

Diabetes Mellitus Olgularında Glomerüler Filtrasyon Değerlerinin İncelenmesi

Y.Zeki Çelen*, Erkan Özbay*, Mustafa Araz**, Vahap Okan**

Özet: Diabetik nefropati, diabetes mellitusun major komplikasyonlarından biri olup prognozu önemli ölçüde etkilemektedir ve erken teşhisi oldukça önemlidir. Erken dönem diabetik nefropatinin en önemli bulgusu glomerüler hiperfiltrasyondur. Çalışmamızda, çeşitli diabet yaşlarındaki tip 2 diabet hastalarının diabet yaşı ile GFR değerleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve erken dönemde diabetik nefropati açısından riskteki hastaların belirlenmesinde sintigrafik GFR ölçümünün önemini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 21 sağlıklı insan ile 75 insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus hastasından oluşan toplam 96 olgunun GFR değerleri sintigrafik yöntemle ölçüldü. Diabetes mellituslu hastalar diabet yaşına göre 0-5 yıl (grup I), 6-10 yıl (grup II) ve 10 yıl üzeri (grup III) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup II ve III de GFR değerlerinde anlamlı azalma olduğu izlendi. Glomerüler hiperfiltrasyon sadece grup I ve II' de gözlemlendi ve diabetik nefropati riskinde artışı gösterdiği düşünüldü. Sonuç olarak, diabet yaşı ilerledikçe GFR değerlerinde azalma olduğu ve diabetik nefropatiye gidiş riskinin belirlenmesinde sintigrafik yöntemle GFR ölçümünün yararlı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler : Diabetes mellitus, GFR, Sintigrafi.

Diabetes mellitus (DM), insülinin kısmi veya tam eksikliği sonucu hiperglisemi ile seyreden ve özellikle retina ve renal glomerül başta olmak üzere çeşitli dokularda diabete özel mikrovasküler değişikliklerle karakterize bir hastalıktır (1). Retinopati, nefropati ve nöropati diabetli hastalarda ortaya çıkan yaygın mikrovasküler komplikasyonlar triadıdır (2). Diabetik nefropati, diabetik hastaların major bir sorunu olup morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Son dönem böbrek hastalığı olan olguların yaklaşık üçte birini diabetik nefropati olguları oluşturmaktadır (1,3). Diabetik nefropatinin yakın gelecekte dializ ve renal transplantasyon popülasyonunun % 80' nini oluşturacağı tahmin edilmektedir (4). Konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen diabetik nefropatinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır (1,5-9). Diabetik nefropati tip 2 diabete göre tip 1 diabetde daha sık ve daha ciddi bir sorun olarak görülmektedir. Diabetik nefropatinin oluşum sürecinde BUN ve serum kreatinin değerlerinin yükselmediği erken dönemde ilk ortaya çıkan patoloji glomerüler hiperfiltrasyondur. Glomerüler hiperfiltrasyon, glomerül bazal membranında hormonal, yapısal ve metabolik değişiklikler sonucu meydana gelen multifaktöryel bir patolojidir. Diabetin ileri dönemlerinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

düşmeye başlar. Diabetik nefropati irreversibl bir komplikasyon olduğundan erken tanısı prognoz açısından önemlidir (7). Bu nedenle GFR takibi, diabetik nefropatiye gidebilecek hastaların erken dönemde tespit edilmesinde önem taşımaktadır. Klinik olarak belirgin diabetik nefropati, idrarda proteinüri ile başlamaktadır. (4,9,10). Çalışmamızda, çeşitli diabet yaşlarındaki tip 2 diabet hastalarının GFR değerlerini tespit ederek diabet yaşı ile GFR değerleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve erken dönemde diabetik nefropati açısından riskteki hastaların belirlenmesinde sintigrafik GFR ölçümünün yerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, 21'i sağlıklı 75'i insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus hastası olmak üzere 69'u kadın, 27' si erkek toplam 96 olgu üzerinde yapıldı. 75 hasta diabet yaşlarına göre üç gruba ayrıldı. Diabet yaşı 0-5 yıl olan 24 hasta birinci gruba, diabet yaşı 6-10 yıl olan 28 hasta ikinci gruba, diabet yaşı 10 yıl üzeri olan 23 hasta üçüncü gruba alındı. 21 sağlıklı olgu ise kontrol grubuna alındı. Olguların sistemik muayenesi ve rutin tetkikleri yapıldı. Hiç birinin semptomatik, bilinen bir renal hastalığı yoktu ve yapılan biyokimyasal analizlerde BUN ve serum kreatinin değerleri normal düzeyde tespit edildi. Rutin tetkiklere ilave olarak tüm olguların serum HbA1c seviyeleri tespit edildi ve vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Tüm olgulara renal sintigrafi yapılarak GFR değerleri ölçüldü. Bilgisayar programında belirtilen hastanın yaşı, boyu ve kilosuna uygun GFR değerlerinden % 30

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Gaziantep

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD, Gaziantep

Yazışma adresi: Dr. Y.Zeki ÇELEN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, GAZİANTEP

veya daha yüksek GFR değerleri hiperfiltrasyon olarak kabul edildi.

