

616.15
0 529
1998

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AMBULATUAR KAN BASINCI TAKİBİNİN
DİYABETİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARININ
BELİRLENMESİNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. OĞUZHAN DEYNELİ

Marmara Üniversitesi
Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı



T04566

İSTANBUL --- MART 1998

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	1-2
GİRİŞ VE AMAÇ	3-4
GENEL BİLGİLER	4 -26
MATERYAL VE METOD	27-30
SONUÇLAR	31-46
TARTIŞMA	47-51
SUMMARY	52-53
REFERANSLAR	54-63



ÖZET

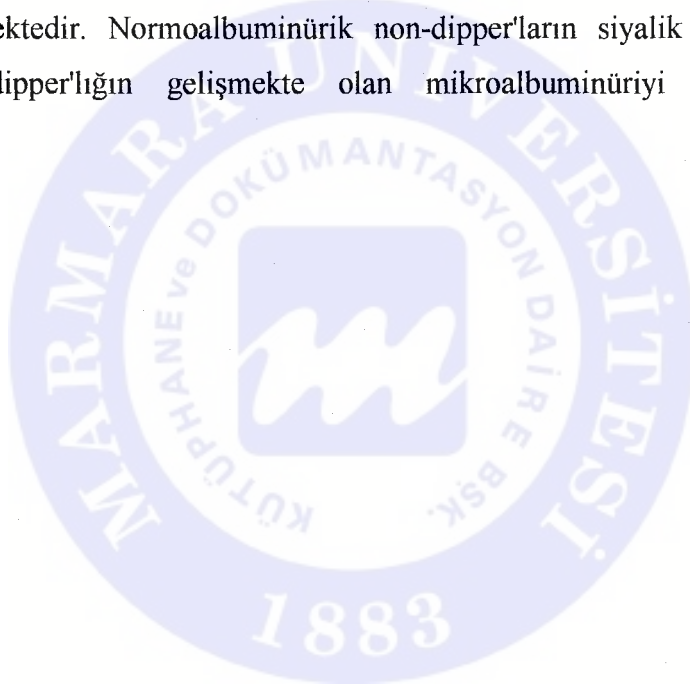
Diyabetik nefropatinin klinikteki en erken belirtisi mikroalbuminüridir ve tip II diyabetiklerde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile de ilişkilidir. Serum siyalik asit seviyesi yüksekliği de, diyabetiklerde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili ve tip I diyabetiklerde mikroalbuminüri gelişiminden üç yıl önce yükselmeye başlayan erken bir nefropati göstergesidir. Bu çalışmada, tip II diyabetik hastalarda, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri ile tespit edilen kan basıncı diüurnal varyasyonu ile, mikroalbuminüri, retinopati, diyabetik otonomik nöropati ve serum siyalik asit seviyesi ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kontrol gurubunda 13 kişi, normoalbuminürik gurupta 31 kişi, mikroalbuminürik gurupta 20 kişi olmak üzere üç guruptan oluşmuştur. Hastaların 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri, otonomik nöropati testleri (Solunum ile kalp hızı varyasyonu, Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı), fundoskopi ile retinopati değerlendirmeleri yapıldı; HbA1C , lipid profili, kreatinin, siyalik asit düzeyleri için kanları, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klerens için idrarları alınarak çalışıldı.

Guruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, retinopati sıklığı, lipid profilleri, kreatinin klerensleri açısından farklılık yoktu. Mikroalbuminürik gurupta otonomik nöropati prevalansı (%55), anlamlı olarak kontrol gurubundan fazla bulundu ($p<0.004$). Serum siyalik asit seviyesi mikroalbuminürik gurupta(63.8 ± 7.01) normoalbuminürik guruptan (53.76 ± 6.04)($p<0.001$) ve kontrol gurubundan(51.28 ± 6.39) yüksek bulundu. Gurupların gündüz kan basıncı ve kalp hızı ortalamalarının karşılaştırılmasında, gece kan basıncı ve kalp hızı ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmasa da, gündüzden geceye sistolik, diyastolik, MAP'daki düşme miktarlarına göre karşılaştırıldığında, kontrol gurubunda ve normoalbuminürik gurupta kan basıncındaki düşme, mikroalbuminürik guruptaki kan basıncı düşmesinden anlamlı olarak fazla bulundu. Diyastolik kan basıncı ortalamalarında, kontrol gurubu ile normoalbuminürik gurup ve normoalbuminürik gurup ile mikroalbuminürik gurup arasında gündüzden geceye anlamlı bir düşme farkı tespit edilememiştir. Gündüzden geceye kalp hızında azalmada guruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Non-dipper olma (Gündüzden geceye ortalama kan basıncında %10 dan az düşme olması) prevalansı mikroalbuminürik gurupta (%72)($p<0.001$) ve normoalbuminürik gurupta (%48)($p<0.04$) kontrol gurubundan(%15) anlamlı olarak fazla idi.

Non-dipper gurubun serum siyalik asit seviyesi (61.35 ± 7.4) dipper guruptan (52.71 ± 5.6)($p<0.0009$) ve kontrol gurubundan(51.28 ± 6.3)($p<0.003$) yüksekti. Normoalbuminürik gurupta da non-dipper'ların siyalik asit seviyesi dipper'lardan fazla idi. Otonomik nöropati non-dipper gurupta (%44.5), dipper (%10) ve kontrol gurubundan(%0) anlamlı olarak fazla idi($p<0.02$). Diyabetik gurupta HbA1C ortalamaları ile mikroalbuminüri arasında, serum siyalik asit seviyesi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı pozitif korelasyon, gündüzden geceye sistolik, diyastolik, MAP, ortalama kan basıncı düşme miktarları ile siyalik asit seviyesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Bütün bu bulgular 24 saatlik ambulatar kan basıncı ölümünde gündüzden geceye kan basıncı düşmesinin olmaması ile (Non-dipper'lık) mikrovasküler komplikasyonların ilişkili olduğunu göstermektedir. Normoalbuminürik non-dipper'ların siyalik asit seviyesinin artmış olması da non-dipper'lığın gelişmekte olan mikroalbuminüriyi gösterdiği düşüncesini desteklemektedir.



** Bu alışma "Eczacıbaşı Bilimsel Araştırma ve dl Fonu" tarafından desteklenmiştir.

Giriş ve Amaç:

Diabetes mellitus, toplumun yaklaşık olarak %6'sını etkiler. Akut ve kronik komplikasyonları ile önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir(1-5). Diyabetin kronik komplikasyonları arasında mikrovasküler komplikasyonlar (Nefropati, retinopati, nöropati) önemli bir paya sahiptir (6). Mikrovasküler komplikasyonların gelişimleri diyabet süresi ve kan şekeri kontrolü ile yakından ilişkilidir (7-9). Tip I diyabetik hastalarda %30-50 oranında(10-12), tip II diyabetik hastalarda %25 oranında diyabet seyri sırasında nefropati gelişebilmektedir(11-26). Diyabetik nefropatinin önlenabilir veya erken dönemde geri döndürülebilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(6, 11, 28, 29). Diyabetik nefropatinin klinikteki en erken belirtisi mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri gelişimi ve progresyonu iyi metabolik kontrol, etkin hipertansiyon kontrolü, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE inhibitörleri) kullanımı ve diyetteki protein alımının azaltılması ile mümkündür (7- 9,11-13, 27, 30-33). ACE inhibitörlerinin diyabetik nefropati üzerindeki olumlu etkisi, antihipertansif etkilerinden bağımsızdır (27, 30-38). Ayrıca, mikroalbuminüri olan hipertansif veya diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler olmayanlara göre belirgin olarak artmıştır(14). Bu bulgular, mikroalbuminüri tayininin diyabetik hastalarda prognoz ile ilgili önemli bilgiler verdiğini göstermektedir.

Günümüzde diyabetik nefropatiyi mikroalbuminürik dönemden önce tespit etmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Yokohama ve arkadaşları serum sialik asit seviyesinin tip I diyabetik hastalarda, mikroalbuminüri başlangıcından üç yıl önce yükseldiğini göstermişler ve diyabetik nefropatinin ilerleyen dönemlerinde mikroalbuminüri ile serum sialik asit seviyesinin ilişkili olduğunu bulmuşlardır(39). Serum sialik asit seviyesi ile, mikroalbuminüri ve aşikar proteinüri arasındaki benzer ilişki tip II diyabetik hastalarda da gösterilmiştir (40). Bütün bu çalışmalar, serum sialik asit seviyesinin diyabetik nefropatinin erken göstergelerinden biri olabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda klinik kullanıma yaygın olarak giren, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu hem hipertansifler için, hem de diyabetik hastalar için oldukça faydalı bilgiler vermektedir. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, kan basıncının diüurnal değişimi ile ilgili,

24 saat boyunca kan basıncı seyri ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunun şu indikasyonlar için yapılması önerilmektedir: Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesinde; antihipertansif tedaviye direnç varsa tedavinin düzenlenmesinde; antihipertansif tedavi ile hipotansif semptomlar tarif ediliyorsa, episodik hipertansiyonda; otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinde (41).

Birçok sağlıklı kişide yapılan ölçümlerde, uykuda kan basıncı gündüze göre %10-20 civarında azalmaktadır. Bu kan basıncının diüurnal varyasyonudur(41). Bireylerin kan basıncının gündüze göre uykuda düşmesi "**Dipper**"lık olarak, düşmenin olmaması da "**Non-Dipper**"lık olarak değerlendirilir(42). Diyabetik olmayan hipertansif bireylerde, gece kan basıncında beklenen düşmenin olmaması (Non-dipper'lık), sol ventrikül hipertrofisi(42, 43), artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ve retinopati ile ilişkili bulunmuştur(42, 44). Diyabetiklerde de otonomik nöropatisi (45), nefropatisi olan(46) hastalarda kan basıncı diüurnal değişimi bozulmuştur. Bu bulgular, diyabetik hastalarda ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunun mikrovasküler komplikasyonların belirlenmesinde, bunun yanısıra nefropati seyrinin yavaşlatılması için gerekli etkin kan basıncı kontrolünü sağlamada yardımcı bir metod olarak kullanılabileceğini göstermektedir(47).

Bu çalışmada, tip II diyabetik hastalarda, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile tespit edilen kan basıncı diüurnal varyasyonu ile, mikroalbuminüri, retinopati, diyabetik otonomik nöropati, erken bir mikrovasküler hasar göstergesi olan serum sialik asit seviyesi ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler:

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, endojen insülin sekresyonunun azalması veya hiç olmaması, ya da insülinin periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis

ile seyreden bir sendromdur. Diabetes mellitus akut metabolik komplikasyonların yanı sıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ve nöropatik bozukluklara yol açan (3, 6), morbidite ve erken mortalite riski yüksek, toplumda sık görülen bir hastalıktır (1, 2). Diabetes mellitus'un toplumdaki prevalansı ülkeden ülkeye, hatta bölgeden bölgeye değişmektedir. Teşhis kriteri olarak 75 gr glukoz ikinci saat kan şekeri cevabını alan tarama çalışmalarına göre diabetes mellitusun dünyada ortalama prevalansı % 6.6 civarında, bozulmuş glukoz toleransının prevalansı ise % 11.2 civarındadır (3). Ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki erişkin popülasyonda diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansını belirlemek üzere planlanan "Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)" in erken sonuçlarına göre diyabet prevalansı % 6.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı da % 6 olarak bulunmuştur. (4) . Bütün bu veriler diyabetin tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir.

Bu kadar önemli bir sağlık problemi olan diyabet uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları ile morbidite ve mortalite nedenidir (5). Vasküler bozukluklar diyabetin en önemli komplikasyonlarıdır. Vasküler bozukluklar, **mikrovasküler** (retinopati, nefropati, nöropati) ve **makrovasküler** (koroner, periferik damar ve serebrovasküler damar hasarları) hastalıklar olarak sınıflandırılabilir(6). İnsüline bağımlı diyabetiklerde mikrovasküler komplikasyonların, kan şekeri kontrolü ile, dolayısıyla HbA1C seyri ile ilişkili olduğu kesin olarak bilinmektedir (7). Tip II diabetes mellitus için de durumun böyle olduğu düşünülmele birlikte UKPDS çalışması sonuçları beklenmektedir. Son zamanlarda yapılan kontrollü klinik çalışmalar tip II diabetes mellitusta da mikrovasküler komplikasyonların hiperglisemi nedeniyle oluştuğunu desteklemektedir(8,9). Japonya'da 110 tip II diyabetik hastada gerçekleştirilen altı yıllık prospektif çalışma, etkin kan şekeri kontrolünün mikrovasküler komplikasyonların gelişimini azalttığını göstermiştir(9).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, hem insüline bağımlı diyabette (IDDM, Tip I), hem de insüline bağımlı olmayan diyabette (NIDDM, Tip II) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. IDDM'li hastalarda %30-50 oranında nefropati geliştiği bilinmektedir (10,11). Diyabetik nefropatinin yıllık insidansı diyabet tanısını izleyen ilk beş yıldan sonra belirgin olarak artmaya

başlar, 15-20 yıllık diyabet süresi sonunda yıllık %3 oranıyla tepe noktaya ulaşır ve sonrasında da azalmaya başlar, 40 yıllık diyabet süresi sonunda da yıllık %1 oranına iner(12). Diyabetik nefropati prevalansı da diyabet süresi ile orantılı artış göstererek, 20-25 yıl sonunda %21 oranıyla tepe noktasına ulaşır, daha sonra prevalans düşer ve 40 yıl ve daha fazla hastalık süresi olan insüline bağımlı diyabetiklerde %10 oranında nefropati görülür(12). Bu verilerden anlaşılacağı gibi diyabetik nefropati riski, diyabet süresi ile orantılı artış göstermektedir. Ancak 25 yıllık diyabet süresi sonunda diyabetik nefropati riskinin belirgin olarak azalması, tüm hastalarda nefropati gelişmediğinin, sadece nefropati gelişimine duyarlı olan hasta grubunun risk altında olduğunun göstergesidir.

Diyabetik nefropati sürecinde kalıcı proteinüri, son dönem böbrek yetmezliğine gidişin önemli bir göstergesidir. Kalıcı proteinürisi olan IDDM'li hastaların %25 'inde 6 yıl, %75 'inde 15 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir(11). Mikroalbuminüriden, kalıcı aşikar nefropati evresine geçiş seyri sırasında hipertansiyon da gelişir(27). Proteinüri, erken mortalite riskinde de artışın göstergesidir. Kalıcı proteinürisi olan hastalarda beklenen yaşam süresi 7-10 yıldır(10,11). Diyabet tanısını takiben 40 yıl sonunda, proteinürik hastaların sadece %10'u hayatta kalırken, bu oran proteinürisi olmayan IDDM'li hastalar için %70 civarındadır (10).

Önemli sayıda NIDDM'li hastada, teşhisten kısa bir süre sonra mikroalbuminüri ve klinik albuminüri bulunabilir (11,13,14). Bu durum diyabet teşhisinden önce de, uzun yıllardır hastanın hiperglisemik olmasına bağlı olabilir(15). NIDDM'li hastalarda proteinüri prevalansı diyabet süresi ile birlikte artış göstermekte, 5 yılın altında tanı süresi olanlarda %7-10 iken, 20-25 yıllık NIDDM'li hastalarda %20-35 oranına yükselmektedir(16,17). Tip II diyabetik hastalarda proteinüri gelişimi belirgin ırksal özellik göstermekte, 20 yıllık tanı süresi sonunda bu oran beyaz ırkta % 25 iken(18), diğer ırklarda %50 oranına yükselebilmektedir(19). Tip II diyabetik hastalarda hipertansiyon ve proteinüri gelişimi arasında belirgin bir ilişki bulunduğu da bilinmektedir(20). Proteinüri, tip II DM'li hastalarda da son dönem böbrek yetmezliğine gidişin önemli bir göstergesidir. Onbeş yıllık takip süresi sonunda, tanı sırasında proteinürik olan tip II diyabetiklerde %12 oranında, daha sonra proteinüri geliştiren grupta ise %17 oranında kronik böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir(22). Herhangi bir medikal girişim yapılmazsa %20-40 tip II DM'li hasta aşikar nefropati safhasına ilerler, ancak aşikar nefropatisi olanlardan sadece

%20'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir(22). Glomeruler filtrasyon hızı düşmeye başladıktan sonra, düşme hızı bireyden bireye farklılık göstermekle birlikte tip I DM seyrinde görülen düşmeden farklı değildir(23-25). Ölümlerin büyük çoğunluğu (%58'i) kardiyovasküler nedenlerden dolayı, küçük bir kısmı(%3'ü) ise üremi nedeniyledir(26). Mikroalbuminürik tip II DM'lu hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite, çok sayıda erken dönem nefropatisi olan hastanın son dönem böbrek yetmezliği safhasına ulaşmadan kaybedilmesine yol açmaktadır(11).

Klinik Seyir:

Diabetes mellitusun klinik olarak başlamasını takiben, klinik nefropati belirtilerinin olmadığı erken dönemde, böbreklerde diyabete bağlı önemli fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin gelişimi de başlamaktadır(27). Glomeruler filtrasyon hızındaki (GFH) artış bu dönemde tespit edilen en önemli değişikliktir. Tip I DM'lu hastalarda henüz mikroalbuminüri gelişmeden, sağlıklı kontrollere kıyasla glomeruler filtrasyon hızının %20-40 oranında arttığı gösterilmiştir(48, 49). Tip II DM'lu hastalarda da benzer çalışmalar mevcuttur(50). Bu dönemde GFH'nın artışı, yani hiperfiltrasyon, kan şekeri kontrolü ile yakın ilişki göstermektedir. Orta derecede kan şekeri yüksekliği ile (<250 mg/dl) GFH artmakta, daha yüksek değerlerde ise normal veya düşük seyretmektedir(51). Bu dönemde iyi metabolik kontrol ile GFH, hem tip I hem de tip II DM'lu hastalarda normal sınırlara inmektedir (52, 53). GFH'daki artma renal plazma kan akımındaki artışa eşlik etmektedir (48, 54). Aynı zamanda böbrek boyutlarında da belirgin artış olmaktadır(54). Erken dönemde böbrek boyutlarında meydana gelen bu artış da normogliseminin sağlanması ile düzelmektedir(52, 53). Daha ileri dönemlerde normogliseminin sağlanması GFH'nı düzeltmekte ancak, böbrek boyutlarını normale indirememektedir(52). Benzer sonuçlar diyabetik rat modelinde de elde edilmiştir(55). İlk dört hafta içinde başlanan insülin tedavisi ile nefromegaliyi geri döndürmek mümkün olurken (55), daha geç dönemde hipergliseminin kontrolü etkisiz kalmaktadır (56).

Diyabetin erken dönemlerinde hem tip I, hem de tip II diabetes mellitusta görülen hiperfiltrasyon ile, ileri dönemlerde görülen albuminüri ve klinik nefropati gelişimi arasında bir ilişki olduğunu (28, 29, 57) ve olmadığını gösteren (58, 59) çalışmalar yayınlanmıştır. Sonuç olarak hem tip I, hem de tip II DM'de, diyabetin erken dönemlerinde böbrek boyutlarında artma

ile beraber, renal plazma kan akımında ve glomeruler filtrasyon hızında artma gözlenmektedir. Ancak bu bulguların diyabetik nefropati gelişimindeki önemiyle ilgili bilgiler birbirleriyle çelişmektedir.

Klinik nefropatinin günümüzde tespit edilebilen en erken bulgularından birisi, idrarda düşük miktarda, ancak normalin üzerinde, *mikroalbuminüri* olarak isimlendirilen albumin atılımıdır. Sağlıklı kişilerde, idrarda 1.5-20 µgr/dk (1-30 mg/gün) albumin itrah edilir. Bu seviyedeki albumin atılımı *normoalbuminüri*, 20-200 µgr/dk (30-300 mg/gün) albumin atılımı *mikroalbuminüri* olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbuminüri varlığı idrar çubuğu ile saptanamaz. İdrarda 200 µgr/dk'nın (300 mg/gün) üzerindeki albumin atılımı 500 mg/gün ve üzerinde proteinüriye eşdeğerdir ve *aşık proteinüri* olarak tanımlanır (30). Ancak 500 mg/gün ve daha fazla proteinüri idrar çubukları ile tespit edilebilir. (Tablo I)(30).

Mikroalbuminüri, kısa süreli hiperglisemi, egzersiz, idrar yolu infeksiyonu, belirgin hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut febril hastalıkların seyri sırasında geçici olarak görülebilir ve diyabetik nefropatiyi göstermez(60). Albumin atılımında günden güne de farklılıklar olabilir. Bu nedenle hastayı mikroalbuminürik olarak nitelendirmeden önce üç idrar örneğinden ikisinin artmış albumin atılımını göstermesi gereklidir (31). Hem tip I hem de tip II diyabetik hastalarda kalıcı mikroalbuminüri ile aşık proteinüri ve nefropati gelişme riski arasında prognostik bir ilişki olduğu gösterilmiştir (29, 61-63). Mikroalbuminüri sadece diyabetik nefropati gelişiminin risk göstergesi değil, aynı zamanda böbreklerde diyabetik nefropatiye ait histolojik değişikliklerin başladığının da göstergesidir(64).

