

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA DİABET REGÜLASYONU (HbA_{1c}), DİABET SÜRESİ ve KAN BASINCININ NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİ
The relation between diabetic nephropathy and diabetes regulation (HbA_{1c}), diabetes duration and blood pressure

Cengiz Utaş¹, Ömer Özbakır¹, Fahrettin Keleştimur², Mehmet Yücesoy³

Özet: Bu çalışmada Tip 2 diabetes mellituslu 150 hastada yaş, diabet süresi, açlık kan şekeri (AKŞ), HbA_{1c}, serum kreatinin, kreatinin klirens, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı, nefropati indeksi, vücut kitlesi indeksi ile albumin itrahi ilişkisi incelendi. Diabeti olmayan esansiyel hipertansiyonu olan 20 hasta kontrol grubu olarak alındı. Diabetli hastalar idrar albumin itrahına göre normoalbuminüri (n: 48), mikroalbuminüri (n: 61) ve makroalbuminüri (n: 41) bulunanlar şeklinde üç gruba ayrıldı. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda diabetin kısa dönemdeki kontrolü ile nefropati arasında bir ilişki bulunmakla beraber, diabet süresi ve hipertansiyonun nefropati ile doğru orantılı bir ilişki gösterdiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diabetik nefropati, HbA_{1c}, Mikroalbuminüri

Summary: The relation between urinary albumin excretion and age diabetes duration, fasting glucose levels, HbA_{1c}, serum creatinine, creatinine clearance, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure, nephropathy index, body mass index were studied in 150 type 2 diabetic patients. 20 nondiabetic patients with essential hypertension were taken as a control group. Patients were classified into three groups; normoalbuminuric group (n: 48), microalbuminuric group (n:61) and macroalbuminuric group (n: 41) according to their urinary albumin excretion. We conclude that there is a linear correlation between blood pressure and development of nephropathy in type 2 diabetic patients.

Key Words: Diabetic nephropathy, HbA_{1c}, Microalbuminuria

Standart testlerle gösterilemeyen ancak RIA metodu ile tayin edilebilen idrar albumin itrahındaki hafif yükselme mikroalbuminüri olarak isimlendirilir. Mikroalbuminürinin diabetik nefropati sürecindeki reversibl başlangıç döneminin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (8, 9, 16). Kan şekerinin sıkı bir şekilde regülasyonu ve varsa hipertansiyonunun tedavisi mikroalbuminüriyi düzeltmekte, hiç olmazsa ilerlemesini engellemektedir (2, 17, 19). Özellikle angiotensin konverting enzim (AKE) inhibitörü ilaçların normotansif diabetlilerde de mikroalbuminüriyi düzelttebildiği öne sürülmektedir (11).

Nefropatinin habercisi olan mikroalbuminüri'den makroalbuminüri'ye geçiş ilerleyici bir şekilde gerçekleşir. Ancak bu geçişin süresi hastalar arasında farklılıklar göstermekte ve bunu tayin eden faktör-

ler tam olarak bilinmemektedir. Özellikle Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda diabet regülasyonunun bir göstergesi sayılan HbA_{1c} ve kan basıncı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar Tip 1 diabetli hastalarda yapılanlara göre sayıca azdır (12). Bu çalışmanın amacı tip 2 diabetes mellitus'ta yaş, diabet süresi, açlık kan şekeri (AKŞ), HbA_{1c}, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncının diabetik nefropati ile ilişkisini araştırmaktır.

METODLAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Ocak 1989 ile Ağustos 1991 tarihleri arasında Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile klinikte izlenen 94'ü kadın 56'sı erkek 150 hastada yapıldı. Diabeti olmayan esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen 12 kadın, 8 erkek toplam 20 hasta kontrol grubu olarak alındı.

Hastaneye yatışlarını izleyen sabah hastaların kan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
 İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.², Prof.Dr.³.

