

Klinik Çalışma

HİPERTANSİF OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SİGARA KULLANIMININ MİKROALBUMİNÜRİ DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kadir KAYATAŞ¹, Ezgi Ersoy YEŞİL², Cumali KARATOPRAK³, Mehmet TEPE¹, Refik DEMİRTUNÇ¹

Özet

Amaç: Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda sigara kullanımının mikroalbuminüri düzeyleri üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 51 sigara kullanan ve 57 sigara kullanmayan tip 2 diyabetes mellituslu 108 hastada 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri karşılaştırıldı. Hipertansiyon, hiper ya da hipotiroidi, herhangi bir böbrek hastalığı, enfeksiyonu olan, kalp yetmezliği hastaları ve yoğun egzersiz yapan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, VKİ, arteriyel tansiyon, kolesterol düzeyleri, diyabet yaşı ve regülasyonunda aralarında istatistiksel anlamlı fark olmayan iki grup oluşturuldu.

Bulgular: Çalışma grupları; sigara kullanımı yok (n=57) ve var (n=51) olarak kategorize edildi. İki grup arasında yaş ortalamaları, cinsiyet oranları ve VKİ değerleri açısından farklılık görülmedi. Gruplar arasında açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, BUN ve kreatinin ortalama değerleri arasında farklılık saptanmadı. Sigara kullanan grupta mikroalbuminürinin ortalama değeri (41.66±6.37mg/gün), sigara kullanmayan gruba (28.71±3.10 mg/gün) göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (P=0.003).

Sonuçlar: Sigara kullanımının tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak mikroalbuminüri düzeylerini artırdığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, sigara kullanımı, mikroalbuminüri

The Effect of Smoking on Microalbuminuria Levels in Patients with Non Hypertensive Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Aim: To evaluate the effect of smoking on microalbuminuria levels in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods: Microalbumin levels in urine of 51 smoking and 58 non smoking 108 patients with type 2 DM were compared. The patients with hypertension, hyperthyroidism, hypothyroidism, any kidney disease, congestive heart failure and habit of heavy exercise were excluded from the study. Two groups were composed. Age, gender, BMI, arterial blood pressure, cholesterol levels, diabetes, age, and the regulation of the two groups were not statistically significant difference between them.

Results: Study groups were composed of smokers (group1) and non smokers (group 2). There were no statistically significant difference between groups in terms of age, gender, body mass index, fasting glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL, HDL, blood urea nitrogen and creatinine levels. The mean microalbuminuria levels were found to be higher in smokers group (41.66±6.37 mg/gün) than non smokers group

1. Haydarpaşa Numune EAH İç Hastalıkları Servisi

2. Kartal EAH Nefroloji Servisi

3. Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları ABD.

(28.71±3.10 mg/gün). This was statistically significant (p=0.004).

Conclusion: Smoking increases microalbuminuria levels in patients with type 2 diabetes mellitus independently from the other factors.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, smoking, microalbuminuria

Giriş

Artmış üriner protein atılımı, diyabetik nefropatinin erken bir klinik belirtisidir^{1,2,3}. Atılımı saptamada albümine yönelik spesifik bir test kullanılması, daha duyarlı bir tekniktir. Albümin atılımının normal oranı 30 mg/gün (20 mcg/dakika) seviyesinden daha düşüktür; 30 ile 300 mg/gün (20 ile 200 mcg/dakika) seviyesinde inatçı albümin atılımı orta derecede artmış albüminüri olarak adlandırılır (daha önceden "mikroalbuminüri" denilirdi)⁴. 300 mg/gün (200 mcg/dakika) seviyesinin üzerinde albümin atılımı ise ciddi olarak artmış albüminüriyi temsil ettiği kabul edilmektedir (daha önceden "makroalbuminüri" denilen kavrama yönelik yeni terminoloji)⁵.

Bu orta derecede artmış albüminüri ve ciddi olarak artmış albüminüriyi tanımlayan eşikler nefropatinin ilerlemesine ilişkin riskin belirlenmesini kolaylaştırmakla birlikte, diyabetik nefropati gelişmesine ilişkin risk muhtemelen her seviyedeki albümin atılımı ile direkt ilişkilidir.

