

T.C.
Sosyal Sigortalar Kurumu
İstanbul Eğitim Hastanesi
VI. İç Hastalıkları Kliniği
Şef: Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU

**TİP II DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİNİN
MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Meltem AYTER

İstanbul-1997

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yanımda olan, meslek hayatımda kendisini örnek almaya çalışacağım değerli hocam, Şef Dr.Cüneyt Müderrisoğlu'na,

Zorlu asistanlık günlerimde tecrübelerinden faydalandığım, eğitimime değerli katkıları olan hocam, Şef Dr.Burhan Bedir'e,

Eğitimime katkıda bulunan ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri geçen 3.-6. İç Hastalıkları Kliniği uzmanları Şef Yard. Dr.İskender Dik, Şef Yard. Dr.Fusun Erdenen, Dr.Halil Tepret, Dr.Ayşe Uygun, Dr.Ersan Sander ve Dr.Neşe İmeryüz'e,

Dört yıl süresince en zor anları birlikte göğüslediğimiz, bir aile ortamı içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr.Savaş Tuna, Dr.Neslihan Özsoy, Dr.Güven Çetin, Dr.Nurhan Ünlü Caneroğlu, Dr.Ferhan Mantar, Dr.Mutlu Niyazoğlu, Dr. Mustafa Yanık, Dr.Mehmet Demircioğlu ve 3.-6. İç Hastalıkları Kliniğinin değerli hemşireleri ve personeline,

Tezimin hazırlanmasında gösterdikleri destek ve ilgiden dolayı tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına ve Dr.Ayşen Özcan'a,

Eğitimim süresince yardımlarından dolayı 2.İç Hastalıkları Klinik Şefi Dr.Mecdi Ergüney, Dr.Emel Ergüney, Biyokimya Şefi Dr.Güvenç Güvenen ve Radyoloji Şefi Dr.Yüksel Barut'a,

Eğitimim süresince sağladıkları olanaklar için hastanemiz başhekimisi Doç.Dr.Mustafa Caniklioğlu'na,

Ve destekleriyle beni bugünlere getiren değerli aileme teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr.Meltem AYTER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL METOT.....	24
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	44
ÖZET.....	45
KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

ACE	:	Angiotensin konverting enzim
AER	:	Albümin ekskresyon hızı
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
ANF	:	Atrial natriüretik faktör
aPTT	:	Parsiyel tromboplastin zamanı
GAG	:	Glikozaminoglikan
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
HbA _{1c}	:	Glikolize hemoglobin
IDDM	:	İnsüline bağımlı diabetes mellitus
LMWH	:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
NIDDM	:	İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
OAD	:	Oral anti-diabetik
PAI	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
UAE	:	Üriner albümin ekskresyonu
vWF	:	Von Willebrand faktör

GİRİŞ ve AMAÇ

Dibetik nefropatili hastalarda kronik renal yetmezlik aşamasına gelinmeden proteinürüyi durdurmak oldukça önemlidir. Angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin mikroalbüminürüyi azaltıcı etkisi, yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Biz de buradan hareketle Tip II Diabetes Mellitus'lu hastalarda mikroalbüminüri düzeyininin azaltılmasında düşük molekül ağırlıklı heparinin etkisini araştırmayı uygun gördük.

1995 yılında Myrup ve arkadaşlarının "düşük molekül ağırlıklı heparinin IDDM'lu hastalarda üriner albümin ekskresyonu üzerine etkisi" adlı Lancet'te yayınlanan çalışmalarından esinlenerek, LMWH'in NIDDM'lu hastalarda mikroalbüminüri üzerine etkisini araştırmaya karar verdik (1). Bu amaçla SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 3. - 6. Dahiliye servisinde yatan ve polikliniğe başvuran Tip II Diabetes Mellitus'lu 44 hasta çalışmaya alındı. Cinsiyet ve yaş gözetilmeden hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 22 hastaya bir ay süreyle LMWH 3075 anti-Xa IU, günde 2 kez, deri altına verildi. İkinci gruba alınan NIDDM'lu hastalar LMWH verilmeden bir ay süre ile takip edildi. LMWH'nin Tip II Diabetes Mellitus'lu hastalarda mikroalbüminüri düzeyine etkisini görmek amacıyla Eylül 1996 tarihinde çalışmaya başlandı.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus:

Tanımı:

Diabetes Mellitus; genetik veya immün yapının sebep olduğu bir seri patolojik olay sonucu, pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya etkisizliği sebebiyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalar ile seyreden, multisistem komplikasyonlu, hiperglisemi ile giden kronik bir metabolik hastalıktır (2,3).

Tanısı ve Sınıflaması:

Diabet tanısında açlık kan şekeri tayini önemlidir. Açlık kan şekeri değeri, gerçek kan şekeri tayin yöntemleri ile (glikoz oksidaz, Somogy-Nelson) venöz kanda 60-70 mg / dl, indirgeyici yöntemlerle (Hagedorn Jensen) 80-110 mg / dl'dir. Vena kanı glikozu, arter kanı glikozundan % 10-15 oranında daha düşüktür. Plazma veya serum glikoz değerleri, total kandaki glikoz değerlerinden daha yüksektir. Kan ve plazma arasındaki glikoz farkı % 15 kadardır. Diabet tanısı için National Diabetes Data Group tarafından önerilen plazma açlık kan şekeri üst sınırı 140 mg / dl'dir (4). Bu değer testin özgüllüğünü arttırmak için yüksek tutulmuştur. Bu sınır venöz yada kapiller total kan için 120 mg / dl olarak alınmaktadır.

Plazma açlık glikoz düzeyleri 115-140 mg / dl arasındaki kişiler sınırdaki olgular olarak kabul edilip, uzun süreli izlemeyi gerektirir. Eğer tanıya götüren bulgular yetersiz ise oral glikoz tolerans testi yapılabilir. 300 ml su içinde eritilmiş 75 g glikoz verilerek 1 ve 2 saat sonraki glisemi değerlendirilir. Teşhis açısından önemli olan 2. saatte ölçülen glisemi değeridir (Tablo 1)(5).

