

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Haydarpaşa Numune E.A.H.

Aile Hekimliği Koordinat6rluğu

Koordinat6r: şef Doç. Dr . Refik Demirtunç

**ELLİYEDİ TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTANIN, BEş
YILLIK TAKİBİNDE HbA1c, MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİ VE
BİRBİRLERİYLE İLİşKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İbrahim Solak

2009

Tez Danışmanı: Uz.Dr. Sami Sabri Bulgurlu

ÖNSÖZ

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince, tıbbi deneyim ve bilgisi yanında gösterdiği yakın ilgi ve anlayış için başta, Aile Hekimliği Koordinatörümüz, 3.Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr.Refik Demirtunç olmak üzere uzmanlık eğitimin süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve becerilerini bizlere aktaran 5.Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç. Dr.Funda Türkmen'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Ömer Ceran'a, Genel Cerrahi Klinik Şefi Sayın Op. Dr. E.Yılmaz User'e, 1. Kadın Hastalığı ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Op. Dr. Gültekin Köse'ye, 2. Kadın Hastalığı ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Doç. Dr. E.Can Tüfekçi'ye, Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Uzm.Dr. Mecit Çalışkan'a, tüm uzmanlara, asistanlara, hemşirelere ve personele şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin planlamasında ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Sami Sabri Bulgurlu'ya, Diyabet Polikliniği'nin tüm personeline, eğitimim süresince, dayanışma ve dostluk içinde çalıştığım tüm aile hekimi uzmanlarına, aile hekimi asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, hoşgörülerini ile her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama, eşime ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim Solak

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	7
<i>GENEL BİLGİLER</i>	<i>11</i>
<i>DM Tarihçesi</i>	<i>11</i>
Epidemiyoloji.....	12
DM Sınıflaması.....	14
DM Tanısı.....	15
Tip1 DM.....	20
Tip 2 DM.....	21
DM Komplikasyonları.....	25
M ATERİYAL METOD.....	54
BULGULAR.....	56
TARTIŞMA.....	65
ÖZET.....	69
ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR.....	73

TABLO VE ŐEKİLLER:

<i>Tablo 1</i>	44
Tablo 2.....	47
Tablo 3.....	55
Tablo 4	57
Tablo 5	59
Tablo 6.....	61
Tablo 7.....	63
Şekil 1.....	32
Şekil 2	33
Şekil 3	34
Şekil 4	58
Şekil 5	60

KISALTMALAR LİSTESİ

DM: Diyabetes Mellitus

TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ADA: Amerikan Diyabet Derneği (American Diyabetes Association)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)

ICA: Adacık Hücresi Antikoru (Islet-Cell Antibodies)

Anti-GAD: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz

LADA: Eriskinlerin Geç Otoimmün Diyabeti

MODY: Gençlerin Eriskin Tipte Baslayan Diyabeti

NO: Nitrik Oksit

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

AII: Anjiyotensin II

AGE: İleri Glikozillenme Ürünleri (Advanced Glycosylation End products)

GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı

BUN: Kan Üre Azotu

BKİ: Beden kitle indeksi

AKŞ: Açlık kan şekeri

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

DR: Diyabetik Retinopati

TEKHARF: Türk Eriskinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

IDMPS: Uluslararası Diyabet Tedavi Pratikleri Kayıt Çalışması (International Diabetes

Management Practices Study

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, Dünya sağlık Örgütü tarafından AIDS ten sonra küresel mücadele gerektiren ikinci hastalık olarak ilan edilmiştir. Bir çok ülke diyabetle mücadele programları başlattı. Bu programların geliştirilebilmesi için önce genel durum ortaya konmalıdır. Türkiye’de de böyle bir plana ihtiyaç vardır. Genel olarak Türkiye HbA1c ortalama değeri bilinmemektedir. Diyabette takip ayrı bir sorundur. Yapılan çok merkezli randomize çalışmalarda çıkan sonuçlar genelde kliniklerden elde edilen verilerden düşük olmaktadır. Bu çalışmalar hasta gönüllülük esasına dayanmakta uyum daha iyi olmaktadır. Uzun süreli takip çalışmalarında göreceli olarak az sayıdadır. Biz polikliniğimize düzenli devam eden yılda en az bir kez mikroalbuminüri ve HbA1c baktıran, diyabet süresi 8 yıl üzerinde olan 57 kadın ve erkek Tip 2 diyabetes mellituslu hastayı çalışmamıza aldık. Prospektif olarak 2004-2008 yılları arasında HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyleri değişimi ile bu iki parametrenin birbirleri ile ilişkisini inceledik.

İnsulin salınımı, etkinliği ya da ikisinde birden meydana gelen fonksiyon bozukluklarına bağlı gelişen hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıklar grubu olan diyabetes mellitus, çağımızın epidemisi olarak nitelendirilmektedir. Epidemik çalışmalar, 1997 yılında 143 milyon olan tüm dünyadaki erişkin diyabetli vaka sayısının, 2025 yılına kadar ikiye katlanarak, 300 milyonu aşacağını öngörmektedir (1,2).

Diyabet sonucu ortaya çıkan kronik hipergliseminin özellikle göz, böbrekler, sinir sistemi, kalp ve damar sisteminde uzun vadede meydana getirdiği hasar ve fonksiyon bozukluğu hastalığa bağlı yüksek morbidite ve mortalite yanında büyük bir mali yük de getirmektedir. 2000 yılında ABD’de 69.301 vakanın mortalite nedeni olarak belirtilen ve ölüm nedenleri listesinin altıncı sırasında yer alan diyabet, ABD’de aynı yıl 213.062 ölümlerle de dolaylı olarak ilişkili bulunmuştur. 2002 yılında diyabetes mellitusun ABD’ne doğrudan tıbbi harcamalarda 92 milyar dolar, iş gücü kaybı ve erken ölüm gibi nedenlere bağlı dolaylı olarak ise 40 milyar dolar olmak üzere getirdiği toplam mali yük 132 milyar dolar olmuştur (1,2,3,4,5).

Tüm diyabet formlarının en önemli klinik özelliklerinden biri, ciddi doku komplikasyonlarıyla birlikte olmalarıdır. Bu komplikasyonlar genel olarak diyabet başlangıcından uzun yıllar sonra ortaya çıkar ve göz, böbrek ve sinirlerdeki küçük damarları etkiler (mikroanjiopati). Diyabetik retinopati, batı dünyasında çalışma yaşındaki grupta körlüğün en sık sebebidir. Periferik ve otonom nöropati, ayak ülserleri, empotans, diyare, postural hipotansiyon ve diğer hastalıklara katkıda bulunurken, diyabetik nefropati böbrek yetersizliğinin başlıca sebebidir.

Diyabetik mikroanjiopatinin, en azından hipergliseminin süresi ve şiddetiyle ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.

Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar. Diyabet süresi 20-40 yıl olan tip 1 olgularda %30-40, 20 yıllık tip 2 diyabetlilerde %50 oranında DNF gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği (ESRD) ise, proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir (6).

Ülkemizde DNF ile ilgili olarak, farklı grupların farklı parametrelere göre sonuçları bildirilmiştir. Diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine bir çalışmada çeşitli araştırmalarda bildirilen oranlar aşağıdaki şekilde derlenmiştir: Tip 1 diyabette %46.6, tip 2 diyabette %30 oranlarında proteinüri (Efe ve ark.); %12.5 oranında nefropati (Pınar ve ark.); %24 oranında mikroalbüminüri, %7 oranında böbrek yetersizliği (Özer ve ark.); %7 oranında nefropati (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi), %15 oranında proteinüri (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi); %25 oranında nefropati (Sayınalp ve ark.) bildirilmiştir (7).

Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaş, insülin direnci, erkek olma (menopoz öncesi kadınlarda risk düşük), siyah ırktan olma, yüksek proteinli beslenme, ailede kardiyovasküler olay öyküsü bulunması ve genetik faktörler olarak sayılabilir (8,9,10,11,12,13).

Mikroalbüminüri diyabetik nefropatinin en erken klinik bulgusudur. Mikroalbüminürinin belirmesi böbrekteki yapısal hasarın varlığını ve daha sonrasında makroalbüminüri ile belirgin nefropatiyi, glomerüler filtrasyon hızında belirgin düşmeyi ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi ifade eder (14).

Diyabetik nefropatinin gelişimi ya da hastalığın hızlı seyri sıkı glisemik kontrol, etkin antihipertansif ve antihiperlipidemik tedavi, protein kısıtlanması ile engellenebilir ya da yavaşlatılabilir (14,15,16).



GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

TARİHÇE

Tarihte, Diyabetes Mellitusla (DM) ilgili ilk tanımlamalara bundan 3000 yıl önceki kaynaklarda rastlanır. Yunanca’ da diabeinein kelimesinden türetilen diyabetesin manası (hastaların çok su içme ve çok idrara çıkması vurgulanarak erime hastalığı) olarak tarif edilmiştir. Latince de bal anlamına gelen Mellitus tatlı idrarından dolayı çok sonraları eklenmiştir.

19. yüzyıl sonlarına doğru, Lacereaux diyabetin 2 klinik formunu tanımladı. “Diyabete miagre” zayıflarda olan ve tedaviye dirençli ölümcül tip ve “diyabete grass” şişman diyabeti ileri yaşlarda izlenen ve diyet tedavisine yanıt veren tipidir.

İnsülinin, 11 Ocak 1922 de 14 yaşındaki Leonard Thomson’un tedavisinde başarıyla kullanılmasından önce, hayatın erken döneminde ortaya çıkan bu rahatsızlık bir ölüm fermanı niteliğindedir.

1936’da Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamini ilave ederek daha uzun etkili insülini buldu. 1972’de Lilly saf insülini piyasaya sürdü.

Aynı yıllarda Amerika’da oral antidiyabetik ilaçların kardiovasküler komplikasyonlardaki faydalı etkisi heyecanla karşılandı ve hemen ikinci jenerasyon oral antidiyabetikler bulundu (17,18,19).

1966'da ilk pankreas, 1990'da ise ilk ciddi adacık hücre transplantasyonu yapıldı (19) .

Son yıllardaki gelişmelerle lispro çok kısa etkili ve glargin uzun etkili insülin analogları kullanıma başlandı (17,19).

TANIM:

Diyabetes Mellitus(DM), insan vücudunda insülin yokluğu veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (20).

EPİDEMİYOLOJİ:

DM, tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde, sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde, 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesinde (TURDEP), %7,2 oranında diyabet saptanmıştır. Bu oranın %90 kadarını, tip 2 DM'lu hastalar oluşturmaktadır. Diyabet prevalansı kadınlarda % 8,0, erkeklerde % 6,2'dir ($p<0,0001$). Bu çalışmada diyabet tanımlaması oral glukoz tolerans testi 2. saat kan glukozuna göre yapılmıştır. Aynı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 6,7 bulunmuştur (21).

Tip 2 diyabet, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yaşayan, Avrupa kökenli insanlarda, öncekine kıyasla, önemli ölçüde hızlı gelişmektedir.

Gerçekten de, bu popülasyonda, yaşı 20'nin üzerinde olanlarda, öncelikle tip 2'li olmak üzere, diyabet olduğu bilinenlerin oranı, %5 dolayındadır ve sürekli yükselmektedir. 1993 yılından beri, ABD'de her yıl tanı konan yeni vaka sayısı, 625.000 ve günümüzdeki toplam tip 2 DM'li sayısı ise, 7,5 milyondur.

Avrupa Birliği (AB) bünyesinde yapılmış olan bütün çalışmalar, her iki diyabet tipinin de arttığını ve tip 2 diyabet ile, obezite arasında güçlü bir birliktelik bulunduğunu göstermektedir. Bu ülkelerde, tanı konulan bütün tip 2 diyabet vakalarının, %70–90'ında obezite mevcuttur ve Avrupa Birliği'ndeki bütün ülkeler, obezitenin, özellikle erkeklerde olmak üzere, belirgin olarak arttığını bildirmektedir.

Avrupa Birliği'nde, bugün yaklaşık 12,5 milyon diyabet tanısı almış hasta bulunmaktadır. Bu sayının, 2010 yılında, 18 milyon civarında olması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, herhangi bir popülasyonda ki tip 2 diyabet prevalansı, %1 ile %50 arasında değişmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Pima Kızılderililerinde, diyabet görülme sıklığı %50'ye yakındır; aynı popülasyonda %15 civarında da bozulmuş glukoz toleransı (IGT) görülür (22).

Pasifik adalarında yaşayan insanlardan, Nauru halkındaki tip 2 DM prevalansı da, %40 ile Pima Kızılderililerinkine yakındır.

