

# TİP İKİ DİYABETES MELİTUSLU HASTALARDA İDRAR ÇİNKO DÜZEYİNİN MİKROALBUMİNÜRİYLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN ZINCURIA AND MICROALBUMINURIA in TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Didem DERELİ  
Harun YENİCE  
Kamil GÜRİSOY  
Ebru YÜKSEL ÖZBAL  
Ziya GÜNAL

## SUMMARY

**AIM:** In this study, the relationship of zincuria and microalbuminuria in diabetes mellitus was investigated.

**MATERIAL and METHOD:** Three groups were made for this study: forty non insulin dependent diabetic patients (NIDDM) who had microalbuminuria (1<sup>st</sup> Group), forty type II diabetic patients (NIDDM) who had no microalbuminuria (2<sup>nd</sup> Group), and forty healthy volunteers as control group (3<sup>rd</sup> Group) .We did not detect any differences in duration of diabetes mellitus between Group 1 and Group 2. Twenty-four hour urine samples of all cases were collected and urinary zinc concentrations were measured.

**RESULTS:** In microalbuminuric patients zincuria was higher than the normoalbuminuric patients. The zincuria in normoalbuminuric patients was higher than the control group. Also there was a positive correlation between microalbuminuria and zincuria.

**CONCLUSION:** Diabetes mellitus is associated with highly significant increase in urinary zinc excretion, even in the early stages of the disease and there is also a positive correlation between the concentrations of urinary albumin and zinc.

(Key Words: Lipid peroxidation, Trace elements.)

3. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.Z Günal Kli.Şefi, Uz.Dr.K Gürsoy Kli.Şef Yard., Uz.Dr. H Yenice, Dr.D Dereli)  
Çocuk Kliniği (Dr.E Özbal)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Tepecik-İZMİR

Yazışma :Dr. D DERELİ

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada, diyabetik nefropatinin erken bulgusu olan mikroalbuminüriyle idrar çinko atılımının ilişkisi araştırıldı.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Bu amaçla üç grup oluşturuldu: Mikroalbuminürisi olan Tip II diyabetli 40 olgu (1. Grup), mikroalbuminürisi olmayan Tip II diyabetli 40 olgu (2. Grup) ve herhangi bir hastalığı saptanmayan 40 sağlıklı kontrol olgusu (3. Grup). Grup 1 ve 2 arasında diyabet süresi açısından anlamlı bir fark yoktu (Grup 1: 7,15 + 1,49 ; grup 2 : 7,57 + 1,41 ; p>0,05). Tüm olguların 24 saatlik idrarlarıyla çinko düzeyleri ölçüldü ve grupların idrar çinko düzeyleri karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Sonuçta mikroalbuminürik hastalarda, normoalbuminüriklere kıyasla; normoalbuminüriklere de kontrollere oranla belirgin derecede yüksek çinko atılımı saptandı. İdrar çinko atılımı ile albuminüri miktarı arasında olumlu ilişki saptandı. İdrar çinko atılımı ile albuminüri miktarı arasında olumlu ilişki saptandı.

**SONUÇ:** Diyabetin erken evreleriyle, hatta mikroalbuminüri döneminde de önce, çinko atılımında artış olduğu sonucuna varıldı.

(Anahtar Sözcükler: Lipid peroksidasyonu, Treys elementler.)

Çinko antioksidan etkili bir eser elementtir. Diyabetin mikroanjyopatik komplikasyonlarında artmış yağ peroksidasyonun rolü büyüktür(1). İdrar çinko atılımındaki artışı, tübüler hücre hasarında etkisi büyük olan yağ proksidasyonun azaltılmasına yönelik bir koruyucu mekanizma olabilir(2). Ya da yapısında %2 oranında çinko bulunduran, ve kadmiyumlu bileşiklerin detoksifiye edilmesinden sorumlu bir protein olan metalotioneinin atılımındaki artış sonucu da ortaya çıkabilir(3). Diyabetik nefropatinin erken bulgusu idrarla 24 saatte 20 ile 200 mg arasında albumin atılımı şeklindedir. Bu çalışma Tip II diyabetes mellitusta idrar çinko atılımı ile diyabetik nefropatinin erken bulgusu olan mikroalbuminüri arasındaki bağlantı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mart 1998 ile Ekim 1998 tarihleri arasında İzmir SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye kliniğinde yapılmıştır. İncelemeye alınan, yaşları 40-50 arasındaki 286 Tip II diyabetes mellitus'lu olgudan şu koşullara uygun 80'i seçilmiştir:

