

Tip II Diabetes Mellitusta Erken Nefropati Tanısında İdrar Glikozaminoglikan Düzeylerinin Önemi

The Importance of Urinary Glycosaminoglycan Levels for Early Diagnosis of Nephropathy in Tip II Diabetes Mellitus

Haluk MEKİK¹

Nuriye METE²

Meltem ÖZDEN³

Birgül IŞIK²

Mithat BAHÇECİ⁴

Özet

Klinik ve laboratuvar bulguları ile tanıları daha önce konmuş, ancak çeşitli nedenlerle hastaneye yeniden başvurmuş tip II diyabetli olgulardan, standart yöntemlerle proteinüri saptanmayan 41 kişilik grup, çalışma grubu olarak belirlendi. Olgular nefelometrik yönden mikroproteinüri saptanmış ve saptanmamış olarak iki gruba ayrıldı ve, idrar glukozaminoglikan atılımları yönünden 28 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Nefelometrik olarak 0-1,9 mg/dl (<22 mg/g Kreatinin) arasında saptanan mikroalbumin düzeyleri negatif (-), üzerindeki değerler ise pozitif (+) kabul edildi. Mikroalbumin (+) grubun idrar glikozaminoglikan düzeyleri, mikroalbumin (-) grubun idrar glikozaminoglikan düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.0001).

Her iki grubun [Mikroalbumin (+), mikroalbumin (-)] idrar glikozaminoglikan düzeyleri kontrol grubunun idrar glikozaminoglikan düzeylerine göre anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla, p<0.0001, p<0.0001).

Retinopatili olgularda idrar glikozaminoglikan , ve mikroalbumin düzeyleri retinopati gelişmemiş olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.005, p<0.005). Mikroalbuminürik hastaların % 82,61'inde retinopati gözlemlendi.

Sonuç olarak diyabetli hastalarda glomeruler hasarın göstergesi olan proteinüri safhasından önce idrarda bazı ucuz ve kolay biyokimyasal tetkiklerin yapılmasıyla nefropatinin belkide çok erken olarak tespit edilebileceğini söylemek mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler : Diabetes Mellitus, Glukozaminoglikan, Mikroalbumin, Nefropati

Abstract

In this study non-proteinuric 41 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus who had admitted to hospital for diabetic regulation were examined to evaluate, if glomerular involvement in diabetic patients (type II) might be reflected by some anomalies in urine chemistry before microproteinuria onset. The patients were divided into two groups who had or not urinary excretion of microalbumin by nephelometric assay. The urinary excretion of total glycosaminoglycans were assayed and the results were compared with the results of 28 healthy individuals who were accepted as control group.

Microalbumin values between 0-1,9 mg/dl (<22 mg/g Creatinine) were accepted as 'negative' (-), and the values higher than 22 mg/g Creatinine were accepted as 'positive' (+) for microalbuminuria. The concentration of total glycosaminoglycans in microalbuminuric patients were significantly higher than those in nonmicroalbuminuric patients (p<0.0001). Total urinary glycosaminoglycans were found to be significantly higher in both of groups (microalbuminuric and nonmicroalbuminuric patients), when compared with those in the control group (p<0.0001, p<0.0001, respectively).

Urinary total glycosaminoglycans and , microalbumin levels of the patients who had retinopathy complications were significantly higher than those of the nonretinopathic diabetic patients (p<0.005, p<0.005, respectively). We observed that % 82,61 of the microalbuminuric patients had retinopathic changes.

In conclusion, some inexpensive and easily applicable assays can be used in urine for the determination of the

1 Çorlu Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümü, Çorlu/Tekirdağ
2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır
3 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli
4 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır



nephropathic changes in diabetic patients before proteinuria onset.