Afrika'da, diyabet prevalansının en düşük olduğu popülasyon, kırsal bölgede yaşayan Tanzanyalılardır. (%1) Hindistan'ın kırsal bölgelerindeki

rakamlar da buna yakındır. Bu prevalans rakamları, Tunus'lu Araplarda %10, Umman'lı Araplarda ise, %14'dur (23).

SINIFLANDIRMA

Amerikan Diyabet Cemiyeti ADA 2004 yılında diyabetin tanı ve sınıflandırmasını güncellemiştir.

ADA 2004 (24,25,26,27)

1. Tip I DM (Beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği vardır.)

A. Otoimmün

B. İdiyopatik

2. Tip II DM

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

4. Diğer spesifik tipler

A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler.

a) MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 a)

b) MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)

c) MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 a)

d) Mitokondrial DNA ve diğer tipler

B. İnsülin etkisindeki genetik defektler;

Tip A insülin rezistansı, lepreçauinizm, Robson-Menden Hall

Sendromu, lipodistrofik diyabet ve diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları;

Pankreatik travma / pankreotektomi, neoplazi, kistik fibroz,
hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatit ve diğerleri

D. Endokrinopatiler;

Akromegali, Cushing sendromu, Glukogonoma, Feokromastoma,
hipertiroidizm, somatostatinoma, aldesteronoma ve diğerleri

E. İlaç ya da kimyasal maddeler

Vekor, pentamidin, nikotik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu,
diazoksit, beta adrejenik agonistler, tiazidler, dilantin, alfa interferon ve diğerleri

F. İnfeksiyonlar

Konjenital rubella, CMV, diğerleri

G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları

Stiff-men sendromu, anti insülin reseptör antikoları ve diğerleri

H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar

Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu, Wolfam
Sendromu, Friedrich ataksisi, Hantington Koresi, Lorraine Moon Dıeadi
sendromu, Myotonik distrofi , Preder Willi sendromu ve diğerleri

DİYABETES MELLİTUSUN TANISI (ADA 2007)

1- Diyabet semptomları (Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı)
ve 200 mg / dl (11,1 mmol / l) üzerinde randomize plazma glukoz düzeyinin

olması. (Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri)

2- Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg / dl (7 mmol / l) olmalı. (En az 8 saat tam açlık sonrası)

3- Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l) ve üzerinde olması.(WHO'nun tanımlamasına göre 75 gram glukoz ile uygulanmalı)

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre diyabetes mellitusun tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg / dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın randomize plazma glisemisinin 200 mg / dl 'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi semptomların oluşu ile de tanı konulabilir (28).

Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg / dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla OGTT yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır. Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini sağlıyorsa OGTT' ne gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif var ise ve glisemi tanılarını zorluyor ise OGTT gerekebilir. Ayrıca bozulmuş glukoz tolerans tanısı içinde OGTT'ne gerek vardır (29).

STANDART ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ(OGTT)

OGTT karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir.

OGTT ENDİKASYONLARI: (Asemptomatik Kişilerin Diyabet Açısından Taranma Kriterleri) ADA 2007 (28)

A. 45 yaşın üstünde BMI $> 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ olan tüm olgulara uygulanmalı, test normale 3 yıl sonra tekrar edilmeli.

B. Test 45 yaşın altında (BMI $\geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$) olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden birine sahip olanlara:

1. Fiziksel olarak inaktif olanlara
2. Birinci derece yakınlarında DM olanlara
3. Yüksek riskli etnik popülasyondan olanlara (örn: African, American, Latin, vs.)
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus
5. Hipertansiyon ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
6. HDL kolesterol seviyesi $< 35 \text{ mg} / \text{dl}$ ($0.90 \text{ mmol} / \text{l}$) ve / veya trigliserid seviyesi $> 250 \text{ mg} / \text{dl}$ ($2.82 \text{ mmol} / \text{l}$)

7. Önceki testelerde IGT veya IFG olması

8. İnsülin resistansı ile ilgili hastalıklara sahip olanlar(örn: PCOS veya akantozis nigrikans)

9. Vasküler hastalığa sahip olanlar

OGTT İÇİN HAZIRLIK;

Hasta en az 3 gün öncesinden en az 200 gr / gün karbonhidrat içeren yüksek kalorili diyet uygulamalıdır.

Hastanın infeksiyon, diğer ağır hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş fiziksel inaktivitesi, aşırı fizik aktivitesi bulunmamalıdır.

Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenil hidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, beta blokerler, nikotinic asid gibi ajanlar testten en az 1 hafta önce kesilmelidir.

Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Adisson hastalığı, Cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali ve feokromasitoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

OGTT' NİN YAPILMASI;

-9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00' de teste başlanır. (açlık peryodunda sadece su içmesine izin verilir.)

-300 cc suda eritilmiş 75 gr glukoz 5 dakikada içirilmeli (çocuklara 1.75 gr/kg, en fazla 75 gr)

- 2 saat boyunca her 30 dakikada bir kan örneği alınmalı ve glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz metodu ile çalışılmalıdır.

-WHO' nun 1985 yılı kriterlerine göre 0. dakika ve 2. saat sonunda kan glukoz düzeyini ölçmek yeterli görülürse de bunu yalnızca tarama testi olarak kullanmak ve testi 0, 30, 60, 90, 120. dakika olarak yapmak ve hastada reaktif hipoglisemi düşünülüyorsa test süresini gerektiğinde 5 saate kadar uzatmak gerekmektedir.

-Test sırasında hastanın fazla efor yapması, bir şeyler yemesi ve su dışında bir şeyler içmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.

OGTT'NİN YORUMLANMASI: ADA 2007 (28)

- IFG = FPG 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ile 125 mg/dl (6,9 mmol/l)
- IGT = 2-h plazma glukozu 140 mg/dl (7,8 mmol/l) ile 199 mg/dl (11,0 mmol/l)

IFG ve IGT prediyabet olarak tanımlanırlar. IFG ve IGT diyabet ve kardiovasküler hastalık açısından risk faktörleridir (28).

TIP 1 DİABETES MELLİTUS

Genetik, çevresel ve immünolojik faktörler bir araya gelerek pankreatik B hücrelerinin %80' inin fonksiyonunu kaybetmesine ve Tip 1 DM oluşumuna neden olur. Olguların çoğu 30 yaş altında olmasına rağmen ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir.

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda insülin kullanımı hiperglisemi semptomlarını kontrol eder ve ayrıca hastanın ketoasidoza girişini engeller.

Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce GAD, ICA ve insülin antikorları saptanır. Yeni tanı konmuş Tip IA DM hastaların büyük bir kısmında %75, Tip 2 diyabetik hastaların %5- %10'unda ve Gestasyonel Diyabetes Mellituslu hastaların < %5' inde ICA antikorları pozitifdir. Genellikle Afrika ve Asya orijinlilerde görülen Tip 1B, idiopatik diyabette düşük insülin ve C- peptid seviyesiyle karakterizedir. Ketoasidoza yatkın olmalarına rağmen otoimmün antikorları yoktur.

Diyabet heterojen bir grup genetik bozukluğun sonunda ortaya çıkar. Tip 1A DM' ye genetik yatkınlık multipl gen kontrolündedir. İkizlerde Tip 1A konkordansının % 30- % 70 olması, diyabetin gelişimi üzerinde başka faktörlerin de etkin olduğunu gösterir. Tip 1A major yatkınlık geni 6 nolu kromozom üzerinde ki HLA bölgesindedir. Tip 1 DM ile birlikte izlenen diğer otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı, Haşimato tiroidit, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyoz anemi) tanı ve tedavisinin zamanında yapılmasına özen gösterilmelidir (17, 30, 31).

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalıktır. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip 2 DM, genellikle 30 yaşından sonra görülmekteyse de her yasta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır. (% 80-90) Aile öyküsü önemlidir. Tek yumurta ikizlerinde görülme oranı % 90' nın üzerindedir. Tip 2 DM' un alt grubu olarak kabul edilen MODY “Maturity onset Diabetes of the Young“ tipi diyabette otozomal geçiş belirlenmiştir. Genellikle 25 yaş öncesinde görülen monogenik, beta hücre fonksiyon defekti sonucunda oluşan bu tip diyabette gençlerde hafif hiperglisemiyle seyretmekte ve ketozise dirençli görülmektedir.

Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Diyabetik ketoasidoz koması siddetli infeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda sıklıkla görülen koma türü, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır.

Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı daha da ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir ancak, postprandial hiperglisemi

başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile aşikar DM meydana gelmektedir (32).

DIYABETES MELLİTUS'TA MODERN TANI YÖNTEMLERİ:

Günümüzde diyabetes mellitusun erken tanısı, önlenmesi ve takibi için geliştirilen testler başlıca 4 grupta toplanır. Bunlar:

- 1- İmmünolojik testler
- 2- Periferik insülin rezistansını belirleyen testler
- 3- Beta hücre stimülasyon testleri
- 4- Diğer testler

1- İmmünolojik testler: Bu testler özellikle Tip 1 diyabetin prelinik bir dönemde belirlenmesi, Tip1 ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısında kullanılan testler olup, adacık hücrelerine karşı ve insüline karşı gelişmiş antikörlerin tespitiyle yapılır. Başlıcaları şunlardır (33,34):

- Adacık antikoru (Islet cell antibodies, ICA): Pankreasta Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine karşı gelişmiş IgG yapısındaki antikörlerdir. Yeni tanı konmuş Tip 1 diyabetlilerin % 80' inde, normal populasyonun % 0,8-4'ünde pozitiflik gösterir. Tip 1 diyabet için tarama testi olarak kullanılmaktadır.

- İnsülin otoantikoru (İnsülin antibodies, IAA): RIA ve ELISA yöntemiyle tespit edilir. Tip 1 diyabette ICA ile birlikte gösterilmesi güçlü bir tanı aracıdır. Tarama testi olarak kullanılabilir.

- Glutamik asit dekarboksilaz antikorları (Anti GAD 65): İnhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asit' in biyosentezinde rol alan glutamik dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar olup, Tip 1 diyabetlilerin ailelerindeki Tip 1 diyabetlilerin prelinik evrede tespitinde önemlidir.

2- Periferik insülin rezistansını belirleyen testler: Bu grupta yapılabilecek en basit testler plazma insülin, glukoz ve C peptit oranlarına bakmaktır. Bu 3 veri birbirine oranlanarak periferik insülin direnci hakkında bilgi edinilebilir. İnsülin (pm) / glisemi oranı 22, Glisemi (%mg) / insülin oranı (Mu / ml) <6, İnsülin (pm) / C peptit oranı (pm) 0,1 bulunması hastada periferik insülin direncini gösterir.

- HİPERİNSÜLİNEMİK EUGLİSEMİK KLEMP TESTİ (HECT): Periferik insülin rezistansını belirlemede altın standarttır. İnvazif bir girişim olduğundan dolayı araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

- MİNİMAL MODEL: Geniş populasyonlar da tarama testi olarak kullanılır.

- İNSÜLİN TOLERANS TESTİ (ITT)

- İNSÜLİN SUPRESYON TESTİ (IST)

- HOMEOSTASIS MODEL ASSESMENT (HOMA)

- CONTINUOUS INFUSION OF GLOCOSE WITH MODEL ASSESMENT gibi testler de, periferik insülin rezistansını tespit etmede kullanılan testler olup deneyim gerektiren ve bazı merkezlerde yapılan testlerdir.

3- Beta hücresi stimülasyon testleri: Beta hücresinin kan glukoz düzeyine yanıtını ve insülin rezervini gösteren testlerdir.

- INTRAVENÖZ GLUKOZ TOLERANS TESTİ (IVGTT): Özellikle prelinik dönemdeki Tip 2 diyabetli hastalarda erken faz insülin salınım defektinin gösterilmesinde kullanılır.

- GLUKAGON TESTİ: Ekzojen insülin alınımı olan bu yüzden endojen insülinemi tayini yapılamayan hastalarda en sık kullanılan glukoz dışı beta hücresi stimülasyon testidir. Ölçülen C peptit düzeylerine göre beta hücresi yedeği değerlendirilir.

- STANDART MIX MEAL (KARIŞIK YEMEK İLE) C PEPTİT UYARI TESTİ: Yapılım tekniği glukagon testine benzer ancak diğer gastrointestinal peptitleri de uyardığından daha fizyolojiktir. Testin yorumlanması glukagon testiyle aynıdır.

- HİPERGLİSEMİK KLEMP TESTİ: Daha az sıklıkla kullanılan yapım tekniği zor bir testtir.

4- Diğer testler: Daha az sıklıkla kullanılan ve diyabetin seyri ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir.