Erken diyabetik nefropatiye ilişkin olası bir erken gösterge olarak, orta derecede artmış albüminüri, aynı zamanda lipid profili ile de ilişkilidir. Orta derecede artmış albüminürinin kanıtlanması, albümin atılımında üç ile altı aylık bir periyotta inatçı bir artışın (30 ile 300 mg/gün) ortaya konmasını gerektirir⁶. Ateş, egzersiz, kalp yetmezliği ve kötü glisemik kontrol, geçici orta derecede artmış albüminüriye neden olan faktörler arasındadır⁷. 24 saatlik idrar toplama, orta derecede artmış albüminürinin saptanmasına yönelik ilk altın standarttır^{8,9}.

Tanıdan yaklaşık 10 yıldan sonra tip 2 diyabetli hastalar arasında rapor edilen orta derecede artmış albüminüri prevalansı yüzde 25 ile 40 arasında değişmektedir^{10,11}. Tip 2 diyabet ile orta derecede artmış albüminüri, azalan böbrek fonksiyonu, ciddi olarak artmış albüminüriye ilerleme ve artan uzun süreli mortalite kavramları birbirleri ile ilişkilidir¹². Biz bu çalışmamızda, toplumuzda giderek artan sigara kullanımının normatansif

tip 2 diyabetli hastalarda orta dereceli albümin atılımıyla olan ilişkisini araştırdık. Bu ilişkiyi araştırmamızın nedeni de tip 2 diyabetes mellituslu hastalardaki albüminüri ile ilgili risk faktörlerini azaltmanın sağlık geliştirme programının oluşturulmasına temel teşkil etmesidir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 2011 Nisan ile 2012 Mayıs tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 108 tip 2 diyabetes mellituslu hasta dahil edildi. Hipertansiyon, hiper ya da hipotiroidi, herhangi bir böbrek hastalığı, enfeksiyonu olan, kalp yetmezliği hastaları ve yoğun egzersiz yapan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah saatlerinde tüplere (Becton Dickinson, USA) venöz kan alındı. Tüpler 30 dakika bekletildikten sonra 3500 RPM (1300 g)'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Açlık kan şekeri, lipid paneli, BUN ve kreatinin düzeyleri Roche modüler DP oto analizöründe fotometrik olarak ölçüldü. 24 saatlik idrarda mikroalbumin analizi Abbott Architect c16000 cihazı kullanılarak immünotürbidimetrik yöntemle yapıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, sıklık, oran) yanısıra parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; cinsiyetlerin sigaraya göre değerlendirmelerinde ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı; p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaşları 45 ile 69 arasında değişmekte olan, 52'si (%48.1) kadın ve 56'sı (%51.9) erkek olmak üzere hipertansif olmayan tip 2 diyabetes mellitus'u olan toplam 108 olgu incelemeye alındı. Çalışma grupları; sigara kullanımı yok (n=57) ve var (n=51) olarak kategorize edildi. İki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları, VKİ (vücut kitle indeksi) değerleri açısından farklılık görülmedi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Sigara kullanan grupta mikroalbuminüri ortalama değeri (41.66±6.37 mg/gün), sigara kullanmayan gruba (28.71±3.10 mg/gün) göre daha yüksek

Tablo 1: Demografik özelliklerin dağılımı

Sigara Kullanımı	Yok (n:57)	Var (n:51)	P
Yaş (yıl)	57.22 ±9.8	56.19±5.6	0.363
Cinsiyet (E/K)	29/28	27/24	0.264
VKİ (kg/m ²)	29.50±3.11	29.04±3.27	0.410
Diyabet Yaşı (yıl)	7.94±1.1	8.05±2.3	0.517
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	120.2±17.1	123.7±14.0	0.651
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	74.1±8.7	76.2±8.5	0.589

olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p=0.003).

İki grubun trigliserid değeri sigara kullanan grupta daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004). Gruplar arasında AKŞ (açlık kan şekeri), HbA1c; total kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, BUN ve kreatinin ortalama değerleri arasında farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Laboratuvar Parametreleri

Parametre	Sigara Kullanımı		P
	Yok (n:57)	Var (n:51)	
AKŞ (mg/dl)	139±23.8	146±37.4	0.495
Hb A1c (mg/dl)	6.9±1.1	7.02±1.4	0.317
Total Kolesterol (mg/dl)	168±34.15	193±38.45	0.019
LDL Kolesterol (mg/dl)	99±25.17	114±27.08	0.205
HDL Kolesterol (mg/dl)	41,25±10,5	38,12±10,2	0.181
Trigliserit (mg/dl)	140±53.2	211±65.6	0.004
BUN (mg/dl)	15.4±3.7	16.3±5.1	0.920
Kreatinin (mg/dl)	0.91±0.2	0.89±0.2	0.581
Mikroalbuminüri (mg/gün)	28.71±3.10	41.66±6.37	0.003

Tartışma

Bu çalışmada sigara kullanan grupta mikroalbuminüri ortalama değeri (41.66±6.37 mg/gün), sigara kullanmayan gruba (28.71±3.10 mg/gün) göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p=0.003).

