

İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DIABETES MELLİTUS'DA MİKROALBÜMİNÜRİ VE İDRAR AMİLAZI MICROALBUMINURIA AND URINARY AMYLASE IN TYPE II DIABETES MELLITUS

Dr. Ç. ÖZENER, Dr. A. BEDİR, Dr. K. EMERK, Dr. E. AKOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Biyokimya ABD

ÖZET

Bu çalışmada insüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus 'un (Tipli DM) idrar amilaz izoenzimlerinin atılımına olan etkisi ve bunların mikroalbüminüri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. İdrar amilaz izoenzimlerinin Tipli DM da nefropatinin erken dönemde tanınmasını sağlayabilecek bir yöntem olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Diabetik nefropati, Amilaz, Mikroalbüminüri

GİRİŞ

Nefropati insüline bağımlı diabette (IDDM) %30-50 oranında görülürken insüline bağımlı olmayan diabetes mellitusta (NIDDM) %10 ile %20 oranında izlenen bir komplikasyondur (1). IDDM'de mikroalbüminüri nefropati gelişeceğinin bir öncül işaretidir. Mikroalbüminüri idrarla dakikada 20-200 mikrogram arasındaki albümin atılımına denilmektedir. NIDDM'de ise mikroalbüminüri sadece proteinüri ile ilişkili olmakla kalmayıp, kardiovasküler hastalıklardan ölüm riski ile de yakın ilişkidir (1). Mikroalbüminürik dönemde, idrarda albümin dışında beta 2 mikroglobülin, retinol bağlayıcı protein, beta N Asetil Glikozaminidaz gibi diğer küçük molekül ağırlıklı kan proteinlerinde atılımında artış vardır.

Bu protein atılımının ise Glomerül bazal membranının proteoglikanlarca oluşturulan negatif yük özelliğinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (2,3).

Serum alfa amilazı, esas olarak tükrük bezi ve pankreasta sentezlenmekte olup, iki ayrı izoenzim şeklinde tayin edilebilmektedir (2).

Bu iki izoenzimin moleküler yapılarının aynı büyüklükte olmasına karşın (29 Angstrom) elektrikli yükleri farklıdır. Tükrük amilazı (S amilaz), pankreatik amilaz (P amilaz) göre çok daha fazla anyonik özelliktedir.

Glomerül bazal membranındaki yük seçicilikteki değişikliğe bağlı olarak bu amilaz izoenzimlerin çeşitli nefropatilerde idrarla atılımında değişiklikler oluşmaktadır (2).

Bu çalışma NIDDM'un idrarla amilaz izoenzimle

SUMMARY

In this study, the relationship between microalbuminuria and urinary excretion of amylase isoenzymes in type II DM was investigated. Urinary amylase isoenzymes may be a useful tool for early detection of diabetic nephropathy.

Key words: Diabetic Nephropathy, Amylase, Microalbuminuria

lerinin atılımına olan etkisini, dolayısıyla glomerüler yük seçiciliğinin diabetik nefropatide değişip değişmediğini göstermek ve bunların mikroalbüminüri ile ilişkisini gözlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya diabet dışında bilinen başka bir hastalığı veya diabet dışı nefropatisi olmayan NIDDM'li hastalar alınmıştır. Çalışma grubuna 49 hasta (15 erkek, 34 kadın) ve kontrol grubu olarakta hastalarla yaş ve seks bakımından uyumlu sağlıklı 24 hasta (7erkek, 17kadın) alınmıştır.

Hastalar idrardaki albümin atılımına göre iki gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Normoalbüminürik grup, yani albümin atılımı 23.4 mg/gr kreatininden daha az olanlar.

Grup2: Mikroalbüminürik yani albümin atılımı 23.4-200 mg/gr kreatinin arası olanlar.

Bütün hastaların açlık kan şekerleri ve hemoglobin A1C değerleri tayin edilmiştir. Çalışmada hastaların ve kontrol grubunun sabah ikinci idrarları toplanmış toplanılan idrar örneklerinde mikroalbüminüri, total amilaz, S ve P amilaz ile kreatinin tayini yapılmıştır. Amilaz enzimleri Boehringer Mannheim alfa amilaz EPS kiti ile pankreatik amilaz EPS kiti kullanılarak, mikroalbüminüri için Ames, kreatinin için ise Technicon firmasına ait kit'ler kullanılarak ölçümler yapılmıştır. İdrarda elde edilen madde miktarları gram/kreatinin olarak verilmiştir. Elde edilen verile-

rin birbiriyle karşılaştırılması amacıyla Mann Whitney testi uygulanmıştır.

