

T.C.
PTT Genel M¼d¼rl¼ę¼
Sanatoryum ve Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
Şef: Dr. H¼samettin KUTLU

**NON-HİPERTANSİF TİP 2 DİABETES
MELLİTUS'TA DİABET YAŞI VE METABOLİK
REGÜLASYON İLE MİKROALBUMİNÜRİ
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kadir KAYATAŞ

İstanbul - 2000

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm klinik şefimiz Dr. Hüsamettin Kutlu'ya,

Dahiliye Kliniği şef yardımcıları; Dr. Hayrullah Türkeri, Dr. Mithat Feyiz Kara, Başasistan Dr. Hayriye Engin, Uzm. Dr. Seher Kebapçioğlu, Uzm. Dr. Enver Berber, Uzm. Dr. Meltem Ayter'e,

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Başasistan Dr. Eşref Mesut Özer'e ve Biokimya Kliniği şef yardımcısı Uzm. Ecz. Dr. Vedat Akım (PhD)'a,

Asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimiz hemşire ve personellerine;

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Kadir KAYATAŞ

KISALTMALAR

ACE	:	Angiotensin Konverting Enzim
ADA	:	Amerikan Diabet Birliği
AER	:	Albumin Ekskresyon Hızı
BMI	:	Vücut Kitle İndeksi
DM	:	Diabetes Mellitus
dk	:	Dakika
dl	:	Desilitre
GFR	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA_{1C}	:	Glikozile hemoglobin
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
UAE	:	Üriner Albumin Ekskresyonu
UKPDS	:	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
WHR	:	Bel Kalça Oranı

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	24
BULGULAR	28
TARTIŞMA	44
SONUÇ	52
ÖZET.....	53
KAYNAKLAR.....	55

GİRİŞ

Diabetik nefropati, diabetes mellitusun angiopati komplikasyonları arasında yer alan ve böbrek yetersizliğiyle sonlanabildiğinden; hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur.

1921'de keşfedilen insülinin 1922'de diabetin tedavisinde kullanılmaya başlanması bu hastaların daha uzun süre yaşamasına imkan sağlamıştır. Bununla birlikte diabetin diğer kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla beraber diabetik nefropati ve buna bağlı böbrek yetmezliği sıklığı da artmıştır (1,2).

Günümüzde diyaliz programına alınan hastaların üçte birinden fazlasını diabetik nefropatili hastalar oluşturmaktadır ve bu oran her geçen gün daha da artmaktadır (3).

Bu çalışmada diabetik nefropatinin hem tanısı hem de takibi için en iyi prognostik faktör olan mikroalbuminüri ile diabetin süresi ve metabolik regülasyonun bir göstergesi olan HbA_{1c} düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Hipertansiyonun böbrek üzerine yaptığı patolojik değişikliklerden (1,3) etkilenmemek için çalışmamıza hipertansif olmayan Tip 2 diabetes mellituslu hastaları dahil ettik.

GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

Tanımı:

Diabetes mellitus; genetik veya immün yapının sebep olduğu bir seri patolojik olay sonucu, pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya etkisizliği sebebiyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalar ile seyreden, multisistem komplikasyonlu, hiperglisemi ile giden kronik bir metabolik hastalıktır (4,5).

Tanısı:

Diabetes mellitusun tanısında açlık kan şekeri tayini önemlidir. Açlık kan şekerinin normal değeri, glukoz oksidaz yöntemi ile venöz kanda 70-110 mg/dl'dir.

Arter kanı glukozu, vena kanı glukozundan %10-15; plazma ve serum glukoz değerleri de total kandaki glukoz değerinden %15 daha yüksektir.

Diabet tanısı için önerilen glisemi değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Amerikan Diabetes Association'un Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (6)

-
- | | |
|----|--|
| 1- | Diabetin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, ketonüri, hızlı ağırlık kaybı) ile birlikte rastgele ölçülen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması veya |
| 2- | Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl veya |
| 3- | 75 gram glukozla yapılan oral glukoz tolerans testinin 2. saatindeki plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması. |
-

ADA (American Diabetes Association) kriterlerine göre plazma açlık glukoz düzeyleri 110-126 mg/dl arasındaki kişiler sınırda vakalar olarak kabul edilip, uzun süreli izlemeyi gerektirir. Eğer tanıya götüren bulgular yetersiz ise oral glukoz tolerans testi yapılabilir. 300 ml su içinde eritilmiş 75 gr glukoz verilerek 1 ve 2 saat sonraki glisemi değerlendirilir. Teşhis açısından önemli olan 2. saatte ölçülen glisemi değeridir.

Özellikle Tip 1 diabetin tanısında farklı kriterler kullanılması sebebiyle %1.5 ile %4 arasında prevalans bildirilmektedir. Bir çalışmada 65 yaş üstü popülasyonda prevalans %11 bulunmuştur. 65-74 yaş arası diabetiklerinde %30'u her yıl hastaneye yatmaktadır. Bu oran diabetik olmayanların 2 katıdır (7).

Diabetes mellitusun sınıflaması Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Diabetes Mellitus Sınıflaması (8)

I-	Tip 1 diabetes mellitus A. Otoimmün B. İdiopatik
II.	Tip 2 diabetes mellitus A. Nonobez B. Obez
III.	Diğer spesifik tipler (Malnütrisyon, pankreas hastalıklarına, hormonlara, ilaçlara bağlı diabet, genetik sendromlar)
IV.	Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
V.	Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Diabetes mellitus, hastalıktan etkilenen kişilerin morbidite ve mortalitesi üzerinde önemli derecede olumsuz etki göstermektedir. Diabetes mellitusun komplikasyonlarını akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta toplamak mümkündür. Bu komplikasyonlar Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Diabetes Mellitusun Komplikasyonları (9)

-
- 1- DM'un Akut Komplikasyonları
 - 1.1. Diabetik ketoasidoz
 - 1.2. Nonketotik hiperosmolar koma
 - 1.3. Laktik asid koması
 - 1.4. Hipoglisemi koması
 2. DM'un Kronik Komplikasyonları
 - 2.1. Mikrovasküler hastalıklar
 - 2.1.1. Retinopati
 - 2.1.2. Nefropati
 - 2.2. Makrovasküler hastalıklar
 - 2.1.1. Koroner arter hastalığı
 - 2.1.2. Serebrovasküler hastalık
 - 2.1.3. Periferik vasküler hastalık
 - 2.3. Nöropatiler
 - 2.3.1. Periferik simetrik nöropati
 - 2.3.2. Mononöropati
 - 2.3.3. Otonomik nöropati
 - 2.3.4. Diabetik amiyotrofi
 - 2.4. Ayak ülserleri
 - 2.5. Dermopatiler
-

DIABETİK NEFROPATİ

Diabetik nefropati, diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alan ve böbrek yetersizliği ile sonlanabildiğinden hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur.

Diabetik nefropatinin klinik tablosunda kalıcı proteinüri, retinopati ve hipertansiyon tabloyu tamamlar. 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson glomerullerde nodüler-interkapiller lezyonları tanımlayarak bunların proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetersizliği gösteren diabetiklerde bulunduğunu belirtmişler ve diabetik nefropati tablosuna bu araştırmacıların adı verilmiştir.

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma Tip 1 DM hastalarında tüm yaş gruplarında ve iki cinsten de mortalitede artış olduğunu göstermektedir.

Genel olarak ölümlerin ana sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Diabetin kendisi kardiyovasküler hastalıktan bağımsız bir risk faktörüdür.

Serum kolesterolü, sistolik kan basıncı ve sigara Tip 1 DM için mortalitenin bağımsız belirleyicileridir (10). Ayrıca halen, mikroalbuminürinin Tip 1 DM'ta mortalitenin en güçlü göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Mikroalbuminüri kardiyovasküler duyarlılığın artış göstergesi ve bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi için uyarı olarak kabul edilmelidir (10).

1922'de insulinin diabetin tedavisine girmesiyle bu hastaların daha uzun yaşamasına imkan sağlanmış olup bununla beraber diabetik nefropati sıklığı da giderek artmış ve 1950'lerden sonra kendini daha fazla hissettirmiştir (1,2).

Diabetik nefropati gelişmesi diabeti 20 yıldan fazla olan Tip 1 DM'lu hastalarda yaklaşık %40-50 oranında iken Tip 2 DM'ta bu oran %5-10 kadardır. Avrupalılarda bu oran düşük iken 20 yıllık diabetiklerde en yüksek insidans Hintlilerde ve Japonlarda görülmektedir (11,12). ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de kronik renal yetmezliğin en büyük sebebi diabettir ve renal diyaliz hastalarının yaklaşık yarısını diabetik nefropatili hastalar oluşturmaktadır (12). ABD'de yapılan bir çalışmada çocuklukta başlayan Tip 1 diabetik hastaların %50'sinde, 31 yaşından önce hastalığı başlayanların %30'unda diabetik nefropati geliştiği saptanmıştır (13).

Diabetik nefropati son dönem böbrek hastalığının nedenlerinden ve diabetik hastalarda yaşam süresini kısaltan bir komplikasyon olduğundan erken dönemlerde tanınması ve uygun tedavinin başlatılması önemlidir. Proteinüri geliştikten sonra son dönem böbrek hastalığına progresyon kaçınılmazdır.

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların sadece %20-50'sinde 20 yıl sonunda proteinüri gelişmektedir. Bu nedenle diabet dışında diabetik renal hastalığın gelişmesinde rolü olan başka faktörlerde vardır. Diabetik nefropati gelişmesine neden olan faktörler Tablo 4'de verilmiştir. Diabet süresi diabetik nefropatinin en önemli risk faktörlerinden birisidir. Diabetik nefropati gelişen hastaların hemen hepsinde kötü glisemik kontrol dikkati çeker (14). Çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önleyebileceği gösterilmiştir. Genetik faktörler de diabetik nefropati gelişmesinde önemlidir ve renal tutulum açısından güçlü aile hikayesi olan hastalara nefropati gelişimi açısından çok daha dikkatli takip gerekir (15-18).

Tablo 4: Diabetik Renal Hastalık Gelişmesinde Etiyolojik Faktörler

Kötü glisemik kontrol (açlık plazma glukoz seviyesi >140 mg/dl, HbA _{1c} > %8)
Genetik faktörler (ACE geni)
Sigara, erkek cins, ileri yaş,
Ailede nefropati veya kardiyovasküler olay hikayesi,
Hemodinamik anormallikler (artmış renal kan akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve intraglomeruler basınç)
Değişmiş vasküler geçirgenlik,
Sistemik hipertansiyon,
Aşırı protein alımı,
Metabolik bozukluklar (anormal poliol metabolizması, ileri glikolizasyon son ürünlerin oluşumu, artmış sitokin yapımı ve protein kinaz C'nin aktivasyonu)
Büyüme faktörlerinin salınımı,
Karbonhidrat/lipid/protein metabolizmasında anormallikler,
Yapısal anormallikler (glomeruler hipertrofi, mezanşial genişleme, glomeruler bazal membran kalınlaşması),
İyon pompalarında bozukluklar (artmış Na ⁺ - H ⁺ iyon pompası ve azalmış Ca ⁺⁺ ATPaz pompası)
Hiperlipidemi (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi)

DOĞAL SEYİR

Tip 1 DM'ta nefropati diyabetin başlangıcından itibaren 15-30 yıl sonra gelişen, son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyen iyi tanımlanmış evrelerden geçerek ilerler. Tip 2 DM'ta görülen nefropatinin doğal seyri tam tanımlanmamıştır. Tip 2 DM'un ne zaman başladığı genellikle bilinmez ve düşük dereceli albuminüri bu hastalarda hastalık progresyonunun tam bir göstergesi olmamaktadır. Yaş ve hipertansiyon renal fonksiyonu etkiler ve kardiyovasküler mortalite nefropati gelişimine fırsat vermiyor olabilir.

Evre I: Renal vazodilatasyon ve hiperfiltrasyon Tip I DM'ta erken oluşmaktadır. Bu Tip 2 DM'ta her zaman olmamaktadır. Glomeruler filtrasyondaki artış; artmış renal plazma akımına ve serum albuminindeki hafif azalmaya bağlı düşmüş glomeruler onkotik basınca bağlanmaktadır. Tip 2 DM'ta hiperfiltrasyon; hiperglisemi, prostaglandinler, artmış sodyum geri Emilimi sonucu tubuloglomeruler feedbackte azalma gibi faktörler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hem Tip 1 hem de Tip 2 diabetik hastalarda aminoasit infüzyonu GFR (glomeruler filtrasyon hızı)'nda çok önemli artışa neden olmaktadır. GFR, metabolik kontrol ile hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'ta azalmakta ancak diabetik olmayanların düzeyine inmemektedir. Erken diabette renal ve glomeruler hipertrofi vardır (19).

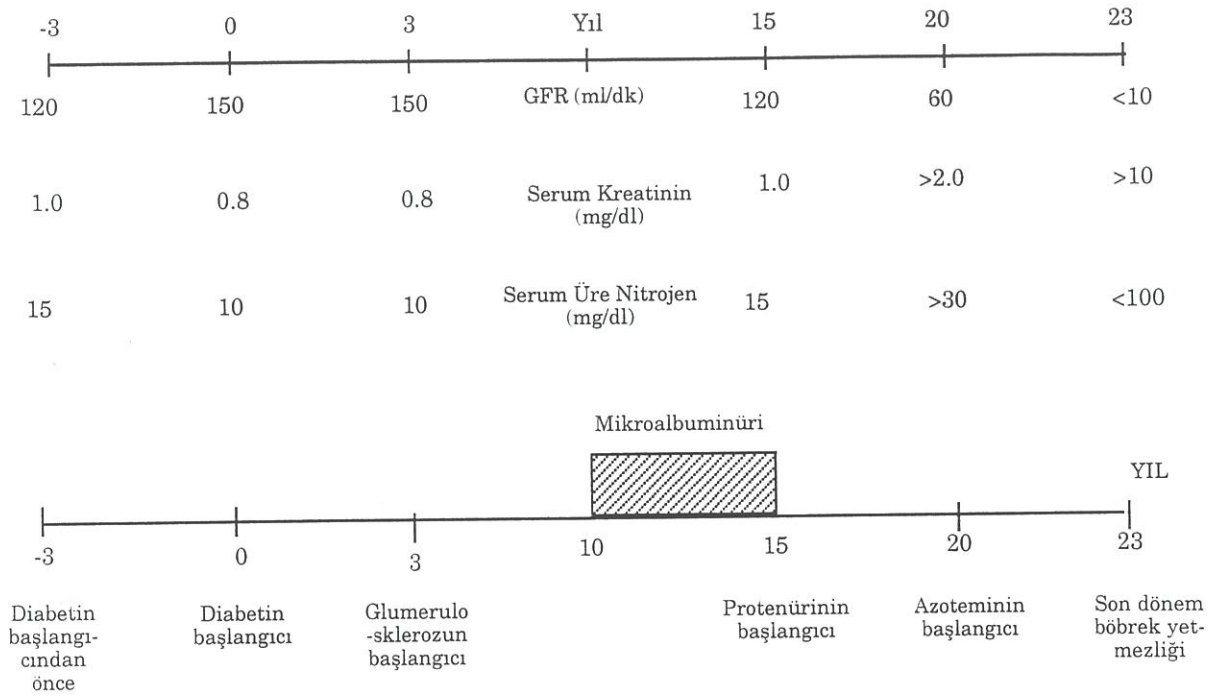
Evre II: Diabette en erken yapısal anormallik glomeruler bazal membran kalınlaşmasıdır. Bu diyabetin başlamasını takip eden 1.5-2.5 yılda hemen tüm Tip 1 DM'lu hastalarda oluşur. Bunu fraksiyonel mezanşial volümde (glomerul başına düşen mezanşial volüm) artış takip edebilir. Bu değişiklikler Tip 2 DM'lu hastalarda da bulunmaktadır ancak zamanlama değişken olabilmektedir. Tipik Kimmelstiel-Wilson lezyonları Tip 2 DM'lu hastalarda nefropatinin erken dönemlerinde az görülmektedir. Bu hastalarda daha çok nonspesifik vasküler veya interstisyel değişiklikler

daha ön planda olmaktadır. Mezanşial genişleme ve glomeruler kapillerin tıkanması filtrasyon için gerekli alanda azalmaya ve fonksiyonda düşmeye neden olmaktadır. Başlangıçta glomeruler hipertrofi bunu kompanse etmekte ve GFR'nin devamını sağlayan bir mekanizma olmaktadır (20,21).

Evre III: Mikroalbuminüri dönemidir. Mikroalbuminüri Tip 1 DM'ta hastalığın başlangıcından 5-15 yıl sonra gözlenmektedir. Ancak Tip 2 DM'ta mikroalbuminüri hastalık başlangıcından önce bile görülebilir. Tanı sırasında %20 hastada mikroalbuminüri veya makroalbuminüri gözlenmektedir. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta mikroalbuminüri Tip 1 DM'tan daha sıktır. Mikroalbuminüri Tip 1 DM'ta nefropati gelişiminin bir belirleyicidir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'ta mikroalbuminüri artmış kardiyovasküler ölüm ile birlikte. Albuminüri endotelial disfonksiyonunun ve bunu takip eden ateroskleroze bir göstergesidir (22,23).

