

Retinopati Gelişmeden Nefropati Gelişen Tip-2 Diabetes Mellituslu Olgu

A Type-2 Diabetes Mellitus Patient who Developed Nephropathy Without Retinopathy

Atila ALTUNTAŞ,^a
Oğuzhan AKSU,^b
İbrahim Metin ÇİRİŞ,^c
Mehmet Tuğrul SEZER^a

^aNefroloji BD,

^bEndokrinoloji ve

Metabolizma Hastalıkları BD,

^cTıbbi Patoloji AD,

Süleyman Demirel Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

Oğuzhan AKSU

Süleyman Demirel Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji ve

Metabolizma Hastalıkları BD, Isparta,

TÜRKİYE/TURKEY

droaksu@yahoo.com

ÖZET Altmış yaşında erkek hasta son bir yıldır olan yüzde, ayaklarda şişlik ve kilo artışı şikâyetleri ile başvurdu. Hasta, yaklaşık yedi yıldır diabetes mellitus, dört yıldır hipertansiyon ve iki yıldır hiperlipidemi tanıları ile izlenmektedir. Fizik muayenede kan basıncı 180/100 mmHg, yüzde ve pretibial bölgede bilateral ++ ödem mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde BUN: 81 mg/dL, kreatinin: 1,57 mg/dL, kreatinin klerensi 102 mL/dk ve 6 g/gün proteinüri saptandı. Göz dibi muayenesi üç kez yapıldı. Ancak hipertansif ve diyabetik retinopati bulgularına rastlanmadı. Nefrotik sendrom etiyojisi açısından renal biyopsi yapıldı; sonuç, diyabetik nefropati ile uyumlu olarak bildirildi. Olgu diyabetik retinopati gelişmeden ortaya çıkan atipik bir diyabetik nefropati olgusu olduğu için rapor edildi.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; diyabetik retinopati; nefrotik sendrom

ABSTRACT A 60 years old male patient presented and was admitted with complaints of weight gain and edema of the face and feet for the last year. He had the diagnosis of diabetes mellitus for seven years, hypertension for four years, and hyperlipidemia for 2 years. Physical examination revealed blood pressure of 180/100 mm/Hg, and bilateral ++ pretibial edema. Laboratory values revealed BUN: 81 mg/dL, creatinine: 1.57 mg/dL, creatinine clearance 102 mL/min and 6 g/day proteinuria. Fundoscopic examination was performed three times, which however showed no evidence of hypertensive and diabetic retinopathy. A renal biopsy was performed to find out the etiology of the nephrotic syndrome. Biopsy results were compatible with diabetic nephropathy. The case is remarkable for atypical development of nephropathy without the development of retinopathy.

Key Words: Diabetes mellitus; diabetic retinopathy; nephrotic syndrome

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2012;7(2):69-72

İlk kez 1936 yılında Kimmelsteil ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati, yaşam kalitesini bozan ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olan diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir.¹ Mikroalbuminüri Tip 1 diabetes mellitus (DM)'lu hastalarda çoğunlukla diyabet başlangıcından 5-10 yıl sonra başlamaktadır.²⁻⁴ Yapılan bir meta-analizde, mikroalbuminüri prevalansı 15 yıllık diyabette ortalama %28 olarak görülmüştür.⁵ Tip 2 DM'de ortaya çıkan nefropatinin doğal seyri daha az bilinmektedir. On yıl içinde Tip 2 DM'li hastaların %25'inde mikroalbuminüri ya da daha ileri düzeyde nefropati geliştiği gösterilmiştir.⁶ Diyabetik nefropati tanısı için sabah ilk idrara bakılmalıdır. Albumin atılımında günden güne farklılık olacağı için üç-altı ay içinde üç kez ölçüm yapılması ve bu ölçümlerin ikisinde mikroalbumin tespiti ile tanı konulması önerilmektedir.⁷ Mikro-

