

ESANSİYEL HİPERTANSİF HASTALARDA İDRAR GLİKOZAMİNOGLİKAN ATILIMI

URINARY GLYCOSAMINOGLYCANS EXCRETION IN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS

Dr. Dilek Gogas*, Dr. Önder Ersöz*, Dr. Yasemin Budak***,
Dr. Çetin Özener**, Dr. Sema Akalın,* Emel Akoğlu**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma BD,
** İç Hastalıkları ABD.Nefroloji BD, *** Biyokimya ABD-İSTANBUL

ÖZET

Hipertansif nefropatini etyolojisi içinde hemodinamik faktörlerin yanı sıra glomerül bazal membran yük seçiciliğini oluşturan glikozaminoglikan metabolizmasındaki değişiklikler olabileceği de düşünülmekte olup bu konudaki veriler yeni ve yetersizdir.

Bu çalışmada esansiyel hipertansiflerde idrar heparan sülfat atılımı ile albüminüri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Anjiyotensin konvertent enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokleri kullanılmayan mikroalbuminüri olan 30 ve olmayan 30 hipertansif hasta ile 30 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Üriner enfeksiyonu ve böbrek taşı olmayan deneklerden 24 saatlik idrar toplanması istendi. İdrarda kreatinin klirensi, albümin ve 1.9 dimetil metilen blue yöntemi ile heparan sülfat ölçümleri yapıldı. Deneklerin ortalama yaşları sırası ile kontrol, normoalbuminürik hipertansifler ve mikroalbuminürik hipertansiflerde 55.4±2.6, 54.9±2.1, 54.6±1.9 yıl; hipertansiyon süreleri 6.3±1.8, 6.2±1.5 yıl, albüminüri değerleri 14.3±1.5 mg/gün, 16.4±1.4 mg/gün, 67±17 mg/gün, heparan sülfat atılımı 332.6±193 mg/gün, 671.2±310 mg/gün, 4058±1078 mg/gün bulundu. Heparan sülfat atılımı mikroalbuminürik hipertansiflerde diğer iki gruba oranla anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Heparan sülfat atılımı ile albüminüri ve kreatinin klirensi arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak mikroalbuminürik hipertansiflerde idrar heparan sülfat atılımında belirgin artış görülmüştür. Bu veri hipertansif hastalarda mikroalbuminüri gelişiminde glomerül bazal membranında heparan sülfat miktarındaki azalmaya bağlı negatif yük kaybının rolü olabileceği yönünde güçlü bir kanıttır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, glikozaminoglikan

SUMMARY

Loss of anionic charge of the glomerular basement membrane is one of the contributing factors in the development of albuminuria in diabetic individuals. Decreased anionic charge is associated with increased urinary heparan sulphate excretion. There isn't enough data concerning this issue in nondiabetic hypertensive patients.

The aim of this study is to determine the relationship between microalbuminuria and urinary heparan sulphate excretion in essential hypertensive patients.

Sixty hypertensive patients, 30 microalbuminuric and 30 normoalbuminuric enrolled in the study group. The control group contained 30 healthy individuals. All subjects had been evaluated for urinary infections and urolithiasis. A 24 hour urine sample collected used for measurement of urinary creatinin, albumin and heparan sulphate excretion. Mean age of three groups were similar. Also mean duration of hypertension were similar between normoalbuminuric and microalbuminuric patients 6.2±1.5, 6.3±1.8 years respectively. Urinary excretion rates in control, normoalbuminuric and microalbuminuric groups were 14.3±1.5, 16.4±1.4, 67±17 mg/day respectively. Heparan sulphate excretion rates were 332.6±193, 671.2±310, 4058±1078 mg/day respectively. Urinary heparan sulphate excretion was markedly increased in microalbuminuric patients compared with normal and normoalbuminuric hypertensive subjects (p<0.001). Heparan sulphate excretion was not correlated with albuminuria or duration of hypertension.

As a result urinary heparan sulphate excretion is increased in hypertensive patients. This confirms that urinary loss of glycosaminoglycans may be involved in the pathogenesis of hypertensive microalbuminuria.