Geliş tarihi : 14 Mayıs 1993

basıncı aynı kişi (CU) tarafından klinik sfingomanometre (Erka Perfect) ile 10 dakika yatak istirahatını takiben oturur vaziyette sağ koldan ölçüldü. Korotkof seslerinin kaybolduğu an (Faz V) diastolik basınç olarak kaydedildi. Bu ölçüm her hastada 5 dakika arayla üç kez tekrarlanarak bunların ortalaması kaydedildi (11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre 160/95 mmHg ve üstündeki değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Diabetli hastalar idrarda albumin itrahına (UAE) göre üç gruba ayrıldı;

1. Normoalbuminüri 0-20 ug/dk
2. Mikroalbuminüri 20-200 ug/dk
3. Makroalbuminüri Albustix pozitif proteinüri

Aynı sabah hastalardan AKŞ, serum kreatinini, HbA_{1c} ve albuminüri tayini için kan ve idrar örnekleri alındı. Bunu izleyen günlerde idrarda albustix testi pozitif olanlarda Esbach yöntemi ile negatif olanlarda ise RIA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak (Diagnostic Products Co., California) albuminüri miktarı tayin edildi. Bu amaçla hastaların 24 saatlik idrarları temiz cam şişelerde ve oda sıcaklığında toplanıp hacimleri kaydedildi ve bu idrarlardan alınan örnekler -20 C de çalışma gününe kadar saklandı. İdrar toplamaya başlamadan önce hastaların aşırı fiziksel aktivite göstermeleri engellendi, ayrıca üriner enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

HbA_{1c} kolorimetrik tiyobarbitürik asit yöntemi ile tayin edildi. % 7.2 ve altındaki değerler normal olarak alındı.

Hastaların serum ve idrar kreatinini Jaffe reaksiyonu ve AKŞ değerleri glikoz oksidaz yöntemi kullanılarak otoanalizör yardımı ile tespit edildi.

Her gruptaki ortalama yaş, diabet süresi, AKŞ, HbA_{1c}, serum kreatinin, kreatinin klirens, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı $[1/3(\text{sistolik KB} - \text{diastolik KB}) + \text{diastolik KB}]$, nefropati indeksi: $1000/\text{kr. klirens} + 10 (10 \log \text{UAE}) + \text{ort. kan basıncı}/4$, vücut kitlesi indeksi (kg/m²) hesaplandı.

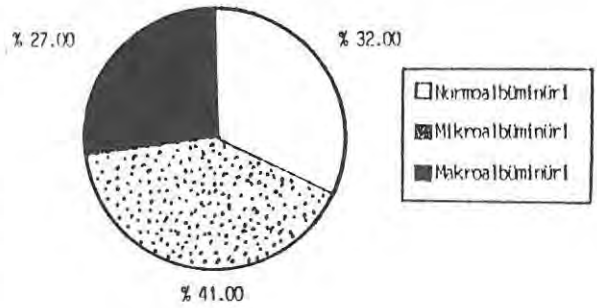
Gruplar arasındaki farkların istatistiksel analizi için student t testi kullanıldı.

Tablo 1. Grupların yaş ortalaması ve yaş sınırları

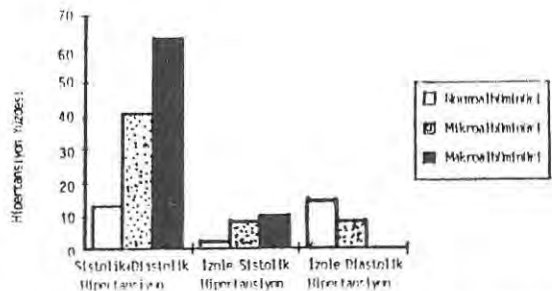
Gruplar	Hasta sayısı	Yaş ortalaması (yıl)	Yaş sınırları (yıl)
Normoalbuminüri	48	55	35-73
Mikroalbuminüri	61	53	32-75
Makroalbuminüri	41	57	35-74

Tablo 2. Diabet süresinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Hasta sayısı	Diabet süresi (yıl)	Diabet süre sınırları (yıl)
Normoalbuminüri	48	5.2	1-30
Mikroalbuminüri	61	9.0	1-22
Makroalbuminüri	41	11.7	1-35



Şekil 1. Tip-2 diabetes mellitus'lu hastalarda albuminüri prevalansı



Şekil 2. Normoalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri gruplarında hipertansiyon yüzdeleri

Tablo 3. Hasta gruplarında hipertansiyon yüzdeleri

Gruplar	Sistolik+Diastolik Hipertansiyon		İzole sistolik Hipertansiyon		İzole diastolik Hipertansiyon	
	n	%	n	%	n	%
Normoalbuminüri	6	(12.5)	1	(2.1)	7	(14.6)
Mikroalbuminüri	25	41.0	5	(8.2)	5	(8.2)
Makroalbuminüri	26	(63.4)	4	(9.8)	-	-
Toplam	57	(38)	10	(6.7)	12	(8)

