

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİABETİK NEFROPATİNİN ERKEN TANISINDA
MİKROALBUMİNÜRİNİN ÖNEMİ VE
KAPTOPRİLİN ALBUMİNÜRİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

DR. H. ZEKİ TONBUL

UZMANLIK TEZİ
ERZURUM - 1990

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD.....	18
BULGULAR	23
TARTIŞMA	37
SONUÇ	50
ÖZET	52
YARARLANILAN KAYNAKLAR	53
EKLER .	I-II-III-IV

GİRİŞ VE AMAÇ

Nefropati diabetik hastalar için büyük bir problem teşkil etmekte ve özellikle Tıp I diabette ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. A.B.D.'de son dönem böbrek hastalığı için tedavi gören bütün hastaların dörtte birini diabetiklerin oluşturduğu bildirilmektedir (1).

Tıp I diabetiklerin yaklaşık yarısında 20 yıllık bir sürede renal yetersizlik gelişirken, Tıp II diabetik hastaların ancak %5 kadarında son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir (2,3). Ancak, diabetik popülasyonun %90'ını Tıp II diabet vakaları oluşturduğundan Tıp II diabette de nefropati önemli bir klinik problemdir. Nefropati konusundaki çalışmalar özellikle tip I diabet üzerinde yoğunlaşmış ve nefropati çeşitli klinik evrelere ayrılmıştır. Adult diabette ise nefropati konusundaki çalışmalar yetersiz olup nefropatinin seyri iyi bilinmemektedir (2,3,4,5)

Nefropatinin başlangıç evresi mikroalbuminüri ile karakterizedir. Üriner albumin ekskresyonundaki standart klinik testlerle tespit edilemeyen subklinik artışlara mikroalbuminüri denilmektedir (5,6). Son 10 yıldaki çeşitli çalışmalarda Tıp I diabette mikroalbuminürinin klinik nefropati gelişeceğinin kuvvetli bir habercisi olduğunu gösterilmiştir (4-10). Adult diabetli vakalarda ise, Tıp I diabetteki kadar güçlü olmasa da klinik nefropati ve erken mortalitenin bir habercisi olabileceği bildirilmektedir (3,11,12,13). Mikroalbuminürisi olmayan kişilerde gelecek 10 yıl içerisinde persistan proteinüri gelişme riski çok düşükken, mikroalbuminürisi olan Tıp I diabetiklerin % 80'inde, adult diabetiklerin ise %22'sinde klinik nefropati (persistan proteinüri) geliştiği gözlenmiştir (5,14) diabetik glomerülosklerozun histolojik bulgularına sahip hastaların ise yarısından daha azında persistan proteinüri gelişmektedir. Bu yüzden diabetik nefropatinin erken tanısı için renal biopsinin pratik olmadığı ve özellikle Tıp I diabette mikroalbuminüri tayini kadar değerli olmadığı bildirilmektedir (6,14).

Diabetik nefropati gelişimi için yüksek risk taşıyan hastaların erken tesbiti prognostik açıdan olduğu kadar tedavi açısından da önemlidir. Düzenli glisemik kontrol ve erken antihipertansif tedavinin mikroalbuminüriyi azalttığı ve klinik nefropatinin gelişimini yavaşlattığı tesbit edilmiştir. Klinik nefropati yerleştikten sonra ise metabolik kontrolün albuminüri ve nefropatinin progresyonu üzerine etkisiz olduğu ancak antihipertansif tedavinin ve özellikle ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı ve üremi başlamasını

2

geciktirdiği gösterilmiştir (5,6,15-18). Bu nedenle özellikle Tıp I diabette mikroalbuminüri taramalarının nefropati gelişecek hastaların erken tesbiti ve tedavisi açısından son derece önemli olduğu bildirilmektedir (2,5-9, 14).

Çalışmamızda Tıp I ve Tıp II diabetli hastalarda Radioimmnoassay (RIA) metodu ile mikroalbuminüri tayini yaparak klinik nefropati gelişecek vakaları başlangıç evrede yakalamayı, nefropati yönünden Tıp I ve Tıp II diabet arasındaki farklılıkları belirlemeyi ve kaptoprilin diabetik hipertansif hastalardaki etkilerini incelemeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

DİABETİK NEFROPATİ

Diabetes mellitus insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin rezistansı sonucu oluşan ve çok ciddi komplikasyonlara neden olabilen endokrin-metabolik bir hastalıktır (19,20).

Diabetes Mellituslu hastalarda doku ve organlarda biokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde, hatta fatal olabilir. Fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan vasküler komplikasyonlardır. Küçük damarlarda görülen diabetik değişiklikler "Diabetik Mikroanjyopati" olarak da adlandırılmaktadır (21). Retinopati, nöropati ve nefropati diabetin mikrovasküler komplikasyonları, ateroskleroz ve sekelleri (serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, gangrenler) ise makrovasküler komplikasyonları olarak kabul edilmektedir (22).

İnsülin ve antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden sonra koma ve enfeksiyon gibi akut komplikasyonlara bağlı ölüm oranı oldukça azalmış, buna karşılık ömür uzamasına paralel olarak geç komplikasyonlarda artış gözlenmiştir (23).

Diabetes mellituslu hastalarda görülebilen böbrek komplikasyonları dört grupta incelenmektedir (24,25)

1. Diabetik glomerülopati,
2. Bakteriüri ve pyelonefrit
3. Papiller nekroz
4. Glikojen nefrozu(Armanni-Ebstein lezyonu)

Bunlardan en önemlisi yalnızca diabete özgü bir komplikasyon olan diabetik glomerulopati olup, diabetiklerde görülen terminal dönem böbrek hastalığının başlıca nedenidir. Diabetik mikroanjipatinin böbreğe spesifik lezyonu olan glomerülopati, nodüler ve diffüz glomerüloskleroz şeklinde görülmektedir (25).

Günümüzde diabet, A.B.D.'de terminal dönem böbrek hastalığı nedeniyle tedaviye alınan vakalarda tek başına en sık karşılaşılan nedendir (26).

DIABETİK NEFROPATİNİN TARİHÇESİ

Diabetik glomerüloskleroz ilk kez 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson tarafından nodüler interkapiller glomerüloskleroz olarak tanımlanmıştır. Fahr 1942'de diffüz interkapiller glomerüloskleroza tarif etmiş, Stalder ve arkadaşları ise 1959'da diabetin başlangıç evresinde glomerüler filtasyon değeri (GFR)'nin yükseldiğini göstermişlerdir. Mogensen ve Andersen 1973 yılında "Erken hiperfonksiyon ve hipertrofi" evresini tesbit etmişlerdir (24).

Mikroalbuminürinin, klinik diabetik nefropatinin bir habercisi olduğunun gözlenmesi "Başlangıç Diabetik Nefropati" kavramının doğmasına neden olmuştur (5).

Tıp I diabette erken morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin tesbit edilmesi ve mikroalbuminürinin önemi anlaşıldıktan sonra Mogensen ve arkadaşları tarafından Tıp I diabette böbrek hastalığının doğal seyrinin, birbirini izleyen 5 evrede cereyan ettiği ileri sürülmüştür. Böyle bir şemanın insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus vakaları için ne derece uygun olduğu bilinmemektedir (1,5,14,26,27,28).

DIABETİK NEFROPATİNİN PATOGENEZİ

Diabetik nefropatinin patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. İnsülin yetersizliği, hiperglisemi ve ona eşlik eden metabolik bozukluklar, hemodinamik değişiklikler ve genetik faktörler suçlanmaktadır (21,22,29,31).

Kronik hipergliseminin diabetik komplikasyonların oluşumundaki ana faktörlerden biri olduğuna dair deliller mevcuttur. Çünkü bu komplikasyonlar diabeti kontrolsüz olanlarda daha sık görülmektedir (22).

Lee ve arkadaşları diabetik hayvanlardan aldıkları böbreği diabetik olmayan hayvana transplante ettiklerinde nefropatinin düzeldiğini göstermişlerdir. Diabetik hastalara transplante edilen normal böbrekte ise diabetik vasküler lezyonların geliştiği görülmüştür. Ayrıca, insülin tedavisi ile mikroalbuminürinin azalması, hiperfiltrasyonun düzelmesi bu komplikasyonların gelişiminden hipergliseminin sorumlu olduğunu desteklemektedir (21).

Son yıllarda diabetik nefropati (DN) ve diğer mikroanjyopatik komplikasyonların oluşmasında başlıca 3 mekanizmanın etkin olduğu kabul edilmektedir (22).

1. Proteinlerin non enzimatik glikozilasyonu.
2. Anormal Poliol-Myoinozitol metabolizması.
3. Değişmiş mikrovasküler hemodinami.

1. Proteinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu

Normal şartlar altında vücutta proteinlerin glikozilasyonu enzimatik yolla yapılır. Proteinler yüksek glikoz düzeylerine uzun süre maruz kalırlarsa glikoz nonenzimatik olarak protein molekülüne bağlanır. Bu regüle olmayan glikozilasyon proteinin yapısının, dolayısı ile onun fonksiyonunun değişmesine neden olur. Hemoglobinin, albumin, lens proteini, fibrin, kollajen, lipoproteinler bu gruptandır (21,22).

Hemoglobinin glikozillenme derecesi hipergliseminin süresi ve derecesine bağlıdır. Normal şahıslarda Glikolize hemoglobin miktarı %3-6 arasında olduğu halde, iyi kontrol edilmeyen diabetiklerde %6-12'ye çıkmaktadır. Dolayısı ile HbA_{1c}'nin seri ölçümleri diabetik hastada karbonhidrat metabolizması hakkında daha objektif bir değerlendirme imkanı sağlar. Glikolize Hb'in oksijene afinitesi normal hemoglobinden daha fazladır. Bu yüzden HbA_{1c}'nin artması doku hipoksisine yol açar (21).

Kollajenin glikozillenmesi ise glomerül bazal membranında bazı değişikliklere neden olur. Bazal membran (BM) kalınlığı artar ve fonksiyonları bozulur (21,31).

2. Anormal Poliol-Myoinozitol metabolizması

Sorbitol, glikozdan fruktoz teşekkülü sırasında meydana gelen bir ara üründür. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole çevrilir (22).

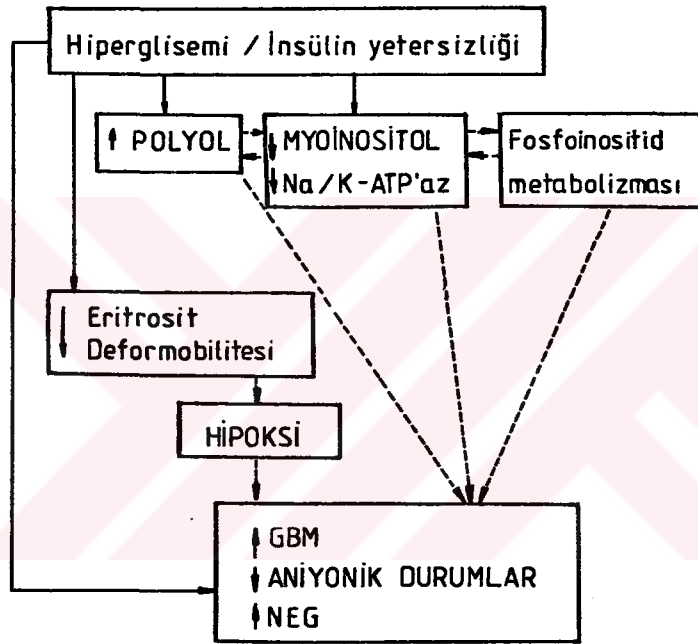
Hiperglisemik ortam sorbitol metabolizmasını aktivite ederek hücre içinde sorbitol ve fruktoz birikimine neden olur. Sonuçta intrasellüler osmolarite artar ve hücre içine su girer. Sorbitol metabolizmasının sınır dokusu, retina, renal glomeruluslar, kan damarları ve lenste aktivite kazandığı gösterilmiştir (21,22,31).

Myoinozitol, glikozdan elde edilen bir hekzonoldür. Glikoz renal tübüluslardan myoinozitolün reabsorbsiyonunu kompetitif olarak inhibe ettiğinden diabetiklerin idrarında bol miktarda myoinozitol atılmaktadır.

Diabetik hastalarda, retina, renal glomeruluslar ve periferik sinirlerde myoino-

zitol konsantrasyonu ve Na-K-ATP'az aktivitesi azalmıştır.

Poliol ve miyoinozitoldeki değişikliklerin BM lezyonunun gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Azalan Na/K-ATP'az aktivitesi veya fosfoinositid metabolizmasındaki değişikliklerin BM metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmektedir. Şekil 1'de DN'nin patogenezinde katkıda bulunan metabolik olaylar özetlenmektedir (29).



Şekil (1) : DN'nin patogenezinde rol oynayan metabolik olaylar (29).

3. Hemodinamik Değişiklikler

Diabetik nefropatinin oluşumunda hemodinamik faktörlerin de rolü olduğu kabul edilmektedir. Diabetes Mellitusta doku zedelenmesinin nedenlerinden birinin de artmış kan akımı olduğu bildirilmektedir. Kan akımının artışı ise arterioller direncin azalmasına bağlanmaktadır. Kapiller yatakta artan hidrostatik basınç, hasarlanmış protein ve diğer makromoleküllerin damar duvarına ve mesangiuma filtrasyonunu artırır. Kapiller sızıntısının mesangium ve BM komponentlerinin sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir (21,30).

Diabetik hayvanlarda renal arter stenozu olan böbrekte nefropati, carotis arter stenozu olan tarafta ise retinopati gelişmediği gösterilmiştir. Bu da, hemodinamik faktörlerin diabetik nefropati gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir (30).

Son deliller, tip I diabette nefropati gelişiminin hipertansiyona genetik bir predispozisyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir (26,32,33).

DIABETİK NEFROPATİNİN HİSTOPATOLOJİSİ

Diabetik nefropati nodüler ve diffüz glomerüloskleroz şeklinde kendini gösteren bir mikroanjyopati şeklindedir (25).

Diabetik glomerüler lezyonlar başlıca 3 çeşit olarak tanımlanmıştır (22).

1. Diffüz glomerüloskleroz
2. Nodüler glomerüloskleroz
3. Eksüdatif lezyon

Diabetik glomerülosklerozda bu oluşumların tümü, biri veya birkaçı birarada bulunur. Ağır glomerüler lezyonlara rağmen böbrekler normal hacimde veya büyüktür (34).

Diabetin başlangıcından 15-20 yıl sonra diffüz ve nodüler lezyonlar hastaların hepsinde görülür. Bazal membran kalınlaşması ve arterioller lezyonlara bağlı total glomerül kaybı gelişebilir. Afferent ve efferent arteriollerde hiyalinozis, peritübüler glikojen, yağ ve mukopolisakkarit birikimi görülebilir. Tübüler hücrelerde glikojen depolanmasına bağlı vakuoler görünümün olması, Armani-Ebstein lezyonu olarak anlandırılır (22).

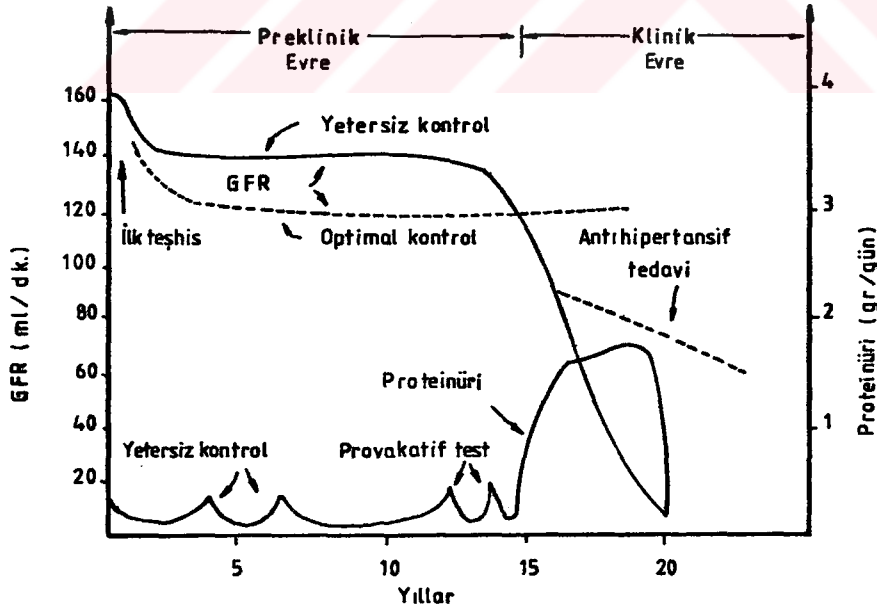
Klinik diabetik nefropati tanısı kolay olduğundan, atipik seyir veya ikili patoloji düşünülmedikçe renal biyopsi gerekmeyeceği bildirilmektedir. Diabetik nefropatinin atipik seyri ise şu şekilde tarif edilmektedir (6,14,35) :

1. 6-8 yıldan daha az IDDM hikayesi yanında klinik proteinürinin olması
2. Retinopati olmaksızın nefropati olması
3. Renal fonksiyonların süratle bozulması
4. Evvelinde proteinüri olmaksızın renal fonksiyonların bozulması.

DİABETİK NEFROPATİNİN KLİNİK SEYRİ

Diabetik nefropati günümüzde, başka bir böbrek hastalığının bulunmadığı bir diabetlide, idrarda protein arayan şerit testlerinin devamlı pozitif sonuçlanması (ya da idrara çıkarılan günlük albumin miktarının 0.3 gramı aşması) şeklinde tarif edilmektedir. Hipertansiyon ve böbrek fonksiyonunun azalması, çok zaman proteinürîye eşlik eder veya hemen sonra görülür (26).

Diabetik nefropatinin ilk önemli klinik manifestasyonu persistan proteinürîdir (> 0.5 gr/gün). Tıp I diabetiklerde hastalığın başlamasından 15-20 yıl sonra hastaların % 50'sinde persistan proteinürî görülmektedir. Bundan yıllarca önce tesbit edilebilen mikroalbuminürî, gelişecek renal bozukluğun habercisidir. Proteinürî önemli derecede olduğu zaman, nefrotik sendromun bütün klasik belirtilerine rastlanır. Diğer nefrotik sendromlardan farklı olarak hastaların %75'inde hipertansiyon da bulunur. GFR giderek azalır ve azotemi meydana gelir. Ortalama, persistan proteinürîden 3 yıl sonra azotemi, azotemiden 3 yıl sonra da renal yetersizlik gelişmektedir (35,36,37). Şekil 2'de Tıp I diabette nefropatinin seyri şematize edilmiştir (2,36)



Şekil (2) : Tıp I diabette nefropatinin seyri (36)

Diabetik böbrek hastalığının sıklığı ve ağırlığı, diabetin başlangıç yaşı, hastalığın süresi ve kontrol derecesiyle yakından ilişkilidir. Yapılan böbrek biopsi çalışmaları, kontrolsüz diabetiklerde lezyonlara daha sık rastlandığını göstermektedir. İyi kontrollü vakalarda albuminüri sıklığı %12 iken kontrolsüzlerde bu oranın %51'e ulaştığı bildirilmektedir (34-38).

