ding PY, Chen JW. Coronary artery calcium determined by electron beam computed tomography for predicting angiographic coronary artery disease in moderate-to high –risk Chinese patients. *Cardiology* 2001;95:183-189.
22. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, Meyer CA. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1152-1158
23. Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology* 2004; 230: 397-402

24. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832
25. Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C, Schroder S, Heuschmid M, Kuttner A, Kuzo R, Claussen CD. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT. *Radiology* 2002; 225: 113-119.
26. McCullough PA. Effect of lipid modification on progression of coronary calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: S115–S119
27. Friedlander MA, Hricik DE..Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus.*Semin Nephrol.* 1997;17:331-45
28. Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, Campana B, Marfella R, Torella M, Nappi G, Torella R, Cozzolino D. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA* 2004;291:1857-63.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
30. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ.Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1999;42:926-31
31. Båvenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995;92:1422-9.

32. Sekiguchi M, Kurabayashi M, Adachi H, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K. Usefulness of insulin resistance measured by homeostasis model assessment in predicting restenosis after coronary stent placement in nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2004;93:920-2.
33. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998;29:1860-6.
34. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:803-9.
35. Ausk KJ, Boyko EJ, Ioannou GN. Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S. *Diabetes Care*. 2010;33:1179-85. .
36. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Reilly MP. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:231-6.
37. Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE. Reproducibility of hemoglobin Alc and sensitivity to various degrees of glucose intolerance. *Ann Intern Med*. 1979;91:390-6.
38. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
39. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1545-51

40. Phillipou G, Phillips PJ. Intraindividual variation of glycohemoglobin: implications for interpretation and analytical goals. *Clin Chem* 1993;39:2305-8
41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010;33: Suppl 1: S11-S61
42. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus-2010. *Diabetes Care* 2010; 33:Suppl 1: S62-S69
43. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
44. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. 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;55:3556-65.
45. Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, Corder R, Lahiri A. Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes: role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2218-25.
46. Corpus RA, O'Neill WW, Dixon SR, Timmis GC, Devlin WH. Relation of hemoglobin A1c to rate of major adverse cardiac events in nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003;92:1282-6.
47. McNeely MJ, McClelland RL, Bild DE, Jacobs DR Jr, Tracy RP, Cushman M, Goff DC Jr, Astor BC, Shea S, Siscovick DS. The association between A1C and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2009;32:1727-33.

48. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults.. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
49. Alvestrand A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int* 1997;62:S48-52
50. Uptodate 2010
51. Mak RH. Intravenous 1,25-dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992; 41:1049.
52. Kautzky-Willer, A, Pacini, G, Barnas, U, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995; 47:200.
53. McCaleb ML, Izzo, MS, Lockwood, DH. Characterization and partial purification of a factor from uremic human serum that induces insulin resistance. *J Clin Invest* 1985; 75:391.
54. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*. 1992 ;130:43-52.
55. Sweeney G, Keen J, Somwar R, Konrad D, Garg R, Klip A. High leptin levels acutely inhibit insulin- stimulated glucose uptake without affecting glucose transporter 4 translocation in I6 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2001;142:4806-12.
56. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1994;45:890-6.
57. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, Yamashita M, Morita A, Emoto M, Tabata T, Inoue T, Morii H Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients.. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:655-61.

58. Mak RH. Effect of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia. *J Pediatr*. 1996;129:97-104.
59. Bergström J, Wang T, Lindholm B. Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24:92-101.
60. Adrogué HJ. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int* 1992; 42:1266
61. Perna AF, Fadda GZ, Zhou X, et al. Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1990; 259:F210.
62. Hajjar SM, Fadda GZ, Thanakitcharu P, et al. Reduced activity of Na-K-ATPase of pancreatic islet cells in chronic renal failure: Role of secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1355.
63. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, et al. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to insulin and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978; 62:425
64. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, He J. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:469-77.
65. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1894-900.
66. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, McAllister CJ, Whellan D, Sharma K. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007;30:1049-55..
67. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int*. 2006;70:1503-9..

68. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3411-7.
69. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Ogawa T, Majima K, Watanabe R, Aoki T, Nihei H. Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res.* 2004;27:527-33.
70. Kraśniak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Michałek M, Szumilak D, Podolec P, Klimeczek P, Koniecznyńska M, Wicher-Muniak E, Tracz W, Khoa TN, Souberbielle JC, Drueke TB, Sulowicz W. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:515-21.
71. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest.* 1981;67:563–568.
72. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, Ritz E. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-7.
73. Ryu S, Chang Y, Woo HY, Lee KB, Kim SG, Kim DI, Kim WS, Suh BS, Jeong C, Yoon K. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:59-69.
74. Wang X, Peesapati SK, Renedo MF, Moktan S. Hemoglobin A1c levels in non-diabetic patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving hemodialysis. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:733-5.
75. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.

76. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;38:64-9.
77. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:611-8.
78. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, Fournier A, Massy ZA. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1128-35.
79. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1-alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:179–184.