

Diabetik Nefropatili Hastalarda Spesifik Proteinlerin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Specific Proteins in Patients with Diabetic Nephropathy

Polat Çalışkaner*

Ayşenur Atay*

Mehmet H. Köseoğlu*

Zeliha Hekimsoy**

*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İzmir

**Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Manisa

ÖZET

Giriş: Diabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Diabetik nefropatinin erken tanısı böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesi açısından çok önemlidir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda transferrin (TRF), seruloplazmin (CER), α_2 -makroglobulin (A_2MG), α_1 -antitripsin (A_1AT), IgG, IgM, β_2 -mikroglobulin (B_2MG) gibi spesifik proteinlerin nefropatinin erken tanısında yararlılığını araştırmak açısından nefropati gelişmiş ve gelişmemiş olanlarda incelenmesi ve glisemik kontrol ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya nefropatili 34 Tip 2 DM'lu hasta ile yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve diabet süresi bakımından benzer özellikteki komplikasyonsuz 58 Tip 2 DM'lu hasta alınmıştır.

Bulgular: Serum TRF düzeyleri makroalbuminürlü grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.05$), serum A_1AT , serum ve idrar B_2MG ve mikroalbumin düzeyleri ise yüksek olarak bulundu (tümü için $p<0.001$). Diabetik nefropatili grupta serum B_2MG ile fruktozamin arasında anlamlı olarak ters korelasyon bulundu ($r=-0.739$, $p=0.023$).

Sonuç: Sonuç olarak, makroalbuminürlü Tip 2 diabetik hastalarda nefropatinin derecesi ile orantılı olarak serum TRF düzeylerinde azalma gözlemlendi. İdrar ve serum B_2MG düzeyi nefropatinin derecesi ile orantılı olarak artmaktadır ve glisemik kontrolün değerlendirilmesi ve iyileştirilmesi ile ilişkilidir. Serum A_1AT düzeyi de glisemik kontrolden bağımsız olarak tubuler hasarın gösterilmesi ve nefropatinin izlenmesinde önemli bir belirleyici olabilir.

Anahtar Sözcükler: Diabetik nefropati, transferrin, β_2 -mikroglobulin, α_1 -antitripsin, fruktozamin

ABSTRACT

Introduction: Diabetic nephropathy is the most common cause of end stage renal disease. Early diagnosis of diabetic nephropathy is essential for prevention progression to end stage renal disease.

Aim: The aim of this study was to evaluate the association of specific proteins such as transferrin, ceruloplasmin, alpha-2-macroglobulin, alpha-1-antitrypsin, IgG, IgM, beta-2-microglobulin with glycemik control and to

investigate the usefulness of using these markers in early diagnosis of nephropathy in subjects nephropathy developed or not in type II diabetic patients.

Materials and Methods: 34 Type 2 Diabetes Mellitus (DM) patients with diabetic nephropathy and 58 Type2 DM patients without complications were included in this study.

Results: Serum TRF levels of macroalbuminuria group were significantly lower ($p<0.05$), however serum α_1 -antitrypsin (A_1AT), serum and urine B_2MG , microalbumin levels were higher than normoalbuminuria group (For all $p<0.001$). Diabetic nephropathy group had a significant inverse correlation between serum B_2MG and fructosamine ($r=-0.739$, $p=0.023$).

Conclusion: In conclusion, it was found that there was a decline in TRF level and elevations in urinary and serum B_2MG levels in Type 2 diabetic patients with macroalbuminuria proportional to degree of nephropathy. It was observed that B_2MG levels are related with glicemic control. Moreover, serum A_1AT level is also an important predictor in demonstration of the tubular injury and monitorization of nephropathy independently from glycemc control.

Key Words: Diabetic nephropathy, transferrin, α_2 -microglobulin, α_1 -antitrypsin, fructosamine

GİRİŞ

Tip 2 Diabetes Mellituslu hastaların %5-10'unda böbrek yetmezliği gelişir. Diabetik nefropati, tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (%40) en önemli nedenlerinden biridir (1-4). Diabetik nefropati, artmış glomerüler permeabilite nedeniyle belirli proteinlerin aşırı ekskresyonu ile karakterizedir ve bu glomerül hasarının derecesi ile koreledir.

