

DIABETES MELLITUSLU HASTALARDA HIPORENİNEMİK HIPOALDOSTERONİZM (HRHA) SIKLIĞI* THE FREQUENCY OF HYPORENINEMIC HYPOALDOSTERONISM (HRHA) IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Dr. Zeki Tonbul, Dr. Yılmaz Selçuk, Dr. Ayla San, Dr. Hasan Kaya, Dr. Ramazan Çetinkaya

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı - ERZURUM

ÖZET

Tip II diabetli hastalarda HRHA sıklığını araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, diabet süresi on yılın üzerinde olan aduli diabetli toplam 96 hasta (50 K, 46 E) ile aynı yaş grubundaki sağlıklı 20 vakada plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron düzeyleri tayin edildi.

Son 1 ay içerisinde ACE inhibitörü, diüretik ve nonsteroid antiinflamatuar (NSAE) ilaç kullanan vakalar ile adrenal yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı. PRA ve aldosteron düzeyi en az 3 gün süre ile normal miktarda tuz içeren diabet diyeti ve 2 saatlik ayakta durma sonrası alınan venöz kan örneklerinde RIA ile çalışıldı.

Diabetik grupta ortalama PRA ve aldosteron düzeyi kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük bulundu. Hiporeninemi ve hipoadosteronizm için kontrol grubu X-2SD değeri alınarak cutoff belirlendi ve 1.5 ng/ml/saat'in altındaki PRA hiporeninemi, 4 ng/dl'nin altındaki aldosteron düzeyi ise hipoadosteronizm olarak kabul edildi. Buna göre toplam 15 hastada (%15.6) HRHA tespit edildi. HRHA'mi olan hastalarda yaş ortalaması, ortalama arteriyel basınç ve serum potasyum düzeyi olmayanlara göre önemli derecede daha yüksek, GFR ise daha düşük bulundu.

Hiporeninematik hipoadosteronizmli bu 15 hastaya 3 günlük tuzsuz diyetten sonra 20 mg i.v furosemid verilerek renin-aldosteron stimülasyonu uygulandı. 9 hasta stimülasyona cevap verirken (hafif veya sekonder formlar), 6 hastanın PRA ve aldosteron düzeylerinde önemli bir artış olmadı (gerçek HRHA). Stimülasyona cevap alınamayan 6 hastada GFR düzeyi daha düşüktü, hiperpotesemi ve hafif metabolik asidoz mevcuttu. Bu olgulardaki hiperpotesemi insülin ve sodyum bikarbonat tedavisi ile kısmen kontrol edildi.

Sonuç olarak, Tip II diabetli hastalarda HRHA sıklığını oldukça yüksek bulduk. Bu nedenle özellikle 50 yaşın üzerindeki diabetik hastalarda serum potasyum ve kreatinin düzeyini tayin etmeden ACE inhibitörü ve NSAE ilaç verilmemesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hiporeninematik hipoadosteronizm, diabetes mellitus, hiperpotesemi

SUMMARY

In this study, plasma renin activity (PRA) and aldosterone levels were determined in 96 type II diabetic patients (50 females, 46 males) with a duration longer than 10 years and in 20 similarly aged-matched healthy subjects in order to investigate the frequency of HRHA in type II diabetes mellitus (DM). Patients with adrenal insufficiency and those using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), diuretics or angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors during last one month were not included in this study. After at least a 3-day of diabetic diet containing normal salt amount, PRA and aldosterone levels were measured in venous samples obtained after a 2-hour standing. In diabetic group, mean PRA and aldosterone levels were found to be significantly decreased when compared to the control group. The cutoff points for hyporeninemia and hypoadosteronism were calculated by mean value of control group-2SD, and PRA values lower than 1.5 ng/ml/h and aldosterone values lower than 4 ng/dl were accepted as hyporeninemia and hypoadosteronism, respectively. According to these criteria, HRHA was detected in 15 (15.6%) patients.

Mean age, mean arterial pressure and potassium levels were higher and mean GFR values were lower in patients with than in ones without HRHA.

After 3-days of salt-free diet, renin-aldosterone stimulation was performed in 15 patients with HRHA by giving 20 mg iv furosemide. While 9 patients respond to stimulation (mild or secondary forms), PRA and aldosterone levels of remaining 6 patients were not increased (true HRHA). Six patients not responding to stimulation had lower GFR, hyperpotasemia and mild metabolic acidosis. Hyperpotasemia was partly controlled by insulin and sodium bicarbonate therapy in these 6 cases.