Tablo 1. National Diabetes Data Group'un Diabette Tanı Kriterleri

<p>I. ERİŞKİNDE D. MELLİTUS</p> <p>1.Diabetin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, ketonüri, hızlı ağırlık kaybı) ile birlikte büyük ve ani glisemi yükselmeleri.</p> <p>2.Açlık glisemisinin; ♦venöz plazma\geq140 mg/dl, ♦venöz total kan\geq120 mg/d l, ♦kapiller total kan\geq120 mg/dl,</p> <p>3.Açlık glisemisi yukarıdaki değerlerin altında ise 75g glikozla yapılan OGTT'nin 2. saatindeki ölçüm değerlerinin; ♦venöz plazma\geq200 mg/ dl, ♦venöz total kan\geq180 mg/dl , ♦kapiller total kan\geq200 mg/dl olması.</p>	<p>III. ÇOCUKLARDA D. MELLİTUS</p> <p>1.Diabetin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, ketonüri, hızlı zayıflama) ile herhangi bir saatteki gliseminin 200 mg/dl' nin üzerinde olması.</p> <p>2.Asemptomatik durumlarda 1.75 g/kg glikoz ile yapılan OGTT'de açlık glisemisinin; ♦venöz plazma\geq140 mg/dl, ♦venöz total kan\geq120 mg/dl, ♦kapiller total kan\geq120 mg/dl, 2. saat OGTT'de ve 0.5.saat, 1.saat veya 1.5. saat glisemi değerlerinden bir tanesinde gliseminin; ♦venöz plazma$>$200 mg/dl, ♦venöz total kan$>$180 mg/dl, ♦kapiller total kan$>$200 mg/dl olması.</p>
<p>II. ERİŞKİNDE BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI</p> <p>75g glikoz yüklemesi sonucunda aşağıdaki değerlerin saptanması; a) Açlık glisemisinin; ♦venöz plazma$<$140 mg/dl, ♦venöz total kan$<$120 mg/dl, ♦kapiller total kan$<$120 mg/dl, b) 0.5. saat, 1. saat veya 1.5. saat OGTT değerinin; ♦venöz plazma\geq200 mg/dl, ♦venöz total kan\geq180 mg/dl, ♦kapiller total kan\geq200 mg/dl, c) 2. saat OGTT değerinin; ♦venöz plazmanın 140-200 mg/dl, ♦venöz total kanın 120-200 mg/dl, ♦kapiller total kanın 140-200 mg/dl arasında olması.</p>	<p>IV. ÇOCUKLARDA BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI</p> <p>a) Açlık glisemisinin; ♦venöz plazma$<$140 mg/dl, ♦venöz total kan$<$120 mg/dl, ♦kapiller total kan$<$120 mg/dl, b) 2. saat OGTT değerinin; ♦venöz plazma$>$140 mg/dl, ♦venöz total kan$>$120 mg/dl, ♦kapiller total kan$>$120 mg/dl olması.</p>

Özellikle NIDDM tanısında farklı kriterler kullanılması nedeniyle % 1.5 ile % 4 arasında prevalans bildirilmektedir. Bir çalışmada 65 yaş üstü popülasyonda prevalans % 11 bulunmuştur. 65-74 yaş arası diabetiklerin % 30'u her yıl hospitalize olmaktadır. Bu oran diabetik olmayanların 2 katıdır (6).

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Sınıflaması(5)

Klinik sınıflama	Alt Sınıflama
A. DIABETES MELLİTUS	
I. Tip I, İnsüline bağımlı tip (IDDM)	a) Tip IA: Klasik b) Tip IB: Primer otoimmün
II. Tip II, İnsüline bağımlı olmayan tip (NIDDM)	a) Obez NIDDM b) Nonobez NIDDM c) MODY (Maturity onset diabetes of young)
III. Malnutrisyona bağlı diabetes mellitus (MRDM)	a) Fibrokalküloz pankreatik diabet b) Protein eksikliğine bağlı diabet
IV. Pankreas hastalığına bağlı DM	a) Akut pankreatit b) Kronik pankreatit
V. Hormonlara bağlı Diabet	a) Cushing b) Akromegali c) Feokromasitoma d) Glukagonoma e) Somatostatinoma f) Primer aldosteronizm
VI. İlaçlara bağlı Diabet	a) Antihipertansifler, tiazidler b) Östrojenler c) Sempatomimetikler d) Steroidler
VII. Genetik Sendromlar	a) Turner sendromu b) Hemokromatozis c) Akantozis Nigrikans
B. BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI (IGT)	a) Obez IGT b) Nonobez IGT c) MODY IGT d) Diğerleri (Pankreatik hast. Hormonlar, ilaçlar, genetik send. İnsülin reseptör anomalileri)
C. GEBELİK DİABETİ	a) Glikoz toleransının daha önce bozuk olması b) Glikoz toleransının bozukluk eğilimi göstermesi

Tablo 3. Tip I,II diabet ve MODY arasındaki farklılıklar(5)

	IDDM (Tip-I)	NIDDM (Tip II)	MODY
Başlangıç yaşı	Çocukluk ve erken erişkinlik yaşına kadar	Genellikle 40 yaştan sonra	Çocukluk ve erken erişkinlik yaşına kadar
Vücut yapısı	Zayıf	Obez	Obez
Ketozis	Ketoza eğilimli	Ketoza rezistan	Ketoza rezistan
Tedavi	İnsülin	Diyet (OAD)	Diyet (OAD)
Aile incelemeleri	Diğer fertlerde sıklıkla tip I kardeşlerde diabet riski %5-10	Diğer fertlerde sıklıkla tip II yakın akrabalarda diabet riski %65	%85'inde bir ebeveyn diabetik. Kardeşlerin yarısında kimyasal diabet (OGTT)
İkiz incelemeleri	Tek yumurta ikiz.%50 konkordans	Tek yumurta ikizlerinde % 100 konkordans	-
Genetik	Genetik heterojenite	Genetik heterojenite	1/3'ünde otozomal dominant geçiş
İmmun,endokrin hastalıklarla ilgisi	Var	Yok	Yok
HLA ile ilgisi	Var (B8-B15-DR3-DR4)	Yok	Yok
CA, IAA	Var	Yok	Yok
Klinik formlar	Tip IA:Klasik Tip IB: Otoimmün	Obez form Nonobez form	Klasik form Sinsi seyirli form Kimyasal diabet formu Renal glikozürik form

Proteinüri Mekanizmaları

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

Molekül ağırlığı (M.A.) inülin kadar (M.A. 50.000 dalton) daha küçük olan maddeler, kapiller duvarı suya benzer şekilde serbest olarak geçerler. Plazma proteinlerinin molekül ağırlığı arttıkça, glomerüler membrandan geçişleri giderek azalır.

Normalde IgM gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeler, glomerüler filtratta sadece eser miktarda bulunurlar. Albümin (M.A. 60.000) gibi relatif olarak daha küçük molekül ağırlıklı maddeler, yüksek plazma konsantrasyonları nedeniyle biraz daha fazla miktarda idrara geçerler. Molekül ağırlıkları 15.000-40.000 arasında olan proteinler glomerülden daha kolay geçebilmelerine rağmen, plazmada daha düşük konsantrasyonlarda buldukları için idrara da daha az oranda çıkarlar. Ayrıca ultrafiltrata geçen albümin, tubulus hücreleri tarafından hiç emilmediği halde, düşük molekül ağırlıklı proteinler, proksimal tübüllerde aktif olarak geri emilirler (7).

Micropuncture teknikleri ile elde edilen glomerüler ultrafiltrat örneklerindeki albümin konsantrasyonu 1 mg / dl'a yaklaşır. Plazma albümin konsantrasyonu ise 3-4 g / dl arasındadır. İnülinin ise plazma ve glomerül ultrafiltratta benzer konsantrasyonda olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar normal glomerül kapiller duvarının 50-55 Å^o çapında delikler içeren izopor bir filtre gibi davrandığını göstermektedir. Benzer molekül büyüklüğündeki anyonik (izoelektrik nokta < 7.4) veya katyonik (izoelektrik nokta > 7.4) proteinlerden, anyonik olanlara karşı glomerül kapiller membranında daha büyük bir engelleme olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu glomerül kapiller duvarında elektrostatik bir bariyerin varlığının delilidir (8).

Ayrıca hemodinamik bazı kuvvetler de albümin gibi makromoleküllerin glomerül kapiller duvarından geçişini etkiler. Tablo 4'de glomerül bariyerine etkili faktörler gösterilmektedir.