Tablo I : İdrarda albumin atılımı ile ilgili tanımlamalar.

Kategori	24 saatlik idrar	Sürelî Toplama	Spot Örnek
Normal	<30 mg/24 saat	<20 µgr/dk	<30 µgr/mg kreatinin
Mikroalbuminüri	30-300 mg/24 saat	20-200 µgr/dk	30-300 µgr/mg kreatinin
Klinik Albuminüri	>300 mg/24 saat	>200 µgr/dk	>300 µgr/mg kreatinin

Molich ME: Management of early diabetic nephropathy. Am J Med. 30 : 392-398; 1997.

Mikroalbuminüri prevalansı çeşitli çalışmalarda değişiklik göstermekle beraber, tip I diyabetik hastalarda %5-37, tip II diyabetik hastalarda % 8-46 arasında değişmektedir(32). Kalıcı mikroalbuminürisi olan tip I diyabetik hastaların % 50-80'inin 10 ile 15 yıl içinde klinik olarak aşikar albuminüri (>300 mg/24 saat) geliştirdikleri bildirmektedir (11, 29, 61, 62, 65, 66). Aşikar proteinürisi olan hastaların glomerüler filtrasyon hızında son dönem böbrek yetmezliğine dek sürecek olan belirgin bir azalma başlar. GFH'ndaki bu azalma doğrusal bir şekilde devam eder. Metabolik kontrolü kötü olan (67-69) ve hipertansif hastalarda(69, 70) ise daha hızlı seyreder. Proteinüri gelişimi ile kan basıncında belirgin bir yükselme olmaktadır(61, 71). Renal yetmezliğe gidiş sürecinde hastaların tamamında hipertansiyon gelişmektedir(69,72). Son dönem böbrek yetmezliği, aşikar proteinürisi olan tip I diyabetik hastaların % 50'sinde 10 yıl içinde ve %78'inde 18 yıl içinde gelişir(21). Aşikar proteinürisi olan tip II diyabetiklerin yaklaşık % 20'sinde 20 yıl sonunda diyalize girmeyi gerektirecek son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir(22).

Günümüzde diyabetik nefropatide, Mogensen tarafından oluşturulan evrelendirme sistemi yaygın olarak kabul edilmektedir(73). Beş evreli bu sistemin ayrıntıları **tablo II**'de özetlenmektedir.

- **Sialik Asit:**

Diyabetik nefropati ile ilgili olarak günümüzde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların önemli bir kısmı nefropatinin erken evrede tespit edilmesini sağlamaya ve daha ileri aşamalara ilerlemesini engellemeye yöneliktir. Yokohama ve arkadaşları serum sialik asit seviyesinin tip I diyabetik hastalarda, mikroalbuminüri başlangıcından üç yıl önce yükseldiğini tespit etmişler, diyabetik nefropatinin ilerleyen dönemlerinde mikroalbuminüri ile serum sialik asit seviyesinin korele olduğunu göstermişlerdir ve serum sialik asit seviyesi yüksekliğinin diyabetik nefropatinin erken bir göstergesi olabileceğini belirtmektedirler(39) . Sialik asit, hormonlar ve enzimler de dahil olmak üzere glikoprotein ve glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgenemiyen terminal parçasını oluşturur(39) . İnsan plazmasında bulunan alfa antitripsin, haptoglobulin, kompleman proteinleri, seruloplazmin, fibrinojen, transferrin sialik asit içeriği açısından zengindir. Bu maddelerin bir kısmı akut faz reaktanı

Tablo 2: Diyabetik Nefropatinin Evreleri

EVRE	TANIM	BELİRLEYİCİ ÖZELLİKLER	YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER	GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI	ALBUMİN İTRAHI	KAN BASINCI	PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİK
I	Hiperfonksiyon ve hipertrofi evresi	Böbreklerde büyüme ve glomerüler hiperfiltrasyon	Glomerüler hipertrofi; bazal membran ve mezangium normal	~150 ml/dk	Artmış olabilir ancak metabolik kontrol ile düşer	Normal	Glomerüler hacimde genişleme ve intraglomerüler basınç artışı
II	Sessiz dönem	İdrarda albumin itrahi normal sınırlarda	Bazal membran kalınlaşması ve mezangial genişleme	Hiperfiltrasyon olabilir	Normal, stres ile artabilir	Normal veya hafif yüksek	Yukarıdaki değişiklikler, bazal membran kalınlaşması ve bazal membran benzeri madde birikimi
III	Başlangıç	Mikroalbuminüri	Evre II ve IV arası şiddette değişiklikler	~130 ml/dk	20-200 µg/dk	Genelde hafif yüksek	Yüksek intraglomerüler basınç ve glomerüler kapanma
IV	Aşikar Diyabetik Nefropati	Klinik proteinüri veya Albuminüri >200µg/dk	Glomerüler kapanma belirgin olarak artmış; kalan glomerüllerde hipertrofi	Giderek azalmakta	>200 µg/dk	Tüm hastalarda hipertansiyon	Belirgin mezangial genişleme; glomerüler kapanma ve kalan glomerüllerde hipertrofi
V	Üremi	Son dönem böbrek yetmezliği	Tüm glomerüllerde kapanma	<10 ml/dk	Azalma	Hipertansiyon	Glomerüler kapanma

Mogensen CE, Schmitz O: The diabetic kidney: From hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med Clin North Am. 72: 1470-1471; 1988.

olarak isimlendirilirler ve akut bir inflamatuvar reaksiyon veya hasar sonrası miktarları artar(74) . Sializasyonun derecesi, glikoproteinlerdeki negatif yüklülükte ve ateroskleroz patogeneğinde rol oynayabilir. Bazı proteinlerin sializasyonu , platelet agregasyonunu(75), fibrinojenin pıhtılaşmasını, kapiller geçirgenliği, lipoproteinlerin damar duvarına alınmasını ve eritrositlerin in vivo agregasyonunu etkileyebilir(39). Daha önce yapılan çalışmalar diyabeti olmayan(76, 77) ve diyabeti olan(78) popülasyonda artmış serum sialik asit seviyesinin aterosklerozla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Serum sialik asit seviyesi ile, mikro ve makroalbuminüri arasındaki benzer ilişki tip II diyabetik hastalar için de gösterilmiştir(40).

- **Hemodinami:**

Diyabetik nefropatide erken dönemde ortaya çıkan glomerüler hemodinamik değişikliklerin, proteinüri ve glomeruloskleroz gelişimine doğrudan etkisi olabileceği ileri sürülmektedir(79). Deneysel diyabet modellerinde renal hemodinaminin düzeltilmesi ile idrarda albumin atılımı ve glomerüler histolojik lezyonlarda ilerlemenin belirgin olarak önlenildiği gösterilmiştir (80).

Glomerüler hemodinamik kuvvetlerdeki değişikliklerin hangi şekilde bazal membran kalınlaşması, mezenşimal genişleme ve glomerüler skleroza neden olduğu tam olarak açıklanamamakla birlikte kapiller damar geriliminde artmanın, endotelial ve epitelyal yüzeylerde hasara neden olacağı, normal glomerüler geçirgenliğin bozulacağı ve sonuçta ortaya çıkan proteinürinin mezenşiyal alanda protein birikimine neden olabileceği ileri sürülmektedir(32, 37). Diyabette mezenşiyal proteinlerin klirensinin bozulduğu bilinmektedir(81). Sonuçta mezenşiyal bölgede biriken proteinlerin, protein üretimi ve artışı uyarabileceği öne sürülmüştür(32). Diğer taraftan, diyabetik böbrekte hiperplazik ve hipertrofik değişikliklerin, hemodinamik değişikliklerden önce başladığı da iddia edilmektedir(82).

Kimmelstein ve Wilson'un tanımladığı nodüler diyabetik glomeruloskleroz son dönem histopatolojiyi gösterir(37). Brenner ve arkadaşları, doğumdaki toplam nefron sayısının, bir kişinin hipertansiyona eğilimini ve diyabetin de içinde olduğu çeşitli nedenlere bağlı renal hasara eğilimini belirlediğini göstermişlerdir(83).

Glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler kapiller basınçta artışa neden olur. Diyabetik hastalarda afferent glomerüler arterioller dilate ve efferent arterioller de normal genişliktedir. Bunun net sonucu ise artmış intrakapiller glomerül basıncıdır. Zaman içinde artmış glomerül içi basıncı, glomerül kapiller bazal membranında glikoprotein depolanması ile ve albumine karşı membran geçirgenliğinde artma ile sonuçlanır (83). Albuminüri giderek artar, glomerüler bazal membran kalınlaşır, anormal proteinler mezangiumda depolanır, glomerüler fonksiyon giderek azalır ve sonunda kaybedilir. Geride kalan nefronlar aynı filtrasyon yüküne maruz kalırlar, bunun sonucunda tek nefron başına düşen GFH'ı daha fazla artar. Bu son dönem böbrek yetmezliğine kadar giderek artan oranda devam eder(83).

- **Hiperglisemi:**

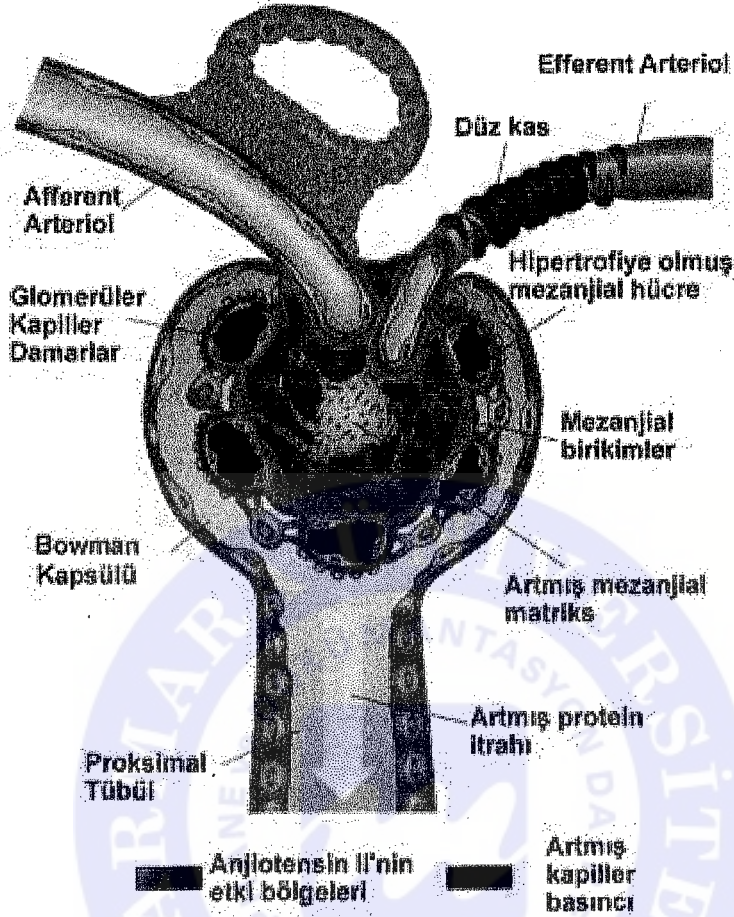
Diyabetin komplikasyonları ile hiperglisemi arasında belirgin bir ilişki olduğu bilinmektedir(8).Hipergliseminin mikrovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkileri değişik mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Bunlar poliol yolu aktivasyonu, redoks potansiyalinde azalma, diaçilgliserol ve protein kinaz C artışı, serbest radikal aktivitesinde artış, büyüme faktörlerinin artışı ve enzimatik olmayan glikozilasyonun artışı olarak özetlenebilir(84).

Poliol yolu aktivasyonunun diyabetik nefropatideki rolü henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Böbreklerde, glomerüler epitel hücrelerde, distal tübüler hücrelerde ve mezenşial hücrelerde aldoz redüktaz enziminin olduğu bilinmektedir. Böbrekte aldoz redüktaz enzimi yolu ile sentez edilen sorbitol normal şartlarda ozmotik stresi engellemek üzere organik bir ozmolit olarak kullanılmaktadır(32). Glomerüllerde, hiperglisemi neticesi oluşan sorbitol fazlalığının, miyoinositol miktarında ve membran Na/K ATPaz enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bu döngünün aldoz redüktaz inhibitörleri ile durdurulabildiği bilinmektedir(32). Ancak hem deneysel modellerde (85), hem de insan çalışmalarında (86) aldoz redüktaz inhibitörlerinin diyabetik nefropati sürecinde belirgin olumlu etkileri gösterilememiştir.

Diyabetik hastalarda lipid peroksidasyonu artmasına bağı olarak serbest radikal aktivitesi artmış ve antioksidan aktivite azalmıştır. Artan oksidatif stresin, diyabetik nefropati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir(87).

Büyüme uyarıcı faktörlerin de diyabetik nefropatide rol oynadığı düşünülmektedir. "Anjiotensin II", "Platelet derived growth factor"(PDGF), "Endothelin", "Transforming growth factor-Beta" (TGF- Beta) ve "Insulin-like growth factor-1" (IGF-1) intraglomerüler basıncı, hem kapiller ve mezangium üzerindeki doğrudan vazokonstriktif etkileri ile, hem de mezanjial matriks miktarını arttırarak yükseltir(37). *Anjiotensin II* nefronda efferent arterollerde ve mezanjiumda vazokonstriksiyona yol açar. Anjiotensin II aynı zamanda mezanjiumda hipertrofiye yol açacak diğer faktörlerin de salınımını uyarır. Makromoleküllerin mezanjial hücreler tarafından alımını arttırır ancak temizlenmesini azaltır (Şekil 1). Sonuç olarak glomerüler kapiller basınç ve üriner protein atılımı artar. Anjiotensin II etkisini inhibe eden ilaçlar ("Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri" ve "Anjiotensin II reseptör antagonistleri") bu olumsuz etkileri geri döndürebilirler (88). Anjiotensin II güçlü bir vazokonstriktör olduğu kadar güçlü bir büyüme faktörüdür; damar düz kas hücrelerinden ve mezanjial hücrelerden TGF-Beta salınımını uyararak, bu hücrelerin kendilerini hipertrofiye uğratmalarını sağlar. TGF-Beta, diğer büyüme faktörlerinin salınımını düzenler, hücre proliferasyonunu indükler, hücrelerin daha fazla ekstraselüler matriks üretimi için uyarılması sağlar ve matriks degradasyonunun engeller. IGF-1 de mezanjial hücre matriks üretimini arttırır ve hiperplazi oluşumu için mezanjial hücreleri uyarır(37, 88). Mezanjial hücreler ve efferent arterioller çok sayıda AT II reseptörlerine sahiptir. Bu nedenle AT II sentezi ve AT II reseptörleri diyabetik nefropatinin engellenmesinde önemli basamakları oluşturmaktadır ve yapılan çalışmalar bu teoriyi desteklemektedirler. Kontrollü deneysel çalışmalar anjiotensin II üretim inhibisyonunun glomerüler kapiller basıncı, glomerüler kapiller bazal membrandan filtre edilen protein miktarını ve zamanla oluşan glomerüler sklerozu azalttığını göstermektedir(30, 34, 90). (Şekil 2)

Yapısal ve dolaşımdaki proteinler, glisemi miktarına göre, lizin amino uçlarından, enzimatik olmayan bir reaksiyonla glukozillenebilirler(91). Proteinin yarı ömrüne göre iki tip glukozillenme gelişir. Kısa ömürlü olan proteinler " Schiff-Base " oluşturarak Amadori.

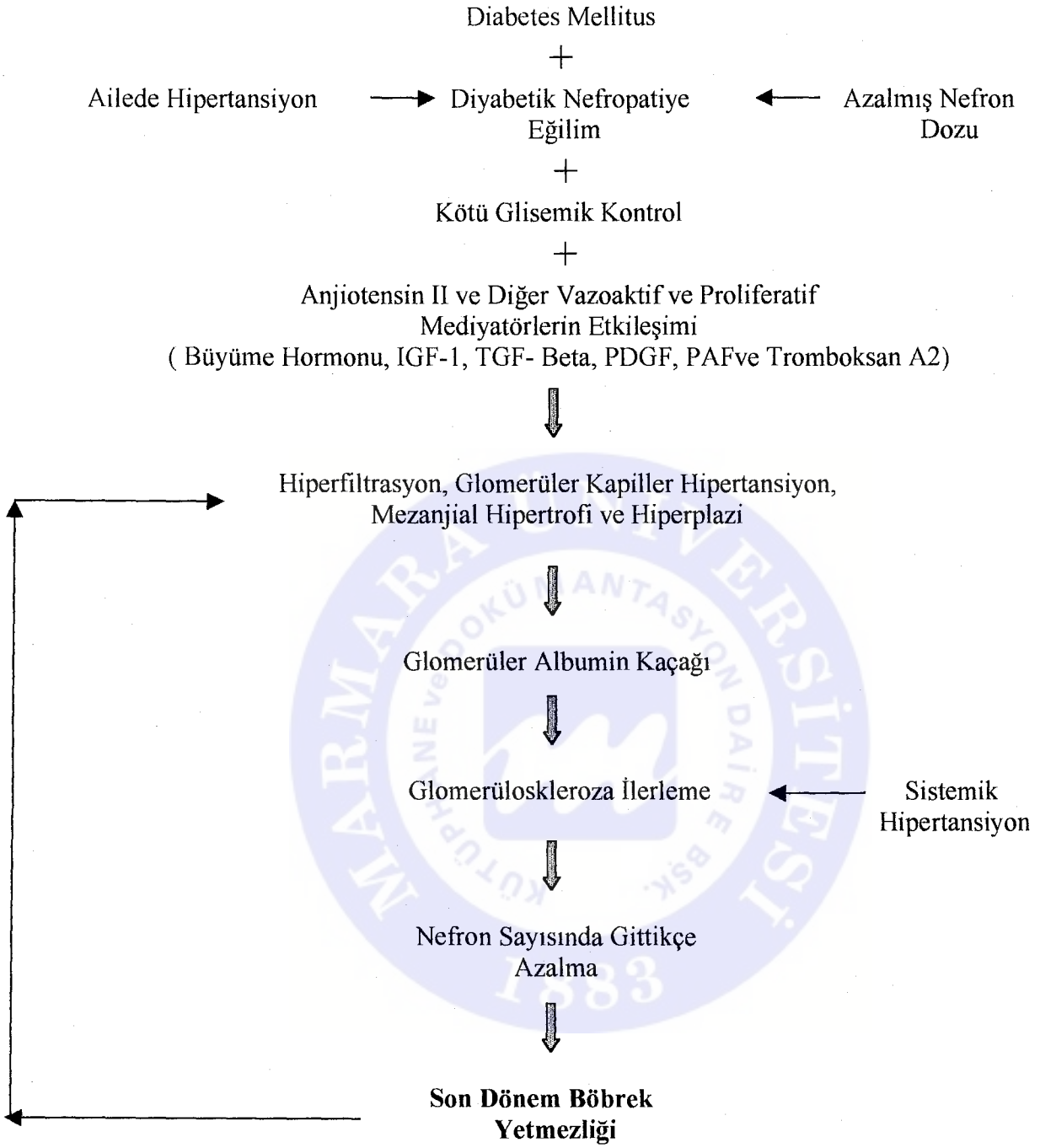


Patofizyoloji: Nefronda anjiotensin II, efferent arteriol ve mezanjiumda vazokonstriktör olarak etki gösterir. Aynı zamanda mezanjial hücrelerin hipertrofisine yol açan bazı faktörlerin salınımını uyarır, mezanjial hücrelerden makromoleküllerin alımını artırır, ancak

bu maddelerin mezanjial hücreler tarafından temizlenmesini azaltır. Sonuç olarak glomerüler kapiller basınç ve üriner protein atılımı artar. Anjiotensin II'nin etkisini engelleyen ilaçlar (ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri) bu etkileri önleyebilir.

Şekil 1

Materson BJ, Preston RA:
Prevention of Diabetic Nephropathy Hosp Practice.
32: 129-140; 1997



Şekil 2: Diyabetik nefropati: Risk faktörleri , patofizyoloji ve klinik seyir

Matcrson BJ, Preston RA: Prevention of Diabetic Nephropathy. Hosp Practice. 32: 129-140; 1997

reaksiyonuna girerler ve stabil ancak kimyasal olarak geri dönüşebilen şeker-protein kompleksi oluşur. Ömürleri daha uzun olan kollajen, myelin, elastin gibi proteinler ise dehidratasyon, degradasyon ve amadori bağının yeniden düzenlenmesi sonucu, kimyasal olarak geri dönüşümsüz olan ileri glikozilasyon son ürünlerini (Advanced Glycation End Products: AGE) oluştururlar (91, 92). Diyabetik ratlarda, AGE proteinlerinin oluşumunu engelleyen aminoguanidinin, glomerüler bazal membranındaki kalınlaşmayı ve IgG moleküllerinin glomerüllerce yakalanmasını azalttığı gösterilmiştir(92). AGE oluşumunu engellemenin diyabetik nefropati seyirindeki olumlu etkileri için halen yeterince veri yoktur, ancak bu konu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Glikozilasyon sonucu glomerül içinde yakalanan proteinlerin temizlenmesinde de azalma olmaktadır; glikozile fibrinin , plazmin tarafından temizlenmesinin bozulduğu bilinmektedir(93). Glomerüllerde toplanan proteinlerin yıkımındaki bu azalma, mezanjial matriks genişlemesi ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasında rol oynayabilir.