Evre IV: Aşırı nefropati dönemidir. GFR'de azalma ve artmış mortalite ile karakterizedir. Tip 2 DM'ta Tip 1'e oranla 5 yıl sonra gelişmektedir, ancak bu Tip 2 DM tanısından önce var olan hiperglisemi dönemine bağlı olabilir. Aşırı albuminüri geliştiği sırada veya hemen öncesinde birçok hastada hipertansiyon ortaya çıkar ve kan basıncındaki artış renal hastalık progresyonunu belirgin olarak artırır (23).

Evre V: Son dönem böbrek hastalığı dönemidir. Proteinürinin başlangıcından 10-15 yıl sonra %50-61 oranlarında hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'ta gözlenmektedir. Hastaların çoğunda GFR proteinürinin başlamasıyla birlikte düşmeye başlar. GFR 1 ml/dakika/ay hızında azalma göstermektedir (24,25).



Şekil 1: Tip 1 Diabetes mellitusta diabetik nefropatinin doğal seyri (25)

Proteinüri ve Mekanizmaları:

Glomerüler hasarın ne yolla proteinüriye sebep olduğunu anlamak için ileri derecede özelleşmiş glomerüler kapillerin filtrasyon karakteristiklerine bakmak gerekir.

Molekül ağırlığı (M.A.) inülin kadar (M.A. 5.000 dalton) veya daha küçük olan maddeler, kapiller duvarı suya benzer şekilde serbest olarak geçerler. Plazma proteinlerinin molekül ağırlığı arttıkça, glomerüler membrandan geçişleri giderek azalır.

Normalde IgM gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeler, glomerüler filtratta sadece eser miktarda bulunurlar. Albümin (M.A. 60.000) gibi relatif olarak daha küçük molekül ağırlıklı maddeler, yüksek plazma konsantrasyonları nedeniyle biraz daha fazla miktarda idrara geçerler.

Molekül ağırlıkları 15.000-40.000 arasında olan proteinler glomerülden daha kolay geçebilmelerine rağmen, plazmada daha düşük konsantrasyonlarda bulundukları için idrara da daha az oranda çıkarlar. Ayrıca ultrafiltrata geçen albümin, tubulus hücreleri tarafından hiç emilemediği halde, düşük molekül ağırlıklı proteinler, proksimal tübüllerde aktif olarak geri emilirler (26).

Micropuncture teknikleri ile elde edilen glomerüler ultrafiltrat örneklerindeki albümin konsantrasyonu 1 mg/dl'a yaklaşır. Plazma albümin konsantrasyonu ise 3-4 g/dl arasındadır. İnsülinin ise plazma ve glomerül ultrafiltratta benzer konsantrasyonda olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar normal glomerül kapiller duvarının 50-55 Å° çapında delikler içeren izopor bir filtre gibi davrandığını göstermektedir. Benzer molekül büyüklüğündeki anyonik (izoelektrik nokta <7.4) veya katyonik (izoelektrik nokta >7.4) proteinlerden, anyonik olanlara karşı glomerül kapiller membranında daha büyük bir engelleme olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu glomerül kapiller duvarında elektrostatik bir bariyerin varlığının delilidir (27).

Ayrıca hemodinamik bazı kuvvetler de albümin gibi makromoleküllerin glomerül kapiller duvarından geçişini etkiler.

Glomerül kapiller duvarının geçirgenliğini etkileyen faktörler:

- Büyük seçici bariyer
- Hemodinamik kuvvetler
 - Afferent arterioler plazma akım oranı
 - Transkapiller hidrolik basınç gradyanı
 - Plazma onkotik basıncı
 - Ultrafiltrasyon katsayısı

– Elektriksel yük seçici bariyer.

Normal idrarın protein bileşimini;

– %40-60 albümin,

– %40 Tamm-Horsfall proteini,

– %15 immünoproteinler (IgG, IgA),

– %5-10 düşük molekül ağırlıklı proteinler (β_2 -mikroglobülin, lizozim, retinol-binding protein, α_1 mikroglobülin, α_1 -asitglikoprotein ve birçok polipeptid yapıda hormon ve enzimler) oluşturmaktadır (26,27,28).

Proteinüri genellikle orijinine göre glomerüler ve tubüler olarak sınıflandırılır. Glomerüler proteinüride, filtrasyon bariyerindeki defektlere sekonder olarak glomerül kapiller duvar geçirgenliği değişmiş ve makromoleküllerin glomerüler filtrata geçişi artmıştır. Bu durumda albümin idrara çıkan en belirgin proteindir. Albüminle birlikte IgG ve IgA'da anormal miktarda idrara çıkarlar.

Tubüler proteinüri ise proteinlerin normal tubüler reabsorbsiyonundaki hasar sonucu, glomerüler filtratın değiştirilememesi ile karakterizedir. Bu durumda normal olarak filtre edilen ve tekrar absorbe edilen daha küçük makromoleküllerin idrara çıkışı artar (β_2 -mikroglobülin gibi). Proteinüriye sebep olan başka mekanizmalar da vardır. Normalde tubuluslarda reabsorbe edilen proteinlerin, bazı hastalıklarda (örn; plazma hücre diskrazileri) plazmada yüksek konsantrasyonlara ulaşması sonucu filtrasyon yükünün artması ve reabsorbsiyon kapasitesinin aşılması ile bunların idrara çıkışı artmıştır (overflow) ya da üriner sistemdeki bir enfeksiyon nedeniyle IgA sekresyonu artmış ve postrenal (sekretuar) proteinüri ortaya çıkmıştır (26). Tablo 5'de proteinürinin oluşum mekanizmasına göre tipleri özetlenmiştir.

Tablo 5: Proteinüri Tipleri

Tipi	Mekanizması	Miktarı	Mol Ağırlığı	Örnek
Glomerüler	Permeabilite artışı	>3.5 g	>68.000	(Albumin, IgG) Glomerülonefrit, Nefrotik Sendrom
Tübüler	Reabsorbsiyon azalması	< 2g	<40.000	(β_2 mikroglobülin) İnterstisyel nefrit, Antibiotik hasarı, Metal zehirlenmesi
Overflow	Anormal plazma proteinlerin filtrasyonun artması	0.2-10 g	<40.000	Bence Jones proteinürisi, myoglobinüri
Hemodinamik	Artmış filtrasyon, azalmış reabsorbsiyon	<2 g	20.000-68.000	Konjestif kalp yetmezliği, ateş, egzersiz, konvülsiyon

Mikroalbuminüri:

Mikroalbuminüri ilk kez 1960'larda Harry Keen tarafından Londra'da tanımlandı. Harry Keen artmış albumin ekskresyonunun, erken dönem diabetik renal hastalığın progresyonunda önemli olabileceğini belirtmiştir. Bu progresyonun yoğun insülin tedavisi ile anlamlı derecede engellenebileceği açıktır (29,30). Bu sebeple mikroalbuminüri diabetin erken döneminde aralıklı olup, metabolik kontrol sağlanmadığı takdirde sürekli hale gelir ve yıllık ortalama %25 kantitatif artış gösterir (31,32).

Antihipertansif tedavi mikroalbuminüriyi azaltır ve renal tutulumu olan hastalarda klinik olarak önemli mikroalbuminüri gelişimini yavaşlatır (23).

Tip 2 Diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri diğer komplikasyonların ve kötü sonuçların önemli bir belirleyicisidir. Bu tip hastalara olayın daha da ilerlemesini engellemek için mümkün olan en iyi klinik bakım sunulmalıdır.

Diabetik nefropatinin en iyi göstergesi olan albuminürinin kümülatif riski, ırksal farklılıklara bağlı olarak Tip 1 DM'lu hastalarda yaklaşık %30, Tip 2 DM'lu hastalarda %15-60 arasındadır.

Klinik proteinürinin tespiti (total protein ekskresyonu > 0.5gr/24 saat) diabetik nefropatinin teşhisinde kritik bir rol oynar. Albumin bu dönemde ekskrete edilen total idrar proteinlerinin %50-60'ını oluşturur.

1960'ların erken dönemlerinde düşük idrar albumin konsantrasyonlarını tespit eden duyarlı yöntemlerin gelişimi, bazı çalışmacıları nefropati gelişme riski olan hastaları erken tespit edebilme ümidi ile klinik proteinürisi olmayan diabetik hastalarda idrar AER (albumin ekskresyon hızı) hakkında çalışmaya yönlendirmiştir.

Altı ve 14 yıllık bir gözlem dönemi sonrasında, 1980'li yılların başlarında "mikroalbuminüri" fenomeni olarak isimlendirilen AER'deki subklinik artışın, Tip 1 DM'lu hastalarda belirgin nefropati gelişiminin belirleyicisi olduğu gösterildi (33).

Relatif olarak daha yaşlı Tip 2 DM'lu hastalarda (50-75 yaşları arası) ve yaşlı diabetik olmayan bireylerde mikroalbuminürinin renal hastalıktan daha ziyade kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur (34,35).

Normal kişilerde AER 10 ± 3 mg/24 saat veya 7 ± 2 µg/dakikadır (31-36).

Tablo 6: Mikroalbuminürinin Tanımı (28-33)

	İdrar AER (mg/24 saat)
Normoalbuminüri	<20
Mikroalbuminüri	20-200
Makroalbuminüri	>200

Çeşitli çalışmalarda hastalığın artmış progresyon riskinin bir göstergesi olan AER değeri için toplanan idrarın zamanlamasında ve toplama şartlarına kısmen bağlı olabilecek, birbirinden bir miktar farklı sonuçlar bildirilmiştir (28-33).

Albumin ekskresyonunu etkileyen faktörler:

- Aşırı egzersiz (37),
- Sıvı yüklemesi (geçici) (38),
- Oral protein alımı (39),
- İdrar yolu infeksiyonları,
- Arteriyel hipertansiyon (32),
- Gebelik.

AER gün içinde geceye oranla %25 daha yüksek olma eğilimindedir. Günden güne değişen %40'lık bir biyolojik varyasyonu vardır (40).

Mikroalbuminüri ve Eşlik Eden Klinik ve Patolojik Durumlar:

İdrar atılımı ile albumin atılımı arasında pozitif korelasyon olması, glukozun indüklediği diürezin albuminin proksimal tubuler reabsorbsiyonunu bozduğunu düşündürmüştür. Bununla beraber tavşanlarda albumin atılımı, osmotik diürezden etkilenmez, fakat volümü artırdıktan sonra GFR değiştiği için albumin atılımı da artar. Diabetik insanlarda glukozüri ile idrar albumin atılımı arasında korelasyon bulunamamıştır (39). Aşırı sıvı alımından sonra GFR'deki değişiklik sebebiyle normal insanlarda geçici bir mikroalbuminüri görülmüştür (38). Fakat aşırı glukoz alımı veya glukoz infüzyonu sebebiyle oluşan akut kötü glisemi durumunda albumin atılım hızının artması tartışılır bir durumdur. Glukoz tüketilmesi normal insanlarda albuminüriyi artırdığı halde, diabetik hastalarda bu etkiyi oluşturmamıştır. Yapılan birçok çalışmada

oral veya intravenöz uygulanan glukozun idrar albumin atılımı üzerinde akut bir etki yaptığını göstermemiştir (39). Metabolik asidoz idrar albumin atılımı üzerinde bir etki yapmaz, fakat β_2 mikroglobulin atılımını artırır (41).

Bolus intravenöz insulin injeksiyonu idrar albumin atılımını artırır fakat bu etki tekrar oluşturulamaz. Ne glukagon, ne de growth hormon normal insanlarda ve diabetiklerde idrar albumin atılımını etkilemez (42).

Yapılan birçok retrospektif çalışmada Tip 1 diabetiklerde kötü glisemik kontrol ve mikroalbuminüri arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Aynı ilişki yeni tanı konmuş Tip 2 diabetiklerde de saptanmıştır (43).

Hiperglisemi GFR artışına katkıda bulunur. Yeni bir çalışmada belirgin proteinürisi olmayan Tip 2 DM'lu hastaların %21'inde saptanan GFR artışının, anlamlı bir şekilde hiperglisemi ile ilgisi olduğu gösterilmiştir. Sichmitz ve arkadaşları plazma glukoz seviyelerinin düşmesi ile GFR azalmasının ilgisini tedaviye başlanmasından 3 ay sonra göstermişlerdir (44,45).

Mikroalbuminüri ile artmış kan basıncı arasında da ilişki vardır (23). Birçok araştırmacı tarafından Tip 1 diabetiklerde arterial kan basıncı ile albumin atılımı arasında pozitif, lineer, bağımsız bir korelasyon saptanmıştır. Kan basıncı ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki yaş, diabet süresi, BMI (vücut kitle indeksi), cinsiyet ve kan glukozu gibi parametrelerden etkilenmez ve kan basıncı ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki albumin atılım hızı ile kan glukozu arasındaki ilişkiye kıyasla daha belirgindir. Artmış kan basıncı Tip 1 diabetiklerde mikroalbuminüri gelişiminden önce mi yoksa sonra mı olduğu tartışılır bir konudur (46). Yine de mikroalbuminürinin en erken dönemlerinden itibaren kan basıncının yılda ortalama 3-4 mmHg arttığı görülürken, normoalbuminürisi olan Tip 1 diabetlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda bu oran 1 mmHg'dır. Prospektif

bir çalışmada normoalbuminüriden mikroalbuminüriye dönüşümde kan basıncında belirgin bir oranda artış saptanmıştır. Mogensen uzun dönemli takiplerinde kalıcı proteinürisi olan hastalarda mikroalbuminürinin ilerlemediğı arteryel kan basıncı eşik değerini bulmayı amaçlamıştır. Bu kan basıncı değeri ortalama 95 ve 105 mmHg'dır (23). Albumin atılımı ortalama arteryel basınçla orantılıdır. Hipertansiyon ortaya çıktıktan sonra kan basıncının düşürölmesi ile mikroalbuminüri gerileyebilir (47).

Tip 2 DM'lu hastalarda kan basıncı ve mikroalbuminüri ilişkisini araştıran Mattock ve arkadaşları hem hipertansiyonun hem de UAE (üriner albumin ekskresyonu) artışının koroner hastalıkları ile korelasyonunu göstermişlerdir. Diabetiklerde diastolik kan basıncı ve UAE arasında ilişki bulmuşlardır (48). İki büyük Danimarka çalışmasında sistolik kan basıncı ve UAE arasında zayıf korelasyon bulunmuştur (49). Bir başka çalışmada 24 saatlik sistolik kan basıncı ortalamalarının mikroalbuminürik Tip 2 DM'lu hastalarda UAE ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Kan basıncı ile UAE arasında zayıf ilişki olmasından dolayı mikroalbuminüri Tip 2 DM'lu hastalardaki yüksek mortalite tek başına hipertansiyona bağlanamaz (50).

Birçok retrospektif ve prospektif çalışmada, Tip 2 DM'lu hastalarda mikroalbuminürinin yalnızca proteinürinin ve progressif nefropatinin göstergesi olmayıp aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklara bağli mortalite açısından da prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (51,52).

Damsgaard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 228 Tip 2 DM'lu ve eşleştirilmiş nondiabetik hastaları 8-9 yıl boyunca izlemiştir. Bu prospektif çalışmada uzun dönem mortalitede en iyi prognostik faktörün UAE olduğu gösterilmiştir (53). Bir başka çalışmada 141 Tip 2 DM'lu hasta 3-4 yıl boyunca izlenmiş mikroalbuminüriklerde mortalite artışının oranı %28, normoalbuminüriklerde ise %4 bulunmuştur (48).

Schmitz ve arkadaşları albuminürinin kardiyovasküler hastalıklardan erken ölüm ile ilişkisinin, son dönem böbrek hastalığından ölümle ilişkisinden daha kuvvetli olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada 175 Tip 2 diabetik mikroalbuminürlü hasta takibe alınmış, 120 hasta (%68) akut miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve serebrovasküler olay sebebiyle ölmüştür. Bunların %7'si (8 hasta), son dönem böbrek hastalığından ölmüştür. Tip 2 DM'ta mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisinin, böbrek hastalığı ile olan ilişkisinden daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir (50). Tip 2 DM'ta artmış kan basıncı, hiperglisemi, hemostatik anomaliler albuminüri ile ilgili olabilir.

Kolesterol ve fibrinojen yüksekliği, hipertansiyon gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri; mikroalbuminürlü diabetik kişilerde, normoalbuminürlü bireylere göre daha sıktır. Bununla birlikte bu faktörler hastalardaki kardiyovasküler mortalite artışını tek başına açıklayamaz. Deckert ve arkadaşları mikroalbuminüri ve erken ateroskleroz arasında ortak bir patogeneze olduğunu bildirmişlerdir (53).

Hem Tip 1, hem de Tip 2 diabetiklerde hiperlipidemi diabetik komplikasyonları artırır. Renal fonksiyonlar hala normalken bile mikroalbuminüri döneminde anormal lipid paternine rastlanır. Lipid anormallikleri artmış total trigliserid konsantrasyonu, artmış LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) ve azalmış HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) içerir.