Tablo 4. Glomerül kapiller duvarının geçirgenliğini etkileyen faktörler:

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

Normal idrarın protein bileşimini;

-% 40-60 albümin,

-% 40 Tamm-Horsfall proteini,

-% 15 immünoproteinler (IgG, IgA),

-% 5-10 düşük molekül ağırlıklı proteinler (β_2 -mikroglobülin, lizozim, retinol-binding protein, α_1 mikroglobülin, α_1 -asitglikoprotein ve bir çok polipeptid yapıda hormon ve enzimler) oluşturmaktadır (7,9).

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

Tubüler proteinüri ise proteinlerin normal tubüler reabsorbsiyonundaki hasar sonucu, glomerüler filtratın değiştirilememesi ile karakterizedir. Bu durumda normal olarak filtre edilen ve tekrar absorbe edilen daha küçük makromoleküllerin idrara çıkışı artar (β_2 - mikroglobülin gibi). Proteinüriye sebep olan başka mekanizmalar da vardır. Normalde tubuluslarda reabsorbe edilen proteinlerin, bazı hastalıklarda (plazma hücre diskrazileri) plazmada yüksek konsantrasyonlara ulaşması sonucu filtrasyon yükünün artması ve reabsorbsiyon kapasitesinin aşılması ile bunların idrara çıkışı artmıştır(overflow) yada üriner sistemdeki bir enfeksiyon nedeniyle IgA sekresyonu artmış ve postrenal (sekretuar) proteinüri ortaya çıkmıştır (7). Tablo 5'de proteinürinin oluşum mekanizmasına göre tipleri özetlenmiştir.

Tablo 5. Proteinüri Tipleri

Tipi	Mekanizması	Miktarı	Mol Ağırlığı	Örnek
Glomerüler	Permeabilite artışı	> 3-5 g	> 68.000	(Albümin IgG), Glomerülonefrit, Nefrotik Sendrom
Tubüler	Reabsorbsiyon azalması	< 2 g	< 40.000	(β_2 mikroglobülin), İnterstisyel nefrit, Antibiyotik hasarı, Metal zehirlenmesi
Overflow	Anormal plazma proteinlerin filtrasyonunun artması	0-2-10g	< 40.000	Bence Jones proteinürisi, myoglobinüri
Hemodinamik	Artmış filtrasyon, azalmış reabsorbsiyon	< 2g	20.000-68.000	Konjestif kalp yetmezliği, ateş, egzersiz, konvülsiyon

Mikroalbüminüriye giriş:

Mikroalbüminüri ilk kez 30 yıl önce Harry Keen tarafından Londra'da, tanımlandı. Harry Keen artmış albümin ekskresyonunun, erken dönem diabetik renal hastalığın progresyonunda önemli olabileceğini belirtmiştir. Bu progresyonun yoğun insülin tedavisi ile anlamlı derecede engellenebileceği açıktır(10-11). Bu nedenle mikroalbüminüri genel diabetik bakımın optimizasyonu için önemli bir parametredir. Mikroalbüminüri diabetin erken döneminde aralıklı olup metabolik kontrol sağlanmadığı takdirde sürekli hale gelir ve yıllık ortalama % 25 kantitatif artış gösterir (12,13).

Antihipertansif tedavi mikroalbüminüriyi azaltır veya stabilize eder ve renal tutulumu olan hastalarda klinik olarak önemli makroalbüminüri gelişimini düzeltir.

NIDDM'lu hastalarda mikroalbüminüri diğer komplikasyonların ve kötü sonuçların önemli bir belirleyicisidir. Bu tip hastalara olayın daha da ilerlemesini engellemek için mümkün olan en iyi klinik bakım sunulmalıdır.

Diabetik nefropatinin en iyi göstergesi olan proteinürinin kümülatif riski, irksal farklılıklara bağlı olarak IDDM'lu hastalarda yaklaşık % 30, NIDDM'lu hastalarda % 15-60 arasındadır.

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

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

6 ve 14 yıllık bir gözlem dönemi sonrasında, 1980'li yılların başlarında "mikroalbüminüri " fenomeni olarak isimlendirilen AER'deki subklinik artışın, IDDM'lu hastalarda belirgin nefropati gelişiminin belirleyicisi olduğu gösterildi (14).

Relatif olarak daha yaşlı NIDDM'lu hastalarda (50-75 yaşları arası) ve yaşlı diabetik olmayan bireylerde mikroalbüminürinin, renal hastalıktan daha ziyade kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur (15-16).

Mikroalbüminürinin Tanımı:

Diabetik olmayan sağlıklı popülasyonda, AER'nin normal aralığı 1.5-20 µg / dakika olup, ortalama değer 6.5 µg / dakikadır.

Klinik proteinüri genellikle AER 200 µg / dakika veya 300 mg / 24 saati aştığında teşhis edilir. Bu nedenle mikroalbüminüri AER'nin 20 ve 200 µg / dakika arasında olması şeklinde tanımlanır. Standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 200 mg / l'nin altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde (> 30 mg / l) albüminin idrara çıkması mikroalbüminüri olarak tarif edilmektedir (12-17).

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

Albümin ekskresyonunu etkileyen faktörler:

- Aşırı egzersiz (18),
- Sıvı yüklemesi (geçici) (19),
- Oral protein alımı (20),
- İdrar yolu infeksiyonları,
- Arteriyel hipertansiyon,
- Gebelik esnasında artar.

AER gün içinde geceye oranla % 25 daha yüksek olma eğilimindedir (21).
Günden güne değişen % 40'lık biyolojik bir varyasyonu vardır (22).

Mogensen tarafından 1987 yılında, diabetik nefropatinin gelişim aşamalarını tanımlamak üzere beş basamaktan oluşan bir evreleme sistemi önerilmiştir(23).

Evre I: Böbrek büyüklüğünde artışla birlikte glomerül hipertrofisi ve hiperfonksiyonu vardır. İnsülin tedavisi ve glisemik kontrol ile düzeltilebilir.

Evre II: (Sessiz dönem) Özellikle glomerülde olmak üzere renal lezyonların geliştiği, fakat idrarla albümin atılımının normal olduğu dönemdir.

Evre III: Mikroalbüminüri ile karakterize, başlangıç halinde nefropati safhasıdır.

Evre IV: Belirgin (klinik) nefropati dönemidir. Proteinüri, hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon oranında düşüşle birlikte.

Evre V: Son dönem böbrek yetmezliğine uyar.

Gelişebilecek nefropatiyi önlemede veya geciktirmede en büyük faydanın mikroalbüminürik safhada Evre 3'de sağlanabileceği bildirilmiştir (24).

Mikroalbüminüri tayininin ilk uygulamaları diabetes mellituslu hastalarda oluşmuşsa da, esansiyel hipertansiyonda bozulmuş renal fonksiyonel rezervin ve kardiyovasküler hasarın belirlenmesinde, diffüz psoriasis'te renal hasarın erken belirlenmesinde ve akut myokard infarktüsünü takiben erken bir cevap olarak da mikroalbüminüri tayini önerilmiştir (25,26,27,28).