Keywords : Diabetes Mellitus, Glycosaminoglycans, Microalbumin, Nephropathy

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus tüm dünyada yaygın olarak görülen, sosyo-ekonomik problemler ve ciddi komplikasyonlara yol açan sistemik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık % 6'sı tüm tedavilere rağmen nefropati komplikasyonu ile kaybedilmektedir (1). Bu nedenle nefropatinin erken dönemde yakalanması hastalığın tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi açısından büyük olanaklar sağlayacaktır. Son yıllarda erken dönemde nefropati tanısı için idrarda çok düşük düzeylerdeki proteinler ve GAG araştırılmıştır (2).

Glikozaminoglikanlar (GAG), negatif yüklü karbonhidrat zincirleri ile proteinden oluşan polianyonik kompleks yapılardır ve böbreklerin filtrasyon alanında temel rol oynarlar. Proteoglikanların bazal membrandaki yapı bütünlüğünün bozulması nefropati gelişiminde sorumlu tutulan önemli faktörlerden biridir. Diyabetik hastaların proteinürik safhaya geçmeden önce bazal membran GAG yapılarının bozulduğu ve ilginç olarak idrarlarında bu maddeyi attıkları gösterilmiştir (3, 4, 5, 6, 7). Diyabetik glomerüller üzerinde yapılan çalışmalarda bazal membranda heksuronik asit (heparan sulfat) proteoglikanlarının azaldığı, ancak nötral heksoz içeriğinin arttığı saptanmıştır (4). Heparan sülfat kaybının da bir müddet sonra, önce küçük miktarlarda (mikroalbumin,) proteinüriye, ardından da makroproteinüriye neden olduğu gösterilmiştir (4). Araştırmacılar temel problemin glomeruler bazal membrandaki GAG bütünlüğünün bozulması olduğu konusunda birleşmektedirler (3, 4, 5, 6, 7). Bu nedenle nefropati komplikasyonunun erken teşhis edilerek yaşam süresi ve kalitesinin artırılmasında, idrar GAG düzeyinin tetkiki, faydalı bir teşhis aracı olacaktır.

Bu çalışmada, henüz makroproteinüri gelişmemiş diyabetli hastalarda idrar total GAG düzeylerini inceleyerek; idrar GAG düzeyinin tesbitinin rutin bir nefropati tarama testi olup olmayacağını incelenmesini; nefropatide erken tanı belirleyicileri olan idrar mikroalbumin atılımının, idrar GAG atılımı ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran ve tip II diabetes mellitus tanısı konmuş, 31-72 yaşları arasında (ortalama \pm SD 51,24 \pm 11,00), 16 erkek ve 25 kadın toplam 41 kişiden oluşmuş hasta grubu ile gerçekleştirildi. Hasta grubu geniş bir tip II diyabet popülasyonundan, standart yöntemlerle kalitatif olarak proteinüri saptanamayan kişiler arasından oluşturuldu.

Olguların tümünde tip II diyabet tanısı daha önce konmuştu. Hastaların diyabetik periyodları tanının konduğu ve tedavinin başladığı andan, hastanemize başvurdıkları ana kadar ki süre olarak değerlendirildi. Buna göre olguların diyabet periyodları 1 ve 20 yıl arasında değişmekteydi. Kontrol grubu 33-78 yaşları arasında (ortalama \pm SD 52,39 \pm 12,29) 13'ü erkek, 15'i kadın olmak üzere toplam 28 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubu içerisinde 14 hasta çeşitli nedenlerle tedavilerini bırakmış veya düzensiz olarak uygulamış olup, diğer hastalar düzenli olarak tedavi almaktaydı. 21 hasta yalnız glisizide alırken 10 hasta ise farklı oral antidiyabetikler ve insülin tedavileri almaktaydı.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Kliniğine yatırılan tüm olguların, rutin biyokimyasal testleri, tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) tetkikleri, serolojik tetkikleri ve nörolojik-oftalmolojik konsültasyonları yapılarak tanılarını teyid edildi. Tüm olgular romatolojik, genetik, malign hastalıklar ve enfeksiyöz durumlar ile diğer endokrin hastalıklar yönünden de incelenerek normal bulundu. Günlük plazma glukoz profilleri izlenerek gerekli görülen hastalarda tedavi şekilleri değiştirildi. Hastaların saatlik tansiyon arteriyel değerleri izlenerek, ortalama değerleri alınarak kaydedildi, hipertansif olanlara uygun tedavi başlandı.

