

TİP 2 DİABETİK HASTALARDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DEĞİŞİKLİKLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

GLOMERULAR FILTRATION RATE CHANGES IN TYPE 2 DIABETES AND RELATED FACTORS

Mustafa Araz, Zeki Çelen*, Erkan Özbay*,
Vahap Okan, Ahmet Sezer

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
*Nükleer Tıp Anabilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Çalışmamızda Tip 2 diabetik olgularda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçülmesi ve GFR değişikliklerini belirleyen faktörlerin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya serum kreatinin düzeyleri normal 108 hasta (79 kadın, 29 erkek) alındı. Serum lipid ve HbA1c düzeylerine bakıldı. Spot idrarda albumin ve kreatinin tayini yapılarak idrar albumin / kreatinin oranı hesaplandı. GFR Tc 99m-DTPA kullanılarak gama kamera ile ölçüldü. Hastaların fundoskopik muayenesi yapıldı. GFR ile yaş arasında negatif ($r=-0.25$, $p=0.03$); VKİ arasında pozitif ($r=0.21$, $p=0.03$) anlamlı korelasyon saptandı. GFR ile diabet süresi, kan basıncı, serum HbA1c, ve lipid düzeyleri arasında korelasyon yoktu. GFR mikroalbuminüri olan olgularda normoalbuminüriklere, makroalbuminüri olanlarda mikroalbuminüriklere göre düşüktü (sırasıyla, $p<0.05$ ve $p<0.005$). GFR retinopatisi olan olgularda da olmayanlara göre düşük bulundu ($p<0.05$). Hipertansiyonu olan ve olmayan olguların GFR 'lerinde ise anlamlı fark yoktu. GFR erkeklerde ve insülin kullananlarda da düşüktü (sırasıyla, $p<0.05$ ve $p<0.01$). Sonuç olarak mikro- veya makroalbuminürik, retinopatisi olan ve insülin kullanan tip 2 diabetik hastalarda böbrek fonksiyonları GFR ile değerlendirilmelidir.

SUMMARY

The aim of this study was to estimate glomerular filtration rate (GFR) in patients with type 2 diabetes mellitus and to search for factors determining GFR. One hundred and eight (70 female, 29 male) patients were included in the study. Serum lipid and HbA1c levels were measured. In random urine samples urinary albumin and creatinine concentrations were determined and albumin / creatinine ratio was calculated. GFR was estimated by using Tc 99m-DTPA with gamma camera. Fundoscopic examination was performed in all patients. A negative correlation between GFR and age ($r=-0.25$, $p<0.03$) and a positive correlation between GFR and body mass index were found. There was no correlation between GFR and diabetes duration, blood pressure, serum HbA1c and lipid levels. GFR was significantly decreased in patients with microalbuminuria than normoalbuminuria ($p<0.05$) and in patients with macroalbuminuria than with microalbuminuria ($p<0.005$). GFR was also decreased in patients with retinopathy than without retinopathy ($p<0.05$). There was no significant difference between patients with and without hypertension. GFR was also lower in male patients and in patients using insulin ($p<0.05$ and $p<0.01$, respectively). In conclusion, renal function should be evaluated by GFR estimation in type 2 diabetic patients with micro- or macroalbuminuria, with retinopathy and on insulin therapy.