Tablo 4. Parametrelerin ortalama değerleri

	Normoalbuminüri	Mikroalbuminüri	Makroalbuminüri
Hasta Sayısı	61	48	41
Cins	41K, 20E	31K, 17E	23K, 18E
Yaş (yıl)	54.9±1.1*	53.1±1.5	57±1.3
Diabet süresi	5.2±0.7	9±0.9	11.7±1.4
AKŞ (mg/dl)	219±11.3	221±10.4	179±11.4
HbA _{1c} (mg/dl)	11±0.4	11.5±0.6	10.7±0.7
İ. Alb. İtrafı (µg/dk)	7.6±0.7	85.5±6.9	1114±126.6
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.75±0.02	1.27±0.2	2.15±0.4
Kreatinin Klirens (ml/dk)	93.1±2.8	71.8±5.1	42.3±3.8
Sistolik KB (mmHg)	132±2.8	146±3.8	162±0.3
Diastolik KB (mmHg)	83±1.8	90±2	94±2.2
Ortalama KB (mmHg)	100±2.1	108±2.4	117±2.8
Nefropati indeksi	43.3±0.1	67.8±4.8	101±9.2
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	27.9±0.4	29.5±0.7	28±0.8

*Standart Hata

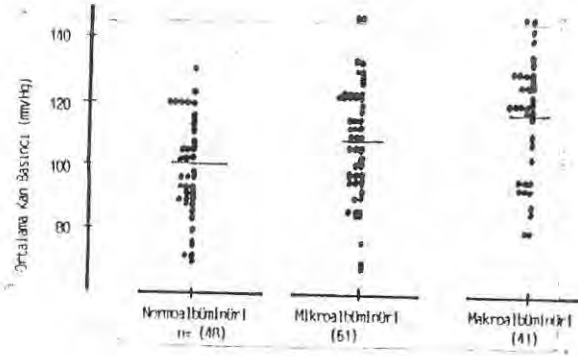
Tablo 5. Parametrelerin hastaların albumin İtraflarına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması

	I-II		I-III		II-III *	
	t	p	t	p	t	p
Yaş	0.97	> 0.05	1.14	> 0.05	2.07	< 0.05
Diabet süresi	3.36	< 0.001	4.15	< .001	1.70	> 0.05
AKŞ	0.13	> 0.05	0.14	> 0.005	0.19	> 0.05
HbA _{1c}	0.74	> 0.05	0.71	> 0.05	0.89	> 0.05
Serum Kreatinin	2.71	< 0.01	4.28	< 0.001	2.18	< 0.05
Kreatinin Klirens	3.83	< 0.001	10.20	< 0.001	4.93	< 0.001
Sistolik KB	2.99	< 0.005	5.55	< 0.001	2.87	< 0.01
Diastolik KB	2.59	< 0.02	3.69	< 0.001	1.41	> 0.05
Ortalama KB	2.52	< 0.02	4.67	< 0.001	2.53	< 0.02
Nefropati indeksi	5.49	< 0.001	6.27	< 0.001	3.28	< 0.005
Vücut Kitle indeksi	1.92	> 0.05	1.80	> 0.05	1.50	> 0.05

*I : Normoalbuminüri

II : Mikroalbuminüri

III: Makroalbuminüri



Şekil 3. Gruplardaki hastaların ortalama kan basıncı dağılımı

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan Tip-2 diabetes mellitus'lu 150 hastanın 94'ü (% 62.7) kadın, 56'sı (% 37.3) erkek idi. Normoalbuminüri grubunda 48 (% 32), mikroalbuminüri grubunda 61 (% 41), makroalbuminüri grubunda 41 (% 27) hasta vardı (şekil 1).

Grupların yaş ortalaması ve yaş sınırları Tablo 1'de, diabet süresinin gruplara göre dağılımı Tablo 2'de hipertansiyonun hasta gruplarına göre dağılımı Tablo 3 ve şekil 2'de, gruplardaki hastaların ortalama kan basıncı dağılımı şekil 3'te, parametrelerin ortalama değerleri Tablo 4'de, istatistiksel veriler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Hastaların diabet süre ortalaması 8.6 yıl idi. Kontrol grubu olarak alınan 20 esansiyel hipertansiyonlu hastanın yaş ortalaması 45.2±9.6 yıl, hipertansiyon süre ortalaması 6.1±4.5 yıl, idrar albumin itrahi 14.8±12.3 ug/dk, Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı ortalamaları sırasıyla 174±26, 107±14, 122±20 mmHg idi.