Hasta grubu ile kontrol grubunun tümünden sabah ilk idrar örnekleri alınarak, idrarlar önce Combur 10 Test M hazır idrar stripleri kullanılarak, Boehringer Mannheim Miditron Junior II tam idrar cihazında kalitatif olarak strip testleri ile değerlendirildi. Albuminüri olan bireyler çalışma kapsamına alınmadı. Nonproteinürik tüm idrarlar 1600 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra bir miktar alınarak Beckman Array 360 System nefelometrede mikroalbumin düzeyleri, Beckman Synchron Clinical System ve CX-3 otoanalizörde de Jaffe metodu ile kreatinin düzeyleri tespit edildi (Beckman Ins-

truments, Inc. Galway, Ireland). Kalan idrarlar GAG tayini için -20°C'de saklandı.

Mikroalbumin ölçümleri nefelometrik olarak mg/dl ölçüldü, ayrıca mg/g Kreatinin olarak hesaplandı ve mikroalbumin için 0-1.9 mg/dl (<22-200 mg/g Kreatinin) değerleri negatif olarak kabul edildi (8,9)

İdrar GAG tayini, GAG konsantrasyonunun sıvılarda ölçümü için geliştirilen katyonik 1-9 dimetilmetilen-blue (DMB) boya bağlama yöntemi kullanılarak Shimadzu UV-1202 spektrofotometrede ölçüldü. GAG konsantrasyonunun sıvılarda ölçümü için geliştirilen bu metod da, GAG'ların katyonik 1-9 DMB boyası ile bağlanması ve GAG-boya kompleksinin spektrofotometrik olarak tanımlanması esasına dayanır (10). Bir litre distile suda 16 mg DMB (no: 34,108-8, Aldrich Chem.Co, Steinheim, Deutschland), 3,04 g glisin (33226, Riedel de Haen, Frankfurt, Deutschland), 2,37 g sodyum klorür ve 0,5 ml HCl (0,1 mol/L) çözüldü. 200 µl idrar alınarak 2 ml DMB solüsyonuyla karıştırıldı ve 525 nm'de absorbansları geciktirilmeden ölçüldü. Değerler reaktif körü ve numune absorbansları ile düzeltildi. Sonuçlar 5-100 mg/L konsantrasyonlardaki kondroitin sülfattan (no:C 8529, Sigma Chemical Co., St. Deisenhofen, Germany) hazırlanan kalibrasyon eğrisi ile değerlendirildi. Kalibrasyon eğrisi 0-100 mg/L arası konsantrasyonlarda lineer olup, yüksek konsantrasyonlu örnekler seyreltilerek ölçülmektedir (11).

İdrar GAG düzeyleri mg/g Kreatinin olarak değerlendirildi. İstatistiksel hesaplamalarda; bütün değerler ortalama ± SD olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı göstermek için Nonparametrik Mann-Whitney U testi ve multiple regresyon analizleri, kullanıldı.

SONUÇLAR

Non-proteinürik kontrol grubu idrar GAG düzeyleri ile mikroalbuminürik olan ve olmayan tip II diyabet olgularının idrar GAG düzeyleri karşılaştırıldığında her üç grup birbirinden anlamlı şekilde farklı bulundu (sırasıyla, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Tip II diyabetli olgularda GAG atılım oranları ile mikroalbumin atılım oranları arasında kuvvetli bir korelasyon bulundu ($r = 0.606$, $p < 0.0001$). GAG atılım oranları retinopatisi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.005$). Üriner GAG atılımı yönünden

erkek ve kadın diyabetli olgular arasında ($p > 0.05$), ve tedavi alan ve almayan olgular arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo-I, Şekil-1).