- KAPİLLER BAZAL MEMBRAN KALINLIğI ÖLÇÜMÜ: Diyabetin spesifik komplikasyonu olan kapiller bazal membran kalınlaşmasının gösterilmesidir. Kuadriseps kasından alınan parçaların değerlendirilmesi ile yapılır. Diyabete bağlı vasküler rahatsızlığın gösterilmesinde kullanılır.

- GLUT (GLUKOZ TRANSPORTERLERİ) ÖLÇÜMÜ: Organizmadaki 5 ayrı çeşit GLUT'un düzeyinin tayini ile yapılır.

- AMYLIN (ISLET AMYLOID POLİPEPTİD –IAPP) ÖLÇÜMÜ: Beta hücresinden insülinle birlikte salgınım esasına dayanarak yapılan kantitatif ölçümlerdir.

DİYABETES MELLİTUS' UN KOMPLİKASYONLARI

1-AKUT KOMPLİKASYONLAR:

- a- Diyabetik ketoasidoz
- b- Non ketotik hiperozmolar koma
- c- Hipoglisemi (tedaviye bağlı)
- d- Laktik asidoz

2-KRONİK KOMPLİKASYONLAR:

- a- Makrovasküler komplikasyonlar:
 - Koroner Arter Hastalığı

-Serebrovasküler Hastalıklar

-Periferik Damar Hastalıkları

b- Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nöropati

- Diyabetik retinopati

- Diyabetik nefropati

c- Diğerleri:

- Gastrointestinal (gastroparezi, daire)

- Genitoüriner (üropati / seksüel disfonksiyon)

- Dermatolojik

- İnfeksiyon

- Katarakt

- Glokom

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

Diyabetes Control an Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1C düzeylerinin < %7,1 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati % 50-70 oranında azalmıştır. Bu düzey makrovasküler komplikasyonlar yönünden de yararlı olmaktadır (35).

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar daha erken, daha yaygın gelişir ve hızlı bir ilerleme gösterir (36).

Makrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayan bir takım faktörler vardır (37, 38, 39).

Bunlar;

1-Diyabete özgü nedenler:

- Metabolik kontrol
- Hiperinsülinemi
- Cinsiyet farkının kalkması
- Diyabetik nefropati ve hipertansiyonun etkileri

2- Yaşam tarzı ile ilgili nedenler:

- Obesite, aşırı yağlı beslenme, diyetteki doymuş yağ oranının yüksek olması, tuz tüketiminin yüksek olması, sigara ve alkol tüketimi, sedanter yaşam

3- Genetik nedenler:

- Kalıtsal diğer bir metabolik hastalığın eşlik etmesi (Hipertansiyon, hiperürisemi, hiperlipidemi, hipotiroidi v.b)

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Normal popülasyona göre serebrovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda daha sık, daha yaygın ve daha ağır gelişir. Korunmada iyi metabolik kontrol, eşlik eden risk aktörlerinin ortadan kaldırılması önemlidir (40,41).

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olup Tip 2 diyabette koroner kalp hastalıkları en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner kalp hastalığı diyabetli kişilerde erken, hızlı ve yaygın olarak gelişir. Diyabetik hastada koroner kalp hastalığı tanısı koymak özellikle diyabet süresi uzamış, otonom nöropatisi gelişmiş hastalarda belirgin EKG bulgusu yok ise zorluk göstermektedir. Sessiz miyokard iskemisi diyabetik hastalarda sanılandan daha sık olup bu yüzden diyabetik hastalarda koroner arter hastalıkları daha sıkı bir şekilde taranmalıdır (40,42,43).

DIYABETİK AYAK

Diyabet süresi uzamış hastalarda karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Hospitalizasyonun önemli nedenlerinden biri olup nontravmatik alt ekstremitte

amputasyonlarının % 50 nedenidir. Diyabetli hastalarda normal popülasyona göre amputasyon riski 15-40 kat artmıştır. Diyabetik ayak gelişiminde nörolojik faktörler, vasküler faktörler ve infeksiyon rol oynar. % 75' inden ağrı duyusu kaybı, derin duyu kaybı ve ayağın intrensek kaslarını tutan motor bozukluk sorumludur. Ayrıca hem makroanjyopati hem de mikroanjyopati ayakta uç kısımlarında beslenmeyi bozar. Buna nöropatik olaylar da eklenince kolaylıkla yara açılır ve kanlanma bozuk olduğu için yara iyileşmesi de geç ve zor olur. Diyabetik hastada infeksiyona karşı azalmış direnç diyabetik ayak infeksiyonlarını kolaylaştırır (40,33).

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

DIYABETİK NEFROPATİ

İlk defa 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati diyabetin en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Hem Tip 1, hem Tip 2 diyabet için önemlidir ve ikisinde de kronik böbrek yetersizliğine neden olur. Diyabetle ilgili ölümlerin yaklaşık %10' u böbrekten kaynaklanır. Tip 1 diyabette böbrek kaynaklı ölüm % 50 oranındayken, tip 2 diyabette % 5 (Avrupa'da % 10-30) olarak bildirilmiştir (44,8).

Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar. Diyabet süresi 20-40 yıl olan tip 1 olgularda % 30-40, 20 yıllık Tip 2 diyabetlilerde % 50 oranında DNF

gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği (ESRD) ise, proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir (6).

Ülkemizde DNF ile ilgili olarak, farklı grupların farklı parametrelere göre sonuçları bildirilmiştir.

Diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine bir çalışmada çeşitli araştırmalarda bildirilen oranlar aşağıdaki şekilde derlenmiştir: Tip 1 diyabette % 46.6, Tip 2 diyabette % 30 oranlarında proteinüri (Efe ve ark.); % 12.5 oranında nefropati (Pınar ve ark.); % 24 oranında mikroalbuminüri, % 7 oranında böbrek yetersizliği (Özer ve ark.); % 7 oranında nefropati (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi), % 15 oranında proteinüri (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi); % 25 oranında nefropati görülmüştür (Sayınalp ve ark.) (7).

Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaş, insülin direnci, erkek olma (menopoz öncesi kadınlarda risk düşük), siyah ırktan olma, yüksek proteinli beslenme, ailede kardiyovasküler olay öyküsü bulunması ve genetik faktörler olarak sayılabilir (8,9,10).

DIYABETİK NEFROPATİDE PATOGENETİK MEKANİZMALAR

1. Hiperglisemi

a. Nonenzimatik glikasyon

b. Polioll yolu aktivasyonu

c. Protein kinaz C aktivasyonunun artışı

- d. Glikotoksisite
- 2. Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozuklukları
- 3. Hemodinamik faktörler
- 4. Ailesel ve genetik faktörler
 - a. Na-Li transportu
 - b. Na-H antiportu
 - c. İnsülin direnci

Bu mekanizmaları sırasıyla inceleyelim:

1- HİPERGLİSEMİ (11,45)

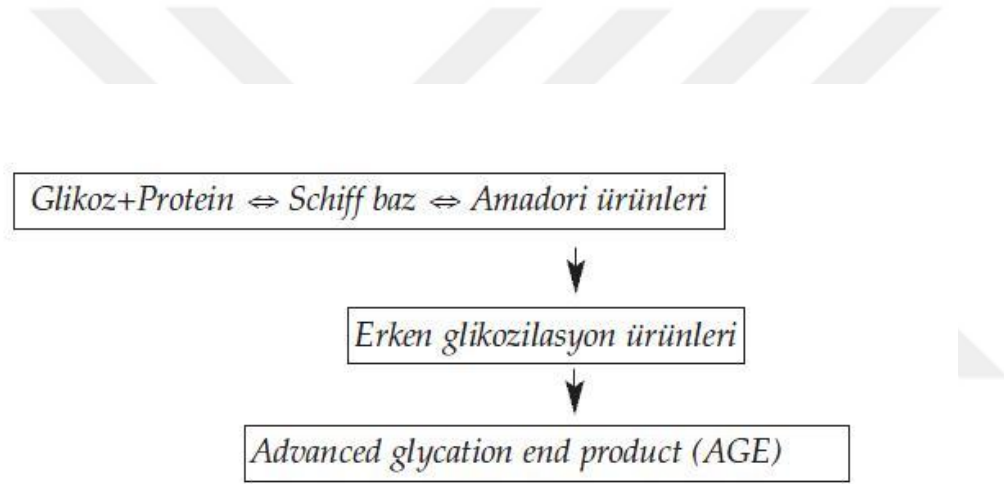
Normal glukoz düzeyi sağlandığında mikroanjiopatik lezyonların engellenmesi; DNF' de görülen bazal membran kalınlaşması, mezengium genişlemesi olan bir hayvan böbreği histolojisinin normal hayvana transplante edilince düzelmesi; diyabete genetik predispozisyonu olmayan, pankreatite bağlı gelişen hiperglisemisi olan bireylerde yukarıdaki böbrek lezyonlarının görülmesi, fizyopatolojide hipergliseminin önemini göstermektedir. Gliseminin kötü kontrolü mikroalbuminüriyi artırarak erken dönemde DNF' nin ilerlemesine neden olmakta, geç dönemde hipertansiyonun ortaya çıkmasıyla nefropati ağırlaşmaktadır (46).

Gerek Tip 1 diyabette (DCCT ve Stockholm çalışmaları), gerekse Tip 2 diyabette hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (47).

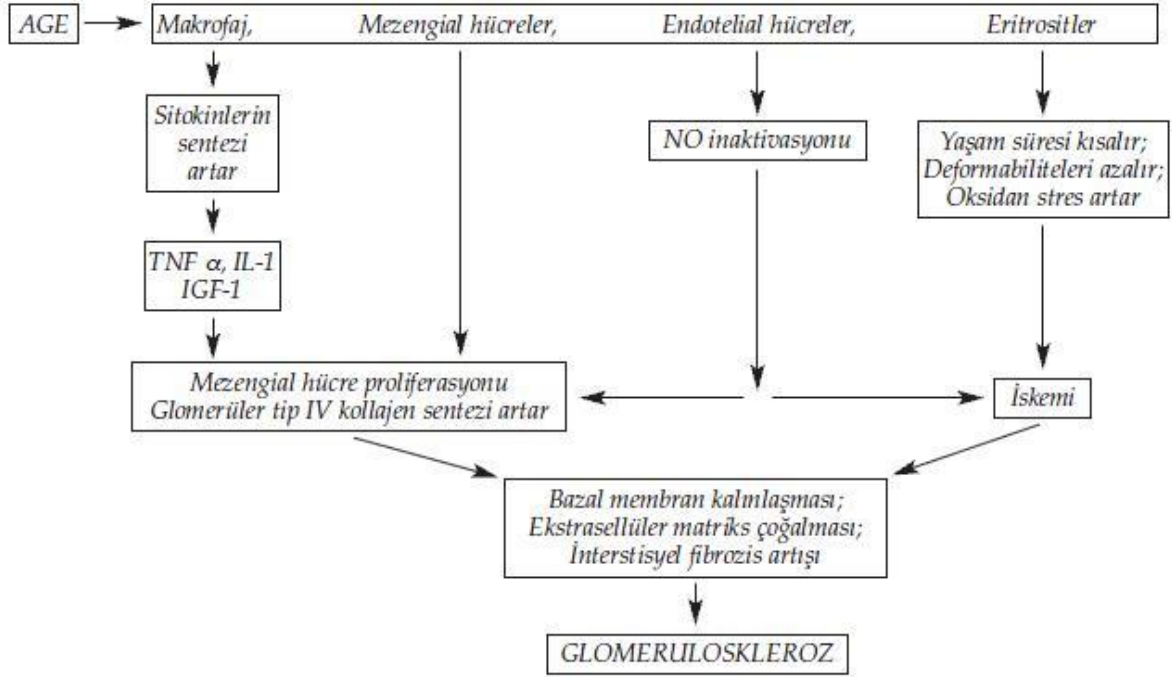
Hipergliseminin tetiklediği aşağıdaki mekanizmaların da DNF gelişiminde önemi vardır.

a. Nonenzimatik glikozilasyon (11,45)

Glikoz ile dolaşımdaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir reaksiyondur; sonuçta glikozilasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar. (şekil 1) (44) Bu reaksiyon, diyabetlilerde normal kişilere göre en az iki kat fazladır ve bu son ürün AGE' ler doku hasarına neden olur (şekil 2) (45).



Şekil 1. Non-enzimatik glikozilasyon şeması.