Nefropatinin en erken göstergesi (30-300 mg/gün veya 20-200 $\mu g/dk$) albüminin idrarda görülmesidir (mikroalbüminüri-MAU). Bu hastalarda prognoz kötüdür (2,5,6).

Proteinüri, glomerüler kapillar duvarın yük ve büyüklük selektivitesinin bozulmasından dolayı ortaya çıkar. Glomerül hasarı oluştuğunda, glomerüler kapillar duvarın negatif yüklerini kaybetmesi albümin gibi negatif yüklü makromoleküllerin filtrasyon bariyerini etkili küçük porlardan artarak geçmesine neden olur. IgG büyük porlar aracılığıyla, IgM ise sadece şantlar aracılığıyla glomerüler kapillar duvarı geçer. Böylece artmış IgG taşınması büyük porların artmış dansitesini gösterirken, idrarda artmış IgM düzeyi glomerüler kapillar duvarda şantların artmış dansitesini gösterir. Özellikle IgG ve seruloplazmin gibi benzer çaplı (45-55 Å) moleküllerin üriner ekskresyonları ve klirensleri, bu proteinlerin izoelektrik noktalarına (pI) bakılmaksızın akut protein yüklenmesi ara-

cılığıyla uyarılan artmış GFR'ye paralel olarak artmaktadır (7-11).

Alfa-1 mikroglobulin gibi düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin bozulmuş emilimi ve IgG gibi glomerüler kapillar duvarın selektive değişikliklerini yansıtan proteinlerin idrara atılması, tubulointerstisyel hasarın derecesi ile koreledir. Fonksiyonel sonuç ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından 24 saatlik proteinüriden daha iyi prediktif değere sahiptir (12).

Transferrinin reabsorbsiyonu, hidroksil radikallerinin oluşumunu hızlandıran, proksimal tübül hücrelerinde reaktif demirin salınımıyla sonuçlandığından transferrin tübüler toksisitenin bir mediatörü olarak düşünülmektedir. Peroksidatif hasar sonucu tübüler hücre hasarı, proinflamatuvar ve fibrotik sitokinlerin aşırı ekspresyonu, mononükleer hücrelerin infiltrasyonu, tübüler-interstisyel hücrelerde iskemi ve interstisyel fibrosis oluşturmaktadır (13-15).

Diabetik nefropatinin ortaya çıkışını kolaylaştıran risk faktörlerinden biri kötü glisemik kontroldür. HbA1c > 7.5 ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) >140 mg/dl risk faktörüdür. Diabetik kişilerde HbA1c düzeyleri ile albüminüri arasında sıkı ilişki vardır. Tedavi ile glisemik kontrolü yapılmaya çalışılan diabetik hastalarda HbA1c düzeyinin örneğin; %7.9'dan %7'e düşmesi bile mikroalbüminüri ve proteinüri riskini %25-30 azaltmaktadır (1).

Fruktozamin (FRK), glukozun ketoaminler oluşturmak için proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik bağlanması ile oluşur. Serum proteinleri, hemoglobinden çok daha hızlı döngü yapmasından dolayı (albümin için plazma yarı ömrü 20 gündür) glikozillenmiş albüminin konsantrasyonu 2-3 haftalık dönemdeki glukoz düzeylerini yansıtır. Böylece fruktozamin diabetin takibi ve tedavinin değerlendirilmesi açısından HbA1c'den daha erken tespit sağlar. Fruktozamin analizi, otomatize edilmiş olup daha iyi kesinlik verir ve HbA1c analizinden daha ucuzdur (16-18).

Bu çalışmada amaç, Tip 2 diabetik hastalarda transferrin, seruloplazmin, α_2 -makroglobulin, α_1 -antitripsin, IgG, IgM, α_2 -mikroglobulin gibi spesifik proteinlerin nefropati gelişmiş ve gelişmemiş olanlarda değerlendirilmesi, glisemik kontrol ile ilişkisinin ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet ve Endokrinoloji polikliniğince Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile izlenen, diabetik nefropatili 34 hasta ile yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve diabet süresi bakımından benzer özellikte ve diabetik nefropati gelişmemiş 58 hasta kabul edildi.