Tıp I diabetten farklı olarak nefropatili adult diabetli hastaların yaklaşık %45'i kardiyovasküler hastalıktan ölürken, ancak %5'inin üremiden öldüğü bildirilmektedir (1).

Mogensen ve arkadaşları Tıp I diabette nefropatinin seyrini birbirini izleyen 5 evrede incelemektedirler (1,5,14,26,28,36,39). Tablo I'de bu evreler ve özellikleri görülmektedir (28).

EVRE I (Erken renal hipertrofi ve hiperfonksiyon evresi) :

İnsüline bağımlı diabet vakalarında, teşhis sırasında hemen bütün hastalarda böbrekler büyümüş ve GFR yükselmiştir (40). Mikropkobik olarak glomerül hacmi ve kapiller yüz ölçümü normalden fazladır. Gliseminin insülinle kontrol altına alınması erken dönemdeki bu değişikliklerin düzelmesini sağlayabilir (40). Hiperfiltrasyonun, yani GRF'deki artışın derecesi, kapiller yüzölçümündeki artışla doğru orantılıdır (41).

Hiperfiltrasyonun nedeni, glomerül kapillerindeki basıncın artmasıdır ve bu artışın DN'nin başlamasında ve ilerlemesinde anahtar rolü oynadığına inanılmaktadır (42,43). Bu dönemde idrara çıkarılan albumin miktarı da bazan hafifçe artmış olabilir ve bu artış, hastada başka bir böbrek hastalığı olmadığı sürece, insülin tedavisi ile düzeltilir (26, 40,44).

GFR ve filtrasyon fraksiyonu yaklaşık %20-40 kadar artar. BM ve mesangium ise normaldir. Bu evrede radyolojik olarak böbrek dokusunun genişlediği gösterilebilir (22,24).

Juvenil diabetiklerde gözlenen bu morfolojik değişiklikler 3 aylık etkili bir tedaviden sonra düzeltilmektedir. Bu döneme ait morfolojik değişiklikler metabolik kontrol yetersiz olduğu zaman daha uzun sürebilir (24,26).

Tablo 1 : Tip I diabette nefropatinin evreleri (28)

Evre	Başlangıcı	Fonksiyonel Anormallikler	Yapısal Anormallikler	Bir sonraki Evreye Geçilmesi ile İlgili risk faktörleri	Bir sonraki evreye geçen vaka yüzdesi
1) Erken Renal hipertrofi ve hiperfonksiyon evresi	Teghis anında mevcut	GFR ve glomerüller kapiller basınç artmıştır	Renal hipertrofi vardır. Glomerül hacmi ve kapiller filtrasyon alanı artmıştır	Hiperglisemi	100
2) Sessiz dönem (yapısal lezyonlar var, klinik belirtiler yok)	Teghisten 2-3 yıl sonra	GFR ve glomerüller kapiller basınç artmıştır. UAE ise normaldir	BM kalınlığı, mesangium hacmi artmıştır	Hiperglisemi Glomerüller kapiller basınç Genetik faktörler (Soygeçmişte hipertansiyon) Sistemik hipertansiyon? Proteininden zengin diyet?	35-40
3) Başlangıç halinde nefropati	Teghisten 10-15 yıl sonra	Mikroalbuminüri mevcuttur. (UAE= 20-2000 µg/dk) GFR normal veya hafifçe yüksektir.	Glomerulo skleroz ile başlamıştır	Sistemik hipertansiyon Hiperglisemi Proteininden zengin diyet?	80-100
4) Klinik Diabetik Nefropati	Teghisten 15-20 yıl sonra	Klinik proteinüri mevcuttur (UAE> 200 µg/dk) GFR azalmaya başlamıştır.	Yaygın glomerüller skleroz	Sistemik Hipertansiyon Proteininden zengin diyet	75-100
5) Terminal dönem böbrek hastalığı	Teghisten 20-30 yıl sonra	GFR 10 ml/dk'nın altındadır	İlerlemiş lezyonlar ve glomerüller harabiyet		

Evre II (Klinik belirtilerin eşlik etmediği böbrek lezyonları) :

Glomerüllerde hakim olmak üzere renal lezyonların gelişmesi ile karakterizedir. Ana yapısal değişiklik BM kalınlaşması ve mesangial genişlemedir. Teşhis renal biopsi ile konur (1,14,22,24).

Bu evrede GFR yine yüksektir, belirgin hiperglisemi bulunmadıkça UAE normaldir (26).

BM kalınlaşması, nefropati gelişeceğinin bir habercisi değildir. Ancak mesangium artışının nefron fonksiyonundaki azalmayı başlatan olay olduğuna inanılmaktadır. Mesangium genişlemeye devam ettikçe "glomerüloskleroz" denen olay gelişir. Nebdeleşerek büzülen glomerül fonksiyon kaybına uğrar (26).

10 yıldan beri insüline bağımlı diabeti olan vakaların hemen hepsinde değişik derecede glomerüloskleroz vardır. Ancak, fonksiyon gören glomerül sayısının azalması, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte seyreden klinik DN bu vakaların yalnızca küçük bir bölümünde mevcuttur .

Evre III (Başlangıç Halinde Nefropati) :

Mikroalbuminüri ile karakterizedir. Üriner albumin ekskresyonundaki standart klinik testlerle tesbit edilemeyen subklinik artışlara mikroalbuminüri denilmektedir(5,6). Üriner albumin ekskresyonu (UAE)'nin 30-300 mg/gün (ya da 20-200 mikrogram/dk) arasında bulunması mikroalbuminüri olarak da kabul edilmektedir. 6 ay içerisinde ayrı ayrı zamanlarda alınmış 3 idrar örneğinin ikisinde mikroalbuminüri varsa, hasta bu evrede kabul edilir (5). UAE'nu tayinden önce mümkün olan en iyi diabet kontrolü sağlanmalı, idrar steril olmalı ve nonketotik durumda alınmalıdır. Özellikle diabet yaşı 6 yıldan kısa ise artan UAE'nun diğer sebepleri ekarte edilmelidir (5,14,22,24). Fiziksel ekzersizler, üriner enfeksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi durumlar da mikroalbuminüriye neden olabilirse de diabetik bir hastada mikroalbuminürinin en önemli nedeni "Başlangıç Diabetik Nefropati" dir (1,5,14,24).

Normal albumin ekskresyonu ile klinik proteinüri arası geçiş fazını oluşturan bu evre yaklaşık 5-10 yıl devam eder ve diabetin başlangıcından 10-15 yıl sonra bütün hastaların %30-40'ında görülür. Bu dönemde ekzersiz albuminürisi ve hafif kan basıncı yüksekliği de bulunabilir (1,5,26).

Erken fazda GFR yüksektir (≈ 160 ml/dk) . UAE 20-70 $\mu\text{g/dk}$ arasındadır. Geç fazda ise GFR, 130 ml/dk civarında olup mikroalbuminüri 70-200 $\mu\text{g/dk}$ 'ya yükselmiştir (14,22)

Son 10 yıldaki çeşitli çalışmalarda mikroalbuminürinin hem tip I, hem de tip II diabetli şahıslarda gelişecek renal bozukluğun habercisi olduğu gösterilmiştir (4-13, 45-47).

Proteinüri için standart klinik testler, UAE'da ancak 20 misli bir artış olduğunda pozitifleşmektedir. Radioimmünoassay veya immüno kimyasal yöntemlerle albustik negatif iken klinik DN gelişimini önceden tesbit etmek mümkün olmaktadır (5,22).

UAE, postür ve ekzersizle değişebileceğinden, idrar örneklerinin standart şartlar altında toplanması gerekmektedir. Geceki idrar örneklerinde UAE düşük, gündüzki örneklerde ise daha yüksektir. Birkaç saatlik idrar örnekleri sabah alınan idrar örnekleri, 12 saatlik örnekler kullanılabilirse de en ideal olanı 24 saatlik örneklerin kullanılmasıdır. Ancak biriktirmesi pratik değildir (1,14,22).

Başlangıç DN tanısı önemlidir. Çünkü optimal insülin tedavisi, antihipertansif tedavi ve belki de protein kısıtlanmasını içeren tedavinin başlangıçta aşıkâr nefropati evresindekinden daha etkili olabileceği söylenmektedir (14).

Düzenli metabolik kontrolün ve antihipertansif tedavinin mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (14,22,26,30,48-54).

Mikroalbuminürinin özellikleri (30):

1. Mikroalbuminürisi olan diabetik hastalarda müteakip 10 yıl boyunca klinik nefropati gelişme insidansı, mikroalbuminürisi olmayanlardan 15-20 kere fazladır.

2. Fiziksel ekzersizler mikroalbuminüriye neden olabilir veya mikroalbuminüriyi artırır.

3. Sıkı metabolik kontrol mikroalbuminüriyi düzeltmekte veya azaltmaktadır.

4. Kan basıncının düşürülmesiyle mikroalbuminüri azalmakta veya kaybolmaktadır.

Evre IV (Klinik Diabetik Nefropati)

Proteinüri, hipertansiyon ve müteakiben GFR'da düşme ile karakterizedir. UAE 200 microgram/dk'dan fazladır. GFR, tedavi edilmeyenlerde yaklaşık 1 ml/dk/ay düşme gösterir. Proteinüri tedricen artarak nefrotik sendrom tablosu yerleşir (14,24).

Persistan proteinüri (0.5 gr/günden fazla total protein ekskresyonu) ile karakterize olup bu değer yaklaşık dakikada 200 µgr'dan daha fazla UAE'na tekabül eder (makroalbuminüri) (14).

40 yıl süre ile izlenen tip I diabetiklerin %35-40 kadarında klinik nefropati meydana geldiği gösterilmiştir (4,55).

Erken fazda GFR 130-70 ml/dk, ara fazda 70-30 ml/dk, ilerlemiş fazda ise 30-10 ml/dk'a düşmektedir (5,22).

Vakaların çoğunda belirgin retinopati ve hipertansiyon mevcuttur (26). Antihipertansif tedavi proteinüriyi azaltmakta ve renal yetmezliğe gidişi yavaşlatmaktadır. Metabolik kontrolün ise, bu evrede nefropatinin seyri üzerine etkisi olmamaktadır (30).

Evre V (Son dönem böbrek yetmezliği)

Glomerüllerde yaygın harabiyet vardır. GFR 10 ml/dk'nın altındadır. Klinik olarak üreminin diğer nedenlerinden ayırt edilemez. Albuminüri azalmıştır. Hipertansiyon daima vardır (22,24).

IDDM vakalarında nefropati (persistan proteinüri) bir kez geliştikten sonra GFR yılda ortalama 10 ml/dk kadar azalmaya devam eder, kan basıncı ise yükselmeyi sürdürür. Daha sonraki 10 yıl içerisinde ise vakaların en az %75'inde terminal dönem böbrek hastalığı gelişmektedir (51,55).

Diabetik nöropatiye bağlı nörojenik mesane, üriner enfeksiyonlar ve renal papiller nekroz renal fonksiyon bozukluğuna sebep olabilen diğer faktörlerdir (35).

Diabetik nefropatisi olanlarda, mutlak endikasyon olmadıkça IVP gibi kontrastlı filmler çekilmemelidir. Böyle tetkiklerden sonra renal fonksiyonlarda süratle bozulma olmaktadır (35).

DIABETİK NEFROPATİNİN TEDAVİSİ

Diabetik nefropatinin spesifik bir tedavisi yoktur. Hasta ile sıkı bir işbirliği ve diabet eğitiminin tedavide önemi büyüktür. Hastalar düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Kontrollerde; glikoz ve kan basıncı ölçümü oftalmoskopik muayene, EKG, HbA_{1c} ölçümü ve üriner albumin ekskresyonu tayini yapılarak komplikasyonlar yönünden değerlendirilmelidir (22,26,35).

Optimal metabolik kontrol ve antihipertansif tedavinin nefropati gelişimi ve progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (14,22,26,30,48-54).

Pompa tedavisi ile sıkı metabolik kontrolün mikroalbuminüriyi azalttığı ve hiperfiltrasyonu düzelttiği gösterilmiştir (48,49,56,57,58).

Üremi gelişmiş birçok hastada insülin ihtiyacı azalmaktadır. Oral antidiabetikler birikerek ciddi hipoglisemilere neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (14,24,35).

Glikozun renal eşik düzeyi yükseldiğinden glisemiye oranla glikozüri daha hafif derecededir. Bu nedenle tedaviyi idrar şeketine göre ayarlamak yanlıştır (24).

Yetersiz metabolik kontrolün diabetik nefropatide aşık bir risk faktörü olduğu gösterildiğinden mümkün olduğunca normale yakın kan glikoz düzeyleri sağlanmalıdır (22).

Hipertansiyon ile diabetik böbrek hastalığının ilerlemesi arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle erken ve etkin bir antihipertansif tedavi gerekir (26).

Antihipertansif tedavinin mikroalbuminüriyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Klinik diabetik nefropati vakalarında da hipertansiyonun düzeltilmesi proteinüriyi azaltmakta ve GFR'daki azalmayı %50-60 oranında yavaşlatmaktadır (53,59,60).

Önceden normotensif olan bir diabetlide hipertansiyonun görülmesi, erken dönem böbrek hastalığının ilk belirtisi olabilir. Bu noktadan itibaren kan basıncının kontrol altına alınması hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilecek en önemli girişimdir. Bu yüzden bütün hastalarda kan basıncı sık sık ölçülerek izelenmeli ve hipertansiyon tesbit edildiğinde hemen tedavi edilmelidir (26).

Diabektiklerde hafif hipertansiyonda bile, (Diastolik kan basıncı 90-94 mmHg) ilaç dışı tedavilerle gereken azalma sağlanamadığında antihipertansif ilaçlara başlanması gerektiği konusunda fikir birliği vardır (26).

Tansiyon arteriyelin 140/85 mmHg'nın altında tutulması gerektiği bildirilmektedir. 45 yaşın üstündeki hastalarda ise bu değere her dekat için 5mmHg ilave edilebilir (22,26).

İlaçların seçiminde; hipergliseminin ve impotansın tiazid veya diğer bazı antihipertansiflerle artabileceği, beta blokerlerin hipoglisemik ataklara ve kalp yetersizliğine neden olabileceği hatırlanmalıdır (22).

Bütün diabetiklerde antihipertansif tedaviye başlanırken, diüretiklerin ya da betablokerlerin değil de, ACE inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir. Çünkü bu ilaçlar glomerül içi kapiller basıncı spesifik olarak düşürmekte, ayrıca glikoz kontrolünü ve lipid profilini olumsuz yönde etkilememektedir. Yine bu ACE inhibitörlerinin klinik nefropati vakalarında mikroalbuminürinin azaltılması ve GFR'daki azalmanın yavaşlatılması açısından geleneksel antihipertansif ilaçlara oranla daha etkili oldukları bildirilmektedir (18,36,37,39,61,62).

Kaptopril hiperkalemiye yol açabileceğinden potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca kaptopril böbrek yetersizliği bulunan vakalarda hiperkalemiyi ağırlaştırabilir (26,63).

Böbrekte AngiotensinII, efferent arteriollerde vazokonstriksiyon meydana getirerek glomerüler kapiller hidrostatik basıncı artırır ve renal kan akımını azaltır.. Bu da GFR'da hafif düşme ile sonuçlanır. ACE inhibitörleri ise bunlara zıt etki yapar (17,64).

Kaptopril'in glomerüler efferent arteriollerdeki Ag-II'nin meydana getirdiği vazokonstriksiyonu antagonize ederek glomerüler kapiller basınç gradyentini düşürdüğü ve BM'dan protein geçişini azalttığı düşünülmektedir (65,66). Yapılan pek çok çalışmada ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı tesbit edilmiştir (65-68).

Ayrıca kaptopril'in bradikinin ve vazodilatör prostoglandin (PGE₂ ve PGI₂) seviyelerini artırdığı bildirilmektedir (63,64).

Kaptopril ve enapril böbrekten elimine edildiklerinden renal yetersizlikli hastalarda düşük dozlarda verilmelidir (69).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, diyetle yüksek miktarda protein bulunmasının intraglomerüler basıncı ve GFR'ı artırdığı gösterilmiştir. Protein kısıtlanması ise, hem glomerüler hipertansiyonu, hem de hiperfiltrasyonu azaltmaktadır (1,14,26).

Mikroalbuminüri olan hastalarda protein kısıtlamasının UAE'ni azalttığı gösterilmiştir. Klinik nefropatisi olanlarda da protein kısıtlamasının albuminüriyi azalttığı ve GFR'nın azalmasını yavaşlattığı bildirilmektedir (14,26,70,71).

Bu verileri dikkate alan Amerikan Diyabet Birliği, çocuklar, gebe kadınlar ve emziren anneler dışında kalan bütün diyabet vakalarında, alınan günlük protein miktarının vücut ağırlığının her kilogramı için 0.8 gram olarak kısıtlanmasını önermektedir (26).

Şimdiye kadar NIDDM'lu hastalarda, antihipertansif tedavi, optimal metabolik kontrol ve düşük protein içeren diyet konusunda uzun takip süreli hiç bir çalışma yoktur. Ancak, teorik olarak Tıp I diyabet için önerilen kurallar uygulanabilir (14).

Üremik diyabetik hastanın yakın takibi gerekir. İyi bir semptomatik tedavi yanında hangi tür renal replasman tedavisi (RRT) uygulanacağına karar verilmelidir.

Erken dönemlerdeki kadar agresif olmasa da bu dönemde de hipertansiyonun kontrolü sürdürülmelidir. Hipertansiyondaki kontrol yetersizliği sıklıkla sıvı retansiyonuna bağlıdır. Çoğu vakada ödem, ileri renal yetersizlik gelişene kadar, yüksek doz furosemid kullanılarak tedavi edilebilir. Diüretiklere rezistan sıvı retansiyonu ile birlikte bulunan yüksek kan basıncı ve artmış miyokard yükü diyaliz endikasyonudur (14).

Üremik fazda 40-50 gram/günden daha az protein içeren bir diyetin yeri yoktur. Protein alımındaki bu küçük sınırlamalar konvansiyonel diyabet diyeti ile kolaylıkla kombine edilebilir. İdrarla günlük protein kaybı veya CAPD'deki hastalarda peritoneal protein kaybı da göz önüne alınmalıdır (14).

Sıvı retansiyonunu önlemek için tuz kısıtlaması gerekir. Kronik diyalize hastalarda 50 mEq/Litre/gün'den fazla olmayacak şekilde sodyum ve potasyum kısıtlaması yapılmalıdır. Renal fonksiyonlar kötüleştikçe insülin ihtiyacının azaldığı unutulmamalıdır (14).

Son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda renal replasman tedavi-

sine nondiyabetiklerden daha erken başlanması gerektiği konusunda görüş birliği vardır. GFR 10 ml/dk'nın altına düştüğünde, üremik diabetik hastaların genel durumları nondiyabetiklere göre daha bozuktur. Üremiye sıklıkla ekstra renal komplikasyonlar da iştirak etmiştir (14).

Serum kreatinin seviyeleri yaklaşık olarak 7-9 mg/dl civarında iken diyalize başlanması önerilmektedir. Yaşayan bir donörün bulunması halinde ise serum kreatinini 5 mg/dl olduğunda transplantasyon uygulanmalıdır (14).