Renal sintigrafi, 0,5 ml hacimde 5 mCi (185 MBq) Tc99m-DTPA' nın IV. enjeksiyonunu takiben Siemens marka diacam model rektangüler dedektörlü ve medium enerjili paralel delikli kolimatör takılı gamma kamera cihazı ile posterior pozisyonda yapıldı. Elde edilen veriler sisteme entegre micro delta plus bilgisayarın soft ware'indeki hazır program yardımıyla işlemlendikten sonra tüm olguların total GFR değerleri tespit edildi. Renal sintigrafi öncesi standardizasyonu sağlamak amacıyla hastalara antidiabetikler dışındaki diğer ilaçlar iki gün önceden bırakıldı ve sekiz saatlik açlığı takiben çekimden 30 dakika önce 10 ml/kg su içirilerek sintigrafik tetkik yapıldı.

Üç hasta grubu için ayrı ayrı elde edilen total GFR değerleri kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Veriler, ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak belirtildi. İstatistiksel analiz için bağımsız iki grubun değerleri arasındaki farkın önemliliği (comparison of values with unpaired t-test, Med calc) testi kullanıldı. $p < 0.01$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu 15' i kadın, 6' sı erkek olmak üzere 21 sağlıklı insandan (ortalama yaş 49,76 \pm 6,93), birinci grup 17' si kadın, 7' si erkek 24 hastadan (ortalama yaş 53,66 \pm 6,17), ikinci grup 20 ' si kadın, 8' i erkek 28 hastadan (ortalama yaş 56,14 \pm 8,05) ve üçüncü grup 17' si kadın, 6' si erkek 23 hastadan (ortalama yaş 61,04 \pm 6,65) oluşmaktaydı. Grup I de elde edilen ortalama total GFR değeri kontrol grubuna göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlam taşııyordu ($p > 0.05$). Oysa grup II ve grup III de elde edilen ortalama total GFR değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0.01$). Hiperfiltrasyon görülen kişi sayısı kontrol grubunda 1 (% 5), birinci grupta 6 (% 25), ikinci grupta 4 (% 14) olarak bulundu. Üçüncü grupta hiçbir olguda hiperfiltrasyon gözlenmedi. Her grubun klinik özellikleri ile ilgili ortalama değerler (VKİ, % HbA1c, AKŞ, diabet yaşı, ve TA) Tablo I' de gösterilmiştir. Grupların elde edilen ortalama total GFR değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılmaları Tablo II' de gösterilmiştir.

Tartışma

Diabetik nefropati diabetin en önemli komplikasyonlarından biridir ve prognoz ile doğrudan ilişkilidir (10). Bu nedenle diabetik

hastaların prognozu açısından nefropatinin erken tanısı oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde diabetik nefropatinin erken tanısında idrarda mikroalbumin düzeyine bakmak popüler gibi gözükmemektedir. Gerçekten yapılan bazı çalışmalarda göre mikroalbuminürinin diabetik nefropatinin güçlü bir habercisi olduğu ileri sürülmüştür (11-17). Ancak idrardaki mikroalbuminüri düzeyi, kan basıncı, egzersiz ve kan glukoz düzeylerinden etkilenebilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar göstermiştir ki idrarla albumin atılımında günden güne % 40-50 ye varan değişiklikler olmaktadır (18). İdrarla albumin atılımına rağmen diabetik nefropati gelişmediğini ve bazı mikroalbuminüri vakalarında mikroalbuminürinin normal sınırlara dönebildiğini gösteren bazı çalışmalarda mevcuttur (19). Mogensen'e (20) göre mikroalbuminüri evre 3 diabetik nefropatinin bir bulgusudur. Sayılan bu nedenlerden dolayı diabetik nefropatinin erken tanısında mikroalbuminüri tek başına sensitif ve spesifik bir gösterge değildir (4). Dolayısıyla başka bir teşhis aracının geliştirilmesi gerektiği düşünülmüştür (21). İdrarla atılan lizozim, heparan sülfat ve glikozaminglikan gibi maddelerin nefropatinin erken tanısında kullanılabileceğini ileri süren yayınlar varsa da bu tetkikler henüz rutin muayeneye girememiştir (8,22,23).

