

Tip I Diyabetik Nefropatinin Erken Tanısında Tübüler Proteinüri

Tubular Proteinuria in Early Diagnosis of Type I Diabetic Nephropathy

Cengiz Candan* Nazlı Kara** Beyza Nur Arda***
M. Serdar Fırat* Sadi Vidinlisan*

* SSK Kartal Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul

**SSK Ankara Çocuk Hastanesi, Ankara

***Refik Saydam Hifzısıhha Merkezi, Ankara

ÖZET

Amaç: Diyabetik nefropati Tip I diyabetli hastaların %30-40'ında görülmekte, önlem alınmazsa kronik böbrek yetersizliğine ilerlemekte ve hastaların %50'sinde 5-7 yıl içinde ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bu çalışmada henüz glomerüler hasarın göstergesi olarak mikroalbuminüri'nin anlam taşımadığı erken dönemlerde, tübüler hasarın erken belirleyicilik değeri araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya idrar çubuğu ile proteinürisi saptanmayan yaş ortalaması 14.25±4.62 yıl, diyabet süreleri 0.5-17 yıl arasında 48 hasta alındı. Kontrol grubu olarak yaş ortalaması 13.45±4.43 yıl arasında değişen 20 sağlıklı çocuk seçildi. Hasta ve kontrol grubunda, 24 saatlik idrarda albümin ve kreatinin, spot idrarda tübüler kaynaklı N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) ve kolinesteraz (KE) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Mikroalbuminürik grubun diyabet süreleri normoalbuminürik gruba göre daha yüksekti ($p<0.001$). Tip I diyabetli olgular alb/kre oranlarına göre normoalbuminürik ($alb/kre<2.5$) ve mikroalbuminürik ($alb/kre>2.5$) olarak iki gruba ayrıldı. İdrar NAG/kre oranları hem mikroalbuminürik hem de normoalbuminürik grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$, $p<0.001$). İdrar KE/kre değerleri incelendiğinde normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak her iki grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında idrar KE/kre oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: İdrarla albümin atılımının normal kabul edildiği, diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde, tübüler proteinürinin başladığı ve erken tanı amacı ile KE ve özellikle NAG düzey tayininin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, mikroalbuminüri, tübüler proteinüri, N-asetil-β-D-glukozaminidaz, kolinesteraz

SUMMARY

Aim: Diabetic nephropathy develops in 30-40% of type I diabetic patients and causes chronic renal failure if there is no precaution. Death occurs in 50% of them within 5-7 years. In this study, the predictive value of tubular damage was assessed when microalbuminuria is not present in early stage of diabetes mellitus.

Methods: Tubular N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and cholinesterase (CE) enzyme activities were measured. Forty eight children who have no proteinuria shown by urinary dipsticks with a mean age of 14.25±4.6 years and duration of diabetes between 0.5-18 years were selected for this study. Twenty healthy cases with a mean age of 13.45±4.4 years were selected as control. Albumin (alb), creatinin (cre) in 24 hours urine, NAG and CE in spot urine were measured in both groups. Type I diabetic cases were divided into two groups according to their being normoalbuminuric ($alb/cre<2.5$ mg/mmol) or microalbuminuric ($alb/cre>2.5$ mg/mmol).

Results: Duration of the diabetes was longer in the microalbuminuric group compared to the normoalbuminuric group ($p<0.001$). Urine NAG/cre values in both normoalbuminuric and microalbuminuric groups were statistically higher than the NAG/cre values of the control group ($p<0.001$, $p<0.001$ respectively). Urine CE/cre ratio was not different between normoalbuminuric and microalbuminuric groups ($p>0.5$). However CE/cre ratio of these two groups were statistically higher than CE/cre values of the control group ($p<0.005$, $p<0.005$ respectively).