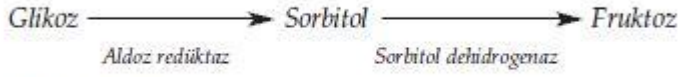


Şekil 2. AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü.

b- Polioll yolu (11,45)

Renal glomerüller ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolü ve Na-K-ATP aze aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve nonenzimatik glikozillenmeye daha uygun olan fruktozun artmasına yol açarak, doku hasarına neden olur. Ayrıca sorbitolun artması ile NADPH azalır ve glutatyon metabolizması bozularak, serbest oksijen radikalleri artar. Bu da vasküler hasarı artırır ve NO vasodilatatör yanıtını azaltır; doku hipoksisi artar(şekil 3) (11).

Hayvan ve insanda polioll yolu aktivasyonunu inhibe ederek nefropatinin azaltılabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Ancak, bu amaçla kullanılan aldoz redüktaz inhibitorlerinin yeri halen tartışmalıdır (44).



Şekil 3. Poliöl yolu.

c- Protein kinaz C sistemi (11,45)

Protein kinazlar, çeşitli hücrelerde uygun uyarının ardından sitozolden plazma membranına yer değiştirir ve aktive edilirler. Hücrelerin uyarılara yanıtını, gelişme hızını, DNA sentezini, hormonlara cAMP yanıtını artırır. Diaçilgliserol ve inositol fosfat düzeyi ile regüle edilirler. Diyabette, hipergliseminin bu mekanizmanın fazla çalışmasına neden olması sonucunda mezengial matriks artışı, bazal membran kalınlaşması, kollajen sentezi artışı, vasküler geçirgenlikte artış gelişir.

Sıçanlarda, thiazolid türevi troglitazonun (49) ve ACE inhibitörü ramiprilin (48) diaçil gliserol ve protein kinaz C aktivitesini ve albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir.

d- Glukotoksisite (11)

Glukoz, hücelere doğrudan toksik etkide bulunur. Hücre çoğalmasına, böbrekte ekstraselüler matriksin artmasını gösteren kollajen-fibronektin-laminin artışına yol açar. Mezengial hücreler daha az heparan sulfat sentez eder ve bazal membrandaki negatif elektrik yükünün azalmasına ve albüminürinin artmasına neden olur.

2- EKSTRASELÜLER MATRİKSİN BİYOKİMYASAL BOZUKLUKLARI (44,11)

Hücre dışı matris ve glomerul bazal membran yapı elemanlarından biri de kollajendir. Diyabette kollajen artışı vardır ve bu artış, insülin yapısında yer alan glikozaminoglikan heparan ile önlenir. Ayrıca, glomerul bazal membran sulfatın azaldığı saptanmıştır. Heparan sülfat, sialik asit ile birlikte glomerül kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlar. Diyabette saptanan heparan sülfat ve sialik asit azalmaları ile glomerül kapiller duvarının negatif yükü azalır ve erken dönem nefropati patogeneğinde ve filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde rol oynar. Proteinler tübülüsler ve mezangiuma geçer, fibrozis artışına yol açar.

3- HEMODİNAMİK FAKTÖRLER (44,11,45)

Diyabetin erken evrelerinde renal kan akımında ve glomerül hidrostatik basınçta artma olduğu saptanmıştır. Bu durum, harap edici bazı proteinlerin ve makromoleküllerin kan damar duvarına ve mezangiuma filtrasyonuna yol açar. Ayrıca, mezangial ve bazal membran komponentlerinin sentezini uyarır. Daha sonra kapiller zayıflık başlar, fibrosis artar ve glomeruloskleroz gelişir. Diyabetik nefropati, diyabetteki endotel bozukluğunun özgün bir görüntüsü olarak değerlendirilmektedir. Mikroalbuminüri ve ateroskleroz arasında ilişki olduğu, mikroalbuminüri Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerde Lp (a), PAI-1, fibrinojen gibi hemostatik faktör anormallikleri olduğu bildirilmiştir (11).

4- AİLESEL VE GENETİK FAKTÖRLER

Hiperglisemi, nefropati gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ancak, uzun süreli iyi kontrole rağmen nefropati gelişmesi nedeniyle, genetik faktörlerin de önemli olabileceği ve hipertansiyona genetik predispozisyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (10) Kan şekeri uzun yıllar yüksek seyreden Tip 1 diyabetli hastaların sadece % 40' ında nefropati gelişmesi, genetik faktörlerin de önemli olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (47).

Nefropatili diyabetlilerin diyabetli kardeşlerinde % 83, nefropatisiz diyabetlilerin diyabetli kardeşlerinde ise % 17 oranında nefropati saptanmıştır. (45) Benzer sonuçlar Danimarka çalışmasında Tip 1 diyabetlilerde, daha sonra Pima Indian'larda Tip 2 diyabetlilerde gösterilmiştir (11).

Proteinürisiz diyabetlilerin diyabetli çocuklarında % 14, anne veya babadan birinde proteinüri varsa çocuklarında % 23, her ikisinde de proteinüri varsa çocuklarında % 46 belirgin proteinüri olduğu saptanmıştır (11).

Nefropati riskini ACE geninin bozukluğu etkiliyor gözükmektedir. Ayrıca, 825. Pozisyondaki G proteininin β -3 subünitinin polimorfizmi obezite ve hipertansiyon ile ilişkilidir ve bu subünit, Tip 2 diyabet ile ESRD olanlarda daha sık bulunmaktadır. (9) IL-1 reseptor geni, sitokinlerle ilişkili genler, insülin direnç geni ile ilgili çalışmalar da vardır (11).

a-Na-Li counter transport sistemi (11)

Hücre membranlarında değişime yol açan, % 89 oranında genetik etki altında çalışan Na-Li pompa sistemi, esansiyel hipertansiyon ve

komplasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1 ve Tip 2 diyabette de, bu sistem aktivitesi ile nefropati arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu sistem ile özellikle metabolik kontrolün kötü olması, diğer faktörlerle birlikte nefropati gelişme riski artmaktadır.

b- Na-H antiport sistemi (11)

Ekstraselüler Na ile intraselüler H iyon değişimini sağlayan sistemdir. Nefropatili Tip 1 diyabetlilerde yüksek bulunmuş ve bu kişilerde hipertansiyon belirlenmiştir. Hiperglisemi ile aktivitesi artmaktadır. Böbrekte apikal membrandan Na reabsorpsiyonu yapar, protein kinazC sistemi ile de ilişkisi vardır. Gerek Na-Li gerekse Na-H sistemleri bozukluğu, damar düz kas hücrelerinde Na artışına; bu durum da damar tonusunda ve damar duvar kalınlığında artmaya neden olarak periferik dirençte artışa ve mezengial hücrelerde çoğalmaya yol açar (50).

c- İnsülin direnci (11)

Azalmış insülin duyarlılığının, metabolik ve hemodinamik etkilerin katkısı ile nefropati için risk oluşturduğu düşünülmektedir. İnsülin reseptör geni, Tip 1 diyabetli ve hızlı nefropati gelişmesi olanlarda yüksek oranda bulunmuştur. Mikroalbuminürinin Tip 1 ve Tip 2 diyabette insülin direncine eşlik ettiği gösterilmiştir.

KLİNİK GİDİŞ

Tip 1 DM ve Tip 2 DM hipergliseminin neden olduğu ve buna bağlı benzer komplikasyonların izlendiği kronik metabolik bir hastalık olmasına rağmen iki farklı hastalıktır ve diyabetik nefropatinin gelişimi açısından bazı noktalarda önemli farklılıklar gösterirler.

TİP 1 DİYABETİK NEFROPATİ

Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1 DM'lu hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır.

EVRE 1 (Hipertrofi- Hiperfiltrasyon Dönemi)

Tip 1 DM'li hastalarda diyabet tanısı konulduğunda glomerul filtrasyon değeri % 20- 40 artar ve % 150 değerlerine ulaşır. İdrar protein atılımı GFR' ye paralel olarak artmıştır, ancak mikroalbuminüri düzeyinde değildir. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

EVRE 2 (Sessiz Donem)

Glomerul filtrasyon hızındaki artış devam eder ve idrar albumin değeri normal sınırlardadır. Kan basıncı çoğunlukla normaldir. Konvansiyonel insülin tedavisi alanlarda bu evre 5- 15 yıl sürer. Klinik olarak birinci evreden ayrılamaya bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler olur. Glomerul bazal embranı kalınlaşmış ve mezengium hacmi artmıştır. Bu dönemde

hiperfiltrasyonla kan şekeri düzeyi doğrudan ilişkilidir. Kan şekeri düzeyi 250 mg / dl üzerinde seyreden olgularda GFR'de azalma olur.

EVRE 3 (Mikroalbuminüri- Başlangıç Dönemi)

Diyabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. GFR yüksek veya normal sınırlara inmiştir. İdrardaki albumin miktarı 20-200 µg / dk (30-300 mg / 24 saat) arasındadır. Kan basıncı normal sınırlarda bulunmakla birlikte daha önceki değerlere göre artış gösterir. Bu evredeki önemli histolojik değişiklikler bazal membran kalınlaşması, mezangium hacminde artış, filtrasyon yüzeyinde kalınlaşmadır. Ergenlik döneminde mikroalbuminürisi olanlarda daha hızlı olmak üzere GFR'de yıllık yaklaşık 1,1 ml / dk azalma izlenir. GFR'deki azalma bazal membran kalınlaşması ve interstisyum hacminde artışla doğru orantılıdır.

EVRE 4 (Aşık Nefropati Dönemi)

Bu evrede 300mg / gün albuminüri ve süregelen proteinüri vardır. Her yıl proteinüri miktarı % 15- 40' lık artış gösterir. GFR'de yıllık 10 -12 ml / dk' lık geriye dönüşsüz azalma ortaya çıkar. Kan basıncı yükselmiştir. Kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFR'deki azalma o kadar hızlıdır.

EVRE 5 (Son Donem Böbrek Yetmezliği)

Aşık proteinürü geliştikten ortalama 7 yıl sonra renal replasmana ihtiyaç duyulur. Bu hastalarda artık SDBY gelişmiştir (51).

Tip 1 diyabette de mikroalbuminüri-proteinüri olması, hem böbrek yetersizliği, hem de makrovasküler aterosklerotik komplikasyonlar ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirleyicidir (8,13). Tip 1 diyabette 10 yıllık izlem süresinde ölüm oranı normoalbuminurililerde % 15, mikroalbuminurililerde % 25, makroalbuminurililerde % 44 düzeyinde bulunmuştur (13).

TİP 2 DİYABETİK NEFROPATİ

Tip 2 DM'li hastalarda renal yetmezliğin seyri heterojen özellik gösterir. Doğal seyri hakkında bilinenler ise sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler Tip 1 diyabetik nefropati ile benzerlikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Tip 2 DM' de normoalbuminurik mikroalbuminurik ve makroalbuminurik evreler arasında geçiş Tip 1 DM ile karşılaştırıldığında oldukça değişkendir. Tip 2 DM' lilerin ancak % 30 -40'ında filtrasyon artışı olur. Bu artış hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsızdır. Glomerullerde hipertrofiye pek rastlanmaz. Hastaların yaklaşık % 20- 30' unda tanı anında yapısal değişiklikler ve bunların % 5-20' sinde bu evrede geriye dönebilen mikroalbuminüri vardır. Mikroalbuminürisi olan bu hastaların 10 yıl içerisinde nefrotik düzeyde proteinürisi gelişir ve kardiyovasküler olay riski artmıştır.

Mikroalbüminürisi olan hastaların büyük bir bölümünde böbrek biopsi materyalinde nonspesifik değişiklikler ya da normal görünümlü glomerüller izlenmiştir. Glomerüler histoloji diyabetik nefropati için atipiktir ve daha ileri düzeyde arteriel ve/veya tubulointerstisyel lezyonlar izlenir.

Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda GFR'deki azalma hastalara göre değişiklik göstermekle birlikte yıllık ortalama 12 ml/dk dır. Özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği diyabetik glomerülopatinin evresini ve GFR'deki azalmayı önemli ölçüde etkiler. Bu hastaların % 5-15' inde SDBY gelişir (51,52,53,54,).

TIP 2 DİYABETİK NEFROPATİDE KAREKTERİSTİK ÖZELLİKLER

Evre 1: Normal serum kreatinin ve artmış GFR (fakat Tip 1 DM'deki kadar artmamıştır). Metabolik sendrom yada Tip 2 DM ilişkili esansiyel hipertansiyon nedeniyle kan basıncı yüksek olabilir.

Evre 2: Hipergliseminin tanı ve tedavisi sonrasında anormal albüminüri kaybolabilir. Glisemik kontrol ile GFR hafif azalabilir fakat kan basıncı artma eğilimindedir.

