

Tip II Diabetes Mellitusta Nefropati Gelişiminde Risk Faktörleri

Işıl Nader*, Saniye Topçu**, Serhat İcağasıoğlu***, Nilüfer Yıldırım****

Özet:

Diabetik nefropati gelişmesinde hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi bilinen risk faktörleridir. Biz çalışmamızda tip 2 diabetik hastalarda diabetik nefropati gelişimi ile ilişkili diğer risk faktörlerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla randomize seçilen tip 2 diabetik 100 hastada yaş, diabet süresi, HbA1c düzeyi ve obezitenin diabetik nefropati gelişmesindeki etkisini değerlendirdik. Sonuçlarımızda yüksek HbA1c düzeyi, diabet süresi ve hasta yaşının diabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olduğunu saptadık. Bu nedenle 55 yaş üzeri, 10 yıl üzerinde diabet anamnezi olan, kan şekeri regülasyonu bozuk hastalarda sık aralıklarla idrarda albümin bakılmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Diabetik nefropati, yaş, diabet süresi

Tip 2 diabetes mellitus başlangıcı sinsidir, genellikle hiperglisemi geliştikten 5-12 yıl sonra tanı alır. Hastalar tanı aldığı zaman %15-20 vakada nefropati gelişmiştir (1). Diabetik nefropati diabetes mellitusun major mikrovasküler komplikasyonudur. Son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir. ABD’de son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların % 39’undan sorumludur (2). Ülkemizde ise 2001 yılı Türk nefroloji derneği registry raporuna göre yeni tanı konulan son dönem böbrek yetmezlikli hastaların % 25.3’ ünün etyolojisinde diabetes mellitus yer almaktadır (3).

Diabetik nefropati gelişmesinde en önemli risk faktörü hiperglisemidir. Bu literatürde bir çok çalışma ile desteklenmiştir. Sistolik kan basıncı ve hiperlipidemi diğer önemli risk faktörleridir (4).

Biz çalışmamızda tip 2 diabetik hastalarda diabetik nefropati gelişimi ile ilişkili diğer risk faktörlerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla Tip 2 diabetik hastalarda yaş, diabet süresi, HbA1c düzeyi ve obezitenin diabetik nefropati gelişimindeki etkisini değerlendirdik .

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 30-75 yaş arasında değişen randomize seçilmiş tip 2 diabetik 100 hasta aldık. Hastaların 57 si kadın, 43’ü erkek hastadan oluşuyordu. Hastalarımızın diabet süresi, HbA1c düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşları değerlendirildi. Bu değerler ile diabetik nefropati varlığı arasındaki ilişki araştırıldı. Nefropati varlığı için bir gün önceden toplanmış 24 saatlik idrarda albümin atılımına bakıldı.Yirmi dört saatte 30 mg altında albüminürisi olanlar normoalbuminürik, 30 mg üzerinde albüminürisi olanları diabetik nefropati açısından yüksek riskli grup olarak değerlendirdik.

Diabetes mellitus sürelerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Diabet süresi 1-5 yıl arasında olanlar grup 1, 6-10 yıl arasında olanlar grup 2, 10 yıl üzerinde olanlar grup 3 olarak sınıflandırıldı. HbA1c düzeylerine göre % 4.5-6.2 arasında olanlar grup1, % 6.2-6.9 arasında olanlar grup 2, % 7-7.9 arasında olanlar grup 3, % 8 üzerinde olanlar grup 4 olarak kabul edildi. Yaşlarına göre 30-44 yaş arası grup 1, 45-54 yaş arası grup 2, 45-64 yaş arası grup 3, 65 yaş ve üzeri grup 4 olarak alındı. VKİ’leri ağırlık/boy² formülü ile hesaplandı. VKİ lerine göre 18.5-24 kg/m² arasında olanlar grup 1, 24.1-29.9 kg/m² arasında olanlar grup 2 ve 30 kg/m² üzerindeki hastalar grup 3 olarak sınıflandırıldı. İstatistik:Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastalarımızın ortalama yaşı erkeklerde 55.58±1.37 (32-73) yaş, kadınlarda 55.61±1.23 (38-75) yaş olup kadın ve erkek hastalarımız

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Uzman Dr

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları A.B.D. Prof. Dr

*** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Yrd. Doç.

****Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnt. Dr

Yazışma Adresi: Dr Işıl Nader

Cumhuriyet Üniversitesi

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.

