

Tip 2 Diabetes Mellituslu Olgularda Mikroalbuminüri İle Kan Parathormon Düzeyi ve Kemik Mineral Yoğunluğu İlişkisi

Süleyman Fikret Turan, Rahime Özgür, Osman Maviş, Muhammed Masum Canat, Egemen Altay, Fatih Ermiş

S.B. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Çalışmamızda Tip 2 diabetes mellitus (DM) bağlı diabetik nefropatisi (mikroalbuminüri) olan ve olmayan olgularda kanda parathormon (PTH) düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) açısından bir farklılık olup olmadığını karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya Tip 2 DM'lu 52 olgu dahil edildi. Olguların 17'si erkek, 35'i kadın idi. Yaş ortalamaları E-K (48.2-55.54) idi. Çalışmamızda Tip 2 diabetiklerde mikroalbuminüri olan ve olmayanların kemik mineral yoğunluğu (DEXA yöntemiyle) ve kan PTH düzeyleri bakılarak bu parametreler karşılaştırıldı. Bütün hastalardan açlık durumunda alınan kan PTH düzeyi belirlendi. Tüm vücut dansitometrileri incelenen hastalarda T ve Z skorları, lomber ve femoral bölge kemik mineral dansite değerleri (gr/cm²) ölçüldü. İstatistiksel analiz için Jargue-Bera, Kendall's Tau-b ile Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Çalışmamızda kanda kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), fosfor (P), PTH düzeyleri ile AP Spine T, Femur T, AP Spine Z ve Femur Z değişkenleri için gruplar oluşturularak istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı. Bu bulguların sonucunda Tip 2 DM'a bağlı mikroalbuminüri olan ve olmayan olgularda KMY ve kanda PTH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, mikroalbuminüri, parathormon, kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

The relationship Between Microalbuminuria and Serum Parathormone and Bone Level Mineral Density in Type 2 Diabetic Patients

The aim of this study is to determine the relation between parathormone (PTH) level and Bone Mineral Density (BMD) in cases having or not having diabetic nephropathy (microalbuminuria) related to Type 2 DM. 52 cases with Type 2 DM were included in this study. 17 of the cases were male and 35 were female. The mean age were M 48,21 - F 55,54. The BMD (DEXA Method) and blood PTH are observed and those parameters are compared for Type 2 diabetic cases with or without microalbuminuria. For all cases, PTH levels were measured while the patients are hungry. T and Z scores, BMD levels (gr/cm²) for lumbar were femoral zone were measured. Jargue-Bera, Kendall's Tau-b and Kruskal-Wallis tests were used for statistical analysis. As a result, it was found that there is not a statistically significant difference with regard to bone mineral density and blood PTH levels between.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria, parathormone, bone mineral density

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir ve DM, osteoporoz için muhtemel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diabetle oluşan kemik kaybını açıklamak üzere diabette osteoporoz yapabilecek faktörler araştırılmıştır. Bu araştırmalar hem in vitro hem de

invivo düzeyinde yapılmış ve çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar özetle vasküler ve nöropatik mekanizmalar, zayıf glisemik kontrol, anormal olan kalsiyum ve D vitamini metabolizması, sekonder olarak yükselen paratiroid hormon sekresyonu ile oluşan hiperkalsiüri, insülinin ve insülin benzeri büyüme faktörü I'nin rolü üzerinde durulmaktadır⁽¹⁻⁵⁾.

Alındığı Tarih: 12.09.2010

Kabul Tarihi: 30.10.2010

Yazışma adresi: Dr. Süleyman Fikret Turan, S.B. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
e-posta: drfikreturan@gmail.com

Dünyada tip 1 ve tip 2 diabette yapılan çalışmalarda KMY değerlerinde ve kırık riski oranlarında çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu da çeşitli toplumların yaşı, diabet süresi, insülin vb. birçok faktörden farklı etkilenmesi şeklinde ifade edilmiştir^(6,7). Bu nedenle diabet ve osteoporozda risk faktörlerini ve insidansı belirlemek üzere daha fazla ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Birçok araştırmada tip 1 DM'da düşük KMY değerleri bildirilmektedir. Tip 2 DM'da ise diabetik olmayan kontrol grubuna göre daha düşük veya daha yüksek KMY değerleri gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁸⁻¹²⁾. Günümüzde diabetik olguların yaşam süresinin uzaması ve yaşlı diabetik popülasyonun artışı, diabetik hastalarda kronik komplikasyonların görülme sıklığını artırmakta ve diabetik osteopeni sorununa etkili bir çözüm gerekliliğini gündeme getirmektedir⁽¹³⁾.