LDL'nin küçük yoğun partikülleri büyük az yoğun partiküllere göre daha çok atherojenik etkiye sahiptir. Normoalbuminürlü olan Tip 1 diabetik kontrol grubu ile kıyaslanınca mikroalbuminürlü ve proteinürlü olanlarda LDL'nin küçük yoğun partikülleri daha yüksektir (54). Bazı çalışmalarda da mikroalbuminürlü olan Tip 1 diabetiklerde normoalbuminürlü ve/veya diabeti olmayan sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha fazla lipoprotein (a) olduğu bulunmuştur. Lipoprotein (a)'nın glikoprotein komponenti olan apoprotein (a) mikroalbuminürlü olan Tip 2 diabetiklerde yüksek

bulunmuştur. Lipid profilindeki bu ince değişiklikler bu hastalarda kardiyovasküler riski artırır.

Bir başka çalışmada apolipoprotein (a) düzeyleri, aterojenik lipid fraksiyonları ve albümin ekskresyonları Tip 2 DM'lu hastalarda araştırılmıştır. Üriner AER ve total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein (b) düzeyleri arasında belirgin pozitif korelasyon bulunmuştur. Oysa apolipoprotein (a), HDL kolesterol, apolipoprotein (a₁) ve trigliserid düzeyleri AER ile ilişkisiz bulunmuştur (55).

Diabetik olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı gelişiminde hipertrigliserideminin bağımsız risk faktörü olarak rol oynadığı konusunda tam bir fikir birliği olmamasına rağmen Tip 1 ve Tip 2 diabetik hastalarda artmış trigliserid ve azalmış HDL'nin bağımsız risk faktörü olduğu konusu daha az tartışmalıdır. LDL oksidasyonuna olan hassasiyet LDL'nin glikozilasyon derecesi ile koreledir ve bu da diabetiklerde diabetik olmayanlara kıyaslanınca artan kardiyovasküler riski açıklamaktadır (55).

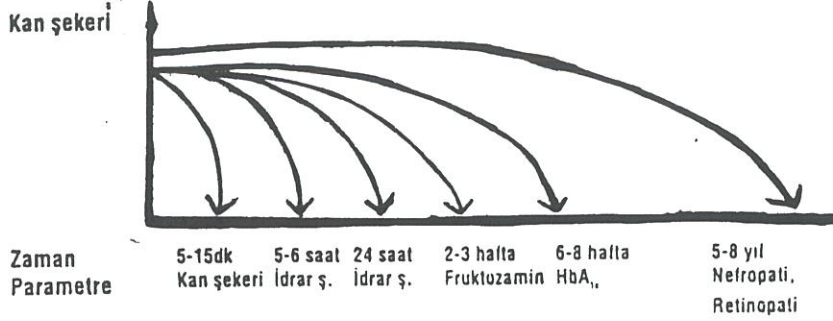
Hiperkoagulabiliteye sebep olan hemostatik anormalliklere mikroalbuminüri olan hem Tip 1 hem de Tip 2 diabetiklerde daha fazla oranda rastlanmıştır (56).

Diabetes Mellitus'un Takibi ve HbA_{1C}:

Hipergliseminin kısa ve uzun dönemde izlenmesinde en sıklıkla şu parametreler kullanılmaktadır:

1. Kan şekeri
 - a) Açlık kan şekeri
 - b) Tokluk kan şekeri
 - c) Random kan şekeri
2. İdrar şekeri
3. Hemoglobin A_{1C}
4. Fruktozamin
5. Sialik asid

Şekil 2’de diabet parametrelerinin hangi zaman dilimindeki glisemi değişimlerini yansıttığı görülmektedir.



Şekil 2: Diabetes mellitus takip parametreleri

Diabetes mellitusun uzun süredeki takip ve kontrollerinde, tanısında ve komplikasyonların oluşmasındaki önemi giderek artan glikozile hemoglobin (HbA_{1c})’in bozulmuş glukoz toleranslı kişilerin ayırımında ve diabetes mellitus tanısında önemli olacağı bildirilmiştir (57,58).

Çoğu insanların eritrositlerindeki esas hemoglobin şekli HbA’dır. Bu hemoglobin, total hemoglobin konsantrasyonunun %90’ından fazlasını teşkil etmektedir. Hemoglobin A’nın 3 minör komponenti HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}; total HbA₁ olarak ifade edilmiştir. HbA₁ sağlıklı kişilerde %6.5±1.5, yetişkin diabetiklerde %11.1±2.9, juvenil diabetiklerde %12.4±3.1 olarak bulunmuştur.

Diabetik hastalarda HbA_{1c} seviyeleri total hemoglobinin %7-12’si ve total glikozile hemoglobinler ise total hemoglobinin %10-20’si dir. Normal kişiler ise total hemoglobinin %3-7 oranında HbA_{1c}’ye ve %4-8 oranında total glikozile hemoglobine sahiptirler. Glikohemoglobinlerin fizyolojik görevleri ise henüz bilinmemektedir (57).

Glukoz ve hemoglobin aynı ortamda bulundukları zaman, önce pre HbA_{1C} denilen reversibl bir glikohemoglobin oluşur. Bu reaksiyon çok hızlı ve non-enzimatiktir. Sonra ketoamin, yani HbA_{1C} oluşur. Bu reaksiyon ise yavaştır. Pre HbA_{1C} oluşumu HbA_{1C} oluşumundan 60 kez daha hızlıdır (58).

Ani glisemi yükselmelerinde pre HbA_{1C} yüksek oranda oluşmakta bundan da stabil bir bileşik olan ketoamin, yani HbA_{1C} meydana gelmektedir. Pre HbA_{1C} stabil olmayıp, gliseminin düşmesiyle hemen hemoglobin ve glukozu ayrışmaktadır. Halbuki HbA_{1C} stabil olup, disosiye olmamaktadır. Bugüne kadar sürdürülen çalışmalar HbA_{1C}'nin yüksek glisemi düzeylerinde 4 hafta kadar artmaya devam ettiği, 4 haftada bir plato çizdiği, glisemi düşmeye başladığı zaman da 4-6 haftada normale döndüğünü göstermiştir (57,58).

Glikohemoglobinler, eritrositlerin ömür süreleri boyunca yavaş yavaş oluşmakta, irreversibl oldukları için eritrositler parçalanmadıkça ortamdan kaybolmamaktadırlar. HbA_{1C} oluşuktan sonra ani glisemi değişimleri bunu etkilemektedir.

Glikohemoglobinlerin oksijene olan affinitesi azalmıştır. Bundan başka, glikoproteinlerinde oksijene affinitesi azalmıştır. Glikozile hemoglobin ve proteinlerin miktarlarının artması, dokulardaki primer hipoksi ve anoksinin sebebi olabileceğinden, mikroanjiyopatinin başlayıp gelişmesinde önemli bir sebep olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca doku proteininin glikozilasyonunun; bazal membranın kalınlaşmasına, reseptör disfonksiyonuna ve metabolik bozukluklara sebep olacağı ileri sürülmüştür (57).

Ani glisemi yükselmeleri HbA_{1C}'yi etkilememesine karşın sürekli hipoglisemiler HbA_{1C}'yi etkilemektedir (57).

HbA_{1C}'nin yalancı yükselmesine sebep olan durumlar,

a) HbF, HbG gibi negatif yüklü hemoglobinler,

b) Üremi, alkolizm, yüksek doz aspirin, kurşun entoksikasyonu, hemolizatin fazla beklemesi gibi durumlardır.

HbA_{1C}'nin yalancı düşmesine sebep olan durumlar ise; HbS, HbC ve HbE gibi pozitif yüklü hemoglobinlerdir.

GHb (Glikozile hemoglobin) ölçümleri dikkatle yapılmalıdır. GHb, total hemoglobinin bir oranı olarak saptandığından küçük sapmalar yorumda büyük farklılıklara yol açabilmektedir. Örneğin HbA_{1C}'de %1'lik değişim ortalama kan şekeri 25-35 mg/dl fark anlamına gelir (57). İn vitro ve in vivo ölçümlere göre HbA_{1C}'nin yaklaşık olarak %25'i son 12.1 gün içinde, %50'si son 26.6 gün içinde, %75'i son 46 gün içinde, %90'ı son 62.6 gün içinde oluşmaktadır. Bu durumda HbA_{1C}'nin son 3 ay içindeki glisemi seyri hakkında çok iyi bir gösterge olduğu fikri tartışmaya açılmaktadır. Çünkü çok farklı glisemi değişimleri aynı HbA_{1C} sonucunu verebilmektedir.

Ne sıklıkta HbA_{1C} ölçülmesi gerektiği sorusu klinik seyre göre cevaplanmalıdır. Örneğin daha öncesinde glisemi seyri bilinmeyen bir diabetlide, sık HbA_{1C} ölçümleri (örneğin her 2-3 haftada bir); 2-3 aylık aralarla yapılacak ölçümlere göre hatalı yorumlamaya yol açma sıklığını azaltmaktadır, aynı anda yapılan HbA_{1C} ve fruktozamin ölçümleri HbA_{1C}'nin daha iyi ve doğru yorumlanmasına yardım edebilmektedir.

Diabetes Mellitus'un Uzun Dönem Takibinde HbA_{1C}'nin Yeri:

Diabet komplikasyonlarının patogeneğinde en çok araştırılan konu hiperglisemidir. Uzun dönemde diabetin kontrol kriterleri arasında minör hemoglobinler ve HbA_{1C} ölçümü retrospektif olarak gliseminin güvenilir bir şekilde saptanmasına yardım eder (14).

Plazma glukozu; diyet, egzersiz, kan glukozunu düşürücü ilaçlar, infeksiyon gibi faktörlerin etkisiyle çok kısa sürede (dakikalar içinde) değiştiği için, gliseminin uzun süreli seyri hakkında tek bir glisemi değeri ile değerlendirme yapmak imkansızdır. Kan glukoz düzeyi en fazla 10-15 dakika öncesi ile ilgili glisemi seyrini gösterebilir. GHb, son 2-3 aylık dönemdeki diabet kontrolünün objektif bir ortalamasını verir, kısa dönemdeki glukoz değişimlerini yansıtmaz. Avrupa Diabet Çalışma Grubu (EASD), glikozillenmiş hemoglobin testlerinin insulin kullanmayan diabetliler için yılda 4 kez yapılmasını önermektedir (59).

Diabetli hastalarda uzun süreli takibin esas amacı, kronik komplikasyonların erkenden tanısı, uygun tedavisi ve korunmadır. 1998'de en son kabul edilen UKPDS (Birleşik Krallık Prospektif Diabet Çalışması) kriterlerine göre ideal kontrolde iyi glisemik kontrol denebilmesi için HbA_{1C}'nin %7'nin altında olması gereklidir. HbA_{1C}: <%7 iyi metabolik kontrol, %7-8 orta, %8 < kötü metabolik kontrol olarak kabul edilmiştir (60).

Diabetes Mellitus'un Komplikasyonlarının Önlenmesinde Metabolik Kontrolün Önemi:

Genetik komplikasyonlardan bağımsız olarak, metabolik çevre komplikasyonların oluşmasına sebep olur. Örneğin ne diabeti, ne de diabetle ilgili bir aile hikayesi olmayan bir donörden alınan böbrek, diabetik olan bir alıcıya verildiğinde 3 ile 5 yıl içinde verilen böbrekte diabetik nefropatinin karakteristik komplikasyonları oluşur. Bunun aksine pankreatik transplantasyon yapılarak hastalığı kontrol altına alınan diabetik hastaya renal transplantasyon yapıldığında bu böbrekte diabetik nefropati gelişmemiştir. Ayrıca diabetik nefropati bulguları gösteren böbrek normal bir alıcıya verildiğinde lezyonlar düzelmiştir. Bütün bu bulgular; hiperglisemi ve diabette görülen diğer metabolizma bozukluklarının komplikasyonların gelişiminde rol aldığını göstermiştir. Ayrıca genetik faktörlerde önemli rol oynar (15,16,17).

İnsülin infüzyon pompası ile diabetin ciddi kontrolü, mikroalbuminüriyi azaltır, motor sinir iletim hızını artırır, plazma lipoproteinlerini azaltır ve retinada kapiller akımı azaltır. Ayrıca iskelet kasının bazal membranındaki kapillerin genişliği azalır. Bunlar küçük değişiklikler olmasına rağmen önemli değişikliklerdir. Mevcut olaylar; plazma glukozunu normale yakın bir seviyede uzun bir süre tutarak geç komplikasyonların geri dönebileceğini gösterememiştir. Örneğin pankreas transplantasyonu ile diabet kontrol altına alınsa bile retinopati ve nefropati ilerlemeye devam etmiştir. Plazma glukozunun normal veya normale yakın bir seviyeye dönmesine rağmen diabetin komplikasyonlarının devam etmesi hiperglisemik hafıza olarak tanımlanmaktadır. İyi glisemi kontrolü, genellikle diabetin başlarında anlamlı düzelme sağlamakta, yerleşmiş diabetik nefropati, retinopati devresinde anlamlı bir etkisi olmamaktadır. Buna bakarak belli bir noktadan sonra hastalığın ilerlemesi için kan şekeri yüksekliğine ihtiyaç olmadığı sonucu çıkabilir.

Yapılan prospektif çalışmalardan 20-200 mg/24 saat arasında günlük albumin atılımı gösteren diabetiklerde iyi metabolik kontrol sağlanmasıyla mikroalbuminürinin sonraki artışının önlendiği, fakat iyi metabolik kontrol ile mikroalbuminürinin azalmadığı görülmüştür (31).

Diabeti olan tüm hastalara uygulanan yoğun tedavinin etkinliği konusundaki sorular hala cevap bulamamıştır. Bununla beraber güvenilir tedavi sıkı kontrol ile birlikte olmalıdır (13,59).

MATERYAL VE METOD

Hasta Seçimi:

Çalışmaya Haziran 1999 - Haziran 2000 tarihleri arasında, PTT Sanatoryum ve Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne müracaat eden hipertansif olmayan Tip 2 Diabetes mellituslu hastalar dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, diabet süreleri, tansiyon arteriyelleri, boy, kilo, bel ve kalça ölçümleri, sigara ve ailede diabet anamnezleri ve halen kullandıkları tedavi şekilleri (ilaçsız, oral antidiabetik, insülin, oral antidiabetik + insülin şeklinde 4 sınıfta toplanarak) saptandıktan sonra hastanemiz Biokimya Laboratuvarı'nda kan örnekleri alındı.

Kan örnekleri bir gece önceden usulüne uygun olarak hazırlanması tavsiye edilen hastadan (antidiabetik, antiepileptik, antikoagülan, antihipertansif, kardiyotonik vs. gibi hayati önemi olmayan ilaçların kesilmesi, alkol almaması, aşırı yağlı ve karbonhidratlı gıdalarla beslenmemesi gibi) 12 saatlik açlıktan sonra hastanemiz Biokimya Laboratuvarı'nda sabah 8.30 ile 11.00 arasında alındı. 22 G iğne uçlu disposble enjektörle yeteri kadar venöz kan alındıktan sonra testler için gerekli olan tüplere aktarıldı.

AKŞ (açlık kan şekeri), Kreatinin ve İnsulin tayinleri için antikoagülan ihtiva etmeyen 10 ml'lik cam tüpe kan konuldu, oda ısısında bırakıldı.

HbA_{1c} için kan örnekleri 3 ml EDTA'lı tüpe alındı.

Örnekler 1 saat içerisinde çalışıldı. Hemen çalışılmayan numuneler -20° C de çalışma saatine kadar derin dondurucuda saklandı.

ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI

AKŞ

Sprinreact (Girona-İspanya) firmasından sağlanan kit ile; Technicon RA-XT otoanalizöründe (Miles Inc. Diagnostics Division. Tarry Town N.Y. A.B.D.). Glikoz Oksidaz esasına dayalı enzimatik-kolorimetrik yöntemle çalışıldı. 340 nm dalga boyunda okutuldu.

HbA_{1c}:

Abbott laboratories (Diagnostics Division Illinois-A.B.D.) firmasından sağlanan kit ile Abbot ImX otoanalizöründe, (Abbott Lab. Diagnostics Division, Illinois-A.B.D.) ion capture tekniği ile çalışıldı. 448 nm dalga boyunda okutuldu.

İnsülin:

MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay) tekniği ile Abbott AXSYM otoanalizörü ile çalışıldı.

Mikroalbuminüri:

İmmünoturbidimetrik metod ile (Reaktivos Spinreact, S.A) Technicon RA-XT cihazı ile çalışıldı.

Kreatinin:

Spinreact (Girona-İspanya) firmasından sağlanan kit ile Technicon Axon (Miles Inc. Diagnostics Division, Tarry Town N.Y.-A.B.D.) otoanalizöründe çalışıldı. 505 nm dalga boyunda okutuldu.

Kreatinin Klirensi:

Kreatinin Klirensi modifiye Jaffe metoduna göre hesaplandı.

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)}}{\text{Serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)}} \times \text{İdrar akımı (ml/dk)}$$

formülü ile hesaplandı.

BMI (Body Mass Index: Vücut Kitle İndeksi) Hesaplaması:

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (BMI)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{boy (m}^2\text{)}}$$

formülü ile hesaplandı.

Vücut ağırlığı ölçüm hassasiyeti 0.1 kg olan hastane tipi tartı kullanılarak belirlendi. BMI için referans değerleri “The NIH Concensus Conference On Obesity” toplantısında erkeklerde 27.8, kadınlarda 27.3 olarak kabul edildiğinden (61) çalışmamızda BMI’leri 27’nin üzerinde olanlar obez grubuna alınmıştır.