58141 SİVAS

arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Diabetes mellitus ile nefropati ilişkisini irdelediğimizde; diabet süresi 1-5 yıl arasında olan toplam 57 hastanın 9'unda (%15) nefropati mevcuttu. Diabet süresi 6-10 yıl arasında olan toplam 23 hastanın 7'sinde (%30), diabet süresi 10 yıl üzerinde olan toplam 20 hastanın da 9'unda (%45) nefropati mevcuttu (Tablo 1). Diabet süresi ile nefropati sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkı anlamlı bulduk ($p<0.05$). Nefropati en sık diabet süresi 10 yıl üzerinde olan grup 3 hastalarda görülürken, en az diabet süresi 1-5 yıl arasında olan grup 1 hastalarda görülmekteydi. Değerlerimize göre diabetin süresi arttıkça nefropati görülme sıklığı artmaktadır. HbA1c düzeyi ile nefropati ilişkisini değerlendirdiğimizde HbA1c seviyesi %4.5-6.2

Tablo I: Diabet süresi ile diabetik nefropati ilişkisi

Diabet Süresi	Hasta Sayısı	Diabetik Nefropati
1-5 yıl	57	9 (% 15)
6-10 yıl	23	7(% 30)
11 yıl ve üzeri	20	9(% 45)

Tablo II: HbA1c ile diabetik nefropati ilişkisi

HbA1c	Hasta Sayısı	Diabetik Nefropati
% 4.5-6.2	34	3 (% 0.8)
% 6.3-6.9	19	2 (%10.5)
% 7-7.9	14	9(% 64.2)
% 8 ve üzeri	33	15(%45.4)

arasında olan 34 hastamızın 3'ünde (% 0.8) nefropati saptadık. HbA1c düzeyi %6.3-6.9 arasında olan 19 hastamızdan 2 hastada (%10.5) nefropati varken, HbA1c düzeyi %7-7.9 arasında olan 14 hastamızın 9'unda (%64.2) nefropati vardı. HbA1c düzeyi %8 üzerinde olan 33 hastamızın ise 15 tanesinde (%45.4) diabetik nefropati mevcuttu (Tablo2). HbA1c seviyeleri ile diabetik nefropati ilişkisine baktığımızda HbA1c grupları arasındaki farkı anlamlı bulduk ($p<0.05$). HbA1c değerlerinin en yüksek olduğu grup 3 ve 4 te (HbA1c %7 üzeri) nefropati daha sık görülürken grup 1 de (HbA1c %4.5-6.2) daha az sıklıkta izlenmekteydi. Değerlerimiz literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup, diabetin kontrolü bozuldukça nefropati sıklığının arttığını göstermektedir.

Hasta yaşı ve nefropati ilişkisine baktığımızda 30-44 yaş arasında olan 9 hastamızda nefropati saptamadık. Yaşları 45-54 yaş arasında olan ikinci gruptaki 38 hastadan 13'ünde (%34.2)

nefropati saptadık. Grup 3 de yer alan 55-64 yaş arasındaki 34 hastamızın 30'unda (%88.2) nefropati mevcuttu. 65 yaş üzerindeki 19 hastamızın ise 18'inde (%94.7) nefropati vardı (Tablo 3).

Sonuçlarımıza göre nefropati özellikle 55 yaş üzerinde görülmekte olup, yaş arttıkça nefropati sıklığı artmaktadır ($p<0.05$).

VKİ ile nefropati arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde VKİ 18.5-24 arasında olan 16 hastadan 6'sında (%37.5) nefropati vardı. VKİ 24.1-29.9 arasında olan 38 hastanın 7'sinde (%18.4) nefropati varken VKİ 30'un üzerinde olan 46 hastanın 12'sinde (%26) nefropatiye rastladık (Tablo 4). VKİ ile nefropati ilişkisine baktığımızda VKİ arttıkça nefropati sıklığının artmadığını, VKİ ile nefropati arasında ilişki olmadığını gördük ($p>0.05$).