Tablo I. Kontrol grubu ve tip II diyabetli hastaların idrar GAG değerleri (mg/g kreatinin)

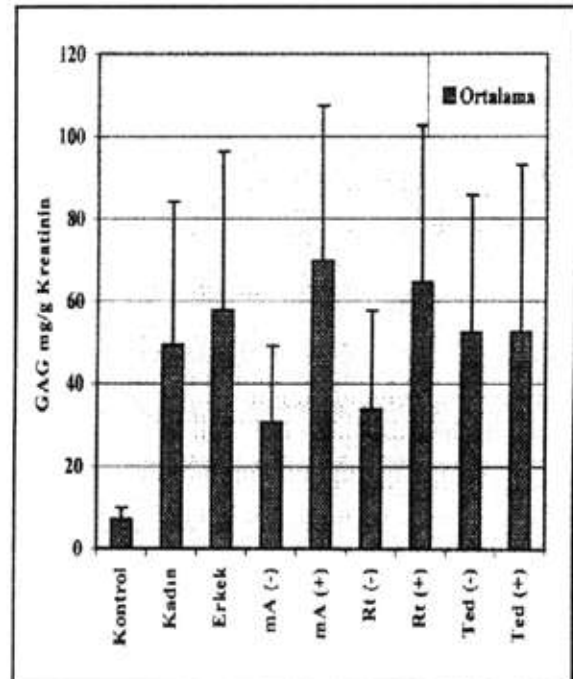
	GAG (Ortalama±SD)	N
Kontrol	7.08±2.79*	28
Mikroalbumin (-)	30.59±18.55**	18
Mikroalbumin (+)	69.59±37.87**	23
Retinopati (-)	33.85±23.66***	16
Retinopati (+)	64.38±38.34***	25
Diyabetik (K)	49.25±34.99	25
Diyabetik (E)	57.49±38.91	16
Tedavi (-)	52.38±33.25	22
Tedavi (+)	52.58±40.51	19

* Kontrol ve Mikroalbumin (-), $p < 0.0001$

Kontrol ve Mikroalbumin (+), $p < 0.0001$

** Mikroalbumin (+) ve Mikroalbumin (-), $p < 0.0001$

*** Retinopati (+) ve Retinopati (-), $p < 0.005$



Şekil 1. Kontrol ve tip II olguların idrar glikozaminoglikan düzeyleri

Rt (-) : Retinopati (-) Ted (-) : Tedavi almayan
Rt (+) : Retinopati (+) Ted (+) : Tedavi alan

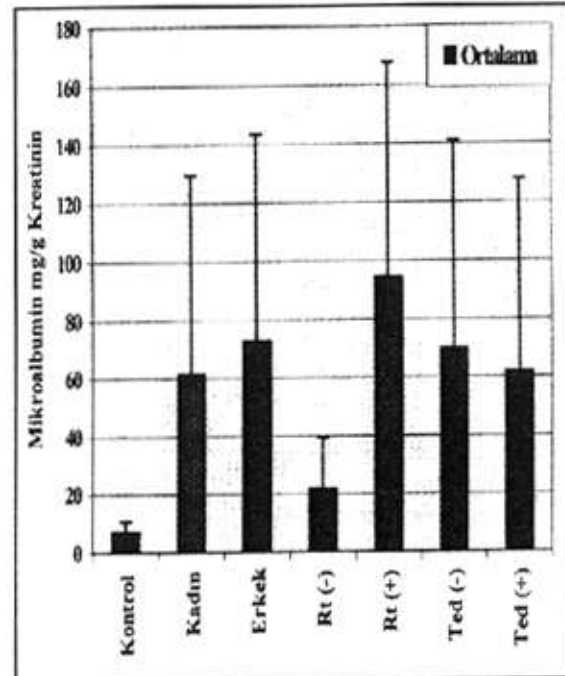


Diyabetli olgularda mikroalbumin atılımı yönünden, hem retinopatisi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0.005$), mikroalbuminürik hastaların % 82,61'inde retinopati saptandı. Mikroalbumin atılımı açısından erkek ve kadın bireyler arasında anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), tedavi alan ve almayan gruplar arasında da bir fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo-II, Şekil,-2).