Key words: Hypertension, glycosaminoglycans

GİRİŞ

Mikroalbüminüri diyabetiklerde nefropatinin erken göstergesi olmasına rağmen, hipertansiflerde nefropati ile ilişkisi ortaya konulmamıştır (1).

Diyabetik mikroalbüminürinin etyoloj isinde, hemodinamik değişiklikler yanında glomerüler bazal membranın yük seçici geçirgenliğini sağlayan glikozaminoglikan metabolizmasındaki değişiklikler de suçlanmaktadır (2). Diyabetiklerde glomerül bazal membranındaki majör proteoglikan olan heparan sülfat miktarı azalmakta ve idrarda heparan sülfat atılımı artmakta ve bu şekilde negatif yük seçiciliği kaybolan bazal membrandan albümin kaçışı olmaktadır (3).

Son yıllarda da hipertansiflerde arteryel glikozaminoglikan metabolizmasında değişiklik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İn vitro hipertansif rat arteryel düz kas hücre kültürlerinde glikozaminoglikan sentezinin arttığı bulunmuştur (4,5).

Kan basıncı yüksekliğinin arteryel ve renal glikozaminoglikan metabolizması ile ilişkisine ait veriler henüz yeni ve yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı esansiyel hipertansif kişilerde idrarda heparan sülfat atılımının ve bu parametrenin mikroalbüminüri ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre diyastolik kan basıncı hafif ve orta derecede yüksek esansiyel hipertansiyonu olup, diyabet dahil başka sistemik hastalığı olmayan kişiler, onayları alındıktan sonra dahil edildi. Çalışma gurubu 30 mikroalbüminürik hipertansif, 30 normoalbüminürik hipertansif, 30 sağlıklı denekten oluşturuldu. Çalışmaya katılan deneklerden hiçbiri angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri, salisilat kullanmıyordu. Böbrek taşı ve diğer böbrek hastalığı tarif etmiyordu.

Denekler retinopati, nöropati, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı açısından fizik muayene ile değerlendirildiler.

Çalışma gurubunun tümünün idrar yolu enfeksiyonu idrar kültürü, böbrek taşı olasılığı ise renal ultrasonografi ile ekarte edildi.

Hastaların kan basıncı ölçümleri Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre aynı kişi tarafından yapıldı.

Deneklerden 24 saatlik idrarlarını toplayıp getirmeleri istendi. İdrar örneklerinde albümin, heparan sülfat ve kreatinin klirens ölçümleri yapıldı.

Kreatinin için kreatinaz, mikroalbümin için

spektrofotometrik yöntem kullanıldı.

Heparan sülfat ölçümü ise glikozaminoglikanlara spesifik olan 1-9 dimethymethylene blue boyası ve heparan sülfat standartı kullanılarak spektrofotometrik yöntemle yapıldı (6).

İstatistik değerlendirme için IBM Instat programı kullanıldı. Her üç grup arasında karşılaştırma Anova testi, korelasyon analizleri ise Pearson testi ile yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart error olarak ifade edildi.

SONUÇLAR

Deneklerin ortalama yaş, diyastolik kan basıncı değerleri, hipertansiyon süreleri **Tablo-1** de gösterilmiştir. Çalışma grubunun yaş ve hipertansiyon süreleri arasında anlamlı fark yoktu. Diyastolik kan basıncı hipertansif gruplarda kontrol gurubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$).

Tablo 1: Çalışma grubunun klinik özellikleri

	kontrol	mikroalbümin (-)HT	mikroalbümin (+)HT
yaş	55.4 \pm 2.6	54.9 \pm 2.1	54.6 \pm 1.9
HT süresi /yıl	-	6.2 \pm 1.5	6.3 \pm 1.8
DKB /mmHg	72 \pm 1.1	95 \pm 8.5*	98 \pm 1.9**