1. Hastaların diyabet süreleri 5 ile 10 yıl arasında (ortalama 7,4 yıl) değişmekteydi.

2. Hastalar, antihipertansif tedavi almıyorlardı. Olguların, sabah 10 dakikalık is-

tirahati takiben, oturur pozisyonda, sağ koldan, aynı tansiyon aleti ile 3 ayrı gün yapılan tansiyon ölçümlerinin ortalaması alındı. Bu ortalamanın 140/90 mm Hg'ı aşığı hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3. Olguların hemogloblin Alc (HbAlc) düzeyi Hitachi 911 otoanalizatöründe, Boehringer Mannheim HbAlc kiti kullanılarak ölçüldü. Kanında HbAlc değeri %8'den fazla olan olgular, çalışmadan çıkarıldı.

4. Hastaların çalışılan rutin biyokimya, tam kan ve idrar tetkiklerinde böbrek hastalığını düşündürecek bir yoktu. Tüm hastaların idrar incelemesinde protein bulunamadı. Mikroalbuminüri saptanan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu mutlaka elimine edildi.

5. Hastalarda mikroalbuminüri bakışı için 3 kez 20'şer gün ara ile Boehringer Mannheim firmasının Micral-test II stripleri ile sabah idrarında inceleme yapıldı. Üç kez olumlu sonuç alınanlar mikroalbuminürik, üç kez olumsuz sonuç alınanlar normoalbuminürik kabul edildi. Bir veya iki olumlu değeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra tüm hastaların ve kontrol grubunun 24 saatlik idrarı radioimmunasey yöntemiyle (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden) incelendi. Böylece 20 ile 200 mg/gün arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak kesinleştirildi.

Kontrol grubu olarak yaş ve cins uyumlu 40 sağlıklı şahıs alındı. Kontrol grubundaki ailelerinde diyabet ve hipertansiyon bulunmamasına dikkat edildi. Kontrol grubundaki her olguya oral glukoz tolerans testi yapıldı. Dünya sağlık örgütü (WHO) kriterlerine göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm kontrol grubunun tansiyon arteriyel ve EGK'leri normaldi.

Tüm olguların 24 saatlik idrarlarında çinko ölçümleri Perkin-Elmer 3030 atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazı kullanılarak yapıldı.

Bütün değerler ortalama + standart hata olarak verildi. İstatistiksel analizler (t-test ; pearson korelasyon katsayısı) bilgisayarda SPSS6.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı

## SONUÇ ve BULGULAR

Gruplarla ilgili karakteristik özellikler Tablo I'de görülmektedir. Olguların yaşları karşılaştırıldığında her üç grup arasında, anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Diyabet süreleri açısından da Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**TABLO 1:**

Parametreler	Grup I	Grup II	Grup III	Sonuçlar
Yaş (Yıl)	44.3±2.5	44.3±2.7	44.8±2.9	I-II $p>0.05$ I-III $p>0.05$ II-III $p>0.05$
Diyabet Süresi (Yıl)	7.1±1.4	7.5±1.4		I-II $p>0.05$
Ortalama				
Albuminüri (mg/G)	119.9±28	13.3±3.6	12.7±3.4	I-III $p<0.001$ I-III $p<0.001$ II-III $p>0.05$
İdrar Çinko Düzeyi	0.70±0.02	0.64±0.2	0.37±0.	I-II $p<0.0001$ I-III $p<0.001$ II-III $p<0.001$

