

DIYABETİK OLGULADA HEMOSTATİK PARAMETRELER İLE MİKROALBUMİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ (2)

THE CORRELATION BETWEEN HEMOSTATIC PARAMETERS AND MICROALBUMINURIA IN DIABETIC PATIENTS

Aysel AKGÜNER
Bilgin ÖZMEN
Sema ÖZİNEL
Bülent İLDİZ
Sinan ERTEN
Ziya GÜNAL

SUMMARY

Diabetes mellitus is a complicated disorder because of its complications that protect its contemporary and on which intensive studies are carried out. Particularly, cardiovascular mortality and morbidity are higher in diabetic cases than nondiabetics so that the studies recommend in this subjects.

We investigated the correlation between microalbuminuria and Factor VII, Factor VIII, aPTT and Protein-C Which one all fibrinogenic and show endotelial damage as haemostatic parameters in 33 Type II and 20 Type I diabetic cases with 14 control cases in our study.

In type I diabetics compared to control group Factor VI levels there was a decreased ($p > 0.05$) and a nonsignificant increase statistically in fibrinogen ($p < 0.01$) in addition to aPTT, Factor VII, AT-II and protein C levels, while there was a decrease in aPTT levels of type 2 diabetic cases and statistically a significant increase in fibrinogen, Factor VII, Factor VIII and protein C levels as the increase in AT-III values was not statistically significant.

Statistically important increase was observed in microalbuminuria levels of 24 hours, between control group and both diabetic groups ($p < 0.01$). We designed, a correlation in Type I diabetic cases between only Factor VIII and microalbuminuria. We could not find the same correlation between microalbuminuria and fibrinogen, Factor VII and Protein C.

In conclusion, haemostatic mechanism showing endotelial cell damage during normoalbuminuric stage in diabetic cases were defunct. So this situation can help to explain the increased cardiovascular disorder risk in diabetic patients.

(Key Words: Endothelial dysfunction, Fibrinogen, Plasminogen, Platelet abnormalities)

*1. Uluslararası Obezite Sempozyumu, 32. Ulusal Diyabet Kongresinde (15-19 Mayıs 1996 Belek ANTALYA) sunulmuştur.

3. Dahiliye Kliniği (Uz.Dr.Z Günal, Kli Şefi Uz.Dr.A Akgüner, Uz.Dr.S Erten, Dr.B İldiz)
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları (Uz.Dr.B Özmen)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Tepecik İZMİR

Yazışma: Uz.Dr.A Akgüner

ÖZET

Diabetes mellitus komplikasyonları nedeni ile güncelliğini koruyan ve üzerinde yoğun olarak çalışılan kompleks bir hastalıktır. Özellikle de diabetiklerde, nondiabetiklere göre kardiyovasküler mortalite ve morbitiditenin yüksek olması bu konudaki çalışmalarını yoğunlaştırmaktadır.

Çalışmamızda 14 kişilik kontrol grubu ile 20 tip I 33 Tip II diabetli olguda endotel hücre hasarını gösteren hemostatik parametreler olan fibrinojen, Faktör VIII, Antitrombin III (ATIII) ve Protein C ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Kontrol grubuna göre, Tip I diabetiklerde Faktör VII düzeyinde azalma ($p > 0.005$), Fibrinojen ($p < 0.01$) yanısıra aPTT, Faktör VII, AT-III ve Protein C düzeylerinde istatistiksel önden anlamlı olmayan artış ($p > 0.05$), Tip II diabetik olgularda ise aPTT düzeylerinde azalma ($P > .005$), fibrinojen, Faktör VII, Faktör VIII ve protein C düzeylerinde istatistiksel yönden anlamlı artış görülürken ($p < 0.01$), AT-III değerindeki artma istatistiksel anlamlı bulunmadı. Her iki diabetik grupta, kontrol grubuna oranla 24 saatlik mikroalbuminüri düzeyleri istatistiksel yönden anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.01$).

Tip I diabetik olgularda mikroalbuminüri ile sadece Faktör VIII arasında korelasyon saptandı. Aynı korelasyonu mikroalbuminüri ile fibrinojen, Faktör VII, AT III, aPTTT, Protein C arasında bulunmadı.

Sonuçlar, diabetik olgularda normoalbuminürik dönemde bile endotel hücre hasarını gösteren hemostatik mekanizmaların bozulduğunu desteklemekte, bu da diabetiklerde artmış kardiyovasküler hastalık riskinin açıklanmasına yardım etmektedir.