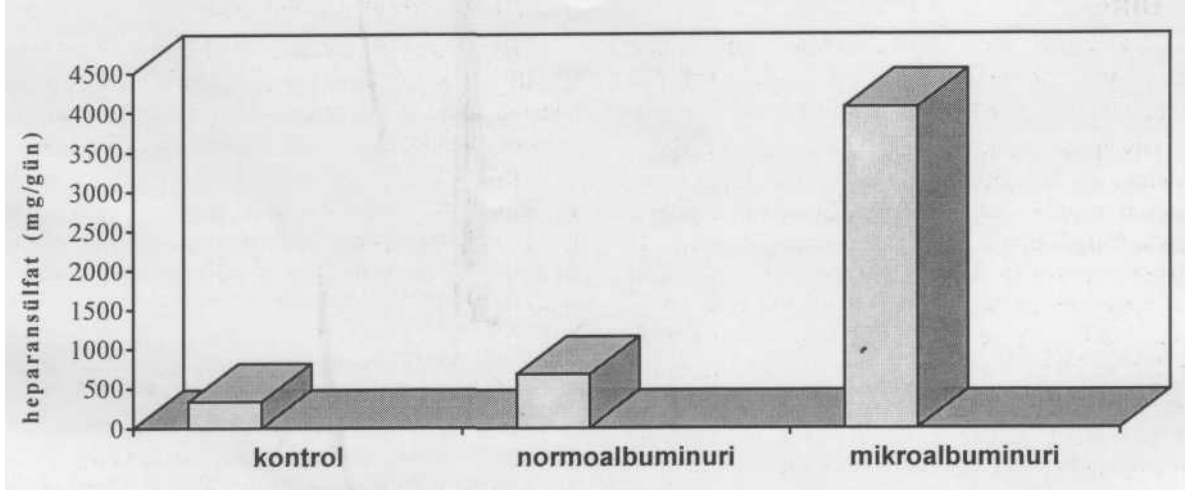
* $p < 0.01$, ** $p < 0.01$

24 saatlik idrarda heparan sülfat atılımı sıra ile 332.6 \pm 193 mg/gün, 671.2 \pm 310 mg/gün, 4058 \pm 1078 mg/gün bulundu. Mikroalbüminürisi olan ve olmayan hipertansiflerde heparan sülfat atılımı kontrol gurubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

Mikroalbüminürisi olan hipertansiflerde mikroalbüminürisi olmayanlara oranla da idrar heparan sülfat atılımı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) (**Şekil 1**).

24 saatlik idrarda albümin atılımı kontrol, normoalbüminürik hipertansifler ve mikroalbüminürik hipertansiflerde sırası ile 14.3 \pm 1.5, 16.4 \pm 1.5, 67 \pm 17 mg/gün olup mikroalbüminürisi olan hipertansif grupta diğer iki gruba oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Kreatinin klirensi sırası ile 87 \pm 4.5 ml/dk, 82 \pm 2.9 ml/dk, 79.5 \pm 3.5 ml/dak olup aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 2**).

Heparan sülfat atılımı ile albuminüri, kreatinin klirensi, hipertansiyon süresi, diyastolik kan basıncı değerleri arasında korelasyon bulunmadı.



Şekil 1: 24 saatlik idrarda heparan sülfat atılımı

Tablo 2: 24 saatlik idrar parametreleri

	kontrol	mikroalbumin (-)HT	mikroalbumin (+)HT
Heparan sülfat (mg/gün)	332.6 ± 93	671.2 ± 310*	4058 ± 1078**
Albuminüri (mg/gün)	14.3 ± 1.5	16.4 ± 1.4	67 ± 17**
Kreatinin klirensi (ml/dk)	87 ± 4.5	82 ± 2.9	79.5 ± 3.5

*p<0.001, ** p<0.001,*** p<0.01

TARTIŞMA

Mikroalbuminuri diyabetiklerde böbrek tutulumunun ilk klinik belirtisi olarak kabul edilmektedir. Mikroalbuminüri oluşumunda hemodinamik etkilerin yanısıra bazal membran glikozaminoglikan metabolizmasındaki değişiklikler de suçlanmaktadır. Glikozaminoglikanlar bazal membran moleküler organizasyonu ve fonksiyonlarında anahtar rol oynarlar. En önemli işlevleri glomeruler bazal membran yük seçici geçirgenliğini sağlamaktır. Yapılan çalışmalarda diyabetiklerde renal dokudaki heparan sülfat miktarında azalma ve idrar heparan sülfat atılımında artış olduğu görülmüştür (7,8). Proteoglikan tedavisi ile glomeruler yüklerin mekanik restorasyonunu sağlayıp diyabetik nefropatinin engellenebileceğine ilişkin veriler de bu teoriyi desteklemektedir (9,10).