Sigara kullanmanın istenmeyen renal etkileri ilk kez diyabetes mellituslu hastalarda ve daha sonra da birbiri arkasından polikistik böbrek, glomerülonefrit ve lupus nefriti gibi primer böbrek hastalığı olan kişiler ile primer hipertansiyonlu hastalarda ortaya konmuştur¹³. 2000 yılında PRE-VEND (terminal dönem renal ve vasküler hastalığın önlenmesi) çalışma grubu tarafından yayın-

lanan raporda, diyabeti olmayan normal popülasyonda sigara kullanmanın albümin atılımı ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, sigara kullanmanın, genellikle sağlıklı olan erişkinlerde bile proteinüri ve/veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile belirti verecek şekilde kronik böbrek hastalığını (KBH) indüklediğini düşündürmüştür¹⁴. 2007 yılında, Jones-Burton ve arkadaşları sigara kullanımı ile KBH insidansı arasındaki ilişki ile ilgili 17 makaleyi gözden geçirmiş ve sigara kullanmanın KBH için önemli bir risk faktörü olduğu sonucunu çıkarmıştır, ancak korelasyonun derinliğinin kaynak popülasyonlardaki ve sonuçları ölçmek üzere kullanılan yöntemlerdeki geniş heterojenite nedeniyle belirsiz

kalmaya devam etmektedir¹⁵. Son yıllarda, en önemli tedavi edilebilir renal risk faktörlerinden biri olarak sigara kullanımının renal fonksiyon üzerinde negatif bir etkisinin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Multiple Risk Faktör Müdahale Araştırmasından elde edilen veriler, sigara kullanmanın, en azından erkeklerde terminal dönem renal yetmezliğe ulaşmaya yönelik riski artırdığını göstermektedir¹⁶. Sigara yaşlı kiş-

lerde, esansiyel hipertansiyonlu kişilerde ve daha önceden renal hastalığı bulunan hastalarda özellikle "nefrotoksiktir"¹⁷. İlgili çekici olan, sigara kullanımının istenmeyen renal etkisinin büyüklüğünün, altta yatan renal hastalıktan bağımsız gibi görünmekte olmasıdır.

Sigara kullananlarda uyarılan renal hasarın mekanizmaları ancak kısmen anlaşılmış olup, akut hemodinamik (örneğin, kan basıncında ve muhtemelen intraglomerüler basınçta artış) ve kronik etkileri (örneğin, endotelial hücre disfonksiyonu) içermektedir¹⁸. Aslında renal yetmezlik artmış bir kardiyovasküler riske yol açar¹⁹. Kardiyovasküler risk, sigara ile daha da şiddetlendirilir. Özellikle

hemodiyaliz tedavisi alan diyabetli sigara içicilerin sağkalımı çok kötüdür²⁰.

Yakın zamanlarda gerçekleştirilen bir prospektif çalışmada Chuahirun ve arkadaşları tip 2 diyabetli 84 hastada sigara kullanımı ve artmış üriner albümin itrahının nefropatinin ilerlemesine ilişkin birbiriyle ilgili prediktörler olup olmadığını incelemiştir. Regresyon analizi, her ikisi birlikte ele alındığında, kayıt sırasındaki albümin(mg)/kreatinin(gr) oranının nefropatinin ilerlemesini öngördüğünü ama sigara kullanımının öngörmediğini ancak sigara kullanımının yalnızca albümin/kreatinin oranının ekarte edilmesi durumunda ilerlemeyi öngördüğünü göstermiştir. Nefropatinin ilerlemesi, kayıt sırasındaki daha düşük albümin/kreatinin oranları için minimal olmuş ancak >300 seviyeleri için progresif olarak artmıştır. Takip sırasındaki albümin/kreatinin oranı artışı, nefropati ilerlemesi ile direkt olarak ilişkili olmuş ve sigara kullanmayanlara kıyasla sigara kullananlarda daha fazla gerçekleşmiştir²¹. Bergamo Nefrolojik Diyabet Komplikasyonları Araştırmasının ön bulguları tarafından, albüminüri geliştirmeye yönelik olarak, sigara kullananlara ilişkin genetik bir yatkınlık ileri sürülmektedir. ACE geninin DD-genotipi, sigara kullananlarda mikroalbuminüri ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur²².