Üremik diabetik hastalarda renal transplantasyon, hemodiyaliz veya CAPD'ni karşılaştıran prospektif bir çalışma yoktur. Genel olarak diyaliz yapılan diabetiklerde mortalite nondiyabetiklere göre daha fazladır. Hemodiyaliz yeterli bir rehabilitasyon sağlayamayacağı gibi, retinopatiyi de artırabilir. Özellikle kadiyovasküler komplikasyonları olanlarda hemodiyalize alternatif olarak son yıllarda CAPD önerilmektedir (22,35).

İnsüline bağımlı diabetik nefropatili hastalarda intraperitoneal insülin verilmesi konusunda çalışmalar mevcuttur. Bu yolla karaciğerin daha iyi insülinize olacağı ve daha uzun süreli öglisemi elde edilebileceği savunulmaktadır (24,72,73).

CAPD'nın ön önemli komplikasyonu peritonittir. Bu nedenle, eğitim düzeyi yüksek, optimal hijyenik şartlara uyabilecek kişilere önerilebilir (1,2).

Seçilmiş diabetiklerde renal transplantasyonun sonuçları nondiyabetikler kadar başarılı olmaktadır. Canlı akraba vericiden alınan böbrekle yaşam, hemodiyaliz ve kadavradan alınan böbrekle transplantasyondan belirgin olarak daha uzundur (22,35).

Transplante böbrekte de diabetik lezyonlar gelişebileceğinden, transplantasyon sonrası titiz bir diabetik kontrol şarttır (22).

Son yıllarda kombine böbrek ve pankreas transplantasyonu üzerinde çalışmakta ve yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Başarılı bir pankreatik ve renal transplantasyon hem üremi hem de diabetik sendromu tedavi edecektir. Bu işlem, aynı donörden tek bir operasyonla iki organın da transplantasyonuna imkan sağlamaktadır. Sonuçlar henüz tatminkar değilse de ümit vericidir (74,75,76).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Çocuk Hastalıkları kliniklerinde 1989 yılı içerisinde diabetes mellitus tanısı ile takip ve tedavi edilen 32 si juvenil, 53'ü adult toplam 85 diabetli hasta ve 16 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı.

Diabeti 20 yaşından önce başlayıp insülin kullanmakta olan vakalar Tip I (IDDM) diabet, 40 yaşından sonra başlayan ve halen diyet veya oral antidiyabetik ile tedavi gören vakalar ise tip II (NIDDM) diabet olarak kabul edildi.

Üriner enfeksiyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi üriner albumin ekskresyonu (UAE)'nu artırabilecek renal veya sistemik başka bir hastalığı bulunan vakalar çalışmaya alınmadı. Ancak, hipertansiyonun nefropatinin bir komponenti de olabileceği nedeni ile hipertansif vakalar çalışma dışı bırakılmadı. Tüm vakalarda kan glükozu, BUN, kreatinin değerleri çalışıldı, tam idrar muayenesi yapıldı ve idrar kültürü alındı. 24 saatlik idrarda albumin ve kreatinin değerleri çalışıldı. Tanسیون arteriyel ölçümü ve gözdibi değerlendirilmesi yapıldı. Vakaların yaş, boy, vücut ağırlığı, bilinen diabet süresi ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Vücut yüzeyleri ve GFR (Glomerüler Filtrasyon Değeri)'leri hesaplandı. 20 yaşın üzerindeki vakalara EKG çekildi.

Kan glükozu, BUN ve kreatinin değerleri ile 24 saatlik idrardaki kreatinin tayini hastanemiz biyokimya laboratuvarındaki HITACHI - Automatic Analyzer 705 cihazında uygun kitler kullanılarak çalışıldı. Tam idrar muayenesi klasik metodlarla yapıldı.

Tanسیون arteriyel yatar pozisyonunda ve 10 dakika dinlendikten sonra sağ koldan sfigmomanometre ile iki kez ölçüldü. Arteriyel hipertansiyon tanısı WHO kriterine göre (160/95 mmHg'dan büyük) kondu. Ortalama arteriyel basınç (OAB) diyastolik kan basıncına nabız basıncının üçte biri eklenerek hesaplandı (18).

Gözdibi değerlendirmesi oftalmoskopi ile aynı gözlemci tarafından yapıldı ve retinopati basit ve proliferatif olarak ikiye ayrıldı.

İdrardaki albumin düzeyleri bir ay ara ile iki kez alınan 24 saatlik idrar örneklerinde RIA ile çalışıldı ve iki değerin ortalaması alındı. İdrar toplama işlemi sırasında hastalardan normal aktivitelerine devam etmeleri ve zorlu fiziksel aktivi-

telerden kaçınmaları istendi. 24 saatlik idrar miktarı kaydedildi ve 10'ar cc'lik numuneler analiz işlemine kadar -20°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Mikroalbuminürinin Radioimmunoassay'le Tayini :

Mikroalbuminüri tayini için I^{125} ile işaretlenmiş "Albumin Double Antibody" ticari kiti kullanıldı (78).

Çalışmaya başlamadan 15 dakika önce presipite edici solüsyon dışındaki diğer reaktifler buzdolabından (+ 4°C) çıkarılarak oda ısısına getirildiler. İdrar örnekleri ise çalışmadan 6 saat önce derin dondurucudan çıkarıldı ve oda ısısında bekletildi. İdrar örnekleri çalışma öncesi santrifüj edilerek berraklaştırıldı. "Basic 25 µl procedure" üne göre çalışıldı.

1- 12 x 75 mm boyutlarındaki polypropylene tüpler kullanıldı. Nonspesifik bağlanma (NSB) ve maksimum Bağlanma (A) için işaretlenmiş tüplere O (Sıfır) standart'dan otomatik pipetörle 25 mikrolitre konuldu. Hazırlanan tüplere, geriye kalan standart solüsyon, kontrol ve hasta örneklerinin herbirinden 25'er mikrolitre pipetlendi.

2- Sonra herbir tüpe 200 mikrolitre I^{125} ile işaretli albumin ilave edildi ve numune sporu hafif sallanarak karıştırıldı.

3. Daha sonra NSB ve T (Total) tüpleri hariç diğer her bir tüpe 200 mikrolitre albumin antiserumu eklenerek tüpler yavaşça Vortex cihazıyla (Vortex-GENIE, Model K-550-GE) karıştırıldı.

4. Tüpler oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.

5. Daha sonra her bir tüpe buzdolabından çıkarılan presipite edici solüsyondan 1.0 ml ilave edildi.

6. Tüpler 15 dakika 3000 devirde santrifüj edildi.

7. Santrifüjden çıkarılan tüpler dekante edilerek gamma ışın sayıcıda (LKB-Wallac 1275-Minigamma) 60 saniye süre ile sayıldı ve mikroalbuminüri konsantrasyonu hesaplandı. µg/ml olarak okunan sonuçlar mg/gün değerine çevrildi.

Dipstik ile proteinüri tespit edilen vakalarda ise numuneler çalışma öncesi serum fizyolojik ile 10 kez dilüe edildi ve sonuçlar 10 ile çarpılarak albuminüri miktarı kantitatif olarak hesaplandı.

Kroner arter hastalığı (KAH) tanısı, angina pectoris veya geçirilmiş miyokard infarktüsü anamnezi ve EKG bulgularına dayanarak kondu.

Tip I diabetik vakaların evrelendirilmesinde Mogensen ve arkadaşları tarafından 1987 yılında yapılan evrelendirmedeki kriterler kullanıldı (5). UAE'nun 30 mg/gün'ün altında olması normoalbuminüri, 30--300 mg/gün arasında bulunması mikroalbuminüri ve 300 mg/günden fazla olması ise makroalbuminüri olarak değerlendirildi (45).

GFR kreatinin klirensine göre hesaplandı ve 1.73 m² lik vücut yüzeyine göre düzeltildi. Vücut yüzeyinin ölçümü için boy ve ağırlığa göre hesaplanan nomogram kullanıldı (79).

Ayrıca, klinik proteinüri ve hipertansiyonu olan 8'i tip I, 6'sı tip II diabetli, toplam 14 hastaya 50-75 mg/gün dozunda ortalama 2 ay süre ile kaptopril tedavisi uygulanarak, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ve idrar kreatinini, 24 saatlik idrarda RIA ile UAE tayini yapıldı ve GFR hesaplandı. Bu vakaların hepsinde hafif veya orta derecede hipertansiyon mevcut olup hiçbir başka bir antihipertansif ilaç kullanmıyordu. Çalışma süresince hastalara diabet diyeti uygulandı. Aşırı tuz kısıtlamasına gidilmedi. Çalışma öncesinde bu vakaların kan şekerleri insülinle regüle edildi. Çalışma süresince de aynı doz insülin tedavisine devam edildi.

SONUÇLARIN İSTATİSTİKİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde student-t testi, korelasyon ve regresyon analizi kullanıldı (80).

1. İki ayrı gözlem grubundan elde edilen ortalamaların kıyaslanmasında aşağıdaki formül kullanılarak t- testi uygulandı. Sonucun anlamlı olup olmadığı serbestlik derecesine göre t- tablosuna bakılarak değerlendirildi (70).

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

$$S^2 = \frac{\sum (x_1 - m_1)^2 + \sum (x_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

m_1 = Birinci grubun ortalaması

m_2 = İkinci grubun ortalaması

s^2 = İki gruba ilişkin varyansların serbestlik derecelerine göre ortalaması

n_1 = Birinci gruptaki elemanların sayısı

n_2 = İkinci gruptaki elemanların sayısı

$\sum$ = Toplam işareti

x_1 = Birinci gruptaki elemanların kantitatif değerleri

x_2 = İkinci gruptaki elemanların kantitatif değerleri

2. Aynı bir diziyeye ilişkin birikimlerin iki ayrı halde değerlendirilmesinde eşlenmiş seriler için kullanılan t- testi formülü kullanıldı (80). Sonucun anlamlı olup olmadığı serbestlik derecesine göre t- tablosuna bakılarak değerlendirildi.

$$t = \frac{m - \bar{x}}{S/\sqrt{n}}$$

$$S^2 = \frac{T_2 - \frac{T_1^2}{n}}{n-1}$$

m = aynı diziyeye ait birinci ve ikinci inceleme sonuçlarının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkan farkın ortalaması.

n = Dizideki elemanların sayısı.

s^2 = Grubun iki ayrı halde incelenmesine ait farkın varyanslarının serbestlik derecelerine göre tartılı ortalaması

T_1 = Aynı dizinin iki farklı halde incelenmesiyle ortaya çıkan farkın kantitatif toplamı

T_2 = Aynı dizinin iki farklı halde incelenmesiyle ortaya çıkan kantitatif farkın kareleri toplamı

3- İki kantitatif değişken arasında anlamlı bir uygunluk halinin mevcut olup olmadığını anlamak için Pearson-Bravais korelasyon katsayısı şu formülle tesbit edildi (80).

$$r = \frac{\sum xy - \frac{T_x T_y}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{T_x^2}{n}) \cdot (\sum y^2 - \frac{T_y^2}{n})}}$$

r = korelasyon katsayısı

n = korelasyon yapılan değişkenlerin toplam sayısı

T_x = x değişkeninin (n) sayıdaki müşahede değerleri toplamı

T_y = y değişkeninin (n) sayıdaki müşahede değerleri toplamı

$\sum x^2$ = x değerleri kareleri toplamı

$\sum xy$ = x ve y değerlerinin çarpımı toplamı

Bulunan korelasyon katsayısına göre aşağıdaki formülle (t) değeri tesbit edilip, korelasyonun anlamlı olup olmadığı serbestlik derecesine göre t - tablosuna bakılarak değerlendirildi (80).

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \cdot \sqrt{n-2}$$

n = x veya y değişkenlerindeki değer çiftleri sayısı

r = Pearson-Bravais korelasyon katsayısı

Bu iki değişken arasındaki bağılılığın şeklini belirleyen çizgi diyagramı (regresyon doğrusu) $y = ax + b$ formülüne göre çizildi. a ve değerleri :

$$a = \frac{\sum xy - \frac{T_x T_y}{n}}{\sum x^2 - \frac{T_x^2}{n}}$$

$$b = m_y - a m_x$$

m_x = x değerlerinin aritmetik ortalaması

m_y = y değerlerinin aritmetik ortalaması

formüllertyle tesbit edildi (80). Bu işlemleri yapmak için Casio-Fx 3600 Scientific hesap makinesi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamız 32'si juvenil 53'ü adult toplam 85 diabetes mellituslu hasta ve 16 kişilik sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı.

Tıp I diabetli hastaların hepsi insülin kullanırken, Tıp II diabetli hastaların 20'si (%30.7) sadece diyet, 33'ü (%69,3) ise oral antidiabetik kullanmakta idi. İdrar kültüründe üreme olan vakalar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrollere ait GFR, OAB ve UAE değerleri tablo II'de gösterilmektedir.

Tablo II : Hasta ve Kontrollere ait UAE, GFR ve OAB Değerleri

Gruplar	UAE (mg/gün)	GFR (ml/dk)	OAB (mmHg)
Tıp I diabetli hastalar (n = 32)	604 ± 968(3-3360)	119.7 ± 40(42-162)	93.2±20.7 (60-127)
Kontroller (Tıp I diabet için) (n= 8)	10.8±7.7(1.5-25)	120.2±8.7(108-134)	83.6±9.7 (70-93)
Tıp II diabetli hastalar (n=53)	236±275(3-1273)	107.7±23.4(58-150)	110.5±16(83-143)
Kontroller (Tıp II diabet için) (n=8)	19.58±8.92(5.3-27)	111.6±17(83-133)	98.7±9.7 (83-113)

Bulgularımız dört başlık altında incelendi.

1. Tıp I diabetli hastalar ve kontroller :

Tıp I diabetli 32 hastanın 20'si (%62.5) erkek 12'si (%37.5) kadın olup, kadın erkek oranı 1/1.6 idi. Bu vakaların yaş ortalaması 19.5 ± 7.7 (6-33) yıl, vücut ağırlığı 45.7 ± 13.8 (24-62) kg, ortalama diabet süresi ise 12.3 ± 8 (1-24) yıl olarak tesbit edildi.

Tıp I diabetli hastaların bulgularıyla karşılaştırmak için 4'ü kadın 4'ü erkek 8 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 16.25 ± 8.5 (6-30) yıl, vücut ağırlığı ise 43.12 ± 16.7 (24-64) kg olarak bulundu.

Kontrol vakalarının hepsinde serum kreatinin normal iken, jüvenil diabetli hastaların 5'inde (%15.6) serum kreatinin 1.5 mg/dl 'nin üzerinde bulundu ($t = 2.9$, $p < 0.01$).

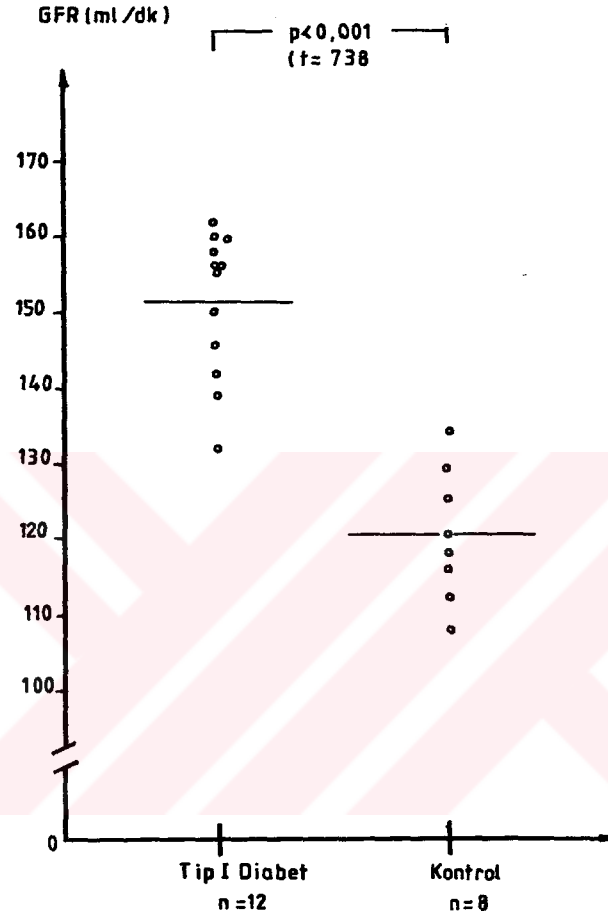
Kontrol grubunda GFR 108-134 ml/dk arasında değişirken, jüvenil diabetli hastaların 11'inde (%34) GFR 150 ml/dk üzerinde, 8'inde (%25) ise 80 ml/dk'nın altında bulundu.

Kontrol vakalarının hepsinde tansiyon arteriyel normal değerlerde bulundu. Jüvenil diabetli 9 (%28) vakada ise hipertansiyon (160/95 mmHg'dan büyük) tesbit edildi.

UAE kontrollerinin hepsinde normoalbuminürik sınırlarda iken jüvenil diabetik grubun 12 (%37.5) sinde normoalbuminüri, 8 (%25)'inde mikroalbuminüri, 12 (%37.5)'unda ise makroalbuminüri tesbit edildi.

UAE normal sınırlarda bulunan tip I diabetli 12 hasta ile 8 kişilik kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı ve UAE ve OAB yönünden bir fark tesbit edilemezken ($p > 0.05$), GFR normoalbuminürisi olan Tıp I diabet vakalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($t = 7.38$, $p < 0.001$) UAE normal olan tip I diabetli hastalarda ve kontrol grubunda GFR'nin dağılımı Şekil 3'de gösterilmiştir.

Normoalbuminürisi olan vakalar evre I ve II, mikroalbuminürisi olanlar Evre III (Başlangıç diabetik nefropati), makroalbuminürisi olanlar ise, hiçbir vakada terminal dönem böbrek hastalığı bulunmadığından Evre IV (Klinik diabetik nefropati) olarak değerlendirildi.



Şekil(3) = Normoalbuminürlü olan Tip I diabetli hastalarda ve kontrol grubunda GFR'nin dağılımı

Tablo III : Tip I diabetli 32 hastada nefropatinin evreleri

Evre	Hasta Sayısı	%	D Süresi (yıl)	UAE (mg/gün)	GFR (ml/dk)	OAB (mmHg)
Evre I-II	12	37.5	2.7 ± 2 (1-7)	14.8 ± 8.5 (2.7-26)	151.3 ± 9.5 (132-162)	73.2 ± 12
Evre III (Başlangıç DN)	8	25	14.6 ± 2 (10-17)	132.6 ± 6 (42.7-211)	142.8 ± 9.2 (130-151)	96.37 ± 11
Evre IV (Klinik DN)	12	37.5	20.3 ± 2 (18-24)	1507 ± 1099 (333-3360)	72 ± 22 (51-106)	113 ± 10

Tablo III'de Tip I diabetli 32 vakanın evrelere göre dağılımı ve bu evrelere ait bulgular gösterilmektedir.

Evre I ve II'deki vakalarda hipertansiyon ve retinopatiye rastlanmazken, Evre III'de 1 vakada hipertansiyon, 2 vakada retinopati; Evre IV'de ise 8 (%66.6) vakada hipertansiyon, 10 (%83.3) vakada retinopati tesbit edildi.

Tablo IV'de Tip I diabetli hastalarda gruplar arası karşılaştırmalar görülmektedir.