Conclusion: Tubular proteinuria begins in the early stages of diabetes when albumin excretion in the urine is still normal. Therefore, detecting high CE and especially NAG values may be helpful in early diagnosis of type I diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetic nephropathy, microalbuminuria, tubular proteinuria, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, cholinesterase

SSK Tepecik Hast Derg 2002;12(2-3):101-105

Diyabetik nefropati (DN); persistan proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve hipertansiyon ile karakterize diyabete has bir komplikasyondur. Yaygınlığı %10-15 kadardır. Sıklık ortalama 15 yıllık diyabet süresinden sonra yıllık %3-5'lik zirve düzeye ulaşır ve daha sonra azalma gösterir. Erkeklerde ve 15 yaşından önce diyabet gelişenlerde sıklık daha yüksektir. Önlem alınmazsa kronik böbrek yetersizliğine ilerlemekte ve hastaların %50'sinde 5-7 yıl içinde ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle idrarla atılan proteinin hassas yöntemlerle erken dönemde belirlenmesi DN'nin takibinde büyük önem taşır. Mikroalbuminüri, halen DN'nin takibinde klinikte kullanılan en önemli göstergedir ve glomerüler hasarı gösterir (1,2). Diğer yandan henüz mikroalbuminürinin belirlenemediği DN'nin erken evrelerinde tübüler işlev bozukluğu ve hasarın başladığının gösterilmesi tübüler proteinüri ve enzimürinin erken belirleyici olarak kullanılabilirliğini akla getirmektedir (3).

HASTA VE YÖNTEM

Çalışmaya SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde izlenen ve idrar çubuğuyla proteinürisi saptanamayan 48 tip I diyabetli olgu alındı. Olguların 27'si (%56) kız ve 21'i (%44) erkekti. Yaş dağılımları 5.5-23, diyabet süreleri 0.5-18 yıl arasında değişiyordu. Kontrol grubu 10'u (%50) kız, 10'u (%50) erkek toplam 20 sağlıklı çocuk ve adolesan ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda taze idrar örneklerinde N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) ve kolinesteraz (KE) ve 24 saatlik

idrar örneklerinde kreatinin (kre) ve albümin (alb) düzeylerine bakıldı.

İdrarda albümin tayini turbidimetrik yöntemle Technicon firmasının kiti kullanılarak Technicon RA-X otoanalizöründe, idrar KE düzeyleri kolorimetrik yöntemle QCA firmasının kiti kullanılarak Technicon RA-50 Chemistry analizöründe, idrar NAG düzeyleri Boehringer Mannheim firmasının kiti kullanılarak kolorimetrik son nokta yöntemi ile Shimadzu UV-1201 marka spektrofotometrede ölçüldü. Sonuçlar sırası ile gr/L, Ü/L ve Ü/L olarak ifade edildi. İdrar kreatinin düzeyleri ise Jaffe yöntemi ile mg/dl olarak ölçüldü ve değerlendirilmeye alınırken mmol/24 saate çevirildi.

Taze idrar örneklerinde çalışılan NAG, KE ve 24 saatlik idrarda çalışılan albümin değerleri çalışmaya alınırken idrar miktarlarının değişkenliği gözönünde tutularak Ü/24 saat, Ü/24saat ve mg/24 saat değerlerine çevrildi. Elde edilen değerler de diürezin etkisini en aza indirmek için idrar kreatinine oranlandı. Böylece değerlendirilmeye alınırken idrarda albümin sonuçları mg/mmol, idrarda NAG ve KE sonuçları Ü/mmol olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan hasta grubu alb/kre oranlarına göre alb/kre<2.5 olanlar normoalbuminürik (Grup A) ve alb/kre>2.5 olanlar mikroalbuminürik (Grup B) olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmada istatistiksel yöntem olarak grupların yaş karşılaştırmasında t-testi, cins karşılaştırmasında ki-kare testi, üçlü grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarının

da Mann-Whitney U testi ve aynı grup içindeki karşılaştırmalarda korelasyon tekniği kullanıldı.

BULGULAR

Diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması 14.25 ± 4.62 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 13.45 ± 4.43 yıl olarak bulundu. Diyabetik olguların %56'sı kız, %44'ü erkek; kontrol grubunun %50'si kız, %50'si erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cins dağılımı açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$, $p > 0.05$).

Hasta grubu alb/kre oranlarına göre gruplandırıldığında Grup A'da 35 (%73) ve grup B'de 13 (%27) olgu bulunmaktaydı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun alb/kre, NAG/kre ve KE/kre ortanca değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının idrar alb/kre, NAG/kre, KE/kre değerleri.