(Anahtar Sözcükler: Endotel bozukluğu, Fibrinolitik, Plazminojen, Trombositopati)

Diabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık morbiditesi ve mortalitesi artmıştır. Kardiyovasküler major risk faktörlerinin yanısıra çeşitli hemostatik bozukluklarda görülebilir. Hemostatik bozuklukların temelinde endotel hasarı ve endotel hasarı ve endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu yatmaktadır. Endotel hücreleri, salgıladıkları medyatörler ile koagülasyonu, fibrinolizi, damar tonusunu dolayısıyla kan akışını ve kan basıncını düzenleyen son derece aktif hücrelerdir. Endotelde meydana gelebilecek bir hasar, söz konusu özelliklerde bozulmaya ve nontrombojenik yüzeyin ortadan kalkışına neden olur. Ortaya çıkan subendoteldeki kolagen liflerde, trombosit çökmesine yapışmasına yol açar. Damar sisteminin temel koruma yöntemlerinden biri olan pıhtı oluşmasına endotel hücreleri ile sağlanırken bu işlemin kontrol altında tutulmasında önemlidir (3-5).

Diabetiklerde gösterilebilir bir vasküler komplikasyonun bulunmadığı bir dönemde dahi hemostatik parametrelerin bozulduğunu

nu belirten çalışmalar vardır (1). Bazı çalışmalarda da hemostatik bozukluklar ile üriner albumin atılımı arasında ilişki olabileceğini düşündüren sonuçlar bulunmuştur (2-4, 6-8).

Çalışmamızda mikroalbuminürik-diabetik olgularda hemostatik potolojiyi gösteren parametreleri araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 14 kişilik kontrol grubu (K:8 E:6), 20 Tip I (K:12,E:8) ve 33 Tip II diabetes mellituslu (k:20, E:13) olu olmak üzere toplam 67 kişi üzerinde yapıldı. Kontrol grubu hastanemizde çalışan personel ve yakınlarından oluşan sağlıklı bireyler arasında seçildi. Hasta grupları ise 1994-1995 yılları arasında dahiliye klinik ve polikliniklerine müracaat eden hastalardan oluşturuldu.

Olgulardan spot idrar örnekleri alınarak stikle proteinüri bakıldı, proteinürisi (+) olan olgular çalışma dışı tutuldu. Tüm olgularda

açlık kan şekerinin yanısıra serum üre, kreatinin, total protein, albumin, HbA_{1c}, mikroalbuminüri, fibrinojen, Faktör VII, Faktör VIII, Protein C, AT-III ve aPTT değerleri ölçüldü.

Bir gecelik açlık takibinden alınan heparinli kan örneklerinde; glukoz, üre, kreatinin, serum albumin ve total protein düzeyleri Hitachi-911 otoanalizörü ile enzimatik kolorimerik yöntemle, 24 saatlik idrar örnekleri ise analiz yapılmaya kadar 20°C de saklandıktan sonra mikroalbuminüri tayini immunotürbidimetrik yöntemle saptadı.

Protein C ve AT-III için, sitratlı kan örneklerinin plazmaları ayrıldıktan sonra, 20°C de saklanıp immunotürbidimetrik metodla çalışıldı. Faktör VII, Faktör VIII, Fibrinojen ve aPTT için 1/10 oranında sodyum sitratlı kan alındı, koagulometrik yöntemle plazmada hemen çalışıldı.

Çalışmadaki her guruba ait ortamları, standart sapmalar ortalama (medyan) ve değişkenlik (varyans) değerleri hesaplanmıştır. Grupların birbirleriyle istatistiksel farklılıklarının anlamlılığının değerlendirilmesinde "student's-t testi mikroalbuminüri düzeyleri için ise Wilcoxon-mann-Whitney testi kullanılmıştır. Ayrıca iki ya da daha fazla değişken arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

SONUÇ VE BULGULAR

Tablo 1 ve 2'de; kontrol, Tip II diabetes mellitus gruplarına ait yaş, vücut kitle indeksi, biyokimyasal parametreler ve hemostatik papametrelere ait değerler verilmiştir. Tablolardan anlaşılacağı üzere bulgular şöyle özetlenebilir.