Literatürde, tip 2 DM'lu hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda diabetik komplikasyonlar ve metabolik kontrol bozukluğu ile osteoporoz arasındaki ilişki ve cinsiyete bağlı KMY değişiklikleri üzerinde durulmuştur⁽¹⁴⁾.

Çalışmamızın amacı tip 2 diabetik hastalarda diabetin komplikasyonlarından olan nefropatiye bağlı oluşmuş mikroalbuminüri ile KMY ve kan PTH düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada; Kasım 2008 ile Şubat 2009 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet Polikliniğine başvuran tip 2 DM'li 52 olgu ele alındı. Olguların 17'si erkek, 35'i kadın idi. Yaş ortalamaları E-K (48.2-55.54) idi. Çalışmaya katılanların 15'i insülin kullanmakta olup, bunların da 4'ü insülin glarjin + insülin aspart, 5'i insülin glarjin + oral antidiabetik (OAD), 7'si mixt insülin ve geriye kalan olgular ise OAD kullanmakta idi. Olguların hiçbirisi KMY'nu etkileyecek başka bir ilaç kullanmıyordu. KMY değişikliğine yol açacak endokrin ve metabolik hastalıklar (azotemi, hiperparatiroidi, hipertiroidi) tespit edilen olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan

tüm kişilerin diabet süreleri ve diabet dışı hastalıkları olup olmadığı sorgulandı. Çalışma grubunda bulunan olguları 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. 24 saat boyunca topladıkları idrarda 0-29 mg/24 saat albuminüri saptanan kişileri mikroalbuminüri olmayan gruba, 30-300 mg/24 saat albuminüri olan kişileri de mikroalbuminürik gruba dahil ettik. Mikroalbumin düzeyi 24 saatlik idrarda immünoturbidimetrik yöntem ile Tina-Quant albumin kiti kullanılarak Roche/Hitachi modüler P analizöründe çalışıldı. Hipertansiyon, kalp hastalıkları, eklampsi, generalize vasküler hastalıklar, şiddetli egzersiz, hematüri, yüksek protein ve tuz alımı, akut infeksiyon, travma, stres, hipertiroidizm gibi durumlara bağlı olabilecek albuminüri durumları çalışmaya dahil edilmedi. Olguların toplam 14'ünde mikroalbuminüri bulunmaktaydı. Çalışmamızda Tip 2 diabetik olan ve mikroalbuminüri olanlarla olmayanların kemik mineral yoğunluğu (DEXA yöntemiyle) ve kan parathormon düzeyleri bakılarak bu parametreler karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki olgulara Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde kemik yoğunluğu ölçümü yapıldı. Bütün olgulardan açlık durumunda alınan kan serumunda ilk 5 dakika içinde PTH düzeyi; Elektrokemiluminesans İmmünassay 'ECLIA' yöntemi ile 'Cobas Modüler Analytics E 170' cihazında ölçümü yapıldı. Sonuçlar pg/ml değeri ile ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmada 52 tip 2 diabetik olgu mikroalbuminüri olan ve mikroalbuminüri olmayanlar şeklinde 2 gruba ayırdık. Ca, Mg, P, PTH, AP Spine T, AP Spine Z, Femur T, ve Femur Z değişkenleri için gruplar oluşturularak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olup olmadığını belirlemeye çalıştık. SPSS 11.5 versiyonu kullanılarak sonuçlar elde edildi. Verilere Jarque-Bera normallik testi uygulandı ve $p < 0.005$ olduğundan normal dağılımın sağlanmadığı anlaşılınca grup farklılığının sınınanmasında non-parametrik (normal dağılım gerektirmeyen) testlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farklılık belirlenen değişkenlerin ROC analizi

Tablo 1. Mikroalbuminürik olan ve olmayan grupların ortalama değerleri.

	Mikroalbuminüri ortalama	Pozitif St.sapma	Mikroalbuminüri ortalama	Negatif St.sapma
SPİNE Z	-0,2200	1,69166	-0,4432	1,56037
FEMUR T	-0,6067	0,92154	-0,2811	1,05642
SPİNE Z	0,1800	1,60410	0,0919	1,52012
FEMUR Z	0,4257	1,06735	0,4811	0,95593
PTH	51,5333	19,39023	47,1622	22,40103

yapılarak ayrımsama yüzdeleri analiz edilerek değişkenler arası yüksek anlamlı ilişkilere (% 70 üzeri) rastlanmamıştır. Bu durumda değişkenler birbirini etkileyen, arttırıp, azaltabilen bir yapıda değildir. Mikroalbuminürisi olan grupta Spine T ortalama değeri - 0,2200, St. Sapması 1,69166, Femur T ortalama değeri - 0,6067, St. Sapması 0,92154, Spine Z ortalama değeri 0,1800, St. Sapması 1,60410, Femur Z ortalama değeri 0,4267, St. Sapması 1,06735 ve kan PTH ortalama değeri 51,5333 pg/ml, St.Sapması 19,39023 olarak hesaplandı (Tablo 1). Mikroalbuminüri açısından değişkenler anlamlı bir farklılık oluşturmamaktadır.