	Grup A (n=35)	Grup B (n=13)	Kontrol (n=20)
alb/kre (mg/mmol)	0.62	4.42	0.29
NAG/kre (Ü/mmol)	0.0983	0.5314	0.0220
KE/kre (Ü/mmol)	1.3247	2.2727	0.6794

Hasta ve kontrol gruplarının idrar NAG/kre değerleri istatistiksel olarak irdelendiğinde Grup B'deki hastaların NAG/kre atılım oranları Grup A ve kontrol grubundan ($p < 0.001$, $p < 0.001$), yine Grup A'daki hastaların NAG/kre oranları da kontrol grubuna göre ($p < 0.001$) anlamlı derecede yüksekti. Gruplar KE/kre değerleri açısından karşılaştırıldığında hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$). Ancak her iki grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KE/kre atılım değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$, $p < 0.005$).

Tübüler parametreler olarak NAG/kre ve KE/kre atılım oranlarının erken belirleyicilik değerini saptamak için kontrol grubunun 95 persentilleri saptandığında NAG/kre değeri 0.083 ve KE/kre değeri 1.92 olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAG/kre değerleri grup A'daki hastaların 23'ünde (%65.7), grup B'deki hastaların 12'sinde (%92.3) daha yüksekti.

KE/kre değerlerine bakıldığında kontrol grubuna göre Grup A'daki hastaların 14'ünde (%40), Grup B'deki hastaların 7'sinde (%53.8) daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. Tübüler parametrelerin erken belirleyicilik oranları.

	Grup A n (%)	Grup B n (%)
NAG/kre (Ü/mmol)	23 (%65.7)	12 (93.8)
KE/kre (Ü/mmol)	14 (%40)	7 (53.8)

TARTIŞMA

Diyabetik Nefropati'nin erken evrelerde tanınlanması için hassas göstergelerin bulunması ilgili uzmanların başlıca amacı haline gelmiştir. Glomerüler hasarın bir göstergesi olan mikroalbuminüri halen DN'nin evrelendirilmesinde ölçüt olarak kullanılmakta ve klinikte tip I diyabetli hastaların değerlendirilmesi 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi ölçülerek yapılmaktadır (2).

Tip I diyabetli çocuk ve adolesanlarda mikroalbuminüri sıklığı %10-20 olarak bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada diyabet süreleri ortalama 8.6 yıl olan 135 hastanın beş yıllık takibinde gizli nefropati insidansı %17.8, klinik nefropati insidansı ise %3.7 olarak saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda mikroalbuminürik hastaların oranı %27 olarak saptandı. Mikroalbuminürik gruptaki hastalarımızın hepsinin diyabet süreleri 5 yılın üzerinde, 9 tanesinin de 10 yılın üzerindeydi. Hem diyabet sürelerinin uzunluğu (5-18 yıl, ortanca 10 yıl) hem de metabolik takiplerde uyumsuz hastaların olmasının sıklığı arttırdığı düşünüldü.

Almdal ve ark. (5) 5 yıl süre ile takip ettikleri 118 mikroalbuminüri hastasının %20'sinde, persistan proteinüri hastaların ise %31'inde klinik nefropati geliştiğini saptamışlardır. Sonuç olarak mikroalbuminürinin DN'nin ilerlemesini göstermede belirleyici ancak sanıldığı kadar güçlü olmadığını, yıllık artışının izlenmesinin daha duyarlı bir yöntem olabileceğini vurgulamışlardır (5). Değişik mikroalbuminüri eşikleri temel alınarak yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar alınmış, güvenilir

mikroalbuminüri eşik değeri için tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Qesterby (6), elektron mikroskopik çalışmasında glomerüler bazal membran kalınlaşması ve mezangium genişlemesinin diyabetin başlangıcından ortalama 3 yıl sonra olduğunu göstermiştir (6). Bu nedenle diyabetin ilk 5 yılı içinde glomerüler hasarın erken göstergesi olarak mikroalbuminüri nefropati tanısında çok duyarlı değildir. Böylece glomerüler hasardan önce tübüler hasar ve/veya işlev bozukluğunun olup olmadığı araştırılmış, tübüler kaynaklı proteinlerin idrarla atılmaları incelenerek mikroalbuminüri ile karşılaştırılmıştır.

Günümüze dek tübüler kaynaklı birçok protein ve enzim bu amaçla incelenmiştir. Bunların diyabetin özellikle erken dönemlerinde artmış bulunması tübüler disfonksiyon veya hasarın diyabetik proteinüriye katkısı olduğunu düşündürmüştür (3).