Diabetli hasta grupları arasında AKŞ, HbA_{1c} vücut kitlesi indeksleri ortalamaları bakımından farklılık yoktu (p>0.05). Yaş ortalaması makroalbuminüri grubunda mikroalbuminüri grubuna göre anlamlı

olarak yüksekti (p<0.05). Diabet süresi mikroalbuminüri ve makroalbuminüri gruplarında normoalbuminüri olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Grupların serum kreatinin, sistolik ve ortalama kan basınçları, nefropati indeksi albuminüri ile birlikte anlamlı olarak artmış, kreatinin klirens azalmıştı. Diastolik kan basıncı mikroalbuminüri ve makroalbuminüri gruplarında normoalbuminüri grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.02, p<0.001).

Diabeti olmayan esansiyel hipertansiyonlu grupta sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı ortalamaları diabetli hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunurken (p<0.05), idrar albumin itrahi açısından normoalbuminüri olan diabetli hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Diabetli hastalarda ortalama hayat süresini belirleyen kardiyovasküler ve renal komplikasyonlardır (13). Bu nedenle söz konusu komplikasyonların erken tanınması büyük önem taşımaktadır.

Mikroalbuminürinin ortaya çıkması diabetli bir hastada renal harabiyetin başladığını göstermektedir (16). Diabetli hastalardaki mikroalbuminüri glomerüler kökenli olup, glomerül bazal membranındaki permeabilite artışı veya glomerüler perfüzyon basıncında artış ya da her ikisinin birarada bulunmasına bağlı olabilir (6, 18). Diabetik nefropatinin uzun yıllar içerisinde, kronik hipergliseminin yol açtığı glomerüler membran yapısında bozulma sonucunda meydana geldiği bildirilmiştir (6, 14). Glomerüldeki bu morfolojik değişiklikler glikoz konsantrasyonunun normal sınırlar içerisinde tutulmasıyla geriye dönebilmektedir (1, 15).

Tip-2 diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüriyi etkileyen faktörler kesin olarak ortaya konmamıştır ve bu konudaki çalışmalar oldukça azdır (12).

Çalışmamızın sonuçlarına göre hastaların yaş ortalaması makroalbuminüri grubunda mikroalbuminüri grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Diabet süresi hem bu çalışmada hem de daha önceki

araştırmalarda (3, 4, 5) böbrekleri doğrudan etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Diabetik nefropatinin ilerleyici ve zamana ihtiyaç gösteren bir seyir izlediği göz önüne alınırsa, bu ilişki beklenen bir sonuçtur. Albuminüri bulunan gruplarda normoalbuminüri grubuna göre diabet süresi bakımından anlamlı yükseklik bulunması, sürenin nefropati gelişimini belirleyen faktörlerden birisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Diabetik nefropatinin önlenmesinde, hiç olmazsa gelişiminin sınırlandırılmasında sıkı metabolik kontrolün önemli bir rol oynadığı öne sürülmekle beraber, aksini savunan bazı görüşler de mevcuttur (3, 4, 5, 12, 19). Ancak HbA_{1c}'nin diabetin uzun süreli kontrolü hakkında fikir verememesi güvenilirliğini sınırlandırmaktadır. Gerek bu çalışmamızda gerekse daha önce gerçekleştirdiğimiz bir başka çalışmada (7) HbA_{1c} ile albuminüri arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen, HbA_{1c}'nin sadece son birkaç aylık diabet kontrolünü gösterebilmesi nedeniyle, mikroalbuminüri ile diabet kontrolü arasında ilişki olmadığını öne sürmek de mümkün değildir. Bu konuda uzun süreli ve periyodik HbA_{1c} kontrollü çalışmaların gerçeğe daha yakın sonuç vereceği kanısındayız.

Mikroalbuminüri ve makroalbuminüri bulunan hastalarda serum kreatinin değerleri ve nefropati indeksinin normoalbuminüri grubuna göre artması, üstelik de mikroalbuminüri grubunun ortalama kreatinin seviyesi normal sınırlar içerisinde bulunurken makroalbuminüri grubunda normal sınırların aşılması ve kreatinin klirensinin albumin

itrahı arttıkça azalması da diabetik nefropatinin ilerleyici seyrini gösteren ve mikroalbuminürinin bu sürecin başlangıç dönemini oluşturduğunu destekleyen bir bulgudur.