WHR (Weight Hip Ratio: Bel Kalça Oranı) Hesaplaması:

$$\text{WHR (Bel Kalça Oranı)} = \frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{\text{Kalça çevresi (cm)}}$$

formülü ile hesaplandı.

WHR’ı saptamak için birey ayakta dik, kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda iken bel ve kalça çevresi esnemeyen bir mezür ile ölçüldü. Bel, en alt kaburga kemiği ile crista iliaca arasındaki en dar noktalardan, kalça çevresi aynı pozisyonda kalçanın en geniş çapından ölçüldü. Obezite, vücut yağ kitlesinin dağılımına göre abdominal (android) ve gluteo-femoral

(gynoid) olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmaların çoğunluğunda abdominal obezite için WHR kadınlarda 0.85'in üzeri, erkeklerde 0.95'in üzeri alınmıştır (62).

Çalışmamızda WHR kadınlarda 0.85'in, erkeklerde 0.95'ün üzerinde olan obezlerin tümü yağ kitlesinin belirgin bir bölgede toplanmayıp yaygın olarak dağıldığı vakalar olarak kabul edilip "genel obez" olarak adlandırıldı.

Kan basıncı tüm vakalarda aynı manometre kullanılarak (Erka, Almanya) en az 15 dakikalık istirahat sonrası ve yatar pozisyonda 5 dakika ara ile iki kez yapılan ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Çalışmaya hipertansiyonu olmayan (sistolik arteriyel basıncı 140 mmHg'nin, diastolik arteriyel basıncı 90 mmHg'nin altında olan) vakalar dahil edildi (63).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 9.0 versiyonu kullanıldı.

Tanımlayıcı (deskriptif) istatistiksel analizde aritmetik ortalama, standart sapma, yüzde değerleri en küçük (minimum) ve en büyük (maksimum) değerler kullanıldı.

İki ortalamanın kıyaslanmasında student-t testi, gruplandırılmış verilerin kıyaslanmasında X^2 -testi veya Fisher kesin -Ki kare testi kullanıldı. Korelasyon istatistiğinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Relatif risk hesaplandı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Non-hipertansif Tip 2 Diabetes mellitusta diabet yaşı ve metabolik regülasyon ile albuminüri ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmamızda 50 (%58.8)'si erkek, 35 (%41.2)'i kadın, toplam 85 hasta değerlendirmeye alındı. Yaş ortalaması 57.91 ± 11.37 yıl olarak belirlendi (En düşük 35, en yüksek 83 yaşında). Hastaların bazı anamnez ve laboratuvar sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Vücut kitle indeksi (BMI) ve bel kalça oranı (WHR) incelendi ve ortalama BMI 26.91 ± 4.58 (en düşük 19.63, en yüksek 38.06), ortalama WHR 0.89 ± 0.07 (en düşük 0.69, en yüksek 1.09) olarak hesaplandı. BMI cinsiyete göre anlamlı bir fark oluşturmuyordu ($p > 0.05$) (Tablo 8). Bel kalça oranı erkeklerde 0.91 ± 0.05 iken, kadınlarda 0.86 ± 0.07 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t = 3.781$, $p = 0.000$).

Cinsiyete göre albuminüri düzeyi ve diğer laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında (Tablo 8), albuminüri düzeyi ortalamasının cinsiyete göre anlamlı fark göstermediği belirlendi ($p > 0.5$). İnsülin düzeyi ortalaması kadınlarda daha yüksek iken, kreatinin düzeyi ortalaması erkeklerde daha yüksek idi ($p < 0.05$).

Vakalar ortalama 8.54 ± 7.92 yıldır diabetes mellitus hastası idi (En az 6 ay, en fazla 30 yıl). Hastalar diabet süresine göre 0-4 yıl ($n:38$, %44.7), 5-10 yıl ($n:21$, %24.7) ve 10 yıldan daha uzun süredir diabet hastası olan ($n:26$, %30.6) olmak üzere üç gruba ayrılarak albuminüri düzeyleri ve diğer laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldı (Tablo 9).

Albuminüri düzeyi ortalaması diabet süresi 0-4 yıl olan grupta 24 saatlik idrarda 41.3 ± 33.6 mg iken, 5-10 yıl olan grupta 82.3 ± 53.0 mg ($t = -3.21$, $p = 0.003$) ve 10 yıldan daha uzun olan grupta 110.1 ± 60.1 mg ($t = -5.30$, $p = 0.000$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi.

HbA_{1C} düzeyi ortalaması diabet süresine göre incelendi. Diabet süresi 5 yıldan az olan grupta HbA_{1C} ortalaması (7.5 ± 2.1), diabet süresi 10 yıldan daha uzun olan gruba (9.5 ± 2.0) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($t = -3.69$, $p = 0.000$). Diabet süresi 0-4 yıl olan grup ile 5-10 yıl arasında olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Doğal bir sonuç olarak diabet süresine göre yapılan gruplamada hasta yaş ortalamaları da anlamlı fark gösteriyordu, diabet süresi uzun olan hastaların yaş ortalamaları da yüksekti ($p < 0.01$).

Diğer bulgular ile diabet yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Oral anti-diabetik ilaç alan hasta oranı %67.1 (n:57), insülin alan hasta oranı %14.1 (n:12) idi. %18.8 (n:16) hasta herhangi bir antidiabetik kullanmıyordu. Tedavi grupları arasında albuminüri ortalamaları ve diğer laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı:

İnsülin ortalaması tüm hastalar için (n:85) 9.25 ± 6.73 µU/ml idi. İnsülin tedavisi uygulanan grupta kan insülin düzeyi ortalaması 16.4 ± 11.6 µU/ml, oral antidiabetik alan hasta grubunda 7.4 ± 4.0 µU/ml ve ilaç almayan grupta 10.6 ± 6.3 µU/ml olarak belirlendi. Oral antidiabetik alan grupla kıyaslandığında insülin alan grubun kan insülin düzeyi daha yüksek idi ($t = -2.68$, $p = 0.21$).

İnsülin alan grupta HbA_{1C} düzeyi ortalaması (9.5 ± 2.1) oral antidiabetik alan gruba (7.9 ± 2.1) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($t = -2.37$, $p = 0.21$).

Kan kreatinin düzeyi ortalamasının oral antidiabetik alan grupta (1.0 ± 0.3 mg/dl) ilaç almayan gruba (0.9 ± 0.1 mg/dl) kıyasla yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t = -2.56$, $p = 0.013$).

Diğer bulgular tedavi grupları arasında anlamlı bir istatistiksel fark göstermiyordu ($p > 0.05$).

Hastaların %36.5 (n:31)'inde ailede diabetes öyküsü belirlendi. Ailede diabetes öyküsünün pozitif olmasının anamnez ve laboratuvar bulguları üzerindeki etkisi incelendi:

Vücut kitle indeksinin ailede diabetes öyküsü olan grupta (25.3 ± 5.2), diğer gruba (27.8 ± 4.0) kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ($t = -2.48$, $p = 0.015$). Albuminüri düzeyi ortalaması ve diğer bulgular, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu ($p > 0.05$).

HbA_{1c} düzeyi ortalama 8.25 ± 2.26 idi. HbA_{1c} düzeyi %8'in üzerinde olan hastalar kötü regülasyon (%44.7, n:38), %7-8 arasında olanlar orta regülasyon (%20.0, n:17) ve %7'nin altında olanlar iyi regülasyon (%35.3, n:30) olarak gruplandırıldı ve albuminüri ortalaması ve diğer laboratuvar bulguları bu gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 10).

Albuminüri ortalaması, iyi regülasyon grubunda 24 saatlik idrarda 34.4 ± 26.2 mg iken, orta regülasyon grubunda 65.0 ± 54.4 mg ($t = -2.57$, $p = 0.013$) ve kötü regülasyon grubunda 105.8 ± 54.5 mg ($t = -6.77$, $p = 0.000$) olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gösteriyordu.

Kötü regülasyon grubunun diabetes süresi ortalaması (11.9 ± 7.8 yıl) iyi regülasyon grubuna göre (4.7 ± 3.8 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu ($t = -4.81$, $p = 0.000$).

Hastaların (n:85) AKŞ ortalaması 206.8 ± 77.3 mg/dl idi. HbA_{1c} düzeyi; $> \%8$ olan grubun açlık kan şekeri ortalaması 259.7 ± 78.8 mg/dl, %7-8 olan grubun 185.6 ± 56.2 mg/dl ve $< \%7$ olan grubun 155.1 ± 39.8

mg/dl olarak belirlendi. İyi regülasyon grubuna kıyasla orta regülasyon ($t = -2.23$, $p = 0.030$) ve kötü regülasyon ($t = -6.19$, $p = 0.000$) grubunda AKŞ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak değerlendirildi.

Kreatinin düzeyi ortalama 85 hasta için 1.0 ± 0.3 mg/dl olarak belirlendi. Kötü regülasyon grubunun kan kreatinin düzeyi ortalaması (0.9 ± 0.2 mg/dl) ile iyi regülasyon grubuna (1.2 ± 0.4 mg/dl) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük idi ($t = 3.18$, $p = 0.003$).

Kreatinin klirensi tüm grup için ($n:85$) 78.2 ± 26.9 ml/dakika olarak saptandı.

Hastalardan 15 (%17.6)'i sigara kullanıyordu. Sigara kullananlarla kullanmayanların bulguları Tablo 11'de kıyaslandı. Sigara kullanan hastaların yaş ortalaması, kullanmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük idi ($p < 0.05$). Sigara kullanan grupta diabetes yaşı kullanmayan gruba kıyasla anlamlı fark göstermiyorken ($p > 0.05$), AKŞ ($p < 0.05$), HbA_{1C} ($p < 0.001$) ve albuminüri ($p < 0.05$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunması dikkati çekiyordu.

Hastaların anamnez ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler Tablo 12'de korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri ile birlikte verildi. Sonuç olarak;

- Yaş arttıkça, bel kalça oranının arttığı ($r = 0.233$, $p < 0.05$), açlık kan şekerinin düştüğü ($r = -0.224$, $p < 0.05$) (Grafik 1 ve 2),
- Diabetes süresi arttıkça, HbA_{1C} düzeyinin arttığı ($r = 0.288$, $p < 0.01$) (Grafik 3),
- BMI arttıkça, bel kalça oranının ($r = 0.282$, $p < 0.01$) ve insülin düzeyinin ($r = 0.249$, $p < 0.05$) arttığı (Grafik 4 ve 5),
- HbA_{1C} düzeyi arttıkça, AKŞ değerinin yükseldiği ($r = 0.615$, $p < 0.001$) (Grafik 6),

- Kreatinin düzeyi ile HbA_{1C} düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu ($r = -0.306$, $p < 0.01$) (Grafik 7),
- Kreatinin klirensi düştükçe kan kreatinin düzeyinin yükseldiği ($r = -0.327$, $p < 0.01$) (Grafik 8),
- Kreatinin düzeyi yükseldikçe albuminüri düzeyinin azaldığı ($r = -0.225$, $p < 0.05$) (Grafik 9),
- Diabet süresi ($r = 0.407$, $p < 0.001$), HbA_{1C} düzeyi ($r = 0.548$, $p < 0.001$) ve AKŞ ($r = 0.422$, $p < 0.001$) arttıkça albuminüri düzeyinin arttığı (Grafik 10,11,12) belirlendi.

24 saatlik idrarda albuminüri ortalama 72.5 ± 56.1 mg olarak belirlendi. Hastalar albuminüri düzeylerine göre mikroalbuminürisi olmayan (0-20 mg/24 saatlik idrar: %10.6 n:9), mikroalbuminürisi olan (20-200 mg/24 saatlik idrar, %85.9, n:73) ve makroalbuminürisi olan ($200 \text{ mg} < /24$ saatlik idrar, %3.5, n:3) olmak üzere gruplandırıldı. Makroalbuminürisi olan yalnızca 3 hasta bulunduğu için istatistiksel karşılaştırmalarda bu hastalar mikroalbuminüri grubunda değerlendirildi.

Tablo 13'de mikroalbuminüri gözlenme oranı değişik risk gruplarına göre değerlendirilerek verilmiş ve her bir değişkenin mikroalbuminüri oluşturma açısından riski gruplardan birisi referans alınarak (*) belirlenmiştir (OR: Odds oranı). Bu değişkenler içinde diabet süresi ve HbA_{1C} düzeyi mikroalbuminüri üzerine etkili bulunmuştur.

Diabet süresi 10 yılın üzerinde olanlarda mikroalbuminüri gözlenme oranı %100 (n:26) iken, diabet süresi 5-10 yıl arasında olan hastalarda %90.5 (n:19), diabet süresi 5 yıldan kısa olan hastalarda %73.7 (n:28)'dir. Diabet süresi arttıkça mikroalbuminüri gözlenen hasta oranı artıyordu. Ancak, mikroalbuminüri gözlenen hasta oranı diabet süresi 5 yıldan kısa olan grup ile 10 yıldan uzun olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu ($p < 0.01$).

HbA_{1C} düzeyi iyi grupta (<%7) olan hastalar içinde mikroalbuminüri gözlenme oranı %61.5 (n:16), orta (%7-8) grubunda %95.8 (n:23), kötü (>%8) grubunda ise %97.1 (n:34) olarak HbA_{1C} düzeyi arttıkça artıyordu. Orta ve kötü grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken (p>0.05), iyi grubu ile orta grubu arasında ($\chi^2=6.67$, p=0.010) ve iyi grubu ile kötü grubu arasında (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi.

Tablo 7: Hastaların Bazı Anamnez ve Laboratuvar Sonuçları

	Aritmetik Ortalama±SD*	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	57.91±11.37	35	83
Diabet süresi (yıl)	8.54±7.92	0.5	30
BMI	26.91±4.58	19.63	38.06
WHR	0.89±0.07	0.69	1.09
AKŞ (mg/dl)	206.76±77.28	82	402
HbA _{1C}	8.25±2.25	4.91	14.89
İnsülin (µU/ml)	9.24±6.73	1.2	36.8
Kreatinin (mg/dl)	0.99±0.31	0.7	2.0
Kreatinin klirensi (mg/dl)	78.15±26.86	41.30	165.00
Albuminüri (mg/24 saatlik idrar)	72.46±56.08	3.97	299.20

*SD: Standart sapma

Tablo 8: Cinsiyete Göre Bulguların Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Erkek Aritmetik ortalama±SD*	Kadın Aritmetik ortalama±SD*	İstatistiksel Değerlendirme
Yaş (yıl)	59.40±12.09	55.77±10.04	t=1.46, p=0.149
Diabet süresi (yıl)	9.82±8.49	6.71±6.73	t=1.80, p=0.075
BMI	26.46±3.86	27.56±5.44	t= -1.09, p=0.279
WHR	0.91±0.05	0.86±0.07	t=3.78, p=0.000
AKŞ (mg/dl)	210.56±81.35	201.34±71.87	t=0.54, p=0.591
HbA _{1C} (%)	8.30±2.44	8.18±1.99	t=0.23, p=0.819
İnsülin (µU/ml)	8.00±5.98	11.02±7.41	t= -2.08, p=0.041
Kreatinin (mg/dl)	1.09±0.35	0.85±0.16	t=4.32, p=0.000
Kreatinin klirensi (mg/dl)	78.37±30.05	77.85±21.94	t=0.09, p=0.931
Albuminüri (mg/24 saatlik idrar)	72.65±49.95	72.20±64.61	t=0.04, p=0.971

*SD: Standart sapma

Tablo 9: Diabet Süresine Göre Bulguların Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Diabet Süresi (yıl)		
	0-4	5-10	>10
Hasta Sayısı n (%)	38 (44.7)	21 (24.7)	26 (30.6)
Cinsiyet E (%) / K (%)	20 (53) / 18 (47)	12 (57) / 9 (43)	18 (69) / 8 (31)
Yaş (yıl)	52.8±10.2	60.2±9.7≠	63.5±11.4≠
Aile anamnezi olan hasta sayısı n (%)	13 (34.2)	8 (38.1)	10 (38.5)
Sigara kullanan hasta sayısı n (%)	6 (15.8)	3 (14.3)	6 (23.1)
BMI	27.1±4.8	27.4±4.1	26.3±4.8
WHR	0.9±0.1	0.9±0.1	
AKŞ (mg/dl)	192.8±70.9	214.0±88.7	221.4±76.0
HbA _{1C} (%)	7.5±2.1	8.1±2.3	9.5±2.0≠
İnsülin (µU/ml)	10.3±6.8	7.4±3.8	9.2±8.3
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.3	1.0±0.4	0.9±0.2
Kreatinin klirensi (mg/dl)	76.7±25.6	80.9±28.7	78.2±28.0
Albuminüri (mg/24 saatlik idrar)	41.3±33.6	82.3±53.0≠	110.1±60.1≠

≠: p<0.01 düzeyinde istatistiksel fark vardır.

•: p<0.05 düzeyinde istatistiksel fark vardır.