Bir renal biyopsi çalışmasında, kronik renal yetmezlikli 107 hastanın histolojik bulguları, sigaranın glomerüloskleroz ve vasküler hasar üzerindeki etkisini incelemek üzere değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sigara kullanmayanlara kıyasla sürekli sigara kullananlarda, daha ciddi miyointimal hiperplazi göstermiştir. Bu bulgu, 50 yaşından büyük hastalarda özellikle belirgin olurken kadınlarda, hiçbir korelasyon gözlemlenmemiştir. Bu durum, kadınların sigara kullanıcısı olmalarının daha az olası olması ve erkeklerin yarısı kadar paket yılı sigara içmeleri nedeniyle olabilir. Lhotta ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu çalışma sigara kullanmanın en azından renal hastalıklı yaşlı erkek hastalardaki intrarenal arteriyollerin morfolojisi üzerindeki istenmeyen etkisini ortaya koymasına nedeniyle önemlidir²³.

Son zamanlarda gerçekleştirilen bir biyopsi çalışmasında ise tip 2 diyabetli ve sigara kullanan hastalarda glomerüler bazal membran (GBM) genişliğinde bir artış olduğu rapor edilmiştir. GFR, güncel ağır sigara kullanıcılığı ile ters ilişkili olmuştur. Bununla birlikte, interstisyel fibrozisin

derecesi, sigara kullanımı ile etkilenmemiştir. Sigara kullananlardaki artmış GBM genişliğine ilişkin bulgunun önemi, belirsiz olarak kalmaya devam etmekle beraber bu bulgu, sigara kullanımının glomerüler filtrasyonda bile yapısal değişiklikleri indüklediğini ortaya koymaktadır²⁴.

Bütün bu çalışmalar bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla paralellik göstermektedir. Tip 2 diyabetli hastalardaki mikroalbuminüri ile ilgili bu önemli risk faktörünü azaltmak üzere, bireysel sağlık davranışlarındaki değişiklikler için bir sağlık geliştirme programının başlatılmasına yönelik acil bir gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:61.
2. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164.
4. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2157.
5. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55:1.
6. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990; 39:761.
7. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42:617.
8. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18:572.
9. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. *Diabetes Care* 1994; 17:1357.
10. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:516.
11. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2):S12.
12. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1355.
13. Mongkolsomlit S, Patumanond J, Tawichasril C, Komoltri C, Rawdaree P. Meta-regression of risk factors for microalbuminuria in type 2 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012 Mar;43(2):455-66. Review.
14. Janssen WM, Hillege H, Pinto-Sietsma SJ, Bak AA, De Zeeuw D, de Jong PE;PREVEND Study Group. Prevention of Renal

- and Vascular End-stage Disease. Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Nov;38(11):1107-10.
15. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, Weir MR, Fink JC. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2007;27(4):342-51. Epub 2007 May 23. Review.
16. Leonardi D, Mallamaci F, Enia G, Postorino M, Tripepi G, Zoccali C; MAURO Study Investigators. The MAURO study: baseline characteristics and compliance with guidelines targets. *J Nephrol*. 2012 Nov-Dec;25(6):1081-90.
17. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan;15 Suppl 1:S58-63. Review.
18. Rosato E, Gigante A, Barbano B, Cianci R, Molinaro I, Rossi C, Massa R, Amoroso A, Pisarri S, Salsano F. Intrarenal hemodynamic parameters correlate with glomerular filtration rate and digital microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6):815-21.
19. Efrati S, Berman S, Hamad RA, Siman-Tov Y, Ilgiyaev E, Maslyakov I, Weissgarten J. Effect of captopril treatment on reperfusion from ischemia/reperfusion-induced acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):136-45.
20. Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Cardiorenal syndromes and sepsis. *Int J Nephrol*. 2011;2011:652967. doi: 10.4061/2011/652967. Epub 2011 Mar 30.
21. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3472.
22. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1145-51. Review.
23. Sellers EA, Blydt-Hansen TD, Dean HJ, Gibson IW, Birk PE, Ogborn M. Macroalbuminuria and renal pathology in First Nation youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):786-90. doi: 10.2337/dc08-1828. Epub 2009 Feb 19.
24. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O, De Nicola L, Conte G, Salvatore T, Nasti R, Marfella R, Gallo C, Signoriello S, Torella R, Minutolo R; Nephropathy In Type 2 Diabetes Study Group. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID-2 Prospective Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2269-74.