Tablo II. Tip II diyabetli hastaların idrar mikroalbumin konsantrasyonları (mg/g kreatinin)

	Mikroalbumin (Ortalama±SD)	N
Kontrol	7.24±3.44	28
Retinopati (-)	21.33±18.18*	16
Retinopati (+)	94.57±73.27*	25
Diyabetik (K)	61.63±67.79	25
Diyabetik (E)	72.79±70.54	16
Tedavi (-)	69.67±71.33	22
Tedavi (+)	61.74±66.12	19

* Retinopati (+) ve Retinopati (-), $p < 0.005$



Şekil 2. Kontrol ve tip II olguların idrar mikroalbumin düzeyi.
Rt (-):Retinopati (-) Rt (+): Retinopati (+)
Ted (-): Tedavi almayan Ted (+):Tedavi alan

TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, diyabet tanısı konmuş tüm

bireyleri etkileyen ve başlangıçtan itibaren böbrek yetmezliği ile sonuçlanan, ve birçok safhadan geçen bir komplikasyondur (12). Tüm tedavilere rağmen diyabetlilerin % 6'sı nefropatiden kaybedilmektedir (1). Bu nedenle diyabetik nefropatinin erken dönemde tespit edilmesi hekime ve hastaya, hastalığın tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi konusunda daha büyük olanaklar verecektir.

Renal hasarın ortaya çıkarılmasında klinikte en sık kullanılan yöntem idrarda protein atılımının gösterilmesidir. Ancak standart yöntemlerle kalitatif olarak gösterilen proteinüri ileri dönemlerdeki olguları saptayabilmektedir. Bu nedenle erken nefropatinin saptanabilmesi amacıyla son yıllarda idrarla çok düşük düzeylerde atılan proteinler araştırılmıştır (6). Bu proteinler arasında mikroalbumin, kappa hafif zincirleri, transferrin, IgG, β_2 -mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein ve N-asetil glikozaminidaz bulunmaktadır (13,14).

İdrarla mikroproteinlerin atılımının tesbiti günümüzde diyabetlileri nefropati açısından izlemeye en sık kullanılan yöntemlerdir. Özellikle mikroalbuminüri oldukça güvenli bir tetkik olarak kabul edilmektedir (15). Ancak bazı araştırmacılara göre idrarla mikroprotein atılımı dahi başlamadan önce idrarla spesifik metodlarla, glomerulopatiyi yansıtabilecek birkaç değişken saptanarak komplikasyon riski daha erken gösterilebilmektedir (3,4). Öncelikle glomeruler bazal membran yapısına katılan GAG'lar, mikroproteinüri başlangıcından çok önce idrara geçmekte ve bunlar da basit spesifik testlerle tayin edilmektedir (3, 4, 5, 6, 7).

GAG ölçümü için seçtiğimiz DMB metodunun diğer metodlara göre daha seçici olduğu ve bazı ilaçlar ile farmakolojik tedavilerden daha az etkilendiği gösterilmiştir (12) ve bu metodun daha hassas ve kolay uygulanabilir olduğu literatürde belirtilmiştir (10,11). GAG atılımı gündüz saatlerinde geceye göre daha fazla bulunmaktadır. Ancak 24 saatlik idrar ile spontane gündüz idrar örnekleri arasında sonucu değiştirecek bir fark bulunamamıştır (16). Sıvı alım ve atılımından doğacak değişiklikleri azaltmak için bu çalışma yöntemini geliştiren araştırmacılar gibi bizde idrar GAG değerlerini kreatinine oranlıyarak değerlendirdik.