TARTIŞMA

Diabetik hastalarda osteoporoz ve KMY ölçümüne yönelik literatürde yer alan bazı çalışmaların sonucu incelendiğinde diabet ve osteoporoz ilişkisinin çok netleşmediği ve farklı sonuçlar saptandığı gözlenmektedir (8-12). Kronik böbrek yetersizliğinin de toplumumuzda sıklığının arttığı ve bunun en önemli ve başta gelen bir sebebinin de diabetik nefropati olduğu bilinmektedir. Diabetik nefropati gelişim aşamaları sırasında mikroalbuminürik evre de yer almaktadır. Diabetin komplikasyonlarından olan nefropati ve bununla ilişkili olarak gelişen mikroalbuminüri, diabete bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlarla birlikte olabileceği gibi muhtemel komplikasyonlarında habercisi olabilir (14).

Diabetes mellitusta kas iskelet sistemi komplikasyonları sıklıkla gözlenir (15). Osteoporoz, Tip 1 DM'un potansiyel komplikasyonlarından biri olmasına rağmen, Tip 2 DM'un kemik kitlesine etkisi tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda tip 2 DM de KMY değerleri; artmış (8), azalmış (9) veya normal olarak bulunmuştur (10). Çalışmalardaki

tip 2 diabetik ve KMY değerleri düşük olan hastalar genelde diabet ve menopoz süresi uzun, glukoz kontrolü kötü ve renal fonksiyonları bozulmuş olarak gözlenmiştir (11). Bazı çalışmalarda ise diabetik kadınların osteopeniden korundukları sonucuna varılmıştır (12). Bu da tip 1 DM'ulardan farklı olarak tip 2 DM'ularda artmış insülin direnci nedeniyle obezitenin sık görülmesi ve DM'lu hastalarda osteoartritin fazla görülmesi ile açıklanabilir (16,17).

Altay ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diabetli grup ile kontrol grubu arasında osteoporoz açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (18). Sosa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise; 47 tip 2 DM'lu ve 252 nondiabetik kadın, KMY açısından DEXA ve kantitatif bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (19).

Anaforoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada Tip 2 DM'u olan postmenopozal Türk kadınlarında KMY ve osteoporoz sıklığı araştırılmış; mikroalbuminüri, HbA1c düzeyi, retinopati, nöropati, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalıkları ile osteoporoz ve osteopeni arasında korelasyon saptanmamıştır (20). Clausen P ve ark.'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada da insülin bağımlısı erkek diabet hastalarında osteopeni için bir erken belirteç olarak mikroalbuminüri ilişkisi araştırılmıştır (21). Çalışma sonucunda; mikroalbuminüri olan ve olmayan her iki grupta da KMY yönünden anlamlı fark bulunmazken, mikroalbuminüri düzeyi ile kan PTH düzeyinde artış arasında anlamlı olarak korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmalarda da görüldüğü üzere Tip 1 DM olgularında kısmen veya tamamen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttur. Ancak çalışma grubumuz olan Tip 2 DM olgularında bu ilişki saptanamadı.

