

NORMOTANSİF TIP II DİABETİK HASTALARDA SİLAZAPRİL'İN MİKROALBUMİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa AKGÜZEL*, Dr. Ahmet KAYA*, Dr. Vedat AKPINAR*, Dr. Elif MENEKŞE**

* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Mikroalbuminüri erken dönem diabetik nefropatinin belirleyicisidir. Diabetik nefropatide hiperfonksiyon ve hipertrofi dönemi olarak bilinen bu devrede böbreklerdeki değişiklikler reversibl olduğu için hastalığın bu döneminde tanı ve tedavi önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda değişik antihipertansif ajanların mikroalbuminüri üzerine etkileri araştırılmıştır. Klinik çalışmalar daha çok tip I diabetikler üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda normotansif tip II diabetik hastalara 8 hafta süreyle 2.5 mg/gün silazapril verilmiş ve mikroalbuminürinin anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır ($p < 0.05$).

Anahtar kelimeler: Normotansif tip II diabet, mikroalbuminüri, silazapril.

SUMMARY

Cilazapril Reduced Microalbuminuria in normotensive Type II Diabetic Patients

Microalbuminuria is a strong predictor of early stage of diabetic nephropathy. Early diagnosis meticulous metabolic control at this time stage can reverse the renal hyperfunction and hypertrophy into normal renal function and associated varieties of abnormalities can also be controlled more conveniently. Additionally, various antihypertensive drugs were studied clinically and experimentally to control hypertension and microalbuminuria. However, these studies presented variable results and usually done on type I diabetes mellitus. In this study, angiotensin converting enzyme inhibitor, cilazapril, is used on normotensive type II diabetic patients. Oral administration of cilazapril 2.5 mg/day for 8 weeks in these patients has reduced microalbuminuria significantly ($p < 0.05$).

Key words: Normotensive type II diabetic patients, microalbuminuria, cilazapril.

GİRİŞ

İnsulin ve oral antidiabetiklerin (OAD) kullanımından bu yana diabetik hastaların yaşam sürelerinin uzaması sonu, ölüm genellikle diabetik nefropati gibi kronik dejeneratif komplikasyonlardan olmaktadır (1). Çoğu kez, diabetes mellitus (DM) tanısı konulduğu anda böbreklerde fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler başlamıştır. Erken dönemde glomeruler, intersitisyel ve tubuler hacim artmasına bağlı olarak böbrekler büyümüş ve glomeruler filtrasyon hızı (GFR) artmıştır. Mikroalbuminüri metabolik kontrolün olmadığı zamanlarda daha belirgin olmak üzere bulunabilir ve

ileride oluşacak aşikar diabetik nefropatinin ilk habercisidir (2, 3). Diabetik nefropati, özellikle kötü metabolik kontrollü hastalarda 15-20 yıl sonra üremik dönemle sonuçlanır. Mikroalbuminüri döneminde böbreklerdeki değişiklikler reversibl olduğu için bu dönemin tanınması ve önlenmesi ya da durdurulması son derece önemlidir (4, 5). Ancak diabetik nefropatinin mekanizması halen açık olarak belirgin olmadığı gibi spesifik bir tedavisi de yoktur. En çok üzerinde durulan konu hiperglisemi ve hipertansiyonun önlenmesine yöneliktir (2, 6, 7).

Diabetik nefropatinin erken döneminde deneysel

Haberleşme Adresi: Doç. Dr. Ahmet KAYA, S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ve klinik olarak kullanılan değişik antihipertansif ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki yaptığı ve mikroalbuminüriyi azalttığı bildirilmiştir (8, 9). Bu çalışmaların çoğu hipertansif ya da normotansif tip I diabetikler üzerinde yapılmıştır (10, 11, 12).