* Mikroalbuminüri düzeyleri yönünden, kontrol grubuna kıyasla Tip I ve Tip II diabetes mellituslu olgularda artış ($p<0.01$),

* Fibrinojen düzeyi; kontrol grubuna oranla her iki diabetik grupta artış ($p<0.01$),

* aPTT seviyesi; kontrol grubuna göre her iki diabetik grupta da fark bulunmadı,

* Faktör VII ve Faktör VIII düzeyleri, sadece Tip II diabetes mellitusta artış ($p<0.01$)

* AT-III ise her iki diabetik grup arasında bir farklılığın olmadığı,

* Protein C seviyelerinde, kontrol grubuna göre sadece Tip II diabetik olgularda istatistiksel yönden anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.01$).

Kullanılan parametreler ve ölçülen tüm değerler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla uygulanan "Pearson Korelasyon" analiz sonucunda elde edilen "r" değerleri, tablo 3 ve 4 de verilmiştir. Burdaki veriler özetlenecek olursa;

* Tip I diabetes mellitusta; Protein C ile

TABLO 1: Kontrol grubu ve diabetik olgularda ait vücut kitle indeksi (VKI) HbA_{1c}, AKŞ, Üre, T. Protein ve albumin değerleri (M SE)

	Kontrol Grubu (s=14)	Tip I D.M (s=20)	Tip II D.M (s=33)
Yaş	43.64±3.17	35.65±3.16	57.21±1.43
Hast. süresi		9.3±1.2	8.3±1.4
VKI (kg/m ²)	23.42±0.71	21.60±0.60	26.15±0.72
AKŞ (%mg)	89.14±2.17	264.8±27.6	212.3±14.9
HbA _{1c} (%mg)	5.329±0.24	10.89±0.77	10.08±0.54
Üre (%mg)	29.79±1.58	34.15±2.05	35.42±1.73
S.Albumin (%g)	4.67±0.09	4.11±0.09	4.36±0.09
T.Protein (%g)	7.71±0.11	7.26±0.09	7.64±0.10

MAU: Mikroalbuminüri

TABLO 2: Kontrol ve diabetik grubun mikroalbuminüri ve hemostatik parametrelere ait değerleri. (M SEM)

	I.Kontrol Gr	II.Tip I D.M	IIITip II D.M	P
MAU*	10.07±2.32	43.5±17.3	43.3±11.2	I-II p<0.01 I-III p<0.01
Fibrinojen	280.4±12.1	409.8±32.1	473.7±27.5	I-II p<0.01 I-III p<0.01
aPTT	31.00±1.24	34.35±2.55	29.27±1.26	I-II P>0.05 I-III p>0.05
Faktör VII	112.00±4.31	106.75±4.27	127.67±3.71	I-II p>0.05 I-III p<0.01
Faktör VIII	103.93±3.44	116.15±5.42	122.67±3.59	I-II p>0.05 I,III P<0.01
AT-III	111.36±3.70	117.50±6.49	112.6±10.1	I-II p>0.05 I-III p>0.05
Protein C	105.14±5.22	113.00±5.66	133.2±11.9	I-II p>0.05 I-III p<0.01

TABLO 3: Tip I Diabetes Mellitusa ait "r" değerleri.

	Yaş	AKŞ	Faktör VIII	Fibrinojen	Faktör VII aPTT	Protein C
VKI	r=0.509 (p<0.05)					
HbA _{1c}		r=0.420 (p<0.05)				
MAU			r=0.537 p<0.05			
Faktör VII						r=0.492 p<0.05
AT-III						r=0.553 p<0.05
aPTT						
Protein C				r=0.492 p<0.05	r=0.553 p<0.05	

TABLO 4: Tip II Diabetes mellitusta "r" değerleri.

	AŞK	Fibrinojen	Faktör VIII	MAU
VKI	r=0.349 p<0.01			
HbA _{1c}	r=0.384 p<0.01			
Protein C		r=0.377 P<0.01		
Faktör VII			r=0.355 p<0.01	
Faktör VIII				
Protein C				
Fibrinojen				
AT-III				

Faktör VII arasında negatif, Protein C ile AT-III arasında ise pozitif bir korelasyon saptanırken, mikroalbuminüri ile sadece Faktör VIII ile pozitif bir korelasyon oluştuğu, fibrinojen, Faktör VII, AT-III, aPTT ve Protein C ile böyle bir korelasyonun bulunmadığı belirlendi.