Bonavita, Reed ve arkadaşları (3) erişkin diyabet mellituslu hastalarda üriner total GAG ve heparan sülfat atılımlarını kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada juvenil diyabetiklerde

polimerik GAG atılımının erişkin diyabetiklere oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Baggio ve arkadaşları (17) GAG atılımının erken bir nefropati göstergesi olarak kabul edilip edilmeyeceğini araştırmak için yaptıkları çalışmada non-proteinürik diyabetli hastalarda üriner GAG, sialik asit ve N-asetil β -D-glukozaminidaz ile β -galaktozidaz enzim atımlarını yüksek bulmuş ve bu bulguların proteinüriye yol açabilecek GAG metabolizma bozuklukları olabileceğini söylemişlerdir. Groggel ve arkadaşları (7) glomeruler permeabilite bozukluğunun bazal membrandaki heparan sülfat yapısal bozukluğundan, bunun da heparan sülfatın heparin benzeri segmentlerinin kaybindan dolayı ortaya çıktığını vurgulamışlardır. Yapısal bozukluk etkili negatif yük özelliğinin ortadan kalkmasına ve membranın yük selektif yapısının kaybına yol açarak proteinürinin başlamasına neden olmaktadır. Gambaro ve arkadaşları ise (4) non-proteinürik diyabetli hastalardan üriner GAG atılımı yüksek olanlara lizin-provokatif testi uygulayarak, proteinlerin tubuler reabsorpsiyonunu engellemiş ve gerçek glomeruler permeabilitesi hakkında bilgi edinmişlerdir. Bu hasta grubunda, testin uygulanmasını takiben üriner protein atımları yükselmeye başlamıştır. Protein atılımı olmayan bu diyabetik hastalarda, yüksek üriner GAG düzeylerinin, erken glomeruler permeabilite bozukluğunu gösterebileceği kanısına varılmıştır.

Reddi (5), diyabetik ratlarda glomeruler total GAG ve heparan sülfatın sülfatlanmasında değişimler olduğunu, total GAG ve heparan sülfat üriner atımlarının arttığını ve üriner GAG atılımı ile proteinüri arasında belirgin pozitif bir korelasyonun varlığını göstermiştir.

Çalışmamızda nefropati açısından risk grubu oluşturmayan mikroalbumin atılımı negatif olan tip II diyabetik hastaların üriner GAG değerleri kontrol grubunun üriner GAG değerine göre yüksek bulundu. Mikroalbuminürik hastaların üriner GAG düzeyleri ise mikroalbuminüri olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu.

Diyabetli hastalarda idrarla GAG atılımı, glomeruler bazal membranda permeabilite bozukluğunu işaret eden bir bulgudur. Ancak membranda GAG sentezinin bozulması ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkması ile idrarla yüksek GAG atılımı arasındaki ilişki henüz açıklanamamıştır. Priestley ve arkadaşları (18), eklem hareketliliği kısıtlanmış di-

yabetlerde GAG atılımını yüksek bulurken, diğer diyabetlilerde GAG atılımının kontrol grubundan farklı bulunmadığını bildirmişler ve diyabetlilerde idrarla GAG atılımının artmasının öncelikle kas dokusundan kaynaklandığı kanısına varmışlardır. Ancak Baggio (6) ve Gambaro (4) atılımın nedeninin glomeruller olduğu kanısında birleşmektedirler.

Diyabetlilerde idrarla GAG atılımını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamamız ve idrar GAG atılımı ile mikroalbuminüri arasında güçlü bir korelasyon saptamamız Baggio ve arkadaşlarının hipotezini destekler (6,17).