Tablo 10: HbA_{1C} Düzeyine Göre Bulguların Ortalamalarının Karşılaştırılması

	HbA _{1C} Düzeyi (%)		
	<7 (iyi)	7-8 (Orta)	>8 (Kötü)
Hasta Sayısı n (%)	26 (30.6)	24 (28.2)	35 (41.2)
Cinsiyet E (%) / K (%)	16 (62) / 10 (38)	12 (50) / 12 (50)	22 (63) / 13 (37)
Yaş (yıl)	60.6±9.8	56.5±11.7	56.9±12.1
Diabet süresi (yıl)	4.7±3.8	7.8±9.4	11.9±7.8≠
Aile anamnezi olan hasta sayısı n (%)	7 (26.9)	7 (29.2)	17 (48.6)
Sigara kullanan hasta sayısı n (%)	-	4 (16.7)	11 (31.4)≠
BMI	27.0±5.2	28.8±3.7	25.6±4.2
WHR	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
AKŞ (mg/dl)	155.1±39.8	185.6±56.2•	259.7±78.8≠
İnsülin (µU/ml)	9.3±6.9	10.6±6.8	8.3±6.6
Kreatinin (mg/dl)	1.2±0.4	1.0±0.3	0.9±0.2≠
Kreatinin klirensi (mg/dl)	73.4±21.9	81.9±31.4	79.1±27.1
Albuminüri (mg/24 saatlik idrar)	34.4±26.2	65.0±54.4•	105.8±54.5≠

≠: p<0.01 düzeyinde istatistiksel fark vardır.

•: p<0.05 düzeyinde istatistiksel fark vardır.

Tablo 11: Sigara Kullanma Durumuna Göre Hasta Bulgularının Karşılaştırılması

	<u>Sigara kullanan</u> Aritmetik ortalama±SD*	<u>Sigara kullanmayan</u> Aritmetik ortalama±SD*	İstatistiksel Değerlendirme
Yaş (yıl)	50.13±9.25	59.57±11.14	t=-3.06, p=0.003
Diabet süresi (yıl)	8.87±6.51	8.47±8.23	t=0.17, p=0.862
BMI	25.31±4.51	27.26±4.55	t= -1.51, p=0.136
WHR	0.87±0.06	0.89±0.07	t=-1.16, p=0.251
AKŞ (mg/dl)	242.33±52.01	199.14±79.92	t=2.62, p=0.014
HbA _{1C} (%)	10.06±2.19	7.87±2.09	t=3.67, p=0.000
İnsülin (µU/ml)	7.41±8.00	9.64±6.42	t= -1.16, p=0.248
Kreatinin (mg/dl)	0.90±0.21	1.02±0.32	t=-1.30, p=0.197
Kreatinin klirensi (mg/dl)	80.61±24.86	77.63±27.42	t=0.39, p=0.698
Albuminüri (mg/24 saatlik idrar)	101.92±45.13	66.15±56.45	t=2.30, p=0.024

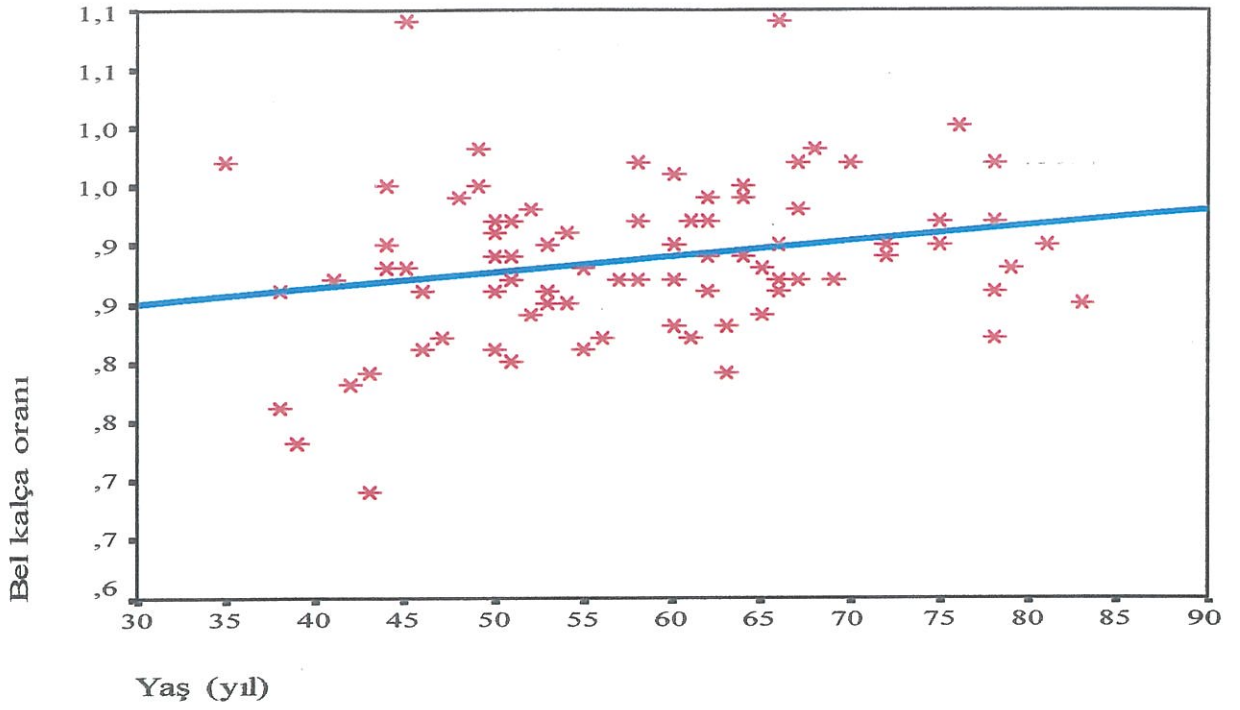
*SD: Standart sapma

Tablo 12: Hastaların Anamnez ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkiler

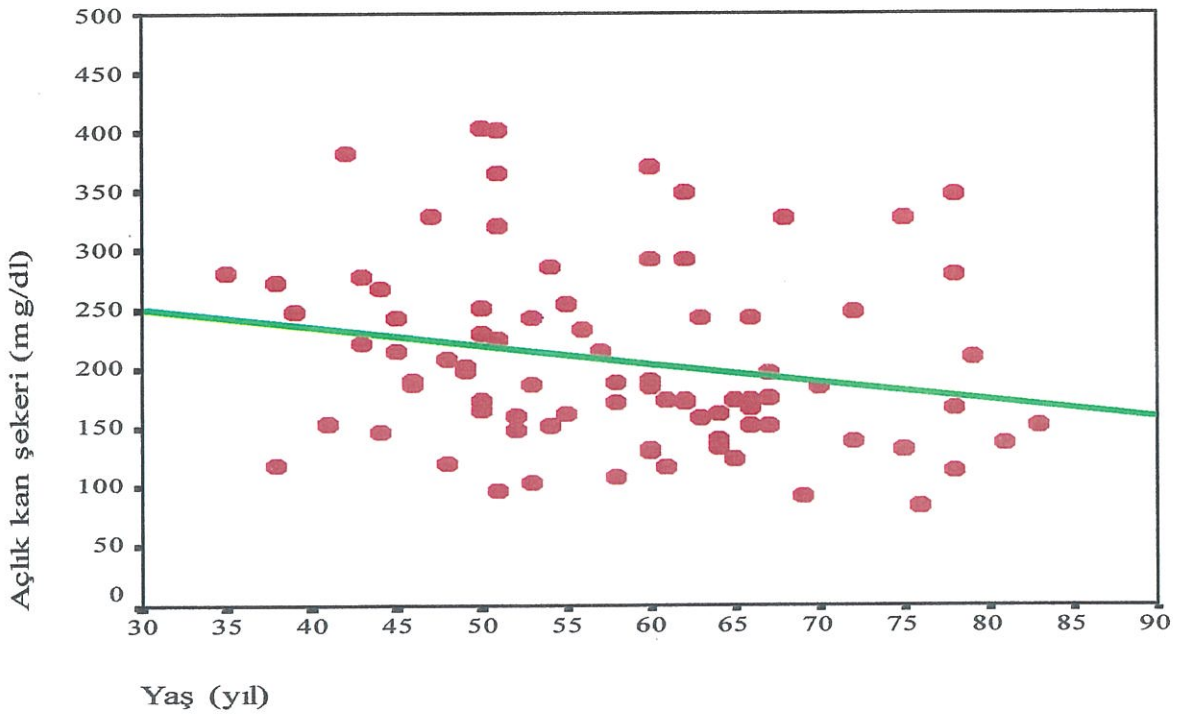
	Yaş	Diabet süresi	BMI	WHR	AKŞ	HbA _{1c}	İnsülin	Kreatinin	Kreatinin klirensi
Yaş		r=0.491 p=0.000	r=0.121 p=0.269	r=0.233 p=0.032	r= -0.223 p=0.040	r=-0.202 p=0.063	r=0.083 p=0.452	r=0.177 p=0.105	r=-0.123 p=0.243
Diabet süresi			r=-0.007 p=0.948	r=0.082 p=0.454	r=0.093 p=0.395	r=0.284 p=0.008	r=-0.085 p=0.439	r=-0.065 p=0.557	r=-0.001 p=0.990
BMI				r=0.282 p=0.009	r= -0.190 p=0.081	r= -0.177 p=0.106	r=0.249 p=0.022	r= -0.024 p=0.826	r=0.106 p=0.335
WHR					r= -0.05 p=0.964	r=0.101 p=0.358	r=0.120 p=0.275	r=0.079 p=0.471	r= -0.206 p=0.059
AKŞ						r=0.614 p=0.000	r= -0.131 p=0.231	r= -0.137 p=0.213	r= -0.013 p=0.904
HbA _{1c}							r= -0.083 p=0.451	r= -0.343 p=0.001	r=0.017 p=0.875
İnsülin								r=0.004 p=0.972	r= -0.042 p=0.703
Kreatinin									r=-0.331 p=0.002
Albuminüri	r= -0.052 p=0.634	r=0.407 p=0.000	r= -0.145 p=0.185	r=0.078 p=0.478	r=0.422 p=0.000	r=0.548 p=0.000	r= -0.119 p=0.279	r=-0.225 p=0.039	r= -0.009 p=0.936

Tablo 13: Mikroalbuminüri Riskinin Değişik Risk Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

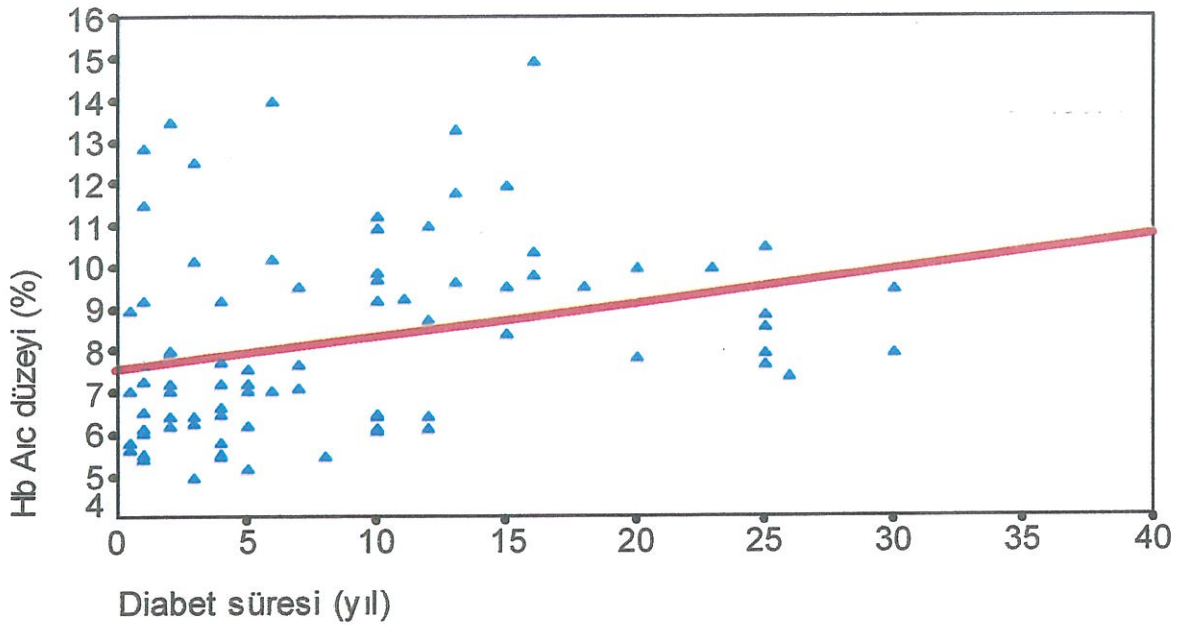
		Mikroalbuminüri gözlenme oranı	%	RR	%95 güven aralığı	P
Cinsiyet	Erkek	43/50	86.0	1.00	0.34-2.84	0.604
	Kadın	30/35	85.35	1.00		
Aile öyküsü	Var	27/31	87.1	1.02	0.86-1.22	0.540
	Yok	58/70	82.9	1.00		
Sigara kullanımı	Var	15/15	100.0	1.21	1.09-1.34	0.081
	Yok	58/70	82.9	1.00		
BMI	≥27	35/40	87.5	1.04	0.87-1.23	0.927
	<27	38/45	84.4	1.00		
WHR	Yüksek	30/32	93.8	1.15	0.99-1.35	0.094
	Düşük	43/53	81.1	1.00		
Diabet süresi	0-4	28/38	73.7	1.00	0.97-1.55 1.22-1.64	0.003
	5-10	19/21	90.5	1.23		
	>10	26/26	100.0	1.36		
AKŞ	>110	70/80	87.5	1.46	0.71-3.00	0.144
	≤110	3/5	60.0	1.00		
İnsülin	>15.6	6/7	85.7	1.00	0.73-1.37	0.670
	≤15.6	67/78	85.9	1.00		
Kreatinin	>1.4	8/10	80.0	0.92	0.67-1.27	0.429
	≤1.4	65/75	86.7	1.00		
Kreatinin klirensi	<80	39/46	84.8	0.97	0.82-1.16	
	≥80	34/37	91.9	1.00		
HbA _{1c}	>8	34/35	97.1	1.58	1.16-2.15 1.14-2.14	0.000
	7-8	23/24	95.8	1.56		
	<7	16/26	61.5	1.00		



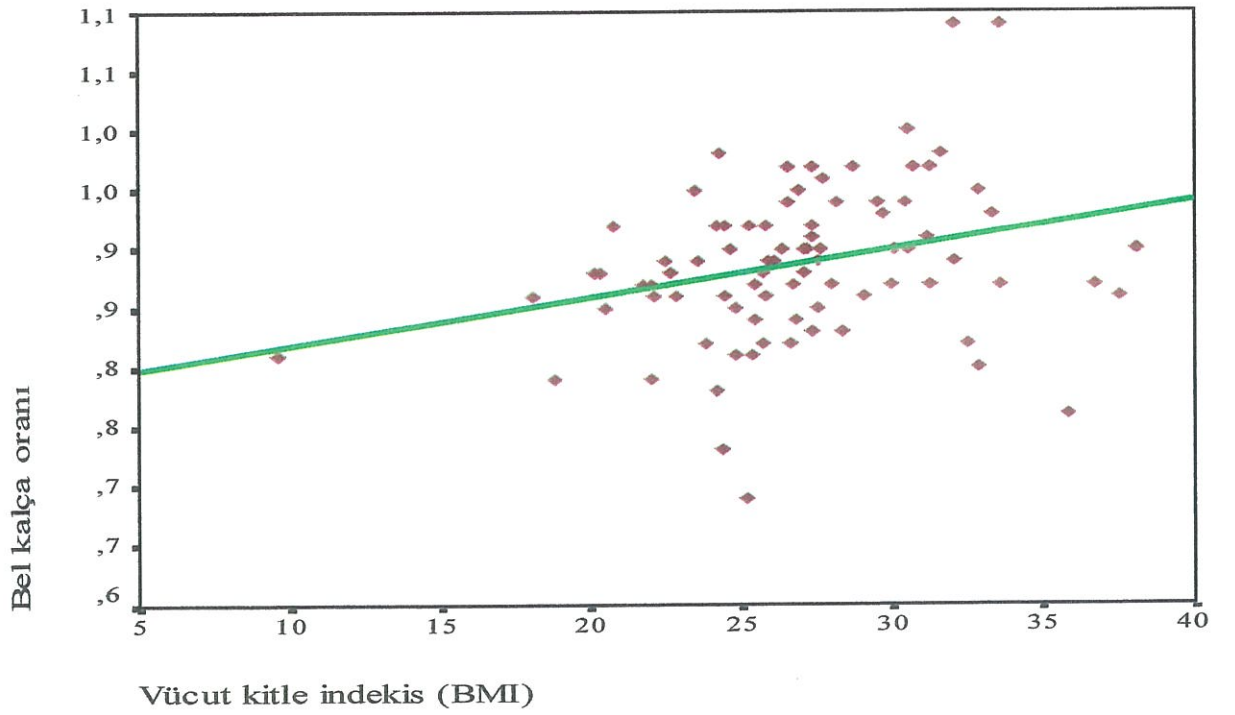
Grafik 1. Yaşa göre bel kalça oranının değişimi