SONUÇLAR

Kontrol grubu ortalama yaşları 51.84 ± 22.6 olan 7 erkek 17 kadın toplam 24 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Açlık kan şekerleri ortalama 88 ± 19 mg/dl, hemoglobin Alc düzeyleri 5.8 ± 1.2 olarak bulundu. İdrarlarında; mikroalbuminüri ortalama 8.4 ± 6.5 mg/gr kreatinin, S amilaz 119.5 ± 98.4 ü/gr kreatinin, P amilaz 214.8 ± 136.3 ü/gr kreatinin, S/P oranı ise 0.55 ± 0.4 olarak bulunmuştur. Grup 1 ise 7'si erkek 19'u kadın toplam 26 hastadan oluşmaktadır. Ortalama yaşları 61.2 ± 10.4 yıl olarak belirlendi. Açlık kan şekerleri ortalama $147. \pm 67$ mg/dl, hemoglobin Alc'leri 9.2 ± 2.7 olarak bulundu. İdrar analizinde bulunan sonuçların ortalama değerleri ise sırasıyla belirtildiği gibiydi. Mikroalbuminüri 8.1 ± 8.7 mg/g kreatinin, S amilaz 117.4 ± 103.7 ü/gr kreatinin, P amilaz 216.5 ± 277.2 ü/gr kreatinin, S/P oranı ise 0.94 ± 0.56 idi. İkinci grupta ise, ortalama yaşları 60.9 ± 11.4 yıl olan, 8 erkek ve 15 kadın toplam 23 hasta vardı. Bunlarında açlık kan şekerleri ortalama 204 ± 63 mg/dl, hemoglobin Alc'leri 11.4 ± 2.9 , idrar incelenmesinde ortalama albüminürileri 74.9 ± 43.7 mg/gr kreatinin, ortalama S amilaz 170.8 ± 195.6 ü/gr kreatinin, ortalama P amilaz 216.5 ± 277.2 ü/gr kreatinin olup, S/P oranı ise 1.6 ± 2.3 olarak bulundu (**Tablo I**).

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun sonuçları

Parametre	Kontrol	Gurup I	Gurup II
Onnek Sayısı	24	26	23
Yas (yıl)	51.8 ± 22.6	61.2 ± 10.4	60.9 ± 11.4
Seks (K/E)	7/17	7/19	8/15
AKŞ (mg/dl)	88 ± 19	147 ± 67	204 ± 63
Hb Alc (%)	5.8 ± 1.2	9.2 ± 2.7	11.4 ± 2.9
M. albüminüri *	8.4 ± 6.5	8.1 ± 8.7	74.9 ± 43.7
S - Amilaz **	19.5 ± 98.4	117.4 ± 103.7	170.8 ± 195.6
P - Amilaz **	214.8 ± 136.3	216.5 ± 277.2	216.5 ± 277.2
S/P oranı	0.55 ± 0.4	0.94 ± 0.56	1.6 ± 2.3

* (" g/g' " kreatinin) ** (U/g kreatinin)

Kontrol grubu ile grup 1 ve 2'nin Mann Whitney testi ile kıyaslanması sonucu yaş cins bakımından istatistiksel olarak bir değişiklik bulunmazken, Mikroalbuminüri ve S/P amilaz oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Bu sonuçlarda **Tablo H**'de gösterilmiştir.

Grup 1 ile 2 kıyaslandığında, sadece mikroalbuminüri değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Diabetes Mellitusta, metabolik, hemodinamik ve hormonal değişiklikler sonucunda glomerül bazal

Tablo II: Kontrol grubu ile hastaların Mann Whitney Testi ile karşılaştırılması

	Gurup I	Gurup II
Yas	NS	NS
Sex	NS	NS
Mik. Alb.	NS	$p < 0.001$
sAmilaz	NS	NS
pAmilaz	$p < 0.05$	NS
S/P	$p < 0.005$	$p < 0.05$

membranında birtakım yapısal ve kimyasal değişiklikler oluşmaktadır. Hastalığın başlangıcında böbrekte büyüme ve glomerül hiperfiltrasyon ortaya çıkmaktadır. (2) Osterby ve Gundersen diabetin başlamasından 6 hafta sonra glomerül bazal membranında kalınlaşma olduğunu böbrek biyopsisiyle göstermişlerdir. Tüm bu değişiklikler proteoglikanların, heparan sülfat, laminin ve siyalic asit içeriğinin azalmasına, sonuçta bazal membranın negatif yükünün azalmasına yol açmaktadır (3). Bazal membranın bu negatif yükü ise, proteinlerin filtrasyonundaki seçiciliğinde önemli rol oynamaktadır. Bu özellik dolayısı ile albümin gibi anyonik moleküllerin idrara geçişi engellenmektedir. Bu durumda oluşan albüminürinin varlığında glomerüldeki yapı değişikliğinin ve dolayısı ile de gelecekteki bir renal yetmezliğin belirtisi olmaktadır.