As a conclusion, we found that the frequency of HRHA in type II DM was significantly high. Therefore, ACE inhibitors and NSAIDs should not be given to type II diabetic patients, particularly over 50 years of age without determining serum potassium and creatinine levels.

Key words: Hyporeninematik hypoadosteronizm, diabetes mellitus, hiperpotesemi

*XII. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresinde (22-26 Ekim 1996-İstanbul) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Hiporeninematik hipoaldosteronizme yol açan nedenlerin başında diyabet ve interstisyel renal hastalık gelmektedir (1-5). Renal hastalığı bulunan 50 yaşın üzerindeki Tip II diyabetik hastalarda HRHA'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir (2,3). Ancak sıklığı konusunda literatürde bir oran bildirilmemektedir.

Bu sendrom hafif böbrek yetmezliği olan hastalardaki hiperkaleminin en önemli nedenidir. Hiperkalemiyi artıracığından Angiotensin Converting enzim (ACE) inhibitörleri ve NSAE ilaçlar bu hastalarda kullanılmamalıdır (5-8). Ancak polikliniklerde çoğu kez bu hastalara herhangi bir tetkik yapılmadan bu ilaçlar sıkça reçete edilmektedir.

Biz bu çalışmamızda Tip II diyabetli toplam 96 hastada plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron düzeylerini tayin ederek HRHA'nin sıklığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan ve oral antidiyabetik (OAD) kullanan Tip II diyabetli toplam 96 hasta (46 E, 50 K) ile aynı yaş grubundaki sağlıklı 20 vaka (9 E, 11 K) alındı.

Belirgin hiperglisemisi, dehidratasyonu, konjestif kalp yetmezliği ve adrenal yetmezliği olanlar ile son 1 ay içerisinde ACE inhibitörü, beta bloker, diüretik ve NSAE ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. PRA ve aldosteron düzeyi en az 3 gün süre ile normal miktarda tuz içeren diyabet diyeti ve 2 saatlik ayakta durma sonrası alınan venöz kan örneklerinde RIA ile çalışıldı (4,6). Plazma renin aktivitesinin tayini için RIANEN Assay System Angiotensin I (1125) RIA kiti (Cat. No: NEA-022-026), aldosteron düzeylerinin ölçümü için ise Coat-a-Count Aldosteron-No extraction (DPC, Cat. No TKAL 1) kiti kullanıldı.

GFR düzeylerinin değerlendirilmelerinde endojen kreatinin klirensi kullanıldı ve standart klirens formülü ile hesap edildi. Serum sodyum, potasyum, klorür, ve kreatinin düzeyleri ile 24 saatlik idrarda sodyum, kreatinin seviyesi ve kan gazlarının (pH, HCO₃) tayininde rutin laboratuvar yöntemleri kullanıldı.

Kontrol grubu ortalamasından standart sapmaların 2 katı çıkarılarak elde edilen değerler hiporeninemi ve hipoaldosteronizm için cut off değeri olarak belirlendi. Buna göre 1.5 ng/ml/saat'in altındaki PRA hiporeninemi, 4 ng/dl'nin altındaki aldosteron düzeyi ise hipoaldosteronizm olarak kabul edildi.

Stimülasyon testi: HRHA tespit edilen hastalar en

az 3 gün süre ile tuzsuz diyetle alındı. Peşine 2 saatlik ayakta durma sonrasında 20 mg iv furosemid verilerek 30 dakika sonra PRA ve aldosteron düzeyleri yeniden çalışıldı (4,6). Stimülasyon sonrası ölçülen değerler aynı hastaların stimülasyon öncesi bazal değerleri ile karşılaştırıldı. Stimülasyon sonrası bulunan değerlerin hiporeninemi ve hipoaldosteronizm için belirlenen cut-off değerlerin üzerine çıkması cevap kriteri olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde student's-t (paired ve unpaired) ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması yönünden önemli bir farklılık yokken, GFR düzeyi diyabetik grupta daha düşük idi. Diyabetes mellituslu hastalarda ortalama PRA ve aldosteron düzeyi kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük bulundu (**Tablo 1**).