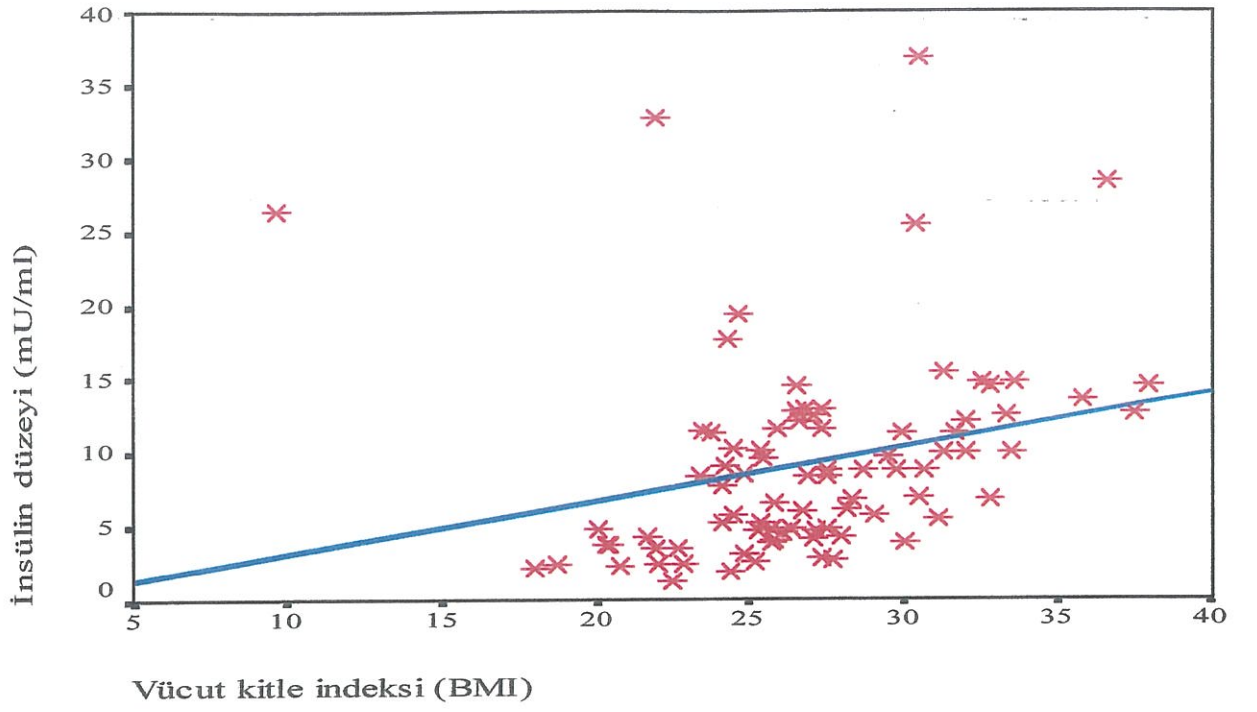
Grafik 2. Yaşa göre açlık kan şekerinin değişimi



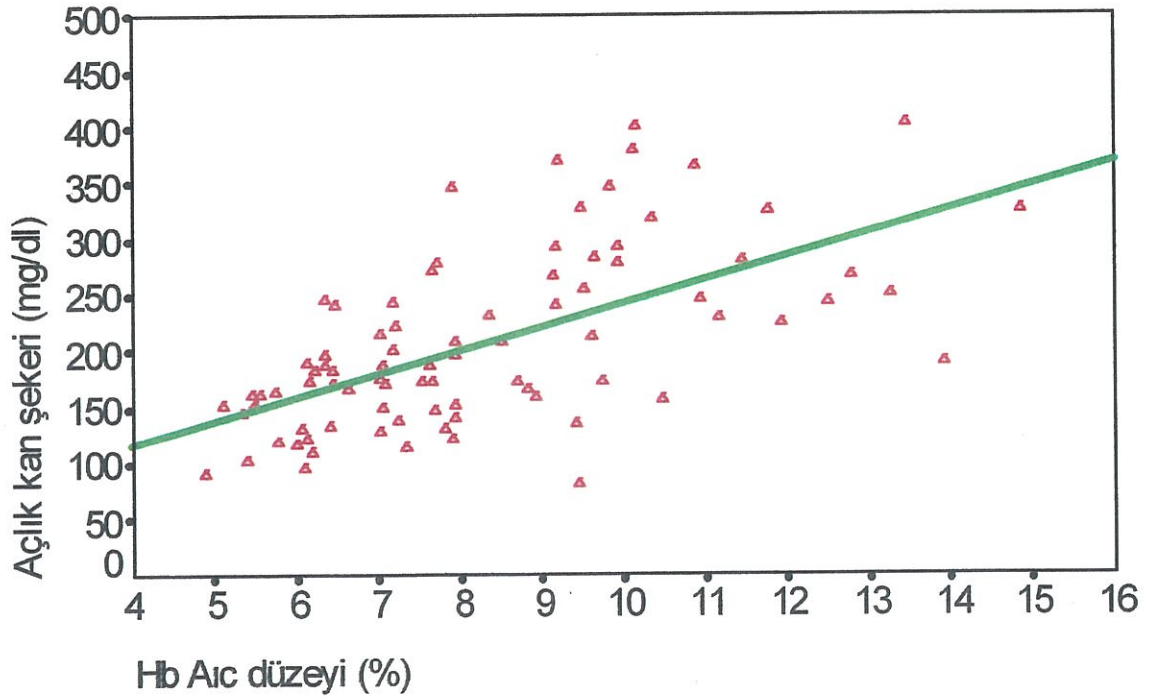
Grafik 3. Diabet süresine göre HbA_{1C} düzeyinin değişimi



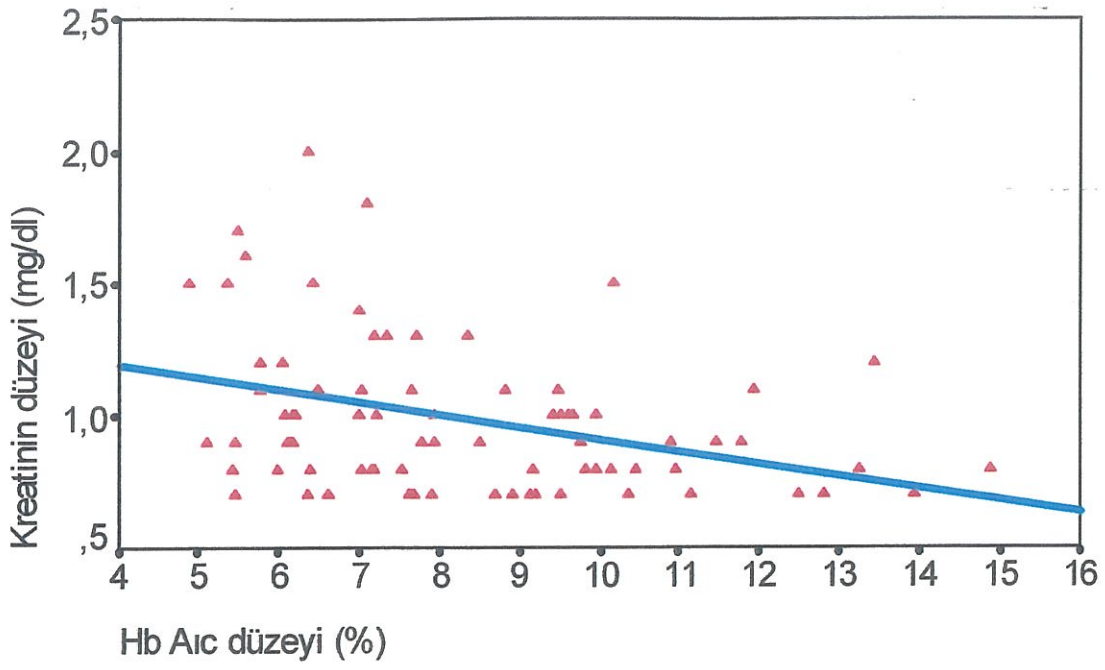
Grafik 4. Vücut kitle indeksine göre bel kalça oranının değişimi



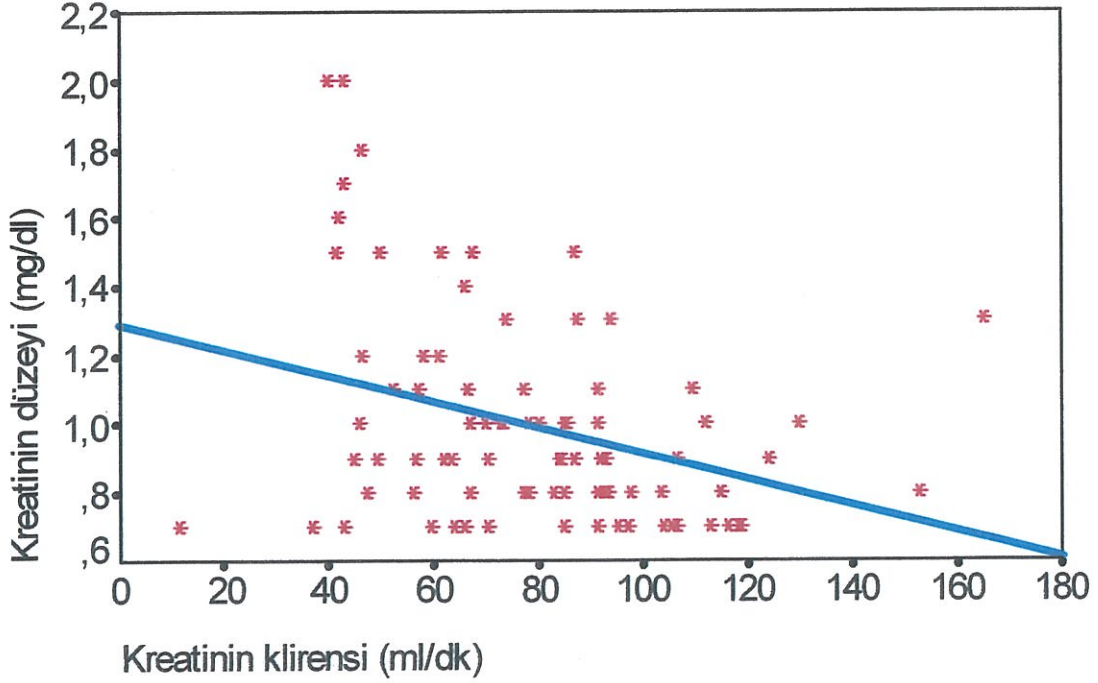
Grafik 5. Vücut kitle indeksine göre insülin düzeyinin değişimi



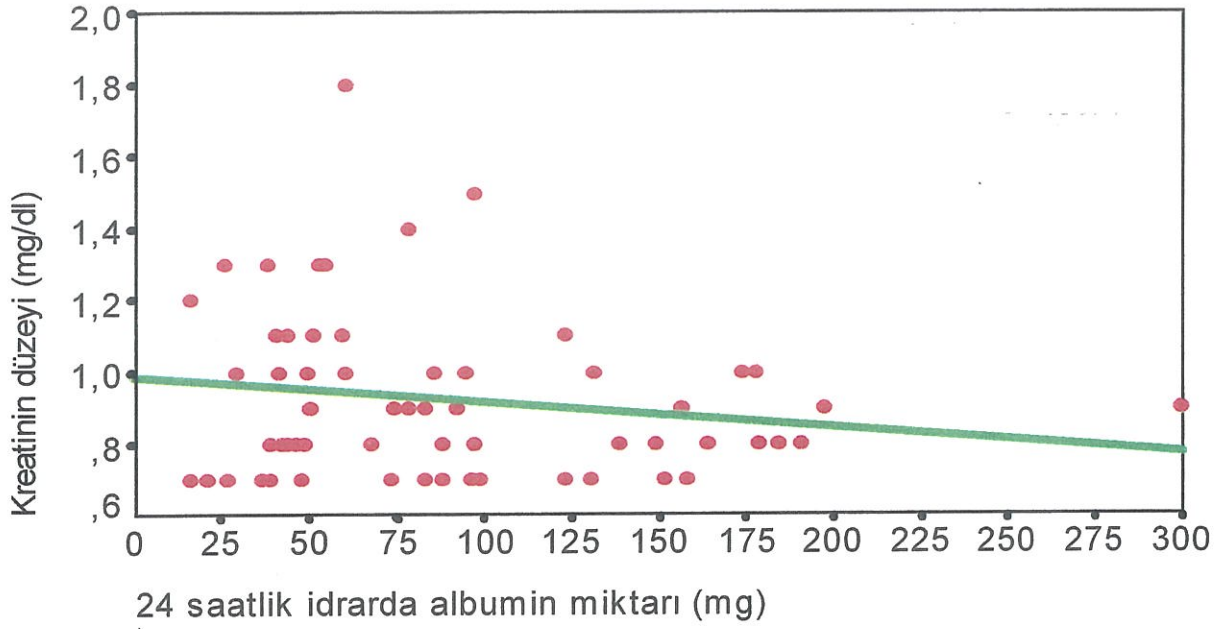
Grafik 6. HbA_{1C} düzeyine göre açlık kan şekerinin değişimi



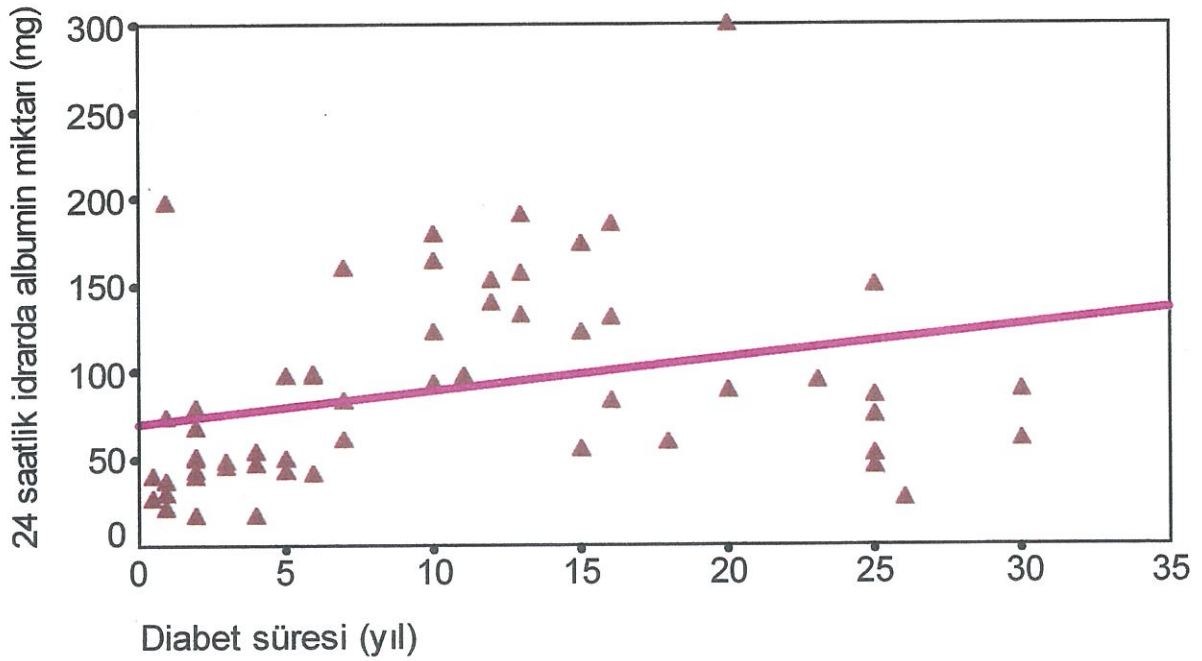
Grafik 7. HbA_{1c} düzeyine göre kreatinin düzeyinin değişimi



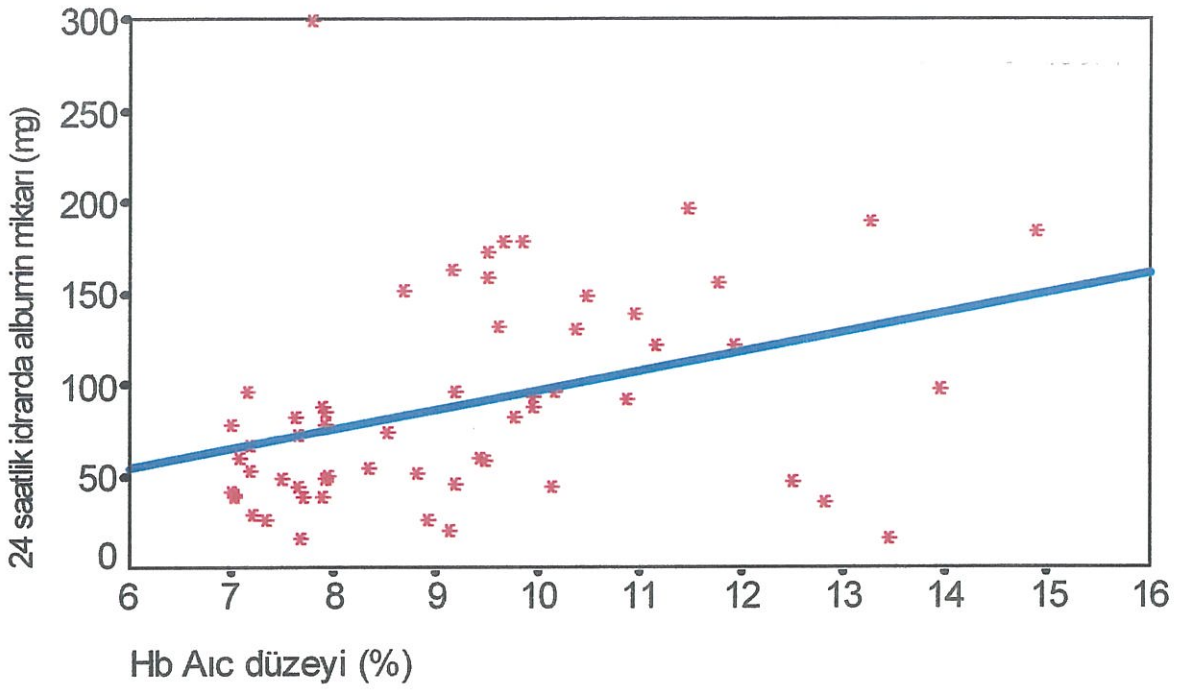
Grafik 8. Kreatinin klirensine göre kreatinin düzeyinin değişimi