Anahtar kelimeler: Glomerüler filtrasyon hızı, tip 2 diabetes mellitus

Keywords: Glomerular filtration rate, type 2 diabetes mellitus

GİRİŞ

Diabetik nefropati diabetes mellitusun (DM) başlıca kronik mikrovasküler komplikasyonlarından. Diabetik nefropati günümüzde son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir (1). Başlangıç diabetik nefropati tanısında üriner albumin ekskresyon hızı (UAER) yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise renal fonksiyonun göstergesidir. Bu çalışmada diabet süresi değişken Tip 2 diabetik olgularda GFR'nin ölçülmesi ve GFR değişikliklerini belirleyen faktörlerin araştırılması amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya tip 2 diabet tanısıyla takip edilen yaşları 38 ile 70 arasında değişen, serum kreatinin düzeyleri normal 108 hasta (79 kadın, 29 erkek) alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, diabet süresi, hipoglisemik tedavi şekli, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı ve hipertansiyon hikayesi kaydedildi; diabetik retinopati için göz dibi fundoskopik incelemesi yapıldı. Serum açlık kan şekeri, kreatinin, tötal kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini enzimatik yöntemle; HbA1c'ye Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi yöntemi ile bakıldı. Sabah a'-nan spot idrar örneklerinde nefelometrik yöntemle üriner albumin konsantrasyonu; enzimatik yöntemle .kreatinin tayini yapılarak idrar albumin/kreatinin oranı hesaplandı (g/mg) (<30 normal, 30-300 mikroalbuminüri, >300 makroalbuminüri). İdrar albumin / kreatinin oranı en az iki kez tekrarlandı. Hastaların GFR ölçümleri, idrar ve kan örneği almadan Tc 99m-DTPA kullanılarak gama kamera (Siemens Diacam) yardımı ve bilgisayar (Siemens ICON) analizleri vasıtası ile hesaplandı.

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Korelasyon sonuçları Pearson testi ile elde edildi. Tek

yönlü varyans analizi nonparametrik testlerden Kruskal Wallis ile yapıldı. Ortalamaların ikili karşılaştırılması n sayısı 30'un üstündeki parametreler için student-t testi ile, 30'un altındaki parametreler için Mann-Whitney U testi ile yapıldı, p <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar bilgisayarda SSPS 6.0 kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 108 Tip 2 diabetik hastanın genel özellikleri **Tablo 1'de** verildi. GFR ile yaş arasında negatif (r=-0.25, p=0.03); GFR ile VKİ arasında pozitif (r=0.21, p=0.03) anlamlı korelasyon saptandı. GFR ile diabet süresi, sistolik ve diastolik kan basınçları, serum HbA1c, total-, LDL-, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Olgular diabet süresine göre 0-5, 5-10 ve >10 yıl olarak ayrıldığında, diabet süresi 0-5 ve 5-10 yıl olanlar arasında ortalama GFR değerlerinde fark bulunamadı (100.8 \pm 18.0 ml/dak ve 105.8 \pm 25.1 ml/dak, p>0.05). Buna karşılık 10 yılın üzerindeki diabetiklerin ortalama GFR'si (88.4 \pm 26.1 ml/dak) diabet süresi daha kısa olan diğer iki gruba göre de anlamlı derecede düşüktü (p her ikisi için de <0.05).

Mikroalbuminürik olgularda GFR normoalbuminüriklere göre düşüktü (93.8 \pm 25.7 ml/dak'ya karşılık 102.2 \pm 21.8 ml/dak, p<0.05). Makroalbuminüri olan olguların GFR'si de mikroalbuminüri olanlara göre düşüktü (82.6 \pm 29.6 ml/dak'ya karşılık 93.8 \pm 25.7 ml/dak, p<0.005). GFR retinopatisi olan olgularda da olmayanlara göre düşük saptandı (90.7 \pm 28.1 ml/dak'ya karşılık 100.8 \pm 21.0 ml/dal, p<0.05). Buna karşılık hipertansiyonu olan ve olmayan olguların GFR'lerinde anlamlı fark saptanmadı (92.3 \pm 27.6 ml/dak'ya karşılık 97.8 \pm 24.3 ml/dak, p>0.05). GFR erkek olgularda kadınlara göre ve insülin kullananlarda oral hipoglisemik tedavi alanlara göre