IDDM'lilerde yapılan çalışmalar sonucunda, aşırı proteinüri (günde 200 mg dan daha fazla) döneminden önce açığa çıkan bu mikroalbuminürinin, diabetik nefropati gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (3,4). Bu dönemde iyi bir kan şekeri kontrolü ile birlikte antihipertansif tedavinin hem proteinüriyi azalttığı hemde GFR'deki düşüşü yavaşlattığı görülmüştür (5,6). IDDM'de mikroalbuminürinin ortaya çıkması 5-15 yıl gibi bir süre içinde gerçekleşmektedir (1). NIDDM'lilerde ise son dönem böbrek yetmezliği daha az sıklıkla görülmesine karşın bu hastaların çoğunluğu nefropati gelişmesinden önce kardiyovasküler olaylardan ölmektedir. Yaşla beraber mikroalbuminüri bir miktar artmaktaysada bu değer hemen daima 15 mikrogram/dk.'dan daha azdır. Buna karşılık yeni tanı konulan NIDDM'lilerde bile %40'ından daha fazlasında bu değer 20 mikrogram/dk'dan yüksek bulunmuştur (5,7).

Yine mikroalbuminürinin bu hastalarda hem kardiyovasküler hastalıkla hemde mortalite artışıyla ilişkisi olduğuda ileri sürülmektedir (7). Bizim çalışma grubumuzda da diabetik hastalarda kontrollara oranla albümin atılımında artış olduğu izlenmiştir. Bu da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (8,9).

Moleküler ağırlığı albüminden (68000 dalton) küçük olan Amilaz izoenzimleri (45000 dalton) aynı ağırlıkta iki endojen protein olmalarına karşılık, elektriki yüklerinin birbirinden farklı olduğu, s Amilaz pl = 5.9-

6.4, p Amilaz pi = 7 bilinmektedir (2). Diabetik böbrekte olduğu gibi, Glomerül bazal membranının negatif yükünü oluşturan maddelerin miktarındaki azalmaya yol açan bozukluklarda s Amilaz çok daha kolay bir şekilde idrara geçecektir (1,2,3) Çalışmamızda da NIDDM'lu hastalarda Amilaz izoenzimlerinin tayini ile glomerülün yük seçiciliği incelenmiştir. Gerek normoalbuminürik, gerekse mikroalbuminürik gruptaki diabetik hastalarda S/P oranı kontrol grubuna göre farklılıklar göstermiştir. Bu NIDDM'de glomerül bazal membranın yük seçiciliğinin bozulduğunu desteklemektedir. Ancak sonuçlarımızdan da izlendiği üzere normo albuminürik ve mikroalbuminürik gruplar arasında S/P Amilaz oranı bakımından belirgin bir farklılık görülmemiştir. Bu da S/P oranının daha diabetik nefropatinin erken dönemlerinden itibaren bozulmaya başladığına işaret etmektedir. Dolayısıyla bu S/P Amilaz oranındaki değişme mikroalbuminüriden daha önce ortaya çıkan bir bulgu olarak kabul edilebilir. S/P oranındaki artışın ise, idrarla S amilazın atılımındaki artışa bağlı olduğu, P amilazdaki azalmaya bağlı olmadığı sonuçlarımızdan da izlenmektedir. Bu da Regio ve arkadaşlarının çalışması (2) ile uyumlu olarak görülmektedir.

Sonuç olarak NIDDM'de de nefropatinin erken dönemde tesbitinde ve yine diabetik nefropatinin seyrini etkileyecek girişimlere olan yanıtın takibinde, mikroalbuminüri ile birlikte S/P oranı yararlı bir parametre olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, Olivarius NF and Schmitz N. Microalbuminuria in non- insulin dependent diabetes. *Clinical Nephrology*, 38 (Suppl), 28-38,1992.
- 2- Redo F, Villamil F, Recio C and Ferrer C. Utility of filtration markers to monitor the quality of glomerular function. *Clinical Nephrology*, 38, (Supply), 8-13,1992.
- 3- Osterby R A, Gundersen HJG. FAST accumulation of basement membrane material and the rate of morphological changes in acute experimental diabetic hypertrophy. *Diabetologia*, 18:493,1980.
- 4- Shimoura H, Spiro RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes decreased level of heparan sulphate proteoglycan and laminin *Diabetes*, 36:374-380,1987.
- 5- Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 31:11-18, 1987.
- 6- Parvin HH, Hommel E, Nielsen DM, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J.* 229:533-536,1989.
- 7- Mogensen CE. Microalbuminuria clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Eng J Med.* 310: 356-360,1984.
- 8- Nelson RG (Knowler WC, Petit DJ, Saad ME, Charles MA, Bennet PH. Assesment of risk of overt nephropathy in diabetes patients from albumin exretion in untimed urine specimens. *Arch Int Med.*151:1761-1765, 1991.
- 9- Tung P, Levir SR. Nephropathy in non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J MED.* 85:131-136,1988.