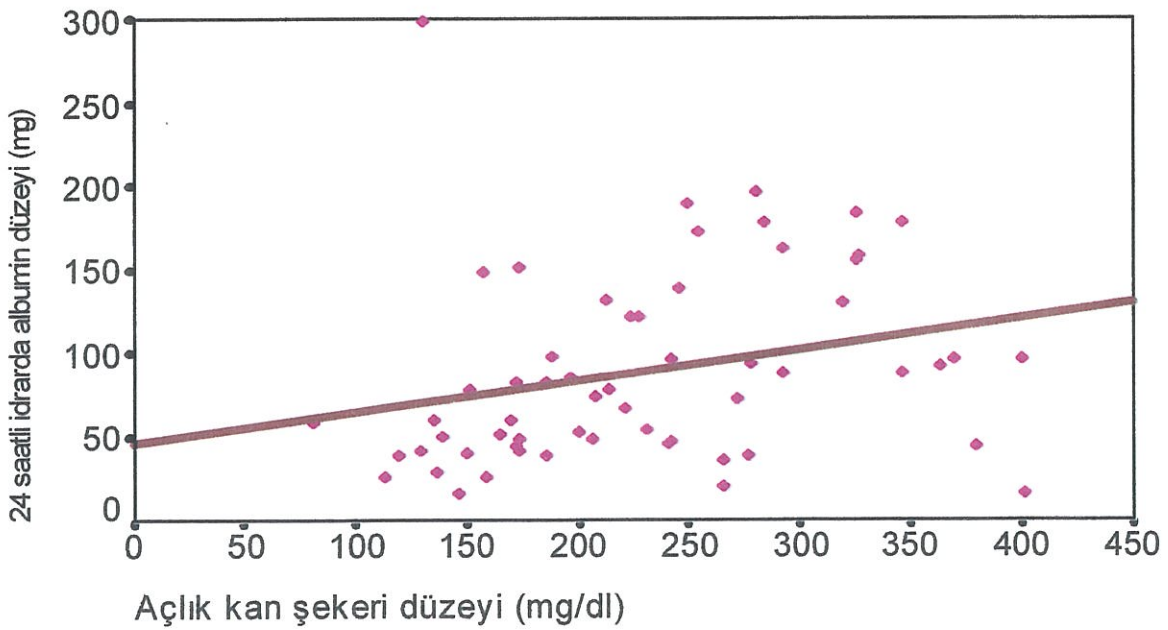
Grafik 9. Kreatinin düzeyine göre 24 saatlik idrarda albumin miktarının değişimi



Grafik 10. Diabet süresine göre 24 saatlik idrarda albumin miktarının değişimi



Grafik 11. Hb A1c düzeyine göre 24 saatlik idrarda albumin miktarının değişimi



Grafik 12. Açlık kan şekeri düzeyine göre 24 saatlik idrarda albumin miktarının değişimi

TARTIŞMA

İyi metabolik kontrolün diabetin komplikasyonlarını önlediği veya ilerlemesini yavaşlattığı bugün artık tartışmasız kabul edilmektedir. D.C.C.T. (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında 1441 Tip 1 diabetes mellituslu hasta 3-9 yıl süre ile izlenmiş ve iyi metabolik kontrolle komplikasyonların önlendiği veya ilerlemesinin yavaşladığı kesin olarak gösterilmiştir (64).

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmalarında, Tip 2 diabetiklerde metabolik regülasyon sağlandıkça diabet komplikasyonlarının azaldığı ve buna bağlı olarak yaşam süresi ve kalitesinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (65). UKPDS çalışma bulguları, diabet kontrolünde, normale yakın ve normal değerlere ulaşmayı hedef seçmemizi önermektedir. Pratikte bu değerler HbA_{1C} için %7'nin altında olmalıdır (60).

Diabetik nefropati gelişiminde mikroalbuminürinin önemli bir parametre olduğu ilk kez Mogensen tarafından bildirilmiştir (66).

Parving ve arkadaşları 252 Tip 2 DM'lu normoalbuminürisi olan hastayı iki yıl boyunca izlemişler ve bu süre sonunda hastaların %17.6'sında mikroalbuminüri veya makroalbuminüri tespit etmişler. Bulgulara dayanarak Tip 2 DM'lu hastalarda diabetik nefropatinin erken tespitinde AER'nin ölçülmesinin yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (67).

Ravid M. ve arkadaşlarının yaptıkları uzun dönemli prospektif bir çalışmada 40-60 yaşları arasında Tip 2 diabetik 574 hasta alınmış. Çalışmaya normotansif, renal fonksiyonları ve idrar albumin atılım oranları

normal (30 mg/24 saatten az, bizim çalışmamızda 20 mg/24 saatten az olanlar normoalbuminüri kabul edildi) olan vakalar alınmış. Hastalar 2-9 yıl (ortalama 7.8 ± 0.9 yıl) takip edilmiş. HbA_{1C} seviyesi, plazma lipidleri, ortalama arteriyel basınç ve BMI'ya periyodik olarak bakılmış, sigara kullanıp kullanmadıkları ve sosyoekonomik durumları sorgulanmış, renal durum idrarda albumin atılım hızı ile ve eşlik eden kan kreatinin ölçümleri ile değerlendirilmiştir.

Çalışmanın sonucunda 373 (%65) hasta normoalbuminürik kalırken (<30 mg/24 saat, bizim çalışmamızda <20 mg/24 saat alınmıştır), 111 (%19) hastada mikroalbuminüri (30-300 mg/24 saat, bizim çalışmamızda 20-200 mg/24 saat alınmıştır), 90 (%16) hastada makroalbuminüri (300 mg/24 saat <, bizim çalışmamızda 200 mg/saat < alınmıştır) tespit edilmiştir.

HbA_{1C}, total kolesterol seviyesi, ortalama arteriyel basıncın renal fonksiyon azalması ve albuminüri artışı ile ilgili en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük HDL seviyesi, yüksek BMI, sigara içme, erkek olmak ve düşük sosyoekonomik durumun hepsi diabetik nefropati ve ateroskleroz gelişimi ile ilgili bulunmuştur (68).

Bizim çalışmamızda da idrar albumin atılımı diabetin kötü regülasyonu (HbA_{1C} > %8), ve diabetin süresi ile istatistiki olarak anlamlı derecede (HbA_{1C} ile $p:0.000$, diabetin süresi ile $p:0.003$) pozitif ilişki saptanmış, ayrıca erkek cinsiyette, ailede diabet öyküsü pozitif olanlarda, sigara kullananlarda, BMI'sı yüksek olanlarda ($27 \leq$), WHR'si yüksek olanlarda ($1.00 \leq$), AKŞ yüksek olanlarda ($110 \text{ mg/dl} <$) pozitif ilişki görülmüştür.

Villar G. ve arkadaşları normotansif ve normoalbuminürik Tip 1 ve Tip 2 diabetli hastalarda mikroalbuminüri gelişmesinden sorumlu olan risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 340 Tip 1 ve 258 Tip 2

diabetes mellituslu normotansif ve normoalbuminürik hastayı 24 ay boyunca nefropati gelişimi açısından takip etmişler. Bu süre sonunda 16 Tip 1 (%4.7) ve 20 Tip 2 (%12.9) hastada kalıcı mikro ve makroalbuminüri gelişmiştir.

Çalışmanın sonucunda normotansif Tip 1 ve Tip 2 diabetiklerde retinopati, glikozile hemoglobin seviyesi ve idrar albumin atılım oranı arasında pozitif ilişki saptanmış ve bunları nefropati gelişimini belirleyen en önemli faktörler olarak kabul etmişlerdir (69).

Bizim çalışmamızda da mikro ve makroalbuminüri tespit edilen hastalarımızda HbA_{1C} yüksekliği anlamlı derecede saptanmıştır. Bu çalışmada da bizimkinde de normotansif hastalar seçilerek hipertansiyonun böbrek üzerinde ayrıca yapacağı nefropatik etkisi olmadan diabetin metabolik regülasyonu ve ek olarak bizim çalışmamızda diabetin süresinin albuminüri gelişmesindeki etkileri araştırılmıştır.

Jager A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansiyonun Tip 2 diabetli hastalarda mikroalbuminüri üzerine etkisi araştırılmış, yaşları 50-75 arasında olan 622 hasta ile yapılan bu çalışmada ileri yaşta, erkek cinsiyette ve hipertansiflerde mikroalbuminüri oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (70).

Yeşil ve arkadaşlarının Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yaptıkları bir çalışmada diabetiklerde, hipertansiyonlu hastalarda ve hem diabetik hem hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri tayini yaparak sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Araştırmacılar göre kontrol grubunda mikroalbuminüri dakikada 4 mikrogram iken, diabetiklerde 25.3 mcg/dk. bulunmuş, hipertansiyonlu ve diabeti olmayanlarda bu rakam 11.2 mcg/dk'dır (71). Bizde çalışmamızda hipertansif olmayan hasta grubunu seçerek öncelikle diabetin regülasyonu ve süresinin mikroalbuminüri gelişimindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Park JY. ve arkadaşlarının Kore'de yaptıkları bir çalışmada Tip 2 diabeti ve normoalbuminürisi olan (<20 mg/24 saat) 188 vaka 5.5 ± 0.9 yıl boyunca takip edilmiş, artan idrar albumin atılımı ve bunun diğer parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş. Çalışmayı bitiren 146 vakanın 37 (%25.3)'sinde artan idrar albumin atılım oranı saptanmış. Albumin atılım oranında artış gösteren grupta diğer gruba kıyasla yaş, diabetin süresi ve bazal idrar albumin atılım oranı (çalışmanın başlangıcında saptanan idrar albumin atılım oranı)'nın yüksek olduğu tespit edilmiş. İdrar albumin atılım oranı yüksek gruptaki birçok vakada başlangıçta ve takiplerinde retinopati görülmüş, ayrıca bu grupta AKŞ, HbA_{1C} ve sistolik-diastolik kan basınçları yüksek bulunmuş. Sonuçta retinopati, diabet süresi, açlık plazma glukozu ve ortalama sistolik kan basıncı bağımsız değişkenler olup, mikroalbuminüri gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğunu bildirmişlerdir (72).

Bizim çalışmamızda da açlık plazma glukozu, HbA_{1C} ve diabetin süresi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Sheth J.J. yaptığı çalışmada 5 yılın üstünde diabeti olan Tip 1 ve Tip 2 diabetiklerin %41'inde mikroalbuminüri gelişmiş ve bu hastaların %70'inin hipertansif olduğunu saptamıştır (73).

Bizim çalışmamızda da 5-10 yıl diabeti olanlarda %82, 10 yıldan fazla diabeti olanlarda %100 mikro ve makroalbuminüri tespit edilmiştir. Bizdeki oranın daha yüksek olması diabetin metabolik kontrolünün ve diğer risk faktörlerinin iyi kontrol edilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

Keller CK. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 85 Tip 2 diabetli hasta takip edilmiş, 13 hastada (%15) AER 30 mg/24 saatin üstünde, 2 hastada (%2.3) AER 300 mg/24 saatin üstünde bulunmuştur. Yüksek HbA_{1C}, sigara kullanımı ve kan basıncı parametrelerinin mikroalbuminüri

gelişim riski ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Median GFR 136 ml/dakika/1.73 m² (94-194) ile önemli oranda hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Hastaların %60'ı hipertansif, %19'unda dengesiz tansiyon yükselmeleri görülürken sadece %21'i normotansifmiş. Çalışmanın sonucunda;

1- Yeni Tip 2 diabetes mellitus saptanmış hastaların %15'inde mikroalbuminüri bulunmuş,

2- Hastaların büyük çoğunluğunda hiperfiltrasyon var,

3- Hastaların sadece %21'inde normal kan basıncı profili var ve,

4- Diabetik aile öyküsü olanlarda mikroalbuminüri ve kardiyovasküler risk yüksek saptanmış (74).

Bizim çalışmamızda da diabetes mellitus süresi 5 yıl ve daha fazla olanlarda GFR 5 yıldan az olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (0-4 yıllık diabetiklerde 76.7 ml/dk, 5-10 yıl arası diabetiklerde 80.9 ml/dk, 10 yıldan fazla diabetiklerde 78.2 ml/dk). Bu değerler diabetik nefropatinin doğal seyriyle de uyumlu kabul edilebilir. Ayrıca çalışmamızda aile anamnezi pozitif olanlarda mikroalbuminüri gelişimi %87.1 iken olmayanlarda %85.2 olarak saptanmıştır.

Gall ML ve arkadaşlarının çalışmasında 191 Tip 2 diabetik vaka ortalama 5.8 yıl süre ile takip edilmiş 66 yaşın altında olan ve normoalbuminürisi olan (AER <30 mg/24 saat) bu vakalardan 15'i takip edilememiş ve kalan 176 vakanın 36'sında (%20) mikroalbuminüri (AER: 30-300 mg/24 saat) ve 5'inde (%3) makroalbuminüri (AER > 300 mg/24 saat) tespit edilmiş. Beş yılın sonunda başlangıç halindeki diabetik nefropatinin insidansı %23 bulunmuştur. Ayrıca erkek olması, retinopati varlığı, kolesterol, HbA_{1C} düzeyleri ve yaş gibi parametrelerin hem yeni başlayan hem de başlamış olan diabetik nefropatinin gelişiminde önemli faktörler olduğunu belirtmişlerdir (75).

Bizim çalışmamızda diabet süresi 0-4 yıl arasında olanlarda %73.7, 5-10 yıl arasında olanlarda %90.5 ve 10 yıldan fazla diabetik olanlarda %100 mikro ve/veya makroalbuminüri tespit ettik. Çalışmamızda 20-200 mg/24 saat arasında olanları mikroalbuminüri, 200mg/24 saatten fazla olanları makroalbuminüri olarak kabul ettik. Alt sınırın daha düşük olması ve kötü regülasyon sebebiyle bizdeki oranlar daha yüksek çıkmış olabilir.

Krolewski ve arkadaşları Tip 1 diabetli hatalarda mikroalbuminüri riskinin HbA_{1C} düzeyinin %8.1 ortalama değerine çıktığı durumlarda arttığını göstermişlerdir (76).

Bizim çalışmamızda da HbA_{1C} %7'in altında olan grupta ortalama AER 34.4 mg/24 saat ve %61.5 vakada saptanmış; HbA_{1C} %7-8 arasında olan grupta AER 65.0 mg/24 saat ve %95.8 vakada saptanmış ve HbA_{1C} >%8 olan grupta ise AER 105.8 mg/24 saat ve %97.1 vakada saptanarak HbA_{1C} ve dolayısıyla metabolik kontrolün mikroalbuminüri ve diabetik nefropati üzerindeki önemli rolü vurgulanmıştır.

Özbakır ve arkadaşlarının Erciyes Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada 108 Tip 2 diabet vakasında yapılan araştırmada vakaların 35'inde (%32) normoalbuminüri, 45'inde (%41.6) mikroalbuminüri, 28'inde (%25.9) makroalbuminüri bulunmuş. Normoalbuminürik diabetiklerin diabet eskiliği 4.4 yıl, mikroalbuminüriklerin 9.1 yıl, makroalbuminüri gösterenlerin diabet eskiliği ise 11.1 yıl bulunmuş (77).

Bizim çalışmamızda da diabetin süresi ile mikroalbuminüri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Eibl N. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Tip 2 diabetli ve oral antidiabetik (sulfonilure) tedavisinin başarısız olduğu 20 hasta bir yıl boyunca gözlenmiş (yaş 60±8 yıl, HbA_{1C} %10.8±1.4, diabet süresi 17±10 yıl). Bu hastalar iki gruba ayrılmış, Grup 1 (10 hasta, AER: 51±35 mg/24 saat),

Grup 2 (10 hasta, AER: 191 ± 175 mg/24 saat). Heriki gruba da uygulanan insulin tedavisi ile önemli derecede metabolik kontrol sağlanmasına rağmen (HbA_{1C} Grup 1'de $\%11 \pm 1.5$ 'den $\%7.8 \pm 1.2$, Grup 2'de $\%10.6 \pm 0.9$ 'dan $\%9.1 \pm 1.3$ 'e düşmüş) bir yılın sonunda AER Grup 1'de azalırken Grup 2'de arttığı gözlenmiş, AER Grup 1'de 51 ± 35 mg/24 saatten 41 ± 24 mg/24 saate düşerken Grup 2'de 191 ± 175 mg/24 saatten 331 ± 237 mg/24 saate çıkmış. Tansiyonları gerektiğinde ACE (Angiotensin Konverting Enzim) inhibitörleri kullanılarak normotansif sınırlarda tutulmuş. Bu takip döneminde serum kreatinin seviyesi normal kalmış. Çalışmanın sonucunda insülin tedavisi ile metabolik kontrol sağlandığında başlangıç halindeki idrar albumin atılım oranının sabit kalabileceği veya azalabileceği, fakat ilerlemiş idrar albumin atılım oranı varsa bu durumun tedaviye rağmen ilerlemeye devam edeceği sonucuna varılmış (78).