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

Klinik		Laboratuvar	
Yaş (yıl)	54.4 \pm 7.7	GFR (ml/dak)	96.4 \pm 25.2
Diabet süresi (yıl)	9.3 \pm 5.8	Mikroalbuminüri (%)	25.9
Nefropati (%)	46.3	Makroalbuminüri (%)	20.4
Retinopati (%)	50.9	HbA1c (%)	9.4 \pm 2.2
Hipertansiyon (%)	39.8	Total kolesterol (mg/dL)	222.2 \pm 42.4
Sistolik KB (mmHg)	141.7*30.0	LDL kolesterol (mg/dL)	132.9 \pm 37.9
Diastolik KB (mmHg)	84.7\pm14.7	HDL kolesterol (mg/dL)	49.4 \pm 15.7
VKİ (kg/tn2)	29.5\pm6.1	Trigliserid (mg/dL)	207.8 \pm 112.4

düşüktü (87.3 ± 20.4 ml/dak'ya karşılık 98.5 ± 26.9 ml/dak, $p < 0.05$ ve 86.0 ± 22.7 ml/dak'ya karşılık 100.0 ± 26.0 ml/dak, $p < 0.01$).

TARTIŞMA

Diabetik nefropati diabetes mellitusun başta gelen kronik komplikasyonlarından biridir ve diabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Bu nedenle tip 2 diabetik olguların böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi ve takibi önemlidir. Günümüzde diabetik nefropatinin ortaya konmasında en sık UAER kullanılmaktadır (2). Ancak UAER renal fonksiyon hakkında bilgi vermemektedir. Birçok çalışmada normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastaların GFR değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış ve GFR'deki düşüşün UAER'de artışla korelasyon göstermediği bildirilmiştir (3-9). Nielsen ve arkadaşları (6) prospektif çalışmalarında da normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda GFR değişiklikleri arasında fark bulmamışlardır. Berrut ve arkadaşları (9) kesitsel çalışmalarında insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastaların GFR değerlerini benzer bulurken, longitudinal çalışmalarında mikroalbuminüriklerde normoalbuminüriklere göre GFR'de anlamlı derecede fazla düşme saptamışlardır. Çalışmamızda ise GFR'de düşüklüğü UAER'de artışla anlamlı korelasyon göstermekteydi. Mikroalbuminürik grupta ortalama GFR değeri normoalbuminürik gruba göre anlamlı derecede düşüktü (93.8 ± 25.7 ml/dak.'ya karşılık 102.2 ± 21.8 ml/dak.). Makroalbuminürik hastaların ortalama GFR değeri (82.6 ± 29.6 ml/dak.) ise hem mikroalbuminürik, hem de normoalbuminürik gruptan düşüktü. John ve arkadaşları (10) da çalışmamıza benzer şekilde Hintli insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda GFR'yi mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda normoalbuminüriklere göre anlamlı derecede azalmış bulmuşlardır. Aynı çalışmada mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda diabet süresi uzadıkça GFR'deki düşüş de artmıştır. Çeşitli prospektif çalışmalarda da diabet süresi uzadıkça GFR'de düşüş gözlenmiştir (4,11-13). Gali ve arkadaşları (12) GFR'deki düşüşü sistolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve albuminüri ile ilişkili bulurken, total- ve HDL-kolesterol ile ilişkisiz bulmuşlardır. Silverio ve arkadaşları (13) GFR'de düşüş ile yaş arasında da anlamlı ilişki saptamışlardır. Christensen ve arkadaşlarının (4) çalışmasında ise GFR'deki düşüş albuminüri, kan basıncı ve total kolesterol ile korelasyon göstermemiştir. GFR'deki düşüşü beklenildiği gibi hastanın yaşı ile ilişkili bulup, diabet süresi ile korelasyon göstermediğini ileri süren

araştırmacılar da vardır (3,5). Poirier ve arkadaşları (8) da çalışmamıza benzer şekilde GFR ile diabet süresi arasında korelasyon saptamamışlardır. Ancak çalışmamızda hastalar diabet süresine göre gruplandırıldığında (0-5, 5-10 ve >10 yıl) diabet süresi 10 yılın üzerindeki grupta GFR diabet süresi 10 yılın altındakilere göre anlamlı olarak düşüktü. Çalışmamızda GFR ile yaş arasında korelasyon saptandı. Ayrıca GFR cinsiyet, VKİ ve hipoglisemik tedavi şekli ile de ilişkili idi. Değişik çalışmalarda GFR ile kötü glisemik kontrol arasında ilişki gösterilememiştir (4,8,12). Çalışmamızda da GFR ile HbA1c arasında korelasyon yoktu.