Tüm hastalardan diabet süresi, hipertansiyon varlığı, insülin veya diğer kullanılan ilaçlar hakkında bilgi alındı. İdrar yolu enfeksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, akut inflamatuvar hastalığı, böbrek taşı veya kist varlığı olan ve Fe preparatı ve nefrotoksik ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Örneklerin Toplanması ve Ölçüm

Tüm kanlar, en az 8-12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Glukoz, üre nitrojeni, kreatinin, fruktozamin, bekl etilmeden aynı

gün çalışıldı. Transferin, seruloplazmin, α_2 -makroglobulin, IgG, IgM, α_1 -antitripsin, α_2 -mikroglobulin ölçümleri için serum ve idrar örnekleri -20 °C'de dondurularak, 15 gün içinde çalışıldı. Çalışma grubunun 24 saatlik idrar örneklerinde protein, mikroalbumin ve kreatinin çalışıldı.

Seruloplazmin, alpha-2-makroglobulin, alpha-1-antitripsin, beta-2-mikroglobulin nefelometri yöntemiyle (Beckman Array 360 system, USA), transferrin, IgG, IgM, mikroalbumin ve fruktozamin immunoturbidimetri (Abbott Aeroset, USA) yöntemiyle ölçüldü.

Protein ve mikroalbumin düzeylerinin değerlendirilmesi sonucunda Tip 2 DM'lu hastalar 3 gruba ayrıldı:

Grup I : Makroalbuminüri > 300 mg/24 saat (n=10)

Grup II : Mikroalbuminüri 30-300 mg/24 saat (n=24)

Grup III : Normoalbuminüri < 30 mg/24 saat (n=58)

İstatistik

SPSS (Version 11.0) for Windows XP programı kullanılarak yapıldı.

1) Genel özelliklerden yaş, VKİ ve diabet süresi, tek örneklem Kolmogorov-Smirnov ve One-Way Anova çoklu karşılaştırma test tekniği ile cinsiyet, ilaç kullanımı ve hipertansiyon ise χ^2 testi ile 3 grubun farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

2) Serumda ölçülen değişkenler için Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı. TRF, IgG, IgM, A₂MG, A₁AT ve FRK değişkenleri One-Way Anova (parametrik) istatistiksel test yöntemleri ile, glukoz, üre, kreatinin, CER, B₂MG değişkenleri ise Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma test teknikleri (nonparametrik) testler yardımıyla analiz edildi. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucu TRF ve A₁AT değişkenleri için parametrik testler olan One-way Anova ile birlikte Tukey testi, üre, kreatinin ve B₂MG değişkenleri için nonparametrik Mann-Whitney U testi yapıldı.

3) İdrarda ölçülen değişkenler için Tek Örneklem Kolmogorov-Simironov Testi yapıldı. Mikroalbumin ve B₂MG değişkenleri için nonparametrik Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kreatinin, kreatinin klirensi için One-Way Anova ile birlikte Tukey testi yapıldı. İstatistiksel olarak tüm karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4) Gruplar arası ve içi korelasyonlar Pearson korelasyon testi tekniği ile yapıldı.

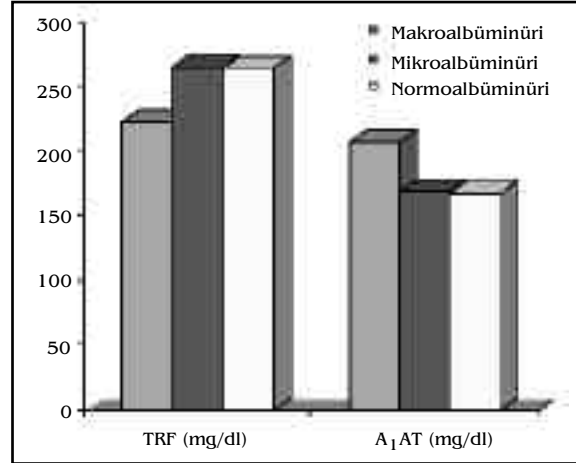
BULGULAR

Diabetik nefropatili (DN) gruplar Grup I, Grup II ve kontrol grubu olarak (Grup III) yaş, cins, vücut kitle indeksi ve hastalık süresi gibi genel özellikler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Diabet süresi ve yaş gibi birçok faktör, nefropatinin risk faktörleridir. Çalışmada yaş ve diabet süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p > 0.05) (Tablo 1).