Tablo I'de görüldüğü gibi, mikroalbuminürik hastaların çinko düzeyleri, normoalbuminürik gruptan ve kontrol gru-

bundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (I-II:  $p<0,001$ ; I-III :  $p<0,001$ ) Normoalbuminürik diyabetik hastalarında da kontrol grubuna göre anlamlı bir idrarla aşırı çinko atılımı vardır (II-III:  $p<0,001$ ). Mikroalbuminürik hastalarda albuminüri düzeyi ile çinkoüri arasında korelasyon analizi yapıldığında iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ( $r= 0,69$  ;  $p<0,001$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, diyabetik hastalarda, idrar ile çinko atılımının arttığı gösterilmiştir. Diyabetik nefropati geliştiğinde ise atılım daha da artmaktadır. İdrar albumin miktarı ile çinko atılımı arasında doğrusal bir orantı saptanmıştır.

Çinko, vücutta pek çok enzimin yapısında bulunan bir eser elementtir. Günlük ortalama gereksinim yetişkinlerde, 15-20 mg/gün'dür. Deniz ürünleri, kırmızı et ve baklagiller ile alınan çinkonun emilimi ince barsakta gerçekleşir. Diyetle fazla miktarda posa, kalsiyum veya fosfor varlığı emilimi azaltırken, aminoasitler ve peptitler emilimi artırır. Atılımının çoğu pankreas salgıları ile barsağa olur. Vücuttaki toplam miktarın yaklaşık %99'u hücre içinde bulunur. Plazma düzeyi 100 umol/dl'dür. Serumda çinko, %75 oranında özellikle albumin olmak üzere proteinlere bağlı olarak bulunur. Serum çinko düzeyindeki değişikliklere, renal enterit gibi emilimi bozan durumlar yada nefrotik sendrom, penisilamin kullanımı gibi idrar ile atılımının arttığı durumlarda karşılaşırlar. Bunların dışında akut miyokard enfarktüsü, orak hücreli anemi, hepatit veya diyetle ağır hastalıkların seyri sırasında çinko dağılımına bağlı plazma düzeyi değişiklikleri görülebilir. Vücutta dağılımdan, ACTH, kortisol ve pek çok sitokin sorumlu tutulmaktadır(4).

Çinko eksikliğinde ilk etkilenen dokular, hızlı hücre döngüsü olan deri, gastrointestinal mukoza, kıkırdak ve testislerdir. Deride, özellikle travmaya maruz kalan bölgelerde, hiperkeratoz ve alopesi görülür. T hücreleri fonksiyonları bozulur. Özellikle pa-

razitozlara yatkınlık artmıştır(5).

Çinko, karbonik anhidraz ve anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi pek çok enzimin yapısında bulunur. Vücudun antioksidan savunma mekanizmalarında görev alan önemli bir elementtir. Eksikliğinde yağ peroksidasyonunda önemli artışlar olduğu bildirilmektedir(6-9).

Çinko, insülin hormonunun salınım ve aktivitesinde de önemli görevler üstlenir. Deney hayvanlarında ve insanlarda yapılan çalışmalarda çinko metabolizmasındaki değişikliklerin bozulmuş insülin salınımı, insülin direnci ve glukoza dayanıksızlık ile ilişkisi bildirilmiştir.(10-12).

Diyabetes mellitusta kan çinko düzeyinde eksilme olduğu bildirilmiştir(7). Bunun nedeninin idrar çinko atılımındaki artış olduğu düşünülmektedir. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır. Brun ve arkadaşları(13), Tip I diyabetes mellituslu hastalarında çinko atılımı ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Mikroalbuminüri hastalarda normoalbuminüri ile oranla çinko atılımının arttığını saptamışlardır. Ancak, idrar çinko miktarı ile albuminüri arasında herhangi bir ilişki belirtmemişlerdir. Vural ve ark.(14), hastalarında yaptıkları çalışmalarda mikroal-

buminüri ile idrar çinko atılımı arasında zayıf bir ilişki saptamışlardır. Ayrıca çalışmalarında, normoalbuminürik olan diyabetik hastalarda idrar çinko atılımında artış saptamışlar bunu da yapısında çinko bulunduran, albuminden daha küçük moleküler ağırlığa sahip metalotiyoneinin atılımındaki artışa bağlamışlardır.