Hipertansiyonun diabetik nefropati gelişiminde önemli bir etken olduğu bilinmektedir (12, 19). Bu hastalarda hipertansiyonun kontrol altına alınması nefropati gelişimini geri çevirebilmektedir. Ancak AKE inhibitörlerinin sadece hipertansif değil normotansif diabetlilerde de olumlu etkisi olması olayda hipertansiyonun da tek başına belirleyici bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda sistolik ve ortalama kan basınçları ile albuminüri safhaları arasında doğru bir ilişki bulunduğu, diastolik kan basınçları ele alındığında kendi aralarında bir fark saptanamamakla beraber albuminüri bulunan gruplardaki ölçümlerin normoalbuminüri grubuna göre belirgin bir şekilde arttığı görülmektedir.

Tip-2 diabetli hastalarda nefropati gelişiminde birden çok faktörün değişik derecelerde etkili olduğu ve bunlar arasında hipertansiyonun özel bir önemi olduğunu düşünüyoruz. Kontrol edilebilir bir bozukluk olması sebebiyle, kan basıncının normal sınırlar içerisinde tutulması hiç değilse nefropatinin ilerlemesini yavaşlatabilir. Diabetik nefropati gelişiminde hastalık süresi önemli bir etken iken diabetin kısa dönemdeki kontrolü ile nefropati arasında bir ilişki tespit edilememiştir, ancak diabetin sıkı bir şekilde kontrolü ile böbrek hasarının önlenip önlenemeyeceğini söylemek için uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Abouna GM, Al Adnani MS, Kremer GD et al: Reversal of diabetic nephropathy in human kadaveric kidneys after transplantati-on in nondiabetic recipients. *Lancet* 2: 1274-1276, 1983
2. Bending JJ, Viberti GC, Bilous RW et al: Eight month correction of hyperglycaemia in insulin dependent mellitus is associated with a significant and sustained reduction of urinary albumin excretion rates in patients with microalbuminuria. *Diabetes* 34 (suppl 3): 69-73, 1985
3. Chase PH, Jackson EW, Hoops LS et al: Glucose control and the renal and retinal complications of insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA* 261: 1155-1160, 1989
4. Çorakçı A, Gale EAM: Tip 2 (insüline bağımlı olmayan) diabetes mellitusta mikroalbuminüri yaygınlığı: diabet süresi, HbA_{1c} ve retinopatinin etkisi. *GATA Bülteni* 30: 883-890, 1988
5. Felt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedus L et al: Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin dependent

- diabetic patients with incipient nephropathy, *N Eng J Med* 314: 665-670, 1986
6. Hostetter TH: Diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 312: 642-644, 1985
 7. Keleştimur F, Paşaoğlu H, Utaş C, Akbeyaz Ö: Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda HbA1c ile mikroalbuminüri ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Araştırma Dergisi* 2: 93-95, 1990
 8. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K et al: Incipient nephropathy in type-1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 26:406-410, 1984
 9. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Eng J Med* 311: 89-93, 1984
 10. Osterby R, Parving HH, Hommel E, Jorgensen HE, Lokkegaard H: Glomerular structure and function in diabetic nephropathy. *Diabetes* 39: 1057-1063, 1990
 11. Parving HH, Hommel N, Nielsen MD, Giese J: Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 299: 533-536, 1989
 12. Pirart J: Diabete et complications degenerative: presentation d'une etude prospective portrand sur 4400 cas observes entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 3: 245-256, 1977
 13. Schnack C, Scheithaure W, Winkler J et al: Prevalance of microalbuminuria in type-II (non insulin dependent) diabetes mellitus: effect of duration of duration of diabetes, glycemic control and blood pressure. *Diabetologia* 30:579 A (Abstract 494), 1987.
 14. Spiro RG: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 12:1-14, 1976
 15. Viberti GC, Pickup JC, Jarrett RC et al: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta 2 microglobulin in insulin dependent patients. *N Eng J Med* 300: 638-641, 1979
 16. Viberti GC, Hill RD, Jarret RC et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1: 1430-1432, 1982
 17. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D et al: Long term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetics. *Br Med J* 286: 598-602, 1983
 18. Viberti GC, Mackintosh D, Keen H: Detrminants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 32 (suppl 2): 92-95, 1983
 19. Wiseman MJ, Viberti GC, Mackintosh D et al: Glycemia, arteriel pressure and microalbuminuria in type-1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26:401-405, 1984