Çalışmamızda normotensif tip II diabetik hastalarda silazaprilin mikroalbuminüri üzerine etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve İç Hastalıkları kliniğinde yatmakta olan 16'sı kontrol, 20'si hasta olmak üzere aynı yaş ve vücut kitle indeksi içerisinde olan toplam 36 kişi üzerinde yapılmıştır. 1. grup kontrol grubu olup yaşları 36-54 (41.6 ± 1.1) arasında değişen kendisinde ve ailesinde diabet hikayesi olmayan sağlıklı 9 kadın, 7 erkekten oluşturulmuştur. 2. grup ise tip II diabet tanısı ile tedavi edilen yaşları 36-61 (48.1 ± 1.9) arasında değişen normotansif 10'u kadın toplam 20 kişiden oluşmuştur. Bu grupta OAD dışında ilaç alanlarla aşikar proteinüri saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma başlangıcında her iki gruptaki hastaların kan basınçları 5 dakika yatarak istirahatden sonra sol koldan ölçüldü. Ayrıca kontrol ve diabetik gruptaki kişilerin vücut kitle indeksi (BMI), üre, kreatinin ve glomeruler filtrasyon hızı (GFR) saptandı. Mik-

roalbuminüri düzeyi 24 saatlik idrarda likid faz immünopresipitasyon prensibine dayanan kolorimetrik metodla Orion Diagnostica marka kitle bakıldı ve bu işlem 3 kez tekrarlanarak ortalama mikroalbuminüri değeri bulundu.

Diabetik hasta grubuna 2.5 mg/gün silazapril 8 hafta süreyle verildi. 8. hafta sonunda BMI, kan basıncı, üre, kreatinin, GFR, mikroalbuminüri ölçümleri tekrarlandı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde grup içi parametrelerde paired t testi, gruplar arasında ise unpaired t testi kullanıldı.

BULGULAR

Kontrol grubu sağlıklı kişilere ve silazapril verilen normotansif tip II diabetik hasta grubuna ait yaş, cins, ağırlık, boy, BMI, kan basıncı değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de ise üre, kreatinin GFR ve mikroalbuminüri değerleri gösterilmiştir.

Bulgular incelendiğinde; her iki grupta da çalışma başlangıcında saptanan BMI, kan basıncı, üre, kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). GFR değerleri ise her iki grupta da normal sınırlar içerisinde olup, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında diabetik grupta, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı kişilerde 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyi 8.24 ± 1.17 mg olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Normal ve silazapril verilen diabetik grupta sistemik parametreler

Gruplar	n	E	K	Ağırlık	Boy	Yaş	BMI 1	BMI2	Sis. KB1	Sis. KB2	Dias. KB1	Dias KB2
Normal	16	6	10	71.9±2.2	165.±2.2	41.6±1.1	26.27±0.97		127.8±2.7	123.0±2.0	74.6±2.1	75.3±1.30
Silazapril	20	10	10	64.9±2.0	156.2±1.5	48.1±1.9	26.71±0.81	26.40±0.82	126.0±0.5	124.5±0.5	78.7±1.2	76.5±1.0

Boy:cm, Ağırlık (Kg), BMI: Vücut kitle indeksi (kg/m^2), KB: Sistolik kan basıncı (mmHg), Dias KB: Diastolik kan basıncı (mmHg), birinci değerler çalışma başlangıcını ikinci değerler ise sekiz hafta sonundaki değerleri göstermektedir.

Tablo 2. Normal ve silazapril verilen diabetik grupta renal parametreler

Gruplar	n	E	K	Üre 1	Üre 2	Kreatinin 1	Kreatinin 2	M. Alb. 1	M. Alb. 2	GFR 1	GFR 2
Normal	16	6	10	34.00±2.30	-	0.87±0.5	-	8.24±1.17	-	124.00±4.39	-
Silazapril	20	10	10	30.83±1.90	20.40±1.07	0.91±0.02	0.81±0.002	161.20±25.46	43.44±8.34	87.77±3.786	96.19±4.08

Üre: (Mg/dl), Kreat: Kreatinin (ml/dl), M. Alb.: Mikroalbuminüri (mg/24 saat), BMI: Vücut kitle indeksi (kg/m^2), GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı (ml/dk), birinci değerler çalışma başlangıcını ikinci değerler ise sekiz hafta sonundaki değerleri göstermektedir.