Tablo 1 : Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	Tip II Diyabet (n=96)	t	P
Yaş (yıl)	58±7 (50-66)	60±8 (52-70)	1.03	>0.05
GFR (ml/dk)	110±9 (90-124)	101±17 (30-118)	2.12	<0.05
PRA (ng/ml/s.)	3.1±0.8 (2.1-4.2)	2.6±0.6 (0.3-3.6)	3.21	<0.005
Aldosteron (ng/dl)	12±4 (6-17)	9.7±2.6 (1.2-16)	3.24	<0.005

GFR: Glomerulcr lılrasyon hızı, PRA: Plazma renin aktivitesi

Cut off değerleri dikkate alındığında toplam 15 hastada (% 15.6) HRHA tesbit edildi. HRHA'İ olan ve olmayan diyabetik hastalar karşılaştırıldığında ise; HRHA'mi olan hastalarda yaş ortalaması, ortalama arteriyel basınç (OAB) ve serum potasyum düzeyi olmayanlara göre önemli derecede daha yüksek, GFR ise daha düşük bulundu (**Tablo 2**). HRHA tesbit edilen bu 15 hastaya tuzsuz diyet ve diüretik verilerek renin-aldosteron stimülasyonu yapıldı. 9 vaka stimülasyona cevap verirken (PRA ve Aldosteron düzeylerinin cut off değerlerin üzerine çıkması), 6 hastanın PRA ve aldosteron düzeylerinde önemli bir artış olmadı.

Stimülasyona cevap veren ve vermeyen hastaların stimulus öncesi PRA ve aldosteron düzeyleri arasında önemli bir farklılık yoktu (**Tablo 3**). Stimülasyona cevap veren bütün hastaların GFR düzeyi normal sınırlarda (80 ml/dk'nın üzerinde) iken, cevapsız vakaların GFR düzeyleri düşüktü. Stimülasyona cevap vermeyen (gerçek HRHA) bütün hastalarda hiperpotasemi ve

hafif metabolik asidoz mevcuttu. Bu hastaların idrai sodyumları daha yüksek, serum sodyum değerleri ise daha düşük idi. Stimulusa cevap veren grupta ise serum potasyum düzeyleri normalin üst sınırında olmakla birlikte metabolik asidoz tablosu mevcut değildi. Bu gruptaki bütün hastalar hipertansif iken, gerçek HRHA' i olan hastaların ancak yarısında hipertansiyon mevcuttu.

Tablo 2: HRHA' mi olan ve olmayan diabetik hastaların karşılaştırılması.

	HRHA' i olan (n=15)	HRHA' i bulunmayan (n=81)	t	P
Ya? (yıl)	65+6	59±7	3.11	<0.005
OAB (mmHg)	120+6	115+8	2.3	<0.05
S.potasyum (mEq/L)	5.6+0.2	4.8+0.4	8	<0.0001
GFR (ml/dk)	76+29	106+7	9.01	<0.0001
PRA (ng/ml/s)	1.0+0.4 (0.3-1.4)	2.9+0.7 (1.8-3.6)	10.2	<0.0001
Aldosteron (ng/dl)	2.9+0.8 (1.2-3.8)	11+3 (5-16)	10.5	<0.0001

HRHA: Hiporeninemi hipoaldosteronizm, OAB: Ortalama arteriyel basınç.

Tablo 3: Tuzsuz diyet ve diüretik stimülasyonuna cevap veren ve vermeyen vakaların stimülasyon öncesi değerler yönünden karşılaştırılması.

	Cevapsız grup (n=6) (Gerçek HRHA)	Cevap veren (n=9) (Hafif/Sekonder HRHA)	P
PRA (ng/ml/s)	0.9+0.3	1.1+0.2	>0.05
Aldost (ng/dl)	2.6+0.6	3.1+0.7	>0.05
GFR (ml/dk)	42+10	98.6+8.3	<0.001
S. potasyumu (mEq/L)	6.0+0.3	5.3+0.2	<0.001
PH	7.28+0.04	7.37+0.03	<0.001
HC03 (mEq/L)	18+2	23+1.8	<0.001
Klorür (mEq/L)	104+4	100+3	<0.05
S. sodyumu (mEq/L)	135+4	140+3	<0.05
İdrar sodyumu (mEq/gün)	122+5	105+7	<0.001

Tablo 4 : Stimülasyon öncesi ve sonrası değerler.

	Cevapsız grup (n=6) (Gerçek HRHA)			Cevap veren grup (n=9) (Hafif veya sekonder HRHA)		
	öncesi	sonrası	P	öncesi	sonrası	P
PRA (ng/ml/s)	0.9±0.3	1.1+0.2	>0.05	1.1+0.2	2.0+0.4	<0.001
Aldosteron(ng/dl)	2.6+0.6	2.9±0.5	>0.05	3.1+0.7	6.0+1.2	<0.001
OAB (mmHg)	117+3	113+4	>0.05	122±4	106+3	<0.001
S.Potasyum(mEq/L)	6.0+0.3	5.8±0.2	>0.05	5.3±0.2	4.5+0.2	<0.001

Tuzsuz diyet ve diüretik uyarısına cevap vermeyen ve renal fonksiyon bozukluğu olan (gerçek HRHA) grupta, stimülasyon sonrası PRA, aldosteron düzeyi,

OAB ve serum potasyum düzeylerinde önemli bir değişiklik olmazken; stimulusa cevap veren grupta PRA ve aldosteron düzeyinin önemli derecede arttığı (yaklaşık 2 kat), kan basıncı ve serum potasyum seviyesinin ise önemli derecede azaldığı tespit edildi. (Tablo 4).