Tübüler enzimler içinde NAG, renal hastalıkların tanısında kullanılabilme ölçütlerine en uygun enzim olarak tanımlanmış, yapılan çalışmalarda da DN'nin erken tanısında olumlu sonuçlar alınmıştır. Lapsley ve ark. (7), proteinürisi olan ve olmayan hastalarda üç tübüler parametreyi karşılaştırdıkları çalışmalarında idrar NAG atılımının proteinürisiz grupta %53, proteinürili grupta %89 oranında yükseldiğini saptamışlar ve henüz glomerüler hasarın başlamadığı dönemde tübüler fonksiyonlarda bozulma olduğunu göstermişlerdir. Jones ve ark. (8)'da 206 diyabetli çocukta mikroalbuminüri hastaların %60'ında, makroalbuminüri hastaların %82'sinde idrar NAG değerlerinin arttığını göstermişler ve idrarda albümin atılımında anlamlı artışların olmadığı evrede NAG artışlarını erken dönemdeki renal tübüler işlev bozukluğu veya hasarının iyi bir göstergesi olarak sunmuşlardır. Maissant ve ark. (9) kötü metabolik kontrollü hastaların hepsinde idrarla NAG atılımının arttığını, Lorini ve ark. (10) anjiyopatili olgularda komplikasyonsuz olgulara göre NAG düzeylerinde anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da hem normoalbuminürik hem de mikroalbuminürik grupta NAG atılım değerleri kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. Yine mikroalbuminürik grubun NAG değerleri normoalbuminürik gruptan yüksek bulunmuştur. İdrarla NAG atılımı normoalbuminürik grupta %65.7 ve mikroalbuminürik grupta %93.8 oranında artmıştı.

Histokimyasal metodlarla KE'in memeli böbreğinde tübüler yerleşimi ve özgünlüğü gösterilmiştir. KE da NAG gibi yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu için glomerüllerde büyük bir hasar olmadığı takdirde süzülmez. Bu nedenle idrarda saptanan KE aktiviteleri tübüler işlevin göstergesi olarak kabul edilir. Matteucci ve ark (11), normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda KE atılımında kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu saptamışlar ve NAG ile KE arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Bu sonuçlarını diyabetin erken dönemlerinde nefropatinin gelişimine tübüler işlev bozukluğunun katkıda bulunduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda hasta grupları arasında KE atılım değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak her iki grupta kontrol grubuna göre KE atılım değerlerinde anlamlı bir artış vardı. Kontrol grubuna göre normoalbuminürik grupta %40, mikroalbuminürik grupta ise %53.8 oranında yükselme saptandı.

Sonuç olarak henüz idrarla albümin atılımının normal olduğu erken evrelerde KE ve özellikle NAG atılımlarında artış saptanması DN'nin erken evrelerinde tübüler proteinürinin başladığını ve erken tanı amacı ile bu parametrelerin kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Saka N. Tip I diyabette geç komplikasyonlar. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Seminerleri-II. Ankara 1995 p. 37-47.
2. Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:12-7.
3. Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:43-60.
4. Quattrin T, Waz WR, Duffy LC, et al. Microalbuminuria in an adolescent cohort with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1995;34:12-7.
5. Almdal T, Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in

- IDDM: a few years follow-up study. *Diabetes Care* 1994;17:120-5.
6. Qesterby R. Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med Scand* 1975; 5(suppl):14.
 7. Lapsley M, Flynn FV, Sanson PA. β -2 glycoprotein (apolipoprotein H) excretion and renal tubular malfunction in diabetic patients without clinical proteinuria. *J Clin Pathol* 1993;46:465-9.
 8. Jones AP, Lock S, Griffiths KD. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in type I diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32:58-62.
 9. Maisant A, Sitzmann FC, Strohlein SC. N-acetyl- β -D-glucosaminidase (beta-NAG) in urine: a parameter for early detection of diabetogenic nephropathy in childhood. *Pediatr Padol* 1993;28:77-80.
 10. Lorini R, Scaramuzza A, Cortona L, et al. Increased urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) excretion in young insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;29:99-105.
 11. Matteucci E, Pellegrini L, Uncini-Manganelli C. Urinary cholinesterase activity is increased in insulin-dependent diabetics, further evidence of diabetic tubular dysfunction. *Enzyme* 1992;46:315-8.

Yazışma adresi:

Dr. Cengiz CANDAN
SSK Kartal Eğitim Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastahkları Kliniği, İstanbul