Tip 1 ve tip 2 diabetiklerde yapılan bir çalışmada ise kemik kitlesinde azalmanın; kemik formasyonunda azalma ve kemik dokudaki mikroanjiyopati ile ilişkili olabileceğinin altı çizilmiştir⁽²²⁾. Tip 2 DM'lu hastalarda yapılan histopatolojik incelemede; osteoblast yüzeyi, kortikal kalınlık, osteoid kalınlığı, osteoid volümü ve kemik volümü diabetik hastalarda daha düşük bulunmuştur. Diabetik osteopeninin altında yatan mekanizmanın kantitatif osteoid azalması, osteoblastların azalması ve sonuç olarak da kemik döngüsünün azalması olabileceği sonucuna varılmıştır⁽²³⁾. DM'lu hastalarda kronik hiperglisemi ovaryal hasar meydana getirerek östradiol sentezini azaltır. Östrodiolun osteoblastlar üzerine direkt stimulan etkisi mevcuttur ve bu da osteoporozda katkıda bulunabilir⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, Tip 2 DM tanılı olgularda, mikroalbuminüri olan ve olmayan olarak oluşturduğumuz iki grupta, bakılan kan PTH düzeyi ve KMY değerleri açısından her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Diabet patogenezinin, özellikle Tip 1 ve Tip 2 DM'a yol açan farklı mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin de tek bir patogenetik olayın sonucu olmadığı, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin Tip 1 ve Tip 2 DM'da farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, çok sayıda faktörden etkilenen bir durum olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Zayour D, Daouk M, Medawar W, Salamoun M, El-Hajj Fuleihan G. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc* 2004;36(5):1297-301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.05.069> PMID:15251316
- Binici DN, Gunes N. Risk factors leading to reduced bone mineral density in hemodialysis patients with metabolic syndrome. *Ren Fail* 2010;32(4):469-74. <http://dx.doi.org/10.3109/08860221003675260> PMID:20446786
- Inaba M, Nagasue K, Okuno S, Ueda M, Kumeda Y, Imanishi Y, Shoji T, Ishimura E, Ohta T, Nakatani T, Kim M, Nishizawa Y. Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2002;39(6):1261-9. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.33400> PMID:12046040
- Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159(2):297-306.
- Takeshita N, Yoshino T, Mutoh S, Yamaguchi I. Possible involvement of vitamin D3-deficiency and relatively enhanced bone resorption in the development of bone loss in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 1994;55(4):291-9. PMID:8028447
- Dobnig H, Pisswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Sieberer C, Fahrleitner-Pammer A. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3355-63. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0460>
- Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1506-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1877-5> PMID:15824889
- Sahin G, Bagis S, Cimen OB. Lumbar and femoral bone mineral density in type 2 Turkish diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2001;44(4):1413.
- Saneshige S. Spinal bone mineral density in the female diabetic patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1992;29(11):864-873. PMID:1491483
- Weinstock RS, Goland RS, Shane E. Bone mineral density in women with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 1989;4(1):97-101. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650040114> PMID:2718784
- Kao CH, Tsou CT, Chen CC. Bone mineral density in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus by dual photon absorptiometry. *Nucl Med Commun* 1993;14(5):373-377. <http://dx.doi.org/10.1097/00006231-199305000-00005> PMID:8510877
- Buyschaert M, Cauwe F, Jamart J. Proximal femur density in type 1 and 2 diabetic patients. *Diabet Metab* 1992;18(1):32-37. PMID:1563534
- Maugeri D, Panebianco P, Destro G, Tropea S, Rizzo A, Carnazzo G, Di Stefano F, Catanzaro S, Campagna S, Motta M, Russo MS. Senile diabetes and bone mineral density. *Arch Gerontol Geriatr* 1995;20(3):241-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943\(94\)00619-1](http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943(94)00619-1)
- Kaji H, Hattori S, Sekita K, Sugimoto T, Chihara K. Factors affecting bone mineral density in hemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Endocr J* 2003;50(2):127-33. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.50.127> PMID:12803232
- Pal SK, Biswas S, Sinharay K. Rheumatological problems in diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2002;100(7):458-60. PMID:12674171
- Sieradzki J, Trznadel-Morawska I, Olszanecki P. Bone density in type 2 diabetes as related to obesity and adrenal function. *Pol Arch Med Wewn* 1998;100(2):125-132. PMID:10101927
- Smyth HA. Osteoarthritis, insulin and bone density. *J Rheumatol* 1987;14:913. PMID:3430520
- Altay ZE, Kuşkas S, Aydın M. Tip 2 diabetes mellituslu olgularda lokomotor sistem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Derg* 1997;3(3):209-212.
- Sosa M, Deminquez M, Navarro MC. Bone mineral metabolism is normal and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Complications* 1996;10(4):201-205. [http://dx.doi.org/10.1016/1056-8727\(95\)00062-3](http://dx.doi.org/10.1016/1056-8727(95)00062-3)
- Anaforoğlu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu, Ertorer ME. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *Apr J Diabetes Complications* 2009;23(1):12-7. Epub 2008 Apr 16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.06.004> PMID:18413190
- Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P, Rossing K, Parving HH, Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14(12):1038-43. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199712\)14:12<1038::AID-DIA509>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199712)14:12<1038::AID-DIA509>3.0.CO;2-1)
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):493-514. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-18605> PMID:1144279
- Leite Duarte ME, da Silva RD. Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin-dependent diabetes (DMNID). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996;51(1):7-11. PMID:8762647
- Luan X, Jin Z, Ouyang J. Changes in sexual hormones and bone metabolism disorder in postmenopausal NIDDM patients. *J Tangji Med Univ* 1996;16(4):217-219,233.