Diyabetik nefropati patogenezinde genetik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Seaquist ve arkadaşlarının yayınladığı seride diyabetik nefropatide ailesel geçiş ortaya konulmuştur (94). Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların diyabetik çocuklarında son dönem böbrek yetmezliği görülmemekte, % 17 oranında nefropatiye rastlanmaktadır. Nefropatik diyabetik hastaların diyabetik çocuklarında % 41.4 oranında nefropatiye rastlanmakta ve % 41.4 oranında son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir(94). Özellikle ailesel hipertansiyon öyküsünün nefropati ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur(95, 96). Son zamanlarda ACE polimorfizmi ve diyabetik nefropati arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Ancak bununla ilgili yayınlar birbirleriyle çelişmektedir(97, 98).

Diyabetik Nefropatide Patolojik Değişimler:

Diyabetik nefropatide patolojik değişimler ilk defa 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde hem tip I , hem de tip II diabetes mellitusta benzer değişiklikler olduğu bilinmektedir(32). Diyabetik nefropatide ilk görülen patolojik değişiklikler glomerüler bazal membranın kalınlaşmasıdır. Tip I diyabetik hastalarda tanıyı takiben 2-5 yıl içerisinde bazal membran kalınlaşması gözlenir; buna mezanjial genişleme de eşlik eder.

Mezanjial genişleme başlangıçta matriks genişlemesi şeklinde kendini gösterir; ilerleyen dönemlerde hücre sayısında artış ile hiperplazi de tabloya katılır. Daha ileri dönemlerde mezanjium hacminde başlangıca göre iki kat artış görülebilir(32). Glomerüler bazal membran boyunca ince bir hat şeklinde IgG, IgM, albumin ve fibrinojen birikimi gözlenebilir. Bu birikimin immünolojik bir bulgudan ziyade artan glomerüler bazal membran geçirgenliğinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde Bowman kapsülü ve tübüler bazal membranda benzer birikimler görülebilir. Bu dönemde mezanşial tip IV kollajen, laminin ve fibronektin miktarında belirgin artma, heparan sülfat, proteoglikan (32) ve sialik asid (99) miktarında azalma dikkati çeker. Mezanjial alanda belirgin genişleme ile birlikte vasküler ve tübüler alanlarda daralma oluşur. Bu dönemde glomerüllerde sklerotik değişikliklerle birlikte glomerüler filtrasyon hızında azalma başlar. Glomerüler skleroz genellikle difüz tutulum gösterir. Diyabetik nefropati için patognomonik kabul edilmekle birlikte nodüler lezyonlar % 12-46 arasında gözlenmektedir ve difüz lezyon olmayan böbrekte nodüler lezyon da olmamaktadır. Diyabetik nefropati seyrinde eksüdatif glomerüler lezyonlar ve glomerüler hyalinizasyon da görülebilir(32). Arteryal lezyonlar diyabetik nefropatide belirgindir; damar duvarı boyunca belirgin hyalinizasyon hem efferent, hem de afferent arteriollerde gözlenebilir. Özellikle efferent arteriol tutulumu diyabetik nefropati için spesifiktir. Diyabetik nefropatide tübüler ve interstisyel tutulum görülmekle birlikte genellikle bulgular diyabetik nefropatiye özgün olmayıp, glomerüler skleroz, iskemi, tekrarlayan üriner infeksiyonlar ve elektrolit bozukluğu ile ilişkilidir. Epitelyal hücreler ise hastalığın ileri evrelerine kadar etkilenmemekte, ileri dönemlerde ise epitelyal ayaksa çıkıntılarda genişleme, birleşme ve süzme aralıklarında daralma görülebilmektedir. Diyabetik nefropati seyrinde endotelyal hücre değişiklikleri ise belirgin değildir(32).

Kan Basıncı Değişiklikleri ve Diyabetik Nefropati:

Hipertansiyon diyabetik nefropati patogeneğinde rol oynayan önemli bir faktördür. Tip I diyabetiklerde hipertansiyon genellikle altta yatan nefropati nedeniyle ortaya çıkar ve tipik olarak mikroalbuminürinin başlaması ile kendini gösterir. Nefropati sürecinin ilerlemesi ile hipertansiyon belirgin hale gelir (31, 61, 100). Tip II diyabette hastaların 1/3'ünde hipertansiyon diyabet teşhisi sırasında mevcuttur. Bu hastalarda sıklıkla birarada bulunan glukoz intoleransı; hipertansiyon; artmış LDL-Kolesterol ve trigliserit, azalmış HDL-Kolesterol; obezite;

kardiyovasküler hastalıklara artmış eğilim alta yatan ortak mekanizmayı, "insülin rezistansını" göstermektedir ve bu tablo *Sendrom X* olarak isimlendirilir(31). Tip II diyabette de hipertansiyon alta yatan diyabetik nefropatiye; eşlik eden esansiyel hipertansiyona; sekonder hipertansiyona yol açan nedenlere, örneğin renovasküler nedene bağlı olabilir (30, 31).

Bir çok sağlıklı kişide yapılan ölçümlerde uykuda kan basıncı gündüze göre %10-20 civarında azalmaktadır. Bu kan basıncının diurnal varyasyonudur(41). Günümüzde, çok sayıda ve değişik markalarda, kullanımı kolay ve güvenilir, 15 dakikadan 30 dakikaya kadar değişik aralıklarla, günlük yaşam sırasında ve uykuda da ölçüm yapabilen ambulator kan basıncı monitörleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(41). Bu monitörlerle yapılan ölçümler, daha sonra bir bilgisayara yüklenerek değerlendirilmektedir. Ambulator kan basıncı ölçümleri klinikteki ölçümlere göre daha düşüktür. Ambulator 24 saatlik kan basıncı takiplerinde, bireylerin kan basıncının gündüze göre uykuda düşmesi "**Dipper**"lık olarak, düşmenin olmaması da "**Non-Dipper**"lık olarak değerlendirilir(42). Diyabetik olmayan hipertansif bireylerde, gece kan basıncında beklenen düşmenin olmaması (Non-dipper'lık), sol ventrikül hipertrofisi(42, 43), artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ve retinopati ile ilişkili bulunmuştur(42, 44). Ambulator kan basıncı monitorizasyonu diyabetik hastalarda da ilgi çekici bilgiler vermektedir. Otonomik nöropatisi(45) ve diyabetik nefropatisi olan(46) hastalarda kan basıncı diurnal varyasyonu bozulmuştur. Nielsen ve arkadaşları normoalbuminürik tip II diyabetik hastalarda da gece kan basıncı düşmesinin yeterli olmadığını bulmuşlardır. Albuminürik hastalarda % 6.6±1.5; normoalbuminürik hastalarda % 11.1±1.4; sağlıklı kontrollerde ise % 17.6±1.7 lik ortalama kan basıncı düşmesi olmuştur(101). Yirmiüç tip II diyabetik hastanın 4-6 yıllık takiplerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, idrar albumin atılımındaki yıllık artış ile, ambulator monitorizasyonla tespit edilen sistolik ve diyastolik kan basıncındaki yıllık artış birbirleriyle paralel bulunmuştur (102). Bütün bu çalışmalar, diyabetik hastalarda ambulator kan basıncı monitorizasyonunun, mikrovasküler komplikasyonların belirlenmesinde ve nefropatinin seyrinin yavaşlatılması için gerekli etkin kan basıncı kontrolünün sağlanıp sağlanmadığının değerlendirilmesinde yardımcı bir metod olabileceğini göstermektedir(47).

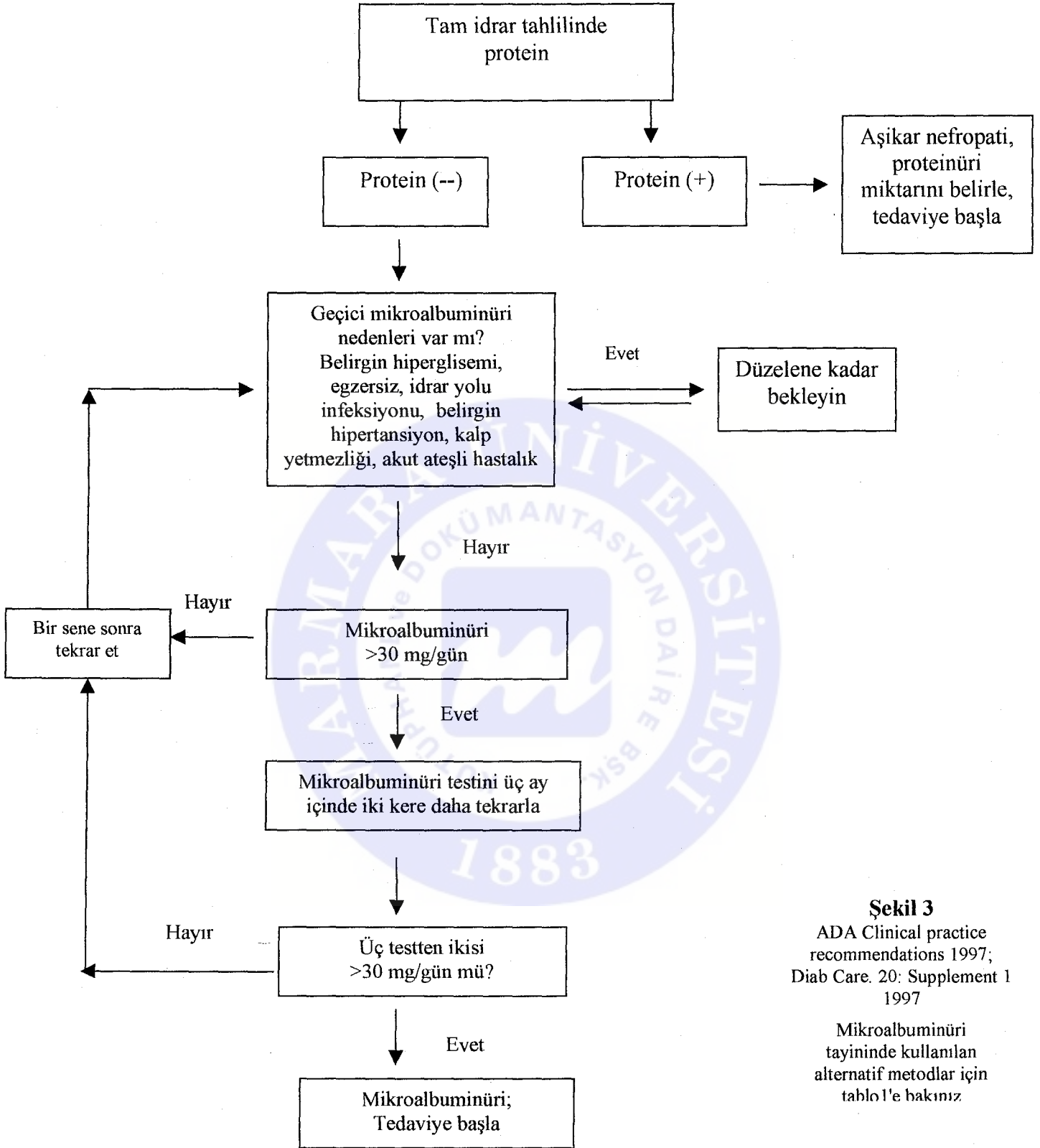
Diyabetik Nefropatide Tedavi:

Günümüzde uygulanan çağdaş teşhis metodları ile diyabetik hastalar diyabetik nefropatinin erken evresinde yakalanabilmekte ve uygun tedavi ile nefropati seyri durdurulabilmekte veya yavaşlatılabilmektedir.

Aşık proteinüri döneminde glomerüllerde skleroz başlamıştır. Bu aşamaya gelmiş diyabetik nefropati geri döndürülememekte, ancak nefropatiden diyalize kadar devam edecek süreç uzatılabilmektedir(33). Bu nedenle hastaların aşık proteinüri evresine geçmeden erken evrede tespit edilmesi etkili bir tedavi için şarttır. American Diabetes Association (ADA) hastaların nefropati açısından değerlendirilmesi için bir takip çizelgesi önermiştir (Şekil 3)(31). Ailede diyabetik nefropati (94), hipertansiyon öyküsü olması, mikroalbuminüri, hiperfiltrasyon bulguları ve kötü metabolik kontrol nefropati gelişimi açısından yüksek risk oluşturur. Bu nedenle hastalar düzenli olarak bu bulgular açısından takip edilmelidir (33). Diyabetik nefropati riski olan hastanın belirlenmesini takiben, hastalığın ilerlemesini engelleyecek önlemler alınmalıdır. Diyabetik nefropati patogeneğinde metabolik ve hemodinamik bozukluklar sonucu oluşan glomerüler hipertrofi rol oynamaktadır. İyi metabolik kontrolün sağlanması, hem sistemik, hem de intraglomerüler basınçların düşürülmesi ve glomerüler hipertrofinin önlenmesi tedavinin temel prensiplerini oluşturur (Tablo 3) (33).

Günümüzde diyabetik nefropatide uygulanan bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış tedavi yöntemleri aşağıdaki şekilde toplanabilir:

1. Etkin kan şekeri kontrolünün sağlanması
2. Diyetteki protein miktarının kısıtlanması
3. Etkin kan basıncı kontrolü
4. ACE inhibitörleri tedavisi



Sekil 3
ADA Clinical practice recommendations 1997;
Diab Care. 20: Supplement 1
1997

Mikroalbuminüri
tayininde kullanılan
alternatif metodlar için
tablo 1'e bakınız.

Şekil 3: Diyabetiklerde Mikroalbuminüri Taraması:

Tablo 3: Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi:

Amaç	Tedavi Metodu	Hedefler
Metabolik kontrol	Yoğunlaştırılmış insülin tedavisi Evde kan şekeri takibi	HbA1C < %8 Açlık kan şekeri < 120 mg/dl Tokluk kan şekeri < 140mg/dl
Etkin kan basıncı kontrolü	ACE inhibitörleri Kalsiyum kanal blokerleri	Sistolik KB < 130mmHg Diyastolik KB < 85mmHg Ortalama KB < 100mmHg
İntraglomerüler basıncın kontrolü	Normogliseminin sağlanması Protein kısıtlı diyet ACE inhibitörleri	Mikroalbuminüri < 70 mg/gün GFH < 130 ml/dk Kan basıncı < 130/85mmHg
Glomerüler hipertrofinin önlenmesi	Yukarıdaki önlemler Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri ? Aminoganidin ?	Glomerüler hipertrofinin takip edilebileceği klinik bir parametre yok. Mikroalbuminüri ve artan GFH'nın düşürülmesi.

Mahnensmith RL: Diabetic nephropathy: A comprehensive approach. Hosp Practice. 28: 129-148; 1993.

1-Kan Şekeri Kontrolünün Sağlanması:

Hiperglisemi ve diyabetin komplikasyonları arasındaki ilişkinin ortaya konulması, kan şekeri kontrolünün diyabetik nefropati gelişimi üzerine olumlu etkileri olacağı izlenimini uyandırmıştır.

Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde, iyi kan şekeri kontrolü ile diyabetik nefropati seyrinde olumlu etki sağlanabilmektedir. Chase ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada, normoalbuminürik tip I diyabetik hastalardan hiperglisemik seyreden gruba, iyi metabolik kontrol sağlanan gruba göre mikroalbuminüri geliştirme riskinin belirgin olarak arttığını

göstermişler(103). Mikroalbuminürik tip I diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada iyi metabolik kontrol ile, iki yıllık takip süresi sonunda hiç bir hastada proteinüri gelişmediği, konvansiyonel tedavi grubunda ise hastaların %28'inde proteinürik döneme geçiş olduğu tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda ortalama glikohemoglobin düzeyi ile albuminürideki artış belirgin korelasyon göstermektedir (104). Son yıllarda 1441 tip I diyabetik hasta üzerinde yapılan "Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT)", dokuz yıllık takip süresince yoğun veya iki dozda insülin tedavisi alan hastaları mikrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından kıyaslamıştır. Dokuz yıllık takip sonucunda, yoğun insülin tedavisi ile mikroalbuminüri geliştirme riski, birincil koruma grubunda (Normoalbuminürik hastalar) %34, ikincil koruma grubunda (Mikroalbuminürik hastalar) %43 oranında azalmıştır. Proteinüri gelişme riski sekonder koruma grubunda %56 oranında azalma göstermektedir. İyi metabolik kontrol ile sadece nefropati gelişimi değil, diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimi de belirgin olarak önlenabilmektedir. Retinopati gelişimi birincil koruma grubunda %76 oranında engellenebilmekte, ikincil koruma grubunda retinopatinin ilerlemesi %54 oranında yavaşlatılabilmektedir. Nöropati gelişimi için risk azalımı, tüm hasta grubunda %60 olarak bildirilmiştir(7).

Tip II diyabetik hastalarda da iyi metabolik kontrol sağlanması mikroalbuminüriyi belirgin olarak düşürmektedir(53). Tip II diyabetik 110 Japon hastada yapılan prospektif çalışmada, altı yıl sonunda yoğun insülin tedavisi alan grupta, konvansiyonel tedavi alan gruba oranla nefropati, retinopati ve nöropati geliştirme riskinde belirgin azalma tespit edilmiş, mikroalbuminürisi olan hastalardan yoğun insülin tedavisi alan grupta, aşikar nefropati evresine geçişte belirgin bir azalma olmuştur(9). Bu sonuçlar da henüz aşikar proteinüri evresine geçmemiş tip II diyabetik hastalarda da iyi metabolik kontrolün nefropati gelişimini engellediği veya yavaşlattığını göstermektedir.

Ancak aşikar proteinürisi olan diyabetik hastalarda , iki yıl süre ile, devamlı ciltaltı insülin infüzyonu ile kan şekeri kontrolünün sağlanması, GFH'daki düşmeyi ve proteinürideki artışı engelleyememiştir (105). Benzer şekilde aralıklı proteinürisi olan hasta grubu da yoğun insülin tedavisinden fayda görememektedir(106). Bu bulgular diyabetik nefropatinin ilerlemiş dönemlerinde, iyi metabolik kontrolün fayda sağlamadığını göstermektedir.

2-Diyetteki Protein Alımının Kısıtlanması:

Hayvan çalışmaları, diyetle protein kısıtlamasının, diyabetik nefropatide hiperfiltrasyonu ve intraglomerüler basıncı azalttığını, nefropati seyrini yavaşlattığını göstermişlerdir(107). Diyabetik nefropatisi olan insanlarda yapılan küçük bir çalışmada diyetle 0.6 gr/kg/gün ile kısıtlı protein alımının glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı % 25 oranında yavaşlattığı gösterilmiştir(108). Yine son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, günde yaklaşık 0.6 gr/kg/gün protein içeren diyetin diyabetik nefropatide GFR'deki düşüş hızını yavaşlattığını göstermektedir(109). Bugün kabul gören literatüre göre diyabetik nefropatide 0.8 gr/kg/gün (Günlük enerji ihtiyacının %10'u) protein alımı önerilmeli (110), GFR düşmeye başladıktan sonra protein alımı 0.6 kg/gr/gün şeklinde kısıtlanmalıdır(109).