NIDDM'da Mikroalbüminüri

NIDDM'un morbidite ve mortalitesi

Bir çok epidemiyolojik ve klinik çalışma NIDDM hastalarında tüm yaş gruplarında ve iki cinste de mortalitede artış olduğunu göstermektedir. Genel olarak ölümlerin ana nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Diabetin kendisi kardiyovasküler hastalıktan bağımsız bir risk faktörüdür.

Serum kolesterolü , sistolik kan basıncı ve sigara NIDDM için mortalitenin bağımsız belirleyicileridir(29). Ayrıca, halen mikroalbüminürinin NIDDM'da mortalitenin en güçlü göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Mikroalbüminüri kardiyovasküler duyarlılığın artış göstergesi ve bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi için uyarı olarak kabul edilmelidir.

NIDDM'da diabetik nefropati insidansı

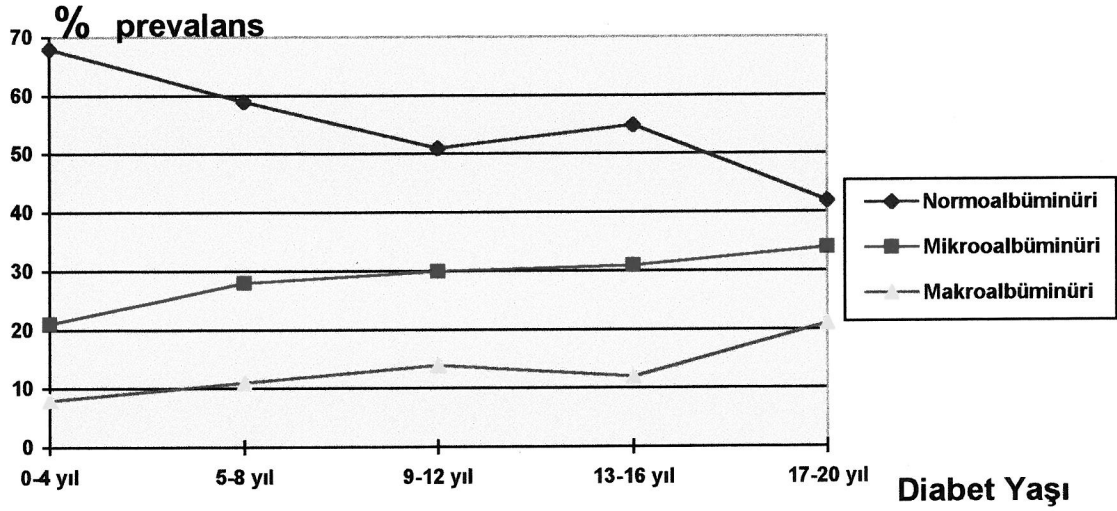
IDDM'lu hastaların yaklaşık % 35'inde diabetik nefropati gelişir. NIDDM'da bu oran % 15-60 kadardır. Avrupalılarda ise düşüktür. 20 yıllık diabetiklerde en yüksek insidans Hintlilerde ve Japonlarda görülmektedir. ABD'de kronik renal yetmezliğin en büyük sebebi, diabetir (30).

NIDDM'lu hastalarda mikroalbüminüri prevalansı

Glisemik kontrolün iyileşmesi üriner albümin ekskresyonunu azaltabilir. Ancak yüksek düzeyler düşürülemez. NIDDM seyrinde hastaların % 20-30'unda mikroalbüminüri vardır. Mikroalbüminüri ve glisemi arasındaki ilişki yalnız Diabetes Mellitus'da değil, glikoz toleransının bozulmuş olduğu kişilerde de görülür (31). Bir çok çalışmada, hastalığın süresi ile mikroalbüminüri arasında ilişki görülmemiş, ancak hastalığın süresi ile kan basıncı ve istirahat nabız sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Danimarkada yapılan bir çalışmada NIDDM'lu hastalarda mikroalbüminüri (%27) ve makroalbüminüri (%14)

prevalansının yüksek olduğu bulunmuş olup, HbA_{1c} yüksekliği, obezite, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, proliferatif retinopati ve ayak ülserlerinin varlığı üriner albümin ekskresyonundaki artış ile birlikte görülmektedir(Şekil 1)(32).

Bu bulgulardan hareketle NIDDM tanısı konduktan sonra üriner albümin ekskresyonu rutin olarak izlenmeli, böylece daha komplike gidişli diabetler seçilebilmelidir.



Şekil 1. NIDDM'lu hastalarda diabet yılına göre albüminüri görülme sıklığı(32)

Glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri :

IDDM'lu erişkin ve çocuklarda aynı yaş grubundaki normal kontrollere göre GFR % 20-40 artmıştır. NIDDM için sonuçlar çelişkilidir.

60-74 yaşlarındaki diabetes mellitus serilerinde renal fonksiyon parametreleri kontrollerden farklı bulunmamıştır(33). Benzer şekilde Jerums ve arkadaşları non proteinürik NIDDM'lu hastaların 64 yıl takibinde hiperfiltrasyon tespit etmemiştir (34). Ancak bu metodlarla kreatinin klirensi esas alınmıştır ki bunun da hiperfiltrasyonu saptamadaki değeri sınırlıdır.

Bir çok çalışma, erken tespit edilen NIDDM'da hiperfiltrasyonun daha sık olduğunu düşündürmektedir. Lebowitz ve Palmisano; Amerikan zencilerde 2-10 yıl süreli NIDDM'lu hastaların % 15'inde glomerüler hiperfiltrasyon gözlemişler ve yeni tanı konulmuş hastaların % 35'inde bunu tespit etmişlerdir. Vora ve arkadaşları ise bu oranları % 45, Myers ise % 15 bulmuşlardır(35,36,37).

Hiperglisemi GFR artışına katkıda bulunur. Yeni bir çalışmada belirgin proteinürisi olmayan NIDDM'lu hastaların % 21'inde saptanan GFR artışının, anlamlı bir şekilde hiperglisemi ile ilgisi olduğu gösterilmiştir. Schmitz ve arkadaşları plazma glikoz seviyelerinin düşmesi ile GFR azalmasının ilgisini tedaviye başlanmasından 3 ay sonra göstermişlerdir (38,39).

NIDDM'da mikroalbüminürinin ve GFR'nin takibi

IDDM'un tersine NIDDM'da nefropatinin gelişimi ile ilgili bilgi azdır. Nielson ve arkadaşları 60 NIDDM'lu hastada GFR düşmesi ve üriner albümin ekskresyon artışını 4 yıl boyunca izlemişlerdir. Erken dönemde normoalbüminürik, mikroalbüminürik ve makroalbüminürik hastalar üriner albümin ekskresyonuna göre sınıflanmış ve sonuçta GFR azalmasının mikroalbüminürik (0.20 ml / dk / ay) ve makroalbüminürik (0.61 ml / dk / ay) hastalarda belirgin olduğu, normoalbüminürik kişilerde ise (0.08 ml / dk / ay) oldukça stabil kaldığı görülmüştür(40).

Normoalbüminürik ve mikroalbüminürik hastalarda GFR düşüşü ve sistolik kan basıncı artışı, HbA_{1c} artışı ve yaş ile korelasyon göstermiştir. Bu nedenle NIDDM'lu mikroalbüminürik kişilerin GFR'lerinde hafif bir düşme olduğu söylenebilir. Halbuki normoalbüminürik hastalar nondiabetiklere benzer bir GFR düşüşü gösterirler. Makroalbüminürik NIDDM'lu hastalarda IDDM'lu hastalara benzer bir GFR düşmesi vardır (40).