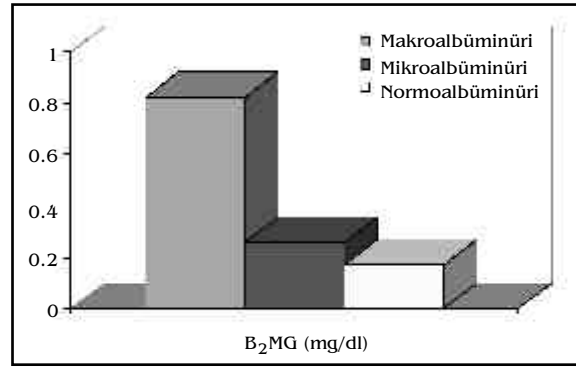
Makroalbuminüri grubunun TRF düzeyleri, normoalbuminüri grubuna göre anlamlı derecede düşük, A₁AT düzeyleri ise diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 1). Makroalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplarının B₂MG düzeyleri normoalbuminüri gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 2).

İdrar ölçümlerinde makroalbuminüri grubunun B₂MG düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.000) (Şekil 2).

Gruplar arasında glukoz ve FRK düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3). Tüm gruplarda glisemik kontrol ve renal



Şekil 1. Serum TRF, A₁AT düzeyleri.



Şekil 2. Serum B₂MG düzeyleri.

fonksiyon testleri ile spesifik proteinler arasındaki ilişki incelendiğinde, makroalbuminüri diabetik nefropatili grupta serum B₂MG ile fruktozamin arasında (r= 0.739, p=0.023) ve glukoz arasında (r=0.749 p=0.020) kuvvetli korelasyonlar bulundu.

MAU ile idrar B₂MG arasında (r=0.947, p= 0.000) ve serum B₂MG arasında (r=0.729 p=0.000), A₁AT ile serum B₂MG arasında (r=0.694 p=0.38) anlamlı korelasyonlar saptandı.

Tablo 1. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların genel özellikleri.

	Grup I Makroalbuminüri	Grup II Mikroalbuminüri	Grup III Normoalbuminüri
Yaş	62.10 ± 9.24	64.17 ± 10.03	60.53 ± 9.20
Cins			
Kadın	%60	%75	%69
Erkek	%40	%25	%31
VKİ (kg/m ²)	27.56 ± 3.59	28.79 ± 4.89	28.51 ± 6.6
Hast. Süresi (yıl)	18.11 ± 8.32	11.42 ± 7.33	12.33 ± 6.96

Tablo 2. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda çalışılan ortalama (\pm SD) spesifik protein düzeyleri.

Parametre	Grup I Makroalbuminüri	Grup II Mikroalbuminüri	Grup III Normoalbuminüri	p
TRF (mg/dl)	223 \pm 39	266 \pm 49	265 \pm 51	0.047*
IgG (mg/dl)	1286 \pm 281	1266 \pm 271	1139 \pm 229	0.05*
IgM (mg/dl)	86 \pm 31	92 \pm 42	91 \pm 47	0.927
CER (mg/dl)	37 \pm 9.7	36.5 \pm 5.8	45 \pm 8.9	0.447
A ₂ MG (mg/dl)	259 \pm 156	222 \pm 52	223 \pm 62	0.372
A ₁ AT (mg/dl)	207 \pm 43	169 \pm 25	168 \pm 26	0.000*
FRK (mmol/l)	1.69 \pm 0.6	1.8 \pm 0.69	1.6 \pm 0.34	0.368
B ₂ MG (mg/dl)	0.58 \pm 0.2	0.45 \pm 0.1	0.29 \pm 0.04	0.000**
İ. B ₂ MG (mg/dl)	0.82 \pm 0.24	0.26 \pm 0.13	0.17 \pm 0.04	0.000**

*One-Way Anova ve ** Krukall-Wallis çoklu karşılaştırma yöntemi ile 3 grup arasında anlamlı, İ: idrar.