Tablo IV : Tip I diabetli hastalarda çeşitli grupların karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	GFR (ml/dk)	OAB (mmHg)
Normoalbuminürisi olanlar ile mikroalbuminürisi olanlar	t = 1.98 p > 0.05	t = 4.24 p < 0.001
Normoalbuminürisi olanlar ile makroalbuminürisi olanlar	t = 11.4 p < 0.001	t = 8.5 p < 0.001
Mikroalbuminürisi olanlar ile Makroalbuminürisi olanlar	t = 8.57 p < 0.001	t = 3.27 p < 0.005

GFR normoalbuminüri ve mikroalbuminürisi olan grupta klinik proteinürisi olan gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulundu (p < 0.001).

OAB mikroalbuminürisi olan grupta normoalbuminürisi olan gruba göre, klinik proteinürisi olan gruba ise mikroalbuminürisi olan gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulundu (sırası ile p < 0.001 ve p < 0.005).

2. Tıp II diabetli hastalar ve kontroller :

Tıp II Diabetli 53 hastanın 24'ü (%45.28) erkek ve 29' u (%54.72) kadın olup, vakaların yaş ortalaması 56.5 ± 8.7 (42-80) yıl, vücut ağırlığı 71.6 ± 11 (50-95) kg, ortalama diabet süresi 10.7 ± 7 (1-21) yıl, kadın erkek oranı ise 1.2/1 olarak bulundu.

Tıp II diabetli hastaların bulgularıyla karşılaştırmak için 4 ü kadın 4 ü erkek 8 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 55.4 ± 13.2 (40-75 yıl), vücut ağırlığı ise 57.2 ± 11.9 (46-74) kg olarak tesbit edildi.

Tıp II diabetli hasta grubunda vücut ağırlığı ve OAB kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulundu (sırası ile $t = 3,38, p < 0.005$ ve $t = 2.86, p < 0.005$).

Kontrol vakalarının hepsi normotensif olup hiçbirinde KAH yokken, adult diabetli 25 (%47.16) vakada hipertansiyon, 8 (%15) vakada ise KAH vardı. Kontrol vakalarında GFR 83-133 ml/dk arasında değişmekte iken diabetik grupta 6 vakada (%11.32) GFR'nin 80 ml/dk'nın altında olduğu tesbit edildi.

UAE kontrollerinin hepsinde normal sınırlarda bulundu Tıp II diabetli hastaların ise 11'inde (%20.75) normoalbuminüri, 28'inde (%52.83) mikroalbuminüri, 14'ünde (%26.41) klinik proteinüri tesbit edildi.

UAE normal sınırlarda bulunan adult diabetli 11 hasta ile 8 kişilik kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı, UAE ve OAB yönünden önemli bir fark tesbit edilemezken ($p > 0.05$), GFR normoalbuminürisi olan adult diabet vakalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($t = 4.13, p < 0.001$). Tıp II diabette UAE yönünden farklı gruplara ait bulgular Tablo V'de gösterilmektedir.

Tablo V : Tip II Diabette farklı gruplara ait bulgular (n = 53)

Gruplar	Hasta Sayısı	%	D Süresi (yıl)	UAE (mg/gün)	GFR (ml/dk)	OAB (mmHg)
Normoalbuminüri	11	20.75	1.5 ± 0.5 (1-2)	16.39 ± 9.3 (2.5-26)	135 ± 7.4 (124-150)	95 ± 5
Mikroalbuminüri	28	52.8	10.6 ± 5.7 (1-21)	158.3 ± 62.8 (41-250)	111.3 ± 12 (89-142)	111 ± 16
Makroalbuminüri	14	26.4	18 ± 1.8 (16-20)	572 ± 343 (304-1273)	78.8 ± 16 (58-105)	122 ± 13

Adult diabette de normoalbuminüri olan hiçbir vakada hipertansiyon ve retinopati yokken; mikroalbuminüri olan 14 (%50) vakada hipertansiyon, 10(%35.7) vakada retinopati, makroalbuminüri olan 11 (%78.5) vakada hipertansiyon, yine 11 (%78.5) vakada ise retinopati mevcuttu. Tip II. diabette gruplar arası karşılaştırmalar tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. Tip II Diabetli hastalarda çeşitli grupların karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	GFR (ml/dk)	OAB (mmHg)
Normoalbuminüri olanlar ile mikroalbuminüri olanlar	t = 6.13 p < 0.001	t = 3.22 p < 0.001
Normoalbuminüri olanlar ile makroalbuminüri olanlar	t = 10.34 p < 0.001	t = 6.3 p < 0.001
Mikroalbuminüri olanlar ile Makroalbuminüri olanlar	t = 7.22 p < 0.001	t = 2.46 p < 0.02

Normoalbuminürik grupta GFR mikro ve makroalbuminürik gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). OAB mikroalbuminürisi olan vakalarda normoalbuminürisi olanlara göre, klinik proteinürisi olanlarda ise mikroalbuminürisi olan vakalara göre önemli derecede daha yüksek idi (sırası ile $t = 3.22$, $p < 0.001$ ve $t = 2.46$, $p < 0.02$).

3. Tip I ve Tip II diabetli hastaların karşılaştırılması :

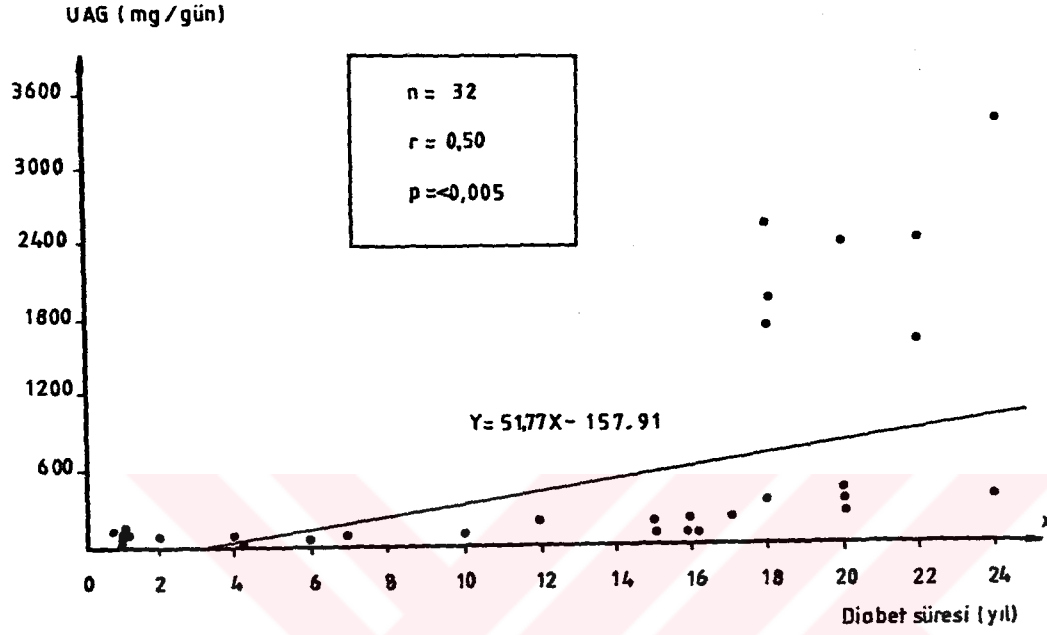
Ortalama diabet süresi yönünden tip I ve tip II diabet arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı ($t = 0.96$, $p > 0.05$).

Her iki tip diabette de, diabet süresi ile paralel olarak UAE ve OAB'ın arttığı , GFR'nin ise azaldığı tesbit edildi ($p < 0.001$). UAE ile OAB arasında pozitif bir korelasyon, OAB ile GFR ve UAE ile GFR arasında ise negatif bir korelasyon gözlemlendi. Kan glükozu ile UAE arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Bu parametreler arasındaki korelasyon değerleri tablo VII'de gösterilmiştir.

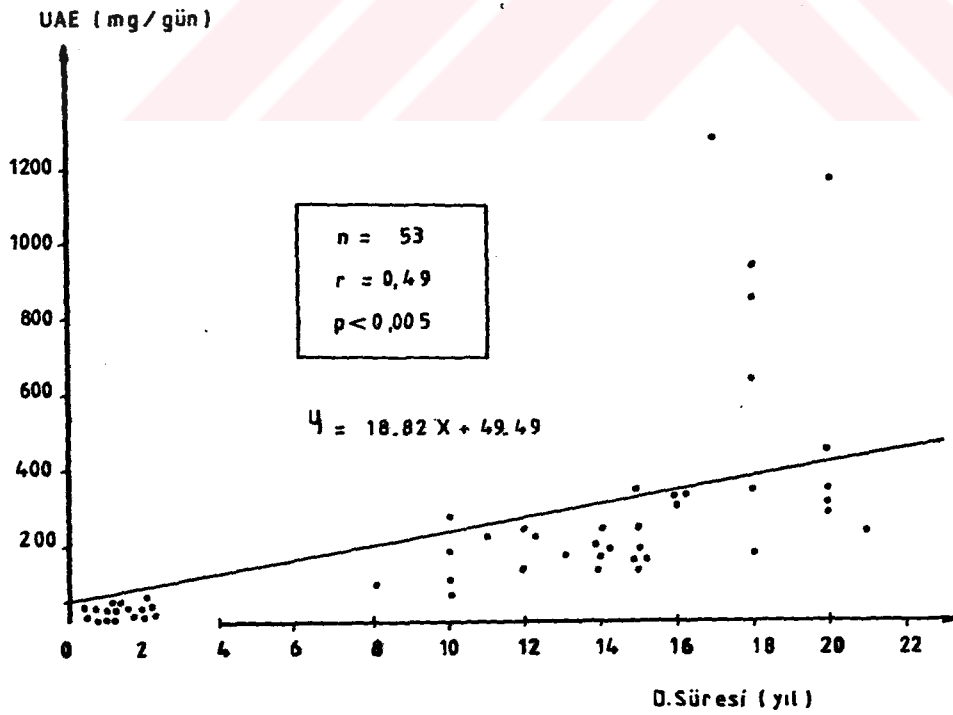
Tablo VII: Tip I ve Tip II diabette değişik parametreler arasındaki korelasyon değerleri:

Parametreler	Tip I Diabet (n=32)	Tip II Diabet (n =53)
D. süresi ile UAE	$r = 0.61$ $p < 0.001$	$r = 0.63$ $p < 0.001$
D. süresi ile OAB	$r = 0.87$ $p < 0.001$	$r = 0.61$ $p < 0.001$
D. süresi ile GFR	$r = -0.79$ $p < 0.001$	$r = -0.79$ $p < 0.001$
UAE ile GFR	$r = -0.83$ $p < 0.001$	$r = -0.83$ $p < 0.001$
OAB ile GFR	$r = -0.79$ $p < 0.001$	$r = -0.59$ $p < 0.001$
OAB ile UAE	$r = 0.53$ $p < 0.005$	$r = 0.53$ $p < 0.001$
UAE ile kan glükozu	$r = 0.042$ $p > 0.05$	$r = 0.129$ $p > 0.05$

Tip I ve Tip II diabetli hastalarda diabet süresi ile UAE arasındaki korelasyonu gösteren regresyon doğrusu Şekil 4 ve 5'te gösterilmektedir.



Şekil (4)Tip I diabette diabet süresi ile UAE arasındaki korelasyonu gösteren regrasyon doğrusu



Şekil (5) : Tip II diabetli hastalarda diabet süresi ile UAE arasındaki korelasyonu gösteren regrasyon doğrusu.

Tıp I ve Tıp II diabetli hastalarda UAE, hipertansiyon ve retinopati sıklığı Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VIII : Tıp I ve Tıp II diabet vakalarında UAE, Hipertansiyon ve Retinopati Sıklığı

	Tıp I Diabet (n=32)	Tıp II Diabet (n=53)
Normoalbuminüri	12 (%37.5)	11 (%20.75)
Mikroalbuminüri	8 (%25)	28 (%52.83)
Makroalbuminüri	12 (%37.5)	14 (%26.41)
Hipertansiyon	9 (%28.12)	25 (%47.16)
Retinopati	12 (%37.5)	21 (%39.62)

Normoalbuminüri ve klinik proteinüriye Tıp I diabette daha sık rastlanırken, mikroalbuminürinin Tıp II diabette Tıp I diabetli vakalardan iki kat daha sık olduğu tesbit edildi.

Adult diabette hipertansiyon prevalansı juvenil diabetli hastalardan önemli derecede daha yüksek bulundu. Juvenil diabetli hiçbir vakada koroner arter hastalığı yokken adult diabetli hastaların %15'inde koroner arter hastalığı mevcuttu.

Juvenil diabetli 9 (%28) vakada basit, 3 (%9) vakada proliferatif retinopati mevcutken, adult diabetli 20 (%37.7) vakada basit, 1 (%1.8) vakada ise proliferatif retinopati tesbit edildi. Toplam retinopati sıklığı yönünden Tıp I ve Tıp II diabet arasında fark bulunmazken, juvenil diabette proliferatif retinopati yüzdesi daha fazla idi.

Tıp I diabetiklerin %25'inde GFR 80 ml/dk'nın altında iken Tıp II diabetiklerin ancak %11'inde GFR bu değerin altında bulundu. Tıp I diabetli 11 (%34) vakada GFR 150 ml/dk'nın üzerinde iken Tıp II diabette hiçbir vakada bu değerin üzerindeki GFR'na rastlanmadı.

Diabet süresi 1 yıldan kısa olan jüvenil diabetli 6 vakanın hepsinde UAE normal sınırlarda iken adult diabetli 11 vakanın 6'sında (%54) mikroalbuminüri gözlemlendi.

Tıp I ve Tıp II diabetlilerin diabet süresi ve UAE yönünden karşılaştırılması tablo IX'da gösterilmektedir.

Tablo IX : Tıp I ve Tıp II diabetli hastaların diabet süresi ve UAE yönünden karşılaştırılması

Gruplar	Diabet Süresi (yıl) $\bar{x} \pm SD$			UAE (ml/gün) $\bar{x} \pm SD$		
	Tıp I	Tıp II	t ve p	Tıp I	Tıp II	t ve p
Normoalbuminüri (UAE < 30 mg/gün)	2.75±2.17	1.54±0.52	t = 1.86 p>0.05	14.8±8.49	16.4±9.28	t= 0.42 p>0.05
Mikroalbuminüri (UAE=30-300 mg/gün)	14.62±2.38	10.64±5.74	t = 2.26 p<0.05	132.6±59	158±62	t = 1.03 p>0.05
Makroalbuminüri (UAE>300 mg/gün)	20.33±2.22	18±1.8	t = 2.98 p <0.05	1507±1099	572±343	t = 3.02 p<0.01

Mikroalbuminüri ve klinik proteinürisi olan vakalarda ortalama diabet süresi adult diabette wüvenil diabetten daha kısa idi.

UAE yönünden normoalbuminürisi ve mikroalbuminürisi olan vakalarda Tıp I ve Tıp II diabet arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamazken, klinik proteinürisi olan grupta ortalama üriner albumin konsantrasyonu jüvenil vakalarda yaklaşık 1.5 gram/gün, adult diabetli hastalarda ise yaklaşık 0.5 gram/gün olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (t = 3.02, p<0.01).

Tıp I ve Tıp II diabetli hastaların GFR ve OAB yönünden karşılaştırılması Tablo X'da gösterilmektedir.

Tablo X: Tıp I ve Tıp II diabetli hastaların GFR ve OAB yönünden karşılaştırılması

Gruplar	GFR (ml/dk) $\bar{x} \pm SD$			OAB (mmHg) $\bar{x} \pm SD$		
	Tıp I	Tıp II	t ve p	Tıp I	Tıp II	t ve p
Normoalbuminüri	151.33 $\pm$ 9.57	135.18 $\pm$ 7.44	t = 4.49 p <0.001	73.25 $\pm$ 12	95.36 $\pm$ 5.37	t = 5.56 p <0.001
Mikroalbuminüri	142.8 $\pm$ 9.24	111.35 $\pm$ 12.04	t = 11.16 p <0.001	96.37 $\pm$ 11.67	111.53 $\pm$ 16.26	t = 2.46 p <0.02
Makroalbuminüri	72.75 $\pm$ 22	78.78 $\pm$ 16	t = 0.8 p >0.05	113 $\pm$ 10.7	122.35 $\pm$ 13.36	t = 1.92 p > 0.05

Normo ve mikroalbuminüri olan hastalarda GFR Tıp I diabette Tıp II diabete göre önemli derecede daha yüksek bulundu (p <0.001). Jüvenil diabette erken dönemde gözlenen bu hipertansiyon olayına adult diabette rastlanmadı. Klinik proteinüri olan grupta ise GFR jüvenil diabetli hastalarda adult diabetli vakalara göre daha düşük bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0.05) . OAB ise her üç grupta da adult vakalarda jüvenil diabetiklerden daha yüksek bulundu.

4. Kaptopril tedavisi uygulanan vakalar :

Klinik proteinüri ve hipertansiyonu olan Tıp I diabetli 8 (4'ü erkek, 4'ü kadın) ve Tıp II diabetli 6 (3'ü erkek, 3'ü kadın) hastaya 2 ay süre ile 50-75 mg/gün dozunda kaptopril uygulandı.

Tıp I diabetli 8 vakanın yaş ortalaması 28 $\pm$ 3,8 yıl, vücut ağırlığı 57 $\pm$ 4,4 kg, diabet süresi 20.7 $\pm$ 2,3 yıl; Tıp II diabetli 6 vakanın yaş ortalaması 64.6 $\pm$ 4.4 yıl, vücut ağırlığı 74.6 $\pm$ 7.1 kg, diabet süresi ise 18.16 $\pm$ 1.6 yıl olarak tesbit edildi.

Kaptopril verilen vakaların hepsinde hafif veya orta derecede hipertansiyon mevcuttu ve hipertansiyonun kontrolünde tüm vakalarda kaptopril tedavisi tek başına etkili oldu.

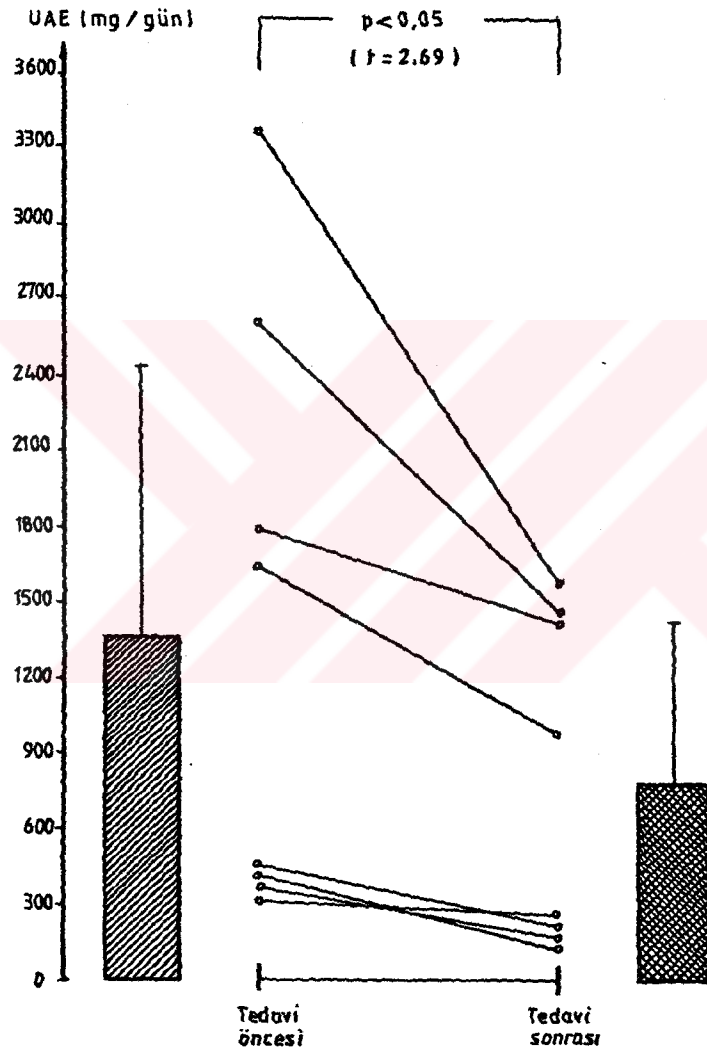
Kaptopril tedavisi öncesi ve sonrası değerler Tablo XI'de gösterilmektedir.