Çinko düzeyinin azalması, diyabetik komplikasyonların ilerlemesine neden olmaktadır. Özellikle diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarında, yağ peroksidasyonundaki artışın rolü bilinmektedir(15-17). Ayrıca insülin etki ve salınımındaki bozukluklar nedeni ile de metabolik kontrol zorlaşmaktadır(10).

Sonuç olarak, diyabetik hastalarda idrarla çinko kaybının arttığı açıkça görülmektedir. Kaybın uzun süre devam etmesi, bu hastalarda çinko eksikliğine neden olur. Çinko eksikliği ise diyabetik komplikasyonların erken ortaya çıkmasına veya hızlanmasına neden olmaktadır. Diyabetik hastalarda, erken dönemde çinko verilmesi ile bu komplikasyonların önüne geçilebilir. Nitekim Wright ve ark.(18) çalışmalarında, iki hastaya uyguladıkları intravenöz çinko ve selenyum tedavisi ile diyabetik retinopatiye bağlı gelişen görme bozukluğunun gerilediğini göstermişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Nishigaki H, Hagihara M, Tsunekawa H, et al. Lipid peroxyde levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1981 ; 25 : 373-8.
2. Melichar B, Malir F, Tichy M. Urinary zinc excretion in patients with different disorders: The acute phase response in the acute phase response in the kidney. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove (Suppl.)* 1993 ; 36(4-5) : 325-35.
3. Cousins RJ. Absorbtion, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothioneinand ceruloplasmn. *Physiological Reviews* 1985 ; 65 : 238-46.
4. Rosenberg HI, Falchuk HK. Nutrition: Disturbances in trace element metabolism In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*; McGraw-Hill 1994 ; 481-2.
5. Türe R. Çinko metabolizması. *Temel Biyokimya'da*. ed: Onat T, İzmir Saray Medikal Yayıncılık 1997 ; 2 : 823-4.
6. Kostner GM, Karadi I : Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988 ; 31 : 717-22.
7. Kınlaw WB. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1983 ; 75 : 273-7.
8. Atamer Y, Mete N, Koçyiğit Y, et al Lipid Peroxidation, lipoprotein and trace element alterations in type II diabetics. *Diabetes* 1997 ; 2(4) : 77-81.
9. Faure P, Corticelli P, Richard MJ, et al. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketatic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem* 1993 ; 39 : 789-93.
10. Faure P, Roussel A, Coudray C, et al. Zinc and insulin sensitivity. *Biol Trace Ele Res.* 1992 ; 32 : 305-10.
11. Park HY, Grandlean CJ, Hart MH, et al. Effect of pure zinc deficiency on glucose tolerance and insulin and glucagon levels. *Am J Physiol* 1986 ; 254 : 237-8.
12. Begin-Hick N, Dalpe-Scott M, Rowe J. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes* 1985 ; 34 : 179-84
13. Brun JF, Fons C, Fussellier M, Bardet L, et al. Urinary zinc and its relationship with microalbuminuria in type I diabetich. *Biol Trace Ele Res* 1992 ; 32 : 317-23.
14. Vural H, Yılmaz N, Koçyiğit A, ve ark. Tip II Diabetes Mellitusta idrar çinko ve mikroalbumn düzeyleri arasındaki ilişki. *Türk Diabet Yıllığı 1997-1998* ; 13 : 67-71.
15. Walter RM, Urio-Hare JY, Olin KL- Oster MH-et al. Cooper, zinc, manganese and magnesium satus and complications in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991 ; 14 : 1050-6.
16. Pidduck GH, Wrawn PJJ, Price Evans DA. Plasma zinc and copper in diabetes mellitus. *Diabetes* 1970 ; 19 : 234-9.
17. Mete N, Demirel N, Tarakçıoğlu M, E, va. Serum zinc and copper levels in patients with IDDM: Relationship with serum proteins. *Ege Tıp Bülteni* 1992 ; 31 :155-7.
18. Wright G, Ogle D, Haare L Improvement of vision with intravenous zinc and selenium therapy: two cases. *J Nutr Med* 1991 ; 11 : 443-6.