3-Hipertansiyon Kontrolü ve ACE İnhibitörleri:

Diyabetiklerde hem sistolik, hem de diyastolik hipertansiyon diyabetik nefropati sürecini belirgin olarak hızlandırmaktadır ve etkili antihipertansif tedavinin GFR'deki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (31, 111, 112, 113). Parving ve arkadaşlarının proteinürik tip I diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada, metoprolol, furosemid ve hidralazin verilerek sağlanan etkin antihipertansif tedavi sonunda , tedavi öncesi 0.94 ml/dk/ay olan GFH'deki azalma , ilk üç sene sonunda 0.29 ml/dk/ay, daha sonraki üç yıllık takipte ise 0.10 ml/dk/ay oranına geriletebilmiştir. Etkili antihipertansif tedavi ile albumin atılımı yaklaşık % 50 azaltılabilmektedir (114). Günümüzde diyabetiklerde hedef kan basıncı 130/85 mmHg ve altı, proteinürik hastalarda 125/75 mmHg ve altı olarak önerilmektedir(88). Sistolik kan basıncı 180 mmHg olan bir hastanın ilk olarak kan basıncı 160 mmHg'nin altına indirilmeli, sistolik kan basıncı 160-179 mmHg olan hastalarda sistolik kan basıncı 20 mmHg düşürülmeli, bu hedef değerler tolere edilebiliyorsa kan basıncı daha fazla düşürülmelidir(31). Hipertansiyon tedavisi için başlangıçta yaşama tarzında değişiklikler gerçekleştirilmeli (Alkol alımının azaltılması, kilo verilmesi, tuz alımının azaltılması ve egzersiz yapılması) , yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda ACE inhibitörleri tedaviye ilave edilmeli, bu ilaçlar da yetersiz kalırsa dihidropridin grubu olmayan Ca kanal blokerleri, tiazide diüretikler, alfa1 reseptör blokerleri veya beta blokerler sıra ile tedaviye eklenmelidir(30, 115). Komplikasyonu olmayan diyabetiklerde hiçbir antihipertansif ilaç

kontraindike değildir (41). Ancak günümüzde eldeki veriler ACE inhibitörleri ve muhtemelen Nifedipin dışındaki Ca kanal blokerlerinin hipertansif diyabetiklerde ek olumlu etkileri olduğunu göstermektedir(116).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE inhibitörleri) diyabetik nefropati üzerindeki olumlu etkileri bilinmektedir(35, 117, 118) ve bu olumlu etkilerinin sadece sistemik hipertansiyonun düzeltilmesinden kaynaklanmadığı Rudberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında ortaya konulmuştur (119). Mikroalbuminüri olan ancak normotansif hastalarda enalapril tedavisi ile albumin atılımında belirgin azalma olmakta ve bu olay anjiotensin dönüştürücü enzim aktivitesindeki baskılanma ile belirgin korelasyon göstermektedir. Enalapril tedavisi ile renal plazma kan akımında artma gözlenirken, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değişmemekte, filtrasyon fraksiyonu ise belirgin olarak düşmektedir(119). Bjorck ve arkadaşları tarafından hipertansif ve proteinürik tip I diyabetik hastalarda yapılan üç yıllık kontrollü bir çalışmada enalapril ve metoprolol karşılaştırılmış, metoprolol tedavisi ile GFH'nda yıllık 5.6 ml/dk düşüş saptanırken, proteinüride başlangıç değerlerine göre hafif bir artma görülmüştür. Enalapril alan grupta ise GFH'nda yıllık azalma 2.0 ml/dk'ya inmekte ve albuminüride %60 oranında azalma sağlanabilmektedir. Metoprolol ve enalapril karşılaştırıldığında, proteinüri üzerindeki olumlu etkinin, enalaprilin hipotansif etkisinden bağımsız olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir(120). Tip II diyabetik hastalarda, Lebowitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada efektif antihipertansif tedavi ile GFH'nda yıllık azalma 4.6 ml/dk iken, enalapril tedavisi ile 1.2 ml/dk'ya inmektedir (36). Bugün diyabetik nefropati tedavisinde, gerek mikroalbuminüri döneminde, gerek proteinüri döneminde ACE inhibitörlerinin kullanımı konusunda fikir birliği sağlanmıştır (34, 35, 116-118). ACE inhibitörleri diğer ilaçlarla karşılaştırılabilir düzeyde etkin antihipertansif etkileri yanında (38), diyabetik hastalarda metabolik bozukluklara yol açmadıkları için (121, 122) diyabetiklerdeki hipertansiyon tedavisinde de ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Diyabetik hastalarda, iyi metabolik kontrol sağlanmasına rağmen mikroalbuminüri gelişmiş ise, diyet düzenlenmeli, hiperlipidemi ve sigara gibi diğer risk faktörleri kontrol edilmeli, ACE inhibitörleri başlanmalı, kan basıncı 130/85 mmHg nin altında ve mikroalbuminüride azalma sağlanacak şekilde dozu titre edilmeli ve gerekirse ek antihipertansif başlanmalıdır. Yan

etkiler ve gebelik gibi ACE inhibitörlerinin kesilmesini gerektirecek durumlar ortaya çıkmadıkça tedavinin yaşam boyu devamı önerilmektedir(115).

Diyabetik Nöropati:

Diyabetik nöropati hem tip I, hem de tip II diyabette kendini bir çok farklı klinik formda gösterebilir. (6). Yapılan çalışmalar 15-20 yıl diyabeti olan hastaların %50'sinde klinik nöropati belirtilerinin bulunduğunu göstermektedir (123, 124). Diyabetik nöropati gelişimi de, diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde olduğu gibi kan şekeri kontrolü ve diyabet süresi ile ilişkilidir(123, 124).Diyabetik nöropati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması:

- *Subklinik*
- *Klinik*
 1. Yaygın nöropati
 - Distal simetrik sensorimotor tipte
 - Otonomik nöropati
 2. Fokal nöropati
 - Mononöropati
 - Kraniyal mononöropati
 - Mononöropati multipleks
 - Femoral nöropati (Amyotrofi)
 - Radikülopati

Diyabetik nöropatilerin en sık karşılaşılan formu distal simetrik sensorimotor nöropatilerdir. Belirtiler arasında parestezi, hiperestezi, şiddetli bacak ağrıları sayılabilir. Bu belirtiler genellikle geceleri artar. Ayakta his duyusu kaybolduğu veya azaldığı ve ayak anatomisi bozulduğu için, ayaklar travmaya açıktır ve ayak ülserleri gelişebilir. Erken dönemde genellikle aşıl refleksi kaybolmuştur. Kas güçsüzlüğü ve atrofi geç dönem bulguları olarak bulunabilir (123, 124). Otonomik nöropati, gastrik ve intestinal motiliteyi, erektil fonksiyonları, mesane fonksiyonunu, kardiyak fonksiyonları ve vasküler tonusu etkileyebilir. Kardiyak otonomik

nöropati istirahat taşikardisine, postürel hipotansiyona, kan basıncı diüurnal ritminin bozulmasına yol açabilir (6, 42, 45). Diyabetiklerde kan basıncında gece daha az düşmenin olması otonomik nöropatinin bir göstergesidir. Otonomik nöropatinin klinik olarak belirginleşmesi ile birlikte kan basıncında günlük aktivitelerde daha belirgin varyasyon ve gece daha az kan basıncı düşmesi meydana gelir(45, 101).

Fokal nöropatiler genellikle herhangi bir tedaviye ihtiyaç göstermeden 6 hafta ile 6 aylık bir seyir izleyerek iyileşirler(123,124).

Günümüzde nöropati tedavisi için etkin bir kan şekeri kontrolü ve semptomları gidermeye yönelik tedaviler önerilmektedir(6).



Materyal ve Metod

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokronoloji bölümüne başvuran, normotensif veya hafif hipertansif (antihipertansif ilaç kullanmadan diyastolik kan basıncı 110 mmHg'nın altındaki hastalar) tip II diyabetik hastalarda yapılmış, antihipertansif kullananların ilaçları 2 hafta süre ile kesilerek değerlendirmeye bu dönemden sonra alınmışlardır(41). Kontrol gurubunu hastaların sağlıklı yakınları, dahiliye polikliniğine başvuran herhangi bir hastalık tespit edilemeyen kişiler oluşturmuştur. Çalışmaya 18 mikroalbuminürik (üç kez yapılan ölçümden ikisinde, 24 saatlik idrarda 30 mg/gün – 300 mg/gün mikroalbuminürisi olan), 30 normoalbuminürik tip II diyabetik (A.K.Ş: İki kez 140 mg/dl üzerinde veya 75 gr glukoz sonrası 2. saatte 200 mg/dl'nin üzerinde olanlardan sadece diyet ya da oral hipoglisemik ile izlenenler veya 5 yıl diyet ya da oral hipoglisemiklerle izlenerek sonrasında insüline başlanan hastalar) ve 13 sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışmaya alınmadan önce, hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyenlere bilgilendirilmiş onay formu imzalatılmıştır. Çalışma için "Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi"nden onay alınmıştır.

Hastaların öyküleri alınıp, fizik muayeneleri yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır. Retinopati değerlendirmeleri göz hastalıkları bölümünde pupillalar dilate edilerek indirek oftalmoskopi ile yapılmıştır. HbA1C, lipid profili, kreatinin, BUN, tüm idrar, disürisi olan hastaların idrar kültürü incelemeleri yapılmıştır. Hastaların 10 saatlik açlığı takiben serum sialik asit düzeyi tayini için kanları alınarak soğuk santrifüjde 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra pipetlenerek 1.5 cclik ependorflara konulmuş ve -20 C de saklanmıştır. Serum sialik asit düzeyleri depolarize edilen serum üzerine paradimetilaminobenzaldehit içeren renk reaktif konularak 525 nm'de, standarta karşı (sialik asit standartı: n-asetilmuraminik asit; Sigma katalog no:A3007) kalorimetrik olarak ölçülmüştür(125, 126). Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda immünoturbidometrik metotla, kreatinin ölçümleri idrarda ve serumda Jaffe metoduna dayanan kalorimetrik kit kullanılarak Hitachi otoanalizörde yapılmıştır. HbA1C ölçümleri mikropartikül enzimatik immünoassay ile, kolesterol ve trigliserit ölçümleri Dupont dimension'da spektrofotometrik metotla yapılmıştır.

Mikroalbüminüri ile sirkadiyen kan basıncı ritminin bozulması (Gece kan basıncı ortalamasında gündüz kan basıncı ortalamasının en az %10'u kadar düşme olmaması) (127) arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalar otonomik nöropati açısından "Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı, derin solunum ile kalp hızının değişmesi, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı" ile değerlendirildi(128). Dört testten iki test anormal ise hasta otonomik nöropatisi var olarak sınıflandırıldı. Hastaların iğne ile ağrı duyusu, 120 Hz'lik diapazon ile vibrasyon duyu muayeneleri yapıldı.

OTONOMİK NÖROPATİ TESTLERİ: (128)

• Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Yanıtı:

Hasta cıvalı manometreye 40 mmHg lık basınç oluşturacak şekilde 15 saniye süre ile üfler. Test 1'er dakikalık aralarla 3 kez tekrarlanır. Test süresince elektrokardiogram sürekli ritm kaydeder. Valsalva oranı manevranın bırakılmasından sonraki en uzun R-R intervali ile manevra sırasındaki en kısa R-R intervalinin oranıdır.

Kalp hızı normalde manevra sırasında artar, manevranın bitiminden sonra refleks bradikardi oluşması beklenir. Bu testin pozitif olması kardiyak parasempatatik hasarı gösterir. Parasempatatik hasar ilk tespit edilebilen otonomik nöropati bulgusudur. Sempatik hasarı tek başına bulmak oldukça nadirdir(128).

• Derin Solunum İle Kalp Hızının Değişmesi:

Hasta dakikada 6 (altı) nefes alıp verecek şekilde solur. Beş saniye nefes alır, 5 saniye nefes verir. Bu solunum işlemi sırasında sürekli olarak elektrokardiogram ile ritm kaydedilir. İnspiryum ve ekspiryum periyodları işaretlenir. Maksimal ve minimal R-R intervalleri ölçülerek kalp hızına dönüştürülür. Maksimum -- Minimum kalp hızı ölçümü tespit edilir. Birbirini takip eden üç siklusun farklarının ortalama değeri Maksimum -- Minimum kalp hızı değeri olarak kayıt edilir (128).

- **Ayağa Kalkmaya Kalp Hızı Yanıtı:**

Hasta muayene masasında düz olarak 10 dakika yatar, bunu takiben hasta yardımsız olarak sürekli elektrokardiogramla ritm ve kalp hızı takibi eşliğinde ayağa kalkar. Yatar pozisyondan ayakta pozisyona geçişte vagal yolla denetlenen refleks kalp hızında artış oluşur, bu ayağa kalkıştan sonra 15. vuru da maksimaldir ve takiben (ayağa kalkıştan itibaren) 30. vuru civarında maksimal olan kalp hızında yavaşlama olur. Sonuç 30:15 oranı olarak belirtilir. Bu 30. vuru civarındaki en uzun R-R intervalinin 15. vuru civarındaki en kısa R-R intervaline oranıdır(128).

- **Ayağa Kalkmaya Kan Basıncı Cevabı:**

On dakika yatarak istirahat eden hastanın bu pozisyonda iken kan basıncı sfigmomanometre ile ölçülür. Hasta yardımsız ayağa kaldırılır ve ayakta desteksiz dururken 1. ve 3. dakikalarda kan basıncı ölçülür. Sistolik kan basıncındaki ayağa kalkışta oluşan 1. ve 3. dakikadaki değişiklikler ortostatik kan basıncı değişimi olarak değerlendirilir. Kan basıncı ölçümleri ile beraber hastaların kalp hızları da ölçülür. Ayağa kalkışta kan alt ekstremitede ve splanknik yataklarda göllenerek kan basıncında postürel bir azalmaya neden olur. Ancak baroreseptör fonksiyonlar normal ise bu postürel değişim periferik vazokonstriksiyon ile hemen düzeltilir(128).

Tablo 4: Otonomik Nöropati Değerlendirme Tablosu:

Test	Normal	Sınırdaki	Anormal
Valsalva Oranı (Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı)	≥ 1.21	1.11-- 1.20	≤ 1.10
Derin solunum ile kalp hızı (R-R intervali) varyasyonu Maks.-- Min. H.R.	≥ 15 vuru / dk	11 -- 14 vuru / dk	≤ 10 vuru / dk
Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı 30/15 oranı	≥ 1.04	1.01-- 1.03	≤ 1.00
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı 3. dakika	≤ 10 mmHg	11 -- 29 mmHg	≥ 30 mmHg

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, MÜTFH nefroloji kliniğinde Spacelab 90207 cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Burada hastaların kan basınçları hem sphygmomanometre ile, hem de ambulatuvar kan basıncı ölçüm aleti ile ölçülerek aletin kontrolü yapılmış, daha sonra hastalara alet bağlanmıştır. Hastalar günlük hayatlarına devam ederken ölçümler 20 dakika aralıklarla (07.00-23.00), gece (23.00-07.00) 30 dakika aralıklarla yapılmıştır. Hastalar uyku dönemlerini not etmişler ve diurnal varyasyon hastaların belirttiği uyku periyodları dikkate alınarak hesaplanmıştır. Test bitiminde alet bir kez daha test edilmiştir. Daha sonra gündüz ve gece kan basıncı ortalama değerleri belirlenerek, gece kan basıncında gündeze göre düşme miktarı hesaplandı. Gece sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarında $[(\text{Sistolik K.B.} + \text{Diyastolik K.B.}) / 2]$ gündeze göre % 10 düşme olanlar "Dipper" olarak, bunun dışındakiler de "Non Dipper" olarak değerlendirildi (101).

İstatistiksel değerlendirmeler Instat II istatistik programı ile yapıldı. Değerlendirmelerde verilerin dağılımına göre parametrik veya non-parametrik testler kullanıldı. Üç veya daha fazla gruba ait verileri karşılaştırmak için Tukey-Kramer ve Kruskal-Wallis ANOVA testleri kullanılmıştır. İki grubu karşılaştırmak için unpaired t testi kullanılmıştır. Sıklıkları değerlendirmede chi kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Pearson testi ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon olarak belirtilmektedir.

Sonuçlar

Normoalbuminürik, mikroalbuminürik tip II diyabetik hasta guruplarının ve kontrol gurubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Gurupların karşılaştırılmasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), lipid profilleri, kreatinin klerensleri arasında farklılık yoktu. Tip II diyabetik hastalarda mikroalbuminürik ve normoalbuminürik gurupların diyabet süreleri, retinopati sıklığı ve HbA1C düzeyleri farklı değildi, ancak HbA1C miktarları kontrol gurubundan anlamlı olarak fazla idi ($p<0.001$). Yirmidört saatlik idrarda mikroalbumin atılımları kontrol ve normoalbuminürik gurupta benzer, ancak mikroalbuminürik gurupta diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla idi ($p<0.001$). Sıra ile kontrol, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gurupların albumin atılımları şu şekilde saptanmıştır: 8.6 ± 5.95 ; 16 ± 7.75 ; 124.7 ± 84.61 mg/gün. Normoalbuminürik gurupta albumin atılımı kontrol gurubundan fazla olmasına rağmen, fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Gurupların nöropati değerlendirmelerinin özeti Tablo 6' da verilmiştir. Buna göre otonomik nöropati prevalansı mikroalbuminürik gurupta (%55), kontrol gurubundan (% 0) anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.004$). Kontrol gurubu ile normoalbuminürik gurup ve normoalbuminürik gurup ile mikroalbuminürik gurup arasında otonomik nöropati sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (Şekil 4). Nöropati değerlendirilmesi için yapılan testler incelendiğinde, derin solunum ile kalp hızı varyasyonu anormal veya sınırda olan birey sayısı normoalbuminürik gurupta ($p<0.0012$) ve mikroalbuminürik gurupta ($p<0.0001$) kontrol gurubundan anlamlı olarak fazlaydı. Vibrasyon hissi değerlendirilmesinde vibrasyon hissi kaybolmuş veya azalmış birey sayısı normoalbuminürik ($p<0.014$) ve mikroalbuminürik gurupta ($p<0.02$) kontrol gurubundan anlamlı olarak fazla sayıdaydı. Her iki testte de normoalbuminürik ve mikroalbuminürik guruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 6). Valsalva oranı sınırda veya anormal olan birey sayısı mikroalbuminürik gurupta kontrol gurubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.03$). Benzer şekilde, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı anormal veya sınırda olan birey sayısı mikroalbuminürik gurupta kontrol gurubundan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.01$). Yapılan diğer nöropati testlerinde guruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 5: Tip II diyabetik hastaların ve sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik verileri.

	Kontrol Gurubu N=13	Tip II Diyabetik Hastalar		
		Normo- Albüminüri N=31	Mikro- Albuminüri N=20	
Erkek/Kadın	7/6	15/16	5/15	NS
Yaş	55 ± 9.704	56.5 ± 10.217	53.15 ± 10.927	NS
BMI Kg/m²	27.66 ± 2.887	27.25 ± 2.844	29.53 ± 4.9	NS
Total Kolesreol mg/dl	210.91 ± 33.38	231.58 ± 47.02	237.85 ± 49.49	NS
HDL-Kol mg/dl	41.33 ± 4.43	47.70 ± 8.35	52.55 ± 15.08	NS
Trigliserit mg/dl	134.83 ± 64.15	141.53 ± 66.88	163.15 ± 102.88	NS
LDL-Kol. mg/dl	142.75 ± 34.61	155.77 ± 42.82	148.2 ± 34.13	NS
HbA1C %	5.23 ± 0.32	7.36 ± 1.139 ^a	8.32 ± 2.042 ^b	<i>a, b</i>
Kreatinin Klerens ml/dk	104.5 ± 26.41	94.581 ± 29.594	84.275 ± 30.49	NS
Diyabet Süresi Yıl	---	5.96 ± 5.743	7.65 ± 6.798	NS
Mikroalbuminüri mg/gün	8.6 ± 5.95	16 ± 7.75 ^b	124.7 ± 84.61 ^c	<i>b, c</i>
Serum total siyalik asit konsantrasyonu mg/dl	51.28 ± 6.396	53.76 ± 6.04 ^b	63.68 ± 7.01 ^c	<i>b, c</i>
Retinopati Yok/NonProlif./ Proliferatif		29 / 2 / 0	16 / 2 / 2	NS

NS: Anlamli fark yok

a: p<0.001 Normoalbuminürik gurup > Kontrol gurubu

b: p<0.001 Mikroalbuminürik gurup > Kontrol gurubu

c: p<0.001 Mikroalbuminürik gurup > Normoalbuminürik gurup

Tablo 6: Gurupların Nöropati Sıklıkları:

	Kontrol Gurubu n=13	Diyabetik Gurup		
		Normo Albuminürik n=31	Mikro Albuminürik n=20	
Derin Solunum İle Kalp Hızının Değişmesi (N/S/A)*	13/0/0	12/5/13	5/3/12	a, b
Valsalva Oranı (N/S/A)*	13/0/0	23/3/5	12/5/3	c
Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı 30/15 oranı (N/S/A)*	12/1/0	20/2/9	9/2/9	d
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı 3. Dakika (N/S/A)*	13/0/0	30/1/0	17/2/1	N.S. #
Otonomik Nöropati Sıklığı Var/Yok	0/13	7/24	9/11	e
Ağrı hissi (Normal/Distalde azalmış/Yok)	13/0/0	20/11/0	16/4/1	N.S. #
Vibrasyon Hissi (Normal/Distalde azalmış/Yok)	12/1/0	14/13/4	9/10/1	f,g
Aşıl refleksi (Var/Yok)	13/0	21/10	15/5	N.S. #