Tablo XI : Kaptopril öncesi ve sonrası değerler

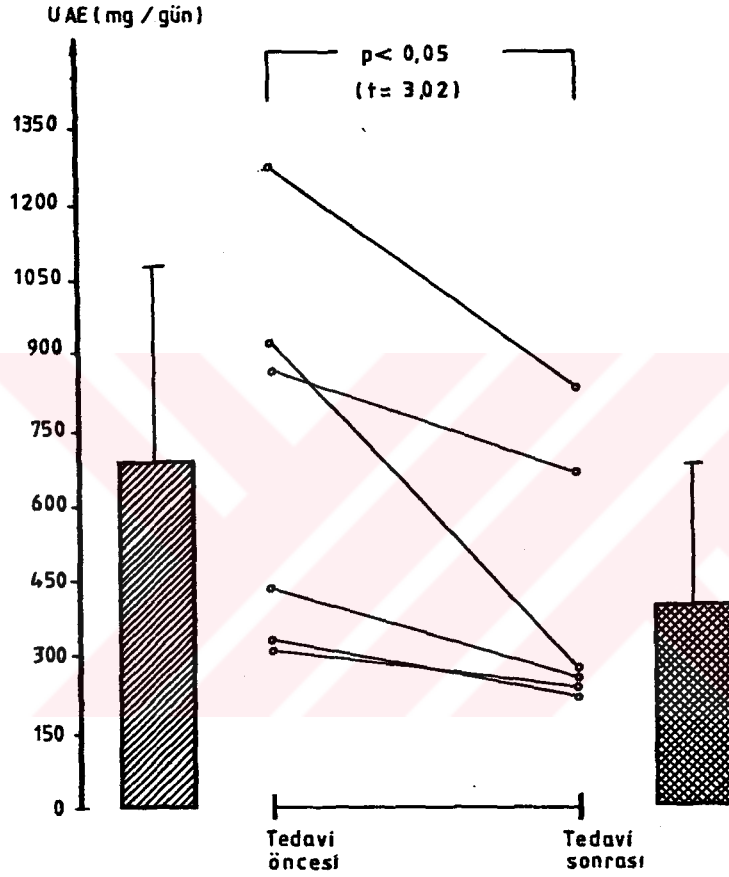
	Tıp I Diyabet (n=8)			Tıp II Diyabet (n = 6)		
	Önce	Sonra	t ve p	Önce	Sonra	t ve p
OAB(mmHg)	119.8±4.1	101.5±16	t = 18 p<0.001	129±3	106±4	t = 12 p<0.001
UAE(mg/gün)	1360±1179	782±637	t = 2.69 p<0.05	696±387	410±270	t= 3.08 p<0.05
S.Kreatinini (mg/dl)	1.37±0.37	1.35±0.35	t = 1.13 p>0.05	1.13±0.26	1.08±0.26	t = 2.27 p>0.05
GFR (ml/dk)	69±22	70±21	t = 15 p>0.05	70 ±13	75±16	t = 1.99 p>0.05

Tedavi süresince her iki grupta da UAE'da yaklaşık %40 azalma gözlemlendi. UAE'deki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05)

Tıp I ve Tıp II diyabetli hastalarda kaptopril öncesi ve sonrası UAE değerleri Şekil 6 ve 7'de gösterilmektedir.



Şekil (6): Tip I diabetli hastalarda kaptopril tedavisi öncesi ve sonrası UAE değerleri



Şekil (7): Tip II diabetli hastalarda kaptopril tedavisi öncesi ve sonrası UAE değerleri

Her iki grupta da OAB istatistiksel olarak çok anlamlı derecede düşerken ($p < 0.001$), serum kreatinini ve GFR'da ise önemli bir değişme olmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Diabetes mellituslu hastalarda görülebilen böbrek komplikasyonlarının en önemlisi diabetikglomerülopatidir. Birleşik Devletlerde renal replasman tedavisi gören bütün hastaların dörtte birini diabetiklerin oluşturduğu bildirilmektedir (1,2)

Klinik nefropati gelişen diabetiklerde mortalite yüksektir. Bu nedenle başlangıç halindeki nefropati vakaları erkenden uygulanacak tedavi girişimleri için aday kabul edilmelidir. Gliseminin çok sıkı bir şekilde kontrolü, antihipertansif tedavi ve diyetdeki proteinlerin kısıtlanması klinik nefropatinin önlenmesi ya da yavaşlatılması için önerilen önlemlerdir (15,16)

Son 10 yıldaki çeşitli çalışmalarda Tıp I diabetli hastalarda mikroalbuminüri- nin daha sonra gelişerek klinik nefropatinin kuvvetli bir habercisi olduğu gösterilmiştir (4-10). Adult diabetli vakalarda ise juvenil diabetteki kadar güçlü olmasa da mikroalbuminürinin klinik nefropati ve erken mortalitenin bin habercisi olabileceği bildirilmektedir (3,11-13).

Mikroalbuminürisi olmayan kişilerde gelecek 10 yıl içerisinde persistan proteinüri gelişme riski çok düşükken, mikroalbuminürisi olan tip I diabetiklerin %80'inde, adult diabetiklerin ise %22'sinde klinik nefropati (persistan proteinüri) geliştiği gözlenmiştir (5,14). Biopside diabetik glomerüloskleroz bulguları olan hastaların ise yarısından daha azında persistan proteinüri gelişmektedir. Bu nedenle diabetik nefropatinin erken tanısı için renal biopsinin pratik olmadığı ve özellikle tip I diabette mikroalbuminüri tayini kadar değerli olmadığı bildirilmektedir (6,14)

RIA ile mikroalbuminüri tesbit edilen Tıp I diabetli hastalarda, 10 yıl içerisinde diabetik nefropati insidansının mikroalbuminürisi olmayanlara göre 20 kez fazla olduğu ve mikroalbuminürinin klinik nefropatiye ilerleyecek hastaların %80'inden fazlasını ayırt edebileceği bildirilmektedir (30, 81).

Glikolize hemoglobin glisemik kontrol için, UAE'da erken renal musabiyet için anahtar bir parametredir. Bu nedenle özellikle tip I diabette mikroalbuminüri taramaları nefropati gelişecek hastaların erken tesbiti ve tedavisi açısından son derece önemlidir (2,5-9,14). Anderson ve Parving Tıp I diabetiklerde UAE'nun sistematik olarak yıllık ölçümünü önermektedirler (4,45).

Renal replasman tedavisi gören diabetik hastaların en azından yarısını Tıp II diabetli vakaların oluşturmalarına rağmen, tip II diabette nefropatinin doğal seyri iyi bilinmemektedir (1,2,82)

Adult diabette renal bozukluğun izahı yaşa bağlı süperimpoze faktörlerden dolayı zordur (13). Bu yüzden diabetik nefropati konusundaki çalışmalar özellikle tip I diabet üzerinde yoğunlaşmıştır (2,3).

Nefropatinin seyri konusunda tip I ve tip II diabet arasında önemli farklılıkların olduğu bildirilmektedir (13). Tıp I diabette erken morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin tesbit edilmesi ve mikroalbuminürinin önemi anlaşıldıktan sonra nefropatinin seyri 5 klinik evreye ayrılmıştır. Tıp II diabet vakaları için ise böyle bir evrelendirmenin uygun olup olmadığı bilinmemektedir (1,5,26).

Biz bu çalışmamızda Tıp I ve Tıp II diabetli hastalarda mikroalbuminüri tayini yaparak klinik nefropati gelişecek vakaları başlangıç evrede yakalamayı, nefropati yönünden Tıp I ve Tıp II diabet arasındaki farklılıkları belirlemeyi ve kaptoprilin diabetik hipertansif hastalarda renal fonksiyonlar üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda ortalama diabet süresi 12 ± 8 yıl olan Tıp I diabetli 32 hastanın 8'inde (%25) mikroalbuminüri, 12'sinde (%37.5) ise klinik proteinüri tesbit ettik. Bu konuda yapılmış farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tıp I diabetin başlangıcından 10-15 yıl sonra hastaların %25-40 kadarında mikroalbuminüri görüldüğü bildirilmektedir (26).

Parving ve arkadaşları (1988) tarafından yapılan bir çalışmada diabet süresi 5 yıldan fazla olan tip I diabetli 957 hastanın %22'sinde mikroalbuminüri, %19'unda ise klinik proteinüri tesbit edilmiştir. Ancak burada hipertansif hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu durum klinik proteinüri yüzdesinin daha düşük bulunmasından sorumlu olabilir. Bu çalışmada klinik proteinürisi olanlar hariç tutulursa mikroalbuminüri oranının %28 olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise klinik proteinürisi olanlar hariç tutulduğunda mikroalbuminüri oranı %40'a çıkmaktadır. Ayrıca diabeti 20'sinden önce başlayanlarda mikroalbuminüri ve makro-

albuminüri sıklığı, başlangıç yaşı 20'sinden sonra olanlardan önemli derecede daha yüksek bulunmuş, arteriyel hipertansiyon ve proliferatif retinopati sıklığının artan albuminüri ile paralel olarak arttığı gözlenmiştir (45).

Viberti ve arkadaşları tarafından klinik proteinürisi olmayan tip I diabetli 43 hasta ile 17 nondiabetik kontrol grubu UAE yönünden karşılaştırılmış ve diabetiklerde UAE önemli derecede daha yüksek bulunmuştur (10). Biz bu çalışmamızda 8 kişilik kontrol grubunun hepsinde UAE'nın normal sınırlarda olduğunu, klinik proteinürisi olmayan tip I diabetli 20 hastanın ise 8'inde (%40) mikroalbuminüri bulunduğunu tesbit ettik.

Deckert ve arkadaşları (1987) tarafından yapılan 24 saatlik idrar örneklerinin kullanıldığı bir çalışmada, klinik proteinürisi olmayan 652 tip I diabetli hastanın %24'ündü mikroalbuminüri tesbit edilmiştir (83).

Mogensen ve arkadaşları (1983) tarafından yapılan bir gecelik idrar örneklerinin kullanıldığı bir çalışmada da diabet süresi 10 yılın üzerinde olan ve klinik proteinürisi olmayan 102 tip I diabetli hastanın %16'sında mikroalbuminüri tesbit edilmiştir (84).

Berglund ve arkadaşları (1987) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise sabah erken alınan idrar örnekleri kullanıldığında normotensif, nonproteinürik 267 tip I diabetli hastada mikroalbuminüri prevalansı %13 olarak bulunmuştur (85).

Mathiesen ve arkadaşları (1986) tarafından yapılan bir çalışmada da, diabet süresi 2 yıldan fazla olan 7-18 yaşlarındaki 97 tip I diabetli hastanın %20'sinde mikroalbuminüri tesbit edilmiş, 15 yaşın üzerinde ise mikroalbuminüri prevalansı %37 olarak bulunmuştur. (7).

HbA_{1c} ile UAE arasında anlamlı pozitif korelasyonun olduğu bildirilmektedir (10). Chase ve arkadaşları (1989), diabet süresi 5 yıldan fazla olan 230 tip I diabetli hastayı 8 yıl süre ile takip etmişler ve uzun süreli zayıf metabolik kontrollü hastalarda mikroalbuminüri ve retinopati sıklığını iyi glisemik kontrollü hastalara göre önemli derecede daha yüksek bulmuşlardır. HbA_{1c} değerleri normal sınırlar içinde olan hastaların hiçbirinde mikroalbuminüri ve retinopati yokken, ortalama HbA_{1c} seviyeleri normalin üst limitinden 1.5 misli yüksek olan hastaların %29'unda

mikroalbuminüri, %37'sinde ise retinopati tesbit etmişlerdir (86).

Geniş çaplı iki klinik çalışmasında 40 yıl süre ile izlenen IDDM vakalarının %35-40 kadarında klinik proteinüri tesbit edilmiştir (4,55).

Steno Memorial Hastanesinde 1475 tip I diabetli hastanın 25 yıllık veya ölene kadar takibinde vakaların %45'inde klinik DN ortaya çıktığı, persistan proteinüri başlamasından 7 yıl sonra ise hastaların yarısının öldüğü tesbit edilmiştir (4).

Krolewski ve arkadaşları (1985) hastalığın başlangıç yaşı ne olursa olsun, Tip I diabetli hastaların yaklaşık %35'inde 35 yıllık bir süreden sonra proteinüri oluştuğunu bildirmektedir (55).

İnsüline bağımlı olmayan diabette vakakaların en az %5'inde teşhis sırasında klinik olarak fark edilebilen albuminürinin olduğu ve 10 yıllık diabet süresinden sonra klinik nefropati prevalansının %15-40 arasında değiştiği bildirilmektedir (13,26).

Nefropati prevalansının adult diabetlerde büyük etnik farklılıklar gösterdiği, diabet teşhisinden 10 yıl sonra Tip II diabetli Avrupalı hastaların yaklaşık %10 kadarında proteinüri görülürken, Pima Hint popülasyonunda bu oranın %30-40'a kadar çıktığı belirtilmektedir (3,46).

Çalışmamızda ortalama diabet süresi 10.7 ± 7 yıl olan adult diabetli 53 hastanın 28'inde (%52.8) mikroalbuminüri, 14'ünde (%26.4) ise klinik proteinüri tesbit ettik. Vakalarımızdaki yüksek mikroalbuminüri sıklığı, glisemi düzeyi yeterince kontrol edilemeyen hastalarda görülen düzelmesi mümkün mikroalbuminüri ihtimalinin ekarte edilememesine bağlı olabilir.

Fabre ve arkadaşları (1982) tarafından diabet süreleri birkaç ay ile 35 yıl arasında değişen 510 tip II diabetli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %16'sında klinik proteinüri, %48'inde de mikroalbuminüri tesbit edilmiştir (13).

Mogenssen ve arkadaşları (1984) ise 230 adult diabetli hastanın %33'ünde mikroalbuminüri, %12'sinde klinik proteinüri tesbit etmişlerdir (11).

Pima Hint popülasyonunda Tıp II diabetli hastalarda klinik nefropati insidansının tip I diabetteki kadar yüksek olduğu bildirilmektedir. Diabetin başlangıcından 20 yıl sonra Pimaların %50'sinde ağır proteinüri geliştiği, %15'inde ise son dönem böbrek hastalığı bulunduğu rapor edilmiştir (87).

Diabetik glomerülosklerozun görülme sıklığı diabetin süresi ile yakından ilgilidir. Diabet yaşı ilerler ve vakalar yeterli kontrol edilmezse görülme sıklığı artmaktadır (3,12,27). Çalışmamızda da her iki tip diabette, diabet süresine paralel olarak UAE'nun arttığı, GFR'nin ise azaldığı ($p < 0.001$) tesbit edildi.

Mogensen konvansiyonel insülin tedavisinde tip I diabetli hastalarda kan glükozu ile UAE arasında bir ilişki olmadığını bildirmektedir (14). Biz de çalışmamızda her iki tip diabette kan glükozu ile UAE arasında bir korelasyon bulamadık.

İnsüline bağımlı diabet vakalarında diabet teşhis edildiğinde bütün hastalarda böbrek büyümüş ve GFR yükselmiştir (26). Hipertansiyonun derecesi metabolik bozukluğun derecesi ile yakından ilişkilidir. HbA_{1c} düzeyi %7.8'den daha düşük olan hastalarda 150 ml/dk'dan yüksek bir GFR nadiren görülürken, HbA_{1c} seviyesi %9.5'dan daha yüksek olanların ise yaklaşık %50'sinde hiperfiltrasyon görülmektedir (14).

Tıp II diabetin başlangıcını tesbit etmedeki güçlük ve bu konudaki çalışmaların yetersizliği nedeniyle Tıp II diabetin erken fazında GFR'nin artmış olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir (3,14). Mogensen Tıp II diabetiklerde hiperfiltrasyonun bulunmadığını bildirmektedir (88). Biz de çalışmamızda normo ve mikroalbuminürik vakalarda GFR'nin Tıp I diabetli hastalarda Tıp II diabetiklerden önemli derecede daha yüksek olduğunu tesbit ettik. Normoalbuminürisi olan Tıp I ve Tıp II diabetiklerde GFR'nı kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulduk. GFR tip I diabette 151 ± 9 ml/dk iken Tıp II diabette 135 ± 7 ml/dk idi ve aradaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Tıp I diabetli 11 vakada GFR 150 ml/dk'nın üzerinde iken Tıp II diabette hiçbir vakada bu değerin üzerindeki GFR'na rastlamadık.

Tıp I diabetin ilk 5 yılında mikroalbuminürinin çok nadir görüldüğü, Tıp II diabetli vakaların ise %13-41 kadarında klinik teşhis konulduğu anda mikroalbuminüri bulunduğu bildirilmektedir (3,13,26,88). Çalışmamızda diabet süresi 1 yıldan kısa olan jüvenil diabetli 6 vakanın hepsinde UAE'nun normal

olduğunu, adult diabetli 11 vakanın ise 6'sında (%54) mikroalbuminüri bulunduğunu tesbit ettik.

Tung ve arkadaşları (1988) tarafından yapılan bir çalışmada yeni teşhis edilmiş adult diabetli hastaların yaklaşık %20'sinde mikroalbuminüri tesbit edilmiştir (3).

Fabre ve arkadaşları ise 1 yıllık Tip I diabetiklerin %37'sinde mikroalbuminüri bulunduğunu rapor etmişlerdir (13).

Aynı yaştaki normoalbuminürik grupla karşılaştırıldığında mikroalbuminürik grupta arteriyel kan basıncı önemli derecede daha yüksek bulunmuştur (7).