albuminüri için taramaya Tip 1 DM için tanıdan beş yıl sonra başlanması önerilirken, Tip 2 DM için tanı anında yapılması önerilmektedir.⁷ Diyabetik retinopati (DR), diyabetin sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından olup, görme kaybının önemli nedenlerinden biridir. Tip 1 DM'de tanıdan dört-yedi yıl sonra ortaya çıkmaya başlarken Tip 2 DM'de tanı sırasında mevcut olabilir.⁸ Tip 1 DM'de tanıdan beş yıl sonra DR görülme oranı %23, 10 yıl sonra %60, 20 yıl sonra ise %80'dir.⁹ Tip 2 DM'li hastalarda tanı anında %20 DR mevcuttur, 20 yıllık hastada ise bu oran %60'a çıkmaktadır.⁹

Nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar DM seyrinde sıklıkla birlikte görülmektedir. Ancak, sınırlı sayıdaki çalışmada bu birlikteliğin her zaman olamayabileceği de vurgulanmaktadır. Retinopati gelişmeden diyabetik nefropati ve nefrotik sendrom gelişmesi oldukça nadir görüldüğü için bu olguyu sunmayı uygun gördük.

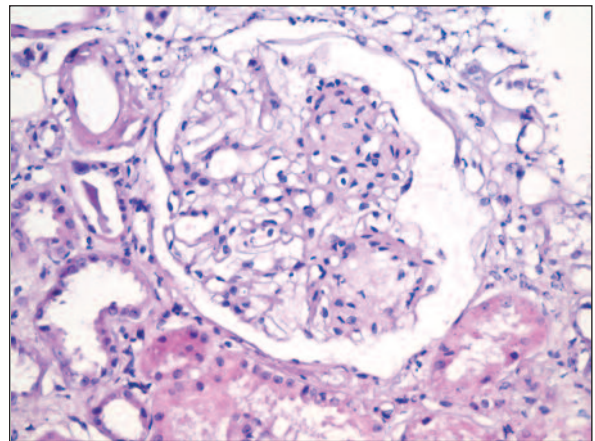
OLGU SUNUMU

Altmış yaşındaki erkek hasta yedi yıldır DM, dört yıldır hipertansiyon (HT) ve iki yıldır hiperlipidemi tanıları ile izlenmektedir. Hasta, tedavi olarak metformin 3x850 mg/gün, glimepid 4 mg/gün, sitagliptin 100 mg/gün, kandesartan 16 mg/gün, kalsitriol 0,25 mg/gün ve anti potasyum tedavi almakta idi. Son bir yıldır yüzde ve ayaklarda şişlik, kilosunda artış kaydedilen hasta, ayrıca son günlerde günlük işlerini yapmakta zorlanmaya başlamış. Nefroloji polikliniğine başvurusunda fizik muayenede, kan basıncı 160/100 mmHg olarak ölçüldü, yüzde ve pretibial bölgede bilateral ++ ödem mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde BUN: 81 mg/dL, kreatinin: 1,57 mg/dL, glukoz: 89 mg/dL, Na: 141 mmol/L, K: 5,5 mmol/L, total kolesterol: 159 mg/dL, trigliserid: 127 mg/dL, HDL kolesterol: 42 mg/dL, LDL kolesterol: 123 mg/dL, 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi 102 mL/dk ve 6 g/gün proteinüri saptandı. Renal ultrasonografi (USG)'de böbrek boyutları normal olup, her iki böbrek parankim kalınlığı azalmış olarak izlendi. Göz dibi muayenesi üç kez yapıldı, ancak hipertansif ve DR'ye ait gözde bir patolojiye rastlanmadı. Nefro-

