

Mikroalbuminürik ve Normoalbuminürik İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabeti (NIDDM) Olan Hastaların Sessiz İskemi Mevcudiyeti Açısından Karşılaştırılması

Aziz Karabulut*, Kenan İltümür*, Nizamettin Toprak*

ÖZET

Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin 3. evresi olup, diyabetik hastalarda tüm sebeplere bağlı olumsuz sonlanımın da erken bir göstergesidir. Çalışmamızda mikroalbuminüri ile koroner arter hastalığı (K.A.H.) ve diyabetik hastalarda sıkça rastlanan sessiz iskemi arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırdık. DÜTF endokrinoloji ve kardiyoloji birimlerine başvuran 31'i kadın, 29'u erkek, toplam 60 hasta (31 hasta mikroalbuminürik 29 hasta ise normoalbuminürik) çalışmaya alındı, Hastaların yaş ortalaması 50.9 ± 8.72 idi. Hastalar albümin atılım miktarlarına göre iki ana gruba ayrıldıktan sonra, klinik, laboratuvar ve egzersiz testi sonuçları ve değerlendirilerek iki grup karşılaştırıldı.

Çalışmamızda mikroalbuminürik gruptaki hastalarda daha önceden herhangi bir anginal ağrı veya semptom olmamasına rağmen, yüksek oranda egzersiz testi pozitifliği (+) saptandı. Mikroalbuminürik grupta egzersiz testi pozitif olan hastaların oranı %65, normoalbuminürik grupta ise %34 idi ($P < 0.02$). İki grup arasında egzersiz ile ortaya çıkan maksimum ST segment depresyonu, egzersizle ulaşılan MET değerleri ve egzersiz süreleri arasında da anlamlı istatistiksel farklılıklar saptandı. Yine iki grup arasında diyabetteki glisemik kontrolün bir göstergesi olan HbA1c değerleri, diyabet süreleri ve diyabetik retinopati açısından da anlamlı farklılıklar saptandı.

Sonuç olarak, mikroalbuminüri ile koroner iskemi sıklıkla bir arada bulunmaktadır. Bu nedenle diyabetik hastalarda mikroalbuminüri saptandıktan sonra tedavi planlanırken KAH mevcudiyetinin de araştırılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mikroalbuminüri, sessiz iskemi, diyabetes mellitus

Comparison of Microalbuminuric and Normoalbuminuric Non-insulin-dependent-diabetes-mellitus (NIDDM) Patients in Respect to the Presence of Silent Ischemia

SUMMARY

Microalbuminuria, which is the third stage of diabetic nephropathy, is an early predictor of both morbidity and mortality in diabetic patients. The aim of the study was to investigate any correlation between microalbuminuria and both CAD and silent ischemia, which frequently occurs in diabetic patients.

On the purpose, 60 patients who admitted to endocrinology and cardiology departments of Dicle University Faculty of Medicine. The study population was consisted of 31 female and 29 male patients, and 31 of them were microalbuminuric whereas 29 of them were normoalbuminuric. Following separation of the patients into two match groups according to albumin excretion rates, were compared between these groups from the points of clinical, laboratory and exercise test result.

In our study, in microalbuminuric group exercise test was found positive in a higher ratio although none of the patients had given an anamnesis of anginal pain or any other symptoms; compared to the positive exercise test value of normoalbuminuric group (65% vs 34%, $p < 0.02$). Indeed, maximum ST segment depression, MET values and exercise test were significantly different in both groups. Moreover comparisons of HbA1c as a function of glisemic control in diabetes mellitus, diabetic disease duration and diabetic retinopathy were significantly different.

Conclusively, microalbuminuria and silent ischemia are frequently found together. Therefore dedection of silent ischemia would be suitable in the management of diabetic patient with microalbuminuria.

Key word: Microalbuminuria, silent ischemia, diabetes mellitus

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.