Jarrett, mikroalbuminüri olan tip I diabetli 12 kişide hem sistolik hem de diastolik kan basıncı seviyelerini normoalbuminürisi olan gruba ve kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek bulmuştur (89)

Wastchhinger ve arkadaşları (1988) da tip I diabette mikroalbuminürisi olan hastalarda hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarının normoalbuminürisi olanlara göre önemli derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (90). Biz de çalışmamızda mikroalbuminürik vakalarda OAB'ın her iki diabette de normoalbuminürik vakalara göre önemli derecede daha yüksek olduğunu tesbit ettik ($p < 0.001$) Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Parving ve arkadaşları (1985) persistan proteinürisi olan 61 hasta ile proteinürisi olmayan 30 tip I diabetli hastayı tansiyon arteriyel yönünden karşılaştırmış ve proteinürisi olan grupta hem sistolik, hem de diastolik kan basıncını önemli derecede daha yüksek ($p < 0.001$) bulmuşlardır (92). Biz de bu çalışmamızda klinik proteinürisi olan hem tip I hem de tip II diabetiklerde OAB'ın proteinürisi olmayanlara göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğunu tesbit ettik ($p < 0.001$).

Mikroalbuminürinin adult diabetiklerde nefropati ile ilgili olarak taşıdığı tahmin değerinin daha az olduğu, bu yaşlarda düşük düzeyde albuminürinin diabet olmasa da görülebileceği, bu nedenle idrara çıkarılan albumin miktarının hangi düzeyden sonra anormal sayılması gerektiğini belirlemenin güç olduğu ve tip II dia-

bette mikroalbuminüri taramalarının tip I diabetteki kadar öneme sahip olmadığı bildirilmektedir (26). Çalışmamızda Tip II diabetli hastaların %47'sinde hipertansiyon, %39.6'sında renitopati, %15'inde ise koroner arter hastalığı tesbit ettik. Ayrıca hastaların %11'inde GFR'nı 80 ml/dk'nın altında bulduk.

Fabre ve arkadaşları (1982) tarafından 510 tip II diabetli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise hipertansiyon sıklığı %46, retinopatisıklığı %49, KAH sıklığı %15 bulunmuştur. Ayrıca hastaların %8.7'sinde GFR'nın 60 ml/dk'nın altında olduğu tesbit edilmiştir (13). Bu bulgular bizim sonuçlarımıza uygundur.

Çeşitli çalışmalarda nonproliferatif renitopatinin Tip I ve Tip II diabette yaklaşık olarak aynı sıklıkta görüldüğü, proliferatif renitopati insidansının ise Tip I diabette daha yüksek olduğu bildirilmektedir (92). Biz de çalışmamızda toplam retinopati sıklığı yönünden tip I ve tip II diabet arasında önemli bir fark bulamazken, proliferatif retinopati sıklığını tip I diabette daha yüksek bulduk.

Neredeyse bütün tip I diabetikler renal yetersizlik geliştiğinde ciddi retinopatiye sahiptir. %50'sinde körlük veya bir miktar vizyon kaybı vardır. Renal yetersizliğin retinopati ile birlikte bulunması "Renal Retinal Sendrom" olarak adlandırılmasına yol açmıştır (2).

Ordenez ve arkadaşları (1989) Tip II diabette proteinürinin daha erken ortaya çıktığını tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada Tip I diabetli 41 kişide diabetin başlangıcından ortalama 16.9 yıl sonra, tip II diabetli 54 kişide ise ortalama 10.1 yıl sonra proteinüri olduğu ($p < 0001$) gösterilmiştir (82).

Fabre ve arkadaşları da (1982) Tip II diabette proteinürinin daha erken ortaya çıktığını fakat yavaş progresyon gösterdiğini, Tip II diabetiklerin çoğunun yıllardır proteinürik olmasına rağmen yeterli GFR'nı sürdürdüğünü göstermişlerdir. Tip I diabette ise proteinürinin daha geç ortaya çıktığı ancak üremiye doğru daha hızlı ilerlediğini bildirmektedirler (13). Biz de çalışmamızda klinik proteinürisi olan vakalarda GFR'nı tip I diabette tip II diabete göre daha düşük bulduk.

Tung ve arkadaşları (1988) klinik nefropatinin başlamasından önceki diabet süresini adult diabette 5-10 yıl, juvenil diabette ise 10-15 yıl olarak bildirmektedirler (3). Biz de çalışmamızda, klinik proteinüri ve mikroalbuminürisi olan vakalarda ortalama diabet süresini adult diabette daha kısa bulduk. Bu bulgular, adult diabet-

te mikroalbuminüri ve klinik proteinürinin daha erken başladığını göstermektedir.

Non-diabetik renal hastalığın Tip II diabette daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Grenfell ve arkadaşları (1988) tarafından yapılan bir çalışmada; pyelonefrit, glomerülonefrit papiller nekroz ve hipertansif böbrek hastalığını kapsayan nondiyabetik böbrek hastalığına tip I diabetiklerin %10'unda, Tip II diabetiklerin ise %32'sinde rastlandığı bildirilmektedir (93).

Klinik hipertansiyon tip I diabette teşhis sırasında nadir karşılaşılan bir durum olmakla beraber Tip II diabetli vakalarda kan basıncı teşhis sırasında yaş ve obezite ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra bile çok zaman yüksek bulunmaktadır (26).

Ordenez ve arkadaşları (1989), Tip II diabetli hastalarda diabet teşhisi konulduğunda üçte birinden fazlasında hipertansiyonun bulunduğunu ve bu durumun proteinürinin erken başlamasına katkıda bulunabileceğini bildirmektedir (82)

Ferris ve arkadaşları (1986) tarafından yapılan bir çalışmada Tip I diabetiklerin %18'inde, Tip II diabetiklerin %39'unda, kontrol grubunun ise %16'sında hipertansiyon tesbit edilmiştir (94). Bu çalışmada ise Tip I diabetiklerin %28'inde, Tip II diabetiklerin %47'sinde hipertansiyon tesbit edildi. Tip I diabetle kontrol grubu arasında ağırlık farkı yokken, Tip II diabetli hastaların aynı yaştaki kontrol grubuna göre %20 daha ağır olduğu tesbit edildi.

Hipertansiyonun erken nefropatinin bir sonucu mu olduğu, yoksa nefropati gelişiminden sorumlu bir faktör mü olduğu tesbit edilememiştir (87).

Ferris ve arkadaşları (1986) sistolik kan basıncı ile UAE arasında hem tip I ($p < 0.01$) hem de tip II diabette ($p < 0.05$) pozitif bir korelasyon olduğunu tesbit etmişlerdir (94).

Jarrett ve arkadaşları tarafından (1989) yapılan bir başka çalışmada ise, hipertansiyon ile UAE arasında Tip I diabette çok anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu, tip II diabette ise daha zayıf bir korelasyonun bulunduğu bildirilmektedir (89). Budurum diğer araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (8,11,12,88,95). Biz de bu çalışmamızda her iki tip diabette de OAB ile UAE arasında çok anlamlı

pozitif bir korelasyon olduğunu tesbit ettik ($p < 0.005$).

Fabre ve arkadaşları (1982) yaşlı diabetiklerde proteinürinin genellikle orta derecede olduğunu ve 3 ram/günü nadiren aştığını, Tıp I diabette ise nefrotik sendrom tablosuna daha sık rastlandığını bildirmektedirler (13). Biz de çalışmamızda klinik proteinürisi olan vakalarda üriner albumin konsantrasyonunu juvenil diabette adult diabetten yaklaşık 3 kat fazla bulduk.

Friedman, orta derecede böbrek yetmezliği gelişmiş vakaların genellikle 3-5 yıl kadar yaşadığını ve GFR'nın tekrarlanan ölçümlerinden DN'nin progresyon hızının tesbit edilebileceğini bildirmektedir (2).

Tıp I diabette nefropati bir kez geliştikten sonra GFR'nın yılda ortalama 10 ml/dk kadar azaldığı, kan basıncının yükseldiği ve 10 yıl içerisinde vakaların en az %75'inde son dönem böbrek hastalığı geliştiği, Tıp II diabette ise nefropatinin üremi yönünde ilerlemesinin daha yavaş olduğu bildirilmektedir (13,26).

Tıp I diabetten farklı olarak nefropatili adult diabetli hastaların yaklaşık %45'i kardiyovasküler hastalıktan ölürken, ancak %5'inin üremiden öldüğü bildirilmektedir (1). Tıp II diabette kardiyovasküler hastalık mortalitesinin yüksek oluşu, bu tür diabetiklerdeki son dönem böbrek hastalığı insidansının görünürde daha düşük belirmesine katkıda bulunuyor olabilir (26).

Çalışmamızda mikroalbuminüri ve klinik proteinüri oranının yüksek bulunması, birlikte bulunan hipertansiyona veya yetersiz metabolik kontrole bağlı olabilir. Hastalarımızın ortalama diabet süresi 10 yılın üzerinde idi. Ayrıca çoğunda hastanede yatmayı gerektirecek çeşitli komplikasyonlar mevcuttu.

Tıp II diabette Tıp I diabetin başlangıç evresindeki hiperfiltrasyon olayının görülmemesi, mikroalbuminürinin daha sık ve daha erken ortaya çıkması fakat tip I diabetteki kadar öneme sahip olmaması, proteinürisi olan vakalarda ise GFR'nın tip I diabete göre daha iyi olması gibi bulgular nefropatinin seyri konusunda tip I ve tip II diabet arasında önemli farklılıkların olduğunu göstermekte ve Mogensen ve arkadaşları tarafından ileri sürülen IDDM vakalarındaki böbrek hastalığının doğal seyrini 5 safhada inceleyen şemanın Tıp II diabetes mellitus vakaları için uygun olmadığını ortaya koymaktadır.

Bu bulgular ışığında tüm diabet vakaları belli bir süre sonra nefropati yönünden de incelenmeli, düzenli aralıklarla UAE tayini, kan basıncı, oftalmoskopik muayene, kan glikozu ve HbA_{1c} ölçümleri yapılarak komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalıdır.

Arteriyel hipertansiyon diabetik nefropatide erken bir bulgudur ve normal serum kreatinine sahip hastaların yaklaşık yarısında bulunur (96).

Hipertansiyon ile diabetik böbrek hastalığının ilerlemesi arasında yakın bir ilişki vardır. Yüksek kan basıncı nefropatiyi hızlandırır (26, 96) Etketif antihipertansif tedavinin nefropatili hastalarda albuminüriyi azalttığı ve GFR'deki düşüşü yavaşlattığı gösterilmiştir (18,53,60).

Deneyisel bulgular böbreklerdeki fonksiyonel değişikliklerin, özellikle glomerüler hipertansiyonun diabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (97).

ACE inhibitörlerinin glomerüler kapiller hidrostatik basıncı normal seviyelere düşürdüğü ve böbrekteki mikrovasküler hasarı önlediği gösterilmiştir (43).

Böhler ve arkadaşları (1989) 13 sıhhatli gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, 25 mg'lık tek doz kaptoprilin nifedipinin aksine, aminoasit infüzyonunun oluşturduğu glomerüler hiperfiltrasyonu önlediğini tesbit etmişler ve ACE inhibitörleri ile glomerüler hiperfiltrasyonun önlenmesinin renal fonksiyonlardaki kötüleşme hızını yavaşlatabileceğini öne sürmüşlerdir (98).

Kaptoprilin glomerüler efferent arteriollerde Angiotensin II'nin meydana getirdiği kapiller basınç gradyentini düşürdüğü ve bazal membrandan protein geçişini azalttığı düşünülmektedir (99).

Antihipertansif tedavinin her iki tip diabette de mikroalbuminüriyi azalttığı tesbit edilmiştir (59).

Christlieb ve arkadaşları nefropati gelişmiş Tip I diabetli hastalarda renin-angiotensin sisteminin baskı altında olduğunu ileri sürmüşlerdir. Halbuki Björkc ve arkadaşlarının çalışmaları, ileri derecedeki vakalarda dahi, hipervoleminin kont-

rol altında tutulması şartı ile renin-angiotensin sisteminin aktif olduğu gösterilmiştir (18).

Kaptoprilin özellikle bir diüretikle birlikte kullanıldığında renin düzeyi normal veya düşük olan hastalarda da kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Bu da kaptoprilin hipotansif etki mekanizmasında Angiotensin II'den bağımsız olayların da rolü olduğunu düşündürmektedir (100).

Kaptoprilin bradikinin ve prostoglandin düzeyini artırması ve baroreseptör aktivitesi üzerine olan etkileri, düşük reninli hipertansiyon vakalarındaki etkisini açıklayabilir (101, 102). Bazı araştırmacılar ise ACE inhibitörlerinin hafif diüretik ve natriüretik etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir (103).

ACE inhibitörlerinin diabetik nefropatili hastalarda glomerüler hipertansiyonu spesifik olarak düşürerek albuminüriyi azalttığı ve nefropati progresyonunu yavaşlattığı, karbonhidrat metabolizması ve lipid profilini ise etkilemediği bildirilmektedir (97).

Biz bu çalışmamızda klinik proteinüri ve hipertansiyonu olan Tıp I ve Tıp II diabetli toplam 14 hastaya 2 ay süre ile 50-75 mg/gün dozunda kaptopril tedavisi uygulayarak, kaptoprilin albuminüri ve renal fonksiyonlar üzerine olan etkisini inceledik.

Tedavi süresince her iki grupta da ortalama arteriyel basınç istatistiksel olarak çok anlamlı derecede azalırken ($p < 0.001$), serum kreatinin ve GRF'de ise önemli bir değişme olmadı ($p > 0.05$). Üriner albumin ekskresyonunda her iki grupta da yaklaşık %40 oranında azalma gözlemlendi ($p < 0.05$). Tüm vakalarda hipertansiyonun kontrolünde kaptoprilin tek başına etkili olduğu ve başka bir antihipertansif ilaç etkilenmesine gerek kalmadığı tesbit edildi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu konuda yapılmış farklı çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulundu (17,18,97,104). Ancak Tıp II diabette bu konuda yapılmış çalışma sayısı yetersizdir.

D'Angelo ve arkadaşları (1988) tarafından yapılan bir çalışmada kaptoprilin Tıp I ve Tıp II diabetli hastalarda kan basıncını tek başına etkili bir şekilde düşürdüğü, proteinüriyi önemli ölçüde azalttığı ve karbonhidrat metabolizmasını olumsuz yönde etkilemediği tesbit edilmiştir. Bu çalışmada nonazotemik 12 diabetik (4'ü Tıp I, 8'i Tıp II) hastaya 1 yıl süre ile 2x 50 mg/gün dozunda kaptopril uygulan-

muş ve OAB'in ve proteinürinin önemli derecede azaldığı tesbit edilmiştir (104).

Hommel ve arkadaşları (1986) tarafından yapılan bir çalışmada persistan proteinüri ve hipertansiyonu olan Tip I diabetli 16 hastaya 3 ay süre ile 50 - 100 mg/gün dozunda kaptopril verilmiş ve kan basıncının önemli derecede azaldığı ($p < 0.001$), UAE'nun düştüğü ($p < 0.01$), GFR'nin ise bir miktar azaldığı gösterilmiştir. Albuminürideki bu %32'lik azalmanın GFR'deki %6'lık hafif düşme ile izah edilemeyeceği ve en önemli faktörün glomerüler kapiller hidrostatik basınçtaki düşme olduğu belirtilmiştir (17).

Björck ve arkadaşları tarafından 1982-1986 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada ise diabetik nefropatili hastalarda diğer antihipertansif ilaçlara ACE inhibitörlerinin eklenmesinin nefropatinin ilerlemesini daha fazla yavaşlatabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, daha önce başka antihipertansif ilaç kullanan 14 tip I diabetli hasta kaptopril tedavisine başlamadan önce ortalama 2.8 yıl, tedaviden sonra ise ortalama 2 yıl takip edilmiş ve OAB 5 mmHg azalırken, GFR'deki yıllık azalma oranının 19 ± 7 ml/dk'dan 5.5 ± 4 ml/dk'a düştüğü ($p < 0.005$), ayrıca çoğu hastada proteinürinin belirli oranlarda azaldığı tesbit edilmiştir (18).

Volvo ve arkadaşları (1988) başlangıç halinde renal yetersizliği olan Tip II diabetli 12 hastaya 6 ay süre ile kaptopril vermişler ve tedavi sonunda tansiyon arteryel önemli derecede düşerken, proteinüride hafif azalma, GFR'de ise hafif düşme olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada, renal yetersizlik mevcudiyetinde kaptoprilin renal faydalı etkilerinin sınırlı olduğu tesbit edilmiştir (97).

Diabetik nefropatili hastalarda kaptoprilin hipotansif etkisinden bağımsız olarak da albuminüriyi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (68, 105).

Feest ve arkadaşları (1989) persistan proteinürisi olan Tip I diabetli 12 hastaya 6 ay süre ile düşük doz (12.5 mg/gün) kaptopril vermişler ve tedavi ile kan basıncında önemli bir değişme olmadığı halde UAE'nun önemli derecede azaldığını tesbit etmişlerdir. Bu da, ACE inhibitörlerinin diabetik nefropatili hastalarda hipotansif etkisinden bağımsız olarak da albuminüriyi azalttığını göstermektedir (105).

Cocchi ve arkadaşları (1989) prsistan proteinürisi olan normotensif nonazotemik tip I diabetli 10 hastaya 50 mg/gün dozunda 2 ay süre ile kaptopril vermişler ve tedavi sonunda kan basıncı ve serum kreatininde önemli bir değişme olmadığını, ancak proteinüride önemli derecede azalma olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu da kaptoprilin sistemik hemodinamiyi etkilemeksizin de proteinüriyi azaltabileceğini göstermektedir (68).

Coronel ve arkadaşları(1989) CAPD uygulanan hastalarda kaptoprilin hem proteinürüyü, hem de peritoneal protein kaybını azalttığını tesbit etmişlerdir. Bu da, kaptoprilin damar duvarı permeabilitesinin değişimi gibi başka mekanizmalarla da proteinüriyi azaltabileceğini göstermektedir (106).

Tiazid türü diüretikler kan şekeri kontrolünü olumsuz yönde etkiler. Beta blokerler ve diüretikler böbrek kan akımını azaltarak renal fonksiyonları kötüleştirebilirler. Kaptopril ise, glomerüler kapiller hidrostatik basıncı spesifik olarak düşürerek proteinüriyi azaltmakta ve renal kan amıkını artırmaktadır(101). Renal hemodinami üzerindeki bu olumlu etkilerinden dolayı kaptopril, diabetik nefropatili hastalarda spesifik bir antihipertansif ilaç olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

Tıp I ve Tıp II diabetli hastalarda mikroalbuminüri ve klinik proteinüri sıklığını tesbit etmek, diabetik nefropatinin erken tanısında mikroalbuminürinin önemini araştırmak, nefropati yönünden tip I ve Tıp II diabet arasındaki farklılıkları belirlemek ve diabetik nefropatili hastalarda kaptoprilin albuminüri üzerine olan etkisini incelemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Kontrollerin hepsinde UAE normal sınırlarda iken, Tıp I diabetli hastaların %25'inde mikroalbuminüri (Başlangıç DN), %37.5'unda klinik proteinüri, Tıp II diabetli hastaların ise %52'sinde mikroalbuminüri, %26'sında da klinik proteinüri tesbit edildi.

2. Mikroalbuminürisi olan Tıp I ve Tıp II diabet vakalarında OAB kontrol grubuna ($p < 0.05$) ve normoalbuminürik gruba ($p < 0.001$) göre önemli derecede daha yüksek bulundu.

3. Her iki tip diabette de diabet süresi ile UAE ve OAB arasında pozitif bir korelasyon ($p < 0.001$), süre ile GFR arasında ise zıt bir korelasyon ($p < 0.001$) tesbit edildi.