Birçok araştırmacı tarafından diyabetik nefropatinin erken ve önemli bir göstergesi olarak kabul edilen idrarla çok düşük miktarda albumin atılımı mikroalbuminüri olarak bilinmektedir. Normal bireylerde günlük normal albumin atılım hızı (UAER) 1.5-20 μ g/dk olarak kabul edilir. Eğer UAER 20-200 μ g/dk (30-300 mg/gün) olursa, yani normal limit ile klinik nefropati düzeylerinin arasında yer alırsa bu durum mikroalbuminüri olarak ifade edilir (8, 9). 300 mg/gün ve üzerindeki albumin atılım oranı ise makroalbuminüri olarak kabul edilir. Günümüzde mikroalbuminüri tayini ile klinikte sadece nefropati değil, retinopati, periferik nöropati gibi vasküler ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi makrovasküler diyabet komplikasyonları da önceden tahmin edilebilmektedir (8).

Fizyopatolojik olarak mikroalbuminüri int-raglomeruler basınç artışı veya glomeruler bazal membran ve mezangiumun fonksiyonel yapısal değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Afferent ve efferent vasküler tonustaki dengesizlik, artmış kan akımı ve ekstrasellüler sıvı hacminden dolayı artan glomerul içi basınç hiperfiltrasyona neden olarak protein kaçağına yol açabilir (8). Bazal membranın albumine karşı geçirgenliğinin artması ile ortaya çıkan proteinüri membranın negatif yükünden sorumlu heparan sülfat proteoglikanlarının metabolizma bozukluğuna bağlanmaktadır. Normalde negatif olarak yüklenmiş albumin molekülleri yine negatif yüklü heparan sülfat kompleksleri tarafından elektrostatik olarak itilir ve albuminüri engellenir. Ancak polianyonik yük değişiklikleri, renal tubullere, sinirlerin, retina ve arterlerin perikapiller dokusuna, albumin ve diğer maddelerin sızmasına neden olan artmış porozite ve mikrovasküler bütünlük kaybı ile sonuçlanır (8).



Diyabetik nefropati ile diyabetik retinopati arasında belirgin bir ilişkiden söz edilmektedir (19). Her iki komplikasyon da mikrovasküler nedenlerle ortaya çıkabilmekte ve gelişmeleri bir paralellik içerisinde bulunmaktadır. Bu çalışmalardan yola çıkarak bizde üriner mikroalbumin, ve GAG düzeyleri ile retinopati arasındaki ilişkiyi araştırdık. Mikroalbuminürik hastaların % 82,61'inde retinopati gözledik. GAG atılımını da retinopatili olgularda retinopati gelişmemiş olgulara göre daha yüksek tespit ettik.

Sonuç olarak diyabetik nefropatinin erken tespit edilerek, hastaya koruyucu yaklaşımın sağlanabilmesi için öteki araştırmacılar tarafından hakkında farklı görüşlerin belirtildiği idrar biyokimya sonuçlarının faydalı teşhis araçları olabileceğini söyleyebiliriz. Üriner GAG atılımını hem mikroalbuminürik hem de nonprotcinürik gruplarda bu atılımın yüksek tespit edilmesi gibi nedenlerle üriner GAG düzeylerinin glomeruler hasarın daha erken bir göstergesi olabileceğini söylemek mümkündür.

Mikroalbumin tayini rutin kullanıma girmiş basit ve güvenli kolorimetrik strip testleri veya nefelometrik yöntemlerle yapılabilmektedir. Klinik olarak diyabet hastasının izlenmesinde günümüzde çok sık kullanılan tetkik araçlarından biri olsa da mutlaka başka testlerle desteklenmelidir. Bu testlerden biri ve belki de, öncelikli olanı idrar GAG atılım oranı olabilir. Hatta şu an soru işareti uyandıran bazı noktaların daha net açıklanması ile beraber ilerki yıllarda komplikasyonların en erken tanısında bu basit ve ucuz yöntem mikroalbuminin yerini alabilecektir.