Stimulusa cevap veren grubun stimulus sonrası PRA ve aldosteron düzeyleri de kontrol grubu değerlerine göre yine anlamlı derecede düşük bulundu (t=3.92, p<0.001 ve t= 4.38, p<0.001 sırasıyla).

Çalışmamızda toplam HRHA sıklığı % 15 iken gerçek HRHA sıklığı % 6 olarak bulundu. Stimulusa cevap veren gruptaki hastalarda tuzsuz diyet ve oral diüretik ile tedaviye devam edilirken, gerçek HRHA' i olan 6 hastada ise OAD' deü insüline geçildi. Metabolik asidoz için oral NaHC03 başlandı ve potasyumdan fakir diyete alındı. 4 hastada hiperpotasemi ve asidoz kontrol altına alınırken, diğeri 2 vakada serum potasyum düzeyi 5.5 mEq/L' nin altına inmedi. Ancak 9 alfa-fludrokortizon temin edilemediğinden verilemedi.

TARTIŞMA

İzole hipoaldosteronizmin en önemli nedeni renin sekresyonundaki bozukluktur. Diabet, hipertansiyon, gut ve analjezik nefropatisi gibi renal interstisyumda hasara yol açan hastalıklar juxtaglomerüller aparatusun renin üretimini baskılayabilirler (2,3,5,8).

Hiporeninemi için; proreninin aktif renine dönüşümündeki bozukluklar, **juxtaglomerüller** hücrelerin hiyalinizasyon sonucu harabiyeti, otonomik nöropati nedeni ile sempatik uyarım sonucu olan renin salınımının bozulması, azalmış sodyum ve su atılımının hacim artışına yol açması gibi çeşitli patogenetik mekanizmalar öne sürülmüştür (8-11).

Glikozile Hb düzeylerinin yüksek olduğu vakalarda hücre içi proreninin glikozilasyonu sonucu renin oluşu-

munun engellendiği bildirilmektedir. Diabetik nefropati (DN)'de glikolize prorenin HRHA'nin tetikleyici faktörü olabilir (12). Ancak halen tatmin edici tek bir

mekanizma olmayıp multifaktöryel bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Hipoaldosteronizmin ise hiporeninemiye sekonder olduğu gösterilmiştir (13).

Hipoaldosteronizm renal tuz kaybı ve potasyum atılımında azalmaya yol açmaktadır. Renal bozukluğun derecesi ile orantısız bir hiperkalemi durumunda HRHA'den şüphe edilmelidir. Hastalarımızda olduğu gibi genellikle hiperkalemik, hiperkloremik metabolik asidoz (Tip IV RTA) tablosu da mevcuttur. Sodyum kaybı da önemli bir özellik olmakla birlikte izole hipoaldosteronizmlili hastalarda sodyum alımı kısıtlanmadıkça genellikle sodyum eksikliğinin klinik bulguları hakim değildir (2,3,5,7,14).

Diabetes mellituslu hastalarda DM'nin erken bii bulgusu olarak sıklıkla aşırı renal sodyum retansiyonu mevcuttur. Böyle hastalarda renin ve aldosteron sekresyonu sodyum retansiyonu ve volüm artışına sekonder olarak da baskılanmış olabilir. Sıklıkla tabloya hipertansiyon da eşlik etmektedir. Bu durum gerçek HRHA olmayıp, tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisine cevap vermektedir. Bu hastalarda diüretikle hem sodyum, hem de potasyum kaybına birlikte neden olarak avantaj sağlarlar (1,2). Diabeti, hiperkalemi ve hipertansiyonu olan çoğu hastada renin aldosteron supresyonunun sekonder olduğu ve şayet hiperkalemi diüretik tedaviye cevap verirse geniş diagnostik incelemeye gerek olmadığı bildirilmektedir (1,15).