4. Normoalbuminürik vakalarda GFR Tıp I diabette kontrol grubu ve adult diabetli vakalara göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Juvenil diabetin erken evresinde görülen bu hiperfiltrasyon olayına adult diabette rastlanmadı.

5. Klinik proteinürisi olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının Tıp I diabette Tıp II diabete göre daha erken bozulduğu, nefropatinin daha hızlı ilerlediği, adult diabetli vakalarda ise proteinüriye rağmen yeterli GFR'nın sürdürüldüğü tesbit edildi.

6. Adult diabette hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonların daha sık olduğu gözlemlendi. Bu da hipertansiyonun adult diabetiklerdeki yüksek mikroalbuminüri sıklığına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

7. Her iki tip diabette de kaptopril tedavisi ile OAB'da çok anlamlı bir düşme olduğu ($p < 0.001$), albuminürinin yaklaşık %40 oranında azaldığı ($p < 0.05$), serum kreatinini ve GFR'da ise önemli bir değişime olmadığı tesbit edildi. Bu nedenle kaptop

rilin diabetik nefropatili hastalarda hipertansiyonun tedavisinde seçkin bir ilaç olduğu,

8. Tıp II diabette mikroalbuminürinin daha sık ve daha erken ortaya çıktığı ancak Tıp I diabetteki kadar prognostik öneme sahip olmadığı,

9. Tıp I ve Tıp II diabet arasında nefropati yönünden önemli farklılıkların bulunduğu, bu yüzden Mogensen ve arkadaşları tarafından Tıp I diabette nefropatinin seyri için önerilen evrelendirmenin Tıp II diabet için uygun olmayacağı,

10. Her diabet vakasının belli bir süre sonra nefropati yönünden de incelenmesi gerektiği, nefropatinin erken tanısı için özellikle Tıp I diabette düzenli aralıklarla mikroalbuminüri ölçümlerinin son derece önemli olduğu ve mikroalbuminüri tesbit edilen vakaların yakın takip ve tedaviye alınması gerektiği sonucuna varıldı.

ÖZET

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Çocuk Hastalıkları kliniklerince 1989 yılı içerisinde takip ve tedavi edilen 32'si juvenil, 53'ü adult toplam 85 diabetes mellituslu hasta ve 16 kişilik sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. RIA metoduile mikroalbuminüri tayini yapılarak nefropati gelişecek vakalar başlangıç evrede tesbit edildi. Nefropati yönünden Tıp I ve Tıp II diabetes arasındaki farklılıklar araştırıldı. Ayrıca bir grup diabetik hipertansif hastaya 2 ay süre ile 50-75 mg/gün dozunda kaptopril verilerek kaptoprilin albuminüri üzerine olan etkisi incelendi.

Tıp I diabetiklerin %25'inde mikroalbuminüri, %37.5'unda klinik proteinüri tesbit edildi. Tıp II diabetiklerde ise mikroalbuminüri sıklığı %52, klinik proteinüri sıklığı %26 olarak bulundu. Normoalbuminürik vakalarda GFR juvenil diabetes kontrol grubu ve adult diabetik vakalara göre önemli derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Juvenil diabetes erken dönemde gözlenen bu hiperfiltrasyon olayına adult diabetes rastlanmadı. Mikroalbuminüri prevalansının adult diabetes juvenil diabetesden iki kat fazla olduğu tesbit edildi. Klinik proteinürisi olan vakalarda GFR Tıp I diabetes Tıp II diabetesden daha düşük bulundu. Tıp I diabetiklerin %28'inde, Tıp II diabetiklerin %47'sinde hipertansiyon tesbit edildi. Vakalarımızda görülen yüksek nefropati sıklığı birlikte bulunan hipertansiyona ve yetersiz metabolik kontrole bağlandı. Her iki tip diabetes de kaptopril tedavisi ile ortalama arteriyel basınçta çok anlamlı bir düşme olduğu ($p < 0.001$), albuminürinin yaklaşık %40 oranında azaldığı ($p < 0.05$), serum kreatinini ve GFR'de ise önemli bir değişim olmadığı tesbit edildi.

Sonuç olarak; Tıp II diabetes mikroalbuminürinin daha sık ve daha erken ortaya çıktığı ancak Tıp I diabetes kadar öneme sahip olmadığı, Tıp I diabetes ise böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulduğu bu nedenle mikroalbuminüri tayininin erken tanı açısından son derece önemli olduğu kanaatine varıldı. Ayrıca Tıp I diabetes için önerilen evrelendirmenin, nefropatinin seyri konusundaki farklılıklardan dolayı Tıp II diabetes için uygun olmadığı ve kaptoprilin diabetik nefropatili hastalarda albuminüriyi azalttığı bu nedenle diabetik hipertansif vakalarda seçkin bir ilaç olduğu sonucuna varıldı.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Das AK : Diabetic Nephropathy. Assoc. Physicians of India 36 : 381-384, 1988.
- 2- Friedman EA : Diabetic Nephropathy. Strategies in prevention and management. Kidney International. 21 : 780-791, 1982.
- 3- Tung P. et al : Nephropathy in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Am. J. Med. 85 : 131-136, 1988.
- 4- Anderson AR. et al : Diabetic Nephropathy in type I diabetes : An Epidemiological Study. Diabetologia. 25 : 496-501, 1983.
- 5- Mogenson CE : Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney International. 31 : 673-689, 1987.
- 6- Parving HH. et al : Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A lohgitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinologica. 100 : 550-555, 1982.
- 7- Mathiesen ER. et al : Prevalence of microalbuminuria in children with type I diabetes mellitus. Diabetologia. 29 : 640-643, 1986.
- 8- Mogensen CE and Christensen CK : Predicting diabetic nephropathy in Insulin dependent patients. N. Engl. J. Med. 311 : 89-93, 1984.
- 9- Mogensen CE : Microalbuminuria and incipient diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy. 3 : 75-78, 1984.
- 10- Viberti GC. et al : Microalbuminuria Its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. Diabetic Nephropathy. 3 : 79-81, 1984.

- 11- Mogensen CE : Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N. Engl. J. Med. 310 : 356-360, 1984.
- 12- Schmitz A, Vaeth N : Microalbuminuria : A major risk factor in non insulin dependent diabetes. A 10 year follow up study of 503 patients. Diabetic Med. 5 : 126-134, 1988.
- 13- Fabre J. et al : The kidney in maturity onset diabetes : A clinical study of 510 patients. Kidney International. 21 : 730-738, 1982.
- 14- Mogensen CE, Schmitz O : The Diabetic Kidney : From hyperfiltration and microalbuminuria to end stage renal failure. The Medical Clinics of North America. 72 : 1465-1492, 1988.
- 15- Viberti GC : Wiseman MJ : The kidney in diabetes : Significance of the early abnormalities. Clin. Endocrinol. Metab. 15 : 753-82, 1986.
- 16- Borch-Johnsen K. et al : The impact of proteinuria on the relative mortality in patients with type I diabetes mellitus. Diabetologia. 28 : 590-596, 1985.
- 17- Hommel E. et al : Effect of Captopril on kidney function in insulin dependent diabetic patients with nephropathy. British Medical Journal. 293 : 467-470, 1986.
- 18- Bjork S. et al : Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. British Medical Journal, 293 : 471-474, 1986.
- 19- Feingold KR. et al : Diabetes Mellitus : In Andreoli TE, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH (eds.). Cecil essentials of medicine (second edition). WB Saunders Company, 1990 : 496-505.
- 20- Akalin S : Diabetes Mellitusun kliniği; Gedik O. (Ed). Diabetes Mellitus, Ankara, Güneş Kitabevi, 1989 : 1-14.

- 21- Şenel Z, Aksoy F : Diabetes mellitusun geç komplikasyonlarının patogenezi. Türkiye klinikleri tıp bilimleri dergisi, cilt 10, sayı 3 : 202-205, 1990.
- 22- Sözen, T : Diabetes Mellitusun dejeneratif komplikasyonları, Gedik O. (Ed.). Diabetes Mellitus, Ankara, Güneş Kitabevi, 1989 : 92-140.
- 23- Lee TH. et al : The prevalence of diabetic complications in Korea. J. Med. Assoc. Thai. 70 : 173-179, 1987.
- 24- San A, Gök H : Diabet ve Böbrek, Türkiye klinikleri tıp bilimleri dergisi. Cilt 4, sayı 1 : 21-28, 1984.
- 25- Hatemi H : Diabetes Mellitus, İstanbul Dergah Tıp yayınları. 1983 : 59.
- 26- Selbry JV et al : Diabetik nefropatinin doğal seyri ve epidemiyolojisi, Gelişim JAMA, 3(9) : 864-872, 1990.
- 27- Mogensen CE : Diabetes mellitus and the kidney, Kidney International. 21 : 673- 675, 1982.
- 28- Mogensen CE et al : The stages in diabetic nephropathy : with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 32 (Suppl. 2) : 64-78, 1983.
- 29- Cohen MP : Glomerular metabolism in experimental diabetes, Diabetic Nephropathy, 5 : 4-6, 1986.
- 30- Schrier RW and Holzgreve HH : Hemodynamic factors in the pathogenesis of Diabetic Nephropathy, Klin. Wochenschr. 66 : 325-333, 1988.
- 31- Türkmen F ve ark: Diabetes mellitusta biyokimyasal değişiklikler ve komplikasyonlar, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. Cilt 10, Sayı 1 : 1-8, 1990.

- 32- Krolewski AS, et al : Genetic predisposition to hypertension as a major determinant of development of diabetic nephropathy. *Kidney International*. 31 : 388, 1987.
- 33- Krolewski AS, et al : Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 318 : 140-145, 1988.
- 34- Koçak N : Şeker hastalığında böbrek, San A (Ed). *Nefrolojide yenilikler sempozyumu*. Erzurum, Atatürk Üniversitesi matbaası, 1985 : 270-287.
- 35- Andreoli TE. et al : Renal vascular and glomerular diseases : In Carpenter CJ Plum F, Andreoli TE, Smith LH (eds). *Cecil essentials of medicine* (second edition) WB. Saunders Company, 1990, 225-238.
- 36- Hostetter TH : Diabetic Nephropathy : In Brenner BM, Rector FC (eds.), *The Kidney*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1986, p:1377, 1402.
- 37- Friedman EA : Diabetic Nephropathy : In Massry SG, Glassock RJ (eds.), *Textbook of Nephrology* (second edition), Baltimore-USA, Williams-Wilkins, 1989 : 761-771.
- 38- Bağrıaçık N : Diabet ve Tedavisi, İstanbul, Nurettin Uygun Basımevi, 1988 : 63-65.
- 39- Mogensen CE : Hypertension in Diabetes and the Stages of Diabetic Nephropathy. *Diabetic Nephropathy*, 1(4) : 2-7, 1982.
- 40- Mogensen CE : Renal function changes in diabetes. *Diabetes*. 25 (suppl 2) : 872- 879, 1976.
- 41- Hirose K. et al : A strong correlation between glomerular filtration rate and filtration surface in diabetic kidney hyperfunction. *Lab. Invest.* 43 : 434-437, 1980.

- 42- Hostetter TH. et al : The case for intrarenal hypotension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies *Am. J. Med.* 72 : 375-380, 1982.
- 43- Anderson S, Brenner BM : Influence of antihypertensive therapy on development and progression of diabetic glomerulopathy. *Diabetes Care.* 11 : 846-49, 1988.
- 44- Parving HH. et al: The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. *Diabetologia*, 12 : 161-166, 1976.
- 45- Parving HH. et al : Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br. Med. J.* 296 : 156-160, 1988.
- 46- Viberti GC : Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes Care.* 11 : 840-845, 1988.
- 47- Vrizar RE, Cerda J, et al : The early diagnosis of glomerulopathy through the detection of subclinical proteinuria : Microalbuminuria. *New York State Journal of Medicine.* 88 (8) : 423-426, 1988.
- 48- The Kroc Collaborative Study Group : Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria : A preliminary multicenter trial. *N. Engl. Med.* 311 : 365-372, 1984.
- 49- Rasmussen FB, et al : Effect of 2 years of strict metabolic control on the progression of incipient diabetic nephropathy in insulin dependent diabetes. *Lancet* 1 : 1300, 1986.
- 50- Wiseman MJ. et al : Glycemia, arterial pressure and microalbuminuria in type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* 26 : 401-405, 1984.

- 51- Parving HH, Anderson AR. et al : Diabetic Nephropathy and arteriel hypertension: The effect of antihypertensive treatment The Diabetes. 32 (suppl 2). 83-87, 1983.
- 52- Mimran A. et al : Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropath. Diabetes Care. 11 : 850-853, 1988.
- 53- Parving HH. et al: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. Lancet. 1 :1175-1178, 1982.
- 54- Viberti G. et al : Metabolic control and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia. 30 : 481-482, 1987.
- 55- Krolewski AS. et al : The changing natural history of nephropathy in Type I diabetes. Am J. Med. 78 : 785-94, 1985.
- 56- Christiansen JS, Parving HH. et al : Kidney function and size in diabetics before and during initial insulin treatment. Kidney International. 21 : 683-688, 1982.
- 57- Wiseman MI. et al : Effect of blood glucose control on increased GFR and kidney size in insulin dependent diabetes. N.Eng. J. Med. 312 : 617-621, 1985.
- 58- Hanssen KF : Effects on the kidney of long-term strict blood glucose control in insulin dependent diabetes mellitus : Two year results of the Oslo study. Diabetic Nephropathy. 5 : 43-44, 1986.
- 59- Marre M. et al : Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. Br.. Med.J. 294 : 1148, 1987.

- 60- Mogensen CE : Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Br. Med. J. 285 : 685-688, 1982.
- 61- Hollenberg NK : Renal Perfusion and Function, Am. J. Med. 84 (Suppl 4A) : 9-13, 1988,
- 62- Passa Ph : Antihypertensive Treatment in Diabetics. Diabetch Nephroparthy. 4(1): 58-60 , 1985.
- 63- Oates JA, Wood AJJ : Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N.Engl. J. Med. 319 (23) : 1517-1525, 1988.
- 64- Kostis JB. Angiotensin Converting enzyme Inhibitors. I. Pharmacology. Am. Hearth Journal. 116(6) : 1580-1589, 1988.
- 65- Kostis JB : Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. II, Clinical use, American Hearth Journal 116 (6),: 1591-1601, 1988.
- 66- Weber MA : Safety issues during Antihypertensive Treatment with ACE Inhibitors. Am. J. Med. 84 : 16-23, 1988.
- 67- Heeg JE, et al : Antiproteinuric effect of ACE inhibitors. Lancet 26 : 1251-1252, 1988.
- 68- Cocchi R, et al : Does captopril reduce proteinuria in normotensive nonazotemic diabetic patients? Abstracts of XXVI th. Congress of the European Dialysis and Transplantation Association. Goteborg-Sweden, June 11-15, 1989 : 16
- 69- Rotmensch HH, et al : Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors : In Frishman WH, Weiner DA (eds.). The Medical clinics of North America. Cardiovascular pharmacoterapy II, USA. W.B. Saunders Company, 1988 : 399-424.

- 70- Cohen D. et al : Effect of protein restristion in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. Br. Med. J. 294 : 795-798, 1987.
- 71- Vlberti GC : low-protein diet and progression of diabetic kidney disease. Nephrology-Dialysis-Transplantation. 3 : 334-339, 1988.
- 72- Amair P. et al : CAPD in diasetics with end strage renal disease. Peritoneal-Dialysis-Bulletin. 2 : 6-11, 1982.
- 73- Beardsworth, SF. et at : Intraperitoneal Insulin : A protocol for administration during CAPD and review of published protocols. Peritoneal Dialysis. International. 8 (2) : 145, 1988.
- 74- Cosimi AB. et al : Combined kidney and pancreas transplatnation in diabetics. Arch-Surg. 123 (5) : 621-625, 1988.
- 75- Bosi E. et al : Simultaneous kidney and pankreas transplantation. Diabetic Nephropathy. 3: 49-53, 1984.
- 76- Secchi A. et al : Pancreatico-renal transplantation in uremic insulin dependent diabetic patients : Clinical Results. Abstract of XXVI th. Congress of the EDTA. Goteborg-Sweden, June 11-15, 1989, p: 242.
- 77- Özcan R : Kalp Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp kitabevi, 1983, s : 61.
- 78- Diagnostic Products Corporation (DPC) : Albumin Double Antibody for the detection of microalbuminuria. USA. Cat. No: 371, 1988.
- 79- Erek E : Nefroloji, İstanbul, Emek matbaası, 1988, s: 363.
- 80- Velicangıl S : Biyoloji, Tıp ve Eczacılık Bilimlerinde İstatistik Metodları, İstanbul, Sermet Matbaası, 1975, s : 159-183.

- 81- Viberti GC. et al : Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 1430-1432, 1982.
- 82- Ordonez JD. et al : 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.
- 83- Niazy S, Deckert T, Feld Rasmussen B : Microalbuminuria in insulin dependent diabetes mellitus. Prevalence and practical consequence. *Diabetic complications* 1 : 76, 1987.
- 84- Mogensen CE : A complete screening of urinary albumin excretion in an unselected diabetic outpatient clinic population. *Diabetic Nephropathy*. 2 (4): 11, 1983.
- 85- Berglund J, et al : Microalbuminuria in long-term insulin dependent diabetes mellitus. Prevalence and clinical characteristics in a normotensive population. *Acta-Med. Scand.* 222 : 333, 1987.
- 86- Chase HP, et al : Glucose control and the renal and retinal complications of insulin dependent diabetes. *JAMA*. 261 (8) : 1155-1160, 1989.
- 87- Kunzelman CL. et al : Incidence of proteinuria in Type II diabetes mellitus in the Pima-Indians. *Kidney International*. 35 : 681-687, 1989.
- 88- Damsgaard EM, Mogensen CE : Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabetic Medicine*, 3 : 430, 1986.
- 89- Jarrett RJ : Hypertension in diabetic patients and differences between IDDM and NIDDM. *Kidney Dis.* 13(1) : 14-16, 1989.
- 90- Watschinger B. et al : The role of hypertension for the occurrence of microalbuminuria and diabetic retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Klin. wochenschr.* 66 : 1074- 1078, 1988.

- 91- Christiansen JS, Parving HH, Anderson AR : Blood pressure in insulin dependent diabetics with and without persistent proteinuria. Diabetic Nephropathy. 4 : 13-14, 1985.
- 92- Siperstein MD : Diabetic microangiopathy., Genetics, Environment and Treatment. The Am. J. Med. 85 : 119-129, 1988.
- 93- Grenfell A. et al : Non insulin dependent diabetes and renal replacement therapy. Diabetic Med, 5 : 172-6, 1988.
- 94- Ferris JB. et al : Blood pressure in diabetic patients: Relationship with exchangeable sodium and renin activity. Diabetic Nephropathy. 5 : 27-30, 1986.
- 95- Mathiesen ER. et al : Incipient nephropathy in Type I diabetes. Diabetologia 26 : 406-410, 1984.
- 96- Parving HH. et al: The effect of Long-Term antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy. 5 : 48, 1986.
- 97- Volvo E. et al : Captopril in patients with Type II diabetes and renal insufficiency : Systemic and renal hemodynamic alterations. Am. J. Med. 85 (3) : 344-348, 1988.
- 98- Böhler J, et al : Effect of Nifedipine and Captopril on glomerular hyperfiltration. Abstracts of XXVI th. Congress of the European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association, Goteborg-Sweden, June, 11-15, 1989, p : 56.
- 99- Weber MA : Safety issues during antihypertensive treatment with ACE inhibitors. The Am. J. Med. 84 : 16-28, 1988.
- 100- Edwards CRW, Padfield PL : ACE inhibitörleri, tarihçesi ve parlak geleceği. Lancet 1 (8419) : 30-34, 1985.