TabloIII: Hasta yaşı ile diabetik nefropati ilişkisi

Hasta yaşı	Hasta Sayısı	Diabetik Nefropati
30-44	9	0 (% 0)
45-54	38	13 (%34.2)
55-64	34	30(% 88.2)
65 ve üzeri	19	18(%94.7)

TabloIV: VKİ ile diabetik nefropati ilişkisi

VKİ	Hasta Sayısı	Diabetik Nefropati
18- 24	16	6 (% 37.5)
24.1-29.9	38	7 (% 18.4)
30 ve üzeri	46	12(% 26)

Tartışma

Tip 2 diabetes mellitus sık görülen fakat çoğu zaman yeterince tedavi edilmeyen önemli derecede morbidite artışına neden olan bir hastalıktır. Tüm diyabetik olguların %80-90'ını tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Literatürde Tip 2 diyabet prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %3.3 ,endüstriyelize ülkelerde %5.6 olarak bildirilmektedir. Günümüzde Dünya'da 135 milyon diyabetik hasta vardır. Bunun yaklaşık 110 milyonunu Tip 2 diabetes mellitus oluşturur. Bu sayının 2010 yılında 200 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (5). Bu artış sedanter hayat stili, değişen yeme alışkanlığı ve beklenen hayat süresinde artışa bağlıdır.

Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda yapılan DCCT çalışmasında sıkı diyabet kontrolünün özellikle mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiği ve ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (6). Tip 2 diyabetli hastalarda ise glisemik kontrol ve diyabetik

komplikasyonlar arasındaki ilişki daha çok klinik gözlemlere dayanıyordu. Ancak UKPDS çalışmalarında iyi metabolik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Tüm mikrovasküler komplikasyonlarda %25, retinopati %21, mikroalbuminüride %33 azalma saptanmıştır. Yine UKPDS de sıkı kan şekeri regülasyonuna benzer şekilde kan basıncının sıkı kontrolü ile mikrovasküler hastalıkta %37 azalma gösterilmiştir (7,8).

Diabetik nefropati diabetes mellitusun majör mikrovasküler komplikasyonudur. Proteinüri hem tip 1 diabetes mellitus hem tip 2 diabetes mellitusda nefropatinin en iyi göstergesidir. Mikroalbuminüri (30-300mg/24 saat) tip 1 diabetli hastalarda böbrek yetmezliğinin artmış 3 kat riski ile beraberdir. Tip 2 diabetli hastalarda ise risk 2 kat atılmıştır (9). Mikroalbuminüri olan diabetik hastaların %80 den fazlası 10 yıl içinde klinik nefropatiye ilerler. Yine mikroalbuminüri tip 2 diabetik hastalarda kardiyovasküler mortalitenin habercisidir (10,11).

Diabetik nefropati gelişimini etkileyen en önemli risk faktörü hiperglisemidir. Bu hastalarda optimal glisemik kontrol önemlidir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HbA_{1c} si yüksek olan grupta nefropati insidansı yüksek saptanmıştır. Hipergliseminin tek başına önemi ispatlanmış olmakla beraber hasta yaşı, diabet süresi, hiperlipidemi ve obezite diğer önemli risk faktörleridir. Tip 2 diabette mikroalbuminüri progresyonu ve gelişmesinde yaştan etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada yaşlı başlangıçlı tip 2 diabette mikroalbuminüri prevalansı genç başlangıçlı bireylerden yüksek bulunmuştur (12). Bu sonuç yaştan tek başına tip 2 diabetik hastalarda diabetik nefropati gelişimi için önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir. Biz de çalışmamızda da nefropati sıklığının 55 yaş üzerindeki bireylerde belirgin artmış olduğunu gördük. Bir başka önemli nokta da diabet süresidir. Çalışmamızda diabet süresi arttıkça nefropati sıklığında artış tesbit ettik. Diabet süresi 10 yıl üzerinde olan grupta % 45 oranında diabetik nefropati saptadık. Yine obezite tip 2 diabetes mellitusla belirgin ilişkisi olan hastalıktır. Tip 2 diabetes mellitus çok sayıda çalışmada obezite ile bağlantılı olarak bulunmuştur. Tip 2 diabetes mellitus hastalarının %90'ının obez olduğu tahmin edilmektedir (13). Literatürde obezitenin hipertansiyon ve diabetes mellituslu hastalarda proteiünürüyü artırıcı risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Çalışmamızda literatürün aksine obezite derecesi ile nefropati sıklığı arasında ilişki saptamadık. Bu sonucun hastalarımızın yaşı,