Tip 2 diabetes mellitusta hipertansif hastalarda normotensiflere göre GFR'nin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (3,10,14). Çalışmamızda da GFR hipertansif diabetiklerde normotensiflere göre düşük olmakla birlikte (92.3 ± 27.6 ml/dak.'ya karşılık 97.8 ± 24.3 ml/dak), her iki grup arasındaki fark anlamsızdı.

Diabetik retinopati ve mikroalbuminüri ilişkisi iyi bilinmektedir (15-17). Ancak GFR'deki değişiklikler ile retinopati ilişkisi hakkında az sayıda çalışma vardır. Rius ve arkadaşları düşük GFR'li tip 2 diabetik hastalarda DR sıklığını artmış bulmuşlardır (3). Çalışmamızda da retinopatisi olan ve olmayan olguların GFR ortalamaları karşılaştırıldığında, retinopatisi olanlarda GFR anlamlı derecede düşüktü. Diabetik retinopatinin renal biopside histopatolojik değişikliklerle karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da ileri evre DR'nin ağır nefropatiyi gösterdiği ileri sürülmüştür (18).

Sonuç olarak çalışmamızda GFR ile yaş anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi. GFR ayrıca mikro-, makroalbuminürisi ve retinopatisi olan olgularda ve insülin kullananlarda anlamlı derecede düşüktü. Bu grup olgularda böbrek fonksiyonlarının GFR ile değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Unger RH, Foster DW. Complications of diabetes. In: Wilson JD, Foster WD, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, pp 1013-1059.
2. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: From hypertiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med Clin North Am 1994; 72: 1465-1492.
3. Rius F, Pizaro E, Salinas I, Lucas A, Sanmarti A, Romero R. Age as determinant of glomerular filtration rate in non-insulin dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1644-1647.

4. Christensen PK, Rossing P, Nielsen FS, Parving HH. Natural course of kidney function in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 388-394.
5. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care* 1998; 121: 1848-1855.
6. Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. The clinical course of renal function in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *J Intern Med* 1997; 24: 133-141.
7. Schmitz A, Christensen T, Möller A, Mogensen CE. Kidney function and cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics (NIDDM) with microalbuminuria. *J Intern Med* 1990; 228: 347-352.
8. Poirier JY, Moisan A, Le Cloirec J, et al. Renal scintigraphy in insulin-dependent diabetes mellitus: early glomerular and urologic dysfunction. *J Diabet Complications* 1990; 4: 113-118.
9. Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P, et al. Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 92-97.
10. John L, Mathews P, Oommen R. Glomerular filtration rate in Indian non-insulin-dependent diabetics at various stages of albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 23: 121-125.
11. Wirta O, Pasternack A, Laippala P, Turjanmaa V. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Nephrol* 1996; 45: 10-17.
12. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 1071-1078.
13. Silverio SP, Friedman R, De Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 171-174.
14. Rius F, Pizarro E, Castells I, Salinas I, Sanmarti A, Romero R. Renal function changes in hypertensive patients non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S88-90.
15. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 862-867.
16. Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, Becker DJ, Drash AL, Maser RE, Orchard TJ. The epidemiology of diabetes complications study. IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 1991; 133:381-391.
17. Ankan E, Sabuncu T, Hatemi H. Tip 2 diabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların gelişimi üzerine gliseminin kontrolü, tedavi şekli, diabetin süresi ve hastaların yaşının etkileri. *Endokrinolojide Yönelişler* 1998; 7: 117-118.
18. Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffes MW. Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 441-446.