*N/S/A: Normal/Sınırdan/Anormal

#: İstatiksel anlamlı bir farklılık yok p>0.05

a: Mikroalbuminürik guruptaki solunum ile kalp hızı varyasyonu bozulmuş olanların sıklığı > Kontrol gurubundaki solunum ile kalp hızı varyasyonu bozulmuş olanların sıklığı, p<0.0001

b: Normoalbuminürik guruptaki solunum ile kalp hızı varyasyonu bozulmuş olanların sıklığı > Kontrol gurubundaki solunum ile kalp hızı varyasyonu bozulmuş olanların sıklığı, p<0.0012

c: Mikroalbuminürik gurupta valsalva manevrasına anormal veya sınırdan yanıt verme sıklığı > Kontrol gurubundaki sınırdan veya anormal yanıt verme sıklığı, p<0.02

d: Mikroalbuminürik gurupta ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (30/15 oranı) anormal veya sınırdan olanların sıklığı > Kontrol gurubunda anormal veya sınırdan olanların sıklığı, p<0.01

e: Mikroalbuminürik guruptaki otonomik nöropati sıklığı > Kontrol gurubundaki otonomik nöropati sıklığı, p<0.004

f: Mikroalbuminürik guruptaki bozulmuş vibrasyon hissi olanların sıklığı > Kontrol gurubundaki bozulmuş vibrasyon hissi olanların sıklığı, p<0.0218

g: Normoalbuminürik guruptaki bozulmuş vibrasyon hissi olanların sıklığı > Kontrol gurubundaki bozulmuş vibrasyon hissi olanların sıklığı, p<0.014

Gurupların ambulatuvar kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri, gündüz-gece arasındaki değişme miktarları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 7'de özetlenmiştir. Gurupların gündüz kan basıncı ve kalp hızı ortalamalarının karşılaştırılmasında, gece kan basıncı ve kalp hızı ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmasa da sistolik, diyastolik, MAP ve kalp hızı değerleri kontrol gurubunda en düşük, normoalbuminürik gurupta kontrol gurubundan daha fazla ve mikroalbuminürik gurupta ise en yüksek olarak bulundu (Tablo 7). Guruplar gündüzden geceye sistolik, diyastolik ve MAP'daki düşme miktarlarına göre karşılaştırıldı. Kontrol gurubunda (%10)($p<0.001$) ve normoalbuminürik (%8)($p<0.04$) gurupta sistolik kan basıncındaki düşme, mikroalbuminürik guruptaki sistolik kan basıncı düşmesinden anlamlı olarak fazla bulundu (%5). Kontrol gurubundaki diyastolik kan basıncında gündüzden geceye % 14.9' luk düşme mikroalbuminürik guruptaki % 9'luk düşmeden anlamlı olarak fazla idi ($p<0.02$). MAP'ta mikroalbuminürik gurupta meydana gelen % 7'lik düşme normoalbuminürik guruptaki %10'luk($p<0.04$) ve kontrol gurubundaki %12'lik ($p<0.001$) düşmeden anlamlı olarak daha azdı. Diyastolik kan basıncı ortalamalarında, kontrol gurubu ile normoalbuminürik gurup ve normoalbuminürik gurup ile mikroalbuminürik gurup arasında gündüzden geceye anlamlı bir düşme farkı tespit edilemedi (Şekil 5). Gündüzden geceye kalp hızında azalmada guruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 7)

Erken bir mikrovasküler hasar göstergesi olarak bakılan serum total siyalik asit seviyeleri mikroalbuminürik gurupta hem normoalbuminürik guruptan ($p<0.001$), hem de kontrol gurubundan ($p<0.001$) anlamlı olarak fazla idi. (Mikroalbuminürik gurup: 63.68 ± 7.01 ; Normoalbuminürik gurup: 53.76 ± 6.04 ; Kontrol gurubu: 51.28 ± 6.39) Kontrol gurubu ile normoalbuminürik gurup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (Şekil 6). Mikrovasküler komplikasyonlardan otonomik nöropatisi olanlarda da siyalik asit seviyesi (61.81 mg/dl) kontrol gurubundan (51.28 mg/dl) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.006$).

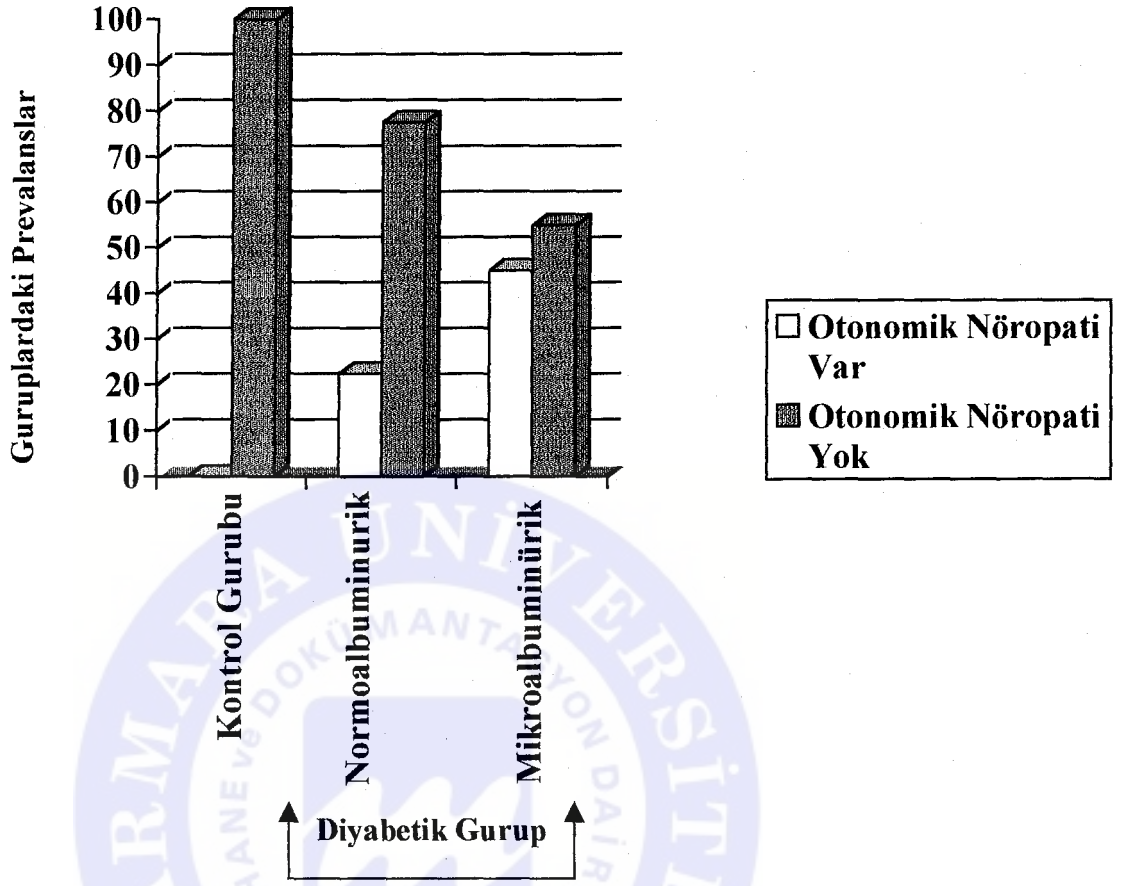
Gurupların gündüzden geceye kan basıncı düşmesi prevalansları karşılaştırıldığında mikroalbuminürik gurupta (%72)($p<0.001$) ve normoalbuminürik gurupta (% 48)($p<0.04$) non-dipper olma prevalansı, kontrol (%15) gurubundan anlamlı olarak fazlaydı (Şekil 7).

Diyabetik gurup gündüzden geceye kan basıncında düşmeye göre sınıflandırılarak karşılaştırıldığında, mikroalbumin atılımı non-dipper gurupta (76.74 ± 89.2 mg/gün) dipper guruptan (36.97 ± 50.73 mg/gün) yüksek olarak bulunmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0.19$). Bununla birlikte her iki diyabetik guruptaki mikroalbuminüri miktarı kontrol gurubundan (8.6 ± 5.9) anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.05$).

Serum total siyalik asit seviyesi non-dipper gurupta (61.35 ± 7.4) dipper guruptan (52.71 ± 5.6) ($p < 0.0009$) ve kontrol gurubundan (51.28 ± 6.3) ($p < 0.003$) anlamlı olarak fazla bulundu. Kontrol gurubu ile dipper diyabetik gurup arasında siyalik asit seviyeleri farklı değildi (Şekil 8). Normoalbuminürik gurup da kendi içinde dipper ve non-dipper olarak ayrıldığında non-dipper gurubun siyalik asit (50.2 ± 2.44) seviyesi dipper guruptan (56.88 ± 5.62) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$) (Şekil 9).

Otonomik nöropati prevalansı non-dipper gurupta (%44.5), dipper (%10) ve kontrol gurubundan (% 0) anlamlı olarak artmış olarak bulundu ($p < 0.02$). Kontrol gurubu ile dipper gurup arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 10).

Diyabetik gurupta HbA1C ortalamaları ile mikroalbuminüri arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r = 0.66$; $p < 0.0001$) (Şekil 11). Ancak HbA1C ortalamaları ile diyabet süresi, kreatinin klerens, yaş, gündüzden geceye kan basıncı değişim miktarı, lipid değerleri, BMI arasında korelasyon yoktu. Yine diyabetik gurupta, serum total siyalik asit konsantrasyonu ile gündüzden geceye sistolik kan basıncı düşme miktarı arasında ($r = -0.571$; $p < 0.0004$) (Şekil 12), diyastolik kan basıncı düşme miktarı arasında ($r = -0.583$; $p < 0.0003$) (Şekil 13), MAP düşme miktarı arasında ($r = -0.628$; $p < 0.0001$) (Şekil 14), ortalama kan basıncı düşme miktarı arasında [(Sistolik kan basıncı düşme miktarı + Diyastolik kan basıncı düşme miktarı) / 2] ($r = -0.6101$; $p < 0.0001$) anlamlı negatif korelasyon saptandı (Şekil 15). Siyalik asit ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ancak zayıf korelasyon ($r = 0.453$; $p < 0.004$) saptanırken, siyalik asit ile kreatinin klerens, diyabet süresi, BMI, yaş, HbA1c ortalamaları ve lipid değerleri arasında, mikroalbuminüri ile kan basıncı değişimleri arasında korelasyon saptanamadı.

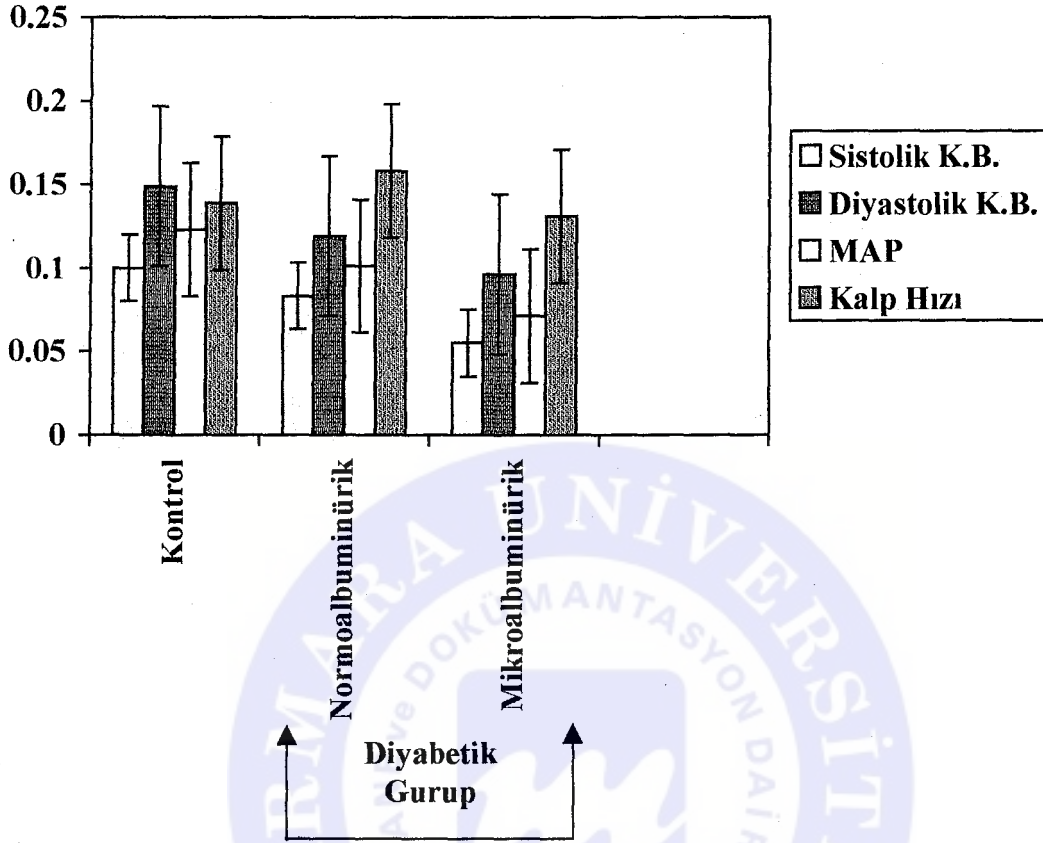


Şekil 4: Gurupların Otonomik Nöropati Prevalansları

Mikroalbuminurik diyabetik guruptaki otonomik nöropati prevalansı > Kontrol gurubundaki otonomik nöropati prevalansı, $p < 0.0046$

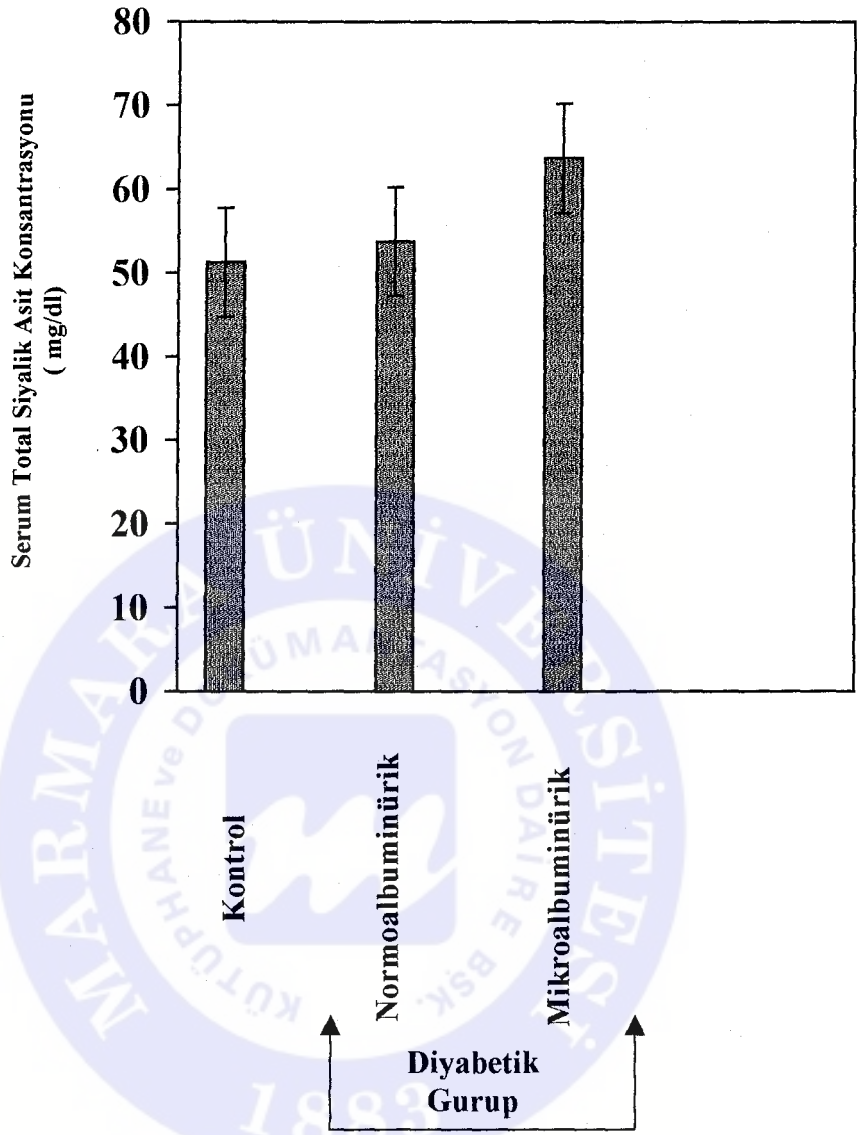
Kontrol gurubu ile normoalbuminurik gurup arasında ve normoalbuminurik gurup ile mikroalbuminurik gurup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yok.

Gündüzden Geceye Kan Basıncı Düşme Miktarı
(Gündüz--Gece K.B.)/Gündüz K.B.



Şekil 5: Gündüzden Geceye Kan Basıncı Düşme Miktarı

- Kontrol gurubunda sistolik kan basıncındaki gece düşme miktarı > Mikroalbuminürik gurupta sistolik kan basıncındaki düşme miktarı, $p < 0.001$
- Normoalbuminürik gurupta sistolik kan basıncında düşme(%) > Mikroalbuminürik gurupta sistolik kan basıncında gece düşme (%), $p < 0.04$
- Kontrol gurubunda diyastolik kan basıncındaki gece düşme miktarı > Mikroalbuminürik gurupta diyastolik kan basıncındaki düşme miktarı, $p < 0.003$
- Kontrol gurubunda MAP'daki gece düşme miktarı > Mikroalbuminürik gurupta MAP'daki düşme miktarı, $p < 0.001$
- Normoalbuminürik gurupta MAP'taki gece düşme (%) > Mikroalbuminürik gurupta MAP'taki (Mean arterial pressure) düşme (%), $p < 0.04$

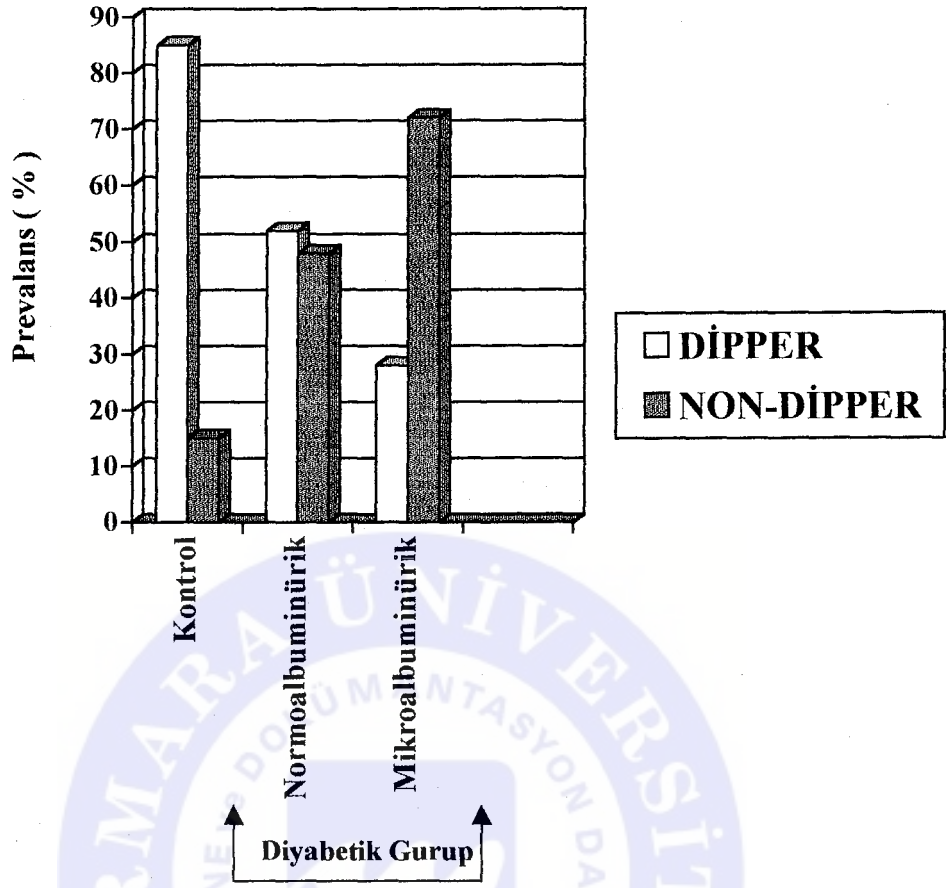


Şekil 6 : Diyabetik ve kontrol gurubunun serum total siyalik asit seviyeleri.

Mikroalbuminürik gurubun serum siyalik asit seviyesi > Kontrol gurubunun serum siyalik asit seviyesi, $p < 0.001$

Mikroalbuminürik gurubun serum siyalik asit seviyesi > Normoalbuminürik gurubun serum siyalik asit seviyesi, $p < 0.001$

Normoalbuminürik ve kontrol gurubu arasında anlamlı fark yok.