KAYNAKLAR

1. DElia, J.A., Kaldany, A., Miller, D.G., Abourizk, N., Weinrauch, L.A. (1985) Diabetic nephropathy. Jolin's diabetes mellitus, s. 635-664, Lea and Febiger, Philadelphia.
2. Santiago, J.V. (1986) Overview of complications of diabetes. Clin. Chem. 32(10), 48-53.
3. Bonavita, N., Reed, P., Donnelly, P.V., Hill, L.L., Differante, N. (1984) The urinary excretion of heparan sulfate by juvenile and adult onset diabetic patients. Conn. Tissue Research. 13,83-87.
4. Gambaro, G., Cicerello, E., Mastro Simone, S. (1989) High urinary excretion of GAGs: A possible marker of glomerular involvement in diabetes. Metabolism. 38(5), 419-420.
5. Reddi, A., S. (1990) Glomerular and glycosaminoglycans in diabetic rats. Clinica Chimica Acta. 189, 211-220.
6. Gambaro, G., Venturini, A.P., Barbanti, M., Nassuato, M.A., Bertaglia, G., Baggio, B. (1993) Urinary excretion of glycosaminoglycans and albumin in experimental diabetes. Contrib Nephrol Basel Karger. 101, 109-113.
7. Groggel, G.C., Stevenson, J., Hovingh, P., Linker, A., Border, W.A. (1988) Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. Kidney Int. 33, 517-523.
8. Konen, J.C., Shihabi, Z.K. (1993) Microalbuminuria and diabetes mellitus. Am Fam Physica. 48, 1421- 1428.
9. Mogensen, C.E. Hansen, K.W., Klebe, J., Christensen, C.K., Schmitz, A., Pedersen, M., Pedersen, E.B., Jespersen, B., Petersen, R.S., Christiansen, J.S., Schmitz, O., Damsgaard, E.M., Froland, A. (1991) Microalbuminuria: Studies in diabetes, essential hypertension, and renal diseases as compared with the background population (Derleyen: Grünfeld, J.P.), Advances in Nephrology, s. 191-228, vol 20, Mosby Year Book, Chicago.
10. De Jong, J.G.N., Wevers, R.A., Laarckken, C., Poorthuis, B.J.H.M. (1989) Dimethylmethylene Blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. Clin Chem. 35(7), 1472-1477.
11. Whitley, C.B., Rindour, M.D., Draper, K.A., Dutton, C.M., Neglia, J.P. (1989) Diagnostic test for mucopolysaccharidosis I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. Clin Chem. 35, 374-379.
12. Üner, A., Yılmaz, N., Yalçın, S. (1991) Diyabetik nefropatinin erken tanısında mikroalbuminüri ve transferrinürinin önemi. Ulusal Endokrinoloji D. 1(1), 39-46.
13. Cheung, C.K., Cockram, C.S., Yeung, V.T.F., Swaminathan, R. (1989) Urinary excretion of transferrin by non insulin dependent diabetics: A marker for early complications. Clin Chem. 35(8), 1672-1674.
14. Bernard, A.M., Ouled Amor, A.A., Goemaere-Vanneste, J. (1988) Microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early glomerular damage in diabetes than microalbuminuria Clin Chem. 34, 1920-1921.
15. Krans, H.M.J., Porta, M., Keen, H. (1992) Diabetes care and research in Europe, s. 29-32. The St. Vincent Declaration Action Programme World Health Organisation Copenhagen.
16. Huang, K.C., Sukewea, K., Orri, T. (1985) Screening for urinary glycosaminoglycans and differentiation of various mucopolysaccharidoses. Clin Chim Acta. 151, 147-156.
17. Baggio, B., Briani, G., Cicerello, E., Gambaro, G., Bruttomesso, D., Tiengo, A., Borsatti, A., Crepaldi, G. (1986) Urinary glycosaminoglycans, sialic acid and lysosomal enzymes increase in nonalbuminuric diabetic patients. Nephron. 43, 187-190.
18. Priestley, G.C., Collier, A., Matthews, M. (1988) Increased urinary excretion of glycosaminoglycans in insulin dependent diabetic patients with limited joint mobility. Br J Rheumatol. 27, 462-464.
19. Kumar, V., Cotran, R.S., Robins, S.L. (1994) Basic Pathology, s. 909-922, W.B.Saunders, Philadelphia.