NIDDM'lu hastalarda kardiyovasküler ölüm için mikroalbüminürinin prognostik önemi:

Bir çok retrospektif ve prospektif çalışmada; NIDDM'lu hastalarda mikroalbüminürinin yalnızca proteinürinin ve progressif nefropatinin göstergesi olmayıp, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite açısından da prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (23,41).

Damsgaard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 228 NIDDM ve eşleştirilmiş nondiabetik hastaları 8-9 yıl boyunca izlemiştir. Bu prospektif çalışmada uzun dönem mortalitede en iyi prognostik faktörün üriner albümin ekskresyonu olduğu gösterilmiştir (41). Bir başka çalışmada 141 NIDDM'lu hasta 3-4 yıl boyunca izlenmiş, mikroalbüminürilerde mortalite artışının oranı % 28, mikroalbüminüri olmayanlarda ise % 4 bulunmuştur (42).

Schmitz ve arkadaşları albüminürinin kardiyovasküler hastalıklardan erken ölüm ile ilişkisinin, son dönem böbrek hastalığından ölümle ilişkisinden daha kuvvetli olduğunu göstermişlerdir. 175 Tip II diabetik mikroalbüminürili hasta takibe alınmış, 120 hasta (% 68) akut myokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve serebro vasküler olay nedeniyle ölmüştür. Bunların % 7'si (8 hasta), son dönem böbrek hastalığından ölmüştür. NIDDM'da mikroalbüminürinin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisinin, böbrek hastalığı ile olan ilişkisinden daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir(44).

NIDDM'da artmış kan basıncı, hiperglisemi, hemostatik anomaliler albüminüri ile ilgili olabilir.

Sigara, kolesterol yüksekliği, fibrinojen, hipertansiyon gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri; mikroalbüminürili diabetik kişilerde, normo-albüminürilere göre daha sıktır. Bununla birlikte bu faktörler hastalardaki kardiyovasküler mortalite artışını tek başına açıklayamaz. Deckert ve arkadaşları mikroalbüminüri ve erken ateroskleroz arasında ortak bir patogenez olduğunu bildirmişlerdir(45). Çünkü albüminürili hastalarda glomerüllerde ve büyük damar duvarlarında benzer yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmektedir. Ekstrasellüler matriksin kalitatif değişiklikleri, dansite azalması

ve/veya heparan sülfat proteoglikan sülfasyonu bu eş zamanlı değişiklikleri açıklayabilir.

Kan basıncı ve mikroalbüminüri ilişkisi

NIDDM'lu hastalarda kan basıncı ve mikroalbüminüri ilişkisini araştıran az çalışma vardır. Mattock ve arkadaşları hem hipertansiyonun hem üriner albümin ekskresyon artışının koroner hastalıkları ile korelasyonunu göstermişlerdir (46). Diabetiklerde diastolik kan basıncı ve üriner albümin atılımı arasında ilişki bulmuşlardır. İki büyük Danimarka çalışmasında sistolik kan basıncı ve üriner albümin ekskresyonu arasında zayıf korelasyonlar bulmuşlardır (32).

Bir başka çalışmada NIDDM'lu ve normal albüminürili hastalarda zaten kan basıncı değerleri yüksek olup, mikroalbüminürili hastalarda daha fazla artış görülmemiştir. 24 saatlik sistolik kan basıncı ortalamalarının mikroalbüminürik NIDDM'lu hastalarda UAE ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Kan basıncı ile üriner albümin ekskresyonu arasında zayıf ilişki olmasından dolayı mikroalbüminürili NIDDM'lu hastalardaki yüksek mortalite tek başına hipertansiyona bağlanamaz(47).

Albüminüri ile ilişkili lipoprotein anormallikleri

NIDDM'lu hastalarda lipoprotein anormallikleri iyi bilinmektedir ve mikroalbüminüriklerde şiddetlenebilir. Niskanen ve arkadaşları 5 yıl boyunca mikroalbüminürinin serum lipidleri ile ilişkisini araştırmışlardır. Mikroalbüminürili ve mikroalbüminürisiz NIDDM'lu hastaların lipid ve lipoprotein değerlerini 5 yıl sonra farklı bulmamışlardır. İlginç bir şekilde persistan mikroalbüminürisi olan hastalarda VLDL kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış ve HDL kolesterolde düşme görülmüştür (48). NIDDM' lu makrovasküler hastalığı olanlarda, UAE'ndan bağımsız olarak, damar hastalığı olmayanlara göre apolipoprotein düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Bu değişiklikler yaş, seks, vücut-kitle indeksi, HbA_{1c} ile açıklanamaz. Persistan mikroalbüminüri

NIDDM'lularda lipoprotein anormalliklerini belirleyen ve şiddetlendiren bir faktör gibi görülmektedir (48).

Bir başka çalışmada apolipoprotein-a düzeyleri, aterojenik lipid fraksiyonları ve albümin ekskresyonları NIDDM'lu hastalarda araştırılmıştır. Üriner AER ve total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein-B düzeyleri arasında belirgin pozitif korelasyon bulunmuştur. Oysa apolipoprotein-a, HDL kolesterol, apolipoprotein A₁ ve trigliserid düzeyleri AER ile ilişkisiz bulunmuştur(49).

Mikroalbuminüri hastalarda lipid anormalliklerine yol açan mekanizmalar halen açık değildir. Nefrotik sendromda lipoprotein sentezi üriner albümin kaybına cevap olarak artmıştır. Ayrıca mikroalbuminüri genel duvar hasarını yansıtabilir. Yani aterogenezi oluşturan damar duvarında aterojenik lipid partiküllerinin birikimine yol açan bu sürecin varlığının işareti olabilir. Diabetik nefropatili hastalarda hiperlipidemi ve bunun düzeltilmesi nefrotoksisite ve böylece progressif nefropati açısından da önemli olabilir.

Albüminüriyle ilişkili hemostatik anormallikler:

Vasküler endotel, damar tonusu, permeabilite, hemostaz, fibrinoliz, büyüme faktörlerinin ve subendotelyal matris yapılarının sentezi gibi süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar.

Diabetiklerde bir çok hemostatik bozukluk tarif edilmiştir. Hiperkoagülabilité, hipofibrinoliz, trombosit disfonksiyonu gibi durumlar diabetik mikroangiopati ve dolayısıyla üriner AER ile ilgili olabilir. Knöbl ve arkadaşları 94 NIDDM'lu hastada üriner AER ile trombojenik faktörlerin ilişkisini araştırmış ve üriner AER ve plazma fibrinojeni, Faktör 7 aktivitesi, Faktör 7 antijeni, protein C ve lipid peroksidaz ile belirgin pozitif korelasyon bulmuşlardır(50). Bir başka çalışmada ise von Willebrand faktörü ve albüminüri korelasyonu yalnız IDDM'te görülmüştür. Endotel hücre hasarı ve koagülasyon bozuklukları diabetik nefropatinin gelişmesi ile kötüleşir. NIDDM'da üriner AER'ndan bağımsız yükselmiş vWF seviyeleri başka bir çalışmada da gösterilmiştir (51).