Diabetik grupta ise çalışma başlangıcı mikroalbuminüri değeri ortalama 161.20 ± 25.46 mg/gün olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu ile diabetik gruplarda ölçülen mikroalbuminüri düzeyleri karşılaştırıldığında diabetik hastalarda idrarda albümin atılımı anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). Diabetik gruba 8 hafta süreyle silazapril verildikten sonra ortalama mikroalbuminüri düzeyi 43.44 ± 8.34 mg/gün olarak bulunmuş olup, tedavi başlangıç değerine göre belirgin olarak azalma saptanmıştır ($p < 0.001$). Çalışma başlangıcı ve sonunda ölçülen kan basıncı değerleri arasında farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). Çalışma sonucunda kreatinin değerlerinde azalma, GFR'de ise artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Diabetik hastalarda, ölümlerin en sık nedeni diabetik nefropatidir. 31 yaşından önce tip I DM tanısı alan hastaların % 50'sinde diabetik nefropati vardır ve % 25 hastada ölüm nedeni nefropatiye bağlıdır. Bu oran bazı yayınlarda % 50'ye kadar çıkmaktadır (13, 14). Birleşik devletlerde dializ ya da transplantasyon gereken son dönem böbrek hastalığı olan hastaların % 25'ini diabetikler oluşturmaktadır (1, 2, 15). Tip II diabetik hastalarda son dönem böbrek hastalığı tip I diabetik hastalarda olduğu kadar sık görülmemektedir. Bunun nedeni tip I diabetik hastaların genellikle 40 yaşın altında olması; miyokard infarktüsü ve sebrovasküler olayların daha az görülmesidir (1).

Diabetin erken evresinde böbrekler büyümüştür. Erken hiperfonksiyon ve hipertrofi dönemi olarak bilinen bu dönemde mikroalbuminüri söz konusudur (1). Mikroalbuminüri, ileride oluşacak olan aşikar nefropatinin ilk bulgusu olarak kabul edilmelidir. Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik tip I diabetik hastalarda yapılan uzun süreli (18 yıl) bir çalışmada mikroalbuminüri saptanmasının aşikar diabetik nefropati ve böbrek yetmezliği için önemli bir risk göstergesi olduğu bildirilmiştir (16). Erken hiperfonksiyon ve hiperfiltrasyon döneminde böbreklerde oluşan değişiklikler reversibl olduğu için bu dönemin tanınması ve tedavisi oldukça önemlidir. Tanı için de mikroalbuminüri tayini yararlı bir yöntemdir. Tedavide, iyi bir metabolik kontrol şarttır. Bunun yanında intraglomerüler basıncı azaltmak; böbrek fonksiyonlarını düzeltmek için değişik antihipertansiflerden

yararlanılmaktadır: Diabetik ratlarla yapılan çalışmalarda, erken insülin tedavisi ile erken diabetin nefropatide görülen glomerüler yapıda genişleme ve düzensizliğin düzelebileceği gösterilmiştir (17). Ayrıca deneysel çalışmalarda diabetik ratlarda ve klinikte diabetik hastalarda antihipertansif ajanların diabetik böbrekler üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Antihipertansiflerin değişik derecelerde olmak üzere mikroalbuminüri üzerine etkili olduğu saptanmıştır (9, 18). Yine klinik çalışmalarda kaptopril ve atenolol karşılaştırılmış ve aşikar diabetik nefropatili hastalarda iki ilacın da böbrekler üzerine eşit derecede etkili olduğu bildirilmiştir (19). Bir başka çalışmada ise tip II diabetik hastalar üzerinde lisinopril ve atenololun etkisi karşılaştırılmış ve lisinopril daha etken bulunmuştur (20). Tip II diabetik hipertansif ve normotansif enalapril kullanımı hipertansif hastalarda % 64.3'ünde, normotansif hastaların ise % 83.3'ünde albuminüriyi anlamlı olarak azaltmıştır (4). Persistan proteinüri diabetik normotansif hastalarda yapılan benzer bir çalışmada da 5 mg/gün enalapril ile diğer parametrelerde belirgin bir değişiklik olmaksızın idrarda albumin atılımında azalma saptanmıştır (21). Phillips ve ark. 24 hafta süreyle silazapril kullanan hastalarda idrar albumin atılımının belirgin olarak azaldığını vurgulamışlardır (22).