* Tip II diabetes mellitusa ise mikroalbuminüri ile hemostatik parametrelerin tümü arasında hiçbir korelasyonun bulunmadığı. hemostatik parametrelerin arasında da sadece Protein C ile fibrinoje ve Faktör VIII arasında pozitif bir korelasyonun olduğu görüldü.

* Çalışmamızda 20 Tip I diabetik olgunun 9'da mikroalbuminüri bulunurken, 33 Tip II diabetik olgunun 13'de mikroalbuminüri vardı.

* Mikroalbuminürik Tip I diabetik (s=9) ve Tip II diabetik (s=13) grupta mikroalbuminüri ile fibrinojen, aPTT, AT-III ve Protein C karşılaştırıldığında bir korelasyon saptanmadı,

Bunun sebebi, belki de seçilen diabetik gruplarda mikroalbuminürik olanların sayısının yetersizliği olabilir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip I ve II diabetik olgularda, üriner albumin atılımı ile endotelial hücre hasarını gösteren parametreler ve hemostatik bozukluklar arasında bir ilişkinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yapılan çalışmalarda, diabetik hastalarda kardiyovasküler sebeplere bağlı mortalite ve morbiditenin nondiabetik bireylere oranla daha belirgin arttığı ileri sürülmüştür (4, 6). Artmış plazma fibrinojen düzeyleri iskemik kalp hastalığı için özellikle diabetiklerde bir risk faktörüdür. Fibrinojen, kanın viskozitesine katkıda bulunan önemli bir proteindir. Kana viskozitesinin artması hızlanmış ateroskleroz ile birliktedir. Diabetik hastalarda hasarlı endotel hücrelerine monositlerin bir kısmının yapışması, bunların İnterlökin-6 salgılayarak karaciğerde fibrinojen ve diğer

akut faz proteinleri sentezinin artmasına neden olmaktadır (1, 7-12).

Bazı çalışmalarda hem normoalbuminürik hemde mikroalbuminürik diabetik hastalarda Fibrinojen düzeyleri yüksek bulunmuştur (11). Çalışmamızda ise diabetik gruplarda kontrol gruplarına oranla fibrinojen düzeylerini yüksek bulmamıza karşın, mikroalbuminüri ile fibrinojen arasında bir korelasyon saptamadık.

Tip II diabetli olgularda daha belirgin bir damar komplikasyonunun oluştuğu dönemde bile Faktör VIII seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Tip I diabetiklerde ise, Faktör VIII düzeylerinde bir fark saptanmamıştır (7,10,12,13). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, Tip II diabetiklerde Faktör VIII seviyelerini yüksek bulduk ve mikroalbuminüri ile Faktör VIII arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Buna karşın Tip I diabetiklerde Faktör VIII düzeylerinde artış ve korelasyon gözlemedik.

Yapılan çalışmalarda, metabolik kontrolün yetersiz olduğu diabetiklerde Faktör VII düzeylerinin arttığı, bunun da muhtemelen doku faktörünün tanımladığı yer olan aterosklerozdaki trombin oluşumuna karşın hemostatik dengede daha ileri bir değişikliğe neden olabileceği bildirilmiştir (12). Diabetik kişilerde koagülasyon aktivitesindeki artışın yanısıra. Fizyolojik koagülasyon inhibitörleri yönünde de bir baskılanma söz konusudur. Bu baskılayıcılar AT-III, aktive olmuş Faktör X ve Faktör II ile Faktör V ve Faktör VIII'i baskılayan Protein C dir (19). Protein C ve Protein S ile ilgili çalışmalar diabetin her iki tipinde de farklı bulgular olduğunu göstermektedir. Antikoagulan özellikteki bu faktörler ile mikroalbuminüri arasında bir korelasyon olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Diabetes mellitusta Protein -C artışı ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Artmış Protein-C düzeylerinin aktive olmuş hemoztaza karşı gelmiş bir antikoagülatör telafi mekanizması olabileceği düşünülürken, bundan başka bir mekanizma da trom-

bomodulin ile ilgilidir. Normalde endotelial hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin Protein-C için koaktivatör ve bir fizyolojik reseptördür. Endotelial hücre hasarında trombomodulin dolaşıma salınır. Sonucunda endotelial hücre yüzeyine trombomodulin bağlama konsantrasyonundaki bir azalma Protein-C'nin klirensinde ve aktivasyonunda bir azalmaya yol açmaktadır (10, 19).