Diabetik nefropatinin klinik gelişimi çeşitli evrelere ayrılabilir. Birinci evrede glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi mevcuttur. İkinci evrede ise glomerüler hiperfiltrasyonun yanısıra glomerüler bazal membran kalınlaşması ve tubuler hipertrofiye tabloya eşlik eder (4,20). Üçüncü ve dördüncü evrelerde glomerüloskleroz, GFR azalması, mikroalbuminüri ve hipertansiyon tabloya hakim olur. Beşinci evre üremi ile karakterize son dönem böbrek hastalığıdır. Dolayısıyla birinci ve ikinci evre nefropatinin erken teşhisinde glomerüler filtrasyonun (GFR) incelenmesi oldukça önem arz eder. GFR tayini için bir çok yöntem bulunmakla birlikte Tc99m-DTPA kullanılarak yapılan renal sintigrafi yöntemiyle GFR tayininde kolay ve güvenilir bir yöntemdir (24-26). Çalışmamızda, diabet yaşı 0-5 yıl olan grup I' de elde edilen GFR değerleri ile kontrol grubu GFR değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Oysa, grup II (diabet yaşı 6-10 yıl) ve grup III (diabet yaşı 10 yıl üzeri) ün ortalama total GFR değerlerinde kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı derecede azalma gözlemlendi. Bu bulgular, yapılan diğer araştırmalarla uyumlu olarak diabet yaşı arttıkça böbrek fonksiyonlarının azaldığını belirgin bir

Tablo I. Grupların klinik özellikleri

	KONTROL GRUBU	Grup I (0-5 Yıl)	Grup II (6-10 Yıl)	Grup III (10 Yıl üzeri)
Olgu sayısı	21	24	28	23
Yaş (yıl)	49.76 ± 6.93	53.66 ± 6.17	56.14 ± 8.05	61.04 ± 6.65
VKİ (kg/m ²)	26.15 ± 3.48	28.43 ± 3.16	29.31 ± 3.34	27.24 ± 3.01
Diabet yaşı (yıl)	---	3.25 ± 1.22	7.67 ± 1.63	14.82 ± 2.85
AKŞ (mg/dl)	84.16 ± 7.13	179.25 ± 51.46	204.39 ± 67.28	241.63 ± 69.37
% HbA1c	3.84 ± 1.72	7.73 ± 2.48	8.76 ± 2.55	9.29 ± 1.98
TA (sistolik) (mm/Hg)	117.14 ± 11.57	138.12 ± 19.26	151.96 ± 24.58	156.08 ± 21.21
TA (diastolik) (mm/Hg)	79.04 ± 6.04	91.45 ± 8.78	95.53 ± 10.48	96.95 ± 8.49

VKİ : Vücut kütle indeksi, TA : Kan basıncı , GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AKŞ : Açlık kan şekeri

Tablo II. Kontrol ve hasta gruplarında ortalama total GFR değerleri

	Kontrol Grubu	Grup I (0-5 Yıl)	Grup II (6-10 Yıl)	Grup III (10 Yıl üzeri)
Ortalama Total GFR (ml/dk)	92.94 ± 10.18	95.98 ± 16.87*	69.76 ± 23.46**	55.28 ± 12.44**

* p>0.05 Kontrol grubu ile grup I karşılaştırıldığında.

** p<0.01 Kontrol grubu ile grup II ve grup III karşılaştırıldığında

şekilde ortaya koymaktaydı. Grup III' de hiperfiltrasyon gözlenmezken, grup I' de 6 (% 25), grup II'de 4 (%14) hiperfiltrasyon gözlenmesi birinci ve ikinci evre diabetik nefropatinin diabetin ilk on yılı içerisinde meydana geldiğini düşündürdü.

Çalışmamızın sonucunda, 5 yıldan sonra diabet yaşı ilerledikçe GFR değerlerinde belirgin bir azalma olduğu kanısına varıldı. Diğer yandan, kolayca yapılabilen sintigrafik yöntemle GFR ölçümünün diabetik hastalarda iki yönden yararlı olabileceği düşünüldü. Birinci yararı, erken dönemde diabetik nefropatiye gidebilecek riskteki hastaların tespit edilmesinde diğer tanı yöntemlerine katkıda bulunabileceğidir. İkinci yararı ise diabetik nefropatinin progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceğidir.