Yapılan bu çalışmada ise 2.5 mg/gün silazapril kullanan tip II diabetik normotansif hastalarda mikroalbuminüri belirgin olarak azalmıştır. Çalışma sonucu elde edilen bulgular Stornello ve ark. (21) ile Phillips ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmalardan farklı olarak silazapril verilen grupta serum kreatinin değerlerinde azalma, GFR'de ise artış saptanmıştır.

Diabetik hastalarda yapılan bu çalışmalarda ACE inhibitörlerinin glomerül kapiller basıncı düşürücü etkisinin sistemik kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (9, 23). Öte yandan mikroalbuminüri prevalansının artışı ile yüksek kan basıncı düzeyi arasında ilişki de gösterilmiştir (24).

Sonuç olarak normotansif ve hipertansif diabetik olgularda erken dönem diabetik nefropatinin tedavisinde ACE inhibitörlerinin yararlı olacağı gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 1694-1727.
2. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1255.
3. Mogensen CE. Diabetes and kidney function. A comparison between type I and type II diabetes. *Medicographia* 1984; 6: 28-32.
4. Rubinstein AH. Pathogenesis of the late complications and diabetes. In: deGroot LE, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 88: 1454-59.
5. Comptoy C, Shapiro F. End stage diabetic nephropathy: Dialysis and treatment. In: Brodoff BN, Belicher SJ, eds. *Diabetes mellitus and obesity*. Baltimore: WW; 1982: 671-78.
6. Fajans S. What is diabetes? Definition, diagnosis and course. *Med Clin N Am* 1971; 55: 793
7. Karam JH, Salber PR, Foriham PH. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, ed. *Basic and clinical endocrinology*. Beirut: Librairie du Libian 1991; 22: 592-650.
8. Ganda OP, Rossini AA, Like AA. Studies on streptozotocin. *Diabetes* 1976; 25: 595-603.
9. Anderson S, Renneke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993-2000
10. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F. Effects of cilazapril on the cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 14: 645-51.
11. Melbourne Diabetic Nephropathy Group. Comparison between perindopril and nifedipin in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 302: 210-16.
12. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney. *Med Clin N Am* 1988; 72: 6: 1465-92.
13. Foster WD. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Braunwald E, Issalbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill, 1991; 20: 1739-58.
14. Rubinstein AH. Pathogenesis of the late complications and diabetes. In: deGroot LE., ed. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 88: 1454-59.
15. Wardle EN. Cell biology and the functional changes of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 889-95.
16. Pedersen MM, Cristensen CK, Mogensen CE. Long-term (18 year) prognosis for normo and microalbuminuric type I (insulin dependent diabetic patients. *EASD*. 28th annual meeting Prague. 1992; A216: abstract.
17. Moriya T, Ohno S, Kanamon A, Matobz K, Yafma Y. Ultrastructural study of glomerular basement membrane in diabetic rats by quick-freezing, deep-etching and replica method. *EASD* 29th annual meeting Istanbul: 1993; A 222: 855 abstract.
18. Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Ric SS, Mauer M. Studies of kidney muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type I diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1985; 16: 1282-87.
19. Berden JHM, Elving LD, Wetzels JFM, van Lier HJJ, de nobel E. Captopril and atenolol have similar effects on renal function in patients with diabetic nephropathy. *EASD*, 29th annual meeting Istanbul 1993; A63: 237 abstract.
20. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Parving HH. Comparison of lisinopril and atenolol in hypertensive noninsulin dependent diabetic subjects with diabetic nephropathy. *EASD*, 29th annual meeting Istanbul: 1993, A63: 238 abstract.
21. Stomello M, Valvo EV, Puglia N, Scapelato L. Persistan proteinürili normotensif diabetiklerde düşük doz enalapril ile angiotensin konvertent enzim inhibisyonu. *Araştırma* (1988 J Hypertention dan terc.) 1991; 58: 10-2.
22. Phillips PJ, Phillip G, Bowen KM, Lowe J, Yue DK, Wischusen J, Pater G. Diabetic microalbuminuria and cilazapril. *Am J Med* 1993; 94: 588-605.
23. Parving HH, Andersen AR, Schmidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 5: 1175-78.
24. Mortensen HB, Hougaard P, Issen KK, Parving HH and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion rate in children and adolescents with type I diabetes comparison of results to nondiabetic children. *EASD*, 29th annual meeting Istanbul 1993; A70: 268 abstract.