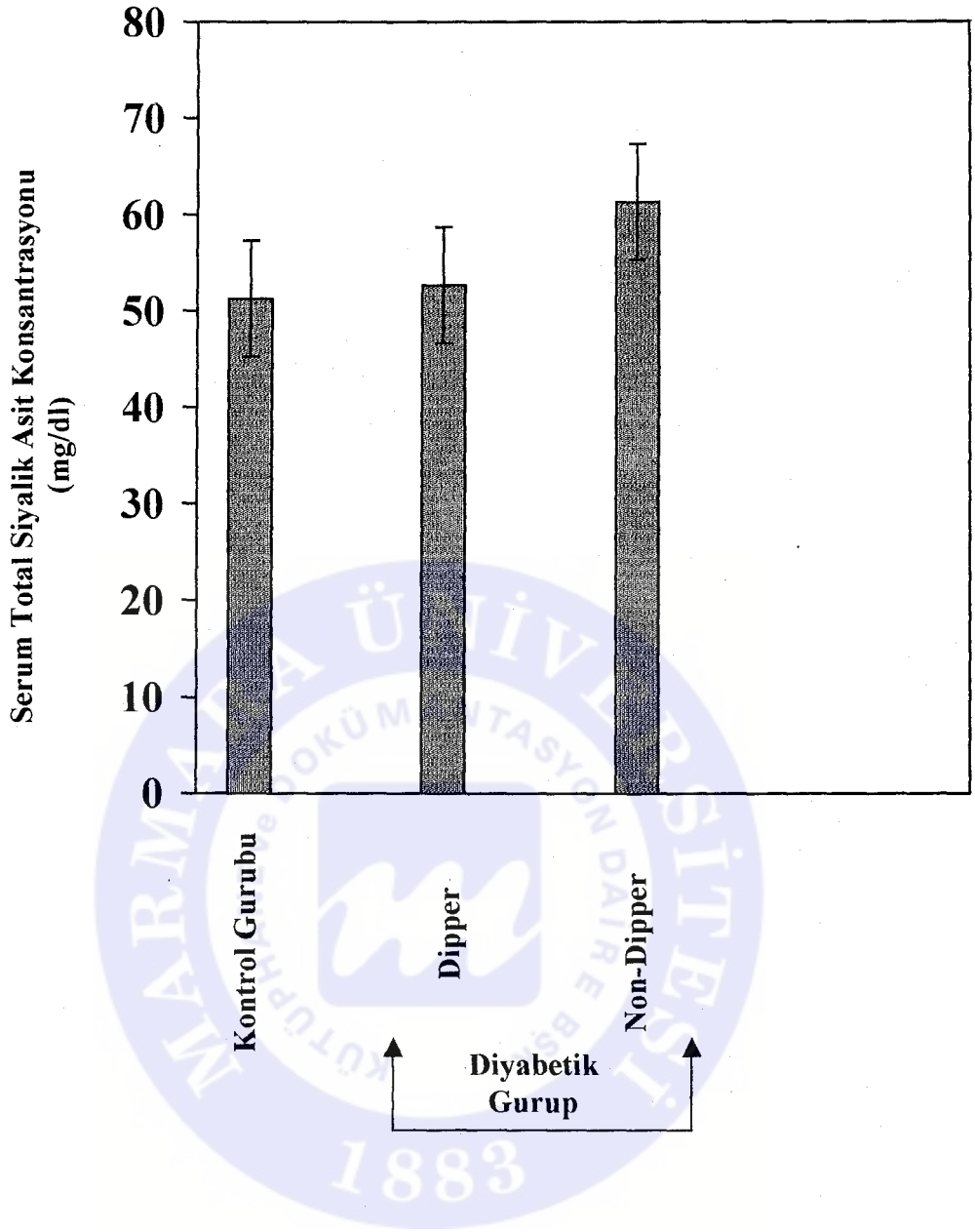


Şekil 7: Diyabetik ve kontrol gurubunda gündüz-gece kan basıncı varyasyonu olanların ve olmayanların prevalanslarının karşılaştırılması (Dipper olma ve non-dipper olma prevalanslarının karşılaştırılması)

Mikroalbuminürik guruptaki non-dipper prevalansı > Kontrol gurubundaki nondipper prevalansı, $p < 0.001$

Normoalbuminürik guruptaki non-dipper prevalansı > Kontrol gurubundaki nondipper prevalansı, $p < 0.042$

Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diyabetik guruplar arasında non-dipper olma sıklıkları arasında istatistiksel farklılık yok

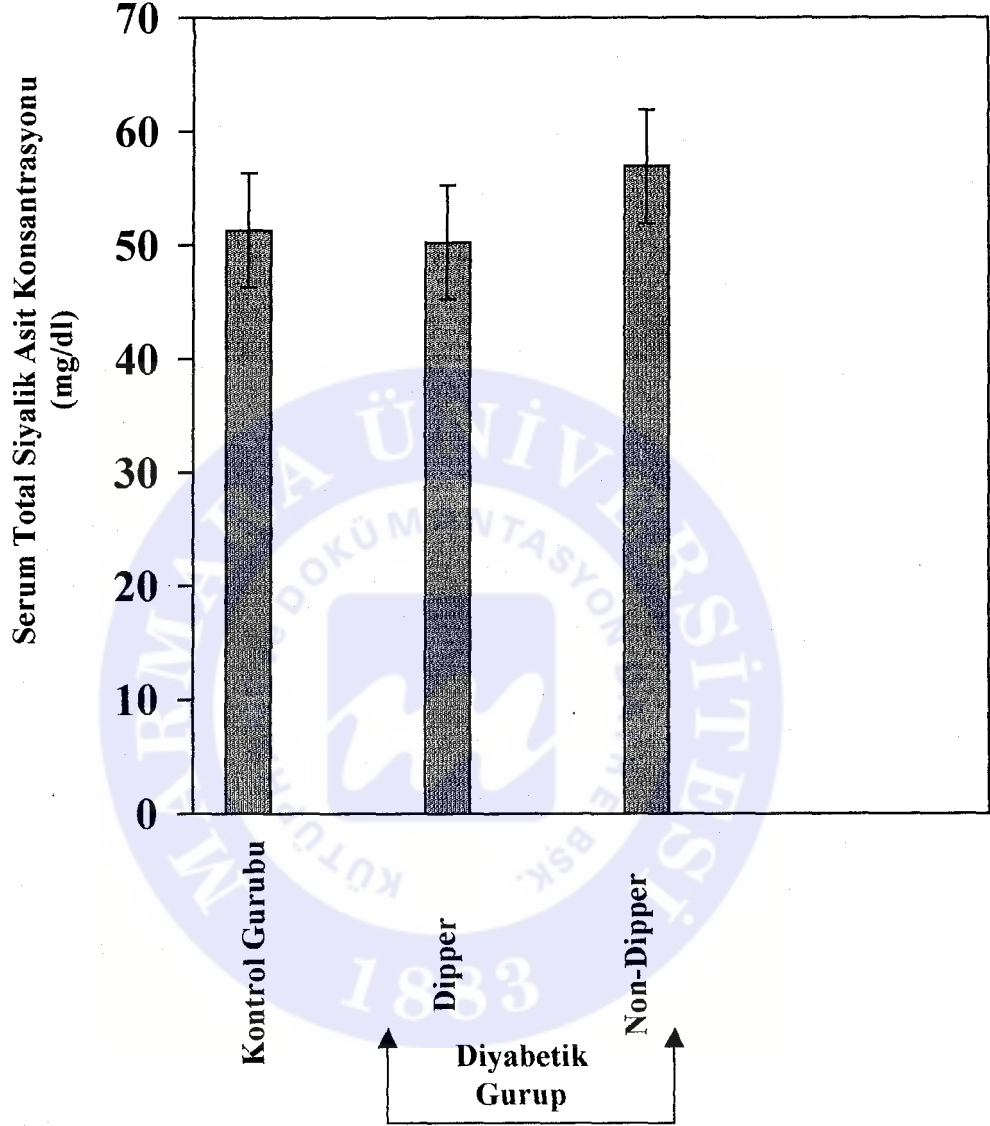


Şekil 8: Tüm diyabetik grupta dipper ve non-dipper olanların serum siyalik asit konsantrasyonları .

Non-dipper gurubun siyalik asit konsantrasyonu > Dipper gurubun siyalik asit konsantrasyonu,
 $P < 0.0009$

Non-dipper gurubun siyalik asit konsantrasyonu > Kontrol gurubunun siyalik asit konsantrasyonu,
 $P < 0.003$

Kontrol ve dipper gurubun serum siyalik asit konsantrasyonları arasında anlamlı fark yok



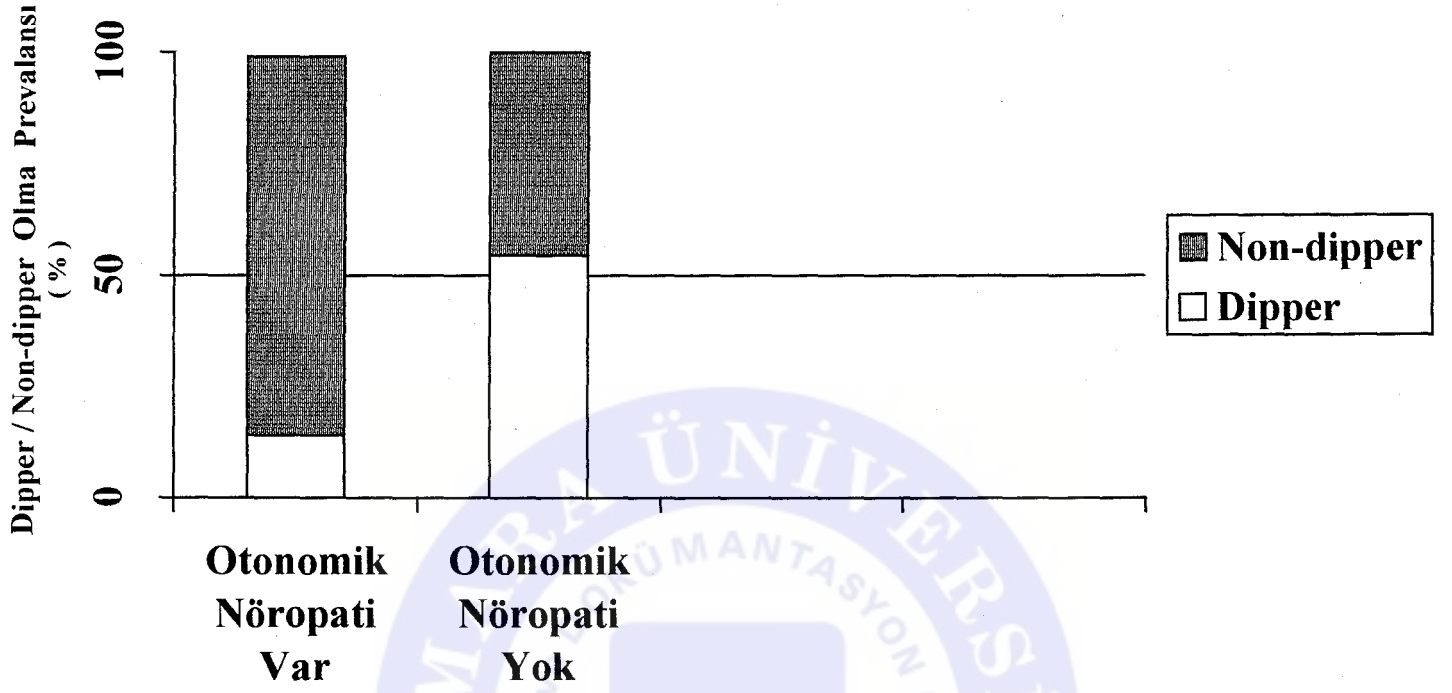
Şekil 9: Normoalbuminürik diyabetik grupta dipper ve non-dipper olanların serum siyalik asit konsantrasyonları .

Non-dipper gurubun siyalik asit konsantrasyonu > Dipper gurubun siyalik asit konsantrasyonu, $P < 0.01$

Tablo 7: Kontrol ve diyabetik grupların ambulatuvar kan basıncı ölçümleri, gündüz-gece arasındaki düşme miktarları

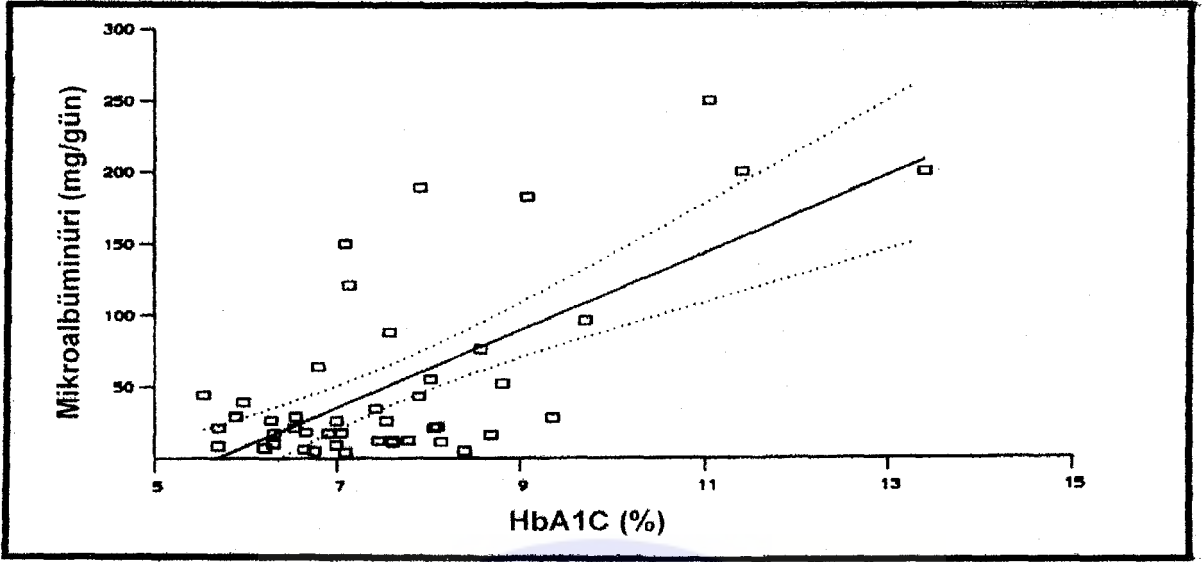
		<i>Gündüz</i>				<i>Gece</i>				<i>Gündüz - Gece Arasındaki Düşme Miktarı</i>			
		Sistolik K.B. mmHg	Diyastolik K.B. mmHg	MAP mmHg	Kalp Hızı Vuru/dk	Sistolik K.B. MmHg	Diyastolik K.B. MmHg	MAP MmHg	Kalp Hızı Vuru/dk	Sistolik K.B.	Diyastolik K.B.	MAP	Kalp Hızı
	Kontrol Gurubu	127.54 ± 8.5	77.18 ±3.6	94.57 ±4.5	71.92 ±9	114.30 ± 8.5	65.49 ± 4.5	82.48 ± 4.6	62.05 ± 9.8	0.100 ±0.023 <i>a</i>	0.149 ±0.033 <i>c</i>	0.123 ± 0.021 <i>d</i>	0.139 ±0.052
Diyabetik Gurup	Normoalbuminürik	125.76 ± 9.3	77.01 ± 7.6	94.08 ± 7.6	77.34 ± 9.8	114.40 ± 8.5	67.41 ± 6.4	84.08 ± 6.1	64.56 ± 8.9	0.083 ±0.047 <i>b</i>	0.119 ±0.056	0.101 ±0.048 <i>e</i>	0.158 ±0.068
	Mikroalbuminürik	135.0 ± 16.9	80.54 ± 10.1	99.86 ± 12.2	79.43 ±12.2	126.24 ± 19.9	73.19 ± 10.6	92.71 ± 13.8	68.69 ± 11.3	0.055 ±0.039 <i>a, b</i>	0.096 0.054 <i>c</i>	0.071 ± 0.048 <i>d,e</i>	0.131 ± 0.060
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	<i>a, b</i>	<i>b</i>	<i>d,e</i>	N.S.

- a:* Kontrol gurubunda sistolik kan basıncında gece düşme (%) > Mikroalbuminürik grupta sistolik kan basıncında gece düşme (%), $p < 0.001$
b: Normoalbuminürik grupta sistolik kan basıncında düşme (%) > Mikroalbuminürik grupta sistolik kan basıncında gece düşme (%), $p < 0.04$
c: Kontrol gurubunda diyastolik kan basıncında gece düşme (%) > Mikroalbuminürik grupta diyastolik kan basıncında gece düşme (%), $p < 0.003$
d: Kontrol gurubunda MAP'taki (Mean arterial pressure) gece düşme (%) > Mikroalbuminürik grupta MAP'daki düşme (%), $p < 0.001$
e: Normoalbuminürik grupta MAP'taki (Mean arterial pressure) gece düşme (%) > Mikroalbuminürik grupta MAP'daki düşme (%), $p < 0.04$

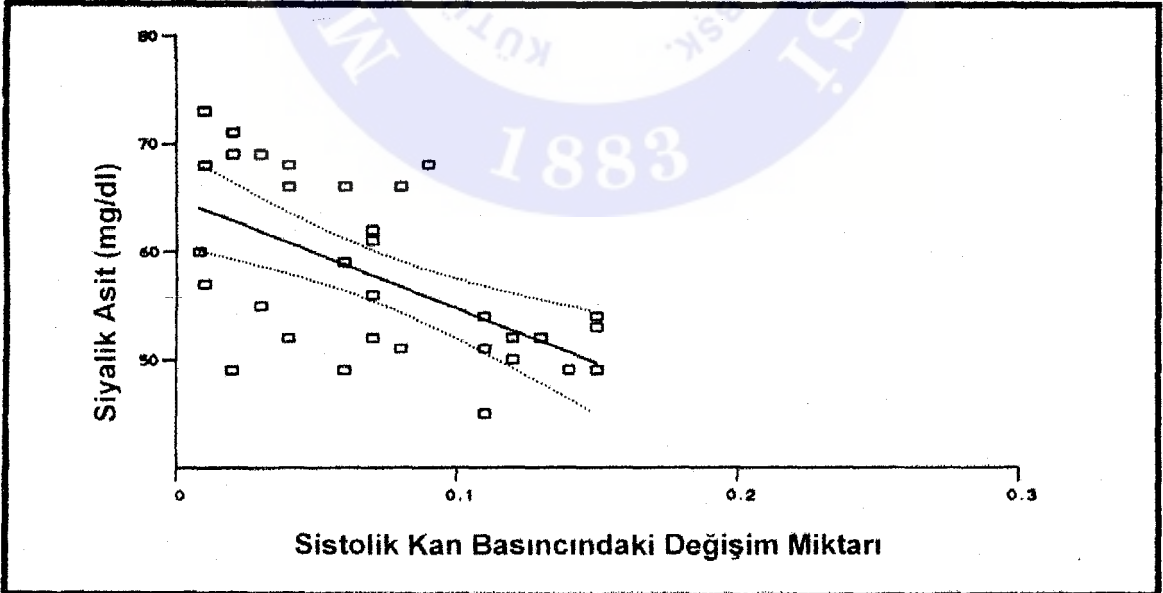


Şekil 10 : Diyabetik hasta gurubunda kan basıncının gece gündüze göre düşmesi (Dipper olmak) ile otonomik nöropati arasındaki ilişki

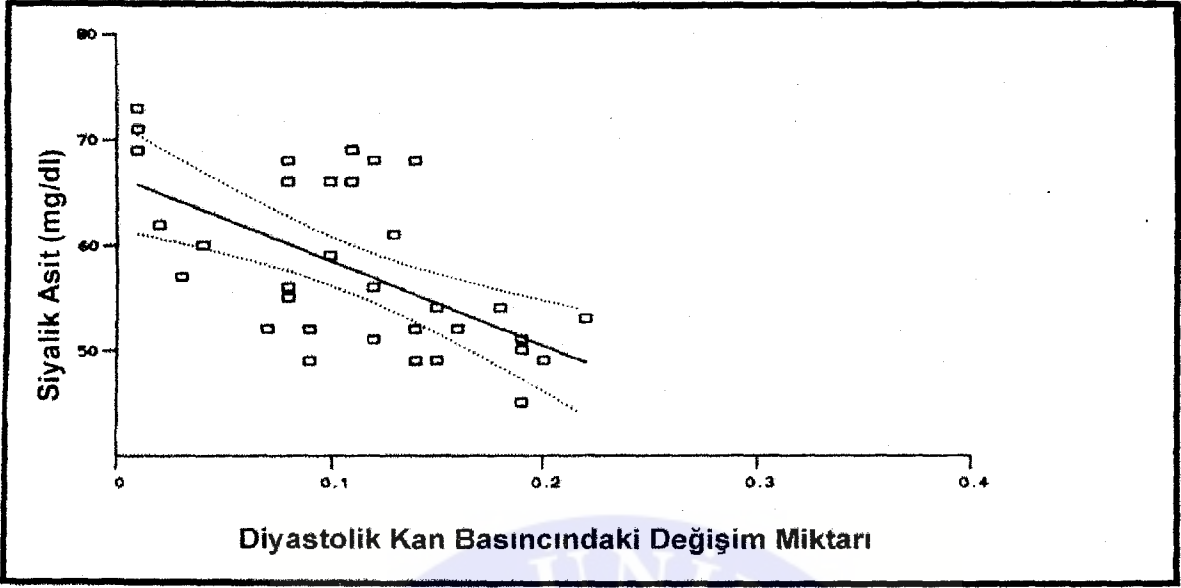
Otonomik nöropatili olan diyabetik gruptaki non-dipper olma prevalansı > Otonomik nöropatili olmayan diyabetik gruptaki non-dipper olma prevalansı , $p < 0.02$