Evre 3a: Uzun yıllar tanı konmadan kalabileceğinden ilk tanı anında mikroalbüminüri saptanabilir. Diyabetli hastada yıllar sonra kan basıncı artışına ve glisemik kontrole bağlı olarak normoalbüminuriden mikroalbüminüri gelişir.

Evre 3b: Hipertansiyon sık izlenir. Glomerüler filtrasyon hızı hala normaldir fakat artma eğilimindedir. Bazı çalışmalarda yüksek normoalbuminüri ile beraber GFR' de azalma vardır.

Evre 4: Diyabetli hastada tipik olarak 10-15 yıl içinde proteinüri gelişir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmadaki değişkenlik metabolik ve kan basıncı kontrolüne bağlıdır. Risk faktörleri, hiperglisemi, yüksek normal kan basıncı ve hipertansiyon tedavi edilmelidir. Kan basıncı tolere edilebilen en alt seviyeye çekilmelidir. Kardiovasküler problemler siktir. Biopside tipik lezyonları vardır fakat bir kısmında başlangıçta değişiklik izlenmez. Retinopati siktir.

Evre 5: Geç dönemdir ve renal yetmezlikten hemen önce veya renal yetmezlik vardır (55).

Tip 2 diyabette mikroalbuminüri olmasının, nefropati ve ESRD gelişme riskini 10 kat artırdığını bildirilmiştir. Ayrıca, Tip 2 diyabette tipik diyabetik glomerülopati gelişiminin daha çok mikro ve makroalbuminüriklerde olduğu; bu olgularda kan basıncı kontrolüne rağmen, böbrek fonksiyon kaybının hızlı geliştiği belirtilmiştir (56).

Mikroalbuminüri riski, HbA1c 10,1 üzerine çıktıkça, diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır. (84) DCCT çalışmasında HbA1c % 8,8 üzerine çıkınca, mikroalbuminüri gelişmesi riskinin arttığı; HbA1c % 7' den küçük olursa mikroalbuminürinin geri dönebildiği; bu sonuçların, Joslin Klinik ve Stockholm çalışma sonuçları ile de benzer olduğu bildirilmiştir (47).

Diyabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki kez idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile diyabetik nefropati tanısı konulur. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmez ve izlenmezlerse proteinüri sıklıkla nefrotik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları zamanla bozulur. Hipertansiyon sıklıkla bu sendroma eşlik eder. Mikroalbüminüri artmış CVD açısından belirleyici bir faktördür (57,58).

MİKROALBÜMİNÜRİ ÖLÇÜM TEKNİĞİ OLARAK 3 YÖNTEM

KULLANILIR:

- 1- Günün herhangi bir zamanındaki spot idrarda albümin / kreatinin oranının değerlendirilmesi
- 2- Yirmidört saatlik idrar toplanması yoluyla kreatinin ile birlikte değerlendirilmesi
- 3- Belli bir zaman diliminde toplanan örnekte albüminürinin ölçülmesi (3-4 saatlik)

Tablo 1. Albüminüri Derecelerine Göre Sınıflama:

	24 saatlik örnek	Kısa süreli örnek	Spot örnek
Normal	< 30 mg	< 20 µg/dk	< 30 µg/mg kreatinin
Mikroalbuminüri	30-300 mg	20-200 µg/dk	30-300 µg/mg kreatinin
Klinik albuminüri	1 300 mg	1 200 µg/dk	1 300 µg/mg kreatinin

Diyabetik nefropatinin bulgularından birisi de hipertansiyondur. Diyabetik nefropatide meydana gelen hipertansiyon, hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon şeklinde olabilir. Böbrek yetersizliği ilerledikçe kan basıncındaki artış belirginleşir.

Kan basıncı ve mikroalbuminüri arasındaki bağlantı konusunda önemli tartışmalar vardır. Kan basıncındaki artışın idrarda albümin atılımından önce mi geldiği yoksa mikroalbuminüri geliştikten sonra mı ortaya çıktığı tartışma konusudur. İyi bir tedavi ile kan basıncı azaltılırken GFR' de düşme oranı da azalır. Diyabette hipertansiyon çalışmasında, kan basıncının yoğun bir şekilde tedavi edilmesinin, yoğunluğu daha az olan tedavilere göre mikroalbuminüri riskinde 6 yıl sonra % 29 oranında anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. (59) Hem Tip 1 hem Tip 2 diyabette mikroalbuminüri safhasında sistolik ve

diyastolik kan basıncının idrarda albümin atılım oranıyla yükseldiği bilinmektedir (60,61,62).

Mikroalbuminüri uygun olmayan bir lipid profili ortaya çıkarır. Tip 2 diyabetin kendisi serum lipitlerinde görülen zararlı değişikliklerle ilgilidir ve bunlar mikroalbuminüri ile artış gösterir.

Diğer yandan diyabette, mikroalbuminüri evresinde dahi yaygın endotel disfonksiyonu olduğuna dair kanıtlar vardır. Kapillerlerden albumin kaçış hızı, dolaşan von Willebrand faktörü düzeyleri (vWf), plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1), trombomodülin, homosistein ve fibrinojen gibi endotel disfonksiyonunun işaretleri, sadece endotel disfonksiyonunu yansıtmamalarına rağmen mikroalbuminüride artmışlardır (63).

Normoalbuminüriden mikroalbuminüriye ilerlemede değiştirilebilen en önemli risk faktörleri, yüksek kan basıncı, kötü glisemik kontrol ve normalin hafif üzerinde albümin itrahıdır.

TEDAVİ

Diyabetik nefropati tedavisi, öncelikle glisemi kontrolü, mikroalbuminüri ve hipertansiyon tedavisi, fizyopatolojide yer alan faktörlerin tedavisi ve son dönem böbrek yetersizliğinin tedavisi aşamalarından oluşur.

HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ:

Nefropatinin önlenmesinde ve ilerlemesini durdurmada yapılacak ilk iş, kan şekerinin ideal ölçülerde tutulmasıdır (Açlık kan şekeri < 126 mg / dl, tokluk kan şekeri < 160 mg / dl, HbA1c < % 7 gr / dl). Gerek DCCT çalışmasında, gerekse UKPDS çalışmasında kan şekerinin düzenlenmesi ile mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği ve oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir. (47,64) Yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, HbA1c'de ortalama % 1,4'lük azalma ile nefropati ilerleme riskinin % 34 oranında azaldığı gösterilmiştir (47).

Tip 1 diyabette yoğun insülin tedavisi çalışmaları, başta DCCT olmak üzere daha çoktur. Japonya'da Tip 2 diyabette yoğun ve konvansiyonel insülin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yoğun insülin tedavisi ile nefropati, retinopati ve nöropatide azalma olduğu bildirilmiştir (47).

Retrospektif bir çalışmada, mikroalbüminüri ve retinopati için eşik HbA1c değeri % 8 olarak gösterilmiştir (Tablo 2) (65).

HbA1c %	N	Proteinüriye ilerleme hızı (.../100 insan yılı)	Mikroalbuminüriden proteinüriye ilerleme hızı üzerine HbA1c nin etkisi (CI %95)
<8	85	1,3	1,0
8-8,9	57	5,1	4,2(1,2-14,4)
9-9,9	64	4,2	3,2(0,9-11,2)
>10	68	6,7	5,5(1,6-18,7)

Tablo 2 .Mikroalbuminürik hastada HbA1c ile DN gelişimi arasındaki ilişki (65).

DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi gören Tip 1 diyabetlilerin çalışma sonlandırıldıktan sonra dört yıl daha izlendiği EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) çalışmasında, HbA1c % 7.2'den % 7.9'a çıksa bile retinopati, mikroalbuminüri, albuminüri oranının konvansiyonel tedavi gören gruba oranla düşük seyretmesi önemli bir sonuçtur; olabilecek erken dönemde yoğun insülin tedavisine geçilmesi gerektiğinin önemini belirtmektedir (66).

KAN BASINCI KONTROLÜ

Hipertansiyon klasik olarak mikroalbuminürinin başlangıcından itibaren 2 ila 5 yıl içinde ortaya çıkar. Hipertansiyon geç komplikasyon değil erken anormalliktir. Tip 1 DM hastalarda kan basıncı yüksekliğinin belirmesi

çoğunlukla diyabetik nefropati varlığını işaret eder. Tip 2 DM'li hastalarda ise nefropati olmadanda hipertansiyon izlenir. Tip 2 DM'li hastalarla yapılan UKPDS çalışmasında böbreğin korunmasında kan basıncı kontrolünün kan şekeri kontrolünden daha önemli olduğu bulundu. Çeşitli çalışmalarda Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li hastalarda sistemik hipertansiyon kontrolünün proteinüriyi azalttığı ve beraberinde böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir

Hipertansiyon tedavisinin, ister esansiyel hipertansiyona bağlı olsun, ister nefropati gelişimi ile ortaya çıksın, ESRD'nin oluşumunu yavaşlatmada çok önemi vardır. UKPDS'de kan basıncının orta derecede düşürülmesi ile mikrovasküler olaylarda % 37, strokta % 44, ölüm oranında % 32'lik azalmalar saptanmıştır.(9) HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) çalışmasında, Tip 2 diyabette diyastolik kan basıncı 80 mmHg olanlarda, 90 mmHg olanlara oranla, kardiyovasküler olaylarda % 50 düzeyinde azalma saptanmıştır. (9) Hipertansiyon kontrolü ile ilerlemiş DNF'de ölüm oranı % 50-70 azalmıştır (44).

Kan basıncı kontrolü ve proteinüriyi azaltan ilaçlar; ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, dihidropridin dışı KKB ve beta blokerlerdir. Sodyum alımının yüksek olması, ACE inhibitörleri ve KKB'lerinin antiproteinürik etkisini azaltır. Anjiotensin reseptör blokerlerinin ve ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azaltarak sağladıkları renoprotektif etki aynıdır. Bu üç grubun ilaçları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları artırma potansiyeli olan glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemezler. Hipervolemik,

GFR azalmış hastalarda furosemid kan basıncı kontrolünde yararlıdır. GFR 30 ml / dk altında iken furosemid kullanılmalıdır. Ancak furosemid lipid, glukoz metabolizma bozukluğu ve elektrolit dengesizliği yapar. Potasyum tutucu ajanlar hiperkalemi riski nedeniyle renal yetmezliği olan hastalarda kullanılmaz. Beta blokerlerle ilgili uzun dönem çalışmaları yoktur. Hipoglisemi riskini artırır ve hipoglisemi bulgularını maskelerler. Taşikardi veya kalp krizi öyküsü olanlarda kullanılır. Beta blokerlerin kullanımı önerilmese de UKPDS çalışmasında atenelol'un kan basıncını düşürme ve mikrovasküler komplikasyonlardan koruma açısından kaptopril kadar etkili olduğu belirtilmiştir (51,52).

PROTEİN KISITLAMASI

Diyabetik ve nondiyabetik nefropatili hastalarda diyetle protein alımının kısıtlanmasının böbrek hastalığının gidişatını azalttığı gösterilmiştir. Protein alımının artması GFR' yi ve glomerüllerdeki hidrostatik basıncı artırır. Bu basıncı azaltmak böbrek için koruyucudur. Hastaların malnütrisyonundan korunmak için 0,6 gr / kg / gün'den az protein almamaları önerilir. Genel olarak 0,8 gr / kg / gün altında protein tüketilmesi düşük protein ile beslenme olarak kabul edilir (51,52).

DIYABETİK NEFROPATİNİN YÖNETİMİNDE ÖNERİLENLER

ŞUNLARDIR:

Hastaların taranması:

1- Tip 1 DM tanısı konmuş hastalara tanıdan 5 yıl sonrasında yıllık mikroalbüminüri taraması yapılmalıdır. Tip 2 DM hastalarda daha erken hatta ilk tanı anında incelenmelidir. Tercih edilen tarama metodu, spot idrarda albümin / kreatinin oranıdır.

2-Yerleşmiş mikroalbüminürisi olan (> 30 mg / gün) ya da proteinürisi olan hastada (> 300 mg / gün)

- Sıkı glisemik kontrol gereklidir. (hedef HbA1c $< \% 7$)

- Sıkı kan basıncı kontrolü şarttır. (hedef 130 / 80 mmHg ve eğer proteinüri > 1 gr / gün ise 125 / 75 mmHg dir.)

- Normotansif hastalarda dahil olmak üzere hepsinde ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri kullanılır.

- Proteinüriyi azaltmak için yukarıda anlatılan yaklaşımlar kullanılır. (Hedef % 50 azalma ve 500 mg / gün'ün altında yada normale en yakın düzeyde tutulmasıdır.) Proteinüride artışı engellemek en önemli hedefdir.