Bu çalışmadan hareketle diabetin; nefropati ve diğer komplikasyonları açısından patoloji ilerlemeden tespit edilip, iyi bir metabolik regülasyonun özellikle en başından beri yapılması gerektiği söylenebilir. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi mikroalbuminürinin diabetin süresi ile belirgin bir şekilde arttığı aşikardır. Diabetin süresine müdahale edilemeyeceğine göre hastaların erken dönemde teşhis edilmesi ve iyi bir metabolik kontrol; mikroalbuminüriyi azaltacak veya artmasını durduracak veya yavaşlatacaktır. Dolayısıyla diabetin komplikasyonlarını önleme veya gelişmesini yavaşlatmada erken teşhis ve iyi metabolik kontrol son derece önemlidir.

Yine çalışmamızdan çıkan sonuca göre ailesinde diabet anamnezi olanlar, erkek cinsiyet ve obezlerde (BMI ve WHR ölçümlerine göre) diabet olmasa bile daha yakın takip ve tarama önemlidir.

Sigaranın hipertansiyon ve ateroskleroz üzerindeki artırıcı etkisi dikkate alındığında (79) diabetlilerde de bu komplikasyonlarla beraber mikroalbuminüri ve nefropatiyi de artıracığı aşikardır (23). Bizim

Çalışmamızda da sigara kullananlarda (15 hastada 15 [%100] ve AER: 101.92±45.13 mg/24 saat) kullanmayanlara (70 hastada 58 [%82.9] ve AER: 66.15±27.42 mg/24 saat) göre albuminüri miktarı ve insidansı yüksek bulunmuştur.

Kreatinin klirensinin hem metabolik regülasyona göre orta grup (HbA_{1C}: %7-8 arası) hem de diabetin süresine göre orta grup (5-10 yıl arası) da daha yüksek bulunmasının sebebi buradaki hastaların diabetik nefropatinin erken döneminde (hiperfiltrasyon dönemi) olabileceğidir. Heriki parametre için de 3. gruplarda (HbA_{1C} > %8 ve diabetin süresi > 10 yıl) kreatinin klirensi hafif azalmıştır. Üçüncü gruplardaki hastalarda kreatinin klirensinin azalmış olması bu hastaların nefropatinin daha ileri döneminde olabileceğini düşündürmektedir. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9 ve Tablo 10).

Diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri ile ilgili yapılan bu tür çalışmaların kapsamı; diabetik nefropati diabette daha da hızlanmış olan ateroskleroz ile de ilişkili olduğundan (29,30), kan lipid ve kolesterol düzeyleri; ayrıca mikroalbuminürinin başka bir anjiyopati tipi olan retinopatinin de göstergesi olabileceğini ifade eden yayınlar bulunduğundan (80,81), hastaların fundoskopik incelemeleri ile beraber biraz daha genişletilebilir.

SONUÇ

Diabetes mellitusun takip ve tedavisindeki gelişmelerle birlikte hastaların yaşam süreleri uzamış ve bununla beraber kronik komplikasyonlarla karşılaşma sıklığında artmıştır.

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde diyalize giren hastaların yarıya yakınını artık diabetik nefropati hastaları oluşturmaktadır ve bu oran daha da artacak görünmektedir (12).

Tip 2 diabetes mellitusta son dönem böbrek yetmezliği önemli bir problemdir. Mikroalbuminüri yalnızca diabetik nefropati tanısı bakımından değil, uzun süreli takip için en iyi prognostik faktördür. Mikroalbuminürinin artışıyla beraber son dönem böbrek yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır (2).

Çalışmamızın sonucunda mikroalbuminüri ile diabetik hastalarda metabolik regülasyonun en önemli göstergelerinden biri olan HbA_{1C} düzeyi ($p=0.000$) ve diabetin süresi ($p=0.003$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mikroalbuminürinin açlık kan glukozu yüksek olanlarda, erkeklerde, ailede diabet anamnezi olanlarda, sigara kullananlarda, obezlerde (BMI ve WHR yüksek olanlarda) ve ileri yaşta daha fazla oranda olduğunu saptadık.

Diabetik nefropati gelişiminde çok önemli iki parametre olan diabetin süresi ve metabolik regülasyondan; diabetin süresini etkileyemeyeceğimize göre, diabetin diğer komplikasyonları gibi nefropati gelişiminide önlemek veya yavaşlatmak için metabolik regülasyonu sağlamada gerekli özen en iyi şekilde gösterilmeli ve bunun önemli bir göstergesi olan HbA_{1C} düzeyi 1998'de en son kabul edilen UKPDS kriterlerine göre iyi regülasyon kriteri olan %7'nin altında tutulmaya çalışılmalıdır (60).

ÖZET

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda diabet yaşı ve metabolik regülasyonun mikroalbuminüri gelişimi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladığımız çalışmamıza PTT Sanatoryum ve Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne müracaat eden ve hipertansif olmayan 85 hasta dahil edildi.

HbA_{1C} düzeylerine göre; iyi regülasyon grubu (HbA_{1C} <%7), kabul edilebilir regülasyon grubu (HbA_{1C}=%7-8) ve kötü regülasyon grubu (HbA_{1C}>%8) olarak gruplandırdık.

Diabet süresine göre 0-4 yıl, 5-10 yıl ve 11 yıl ve üstü olarak gruplandırdık.

Bunlardan başka hastanın cinsiyeti, yaşı, diabet süresi, ailede diabet anamnezi, sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar (antidiabetik ve diğer ilaçlar) ve tedavi şekli sorgulandı ve BMI, WHR ölçümleri, kanda AKŞ, insülin, kan kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi ölçüldü.

AER, HbA_{1C} düzeyine göre grupladığımız iyi regüle grupta (HbA_{1C} <%7) 34.4±26.2 mg/24 saat, kabul edilebilir (orta) regüle grupta (HbA_{1C}: %7-8) 65.0±54.4 mg/24 saat, kötü regüle grupta (HbA_{1C}>%8) 105.8±54.5 mg/24 saat olarak bulundu. Orta ve kötü regüle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken (p>0.05), iyi regüle grup ile orta regüle grup arasında (x²=6.67, p=0.001) ve iyi regüle grup ile kötü regüle grup arasında (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi.

AER, diabetin süresine göre grupladığımız hastalarda 0-4 yıl arasındakilerde 41.3±33.6 mg/24 saat, 5-10 yıl arasındakilerde 82.3±53.0

mg/24 saat ve 10 yıldan fazla diabetik olanlarda 110.1 ± 60.1 mg/24 saat olarak bulundu. Diabet süresi 5 yıldan kısa olan grup ile 10 yıldan uzun olan grup arasında mikroalbuminüri oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.001$).

AER açısından istatistiksel olarak bakıldığında heriki parametrede $p < 0.005$ olup, anlamlı korelasyon saptanmıştır (metabolik regülasyon ile $p = 0.000$, diabetin süresi ile $p = 0.003$).

Bu sonuçlar Tip 2 diabetes mellitusta mikroalbuminüri ve diabetik nefropati gelişiminde diabetin metabolik regülasyonun ve süresinin önemini göstermektedir.

Diabetik nefropati gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için; diabet erken teşhis edilmeli ve metabolik kontrolü çok iyi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Viberti G, Wiseman MJ, Pinto JR, et al. Diabetic Nephropathy. In: Joslin's Diabetes Mellitus 13th Edit (Edited by Kahn and Weir) Lea Febiger. Philadelphia 1994; pp: 691-638.
2. Humprey LL. Chronic renal failure in NIDDiabetes Mellitus. Ann Intern Med. 111: 788-796, 1989.
3. Deckert T, Borch-Johsen K, Grenfell A. Diabetic Nephropathy. In: Textbook of Diabetes (Editor by Pickup and Williams) Vol 2 Blackwell Scient. Pub. Oxford 1991; pp: 651-697.
4. Yılmaz MT. Diabetes Mellitusun tarihçesi, tanısı, tanı ve tarama testleri, değerlendirme kriterleri. Klinik Gelişim Dergisi 6: 327-333, 1988.
5. Medvei VC. The history of clinical endokrinology s: 34, 1993.
6. American Diabetes Associations Standards of medical care for patients with diabetes mellitus: Diabetes Care 1996, 19 (suppl 1): s3-s118.
7. Lord SR, Caplan GA, Colangiuri R. Sensorymotor function in older person with diabetes. Diabetic Medicine 10: 614-618, 1993.
8. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. Vol: 21 Supplement: 1, 1998.
9. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, et al. Cecil Essentials of Medicine USA 1986.
10. Stamler J. Diabetes other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multipl risk factor intervention trial. Diabetes Care 16: 434-444, 1993.

11. Sasaki HH. Longevity and mortality of diabetics. *Am J Public Health* 1965; 55: 416-423.
12. Deckert T, Borch Johsen K, Grenfell A. Diabetic Nephropathy in *Textbook of Diabetes* (Edited by Pickup and Williams) vol 2 Blackwell Scient. Pub. Oxford 1991; pp: 651-697.
13. Lestrated H, Papoz L, Hellouis de Menibus C, et al. Long-term study of mortality and vascular complications in juvenile-onset (type I) diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 175-179.
14. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 1995; 332: 1251-1255.
15. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, et al. Familial clustering of diabetic renal disease: evidence for genetic susceptibility and diabetic nephropathy. *N Engl. J. Med* 1989; 320: 1161-1165.
16. Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Genetic predisposition to diabetic repropathy: evidence for a role of the angiotensin 1-converting enzyme gene. *Diabetes* 1994; 43: 690-695.
17. Marre M, Bernadet P, Gallois Y. et al. Relationships between angiotensin 1 converting enzyme gene polymorphism, plasma level, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-388.
18. Jaffa AA, Rust PF, Mayfield RK. Kinin a mediator diabetes-induced glomeruler hyperfiltration. *Diabetes* 1995; 44: 156-160.
19. Mogenson CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 872-879.
20. Koch M, Thomas B, Tshope W, et al. Survial and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1113-1117.

21. Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 1996 245 (2): 111-126.
22. Bell DS, Alele J. Dealing with diabetic nephropathy. *Postgrad Med.* 1996; 105 (2): 111-126.
23. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease, origin and development ideas. *Diabetologia* 1999; 42 (3): 263-85.
24. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease *Diabet Med* 1998; 15 suppl 4: 551-6.
25. Defronzo RA. Diabetes and the kidney. In *Diabetes Mellitus: management and complications*. Olefsky JM, Scherwin RS, eds. New York: Churchill Livingstone, 1985; 169.
26. Siverman LM, Christenson RH. Grant GH. Aminoacids and proteins. In: Tietz NW, textbook of clinical chemistry, Philadelphia: WB Saunders Company s: 602-604, 1986.
27. Kaysen GA, Myers BD, Causer WG. Biology of disease, mechanism and consequences of proteinuria. *Lob. Invest*: 54 (5): s: 479-498, 1986.
28. Jung K, Nickel E, Pergande M. Microalbuminuri assay using bromphenol blue. *Clin Chim. Acta.* 187: 163-172, 1990.
29. Wang P. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet* 342, 129, 1993.
30. The diabetes control and complications trial research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDiabetes Mellitus. *N. Engl J Med*, 329: 977-986, 1993.
31. Viberti GC, Bending JJ. Preventive approach to diabetic kidney disease. *Contr. Nephrol* 61: 91-100, 1988.

32. Wiesman MJ, Viberti GC, Mactintosh D. Glycemia arterial pressure and microalbuminuria in IDDiabetes Mellitus, *Diabetologia* 38: 581-583, 1985.
33. Messent JWC. Prognostic significance of microalbuminuria in IDDiabetes Mellitus. *Kidney Int.* 41: 836-839, 1992.
34. Schmitz A, Veath M. Microalbuminuria, a major risk factor in NIDDiabetes Mellitus. *Diabetic Med* 5: 126-134, 1987.
35. Damsgaard EM. Microalbuminuria a as a predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 300: 297-300, 1990.
36. Deferrari G, Repetto M, Colvi C, et al. Diabetic nephropathy: from micro to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 suppl 8: 11-5.
37. Viberti GC. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 14: 293-300, 1978.
38. Viberti GC. Urinary excretion of albumin in normal men, the effect of water loading. *Clin Lab Invest* 42: 147-151, 1982.
39. Viberti GC. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meal in humans. *Am J Physiol* 253: 388-393, 1987.B
40. Coher DL, Close CF, Viberti GC. The variability of over night albumin excretion in IDDiabetes Mellitus and normal subject. *Diabetic Med.* 4: 437-440, 1987.
41. Trevisan R. (1992a). Clustering of risk factors in hypertensive insulin-dependent diabetics with high sodium-lithium countertransport. *Kidney International*, 41, 855-61.
42. Christiansen JS, Gammelgaard J, Orskow H, et al. (1981d). Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week. *European Journal of Clinical investigation*, 11: 487-90.

43. Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, et al. (1990). The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Medicine*, 7, 902-8.
44. Silverio SR, Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in NIDDiabetes Mellitus patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 16: 115-119, 1993.
45. Schmitz A, Hansen H, Christensen T. Kindey function in newly diagnosed NIDDiabetes Mellitus patients before and during treatment. *Diabetologia* 32: 434-439, 1989.
46. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom (1993). Risk factors for the development of microalbuminuria in insulin-dependent diabetic patients: a cohort study. *British Medical Journal* 306, 1235-9.
47. Gerber LM, Shmucher C, Adreman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 152: 373-376, 1992.
48. Mattock MB. Coronary heart disease and urinary albumin secretion rate in NIDDiabetes Mellitus patients. *Diabetologia* 31: 82-87, 1988.
49. Goll MA. Prevalance of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European NIDDiabetes Mellitus patients. *Diabetologia* 34: 655-661, 1991.
50. Schmitz A, Pedersen M, Hansen KW. Blood pressure by 24h. ambulatory recordings in NIDDiabetes Mellitus. Realitionship to urinary albumin excreation. *Diabetes Metab.* 17: 301-307, 1991.
51. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in IDDiabetes Mellitus and normal subjects. *Diabetic Med.* 4: 437-440, 1987.

52. Damsgaard EM. Eight to nine year mortality in known NIDDiabetes Mellitus and controls. *Kidney Int.* 41: 731-735, 1992.
53. Deckert T. Microalbuminuria Implications of micro and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15: 1181, 1992.
54. Lahdenpera S. (1994). LDL subclasses in IDDiabetes Mellitus patients: relation to diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 37, 681-8.
55. Tomkin GH, Owens D. (1994). Insulin and lipoprotein metabolism with special reference to the diabetic state. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 10, 225-52.
56. Knöbl P. (1993). Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36, 1045-50.
57. İpbüker A, Ayözger M, Ersan E ve ark. Glikozile hemoglobinlerin (HbA_{1C}) Diabetes Mellitus tipleri, glisemi düzeyleri, spesifik anjiopati, Diabetes Mellitus eksikliği ilişkisi. *Türk Diabet Yıllığı* 14: 135-148, 1984.
58. Karem JH, Salber PR, Forsham PH: Glycosylated hemoglobin assay and diagnosis of Diabetes Mellitus. In: *Basic and Clinical Endocrinology* (Eddited by F.S. Greenspan). 3th Edition, Prentce-Hall International Inc., London, 1991; p: 614-616.
59. A Destkop Guide for the Management of NIDDiabetes Mellitus, European NIDDiabetes Mellitus Policy Group. p: 25, 1993.
60. UKPDS-33: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with convertional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
61. Burton BT, Foster WR, Hirsch J, et al. Consensus development conference. *Int J Obes* 9: 155-169, 1985.

62. Kopelman PG, Finer Fox KR. ASO Consensus statement on obesity. *Int J Obes* 18: 189-191, 1994.

63. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153: 154-83, 1993.

64. D.C.C.T. Research Group: The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. M.* 329: 977-986, 1993.

65. UKPDS-17: A nine-year update of randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 124: 136-145, 1996.

66. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J Med* 310: 356-360, 1984.

67. Parving HH. Prevalence and causes of albuminuria in NIDDiabetes Mellitus patients. *Kidney Int* 41: 758-762, 1992.

68. Ravid M, Brosh D, Ravid Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arch-Intern-Med.* 1998 May 11: 158 (9): 998-1004.

69. Villar G, Garcia Y, Goicolea I, et al.: Determinants of development of microalbuminuria in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes-Metab.* 1999 Sep: 25 (3): 246-54.

70. Jager A, Kostense PJ, Nijpele G, et al. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDiabetes Mellitus and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome. The Hoorn Study. *Diabetologia.* 1998 Jun: 41 (6): 694-700.

79. Benowitz NI. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 319: 1318, 1988.

80. Helvacı A, Türkalp İ, Bürümcek E ve ark. Nefropatisiz diabetiklerde mikroalbuminüri ve retinopati. Türk Diabet Yıllığı (1991-1992). Türk Diabet Cem. Yayını İstanbul, 1992; s: 376.

81. Villar G, Agardh E, Agardh CD, et al. A-four year follow up study on the incidence of diabetic retinopathy in older onset diabetes mellitus. Diabet. Med. 11: 273, 1994.