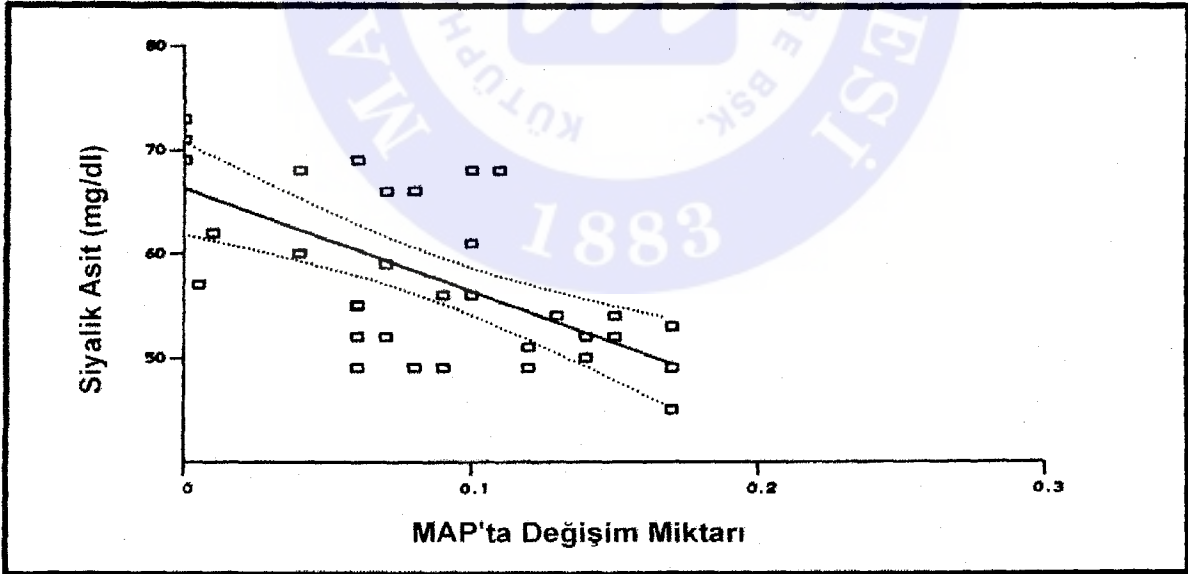
Şekil 11: Mikroalbüminüri ile HbA1C ortalamaları korelasyonu
($r=0.66$; $p<0.0001$)



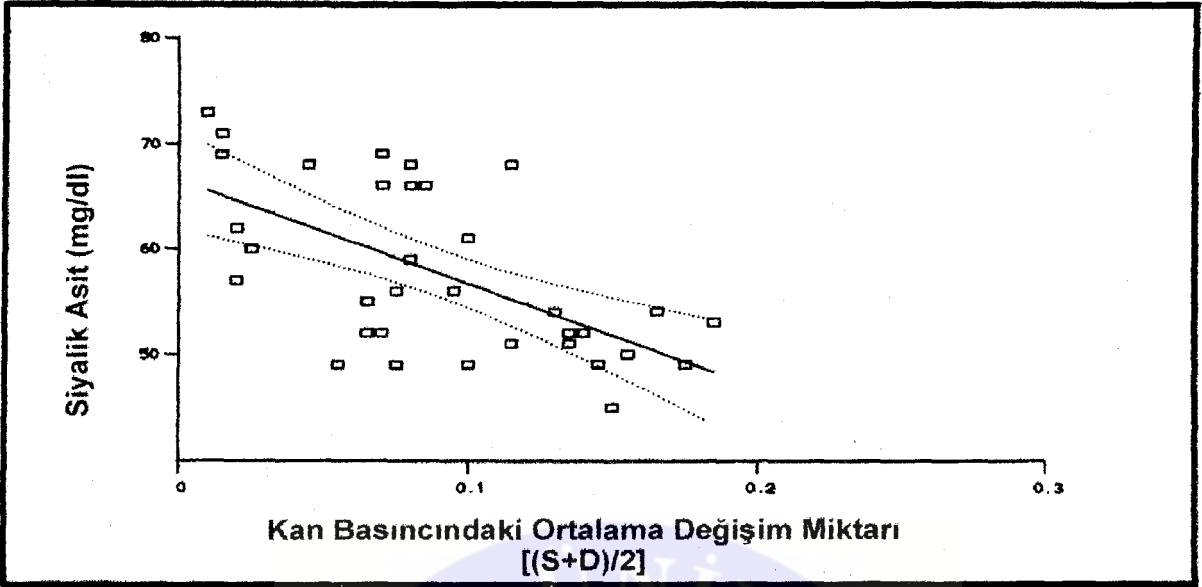
Şekil12: Serum total siyalik asit konsantrasyonu
ile sistolik kan basıncı düşme miktarı korelasyonu
($r=-0.571$; $p<0.004$)



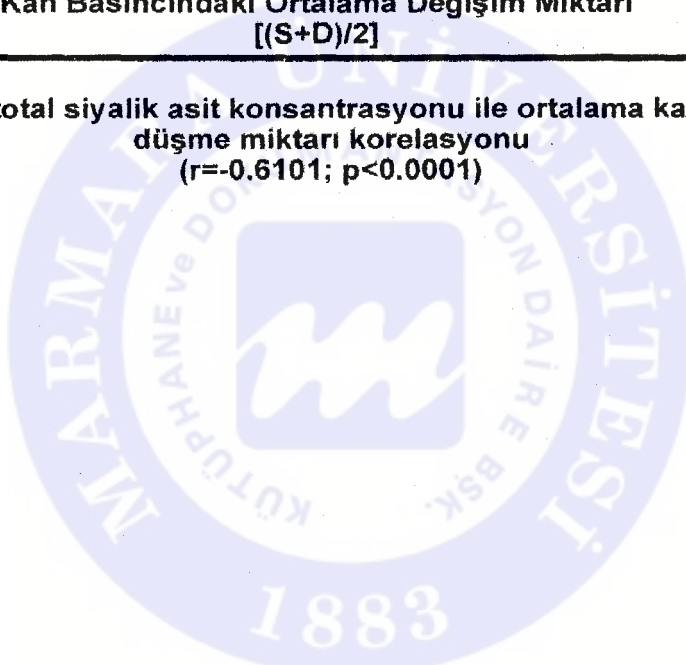
Şekil 13: Serum total siyalik asit konsantrasyonu ile diyastolik kan basıncı düşme miktarı korelasyonu ($r = -0.583$; $p < 0.0003$)



Şekil 14: Serum total siyalik asit konsantrasyonu ile MAP'taki düşme miktarı korelasyonu ($r = -0.628$; $p < 0.0001$)



Şekil 15: Serum total siyalik asit konsantrasyonu ile ortalama kan basıncındaki düşme miktarı korelasyonu ($r=-0.6101$; $p<0.0001$)



Tartışma

Diyabetik nefropatinin klinikteki en erken belirtisi mikroalbuminürüdür (6, 11, 28). Mikroalbuminüri gelişmekte olan diyabetik nefropatiyi göstermesi dışında, tip II diyabetiklerde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile de ilişkilidir(14). Bu ilişkinin detayları tam olarak ortaya konulmamasına da, hipertansiyon kardiyovasküler ve renal problemlerin gelişmesi için tip II diyabetiklerde risk faktörüdür(14). Diyabette hipertansiyonla, gelişmekte olan nefropati arasında karışık bir ilişki mevcuttur. Tip I diyabetiklerde hipertansiyon genellikle altta yatan nefropati nedeniyle ortaya çıkar ve tipik olarak mikroalbuminürinin başlaması ile kendini gösterir. Nefropati sürecinin ilerlemesi ile hipertansiyon belirgin hale gelir (31, 61, 100). Tip II diyabette de hipertansiyon altta yatan diyabetik nefropatiye bağlı olarak ortaya çıkabilir ve hipertansiyon da nefropati sürecini hızlandırabilir (14,30, 31). Günümüzde halen hipertansiyonun mu nefropati gelişimini başlattığını, yoksa sadece nefropatinin sonucu olarak mı hipertansiyon geliştiği net olarak ortaya konamamıştır. Gece kan basıncı yeterince düşmeyen diüurnal ritmi bozulmuş hastalarda, kan basıncının mikrovasküler ve kardiyovasküler sistem üzerindeki yükü artmıştır. Hipertansif bireylerde, gece kan basıncında beklenen düşmenin olmaması (Non-dipper'lık), sol ventrikül hipertrofisi(42, 43), artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ve retinopati ile ilişkili bulunmuştur(42, 44). Diyabetik hastalarda da otonomik nöropatisi(45) ve diyabetik nefropatisi olanlarda (46) kan basıncı diüurnal varyasyonu bozulmuştur. Nielsen ve arkadaşları normoalbuminürik tip II diyabetik hastalarda gece kan basıncı düşmesinin yeterli olmadığını bulmuşlardır. Yirmiüç tip II diyabetik hastanın 4-6 yıllık takiplerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, idrar albumin atılımındaki yıllık artış ile, ambulatuvar monitorizasyonla tespit edilen sistolik ve diyastolik kan basıncındaki yıllık artış birbirleriyle paralel bulunmuştur (102). Bütün bu veriler hipertansiyonla mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Mitchell TH., Nolan B. ve arkadaşlarının tip II diyabetiklerdeki ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde, gündüz ve gece dönemlerini tüm hastalar için sabit tutarak yaptıkları değerlendirmede mikroalbuminürik gurubun gündüz ve gece sistolik kan basınçlarını kontrol gurubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ancak gündüzden geceye kan basıncı düşme miktarları arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır(129). Öte yandan Schimitz ve arkadaşları

tip II diyabetiklerde (normoalbuminürik ve mikroalbuminürik guruplarda) sistolik kan basıncını kontrol gurubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ancak diyastolik kan basıncı ve MAP' da kontrol gurubundan anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir(130). Bu çalışmada da tüm hastalar için gece ve gündüz dönemleri sabit bir zaman dilimine göre yapılmıştır. Bu da değişik zamanlarda uyuyan hastaların, gündüzden geceye düşme miktarlarının değerlendirilmesinde anlamlı bir fark oluşmasını engellemiş olabilir. Biz, literatürdeki bu çalışmalardan farklı olarak, ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde kontrol, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik guruplar arasında anlamlı farklılık (46, 101, 102) bulamasak da mikroalbuminürik gurubun kan basıncı ortalamaları, normoalbuminürik ve kontrol guruplarının kan basıncı ortalamalarından fazla idi. Çalışmamıza, antihipertansif ilaçlarını ksebildiğimiz sadece hafif hipertansiyonu olan hastaları dahil etmemiz, gurupların kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark oluşmasını engellemiş olabilir. Nielsen ve arkadaşları aşikar diyabetik nefropatisi olan tip II diyabetik hastalarda kan basıncı ortalamalarını normoalbuminürik ve kontrol gurubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ancak bizim çalışmamızdaki sonuçlarla benzer olarak normoalbuminürik gurup ile kontrol gurubu arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Yine bu çalışmada gündüzden geceye kan basıncı düşme miktarları hastaların uykuya yatış ve kalkış süreleri dikkate alınarak hesaplanmış, nefropatisi olan gurupta anlamlı olarak normoalbuminürik ve kontrol guruplarından daha az, normoalbuminürik gurupta da kontrol gurubundan daha az bir kan basıncı düşmesi olduğu bulunmuştur(101). Bizim çalışmamızda da gündüzden geceye kan basıncı değişimleri değerlendirildiğinde, mikroalbuminürik gurubun diüurnal varyasyonu (gündüzden geceye kan basıncı düşme miktarı) anlamlı olarak kontrol ve normoalbuminürik guruplardan düşüktü. Sadece diyastolik kan basıncında normoalbuminürik gurup, ne kontrol gurubundan ne de mikroalbuminürik guruptan farklı diüurnal varyasyon göstermedi. Bunun nedeni normoalbuminürik diyabetiklerde de kan basıncı diüurnal ritmini etkileyen bazı değişikliklerin başlamış olması olabilir. Örneğin bu guruptaki otonomik nöropati sıklığı kontrol gurubundan ve mikroalbuminürik guruptan farklı değildi. Yani bu gurup hem kontrol gurubu ile hem de mikroalbuminürik gurupla benzer otonomik nöropati sıklığı oluşturacak bir geçiş devresindedir. Mikroalbuminürik gurupta diüurnal varyasyonun bozulmuş olması, bu gurubun hem gündüz hem de gece aynı oranda kan basıncı yüküne maruz kaldığını göstermekte ve kan basıncı yükünün fazla olması nedeni ile bu gurupta bir mikrovasküler hasar göstergesi olan mikroalbuminürinin gelişebileceğini akla getirmektedir. Diğer bir mikrovasküler komplikasyon olan otonomik

nöropati sıklığı da mikroalbuminürik grupta kontrol gurubundan anlamlı olarak fazladır. Bu bulgular mikrovasküler komplikasyonları gelişmiş tip II diyabetiklerde kan basıncı diüurnal varyasyonu bozulduğunu göstermektedir.

Çalışmada dikkati çeken bir diğer bulgu otonomik nöropati ile kan basıncı diüurnal ritminin ilişkisidir. Tip II diyabetik hastalardan non-dipper olanlarda, otonomik nöropati prevalansı (% 45), dipper olanların otonomik nöropati prevalansından (%10) anlamlı olarak fazladır. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Nakono ve arkadaşlarının tip II diyabetiklerde yaptıkları çalışmada, diüurnal kan basıncı ritmi bozulan hastalarda, bozulmayanlardan ve kontrol gurubundan anlamlı olarak fazla bireyde otonomik nöropati bulmuşlardır (131). Hornung ve arkadaşları da otonomik nöropatisi olan diyabetiklerde kontrol gurubundan anlamlı olarak fazla sıklıkta diüurnal kan basıncı ritminin bozulduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular her ne kadar otonomik nöropatinin non-dipper'lığa yol açıp açmadığını gösteremese de, bozulmuş kan basıncı diüurnal ritmi ile otonomik nöropati arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Erken bir vasküler hasar göstergesi olan ve mikroalbuminüri gelişimini üç yıl öncesinden, hasta halen normoalbuminürikken gösterebilen serum siyalik asit tayinlerinde(39, 40), mikroalbuminürik gurubun siyalik asit konsantrasyonu hem normoalbuminürik gruptan, hem de kontrol gurubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bizim yaptığımız çalışmada, tip II diyabette serum siyalik asit düzeylerini araştıran Chen ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlardan farklı olarak, normoalbuminürik grupta, siyalik asit düzeyi kontrol gurubundan yüksek olarak bulunmasına rağmen fark anlamlı değildi. Bu, çalışmamızı oluşturan grupların anlamlı fark elde edecek kadar büyük olmamasına bağlı olabilir. Diğer bir mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik otonomik nöropatisi olanlarda da siyalik asit seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde otonomik nöropati ile serum siyalik asit seviyesi ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışma otonomik nöropati ile artmış serum siyalik asit seviyesi ilişkisini göstermesi açısından ilk çalışmalardan biridir. Bütün bu bulgular serum siyalik asit yüksekliği ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonların ilişkisini göstermektedir.

Bozulmuş kan basıncı diüurnal varyasyonu ve artmış serum siyalik asit seviyesi daha önceki bulgularımızdan ve bu konuda yapılmış olan diğer çalışmalardan da anlaşıldığı üzere mikrovasküler komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Ancak literatürde erken bir vasküler hasar göstergesi olan ve mikroalbuminüri gelişimini üç yıl öncesinden, hasta normoalbuminürikken gösterebilen serum siyalik asit seviyesi ile bozulmuş kan basıncı diüurnal ritminin ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Non-dipper olma (bozulmuş kan basıncı diüurnal ritmi) ile serum siyalik asit seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda diyabetiklerden non-dipper olanların serum siyalik asit konsantrasyonları dipper olanlardan anlamlı olarak yüksekti. Dipper gurup ile kontrol gurubu arasında anlamlı bir farklılık olmaması ise dipper olan gurupta henüz mikrovasküler komplikasyonların başlamadığını göstermektedir. Normoalbuminürik olan tip II diyabetikler de ayrıca dipper ve non-dipper olarak ayrıldıktan sonra incelendiğinde, non-dipper gurubun serum siyalik asit seviyelerinin anlamlı olarak yüksek bulunması non-dipper normoalbuminüriklerde mikrovasküler hasarın başladığını göstermektedir. Halen normoalbuminürik olan gurupta non-dipper'ların siyalik asit seviyelerinin yüksek olması, bu gurubun mikroalbuminüri geliştirmesinin muhtemel olduğunu düşündürmektedir. Normoalbuminürik dönemde kan basıncı diüurnal ritminin bozulmasının, mikroalbuminüri ve aşikar proteinüri evrelerine ilerleyecek olan diyabetik nefropati sürecini başlatmada rol oynaması mümkündür. Serum siyalik asit seviyesi ile kan basıncı değişim miktarı arasındaki ve serum siyalik asit seviyesi ile mikroalbuminüri arasındaki anlamlı korelasyon da bu bulguları desteklemektedir. Ancak konunun kesin olarak aydınlatılabilmesi için prospektif uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip II diyabetik hastalarda artmış serum siyalik asit seviyesi, artmış otonomik nöropati sıklığı bu hastaların artmış mortalite riskini göstermektedir. Ewing ve arkadaşları kardiyovasküler otonomik nöropatisi olanlarda mortaliteyi, olmayanlardan anlamlı olarak fazla bulmuşlardır(132). Rathmann ve arkadaşları da benzer sonuçları bulmuşlardır(133). Wei ve arkadaşları otonomik nöropatisi olan tip II diyabetik hastalarda QT dispersiyonunu artmış olarak bulmuşlar ve bunun da aritmilere eğilimi artırdığına dikkati çekmişlerdir(134). Otonomik nöropati dışında serum siyalik asit seviyesi yüksekliği de hem diyabetiklerde(78) hem de diyabeti olmayanlarda artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir(76, 77). Mikroalbuminürinin de bu hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir(11, 26). Bütün bu veriler non-dipper

tip II diyabetiklerde, yüksek mortalite riskini gösteren otonomik nöropati sıklığının ve serum siyalik asit miktarının artmış olduğunu göstermektedir.

Günümüzde gelişmekte olan diyabetik nefropatinin tedavisi için kullanılan ilaçlardan ACE inhibitörlerinin kan basıncı diüurnal ritmine olumsuz etkisi olmadığı bilinmektedir(135). Kalsiyum kanal blokerleri de diüurnal ritm üzerinde değişikliğe yol açmamaktadırlar(135). Ancak yapılan çalışmalar daha çok ilaçların kan basıncını düşürmede ne kadar etkili olduğunu değerlendirmeye yönelik çalışmalardır. Bu nedenle günümüzde halen, hangi ilaçların diüurnal kan basıncı ritmini düzeltebileceği ve bu düzeltmenin diyabetik nefropati seyrine etkisi olup olmayacağı soruları yanıtlanmayı beklemektedirler. Mikroalbuminürik dönemde kullanımı önerilen ACE inhibitörlerinin, erken bir nefropati göstergesi olan serum siyalik asit seviyesi üzerine etkisi de henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak, serum siyalik asit seviyesi mikroalbuminürik dönemdeki diyabetik nefropatide, otonomik nöropatide, diüurnal kan basıncı varyasyonu bozulmuş diyabetiklerde yüksek olarak bulunmaktadır. Diyabetiklerde 24 saatlik ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gösterilmesinde ve özellikle diyabetik nefropatinin patogenezinin aydınlatılmasında oldukça yararlı bir yöntemdir. Normoalbuminürik non-dipper'ların siyalik asit seviyesinin artmış olması da non-dipper'lığın henüz oluşmamış, ancak gelişmekte olan mikroalbuminüriyi gösterdiğini düşündürmektedir. Bu çalışma henüz normoalbuminürik olan hastalardan, diüurnal ritmi bozulmuş olanlarda, mikrovasküler hasarın başladığını göstermesi açısından literatürdeki ilk çalışmalardan biridir.