tik sendrom etiyolojisi araştırılan hastada ilaç öyküsü detaylı bir şekilde sorgulandı, enfeksiyöz hastalıklar yönünden değerlendirildi, malignite taraması yapıldı (gastrointestinal sistem, akciğer, prostat), bağ dokusu hastalıkları ile ilgili tüm otoimmün tetkikler yapıldı, ancak hastada nefrotik sendromu açıklayacak herhangi bir bulgu saptanmadı. Bunun üzerine renal biyopsi yapılmasına karar verildi. Mikroskopik olarak 19 glomerül izlendi, üçü normaldi, yedi glomerül yaygın hiyalinizasyon göstermekte idi. Dört glomerülde erken dönem nodüler skleroz izlendi. İki glomerülde yaygın, diğerlerinde daha hafif düzeyde mezengial matriks artışı mevcuttu. Bazal membranlarda fokal kalınlaşma, afferent arteriyollerde yaygın hiyalin kalınlaşma ve tübüler alanda fokal atrofi izlendi (Resim 1). Kongo red boyası ile amiloid birikimi yoktu. İmmünofloresan incelemede fibrinojen pozitif, IgG negatif, IgM negatif, Ig A negatif, C1q negatif ve C3 negatif idi. Sonuç; diyabetik nefropati ile uyumlu olarak rapor edildi ve tedavisi düzenlendi, diyet ve hayat tarzı değişikliği açısından hasta eğitildi. Yaklaşık altı aylık süreçte izlemlerinde proteinürisi 1,5 g/gün seviyesine kadar geriledi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, retinopati gelişmeden nefropati gelişen Tip 2 DM'li bir olgu sunuldu. Diyabetik nefropati yıllar içinde gelişen, diyabetin mikrovasküler ve en ciddi komplikasyonlarından biri olup, son



RESİM 1: Hematoksilen eozin ile boyanan x400 büyütmede glomerülde iki adet nodüler skleroz gelişimi görülüyor.

dönem böbrek yetmezliğinin en sık görülen sebebidir.¹⁰ Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastaların %20-30'unda nefropati gelişir.⁷ Tip 2 DM'de hastaların bir kısmında mikrovasküler komplikasyonlar daha tanı anında gelişmiş olabilir ve mikroalbuminüri saptanabilir. Albuminüri, hipertansiyon ve glomerüler filtrasyonda azalma hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'de nefropatinin karakteristik özellikleridir.¹¹ Diyabetik nefropatinin en erken göstergelerinden biri mikroalbuminüridir ve tarama testi olarak idrarla albumin atılımına bakılmaktadır. Diyabetik nefropati gelişiminde hiperglisemi, hipertansiyon, diyabet süresi, diyabetin başladığı yaş, alınan protein miktarı, hiperkolesterolemi, sigara ve genetik faktörler önemlidir.¹⁰ Yapılmış birçok çalışma, sıkı glisemik kontrolün böbrek fonksiyonları üzerine olan olumlu etkisini göstermiştir.^{12,13} Tip 2 DM'li hastalarda HbA1c'de %1'lik azalmanın mikroanjyopatik komplikasyonlarda %37 azalma sağladığı görülmüştür.¹⁴ Bu olguda ilk planda diyabetik nefropati düşünmedik çünkü, HbA1c düzeyleri izlemlerde 6,5-7,5 civarında seyretmişti. Kan şekeri düzenli olmasına rağmen olgumuzun kan basıncı 150/100 mmHg seviyelerinde seyretmiştir. Hipertansif diyabetli hastalarda normotansiflere göre mikroalbuminüri prevalansı daha fazladır (%14'e karşılık %24).¹⁵

Diyabetik retinopati prekapiller arteriyoller, kapiller ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Tip 1 DM'li hastalarda diyabetik nefropati sıklıkla retinopati, nöropati gibi diğer mikrovasküler hastalıklarla birlikte görülmektedir.^{16,17} Retinopati ve nefropati arasındaki bu ilişki Tip 2 DM'li hastalarda Tip 1 DM'li hastalara göre daha zayıftır. Otuz beş hasta dâhil edilerek yapılan bir çalışmada, 27 hastaya biyopsi yapılarak diyabetik nefropati tanısı konulmuş ve bu hastaların sadece 15'inde retinopati saptanmıştır.¹⁸ Retinopati ile birlikte görülen nefropati büyük olasılıkla diyabetik nefropatiye, retinopati olmaksızın gelişen nefropatiler ise büyük olasılıkla non diyabetik nefropatiye bağlı