diabet süresi ve hiperglisemi düzeyi ile homojen bir grup oluşturmamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak tip 2 diabetes mellitusda proteinüri böbrek yetmezliğinin göstergesidir. Mikroalbuminüri olan diabetik hastaların %80 den fazlasında 10 yıl içinde klinik nefropati gelişmektedir. Diabetik nefropatinin önlenmesi, tedavisi ve son dönem böbrek hastalığının geciktirilmesi için kan basıncı ve kan şekerinin sıkı regülasyonu önemlidir. Çalışmamızda gösterdiğimiz gibi 55 yaş üzerinde ve 10 yıldan fazla diabeti olan hastalar yüksek risk grubundadır. Bu risk faktörlerine sahip hastalarda sık aralıklarla mikroalbuminüri takibinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Risk Factors For Development Of Nephropathy In Type-2 Diabetes Mellitus

Abstract:

Hyperglycemia, hypertension and hyperlipidemia are well known risk factors for diabetic nephropathy. We aimed at searching other possible risk factors related to diabetic nephropathy. We included 100 patients with type 2 diabetes mellitus in the study to evaluate the effects of age, disease duration, HbA_{1c} levels and obesity in development of diabetic nephropathy. Our results revealed that high HbA_{1c} levels, diabetes duration and age of the patient were constituting risk factors for diabetic nephropathy. In conclusion, we suggest that frequent evaluation of albumin in urine analysis should be performed in those diabetes patients with poor regulated glucose levels, with disease duration longer than 10 years and with older age.

Key words: Diabetic nephropathy, age, duration of diabetes

Kaynaklar

1. Muggeo M. Accelerated complications in Type 2 diabetes mellitus: the need for greater awareness and detection. Diabet Med ;15 suppl 4:60-2,1998.
2. United States Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. Am J Kidney Dis ;32(2)38-49,1998.
3. Türk Nefroloji Derneği 2001 registry raporu. İstanbul 2002.
4. Krolewski As, Laffel LMB, Krolewski M et al. Glycosylated hemoglobin and risk of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med; 332:1251-1255,1995.
5. Eschwege E. Epidemiology of type 2 diabetes, prognosis, prevalence, risk factors, complications. Arch Mal Coeur Vaiss; 93 :13-7,2000.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression

- of long term complications in IDDM. N Engl J Med ;329:977-986,1993.
7. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. The Lancet ;352:837-853,1998.
 8. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ;317:703-13,1998.
 9. Viberti GC. Hill RD, Jarrett RJ. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. Lancet ;26(1):1430-2,1982.
 10. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: Diagnostic and Therapeutic Approach. In Current Management of Diabetes Mellitus. DeFronzo RA (ed) Mosby Year Book ;pp134-144,1998.
 11. Yudkin JS , Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects: Islington diabetes survey Lancet ;3(2):530-533,1988.
 12. Ohno T, Kato N, Shimizu M et al. Effect of age on the development or progression of albuminuria without hypertension. Diabetes Res ;22(3):115-21,1993.
 13. Allison DB, Saunders SE. Obesity in North America : An overview. Med Clin North Am ;84:305-32,2000.
 14. Tozawa M, Isek K, Iseki C et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. Kidney Int ; 62(3):956-62,2002.