Summary

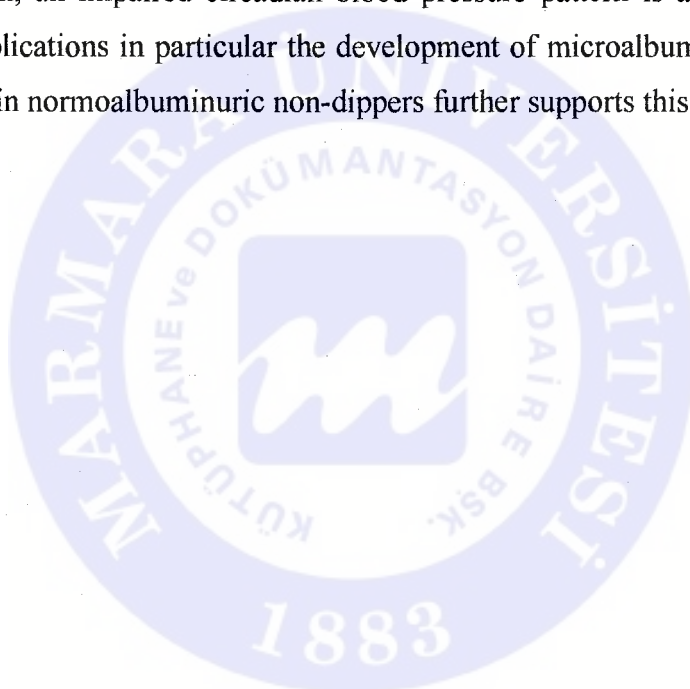
Microalbuminuria is the earliest marker of incipient diabetic nephropathy and is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Like microalbuminuria, elevated serum sialic acid concentration is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and precedes the development of persistent microalbuminuria in type I diabetic patients. In the present cross-sectional study, we investigated the relation between circadian blood pressure profile and microalbuminuria, serum sialic acid concentrations, autonomic neuropathy and retinopathy, namely diabetic microvascular complications in type II diabetic patients.

In the present study, we performed 24 hour ambulatory blood pressure measurements; autonomic neuropathy tests (heart rate response to Valsalva manoeuvre, heart rate response to deep breathing, immediate heart rate response to standing, blood pressure response to standing); fundoscopic retinal examinations; HbA1C, lipid profile, serum sialic acid measurements, 24 hour urinary microalbumin excretion and creatinine clearance measurements in healthy controls (n=13), normoalbuminuric (n=31) and microalbuminuric (n=20) type II diabetic patients. All antihypertensive drugs were withdrawn at least three weeks prior to the study.

Prevalence of autonomic neuropathy was significantly increased in the microalbuminuric group (55 %) compared to the controls (0 %) ($p < 0.004$). Concentrations of serum sialic acid were significantly elevated in the microalbuminuric group (63.8 ± 7.01) compared with the normoalbuminuric group (53.76 ± 6.04) ($p < 0.001$) and the controls (51.28 ± 6.39) ($p < 0.001$). Although there was no significant difference between day and night blood pressures and heart rates between groups, the amount of dipping of systolic blood pressure and MAP in the microalbuminuric ($5.5 \pm 3\%$; $7.1 \pm 4\%$) group was significantly decreased compared with the control ($10 \pm 2\%$, $12.3 \pm 2\%$) ($p < 0.001$) and normoalbuminuric groups ($10.1 \pm 4\%$, $8.3 \pm 4\%$) ($p < 0.04$). Dipping of diastolic blood pressure was significantly decreased in the microalbuminuric group ($9.6 \pm 5\%$) ($p < 0.003$) compared with the control group ($14.9 \pm 3\%$). Prevalence of non-dippers was significantly increased in the microalbuminuric group (72%) compared with the normoalbuminuric group (48%; $p < 0.04$) and the control group (15%; $p < 0.001$). Serum sialic acid

concentration was significantly increased in non-dippers (61.35 ± 7.4) compared with dippers (52.71 ± 5.6 ; $p<0.0009$) and controls (51.28 ± 6.3 ; $p<0.003$). In normoalbuminuric type II diabetic patients sialic acid concentration of non-dippers (56.88 ± 5.62) was significantly increased compared with dippers (50.2 ± 2.44 ; $p<0.01$). Prevalance of autonomic neuropathy was significantly higher in the non-dipper group (44.5%) than in the dippers (10%; $p<0.02$) and controls (0%; $p<0.02$). In the diabetic group there was a significant positive correlation between HbA1C and microalbuminuria, serum sialic acid concentration and microalbuminuria, significant negative correlation between the amount of sistolic, diastolic, MAP and average blood pressure dipping and serum sialic acid concentration.

In conclusion, an impaired circadian blood pressure pattern is associated with diabetic microvascular complications in particular the development of microalbuminuria. Increased sialic acid concentrations in normoalbuminuric non-dippers further supports this conclusion.



Referanslar:

1. Swerdlow AJ, Jones ME: Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol*, 25(6):1250-61, 1996
2. Wang SL, Head J, Stevens L Fuller JH: Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 19(4):305-12, 1996
3. Foster DW: Diabetes mellitus in Harrison's Principles of Internal Medicine's 14 th edition/ editors: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D. Mc Graw Hill .2060-2080, 1998
4. İ.Satman et all: Turkish Diabetes Epidemiology Study: Preliminary reports; Black Sea Diab. Meeting 97 İstanbul
5. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN: Health care expenditures for people with diabetes mellitus,1992. *J of Clin. Endocrinol Metab.* 78:809A-809F,1994
6. Nathan DM: Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328:1676-1685, 1993
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment on the development and progression of long term complications in IDDM. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
8. Shamooun H: The relationship between hemoglobin A1C and the long term complications. *Drug benefit trends (Supp 8E):*10-17, 1996
9. Ohkubo Y, KishiWa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study .*Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995.
10. Andersen AR, Chritiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type I (IDDM) diabetes: An epidemiologic study. *Diabetologia* 25:496-501,1983
11. Krolewski AS, Warram JH: Natural history of diabetic nephropathy. *Diabet. Rev.* 3:446-459, 1995
12. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 28:590-596, 1985
13. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabet Rev.* 3: 510-564, 1995

14. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in Type II diabetes. *Am J Kidney Dis.* 27:167-194, 1996
15. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabet. Care.* 15: 815-819, 1992
16. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus: A clinical study of 510 patients. *Kidney Int.* 21: 730-738, 1982.
17. Klein R, Klein BEK, Moss S, DeMets DL: Proteinuria in diabetes. *Arch Intern Med* 148: 181-186, 1988.
18. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ: Epidemiology of persistent proteinuria in type II DM. *Diabetes* 37: 405-412, 1988
19. Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennet PH: Incidence of proteinuria in type II DM in Pima Indians. *Kidney Int.* 35: 681-687, 1989.
20. Hasslacher C, Ritz E, Tshope W, Gallasch G, Mann JF: Hypertension in DM. *Kidney Int.* 34: S133- S137, 1988.
21. Krolewski AS, Warram JA, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn JR: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78:785-794, 1985
22. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ: Chronic renal failure in NIDDM. A population based study in Rochester Minnesota. *Ann Intern Med* 111: 788-796, 1989.
23. Ordonez JD, Hiatt RA. Comparison of type II and type I diabetics treated for end stage renal disease in a large prepaid health plan population. *Nephron.* 51: 524-529, 1989
24. Pugh JA, Medina R, Ramirez M. Comparison of the course to end-stage renal disease of type I and type II diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 36: 1094-1098, 1993
25. Biesenbach G, Jacko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in predialysis phase of type I and type II DM. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9: 1097-1102, 1994
26. Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria : a major risk factor in NIDDM. A 10 year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 5: 126-134, 1988.
27. Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving H, Steffes MW, Striker GE. Diabetic renal disease recommendations. *Am J Kid Dis.* 25: 107-112, 1995
28. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes.* 39:761-766, 1990

29. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in IDDM patients. *N Eng J Med.* 311: 89-93, 1984.
30. Molich ME: Management of early diabetic nephropathy. *Am J Med.* 102: 392-398, 1997.
31. ADA: Clinical practice recommendations 1997:Diabetic Nephropathy. *Diab Care.* 20: Supp.1,1997.
32. Viberti G, Wiseman MJ, Pinto JR, Messert J: Diabetic nephropathy. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Pennsylvania: Lea&Febger: 691-737, 1994.
33. Mahnensmith RL: Diabetic nephropathy: A comprehensive approach. *Hosp Practice.* 28: 129-148, 1993.
34. Ravid M et al: Long term renoprotective effect of angiotension-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch Int Med.* 156: 286-291, 1996.
35. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al: Long term stabilizing effect of angiotension converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 118: 577-581, 1993.
36. Lebowitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, Schwartz SL, Mengel MC, Segal R, Versaggi JA, Bolton WK: Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int.* 45: S150-S155, 1994.
37. Materson BJ, Preston RA. Prevention of diabetic nephropathy. *Hosp Pract.* 32: 129-140, 1997.
38. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta analysis. *Ann Intern Med.* 118: 129-138, 1993.
39. Yokohama H, Jensen JS, Myrup B, Mathiesen ER, Ronn B, Deckert T: Raised serum sialic acid concentration precedes onset of microalbuminuria in IDDM: A ten year follow-up study. *Diab Care.* 19: 435-440, 1996.
40. Chen J, Gall MA, Yokohama H, Jensen JS, Deckert M, Parving HH: Raised serum sialic acid concentration in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diab Care.* 19: 130-134, 1996.
41. Sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: *Arch Int Med.* 157: 2413-2445, 1997
42. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, Pessina AC: Clinical relevance of night time blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Int Med.* 152: 1855-1860, 1992.

43. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gateschi C, Benemio G et al: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 81: 528-536, 1990.
44. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 5: 93-98, 1987.
45. Hornung RS, Mahler RF, Raftery EB: Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: An assessment of autonomic function. *Diabetic Med*. 6: 579-585, 1989.
46. Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE: Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 35:1074-1079, 1992.
47. Kaplan NM: Ambulatory blood pressure monitoring: Valuable in diabetic subjects? *Diab Rev Int*. 5: 11-14, 1996.
48. Mogensen CE: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short term and long term diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 28:91-100, 1971
49. Mogensen CE, Andersen MJF: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes*. 22: 706-712, 1973
50. Ishida K, Takashi F, Takashina S: Comparison of renal hemodynamics in NIDDM and IDDM. *J Diabet Complications*. 5: 143-145, 1991.
51. Wiseman MJ, Viberti GC, Keen H: Threshold effect of plasma glucose in the glomerular filtration in diabetes. *Nephron*. 48: 257-260, 1984.
52. Wiseman MJ, Saunderson AJ, Keen H, Viberti GC: Effect of plasma glucose on increased glomerular filtration rate and kidney size in IDDM. *N Eng J Med*. 312: 617-621, 1985
53. Schmitz A, Hansen HH, Christiansen T: Kidney function in newly diagnosed type II diabetic patients, before and during treatment. *Diabetologia*. 32: 434-439, 1989.
54. Christiansen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Parving HH: Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term IDDM. *Diabetologia*. 20: 451-456, 1981.
55. Rasch R: Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. Kidney size and glomerular volume. *Diabetologia*. 16: 125-128, 1979.
56. Seyer-Hansen K: Renal hypertrophy in streptozotocin-diabetic rats. *Clin Sci Molec Med*. 51: 551-555, 1976.

57. Mogensen CE: Early glomerular hyperfiltration in IDDM and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest.* 46: 201-206, 1986.
58. Lervang HH, Jensen S, Brocher-Mortensen J, Ditzel J: Early glomerular hyperfiltration in the development of late nephropathy in type I DM. *Diabetologia.* 31: 723-729, 1988.
59. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti GC: Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: Five year report of a prospective study. *Diabetologia.* 34: 59-60, 1991
60. Mogensen CE, Eiskjaer H, Vestbo E, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diab Care.* 18: 572-581, 1995.
61. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PA, Deckert T: Incipient nephropathy in type I DM. *Diabetologia.* 26:406-410, 1984.
62. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in IDDM. *Lancet.* 1:1430-1432, 1982.
63. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Eng J Med.* 310: 356-360, 1984.
64. Chavers BM, Bilous RV, Ellis EN, Steffs MW, Mauer SM: Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Eng J Med.* 320: 966-970, 1989.
65. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy in IDDM. *Lancet.* 100: 550-555, 1982.
66. Messent JWC, Elliot TG, Hill RD, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in IDDM: A twenty-three year follow-up study. *Kidney Int.* 41: 836-839, 1992.
67. Nyberg G, Blohne G, Norden G: Impact of metabolic control in progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 30: 82-86, 1987
68. Viberti GC, Keen H, Dodds R, Bending JJ: Metabolic control in progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 30: 481-482, 1987.
69. Hasslacher C, Stech W, Wahl P, Ritz E: Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type I DM. *Diabetologia.* 28: 6-11, 1985.
70. Mogensen CE: Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ.* 285: 685-688, 1982.
71. Jensen T, Borch-Johnsen K, Deckert T: Changes in blood pressure and renal function in patients with type I DM prior to diabetic nephropathy. *Diab Res.* 4: 159-162, 1987.

72. Parving HH, Hommel E: Prognosis in diabetic nephropathy. *Br Med J.* 299: 230-233, 1989.
73. Mogensen CE, Schmitz O: The diabetic kidney: From hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am.* 72: 1465-1492, 1988.
74. Schiwick HG, Haupt H: Properties of acute phase proteins of plasma. *Behring Inst M.* 80:1-10, 1986.
75. Costello M, Barry A, Fiedel BA, Gewurz H: Inhibition of platelet aggregation by native and desialized alpha-1 acid glycoprotein. *Nature.* 281: 677-678, 1979.
76. Lindberg G, Eklund G, Gullberg B, Rastam L: Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *Br Med J.* 302: 143-146, 1991.
77. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA: Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality : Multivariate analysis including 54385 men and women during 20.5 years follow-up. *Int J Epidemiol.* 21: 253-257, 1992.
78. Pickup JC, Mattock MB, Crook MA, Chusney GD, Burt D, Fitzgerald AP: Serum sialic acid concentration and coronary heart disease in NIDDM. *Diab Care.* 18: 1100-1103, 1995.
79. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med.* 72: 375-380, 1982.
80. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest.* 77: 1925-1930, 1986.
81. Mauer SM, Steffes MW, Chern M, Brown DM: Mesangial uptake and processing of macromolecules in rats with diabetes mellitus. *Lab Invest.* 41: 401-406, 1979.
82. Cortes P, Dumler F, Goldman J, Levin NW: Relationship between renal function and metabolic alterations in early streptozotocin-induced diabetes in the rats. *Diabetes.* 36: 80-87, 1987.
83. Brenner BM, Milford EL: Nephron underdosing: A programmed case for chronic renal allograft failure. *Am J Kiney Dis.* 21: 66, 1993.
84. Reddi AS: The basement membrane in diabetes. In: Marshall SM, Home PD, Rizza RA eds. *The Diabetes Annual 9.* Amsterdam: Elsevier Science BV. 245-263, 1995.
85. Daniels BS, Hostetter TH: Aldose reductase inhibition and glomerular abnormalities in diabetic rats. *Diabetes.* 38: 981-986, 1989.

86. Ranganathan S, Kremf M, Feraille E, Charbonnel B: Short time effect of an aldose reductase inhibitor on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in type I diabetic patients with incipient nephropathy. *Diabet Metab.* 19: 257-261, 1993.
87. Baynes JW: Role of oxidative stress in development of complications. *Diabetes.* 40: 405-412, 1991.
88. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ: Angiotension receptors and their antagonists. *N Eng J Med.* 334: 1649, 1996.
89. Neuringer JR, Brenner BM: Hemodynamic theory of progresive renal disease: A 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis.* 22: 98-104, 1993
90. Laffel LM, McGill JB, Gans Dj: The beneficial effect of angiotension converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria.: North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med.* 99: 497-503, 1995.
91. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Non-enzymatic glycosilation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med.* 101: 527-537, 1984.
92. Brownlee M, Vlassara H, Cerami: Advanced glycosilation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med.* 318: 1315-1321, 1988.
93. Brownlee M, Vlassara H, Cerami: Nonenzymatic glycosylation reduces the susceptibility of fibrin to degradation by plasmin. *Diabetes.* 32: 680-684, 1983.
94. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Eng J Med.* 320: 1161-1165, 1989.
95. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial blood pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *BMJ.* 295: 515-517, 1987.
96. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christileb AR, Knowler WC, Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in IDDM. *N Eng J Med.* 318: 140-145, 1988.
97. Maree M, Bernadet P et al. Relationship between angiotension I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes.* 43: 384-388, 1994.
98. Nakajima S, Baba T, Yagima Y: ACE gene polymorphism a usefull marker for albuminuria in Japanese NIDDM patients. *Diab Care.* 19: 1420-1422, 1996.

99. Wahl P, Deppermann D, Hasslacher C: Biochemistry of glomerular basement membrane of the normal and diabetic human. *Kidney Int.* 21: 744-749, 1982.
100. Parving HH, Smidt UM, Friisberg B, Bonnevie-Nielsen V, Andersen AR: A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in IDDM with diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 20: 457-461, 1981.
101. Nielsen SF, Rossing P, Bang L, Svendsen TL, Gall MA, Smidt MU, Parving HP: On the mechanism of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes.* 44:783-789, 1995.
102. Nielsen SF, Hansen KW, Schmitz A, et al: Albuminuria and 24-hour ambulatory blood pressure in normoalbuminuric and microalbuminuric NIDDM patients. *Diab Care.* 18: 1434-1441, 1995.
103. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D: Glucose control and the retinal and renal complications of IDDM. *JAMA.* 261: 1155-1160, 1989.
104. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in IDDM. *Lancet.* II: 1300-1304, 1986.
105. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Bending JJ, Keen H: Long term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in IDDM. *Bri Med Journal.* 286: 598-602, 1983.
106. Bending JJ, Viberti GC, Watkins PJ, Keen H: Intermittant clinical proteinuria and renal function in diabetes: Evolution and effect of glycemic control. *Bri Med J.* 292: 83-86, 1986.
107. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 82: 5963-5967, 1985.
108. Zeller KR: Low protein diets in renal disease. *Diab Care.* 14: 856-866, 1991.
109. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: A meta analysis. *Ann Intern Med.* 124: 627-632, 1996.
110. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabet Care.* 17: 490-518, 1994.
111. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest.* 36: 383-388, 1976.

112. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in the kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet I*: 1175-1179, 1983.
113. Mogensen CE: Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Bri Med J*. 285: 685-688, 1982.
114. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Bri Med J*. 294: 1443-1447, 1987.
115. American Diabetes Association: Treatment of hypertension in diabetes(Consensus Statement). *Diab Care*. 19: (Suppl: 1): S107-S113, 1996.
116. Fatoureschi V, Kennedy PF, Rizza R, Hogan MJ: A practical guideline for management of hypertension in patients with diabetes. *Mayo Clin Proc*. 71: 53-58, 1996.
117. Bjork S, Mulec H, Johnsen SA, et al: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J*. 304: 339-345, 1992.
118. Lewis EJ, Hunsicker L, Bain R, Rohde R for the collaborative study group: A clinical trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor in the nephropathy of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 329: 1456-1461, 1993
119. Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B: Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type I diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia*. 33: 470-476, 1990.
120. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J*. 304: 339-343, 1992.
121. Tomlinson B, Nicholls MG, Cockram CS: Effect of enalapril and nifedipine on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM. *Diab Care*. 17: 859-862, 1994.
122. Lithell HOL: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diab Care*. 17: 859-862, 1994.
123. Harati Y: Diabetic peripheral neuropathies. *Ann Int Med*. 107: 546-559, 1987.
124. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, et al: Diabetic neuropathies. *Diab Care*. 15: 1926-1975, 1992.
125. Colli A, Buccino G, Cociolo M, Parravicini R, Mariani F, Scaltrini G: Diagnostic accuracy of sialic acid in the diagnosis of malignant ascites. *Cancer*. 63: 912-917, 1989.

126. Crook M, Haq M, Tutt P: Evaluation of three assays for the determination of serum total sialic acid. Clin Biochem. 26: 449- 454, 1993.
127. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C: Sex, cardiac hypertrophy and diurnal variations in essential hypertension. J of Hypertension 10:683 - 692, 1992
128. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. BMJ. 285: 916-918, 1982
129. Mitchell TH, Nolan B, Henry M, Cronin C, Baker H, Greely G: Microalbuminuria in patients with NIDDM relates to nocturnal systolic blood pressure. Am J Med. 102: 531-535, 1997
130. Schimitz A, Pederson MM, Hansen KW: Blood pressure by 24 hour ambulatory recordings in type II diabetics. Relationship to urinary albumin excretion. Diabet. Metab. 17: 301-307, 1991
131. Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Marimoto S: Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. Diab Care. 14: 707-711, 1991
132. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: Mortality in diabetic autonomic neuropathy. Lancet. 1: 601-603, 1976
133. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabet Med. 10: 820-824, 1993
134. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A: Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 26: 859-863, 1995
135. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Zanchetti A, Parati G: Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: Additional information from a large data base. Blood Press. 4: 148-156, 1995

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
KÜTÜPHANE ve DOKÜMANTASYON
BAŞKANLIĞI