Yeni bir çalışmada 45 NIDDM'lu hastada UAE ile XIa-antitripsin kompleks düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır(52). Bu kompleks albüminürik NIDDM'da, nonalbüminürik diabetikler ve nondiabetiklere göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç hastalığın erken fazındaki hiperkoagülabileiteyi gösterir.

NIDDM'da persistan albüminüri prevalansı:

IDDM'lu hastalarda persistan albüminüri klinik açıdan önemlidir. Proteinürik NIDDM'lu hastalarda nondiabetik böbrek hastalığı prevalansı % 30, proteinürik IDDM'da ise % 5'dir. Yeni bir çalışmada NIDDM'da albüminüri nedenleri ve prevalansı ile ilgili bilgiler birbirine uymaktadır (53).

Kronik renal yetmezlik gelişiminde persistan proteinüri önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada 5 yıl sonra tanı konduğunda persistan proteinürisi olan hastaların % 7'sinde kronik renal yetmezlik gelişmiş, 10-15 yıl sonra ise bu oranlar % 8.4-11.5 bulunmuştur. Tanı konduğunda persistan proteinürisi olmayan hastaların ise ancak 10-15 yıl sonra % 0.3-0.5'inde kronik renal yetmezlik gelişmiştir(30).

Mikroalbüminüri ve Vasküler Hastalık

Nondiabetik kişilerin % 5-10'unda mikroalbüminüri vardır. Yapılan çalışmalarda AER'nın; yaş, kan basıncı ve kan şekeri ile ilişkisi zayıf bulunmuştur. Gündüz alınan idrar örneklerinde gece alınan idrar örneklerine göre albüminüri daha fazladır. Nondiabetik, normotansif, orta yaşlı kişilerde de gündüz mikroalbüminüri oluşabilir (15).

Mikroalbüminürisi olan kişilerde aterosklerotik vasküler hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, mikroalbüminürinin klinik olarak sağlıklı kişilerde, aterojenik risk faktörlerinin düzeylerinin artmasıyla birlikte olduğu ve bu durumun vasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı sonucuna varılmıştır(54).

40 yaşının üzerindeki 187 kişide yapılan bir çalışmada, mikroalbüminürisi olanlarda iskemik kalp hastalığı prevalansı % 73, normoalbüminürilerde ise % 32 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada periferik vasküler hastalık riski mikroalbüminürilerde % 44 ve normoalbüminürilerde % 9 bulunmuştur. Ortalama 3-5 yıl sonra mikroalbüminürik kişilerin % 33'ü, normoalbüminürüklerin ise sadece % 2'si ölmüştür (55)

447 kişiyi içeren Newcastle'daki bir çalışmada mikroalbüminürili hastaların iskemik kalp hastalığına yakalanma oranları normoalbüminürüklere göre 9 kat fazladır. Mikroalbüminürik nondiabetiklerde iskemik kalp hastalığı prevalansının 3,5 ve kalp hastalığına bağlı mortalitenin 5 kat arttığını saptamışlardır (21).

Mikroalbüminürinin yaygın ateroskleroz sonucu böbreğin vasküler yapısının tutulmasıyla oluştuğu söylenebilir.

Lipoprotein-a nondiabetik kişilerde önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olup, önemli ölçüde genetik olarak belirlenir. Ancak mikroalbüminürik diabetik hastalarda idrarla az miktardaki albümin kaybı bile karaciğerde aterojenik proteinlerin sentezinin artmasına yol açabilmektedir. Lipoprotein-a trombojenik-fibrinolitik dengeyi de etkileyebilir ve yine bazı çalışmalarda mikroalbüminürik diabetik hastalarda fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü(PAI) gibi diğer protrombotik proteinlerin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (55).

Mikroalbüminürinin, kardiyovasküler hastalığın temelini teşkil eden vasküler endotel disfonksiyonunun renal göstergesi olduğu düşünülmektedir (58). Mikroalbüminürisi olan Tip I ve Tip II diabet hastalarında endotel disfonksiyonunu gösteren von Willebrand faktör düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada normal AER'ndan anormale dönen hastalarda da bu faktörün konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur(56).

Endotel, vasküler tonus ve permeabilitesinin ayarlanmasında, hemostaz ve fibrinolizde ve subendotelyal matriksin turnoveri ve sentezinde hayati bir rol oynar. Böylece endotel fonksiyonunda yaygın bir bozukluk, hem

mikroalbüminüriye hem de aterotrombotik vasküler hastalığa yol açar (55). Diabetik hastalarda bozuk kan şekeri kontrolü, nefropati gelişmesinde çok önemli olmakla beraber, kardiyovasküler hastalık mevcut olan diabetiklerde kontrolsüz gliseminin nefropati ile ilişkisi gösterilememiştir.

Eritrositlerde Na-lityum transport sistemi esansiyel hipertansiyonlu hastalar ve aileler için önemli bir belirleyicidir ve büyük bir olasılıkla hipertansiyonun vasküler komplikasyonlarına hazırlayıcı bir faktördür.

Sodyum-lityum kotransport sistemi çoğunlukla genetik kontrol altındadır. Tip II diabetiklerde yükselmiş Na-Li kotransport oranı ve zayıf glisemik kontrolün, her ikisi de nefropati ile beraberdir. Sodyum transportundaki anormallikler hem renal vasküler dinamiği bozarak mikroalbüminüri ile sonuçlanır, hem de hücre proliferasyonu ve vasküler tonus artışına neden olarak, ateroskleroz ve hipertansiyonla sonuçlanabilir(55).

Mikroalbüminüri ve Hipertansiyon

İlk kez 1970'lerde selim hipertansiyonlu hastaların AER'larının yüksek olduğunu Parving göstermiştir. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların % 18'inde proteinüri görülebilir. 500 hastalık bir grupta yapılan bir çalışmada hastaların % 8'inde mikroalbüminüri tespit edilmiştir (57). Hipertansiyonun erken döneminde renal hemodinaminin etkilenmesi, efferent arteriolde vazokonstriksiyon ve intraglomerüler basıncın artışı ile sonuçlanır. Renal kan akımı düşmeye meyilli olduğu için glomerüler filtrasyon yükselir. Kapiller hipertansiyon ve artmış filtrasyon kapiller zarlar boyunca basınç yaparak protein kaybına neden olur (57).

Atrial natriüretik faktör (ANF) diüretik ve natriüretik etkileri olan yeni bulunmuş bir peptiddir. Diabetik fareler üzerindeki bazı çalışmalar, ANF'ün hiperfiltrasyonunun göstergesi olabileceğini göstermiştir. Hiperglisemik hale getirilen farelerde belirgin olarak ANF ve GFR yüksek bulunmuş ve spesifik bir ANF antiserumun uygulanmasıyla da GFR normal seviyelere gelmiştir(57).

Çeşitli araştırmalar esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ANF infüzyonunun proteinüriye neden olduğunu, normotansiflerde ise bir etki yapmadığını göstermiştir. Buradaki protein albümindir ve etki ANF'nin diüretik ve natriüretik etkisinden bağımsızdır. Kesin olmamakla beraber, bu gözlemlerden ANF'nin esansiyel hipertansiyonda yüksek olduğu söylenebilir (57).