Tablo 3. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik kontrol ve renal fonksiyon testleri.

Parametre	Grup I Makroalbuminüri	Grup II Mikroalbuminüri	Grup III Normoalbuminüri	p
AKŞ (mg/dl)	203.40 \pm 79.34	174.17 \pm 58.16	158.78 \pm 56.39	0.088
FRK (mg /dl)	1.69 \pm 0.68	1.80 \pm 0.49	1.63 \pm 0.34	0.368
Üre (mg/dl)	66.85 \pm 23.29	35.19 \pm 8.94	28.48 \pm 7.83	0.004**
S. Kreat. (mg/dl)	3.20 \pm 1.85	0.95 \pm 0.20	0.89 \pm 0.17	0.011**
Kre. Klirensi (ml/dk)	43.00 \pm 33.53	68.83 \pm 26.86	82.43 \pm 33.62	0.002**
MAU (mg/24h)	1767.40 \pm 520.77	92.41 \pm 45.73	9.06 \pm 4.15	0.000**

* One-Way Anova ve **Krukall-Wallis çoklu karşılaştırma yöntemi ile 3 grup arasında anlamlı, S: Serum

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın nedeni olan diabetik nefropatinin erken tanısı böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesi açısından çok önemlidir.

Bu çalışmaya toplam 92 Tip 2 DM'lu hasta dahil edildi. 34 diabetik nefropatili (10 hasta makroalbuminüri [> 300 mg/gün veya > 200 μ g/dk]- 24 hasta mikroalbuminüri) ve diabetik nefropatisi olmayan 58 hastada spesifik proteinler çalışıldı.

Transferrin, albümin ile benzer moleküler ağırlığa sahip olup, albüminin daha yüksek izoelektrik noktaya sahiptir. Bazı çalışmalarda artmış üriner transferrin ekskresyonunun, diabetik nefropatinin erken safhasının bir markını olduğu ve mikroalbuminürinin gelişiminden önce oluştuğu bildirilmiştir (13-15).

Masao ve ark. (13)' ları, Tip 2 DM'lu mikroalbuminüri hastalar ile normoalbuminüri olanları, üriner transferrin düzeyleri açısından incelemişler ve mikroalbuminüri diabetik hastalarda daha yüksek düzeyler bulmuşlardır. Renal biyopsi varlığında tubulo-interstisyel değişiklik gösteren mikroalbuminüri diabetik hastalarda üriner transferin düzeyini ve TRF/Kreatinin Klirensi ile TRF Klirensi/Kreatinin Klirensi oranlarını daha yüksek gözlemişlerdir. Ayrıca üriner transferrin ekskresyonu ile tubuler değişiklikler arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Sonuçta artmış üriner transferrin ekskresyonunun, glomerüler membranın anormal permeabilitesi sonucunda geliştiğini ve transferrinin tubuler toksisitenin bir mediatörü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada idrar TRF düzeyleri klinik biyokimya otoanalizöründe im munoturbidimetri

yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntemde idrar TRF düzeyi için en düşük saptama limiti 0.001 mg/dl idi. Bu çalışmada makroalbuminüri grubun %50'si, mikroalbuminüri grubun sadece %8'i bu limitin dışındaydı. Normoalbuminüri Tip 2 diabetes mellituslu hastalar ise tümü bu limit içerisinde bulunmaktaydı. Bu nedenle çalışmamızda kullanılan immunoturbidimetrik yöntemin idrar transferrin düzeylerini ölçmek için yeterli hassasiyette olmadığı kanısına varıldı.

Kazumi ve ark. (14)'ları, Tip 2 DM'lu normoalbuminürik hastalarda artmış transferrin ekskresyonunun mikroalbuminürinin gelişimini yansıttığını, vasküler permeabilitede artışın daha erken bir markırı olduğunu ve kötü glikemik kontrolün bu ilerleme ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir .

Telci ve ark. (19)'ları, Tip 2 DM'lu hastalarda serum TRF düzeylerinin sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda serum TRF düzeyleri makroalbuminürili grupta normoalbuminüri Tip 2 diabetes mellituslu gruptan anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Ahmad ve ark. (20)'ları, mikroalbuminüri Tip 2 diabetik hastalarda A₂MG düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre incelendiğinde daha yüksek ve diabet süresi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gözlemişlerdir.

Knapik-Kordecka ve ark. (21)'ları yaptıkları çalışmada, Tip 2 diabetik hastalarda A₁AT aktivitesinin yükselmiş olduğunu ve glikemik kontrol ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Bu çalışmada A₁AT düzeyleri, diabetik makroalbuminürili grupta normoalbuminüri kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Albüminüri ve serum B₂MG ile serum A₁AT arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Diabetik nefropatide görülen inflamatuvar yanıtı bağli olarak bir akut faz reaktanı olan serum A₁AT düzeylerinde artış oluşmaktadır. Dolayısıyla artmış serum A₁AT düzeyleri

de renal tübüler hasarın bir göstergesi olarak düşünülebilmektedir.

Bu çalışmada A₁AT ile fruktozamin arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Ayrıca seruloplazmin, α_2 -makroglobulin, IgG ve IgM gibi plazma proteinleri de gruplar arasında değerlendirildi. Bu plazma proteinlerinin düzeyleri açısından nefropatili grup ile normoalbuminüri Tip 2 diabetes mellituslu grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Hipergliseminin hem Tip 1 DM'da, hem de Tip 2 DM'da mikroalbuminürinin başlangıcında çok önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (22,23). Çalışmada glisemi kontrolünü değerlendirmek için, açlık kan şekeri ile birlikte fruktozamin düzeyleri incelendi. Açlık kan şekeri ve fruktozamin düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Serum α_2 mikroglobulinin tamamı glomerüler filtrasyona uğrar. İdrarda B₂MG tayini ile proksimal tübüler hasar değerlendirilmektedir. Özellikle hafif ve orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu olduğu zaman, serum B₂MG düzeyi artarken kreatinin aynı kaldığı gözlenmiştir. Serum B₂MG düzeyinin artması glomerüler tutulumu gösterirken, artmış üriner B₂MG tübülden yetersiz emilimi ve metabolizmayı yansıtır (24).

Neri ve ark. (24)'ları, serum B₂MG düzeylerini mikroalbuminüri diabetiklerde normoalbuminüri olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. 290 Tip 2 DM'lu hastanın 3 yıllık izleminde, mikroalbuminürisi olan hastalarda serum B₂MG düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum B₂MG düzeylerinin ölçümünün kreatinin klirensine kıyasla daha uygun bir metolabileceğini ileri sürmüşlerdir (25).

Bu çalışmada diabetik nefropatili grupta serum B₂MG ve idrar B₂MG düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek, kreatinin klirensi ise daha düşük bulundu. Serum ve idrar B₂MG ile albüminüri arasında aynı yönde ve kreatinin klirensi ile arasında ters yönde korelasyon saptandı. Sonuç olarak;