GİRİŞ

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebi koroner arter hastalığı (KAH) dır. Diyabetin mevcudiyeti koroner arter hastalığına eşdeğer olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanı sıra diyabetin genellikle HT, dislipidemi, obezite gibi diğer risk faktörleri ile birlikteliği de bilinmektedir. Mikroalbuminüri evresi, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının başında gelen nefropati'nin erken bir dönemidir. Microalbuminüri evresinin klinik önemi bu dönemde renal hasarın geri döndürülebilir olmasıdır (1,2,3). Oysa ki; daha ileri evrelerde sadece hastalığın ilerlemesinde yavaşlama sağlanabilir. Prospektif çalışmalarda microalbuminürinin mortalitenin de erken bir habercisi olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda kliniğimize başvuran diyabetik hastalarda, mikrovasküler veya makrovasküler hasara bağlı olarak, gelişebilecek olan koroner iskemi mevcudiyetini egzersiz testi ile araştırmayı ve bunun mikroalbuminüri ile korelasyonunu belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle üniversitesi tıp fakültesi endokrinoloji ve kardiyoloji birimlerine başvuran NIDDM'lu hastalar öncelikle üriner albümin atılım hızlarına bakılarak çalışmaya alındı. 31'i mikroalbuminürik, 29'u normoalbuminürik olan, yaşları 31-67 arasında değişen 31'i kadın, 29'u erkek toplam 60 hastadan oluşan çalışma grubu oluşturuldu. Tanı konmuş koroner kalp hastalığı olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, sol dal bloğu olan hastalar, digital veya beta-bloker kullanan hastalar, makroproteinüri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların üriner albümin atılım hızları Boehringer-Ingelheim firması tarafından üretilen Micral-Test II. kullanılarak saptandı. Her hastanın biriktirilmiş olan 12 saatlik idrar örneklerinde albümin atılım miktarına bakıldı. Daha sonra hastaların dakikalık albümin atılım hızları hesaplandı. Micral-Test II. sonucunda verilen albümin atılım miktarı mcg/ml idi. Bu değer hastaların dakikalık idrar volümü ile çarpılarak dakikalık üriner albümin atılım hızı hesaplandı. Albümin atılım hızı (mcg/dk)=Üriner albümin

atılım miktarı (mcg/ml)xDakikalık idrar (ml/dk). Albümin atılım hızı 20-200 mcg/dk arasında olanlar mikroalbuminürik, 20 mcg/dk'nın altında olanlar normoalbuminürik olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalara standart Bruce protokolüne göre, semptomla sınırlı egzersiz testi uygulandı. Egzersiz testi Marquette Electronics Inc.1900 cihazı kullanılarak yapıldı. Söz konusu hastaların hiç birinde daha öncesine ait anjinal yakınma mevcut değildi. Egzersiz testinin sonucunu etkileyebilecek olan ajanlar önceden kesildi. Egzersize cevap olarak oluşan 1mm ve üzeri down-sloping ve horizontal ST segment depresyonu veya J noktasından 80msn sonra 1.5 mm'yi bulan yavaş up-sloping ST segment depresyonu olan hastaların egzersiz testi sonucu pozitif (+) olarak kabul edildi. Hasta gruplarının egzersiz süreleri, maksimum ST segment depresyonu ve MET (metabolik equivalent) değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların venöz kan örneklerinden total kolesterol, HDL-C, LDL-C ve HbA1c değerlerine bakıldı. Yine tüm hastaların göz dibi bulguları deneyimli bir göz doktoru tarafından, diyabetik tutulum açısından değerlendirildi. Sınıflama diyabetik göz dibi tutulumu olan (Evre I-II-III-IV) ve olmayan (Evre 0) hastalar şeklinde yapıldı. Hastaların beden/kitle indeksleri hesaplandı. TA değerleri, diyabet süreleri yaş ve cinsiyet gibi bireysel özellikler kaydedildi. Hastaların büyük bir kısmı sülfanilüre grubu oral antidiyabetik ajan kullanmakta idi (50 hasta). Bir kısmı sülfanilüre + biguanid kombinasyonu almakta idi (7 hasta). Üç kişilik hasta grubu ise insülin tedavisi almakta idi. Bu üç hasta tip II diyabet olarak ta adlandırılan NIDDM grubunda olup, oral antidiyabetik ajanlarla yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamadığı için insülin tedavisine geçilen hastalardı. Mutlak insülin yokluğu veya gereksinimi söz konusu olmadığı için bu hastalar tip II veya NIDDM grubu olarak kabul edildi.