Albümin atılımı ortalama arteriyel basınçla orantılıdır. Hipertansiyon ortaya çıktıktan sonra kan basıncının düşürülmesi ile mikroalbuminüri gerileyebilir(58).

Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Heparin ve LMWH'ler glikozaminoglikanlar grubuna dahil, heterojen yapıda, alterne olarak dizilen D-glikozamin ve glukuronik asid veya iduronik asid şeklindeki uronik asid rezidülerinden oluşur (59).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler:

Heparinin kimyasal ya da enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilir.

LMWH'ler antitrombin-III'e bağlanmayı sağlayan özel pentasakkarid yapı içermektedir. Bugün ticari olarak kullanıma sunulan LMWH'lerin trombin inhibisyonundaki etkinlikleri FXa'yı inhibe edici etkilerinden daha zayıftır, çünkü trombinin inaktive edilmesi heparin molekülünün büyüklüğüne bağlıdır (60).

LMWH'lerin temel etkinlikleri in vitro olarak FXa inhibisyonuna bağlıdır, bu nedenle in vitro potansiyelleri de anti-Xa aktivitesi ile değerlendirilmektedir. Heparinde 1:1 olan anti-FXa: anti-FIIa oranı, LMWH'lerde 4:1 ile 2:1 arasında değişmektedir.

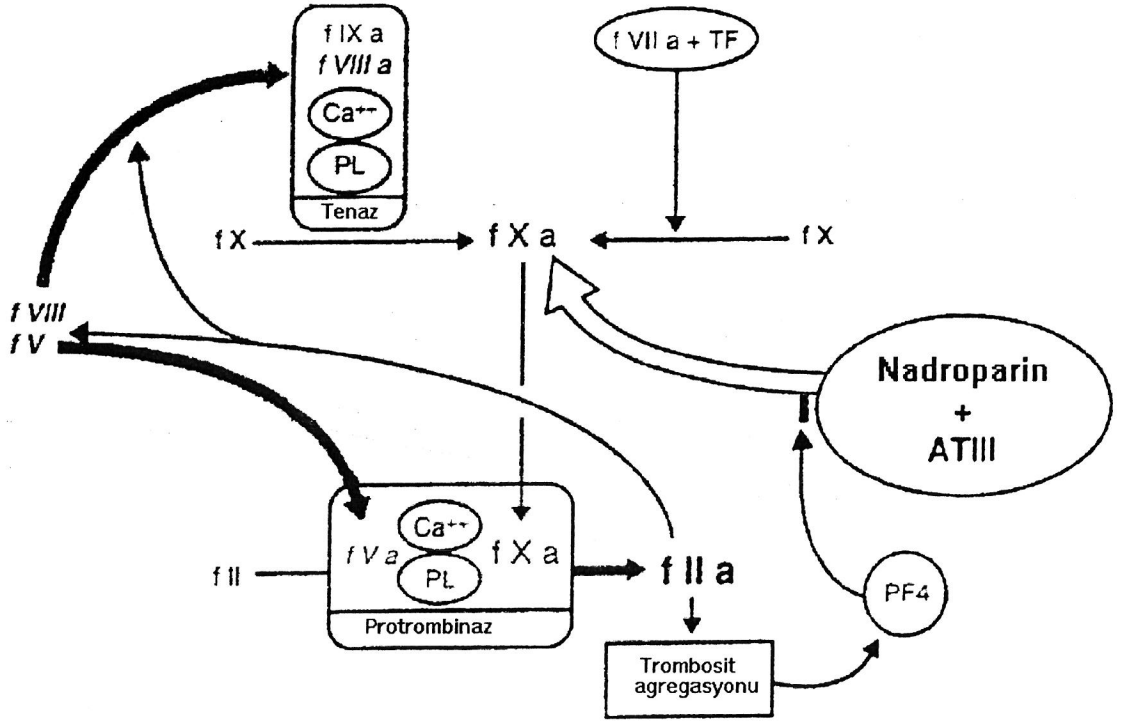
Nadroparin

Sodyum heparinin nitroz asit ile kontrollü depolimerizasyonu sonucu elde edilmektedir. Nadroparin molekülünün % 25'inin antitrombin-III bağlayan pentasakkarid yapıdan oluştuğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda deri altına verilen nadroparinin anti-FXa aktivitesinin 1 saatte maksimum düzeye ulaştığı ve 8-12 saate kadar sürdüğü daha zayıf olan anti-FIIa aktivitesinin ise, 4-6 saat sürdüğü saptanmıştır. Yine ilacın biyoyararlanımının deri altı yoluyla verildiğinde % 88-98 oranında olduğu bilinmektedir (63).

Nadroparinin anti-FXa aktivitesi FXa yapımının engellenmesinden çok, oluşan FXa'nın nötralize edilmesi yolu ile olmaktadır. İlaç ayrıca proteaz inhibe edici aktivitesini, trombinin inhibe etmek yolu ile de sağlamaktadır.

Şekil 2'de nadroparin kalsiyumun trombin oluřumu üzerindeki etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2. Nadroparinin trombin oluřumu üzerine etkileri

Heparinin diabetiklerde glomerüllere etkisi

Nefron böbreğin fonksiyonel bir birimi olup iyi bir filtrasyon sistemi olarak görev yapar. Moleküllerin ana filtrasyon bariyeri olan glomerüler bazal membrandan geçmeleri, molekülün büyüklüğüne ve elektrik yüküne bağlıdır. Elektriksel yönden negatif yüklü filtrasyon bariyeri, albümin gibi negatif yüklü polianyonik makromoleküllerin geçişini kısıtlar(61). Glomerüler filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar glomerüler bazal membran elektrik yükünde azalmaya yol açar. Bu durum albümin gibi moleküllerin selektif hiperfiltrasyonu için uygun ortam hazırlar. Böylece kontrolsüz diabette mikrosirkülasyondaki dejeneratif değişiklikler sonucu glomerüler kapillerdeki negatif yükler kaybolur, bunu takiben de albümin ekskresyonu giderek artar.

Glomerüler bazal membran içindeki heparan sülfat (heparine benzeyen bir glikozaminoglikan) makromoleküllerin glomerüler permeabilitesi ile ilişkilidir (62).

Diabetik nefropatili hastaların glomerüler bazal membranında albüminüri ve heparan sülfat arasında bir ilişki vardır (43). Mezangial artış ve genişleme, diabetik nefropatinin bir özelliğidir ve ekstrasellüler matrikste mezangial hücrelerin proliferasyonu heparan sülfattan etkilenebilir (64-65).

Ekstrasellüler matriksten heparan sülfatın kaybı diabetik nefropatinin patogenezinde yardımcı olabilir (66). Heparin streptozotosin ile diabet oluşturulan farelerde albüminüriyi, glomerüler bazal membran kalınlaşmasını ve glomerüler bazal membran içindeki anyonik kısımların kaybını önleyebilir.

Heparin deneysel mezangioproliferatif glomerülonefritte mezangial hücre çoğalmasını ve mezangial matriks genişlemesini de azaltır (67).

GEREÇ VE YÖNTEM

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 3.-6.Dahiliye servisi ve dahiliye polikliniğinde NIDDM tanısı alan, tam idrar tahlillerinde protein negatif veya <30 mg / dl olan hastalarda, Eylül-Aralık 1996 tarihleri arasında prospektif bir çalışma yapılmıştır.