- I- Makroalbuminürlü Tip 2 DM'lu hastalarda serum TRF düzeyleri mikroalbuminürlü ve normoalbuminürlü Tip 2 diabetik hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. TRF düzeyinin nefropatinin derecesi ile orantılı olduğu gözlemlendi. Bu düşüklük diabetik nefropatide plazmanın redoks durumunun bozulmasına ve oksidatif protein hasarına bağlı olabilir (19). Ayrıca inflamatuvar yanıtı bağlı olarak, negatif akut faz reaktanı olarak düzeylerinde azalma olduğu düşünülebilir.
- II- İdrar ve serum B₂MG düzeyleri makroalbuminürlü ve mikroalbuminürlü hastalarda normoalbuminürlü gruba göre yükselmiş ve nefropatinin derecesi ile orantılı artmış olarak bulundu. Glukoz, fruktozamin ve mikroalbuminüri değerleri olan korelasyonları nedeniyle B₂MG'nin diabetik nefropatinin değerlendirilmesinde ve glisemik kontrolün takibinde önemli role sahip olacağı kanısına varıldı.
- III- Serum A₁AT düzeyindeki artış makroalbuminürlü grupta belirgin düzeyde ve glisemik kontrolden bağımsız olarak saptandı. Serum A₁AT düzeyleri diabetik nefropatinin takibi ve tübüler hasarın gösterilmesinde önemli belirteçlerden biri olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı: 383, 2001: 403-404,435.
2. Parving H. Treatment strategies for the high risk combination of Type 2 Diabetes and Microalbuminuria "4th International Symposium on type 2 diabetes mellitus ". 1995; 64-66.
3. David B. Sacks, David E. Bruns, David E. Goldstein, Noel K. Maclaren, Jay M. McDonald, et al. Guidelines and recommendations for Laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clinical Chemistry 2000; 48(3): 436-472.
4. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. The New England Journal Of Medicine 2002; 346(15): 1145-1151.
5. David S.H. Bell, MB Jimmy Alele. Postgraduate Medicine Symposium. Dealing with Diabetic nephropathy. Postgraduate Medicine 1999; (2):105.
6. Diabetes Forum. Diabetic nephropathy. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendation, 2001.
7. Narita T, Fujita H, Koshimura J, Meguro H, et al. Glycemic Control Reverses Increases in Urinary Excretions of Immunoglobulin G and Ceruloplasmin in Type 2 Diabetic Patients with Normoalbuminuria. Hormon Metabolism Research 2001; 33: 370-378.
8. Nakamura Y, Myers BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. Diabetes, 1988; 37: 1202-1211.
9. Pietravalle P, Morano S, Cristina G, et al. Charge selectivity of proteinuria in type 1 diabetes explored by Ig subclass clearance. Diabetes 1991; 40: 1685-1690.
10. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Vidal P, et al. Size- and charge- selectivity of glomerular filtration in type 1 diabetic patients with and without albuminuria. Diabetologia 1993; 36: 244-251.
11. Morano S, Pietravalle P, De Rossi MG, et al. A charge selectivity impairment in protein permselectivity is present in type 2 diabetes. Acta Diabetol 1993; 30: 138-142.
12. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha (1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38(2): 240-8.
13. Masao Kanauchi, Yasuhiro Akai, Toshio Hashimoto. Transferrinuria in type 2 diabetic patients with early nephropathy and tubulointerstitial injury. European Journal of Internal Medicine 2002; 13: 190-193.
14. Tsutomi Kazumi, Toshiki Hozumi, Yoshihiko Ishida, et al. Increased urinary transferrin excretion predicts microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1176-1180.
15. Howard RL, Buddington B, Alfrey AC. Urinary albumin, transferrin and iron excretion in diabetic patients. Kidney Int 1991; 40: 923-926.
16. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood 3rd edition. Tietz textbook of clinical chemistry. 1999: 477-540.
17. Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell. 25th edition. Harper's Biochemistry 2000: 737-763.
18. Shauna C. Anderson, Susan Cockayne. Clinical Chemistry Concepts and Applications 1993: 188-210, 613-34.
19. Telci A, Cakatay U, Kayali R, et al. Oxidative protein damage in plasma of type 2 diabetic patients. Hormon Metabolism Research 2000; 32(1): 40-43.
20. Ahmad J, Singh M, Saleemuddin M. A study plasma alpha-2-macroglobulin levels in type 2 diabetic subjects with microalbuminuria. J Assoc Physicians India 2001; 49: 1062-5.
21. Knapik-Kordecka M, Piwowar A, Warwas M. Levels of cystatin C, activity of antipapain and antitrypsin

Çalışkaner P. ve ark.

- in plasma of patients with diabetes mellitus type 2. *Wiad Lek* 2000; 53 (11-12): 617-622.
22. Ohkubo Y, Kishikawa H, Aeaki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Research* 1995; 28: 103-117.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
24. Neri S, Bruno CM. Plasma beta-2-microglobulin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1995; 86: 11-15.
25. Steigler H, Stendl E, et al. Morbidity, mortality and albuminuria type 2 diabetic patients: A hree-year prospective study of random cohord in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 18: 207-210.

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet H. Köseoğlu
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı
Basın Sitesi / İzmir
Tel : 244 44 44-2446
e- mail : mkoseoglu@yahoo.com