Hastaların grup oranları ve medyan değerler Student-T testi, grup karşılaştırmaları Ki-Kare testi kullanılarak hesaplandı. P<0.05 ve üzeri değerler anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Hastalar normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Hastaların 31'i kadın,29'u erkek, yaş ortalaması 50.9 ± 8.72 idi. Mikroalbuminürik hastaların yaş ortalaması 52.61 ± 9.48 , normalalbuminürik hastaların yaş ortalaması 49.17 ± 7.39 idi. Mikroalbuminürik grupta diyabet süresi 9.09 ± 3.97 , yıl normoalbuminürik grupta ise 5.55 ± 4.24 yıl idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.001$). Hastaların egzersiz süreleri ortalama 7.94 ± 2.06 dk, mikroalbuminürik grupta bu süre 7.33 ± 2.11 dk iken, normoalbuminürik grupta 8.59 ± 1.82 dk idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.02$). Hastaların egzersizde ulaştıkları

maksimum MET (metabolik eşdeğer) değerleri, mikroalbuminürik hastalarda 8.32 ± 1.97 , normoalbuminürik hastalarda ise 9.65 ± 1.91 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.001$). HbA1c değerleri karşılaştırıldığında mikroalbuminürik hastalarda % 10.94 ± 2.64 , normoalbuminürik hastalarda ise % 9.31 ± 2.21 idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Mikroalbuminürik 31 hastanın 20'sinde treadmill pozitif (% 64) 11'inde negatif (%36), normoalbuminürik 29 hastanın 10'nunda pozitif (%34), 19'unda ise negatif (%66) bulundu. Tüm hastaların yaş ve cinsiyet eşleştirilerek yapılan istatistik sonuçları tablo-1 de gösterilmiştir.

Tablo

	Mikroalbuminürik	Normoalbuminürik	P
Cinsiyet E/K	13/18	16/13	
Yaş	52.61 ± 9.48	49.17 ± 7.39	>0.05
Diyabet süresi (yıl)	9.09 ± 3.97	5.55 ± 4.24	<0.001
M.A*.Değeri ($\mu\text{g}/\text{dk}$)	108.38 ± 43.30	9.55 ± 3.58	>0.05
Egzersiz süresi (dk)	7.33 ± 2.11	8.59 ± 1.82	<0.02
MET	8.32 ± 1.97	9.65 ± 1.91	<0.01
Treadmil (+)	20 (%64)	10 (%36)	<0.02
Max ST depresyonu (mm)	1.19 ± 0.58	0.83 ± 0.54	<0.02
HbA1c (%)	10.94 ± 0.02	9.31 ± 0.02	<0.01
BMI** (kg/m ²)	29.28 ± 5.13	27.87 ± 4.50	>0.05
T.Kolesterol (mg/dl)	198.64 ± 46.0	197.89 ± 35.66	>0.05
Trigliserit (mg/dl)	135.25 ± 57.50	154.96 ± 51.72	>0.05
HDL-Kolesterol (mg/dl)	39.33 ± 7.2	39.17 ± 8.7	>0.05
LDL-Kolesterol (mg/dl)	133.58 ± 41.1	126.2 ± 28.01	>0.05
D.Retinopati (+)	22	5	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	140.64 ± 15.47	141.2 ± 15.96	>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	84.8 ± 8.6	83.2 ± 9.28	>0.05

*=Microalbuminüri.

**= Beden kitle indeksi.

TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmada; öncesine ait KAH veya anginal herhangi bir yakınması olmayan ancak mikroalbuminürisi bulunan NIDDM'li hastalarda yapılan egzersiz testlerinin sonucunda sessiz iskemi sıklığının yüksek olduğunu saptadık. Çalışma grubumuzdaki hastalarda mikroalbuminürisi pozitif olan

grubun %64'ünde egzersiz testi pozitif iken, normoalbuminürik grupta bu oran %35'tir ($P < 0.002$). Bu değer daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir (4).