- Hastanın diyeti gözden geçirilir ve aşırı protein tüketimi varsa azaltılır. Bazı durumlarda düşük protein diyet seçilir.

- Hastanın kan lipid düzeyini gözden geçirmek ve önerilen değerlerde tutmayı hedeflemek gerekir.

- Hastalara sigara içmemeleri için öneride bulunmalıdır (82) .

DİYABETİK RETİNOPATİ:

Çalışma yaşındaki erişkinlerde körlüğün ana nedeni olan diyabetik retinopatinin başlıca özellikleri retinal neovaskülarizasyon ve maküla ödemidir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopati gelişimine birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin katkısı olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif DR olarak iki grupta incelenir.

1.Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

Basit veya background retinopati olarakta adlandırılır. Prevalansı yaşla artar ve 25-30 yılın sonunda hastaların % 90'ında lezyon vardır. Damarlarda kasılma,dilatasyon, kıvrıntılar, noktasal retinal kanamaları mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar, sert yada yumuşak eksüdalar vardır (67).

2.Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Diyabetik retinopatinin en ciddi komplikasyonudur. Vitreusa kanama, retinal dekolman, körlük riski yaratır. PDR'nin başlangıcından itibaren 5 yılda Tip 1 DM de % 40, Tip 2 DM de % 60 körlük görülür. Bu devrede ince yeni fragil damarlar oluşmaya başlar ve retina ya da vitreus jeli ile retina arasında yapışıklar olur. Glial proliferasyonla vitreal sıvının traksiyonu, kanama veya retinal dekolmana yol açar. Göz içi basıncı artırabilir ve glokom oluşabilir.

Bazen proliferatif değişiklikler olmaksızın kapiller sızıntı sonrasında maküler ödem ve görme kayıpları gelişebilir. (67)

DİYABETİK NÖROPATİ

Periferik nöropati ve otonom nöropati olarak iki büyük gruba ayrılır; bu iki grubu ise, semptomlar ve yerleşimlerine göre, tekrar bir çok çeşitli alt gruplara ayırmak mümkündür. Bura da kısaca tip 2 diyabetin klinik tablosu açısından, sıklıkla karşılan, en önemli tiplerden bahsedilecektir.

1. Distal simetrik polinöropati:

En sık karşılaşılan diyabetik nöropati tipidir, % 20-30 oranında görülür. Çorap ve eldiven şeklinde duyu (vibrasyon, ağrı, soğuk sıcak) azalması, iğnelenme hissi, ayaklarda uyuşma, derin reflekslerde kayıp, ayaklarda ısınamama, terlemenin azalması, ciltte renk değişikliği (trofik bozukluk) ve nadir olmakla birlikte ağrı bu tip nöropatinin pozitif ve negatif bulgularıdır. Distal simetrik nöropatinin uzun vadede riskleri ayaklarda sessiz travma sonucu ülseratif lezyonların ve sessiz fraktür sonucu deformitelerin (Charcot eklem) gelişmesidir.

2. Ağrılı diyabetik nöropati:

Birbirinden farklı birkaç tablo vardır. Akut mononöropati tipindeki bozukluklar yaklaşık 6 ay içerisinde düzelme gösterirler. Bu tip nöropatilerde ağrı semptomu ön plandadır.

3.Otonom nöropatiler:

Diyabeti ve periferik nöropatisi olan kişilerin çoğu zaman (yaklaşık % 40 oranında) otonom nöropatisi, veya otonom sinir sistemine ait işlev bozukluğu belirtisi de vardır. Ortostatik hipotansiyon ve senkoplar gibi kardiovasküler sistem bozuklukları, gastroparezi, ishaller, kusmalar veya dirençli kabızlık gibi gastrointestinal belirtiler, mesane genişlemesi, idrara çıkma hissinin azalması ve erkeklerde ereksiyon ve ejakulasyon ile ilgili cinsel fonksiyon bozuklukları bu belirtiler arasında sayılabilir. Ayrıca hipoglisemiye duyarsızlık da otonom nöropatilerin sonucu olur.

Nöropatinin varlığı ve tipi çoğu zaman anamnez (pozitif semptomlar) ve fizik muayene (derin duyuda azalma, derin reflekslerde kayıp, trofik bozukluklar vs.) sonucu hekim tarafından belirlenebilir, en sık başvuru olan yardımcı tanı yöntemi ise elektromiyografidir. (EMG)

Diyabetik nöropatinin tedavisi klinik tabloya göre çeşitli semptomatik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Ayrıca tartışmalı da olsa, sebebe yönelik tedavi yaklaşımları da vardır. Bunlar aldoz reduktaz inhibitörleri (ARI), gangliozidler ve gamma linoleik asit tedavileridir (68,69,70,71).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya alınma kriterleri:

Hastanemiz 3. Dahiliye Servisi Diyabet Polikliniğinde ayaktan tedavi gören, 2004-2008 yılları arasında düzenli (yılda en az bir kez) olarak izlenmekte olan 57 Tip 2 diyabetli hasta çalışmaya alındı. Tüm olguların diyabet süresi 8 yılın üzerindeydi. Yılda en az bir kez HbA1c ve mikroalbuminüri bakılmış olanlar seçildi. Yıl içinde birden fazla ölçüm yapılmışsa çalışmaya en yüksek değer alındı. Hastalar aldıkları tedaviden bağımsız olarak değerlendirildiler. Olguların tamamı diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi yönünden takip ve tedavi ediliyorlardı. Ayrıca nefropatisi olanlar nefroloji polikliniği takibindeydiler. Hedef değerleri ADA kriterleri doğrultusunda idi.

Çalışma dışı Bırakma Kriterleri:

Diyabetes mellitus dışı kronik böbrek hastalığı olanlar, malignansisi olanlar, steroid kullananlar, New York sınıflamasına göre III. derece kalp yetmezliği olanlar, mikroalbuminüri için idrar verdiği enfeksiyonu olanlar ile HbA1c değerini değiştirecek derecede anemisi olanlar çalışmaya alınmamışlardır.

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Mikroalbüminüri 24 saatlik idrarda Roche/Hitachi modular analytıc 216 P800/D 2400 module cihazında bakılmıştır.HbA1c ise HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografı) cihazında çalışılmıştır.

KAN ALINMA ŞEKLİ

Hastalar gece boyu 12-14 saatlik açlıktan sonra (yalnız su içilebilir)

HbA1c için kan alındı.

24 SAATLİK İDRAR TOPLAMA ŞEKLİ

Hastalara idrar biriktirme kabı verildi. Sabah ilk idrarlarını dökmeleri daha sonra ertesı sabah ilk idrarları dahil olmak üzere tüm idrarlarını toplama kabına toplamaları istendi.

Tablo 3.(72) TİP 2 DM'lu hastalarda Tedavi Hedefleri-ADA 2008

	HEDEF DEĞER
HbA1c	< % 7
Öğün öncesi kan glukozu	70-130 mg / dl
Öğün sonrası pik(öğünden 90-120 dakika sonra) kan glukozu	< 180 mg / dl

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin yıllara göre değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, ikili karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin yıllara göre değerlendirilmesinde Friedman testi, ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi uygulandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 2004 ve 2008 tarihleri arasında 37 ile 80 yaşları arasında değişmekte olan, 22'si (% 38,6) kadın ve 35'i (% 61,4) erkek olmak üzere toplam 57 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları $60,75 \pm 10,16$ 'yıdır.

Tablo 4: Yıllara göre mikroalbüminüri değişimi

	Mikroalbüminüri (mg / gün)		⁺ p
	Ort±SD	Medyan	
2004	126,07±252,23	16,2	
2005	84,12±137,64	21,3	
2006	146,35±271,71	31,5	0,001**
2007	171,82±335,99	35	
2008	168,01±402,86	28	
2004-2005 ⁺⁺ p		0,981	
2004-2006 ⁺⁺ p		0,029*	
2004-2007 ⁺⁺ p		0,020*	
2004-2008 ⁺⁺ p		0,049*	
2005-2006 ⁺⁺ p		0,002**	
2005-2007 ⁺⁺ p		0,001**	
2005-2008 ⁺⁺ p		0,005**	
2006-2007 ⁺⁺ p		0,698	
2006-2008 ⁺⁺ p		0,334	
2007-2008 ⁺⁺ p		0,157	

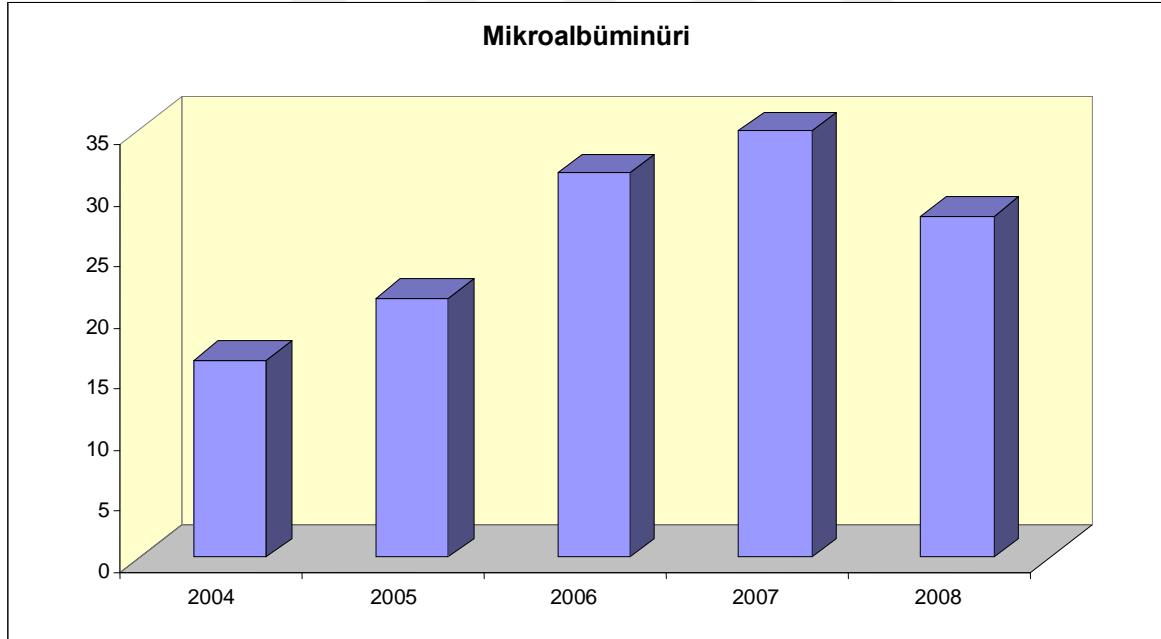
⁺ Friedman Test

⁺⁺ Wilcoxon test

* p<0.05

** p<0.01

Olguların yıllara göre mikroalbüminüri düzeyleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.01$).2004 yılındaki mikroalbüminüri düzeyine göre 2005 yılında anlamlı bir değişim gözlenmez iken ($p>0.05$); 2006, 2007 ve 2008 yıllarında görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 2005 yılındaki mikroalbüminüri düzeyine göre 2006, 2007 ve 2008 yıllarında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$). Diğer yıllardaki mikroalbüminüri düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4: Yıllara göre mikroalbüminüri değişimi