The Investigation of Glomerular Filtration Values in Patients with Diabetes Mellitus

Abstract: *Diabetic nephropathy is one of the major complications of diabetes mellitus. It effects prognosis, and early diagnosis is very important. The most important finding of early diabetic nephropathy is glomerular hyperfiltration. The aim of this study is to determine the relation between the age of diabetes and GFR and importance of GFR estimations by using scintigraphy in the determination of diabetic nephropathy risc. In our study the GFR values of 96 subjects, 21 healthy and 75 patients with NIDDM, were estimated by scintigraphy. According to diabetic age, the subjects*

with DM are divided into three groups as 0-5 years (group I), 6-10 years (group II) and over 10 years (group III). It was observed that there was a significant reduction in GFR values in group II and III. Glomerular hyperfiltration was observed only in the first and second groups and had positive correlation with early stage diabetic nephropathy. As a result, decline of GFR values was observed as diabetic age increased. It was concluded that scintigraphic GFR estimations can be useful in the estimation of the diabetic nephropathy risc.

Key words : *Diabetes mellitus, GFR, Scintigraphy.*

Kaynaklar

1. Olgemöller B, Schleicher E: Alterations of glomerular matrix proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Investig 71: 513-519, 1993.
2. Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffes MW: Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. Diabetes 43: 441-6, 1994.
3. Mongensen CE: Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. J Intern Med 235: 297-316, 1994
4. Whiteside CI: Detection of progressive diabetic nephropathy: Role of microalbuminuria determination. Clin Biochem 26: 311-3, 1993.
5. Konen JC, Shihabi Z: Microalbuminuria and diabetes mellitus. American Family Phsican 48: 1421-8, 1993.

6. Maher JF: Diabetic nephropathy: early detection , prevention and mangement. American Family Physicians 45: 1661-8, 1992.
7. Özmen B, Kabalak T, Özmen D, et al: Diabetik hastlarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi (kreatinin klirensi, mikroalbuminüri, üriner glikozaminoglikan, DTPA dinamik ve DMSA statik böbrek sintigrafisi). UED 2: 339-345, 1992.
8. Reddi AS, Ramamurthi R, Miller M, et al: Enalapril improves albuminüria by preventing glomerular loss of heparan sulfate in diabetic rats. Biochem Med Met Biol 45:119-131,1991.
9. Carella MJ, Gossain V, Rovner DR: Early diabetic nephropaty. Arch Intern Med Mar 28: 625-630, 1994.
10. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al: Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. Diabetologia 37:1015-1024, 1994.
11. Elving LD, Bakkeron JA, Jansen MJ et al: Screening for microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Frozen storage of urine samples decreases their albumin content. Clin. Chem 35: 308-310,1989.
12. Jung K, Pergande M, Schimke E, et al: Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropaty. Clin Chem 34: 544-547, 1988.
13. Lemann j, Doumas BT: Proteinuria in health and disease assesed by measuring the urinary protein/creatinin ratio. Clin Chem 33: 297-299, 1987.
14. Mongensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J .Med 311: 89-93, 1984.
15. Mongensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 31: 673-689, 1987.
16. Vieberti G, Keen H: The patterns of proteinuria in diabetes mellitus (review). Diabetes 33: 686-692, 1984.
17. Watts GF, Morris RW, Khan K, et al: Urinary albumin excretion in healthy adult subjects: reference values and some factors affeting their interpretation. Clin Chim Acta 172: 191-198, 1988.
18. Schimitz A, Vaeth M, Mongensen CE: Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM . Diabetologia 37: 1251-8, 1994.
19. Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, et al: Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin dependent diabetic patients. Nephrol Dial Transplant 11: 449- 456, 1996.
20. Mogensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy . Kidney Int 31: 673-689, 1987.
21. Mogensen CE, Schmitz O: The diabetic kidney: From Hyperfiltration and Microalbuminuria to End-stage Renal Failure. Med Clin of North Am 72: 1465-1492, 1994.
22. Pennock A: A Review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the mucopolysaccharidoses . J Clin Path 29: 111-123, 1976.
23. Teller WM, Burke EC, Rosevear JW, et al: Urinary excretion of acid mucopolysaccharides in normal children and patient with gargolism. J Lab.& Clin Med Jan 95-101,1962.
24. Shore RM, Koff SA, Menster M: Glomerular filtration rate in children determination from the ^{99m}Tc-DTPA renogram. Radiol 151: 627- 633, 1984.
25. Schlegel JU, Halikiopoulos HL, Prima R: Determination of filtration fraction using the gamma scintillation camera. J Urol 122:447- 450, 1979.
26. Piepsz A, Dennis R, Ham HR, et al: A simple method for measuring seperate glomerular filtration rate using a single injection of ^{99m}Tc-DTPA and scintillation camera. J Pediatr 93: 769-774, 1978.