Mikroalbuminuri hipertansif kişilerde de görülebilir. Hipertansif mikroalbuminürinin

etyolojisinde intraglomeruler basınç değişiklikleri sorumlu tutulmakla birlikte yeni teoriler ortaya atılmıştır.

Renal glikozaminoglikan metabolizmasında hipertansiyonda da değişiklikler olabileceği ileriye sürülmektedir. Bu konudaki çalışmalar son birkaç yılda yapılmış olup çoğu invitro niteliktedir.

Spontan hipertansif ratlerin vasküler düz kas hücre kültürlerinde glikozaminoglikan sentezinin normotansif rat kültürlerine oranla daha yüksek olduğu; bu olayın mekanik stres yanında beta reseptör stimülasyonu ile olabileceği belirtilmiştir (4). Başka bir çalışmada hipertansif ratlarda karotid arterlerde proteoglikan sentezinin arttığı gösterilmiştir (5). 1995 yılında yayınlanmış bir çalışmada esansiyel hipertansiflerde bazal membran heparan sülfat miktarında azalma olduğu da ileri sürülmektedir (11).

Bu çalışmada mikroalbuminürisi olan hipertansiflerde idrar heparan sülfat atılımının normoalbuminürik hipertansifler ve sağlıklı kişilerden yüksek olduğu bulunmuştur. Bu veri hipertansif kişilerde idrarda heparan sülfat atılımının arttığını kanıtlamaktadır.

Esansiyel hipertansiyonda idrarda heparan sülfat atılımının artması, glomeruler bazal membran glikozaminoglikan yıkımının artması veya heparan sülfat üretiminin artmasına bağlı olabilir. Ancak çalışmamız bu soruya yanıt verecek tarzda dizayn edilmemiştir.

Bu çalışmada idrar heparan sülfat atılımı ile albuminüri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Diyabetiklerde yapılan çalışmalarda da bu konuda çelişkili sonuçlar vardır (8,10).

Sonuç olarak hipertansif nefropatinin ve mikroalbuminürinin etyolojisinde hemodinamik değişikliklerin yanısıra glikozaminoglikan metabolizmasındaki değişiklikler de rol oynamaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler bu teoriyi destekleyen güçlü bir kanıttır. İdrar heparan sülfat atılımının mikroalbuminüriden erken bir gösterge olup olmadığının gösterilmesi ve hipertansif nefropati etyolojisindeki rolünü aydınlatmak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1983 ;31:673-689.
2. Kverneland A, Feldt-Rasmussen B, Videal P. et al. Evidence of changes in renal selectivity in patients with type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:634-639.
3. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Djurup R, Deckert M. Glomerular size and charge selectivity in insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1988;33:100-106.
4. Hamada M, Kusuyama-Y, Nishio-I, et al. Hano T, Masuyama T. Effect of centrifugal force and catecholamines on glycosaminoglycan synthesis of vascular smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1990;83:147-153.
5. Walker-Caprioglio HM, Koob TJ, McGuffee LJ. Proteoglycan synthesis in normotensive and spontaneously hypertensive rat arteries in vitro. *Matrix* 1992;12:308-320.
6. Jong JGN, Wevers RA, Laakkers C, Poorthals JHM. Dimethylmethylene blue based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolisaccharidosis. *Clin Chem* 1989;35:1472-1477.
7. Reddi AS. Glomerular and urinary glycosaminoglycans in diabetic rats. *Clinica Chimica Acta* 1990;189:211-220
8. Wu VY, Wilson B, Cohen MP. Disturbances in glomerular basement membrane glycosaminoglycans in experimental diabetes. *Diabetes* 1987;36:679-683.
9. Olson JL. Role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass. *Kidney Int.* 1984;25:376-382
10. Gogas D, Budak Y, Ersoz Ö, ve ark. Diyabetik rat modelinde kısa süreli düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin renal etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1995;4:70-74.
11. Heintz B, Stacker G, Mrowka C, et al. Decreased glomerular basement membrane heparan sulfate proteoglycan in essential hypertension. *Hypertention* 1995;25:399-407