Ancak yine aynı çalışmada hastaların diyabet süreleri ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş idi



(4). Bizim yaptığımız çalışmada ise diyabet süresi ile mikroalbüminüri arasında oldukça anlamlı bir istatistiksel oran saptanmıştır ($P<0.001$). NIDDM'ta mikrovasküler komplikasyonlar üzerinde iyi glisemik kontrolün geciktirici etkisi olmakla birlikte, diyabet süresi ve herediter faktörlerin de rolü büyüktür. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, bu konuda anahtar rolü Glikoz transporter (GLUT) leri oynayacaktır (5,6). İnsülin reseptörleri aracılığıyla hücre içine glikoz alımında görev yapan bu taşıyıcı protein grubu ve bu gruptaki yapısal anormallikler sonucu ortaya çıkan bazı konjenital hastalıklar bildirilmiştir (7,8). Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ise diyabet regülasyonu ile daha yakından ilişkilidir. Hatta makrovasküler komplikasyonların geciktirilmesi için NIDDM'li hastalara, daha iyi glisemik kontrol sağlanabilmesi amacıyla, rutin insülin tedavisi uygulanmasını öneren klinisyenler de vardır. Ancak yüksek insülin seviyelerinin yol açtığı istenmeyen etkiler bilinmektedir (vasküler yatakta hipertrofi, su ve tuz tutulumu, HT gibi). Normoalbüminürik ve mikroalbüminürik hasta grupları arasında egzersiz sırasında oluşan M.E.T. değerleri arasındaki fark ta anlamlı bulunmuştu ($P<0.001$). Hemoglobino-patisi olmayan sağlıklı bireylerde HbA1c düzeyi total hemoglobin miktarının %4-6'sı kadardır. Bu değer normal kan glikoz seviyelerinde enzimatik yolla glikolize olmuş hemoglobin miktarıdır. Yüksek kan şeker düzeylerinde ise hemoglobinin non enzimatik yolla da glikolize olması sonucu bu oran artar. Diyabetik bir hastada HbA1c düzeyleri %6.5'in altında ise iyi glisemik kontrolden bahsedilir. Bu oran %6.5-7.5 arasında ise sınırda, %7.5'in üzerinde ise kötü glisemik kontrol söz konusudur (9). Bizim çalışmamızda hasta gruplarının her ikisinde de bu değer kötü glisemik kontrol söz konusu idi. (Mikroalbüminürik grupta %10.94±0.2, normoalbüminürik grupta ise % 9.31±0.2.) Her iki grup arasındaki fark ta yine istatistiksel açıdan anlamlı idi ($P<0.01$).

Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hastaların göz dibi bulgularının diyabetik retinopati açısından değerlendirilmesi sonrası, yapılan karşılaştırmada da yine istatistiksel

açıdan anlamlı değerler saptandı ($P<0.001$). İki ayrı mikrovasküler komplikasyon arasındaki bu korelasyon zaten beklenen bir bulgu idi. Temel hasta gruplarımız arasındaki sistolik ve diastolik T.A. değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı fark taşımıyordu. Oysa ki T.A. değerlerinin diyabetik hastalarda proteinürinin miktarı ve progresyonu üzerinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle non-diyabetik hastalar için tanımlanmış olan yüksek normal (sistolik KB:130-140; diastolik KB:85-90 mmHg arasında olması) KB değerlerine sahip olan diyabetik hastalara antihipertansif tedavi uygulanması önerilmektedir. Hipertansiyon'un kendisi de bir proteinüri sebebi olduğundan, bizim çalışmamızda kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İki grup arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamasının sebebi bu olabilir. Gerek bizim yapmış olduğumuz çalışma gerekse daha önceden yapılmış olan çalışmalar, mikroalbüminüri ile KAH arasında bir korelasyon olduğu lehinedir. Çalışmamızda mikroalbüminürik hastalarda sessiz iskemi prevalansının yüksek olduğunu saptadık. Söz konusu koroner iskemi makrovasküler hastalığın bir sonucu olabileceği gibi, epikardiyal koroner arterleri sağlam olan hastalarda da görülebilir (Sendrom X). Bu hastalarda mikrovasküler bir obstrüksiyon veya spazm söz konusudur. Bu durum 1973'ten beri bilinmektedir (10-12). Bu çalışmanın temel sonuçlarından biri olarak gösterebileceğimiz gibi, mikroalbüminüri başta KAH olmak üzere bazı klinik durumlarla içiçedir. Tedavi aşmasına geçildiği zaman bunların göz önünde bulundurulması gerekir.