olarak görülmektedir.¹⁹ Başka bir çalışmada, Tip 2 DM'li hastalarda retinopati olmaksızın görülen diyabetik nefropatilerin %30 oranında non diyabetik renal nedenlere bağlı olarak geliştiği vurgulanmaktadır.²⁰ Ayrıca hastanın ilaç öyküsü, klinik ve laboratuvar olarak maligniteyi düşündürecek bir bulgusu, enfeksiyöz ve bağ dokusu hastalıkları (otimmünite) mevcut ise diyabetik hastalarda diyabet dışı nefropati nedenlerinin araştırılması gerekmektedir. Biz de olgumuzda bu olasılığı düşünerek non diyabetik nefropati nedenlerini dışlamak için gerekli ileri tetkikleri yaptık ve nefropati nedenini açıklayacak herhangi bir patolojik bulguya rastlamadık. Schwarts ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 36 Tip 2 DM'li hasta alınmış ve renal biyopsi yapılmış, biyopsi sonucunda diyabete özgü Kimmels-tiel-Wilson nodülü saptanan hastalarda retinopatinin, retinopati görülmeyen hastalarda ise çoğunlukla mezengial sklerozis görüldüğü vurgulanmıştır.²¹ Bizim olgumuzun patolojisinde ise çoğunlukla sklerozis görülmekte idi. Yapılan bazı çalışmalarda, renin anjiyotensin aldosteron sistemi blokajının retinopatiye nefropatiye göre daha belirgin bir şekilde yavaşlattığı ve bunun nedeninin vasküler endotelial büyüme faktörü inhibisyonuna bağlı olabileceği vurgulanmaktadır.^{22,23} Olgumuzun ile kandesartan kullanıyor olması retinopati gelişimi ve progresyonunu yavaşlatmış olabilir. K/DOQI kılavuzu retinopati ve mikroalbuminürinin birlikte görüldüğü hastalarda kronik böbrek hastalığının nedeninin çoğunlukla diyabete bağlı olduğunu, aksi halde retinopati yoksa diğer kronik böbrek hastalığı nedenlerinin araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.²⁴

Sonuç olarak; diabetes mellitus ve nefrotik sendrom birlikteliğinde retinopati eşlik etmiyorsa, nefrotik sendromun diğer etiyolojik nedenleri yanında diyabetik nefropatinin de olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu durum ise ancak biyopsi ile ayırt edilebileceğinden bu tip hastalarda kontrendikasyon yoksa renal biyopsi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346 (8982):1080-4.
2. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328(7448):1105.
3. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(6):930-7.
4. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics. Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabetes Care* 1992;15(4):495-501.
5. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225-32.
7. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S79-83.
8. Klein R, Klein BE. Diabetic eye disease. *Lancet* 1997;350(9072):197-204.
9. Aiello L, Aiello LM, Cavallerano JD. Loss vision. In: Lebovitz H, eds. Treatment of conditions associated with diabetes mellitus. 4th ed. İstanbul: Sigma; 2004. p.347-65.
10. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1471-83.
11. Jermendy G, Ruggenenti P. Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(2):100-10.
12. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287(19):2563-9.
13. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290 (16):2159-67.
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
15. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11(3): 309-17.
16. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39(9):1116-24.
17. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6616):156-60.
18. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jørgensen F, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41(4):758-62.
19. Huang F, Yang Q, Chen L, Tang S, Liu W, Yu X. Renal pathological change in patients with type 2 diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin Nephrol* 2007;67(5):293-7.
20. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289(24):3273-7.
21. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battle D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(10):2547-52.
22. Klein R, Myers CE, Klein BE, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, et al. Relationship of blood pressure to retinal vessel diameter in type 1 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2010;128 (2):198-205.
23. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51.
24. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.