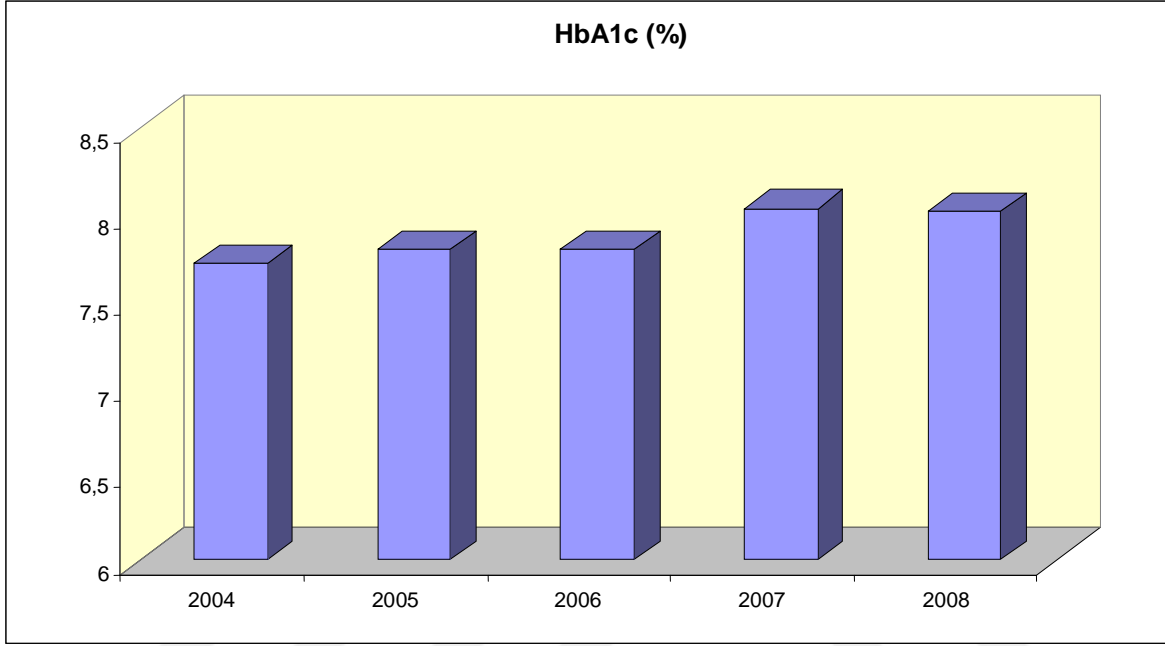
Tablo 5: Yıllara göre HbA1c değişimi

	HbA1c (%)	
	Ort±SD	⁺ p
2004	7,72±1,46	
2005	7,80±1,54	
2006	7,80±1,31	0,399
2007	8,04±1,48	
2008	8,02±1,50	
2004-2005 ⁺⁺ p	0,654	
2004-2006 ⁺⁺ p	0,533	
2004-2007 ⁺⁺ p	0,079	
2004-2008 ⁺⁺ p	0,179	
2005-2006 ⁺⁺ p	1,000	
2005-2007 ⁺⁺ p	0,219	
2005-2008 ⁺⁺ p	0,251	
2006-2007 ⁺⁺ p	0,072	
2006-2008 ⁺⁺ p	0,181	
2007-2008 ⁺⁺ p	0,895	

⁺ Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi

⁺⁺ Paired sample t test

Olguların yıllara göre HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Şekil 5: Yıllara göre HbA1c değişimi

Tablo 6: Yıllara göre Mikroalbüminüri ve HbA1c ilişkisi

HbA1c(%)-Mikroalbüminüri (mg / gün)		
	r	P
2004	0,190	0,158
2005	0,084	0,534
2006	0,026	0,846
2007	-0,069	0,608
2008	0,123	0,363

r: Spearman's rho korelasyon testi

2004 yılındaki mikroalbüminüri düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

2005 yılındaki mikroalbüminüri düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

2006 yılındaki mikroalbüminüri düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

2007 yılındaki mikroalbüminüri düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

2008 yılındaki mikroalbüminüri düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Tablo 7: Yıllara göre Mikroalbuminüri ve HbA1c ilişkisi

	Mikroalbuminüri >30mg/gün		Mikroalbuminüri <30mg/gün		p
	n (%)		n (%)		
2004	HbA1c >7	17 (%70,8)	19 (%57,6)		0,306
	HbA1c <7	7 (%29,2)	14 (%42,4)		
2005	HbA1c > 7	17 (%68,0)	19 (%59,4)		0,503
	HbA1c <7	8 (%32,0)	13 (%40,6)		
2006	HbA1c >7	21 (%70,0)	17 (%63,0)		0,574
	HbA1c <7	9 (%30,0)	10 (%37,0)		
2007	HbA1c >7	23 (%74,2)	21 (%80,8)		0,556
	HbA1c <7	8 (%25,8)	5 (%19,2)		
2008	HbA1c >7	19 (%67,9)	22 (%75,9)		0,501
	HbA1c <7	9 (%32,1)	7 (%24,1)		

Ki-kare testi

2004 yılında albuminüri düzeyi makro olan olguların % 70,8'inin, mikro olan olguların % 57,6'sının HbA1c düzeyleri % 7'nin üzerinde iken, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

2005 yılında albüminüri düzeyi makro olan olguların % 68'inin, mikro olan olguların % 59,4'nün HbA1c düzeyleri % 7'nin üzerinde iken, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

2006 yılında albüminüri düzeyi makro olan olguların % 70'inin, mikro olan olguların % 63'ünün HbA1c düzeyleri % 7'nin üzerinde iken, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

2007 yılında albüminüri düzeyi makro olan olguların %74,2'sinin, mikro olan olguların %80,8'inin HbA1c düzeyleri % 7'nin üzerinde iken, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

2008 yılında albüminüri düzeyi makro olan olguların %67,9'unun, mikro olan olguların %75,9'unun HbA1c düzeyleri % 7'nin üzerinde iken, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Araştırmada hedefimiz polikliniğimizde tedavi edilen olguların retrospektif olarak son 5 yıl içindeki HbA1c ve mikroalbuminüri düzeylerini inceleyerek bu parametrelerin yıllar içinde değişimini ve birbirleri ile ilişkilerini değerlendirmektir. Olguların yıllara göre mikroalbuminüri düzeyleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.01$). Özellikle 2004 ve 2005 yıllarındaki mikroalbuminüri düzeylerine göre 2006, 2007 ve 2008 yıllarında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). 2006, 2007, 2008 yıllarındaki mikroalbuminüri düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tip 2 diyabetik hastaların böbrek fonksiyonlarının seyri heterojendir. (Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Heterogeneous nature of renal lesions in type 2 diabetes). Tip 2 diyabette normoalbuminüriden mikroalbuminüriye geçiş Tip 1 diyabete göre daha az belirgindir. Mikroalbuminüri düşük düzeydeki nefropati için daha az özgül olmakla beraber aterosklerotik hastalıklar ve erken ölümler için bağımsız risk faktörüdür. Yetersiz glisemi kontrolü ve diyabetin süresi diyabetik nefropati tedavisinde prognozu ciddi olarak etkiler(DCCT çalışması-35, UKPDS çalışması-59).

1992 yılında Böbrek Hastalıklarında Diyet Değişiklikleri Çalışması (The Modification of Diyet in Renal disease Study, MDRD) başlığı altında yapılan çok merkezli klinik araştırma , böbrek hastalığının ilerleme eğilimi gösterdiği hastalarda proteinli ve fosforlu yiyeceklerin sınırlandırılmasının sonuçlarını ortaya koydu (76) .Ortalama 14 ay süren bu çalışmada özellikle GFR'si düşme eğilimi gösteren hastaların diyetlerinde protein ve fosforlu yiyeceklerin azaltılmasının olumlu etkilerinin alındığı hastaların hiç birinde beslenme yetersizliğinin gelişmediği gösterilmiştir. Bundan cesaret alan araştırmacılar 800 hastayı 4 yıl boyunca iki farklı diyetle izlemişler; arter basıncı normal sınırlarda seyredenler dahil, protein kısıntısı uygulanan hastalarda GFR düşüşünün yüksek

proteinli diyet uygulanan hastalara kıyasla yavaşladığını ve arter basıncı değerleri açısından benzer bir ilişkinin bulunduğunu saptamışlardır. Her şeyden önce , diyabetik hastayı takip eden hekimin 6 aylık veya yıllık kontrollerle GFR değişikliklerini izlemesi ve mikroalbuminürinin başlayıp başlamadığını araştırması gerekir.Kreatinin klirensi yöntemi ile GFR'nin ve mikroalbuminürinin seyri hakkında fikir sahibi olmaya çalışmak başlangıçta ve poliklinik düzeyinde yeterlidir.

Hipertansiyonun tedavisi Tip 2 diyabetlilerde nefropatiden korunmak için çok önemli bir korunma yöntemidir (77). Polikliğimizde kan basıncı hedef değerini 120/80 mm Hg kabul ediyoruz. Ancak kan basıncı takibi çalışmamızın dışında kalmaktadır. Bu konuda hasta uyumunda güçlükler yaşamaktayız.

Hastaların takibi sırasında gelişebilen idrar yolları enfeksiyonunda mikroalbuminüri düzeyini geçici olarak artırabilmektedirler. İdrar yolu enfeksiyonu oluştuğunda kültür antibiyograma göre uygun antibiyotik verilmelidir.

Çok sayıdaki fikir grubu koruma stratejisi olarak Tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbuminürinin taranmasını önermektedir (78). İlk 2 yıla göre diğer yıllar daki anlamlı artışın sonraki yıllarda ortadan kalkması hasta uyumunun artmasına ve tedavinin yoğunlaştırılmasına bağlanabilirse de bu ayrı bir araştırmanın konusudur.

2004-2008 yılları HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diyabetli olma süreleri 8 yılı geçmiş olgularda HbA1c ortalamaları yıllara göre sırasıyla %7.72,% 7.8, %7.8, %8,04, 8,02 olmuştur. Bu düzeyler yapılmış olan diğer çalışmalardaki sonuçlardan farklı değildir.

A.B.D. de yapılan NHANES III (Clinical Insights in Diabetes 2006) çalışmasında ortalama diyabet süresi 11,5 yıl ve ortalama HbA1c düzeyi % 8 in üzerinde idi. Olguların % 65,8 inde normoalbuminüri % 34,1 inde

makroalbuminüri mevcuttu. Yine A.B.D.de spesifik diyabet kliniklerinde ortalama HbA1c % 7,6 bulunmuştur (73).

Almanya'da yapılan DETECT (74) çalışmasında diyabet süreleri 10 yıl olan olgularda HbA1c ortalama düzeyi % 8,2 ve mikroalbuminüri görülme oranı % 81 bulunmuştur. Almanya'dan Altenhofer (Arzte Verlag 2002)ve Berger(Arzteblatt 1998) yaptıkları çalışmalarında HbA1c ortalamalarını sırasıyla % 7,5 ve % 8 bulmuşlardır.

Japonya'da yapılan bir çalışmada 6 yıl takip edilen 33 olguda HbA1c ve mikroalbuminüri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada HbA1c ortalama düzeyi mikroalbuminüri olgularda %7,9 ve makroalbuminüri olgularda % 8,6 bulunmuştur. Araştırmacı mikroalbuminüri varlığının nefropatinin güçlü bir göstergesi olduğunu ve hedef değerlerin üstünde HbA1c değerleriyle ilişkili olduğunu savunmuştur (75) .

Bir ABD, Kanada araştırması olan ACCORD çalışmasında ortalama diyabet süresi 10 yıl olan 10.250 olguda başta % 8,1 olan HbA1c ortalamasının 3,5 yıl sonunda % 7,9 ye indiğini görüyoruz (79).

Avrupa'da ortalama HbA1c değerleri değişkendir. Ortalama % 7,4 olmakla beraber, İsveçte % 7,0 ile İngiltere'de % 7,8 arasında değişmektedir (80).

Avrupa'da diyabet tedavi hedeflerine ulaşmak için kurulan EUCİD projesinde 11 ülkede HbA1c % 7 hedefi üstünde kalan diyabetli oranı % 50 civarındadır (81).

Bizim çalışmamızda da HbA1c ortalamaları benzer bulunmuştur. Polikliniğimizde 2008 yılında takip ve tedavisi yapılmış olan 5000 olgunun HbA1c ortalaması % 7,49 idi. Tüm dünyada hedef değerlere ulaşmada sorun

yaşanmaktadır. Çalışmaların hepsinde daha sıkı kontrol ve yeni ilaçların kullanıma girmesi önerilmektedir.

Yıllara göre değerlendirildiğinde HbA1c ile mikroalbuminüri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yukarıda da bahsettiğimiz gibi, Japonya’da yapılan bir çalışmada 6 yıl takip edilen 33 olguda HbA1c ve mikroalbuminüri değerlendirildiğinde HbA1c ortalama düzeyi mikroalbuminüri olgularda % 7,9 ve makroalbuminüri olgularda % 8,6 bulunmuştur. Araştırmacı mikroalbuminüri varlığının nefropatinin güçlü bir göstergesi olduğunu ve hedef değerlerin üstünde HbA1c değerleriyle ilişkili olduğunu savunmuştur (75). Bizim çalışmamızda da HbA1c ortalama düzeyi hedef değerlerin üzerinde bulunmuş olup, hastalarımızın mikroalbuminüri düzeylerini yükseltmiş olsa da bu yükseklik son 3 yılda istatistiksel olarak anlamlı fark meydana getirmemiştir.

ÖZET

Diyabetes Mellitus, Dünya sağlık Örgütü tarafından AIDS ten sonra küresel mücadele gerektiren ikinci hastalık olarak ilan edilmiştir. Bunun nedeni hastalığın mikro-makrovaküler komplikasyonlar nedeniyle oluşturduğu, gerek yüksek morbidite ve mortalite, gerekse ülke ekonomilerine getirdiği maddi yüküdür. 1997 yılında 143 milyon olan tüm dünyadaki erişkin diyabetli vaka sayısının, 2025 yılına kadar ikiye katlanarak, 300 milyonu aşacağını öngörmektedir.