- 101- Ritz E, Hasslacher C : Genesis and treatment of hypertension in diabetes mellitus. Diabetic Nephropathy. 3 : 2-8, 1984.
- 102- Weinberger MH : Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri : Etkinlik, metabolik etkiler ve yan etkiler. Cardiovascular Drugs and Therapy. 1 : 9-13, 1987.
- 103- Weinberger MH : Cardiovascular risk factors and antihypertensive therapy. The Am. J. Med. 84 (Suppl 4A) : 24-29, 1988.
- 104- Angelo AD, et al : Efficacy of captopril in hypertensive diabetic patients. The Am. J. Med. 84 (Suppl 3 A) : 155-158, 1988.
- 105- Feest T . et al : The effect of low dose captopril on renal hormones, kaluresis and albumin excretion in diabetic nephropathy and microalbuminuria. Abstracts of XXVI th. Congress of the EDTA-European Renal Association, Goteborg-Sweden, June 11-15, 1989, p:14
- 106- Coronel F, et al : Captopril, Proteinuria and Peritoneal Protein Leakage in Diabetic Patients. Nephron 51 : 443, 1989.

EK I : Tip I Diabetli Hastalar

Hasta No	Protokol No	Ach Soy.	Cinst	Yas (Yil)	V.Agr. (kg)	D.Süresi (Yil)	K.Glikozu (%mg)	S.Kreat. (%mg)	GRF (ml/dk)	UAE (mg/gün)	OAB (mmHg)	İdrar Kreat. (%mg)	İdrar Mik. (ml/gün)
1	6041	S.S	E	6	25	1	137	0.8	155	26.4	60	80	1200
2	5635	M.K	E	25	45	15	169	0.6	130	153.6	93	62	1500
3	7193	E.C	E	9	29	4	68	0.8	132	4.6	83	58.4	1600
4	14644	Y.K	E	12	24	4	120	0.8	142	15.9	73	63	1500
5	730	C.E	K	8	24	4	59	0.3	146	22.4	70	34	1000
6	3076	K.Y	E	12	27	1	137	0.3	160	19.8	60	32	1200
7	2965	K.Y	E	10	25	1	120	0.3	150	11	60	61	1000
8	Polk	S.K	K	20	50	7	120	0.6	139	24.2	97	69	1500
9	Polk	S.Y	K	16	48	12	124	0.6	137	166	117	31	3000
10	7496	F.Ö	K	18	46	1	150	0.5	156	24.4	83	64	1500
11	393	M.K	E	14	37	1	146	0.4	162	2.8	83	40	1600
12	11786	S.S	E	12	27	2	149	0.3	160	12	80	35	1200
13	6883	C.A	E	14	42	10	140	0.5	147	42.7	80	53	1500
14	5243	İ.K	E	22	50	18	137	0.9	91	1950	97	71	1500
15	6859	G.Ö	K	21	55	16	138	0.6	151	96.4	97	109	1100
16	Polk	N.A	K	28	56	20	170	1.3	67	369	127	58	2000
17	6435	H.T	E	33	62	22	130	1.8	51	1638	120	88	1500
18	Polk	N.A	K	28	52	20	160	0.8	101	345	117	41	2500
19	5091	M.K	E	21	56	18	144	1.4	66	2610	123	63	2000
20	1777	F.K	E	26	58	20	81	1.4	66	400	115	64	2000
21	Polk	N.T	K	28	56	20	126	1.5	58	2460	97	76	1500
22	1924	F.A	E	26	60	18	140	1.6	59	1792	117	84	1600
23	6256	M.D	E	30	62	24	160	0.9	105	371	123	91	1500
24	5432	S.Y	K	32	50	24	148	1.8	42	3360	117	60	1600
25	Polk	Y.C	K	27	62	22	156	1.6	61	2460	100	90	1500
26	Polk	M.G	E	26	60	18	180	0.9	106	333	103	69	2000
27	8640	S.G	E	20	54	16	138	0.6	150	95	90	95	1200
28	Polk	İ.T	E	19	55	15	126	0.6	154	95	80	88	1400
29	Polk	N.K	K	20	60	16	110	0.7	143	200	97	91	1500
30	8031	N.S	K	22	56	17	122	0.7	131	211	97	76	1600
31	Polk	N.B	E	10	26	6	104	0.7	156	6.8	70	88	1000
32	5032	M.T	E	9	26	1	106	0.3	158	7	60	31	1200

EK II : Tip II Diabetli Hastalar

Hasta No	Protokol No	Adı Soy.	Cinsiy.	Yaşı (Yıl)	V.Ağırl. (kg)	D.Süresi (Yıl)	K.Glikozu (%mg)	S.Kreat. (%mg)	GRF (ml/dk)	UAE (mg/gün)	OAB (mmHg)	İdrar Kreat. (%mg)	İdrar Mik. (ml/gün)
1	5849	M.T	E	63	84	20	162	0.9	100	304	127	65	2000
2	4723	Y.Ö	E	64	63	20	148	1	66	440	130	64	1500
3	6044	M.U	E	59	68	20	153	1.3	59	1170	140	55	2000
4	5759	N.S	E	61	85	18	161	1.6	58	631	120	74	1800
5	6067	C.Y	K	53	85	16	126	1.1	93	355	103	59	2500
6	6024	H.A	E	56	90	16	149	1	105	358	103	58	2600
7	6204	E.A	K	80	80	12	151	0.7	95	238	127	53	1800
8	Polk	C.A	E	75	80	17	140	1.4	66	1272	133	88	1500
9	6116	H.D	K	55	60	1	140	0.5	142	2.7	93	41	2500
10	Polk	İ.Y	E	50	67	14	132	0.7	120	228	93	61	2000
11	Polk	Y.T	K	48	56	14	112	0.7	102	186	103	57	1800
12	6464	E.C	K	65	79	21	154	0.8	104	180	97	50	1500
13	6429	N.B	K	56	73	15	138	0.7	106	161	130	77	1600
14	6201	N.D	E	64	79	21	154	0.8	104	214	127	60	2000
15	6831	A.T	E	65	50	15	120	0.5	104	180	97	50	1500
16	7061	Z.D	K	44	50	1	148	0.5	133	25	100	64	1500
17	7029	C.E	E	60	56	2	120	0.5	124	20	93	56	1600
18	7412	S.K	K	56	65	2	142	0.6	126	23	100	55	2000
19	Polk	İ.R	E	53	72	10	148	0.8	109	70	130	84	1500
20	6318	M.G	E	75	85	12	114	0.7	110	136	117	61	1800
21	7250	M.K	K	70	80	18	170	1.8	60	865	127	56	2000
22	7453	H.V	K	58	98	15	170	1	112	150	143	115	1400
23	7355	Y.H	E	70	65	10	154	0.5	126	53	97	60	1500
24	Polk	A.H	K	46	60	2	130	0.6	131	25	100	55	2000
25	7096	C.D	E	47	55	1	158	0.5	142	93	94	93	1100
26	7620	H.K	K	50	75	1	188	0.7	134	26	93	58	2400

Hasta No	Protokol No	Adı Soy.	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	V.Ağırlık (kg)	D.Süresi (Yıl)	K.Glikozu (%mg)	S.Kreat. (%mg)	GFR (ml/dk)	UAE (mg/gün)	OAB (mmHg)	İdrar Kreat. (%mg)	İdrar Mik. (ml/gün)
27	Polk	S.E	K	55	73	15	141	0.8	108	250	123	62	2000
28	5471	S.K	K	45	83	12	154	1	109	236	100	63	2500
29	8554	N.G	E	42	50	2	160	0.5	142	9.5	87	34	3000
30	9601	F.K	K	50	62	8	160	0.7	111	98	97	112	1000
31	8752	C.Y	K	44	80	1	154	0.9	119	96	83	141	1100
32	Polk	R.S	K	64	69	20	175	0.8	91	326	127	66	1600
33	7439	R.D	K	48	57	1	190	0.6	121	95	90	105	1000
34	5441	Y.A	E	68	76	16	155	0.9	84	333	133	72	1500
35	Polk	M.B	E	54	68	2	130	0.6	135	4.9	100	39	3000
36	8409	İ.S	E	68	80	18	125	1	80	355	93	46	2500
37	7402	B.Ö	K	50	72	14	128	0.8	129	195	100	65	2000
38	Polk	R.K	K	60	64	14	120	0.8	89	165	123	64	1600
39	6820	N.İ	E	58	60	10	130	0.7	98	243	100	54	1800
40	Polk	C.U	E	54	63	1	124	0.5	150	21	103	72	1500
41	Polk	M.Ö	K	49	70	15	150	0.8	111	161	123	85	1500
42	7216	S.A	K	44	70	1	126	0.7	133	3.5	90	44	3000
43	Polk	S.Y	K	65	74	18	138	0.7	110	189	100	70	1600
44	6508	S.C	E	55	63	14	150	0.7	106	199	120	71	1500
45	7168	M.K	E	62	88	20	180	1.1	87	298	123	69	2000
46	Polk	İ.Y	E	65	80	18	126	1.4	60	932	127	80	1500
47	Polk	A.T	K	47	90	1	138	0.9	129	63	123	93	1800
48	7408	A.E	K	53	68	2	140	0.6	137	19	90	54	2200
49	8562	R.E	K	60	75	11	149	0.8	104	212	120	60	2000
50	Polk	S.K	E	60	68	15	124	0.8	94	365	127	49	2200
51	Polk	B.E	K	51	80	1	130	0.8	124	80	120	119	1200
52	8274	S.S	K	46	80	10	140	0.9	119	92	127	155	1000
53	7698	S.Ö	K	58	80	13	168	1	91	198	103	83	2600

EK III : Juvenil ve Adult Kontrol Grubu

A) Juvenil Kontrol Grubu

Sıra No	Adı Soy.	Cins	Yaşı (Yıl)	V.Ağır. (kg)	K.Glikozu (%mg)	S.Kreat. (%mg)	GRF (ml/dk)	UAE (mg/gün)	OAB (mmHg)	İdrar Kreat. (%mg)	İdrar Mik. (ml/gün)
1	B.T	K	30	64	104	0.6	118	8	87	67	1500
2	A.T	K	21	55	108	0.5	125	1.4	93	69	1200
3	C.A	E	13	38	120	0.5	134	11.8	80	74	1000
4	S.A	E	9	26	98	0.5	120	9	70	60	800
5	G.A	K	17	50	116	0.3	126	6.7	93	65	750
6	D.Ö	E	25	62	80	0.6	116	25	93	74	1300
7	S.A	E	6	24	84	0.5	108	5.6	70	54	700
8	A.K	K	9	26	76	0.6	112	19	83	46	1100

B)Adult Kontrol Grubu

Sıra No	Adı Soy.	Cins	Yaşı (Yıl)	V.Ağır. (kg)	K.Glikozu (%mg)	S.Kreat. (%mg)	GRF (ml/dk)	UAE (mg/gün)	OAB (mmHg)	İdrar Kreat. (%mg)	İdrar Mik. (ml/gün)
1	M.A	E	44	74	108	0.7	124	75	93	67	2000
2	Ö.D	E	46	70	96	0.6	113	27	97	92	1300
3	H.K	E	48	52	85	0.7	95	9.5	83	50	1800
4	N.K	K	72	48	102	0.8	120	27	97	80	1500
5	S.B	K	56	46	98	0.5	101	5	107	33	1800
6	F.Y	K	62	52	126	0.8	83	26	107	83	1000
7	N.S	K	75	46	110	0.9	114	13	113	80	1500
8	R.K	E	40	70	108	0.7	123	21	93	46	1500

EK IV : Tıp I ve Tıp II Diabette Kaptopril Öncesi ve Sonrası Değerler

A) Tıp I Diabette Kaptopril Öncesi ve Sonrası Değerler

Hasta No	Protokol No	Adı Soy.	Cinsi	Yaşı (Yıl)	V.Ağırl. (kg)	UAE (mg/gün)		OAB (mmHg)		GRF (ml/dk)		S.Kreat. (%mg)	
						Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	Polk	N.A	K	28	52	345	230	117	100	101	101	0.8	0.8
2	6435	H.T	E	33	62	1638	973	120	103	51	54	1.8	1.7
3	Polk	N.A	K	28	56	369	212	127	103	67	67	1.3	1.3
4	1777	F.K	E	26	58	400	222	115	100	66	66	1.4	1.4
5	1924	F.A	E	26	60	1792	1422	117	100	59	63	1.6	1.5
6	6256	M.D	E	30	62	371	169	123	103	105	105	0.9	0.9
7	5091	M.K	E	21	56	2610	1473	123	103	66	66	1.4	1.4
8	5432	S.Y	K	32	50	3360	1558	117	100	42	42	1.8	1.8

B) Tıp II Diabette Kaptopril Öncesi ve Sonrası Değerler

Hasta No	Protokol No	Adı Soy.	Cinsi	Yaşı (Yıl)	V.Ağırl. (kg)	UAE (mg/gün)		OAB (mmHg)		GRF (ml/dk)		S.Kreat. (%mg)	
						Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	Polk	İ.Y	E	65	80	932	263	127	103	60	60	1.4	1.4
2	5441	Y.A	E	68	76	334	213	113	107	84	84	0.8	0.8
3	6442	R.S	K	64	69	326	235	127	103	91	104	0.8	0.7
4	7250	N.K	K	70	80	864	668	127	113	60	65	1.3	1.2
5	Polk	C.A	E	57	80	1273	836	113	110	60	71	1.4	1.3
6	4723	Y.Ö	E	64	63	439	250	130	103	66	66	1	1

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Belümantasvon Merkezi

SUMMARY

THE EARLY DIAGNOSTIC VALUE OF MICROALBUMINURIA IN DIABETIC NEPHROPATHY AND THE EFFECT OF CAPTOPRIL ON ALBUMINURIA

This study was performed on 85 patients (32 Juvenile and 53 adult) with diabetes mellitus (DM) followed by the departments of Internal Medicine and Pediatrics Clinics of Atatürk University Medical School with a control group of 16 healthy people. In order to detect early nephropathy, urine microalbumin levels were determined by RIA method. The differences of nephropathy between Type I and Type II diabetes were investigated. In addition, a group of patients with hypertensive diabetes mellitus was treated 50-75 mg Captopril daily for 2 months in order to investigate the effect of captopril on albuminuria.

Microalbuminuria and clinical proteinuria incidences were found 25 % and 37,5 % in Type I DM and 52 % and 26 % in Type II DM , respectively. In normo-albuminuric cases, GFR was found higher in juvenile diabetes mellitus than in both controls and adult diabetes mellitus ($p < 0.001$) . Although the hyperfiltration was detected in the early phase of juvenile diabetes mellitus, it was not seen in adult diabetes mellitus. Microalbuminuria prevalence in adult diabetes mellitus was twice as high as that in juvenile diabetes mellitus. In clinical proteinuria cases, GFR was found lower in patients with Type I D.M. than with Type II DM. 28 % of patients with Type I DM and 47 % of with Type II D.M. had hypertension. High nephropathy incidence in our cases may be due to hypertension and insufficient metabolic control. In both diabetic groups, mean arterial pressure was decreased by captopril treatment ($p < 0.001$), albuminuria diminished at a rate of 40 % ($p < 0.05$), but serum creatinine and GFR values didn't significantly change.

It was concluded that, microalbuminuria is seen more frequently and early in Type II DM but it has less important in Type II D.M. than Type I D.M., namely, since renal functions in Type I. D.M. were more quickly impaired, the determination of microalbuminuria was very important in order to detect early renal dysfunction. In addition, the classification about the course of nephropathy in Type I DM is not favorable for type II D.M., since the differences of nephropathy course. Because captopril decreases albuminuria levels in patients with nephropathy, it was a choice drug for diabetic hypertensive patients.

Dr.H.Zeki TONBUL



ÖZET

DIABETİK NEFROPATİNİN ERKEN TANISINDA MİKROALBUMİNÜRİNİN ÖNEMİ VE KAPTOPRİL'İN ALBUMİNÜRİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Bu çalışma Atatürk Ünivesitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Çocuk Hastalıkları kliniklerince 1989 yılı içerisinde takip ve tedavi edilen 32'si jüvenil, 53'ü adult toplam 85 diabetes mellituslu hasta ve 16 kişilik sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. RIA metoduile mikroalbuminüri tayini yapılarak nefropati gelişecek vakalar başlangıç evrede tesbit edildi. Nefropati yönünden Tıp I ve Tıp II diabet arasındaki farklılıklar araştırıldı. Ayrıca bir grup diabetik hipertansif hastaya 2 ay süre ile 50-75 mg/gün dozunda kaptopril verilerek kaptoprilin albuminüri üzerine olan etkisi incelendi.

Tıp I diabetiklerin %25'inde mikroalbuminüri, %37.5'unda klinik proteinüri tesbit edildi. Tıp II diabetiklerde ise mikroalbuminüri sıklığı %52, klinik proteinüri sıklığı %26 olarak bulundu. Normoalbuminürik vakalarda GFR jüvenil diabette kontrol grubu ve adult diabetli vakalara göre önemli derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Juvenil diabette erken dönemde gözlenen bu hiperfiltrasyon olayına adult diabette rastlanmadı. Mikroalbuminüri prevalansının adult diabette jüvenil diabetten iki kat fazla olduğu tesbit edildi. Klinik proteinürisi olan vakalarda GFR tip I diabette Tıp II diabetten daha düşük bulundu. Tıp I diabetiklerin %28'inde, Tıp II diabetiklerin %47'sinde hipertansiyon tesbit edildi. Vakalarımızda görülen yüksek nefropati sıklığı birlikte bulunan hipertansiyona ve yetersiz metabolik kontrole bağlandı. Her iki tip diabette de kaptopril tedavisi ile ortalama arteriyel basınçta çok anlamlı bir düşme olduğu ($p < 0.001$), albuminürinin yaklaşık %40 oranında azaldığı ($p < 0.05$), serum kreatinini ve GFR'de ise önemli bir değişme olmadığı tesbit edildi.

Sonuç olarak; Tıp II diabette mikroalbuminürinin daha sık ve daha erken ortaya çıktığı ancak tip I diabetteki kadar öneme sahip olmadığı, Tıp I diabette ise böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulduğu bu nedenle mikroalbuminüri tayininin erken tanı açısından son derece önemli olduğu kanaatine varıldı. Ayrıca Tıp I diabet için önerilen evrelendirmenin, nefropatinin seyri konusundaki farklılıklardan dolayı Tıp II diabet için uygun olmadığı ve kaptoprilin diabetik nefropatili hastalarda albuminüriyi azalttığı bu nedenle diabetik hipertansif vakalarda seçkin bir ilaç olduğu sonucuna varıldı.

Dr. H.Zeki DONBUL