Çalışmamızda Tip II diabetiklerde Protein-C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış bulunurken, Tip I diabetiklerde ise böyle bir artış gözlenmedi. Ayrıca Tip II diabette Protein-C ile fibrinojen düzeyleri arasında olumlu bir korelasyon saptandı.

Tip II diabetik erkeklerde yapılan bir başka çalışmada da Faktör VII, Faktör VIII, fibrinojen ve AT-III düzeyleri yüksek bulun-

muştur. Böbrek hasarı olan diabetiklerde ise antitrombotik faktör düzeyleri (Protein C, Protein S ve AT-III) yüksek bulunmuştur (20). Buna karşın bazı çalışmalarda ise Tip II diabetes Mellitusa AT-III düzeyleri kontrol grubuna oranla farksız bulunmuştur (7). Çalışmamızda AT-III düzeyleri her iki diabetik grupta kontrol grubuna oranla farklılık göstermediğini izledik.

Çalışmamızın sonucunda, Tip I ve Tip II diabetiklerde mikroalbuminüri ile hemostazi gösteren parametreler arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak bu parametreler, özellikle Tip II diabetiklerde hem normoalbuminürik hem de mikroalbuminürik diabetik olgularda kontrollara göre belirgin yüksek bulunduğundan, söz konusu hemostatik parametrelerin diabetteki kardiovasküler hastalık ve ölüm riskinin saptanmasında olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Baba T, Kondana T. Comparison of platelet aggregability in Japanese type II diabetic patients with and without microalbuminuria. *Diabet Med.* 1993 ; 10(7) : 643-6.
2. Glassman AB. Platelet Abnormalities in diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci.* 1993 ; 23 (1) : 47-50.
3. Gruden G, Cavallo PP. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes.* 1994 ; 43 (3) : 426-9.
4. Verdugo C, Pasi E. Persistent Microalbuminuria in Type I diabetics and cardiovascular risk factors. *Rev Med Chil.* 1992 ; 120 (7) : 755-60.
5. Buggy D, Feely J. Microalbuminuria and coronary heart disease in non-diabetics. *Postgrad Med.* 1993 ; 69 (815) : 704-7.
6. Donders SH, Lustermaans FA. The effect of microalbuminuria on glycaemic control, serum lipids and haemostasis parameters in NIDDM. *Ann Biochem.* 1993 ; 30 : 439-44.
7. Donders SH, Lustermaans FA. Glycometabolic control, lipids and coagulation parameters in patients with NIDDM. *Int J Clin Lab Res.* 1993 ; 23(3) : 155-9.
8. Lee P, Jenkins A. Prothrombotic Factors are elevated in patients with type I diabetes complicated by microalbuminuria *Diabet Med.* 1993 ; 10(2) : 122-8.
9. Folsom AR, Quankiek HT. Plasma fibrinogen levels and correlates in young adults. *Am J Epidemiol.* 1993 ; 138(2) : 1023-36.
10. P. Knöbl. G Scherthaner. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type I and type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 1993 ; 36 : 1043-50.
11. Charbel EL et al. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care.* 1993 ; 16 : 1137-45.
12. Carmassi F, Morale M, Puccetti R et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in IDDM. *Thrombosis Res.* 1992 ; 67 : 643-54.
13. Stehouwer C, Nauta J et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in NIDDM. *Lancet.* 1992 ; 340 : 319-23.
14. Jensen T, Bjerra KJ. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet.* 1989 ; 1 : 461-3.
15. Ford I, Singh T. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabetic Med.* 1991 ; 8 : 322-9.
16. Jensen T, Borch JK. Coronary heart disease in young IDDM patients with and without diabetic nephropathy incidence and risk factors. *Diabetologia.* 1987 ; 30 : 144-8.
17. Collier A, Rumley A. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes.* 1992 ; 41 : 909-13.
18. Schmitz J, Ingerslev J. Haemostatic measurements in type II diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med.* 1990 ; 7 : 521-5.
19. Hau C. Changes in blood coagulations platelet function and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes Octob.* 1992 ; 41 : 32-5.
20. Martin BM, Dennis JB. Screening For microalbuminuria in a mixed ethnic diabetic clinic. *Ann Clin Biochem.* 1990 ; 30 : 28-35.