Biz bu çalışmamızda Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği Diyabet polikliniğine başvuran en az 8 yıldır ADA kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı almış olan 57 hastanın 5 yıllık takiplerinde (2004-2008 yılları arasında) HbA1c ve mikroalbüminüri değerlerindeki değişmeyi ve birbirleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

HbA1c ortalamaları yıllara göre sırasıyla % 7.72,% 7.8, % 7.8, % 8.04, % 8.02 olmuştur. Değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu düzeyler yapılmış olan diğer çalışmalardaki sonuçlardan farklı değildir.

Mikroalbüminüri ortalamaları yıllara göre sırasıyla 126.07 mg / dl,84.12 mg / dl ,145.35 mg / dl , 171.82 mg / dl , 168.01 mg / dl olarak bulunmuştur.

Olguların yıllara göre mikroalbüminüri düzeyleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir.

Yıllara göre HbA1c ve mikroalbüminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızdaki HbA1c ve mikroalbüminüri düzeyleri dünyada yapılmış diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.HbA1c deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, mikroalbüminürideki değişikliklerin anlamlı olarak artması, HbA1c seviyesinin normalin üzerinde olmasından kaynaklanmaktadır. Dünyadaki diğer çalışmalardada Hba1c ortalama düzeyleri sabit tutulsa da mikroalbüminürideki artış önlenememektedir.

Sonuç olarak DM hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak için öneriler kısmında bahsedilen ilkelere uymak gerekmektedir.

ÖNERİLER (82)

1-Hastaların taranması:

-Tip 1 DM hastaları tanı alındıklarından itibaren 5 sene sonra mikroalbüminüri açısından yıllık olarak taranmalıdır.

-Tip 2DM hastaları daha erken hatta tanı aldıkları anda taranmalıdır .Tercih edilecek yöntem albümin/kreatinin oranıdır.

2-Mikroalbüminüri (>30mg/24 saat) veya proteinüri (>300mg/24 saat) tesbit edilen hastalar için:

-Glikoz kontrolü sıkı yapılmalıdır.(HbA1c < %7)

-Kan Basıncı sıkı kontrol edilmelidir.(Amaç 130/80 mm Hg, eğer proteinüri >1 gr / 24 saat ise kan basıncı hedefi 125/75 mm Hg olmalıdır.)

-Tüm hastalarda ACE inhibitörü veya ARB kullanılmalıdır.

-Yukarıdaki yaklaşımlar ile proteinüri düzeyini azaltmak.(amaç %50 azaltmak veya <500 mg / 24 saat ya da mümkünse normale yaklaştırmaktır.)

Proteinürideki azalma başlıca amaçtır.

-Diyeti değerlendirmek, eğer protein yüksek ise azaltılmalıdır. Seçilmiş durumlarda düşük proteinli diyet dikkate alınmalıdır.

- Lipidlerin değerlendirilmesi ve önerilen sağlıklı değerlere çekilebilmesi için çalışılmalıdır.

- Sigaranın bırakılması için hastaları cesaretlendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

Son olarak, çok sayıdaki kanıt, takım çalışması ile yoğun bir takibin en uygun tedavi şekli olduğunu ima etmektedir. Hasta ile sağlık çalışanları hasta bakımında birbirlerinin partneri olmak zorundadırlar. Bu nedenle iç hastalıkları uzmanı , diyabetolog , nefrolog , hemşire , eğiticiler , diyetisyenler , spor fizyologları , ve hasta kritik takımı oluşturur. Bu takım hastaya olası en iyi sonucu sağlayacaktır (82).

KAYNAKLAR

1-American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes

Mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Supp1: S5-S10.

2-Laakso M: Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı, in Tip 2 Diyabet,

Goldstein BJ,Muller-Wieland D (ed), AND Yayıncılık 2004; 1-12

3-American Diabetes Association: Screening for Type 2 Diabetes. Diabetes Care

2004;27 Supp1: S11-S14.

4-Centers for Disease Control and Prevention: National Estimates on Diabetes;

2003.www.cdc.gov.

5- Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet

United States, 2003; 2003. www.cdc.gov.

6-Hostetner TH. Early renal function in diabetes and risk factors for development of diabetic nephropathy. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, editors.The principles and practice of nephrology. 1st ed.

Philadelphia: BCC Decker; 1991. p. 460-70.

7-Hatemi H. Diabet komplikasyon istatistikleri. 1. baskı, İstanbul: Servier Araştırma Grubu Yayınları; 1998.

8-Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. Diabetes Care 1998;21:1932-8.

9-Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-33.

10-Caramori ML, Gross JL, Pecis M, de Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. Diabetes Care 1999;22:1512-6.

11-Pickup J, Williams G (editors). Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 52.1-52.21.

12-. Pickup J, Williams G (editors). Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 53.1-53.13.

13. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999;22:1555-60.

14-Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of sistatin C and B-2 microglobulin as markers of renal function in pations with type 2 diabetes mellitus *Journal of Diabetes and its complications* 2003;17:160-168

15-Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, Gin H. Interest of sistatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Clinical and experimental* 2003;52

16- Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate *Postgrad Med* 2001;110:55- 62

17-Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005;2152- 80

18-Nathan DM, Cagliero E. Diabetes mellitus. In: Felig P, Frothman AL, editors. *Endocrinology & Metabolism*. 4th int. ed. USA, Mc Graw Hill, 2001; 827-926

19 Yenigun M, Ener N. Diabetes mellitus'un tarihcesi. İn: Yenigun M, Altuntaş Y, editorler. Her yonuyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;3- 6

20-Garber A.J. Diabetes Mellitus. Internal Medicine. Editor: Stein J. H. Mosby Year Book, 1994:1391-1392.

21-Satman I. Yılmaz M.T. Şengul A.M. et al and the TURDEP group: Population based study of diabetes and the risk chracteristics: final results of the TURDEP, Diabetologia 2000; 43 (suppl 1).

22- N. Lavin – Manuel Of Endocrinology & Metabolism (3rd Edition 2002): 306

23-G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet, Sorular ve Cevaplar 2003: 6-19.

24-İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S. Temel İç Hastalıklar. Güneş Kitabevi Ankara 2003;Cilt 2:2279-2330

25.Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Bask); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243

26.Koloğlu S.. Diabetes Mellitus. Endokrinoloji Temel ve Klinik Ed: Koloğlu S. Medical Network & Nobel Ankara 1996 Birinci Bask;368-385

27.Foster D. W. Diabetes Mellitus. Harrison's Principle of Internal Medicine. Ed:Wilson J.D., Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin J.B.,Kasper

28- American Diabetes Associatione Positione statement 2007 Dianosisi and clasificatione of DM Daibetes CARE 2007 ;30 S42-47

29-. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus :Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus .Diabetes Care 1997;20(Suppl.1):1183-97

30-Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. İn: Yenigun M, Altuntaş Y, editorler. Her yonuyle diabetes mellitus. 2inci baskı.İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62

31-Bennett PH, Krowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. İn: Kahn CR, Weir GC, King

GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;331- 40

32-Gürbüz Erdogan . Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2. baskı, 2005.

33- DİABETES American Diabetes Association: Preventive foot care in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 27 (Suppl. 1):S63–S64, 2004

34-DİABETES. Herman WH:Eye disease and nefropaty in NIDDM.Diabetes Care 15:1181-1191.1992.

35- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes. 1986 May;35(5):530-45.

36- Erdoğan G: Diabetes mellitusun tedavisi 1 .bası .Bilimsel tıp yayınevi .Ankara 1997

37- King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77.

38- Hatemi H:Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri . Ed. H.Hatemi
Alemdar ofset Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 313-343.1988

39-.Amerikan Diabetes Association: Role of cardiavascular risk factor in
prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes

40- Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp
Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.

41- Diabetes Care.12:573-579.1989 Heller RS, Clarke p,Daly H,Davis I,Mc
Culloch DK,Allison SP,Tattersall RB.Group education for obese patients with
Type 2 diabetes ;greater success at less.Cost.Diabetes Medicine 5 ,552-556.1988

42- DİABETSES Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA,
Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE,
Iskandrian AE: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic
diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 27: 1954–1961, 2004.

43- DİABETESValensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J,
Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR: Predictive value of cardiac

autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 24: 339–343, 2001.

44- Bayraktar M. Diabetik nefropati. *Aktuel Tıp Dergisi* 1997;1: 607-12.

45- Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus-complications of diabetes. In: Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 1013-22.

46- Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M, et al. Effect of the antiplatelet drug dilazep dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;23:1168-71.

47- Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S101-3.

48- Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S, Clavant SP, Kiriazis Z, Pike RN, et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000; 49: 87-93.

49- Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R. Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. *Diabetes* 2000;49: 1022-32.

50- Kaplan NM. Primer Hipertansiyon: Patogenez. In: Klinik hipertansiyon [Kaplan NM, Clinical hypertension, 7th ed. Baltimore: Williams&Wilkins]. Ceviri: Fako ilac şirketi.İ stanbul: Turgut Yayıncılık; 1998. s. 41-99.

51- Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigun M, Altuntaş Y, editorler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001;337- 402

52- Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;925- 50

53- Olsen S. The renal structural damage in patients with type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;31- 40

54-Parvin HH. The clinical course of patients with type 2 diabetes, normo-, micro-, and macroalbuminuria. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;71- 86

55- Mogensen CE. Concluding remarks: diabetic nephropathy in type 2 diabetes: new directions for diagnosis and treatment. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press,2002; 103- 116

56- Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. Diabetes 2000;49: 476-84.

57- DIABETESGarg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. Vasc Med 7: 35–43, 2002

58-DIABETES Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110: 32–35, 2004.

59- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.

60- Sochett eB, Poon I, Baife W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *Diabetes and Its Complications* 1998;12: 18-23.

61- Mitchelle TH, Nolan B, Henry M, Cronin C et al. Microalbuminuria in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus relates to nocturnal systolic blood pressure. *Am J Med* 1997;102:531-5.59

62- Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Schernthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1139-43.

63- Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41: 233-6.

64- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.

65- Warram JH, Scott LJ, Hana LS, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in Type 1 diabetes: Non linear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49: 94-100

66- Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-9

67- Lee Coldman, Dennis Ausiello. Cecil Textbook of Medicine , 22nd Edition, 2006.

68- 25-Karam JH: Diabetes Mellitus and Hypoglycaemia in Current Medical Diagnosis and Treatment 37th ed: Tiemey LM, McPhee SJ, Papadakis MA. (ed) Appleton & Lange 1998: 1095-1137.

69- Kızıltan ME: Diabet ve Periferik Noropati in Diabetes Mellitus, İlkova H (ed), İUCTF Surekli Tıp Eğitimi Komisyonu Yayın No:4, İstanbul 1997: 69-77.

70- Ward JD, Tesfaye S: Pathogenesis of diabetic neuropathy in Textbook of Diabetes, Pickup JC, Williams G (ed) 2nd ed, Blackwell Science Ltd, 1997: 49. 1.

71- Watkins P J, Edmonds ME: Clinical features of diabetic neuropathy in Textbook of Diabetes, Pickup JC, Williams G (ed) 2nd ed, Blackwell Science Ltd, 1997: 50. 1.

72- Kaynak diabetes care 2008 ; 31 (Suppl.1) S,12-54

73- American Journal of Health-System Pharmacy. 63(14):1325-1331, July 15, 2006. Morello Candis M.; Zadvorny Emily B.; Cording, Margeret A.; Suemoto, Ryan T.; Skog, Jillian N; Harari, Amir

74-Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung: HbA1C-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Diabetesdauer – Ergebnisse der DETECT Studie Pittrow D.1, Huppertz E.2, Pieper L.3, Böhler S.1, Stridde E.4, Klotsche J.3, Jacobi F.3, Glaesmer

75-Six-year Study of Natural Course of Microalbuminuria in Japanese NIDDM Patients with Coexistent Hypertension. Dokkyo J Med Sci

76- The Modification of Diet in Renal disease Study , MDRD :design metods and results from the feasibility study. Am J Kidney Dis 20:18-13,1992

77- DeFronzo R. Diabetic Nefropathy : Etiolojgic and therapoutic considerations. Diabetes Rev 3:510-564 , 1995

78-Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL Screening an management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus Am. J Kidney Dis 1995;25:107-112).

79- New England Journal of Medicine (2008; 358: 2545–59)

80- Diabetes, aralık 2005)

81- EUCID Project Diabetes Prevention and Care

82- Joslin's Diyabetes Mellitus 14. Baskı 2008 Sayfa 946