Gerçek HRHA'de ise tuz kısıtlaması ve diüretikle volüm depleksiyonunu artırabileceğinden uygun değildir. Hipoaldosteronizmin tedavisi genellikle mineralokortikoid replasmanını gerektirir. Ancak fludrokortizon kan basıncını daha da yükseltebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Tedavi serum potasyum düzeyi ile takip edilmelidir (5,16).

Biz de çalışmamızda HRHA'mi olan 15 hastanın 9'unda düşük renin ve aldosteron düzeylerinin tuzsuz diyet ve diüretik stimülasyonu ile düzeldiğini tespit ettik. Bu hastalarda stimülasyona cevap alınması, renal fonksiyonların normal olması ve metabolik asidoz tablosunun bulunmaması olayın gerçek-yerleşik bii HRHA olmayıp; renin aldosteron supresyonunun hipertansiyon ve volüm artışına sekonder olduğunu veya bazal değerleri düşük olmakla birlikte stimülasyona henüz cevabın alındığı HRHA'min hafif başlangıç formları olduğunu düşündürmektedir.

Gerçek HRHA'mi olan hastalarda ise stimülasyona cevap alınmadı. Bu hastaların GFR düzeyleri azalmıştı ve hiperpotesemik, hiperkloremik metabolik asidoz (Tip IV renal tübüler asidoz) tablosu mevcuttu.

OAD'lerden insüline geçilmesi ve oral sodyum bikarbonat tedavisi ile hiperpotasemi ve asidoz büyük ölçüde kontrol altına alındı.

HRHA'min erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2). Çalışmamızda da HRHA tesbit edilen 6 hastanın 4'ü erkekti, ancak bu konuda yargıya varabilmek için vaka sayımız yeterli değildir.

Sonuç olarak, Tip II diabetli hastalarda HRHA sık görülmektedir. Bu nedenle özellikle 50 yaşın üzerindeki diabetik hastalarda serum potasyum ve kreatinin düzeyine bakmadan ACE inhibitörü ve NSAE ilaç verilmemesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Holland O.B. Hypoaldosteronism-disease or normal response? N Eng J Med 1991; 324 (7): 488-489.
2. Biglieri EG, Kater CE . Mineralocorticoids. In . Greenspan FS (ed). Basic and Clinical Endocrinology. Prentice Hall, Appleton and Lange, 1991: 374-378.
3. Williams GH. Hyporeninemic hypoaldosteronism. N Eng J Med 1986; 314(16): 1041-1042.
4. Sunderlin FS, Anderson GH, Streeten DH. Blumenthal SA. The renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic patients with hyperkalemia. Diabetes 1981; 30 : 335-340.
5. Tyrrell JB . Adrenocortical hypofunction. In . Wynqaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1992. pp, 1281-84.
6. Large DM, Carr PH, Laing I, Davies M. Hyperkalaemia in diabetes mellitus-potential hazards of coexisting hyporeninaemic hypoaldosteronism. Postgrad Med J 1984; 60 :370-373.
7. Kaufman JS, Peck M, Hamburger RJ, Flamenbaum W. Isolated hypoaldosteronism and abnormalities in renin, kallikrein and prostaglandin. Nephron 1986; 43: 203-210.
8. Rosa RM, Battle D. Hyperkalemia. In . Jacobson HR. Striker GE, Klahr S (eds.), The Principles and Practice of Nephrology (Second edition), Mosby-USA 1995 : 911-17.
9. Gomez-Martino JR., Miralles JM, De Leon B. Hernandez MT, Taberero JM. Urinary prostaglandins (PGE2 and PGI2) in hyporeninaemic hypoaldosteronism in diabetic patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 251-256.
10. Christlieb AR, Kaldany A, D'Elia JA, Williams GH . Aldosterone responsiveness in patients with diabetes mellitus. Diabetes 1978; 27: 732-7.

11. Tang SY, Antonipillai I, Mulrow PJ. Inactive renin and prostaglandins E2 production in hyporeninemic hypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 849-853.
12. Wilson DM, Luetscher J A . Plasma prorenin activity and complications with insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1990; 323: 1101-6.
13. Ferrara E, Week E, Hanenson I, Privitera P, Kenion C. Selective hypoaldosteronism with blunted renin activity responsiveness. *Clin Res* 1970; 18: 602-606.
14. Muter E, Nath KA . Chronic tubulointerstitial nephritis. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds.), *The Principles and Practice of Nephrology* (Second edition), Mosby-USA 1995: 216-24.
15. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension* 1986; 8: 93-102.
16. Grande J, Macias Nunez JF, Miralles JM, de Castro del Pozo S, Tabernero Roma JM. Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetic patients with chronic renal failure *Am J Nephrol* 1988; 8: 127-137.