Mikroalbüminürinin tedavisinde farmakolojik ajan olarak kullanılacak bir dizi ilaç grubu sayılabilir. Bunların başında ve yararı birçok çalışma ile gösterilmiş olan ACE inhibitörleri gelir. Beta bloker ilaçlar da bu alanda kullanılmışlardır. Nefropatili 43 NIDDM hastasında yürütülen bir çalışmada, lizinopril tedavisindeki hastalarda abüminüri %45 azalırken, atenolol ile tedavi edilenlerde %12 azalma sağlanabilmiştir (13). 29 IDDM'li incelendiği kaptopril ve atenolol ile tedavi edilen gruplar arasında ise, albüminüri'de ve GFR'nda azalmada bir fark olmadığına dair

veriler mevcuttur (14). Kalsiyum antagonistleriyle de birçok izole ve karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır. Başlangıç halinde nefropatili olan kırküç diyabetik hastada yapılan bir çalışmada, perindopril ve nifedipin'in etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında mikroalbuminüri-deki azalmada bir farklılık gözlenmemiştir (15). Bununla birlikte dihidropiridin türevi olmayan kalsiyum antagonistlerinin (diltiazem ve verapamil) dihidropiridin türevi olanlara kıyasla, muhtemelen renal tubuler fonksiyonlar üzerindeki farklı etkileri nedeniyle, daha iyi bir renoprotektif etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (16-17).

Bilindiği gibi ACE inhibitörleri antiiske-

KAYNAKLAR

1. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, et al. Efficacy of captopril in post poning nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ*, 1991;303:81-87.

2. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, et al : Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ*,1988; 297:1092-1095.

3. O'Donnel MJ, Rowe BR, Lawson N, et al. Placebo- controlled trial of lisinopril normotensive diabetic patients with incipient nephropthy. *J Hum Hypertens*,1993;7:327-332.

4. Rutter MK, McComb JM, Brady S, et al..Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subject with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1999;83:27-31.

5. DeFronzo RA. Pathogenesis of tyoe 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabet Rev*,1997;5:117-243.

6. Back-Nielsen H, Groop LC : Metabolic and genetic characterization of prediabetic states.Sequences of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J Clin Invest*.1994;94:1714-1721.

7. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*,1998;49:235-261.

mik amaçla kullanılmamaktadır. Hem koroner iskemi hem de mikroalbuminüri üzerinde olumlu etkileri olan ve yukarıdaki iki grubun ortak paydasında yer alan ilaç grubu kalsiyum antagonistleridir.

Ayrıca angiotensin II reseptör antagonistleri de son zamanlarda bu alanda kullanım imkanı bulmuş ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak; diyabetik hastalarda mikroalbuminüri taramasının klinik açıdan yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bu genel kanının bir sonucu olarak gittikçe artan sayıda klinisyen hastalarından microalbuminüri tayini istemektedir.

8. Hayashi TJ, Wojtaszewski FP, Goodyear LJ : Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol*,1997;273:E1039-E1051.

9. Karam JH. Diabets Mellitus Perspectives on Therapy: Endocronil *Metab Clin North Am*,1992; 21: 199-219

10. Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, at al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. *Am J Med*, 1973;54:735-742.

11. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK. Long -term observantions in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation*,1973;47:36-43.

12. Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, et al. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteries a follow-up study of functional status. *N Engl J Med*,1980;303:1249-1952.

13. Nielsen F, Rossing P, Gall MA, et al.Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1994;43:1108-1113

14. Elving LD, Wetzels JF, van Lier HR, et al.Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. Results of a 2-year prospective, randomized study. *Diabetologia*, 1994,37:604-609



15. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group: Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ*, 1991;302:210-216.

16. Holdaas H, Hartmann A, Lien MG, et al. Contrasting effects of lisinopril and nifedipine on albuminuria and tubular functions in insulin dependent diabetics with nephropathy. *J Int, Med*, 1991;229:163-170.

17. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int*, 1992; 41:912-919.