Yaşları 30-70 arasında değişen 44 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan rastgele seçilen 22 NIDDM'lu hastaya LMWH 1 ay süreyle 3075 anti-Xa IU, günde iki kez, deri altına verildi. Geriye kalan 22 NIDDM'lu hastaya herhangi bir ilaç verilmeyerek, bunlar kontrol grubu olarak ayrıldı.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Tip I diabeti, kronik renal yetmezliği, hipertansiyonu, periferik vasküler hastalığı, tam idrar tahlilinde 30 mg / dl'in üzerinde proteinürisi olan Tip II diabetik hastalar ve 70 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 36 saat sonra sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü ve ayrıca parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), HbA_{1c}, kan kreatinini, kreatinin klirensi, tam idrar tahlili, kan şekeri ve üre tayini yapıldı. Tedaviden önce 1., 2. ve 3. günler ve tedavi bitiminden bir hafta sonra sabah ilk idrarda mikroalbuminüri düzeyleri, hastaların tedavi öncesi ilk üç günlük ve tedavi sonrası bir kez idrar volümleri ayrı ayrı hesaplandı.

Her iki grupta mikroalbuminüri için alınan idrar örnekleri plastik tüplere konularak, -20 C°'de, altı-sekiz hafta değişen sürelerde saklandı.

Hastaların tam idrar tahlilleri Clinitek 100 cihazıyla Multisticks 10 SG (Ames-Bayer) stripleriyle yapıldı.

Kan şekeri ve üre düzeyleri RA-XT otoanalizöründe enzimatik yöntemle çalışıldı.

aPTT Stago'nun ST₄ cihazıyla, kaolin ile aktive edilmiş aPTT metoduyla ölçüldü.

HbA_{1c} heparinize kanda kolon kromatografisi yöntemiyle çalışıldı (İsolab).

Kreatinin klirensi modifiye Jaffe metoduna göre çalışıldı.

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

formülüyle hesaplandı.

Mikroalbuminüri düzeyleri, saklanan idrarlarda, RA-XT otoanalizöründe uygulanan immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Bunun için Urin-Pak immuno kiti kullanıldı (Bayer diagnostics Manufacturing S.A. Belgique). İdrar örnekleri çalışmadan önce santrifüje edildi. Kalibrasyonu yüksek çıkan değerler 1/6 dilüe edildi ve tekrar çalışıldı. Sonuç 6 ile çarpıldı. Normalde üriner albümin eksresyonu 20 mg / 24 saatte'dir. Üriner albümin eksresyonunda subklinik (50-200 mg / 24 saat) artış mikroalbuminüri olarak kabul edilmektedir (68-69).

Elde edilen veriler SPSS for Windows istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ile sonrası niceliksel veriler nonparametrik bir test olan Wilcoxon testiyle, çalışma ve kontrol grubu arasındaki veriler Mann Withney U testi ile karşılaştırılmıştır. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 3.-6. Dahiliye servisinde yatan ve polikliniğe başvuran Tip II DM'lu 44 hasta alındı. Hastaların 29'u kadın, 15'i erkekti.

Cinsiyet ve yaş gözetilmeden hastalar 2 gruba ayrıldı. Birinci grupta (çalışma grubu) 22 hastaya (15 kadın + 7 erkek) bir ay süreyle LMWH 3075 anti-Xa IU, günde iki kez deri altına verildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 36 saat sonra kan basıncı, parsiyel tromboplastin zamanı, HbA_{1c}, kreatinin klirensi, tam idrar tahlili, kan şekeri ve kan kreatinin düzeylerine bakıldı. Tedaviden önce 1., 2., ve 3. günler, tedavi bitiminden bir hafta sonra sabah ilk idrarda mikroalbüminüri düzeyi ölçüldü.

İkinci gruptaki(kontrol grubu) 22 hasta (14 kadın +8 erkek) bir ay boyunca LMWH verilmeden takip edildi. Birinci grupta ölçülen tüm parametreler bu hastalarda da çalışıldı.

Çalışma grubunda 6 hasta insulin(6'sı da kadın), 16 hasta OAD kullanıyordu. Kontrol grubunda 4 hasta insülin(3'ü kadın, 1'i erkek), 18 hasta OAD kullanıyordu. Çalışma grubunun yaşları 30-70, kontrol grubunun ise 34-70 arasında idi.

Çalışmaya normotansif hastalar alındı. Çalışma grubunda sistolik kan basıncının tedavi öncesi ortalaması 126.82 ± 15.8 mmHg, tedavi sonrası ortalaması ise 128.18 ± 16.2 mmHg olarak saptandı. Bir aylık LMWH tedavisi sonrası çalışma grubunda istatistiksel yönden anlamlı olmayan hafif bir yükselme görüldü.

Kontrol grubunda ilk muayene sırasındaki ortalama sistolik kan basıncı 125.91 ± 17.9 mmHg, bir aylık period sonrası ise 129.09 ± 17.7 mmHg olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı değildi. (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Sistolik Arter Basıncı Ortalama Değerleri(mmHg)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	126.8 ± 15.8	125.9 ± 17.9	0.859
Tedavi sonrası	128.1 ± 16.2	129.1 ± 17.7	0.860
p değeri	0.690	0.050	

Çalışma grubunda diastolik kan basıncının tedavi öncesi ortalaması 79.09 ± 7.5 mmHg, tedavi sonrası ortalaması ise 78.41 ± 10.9 mmHg olarak saptandı. Bir aylık tedaviyle anlamlı bir fark olmamakla beraber hafif bir düşüş gözlemlendi.

Kontrol grubunda diastolik kan basıncı başlangıçta ortalama 75.23 ± 10.96 mmHg iken bir aylık period sonrası 78.64 ± 10.9 mmHg olarak bulundu. Başlangıç ve son değerleri arasında anlamlı bir yükselme bulundu($p=0.036$)(Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Diastolik Arter Basıncı Ortalama Değerleri (mmHg)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	79.09 ± 7.5	75.23 ± 10.9	0.180
Tedavi sonrası	78.41 ± 10.9	78.64 ± 10.8	0.937
p değeri	0.650	0.036	

Çalışma grubunda tedavi öncesi aPTT ortalaması 29.9±3.9 sn iken bir aylık tedavi sonrası ortalama 29.8±2.0 sn olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark anlamlı değildi.

Kontrol grubunda başlangıçtaki ortalama aPTT değeri 30.9±1.2 sn iken , bir aylık period sonrası 30.6±0.9 sn olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı değildi(Tablo 8) (Grafik 1).

Tablo 8. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası aPTT Ortalama Değerleri (sn)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	29.9 ± 3.9	30.9 ± 1.2	0.242
Tedavi sonrası	29.8 ± 2.0	30.6 ± 0.9	0.073
p değeri	0.909	0.312	

Çalışma grubunda tedavi öncesi HbA_{1c} ortalama değeri %14.6±5.2 iken bir aylık tedavi sonrası %10.4±2.9 olarak ölçüldü. HbA_{1c} düzeyinde bir aylık tedaviyle çok anlamlı bir düşme görüldü(p=0.0001).

Kontrol grubunda başlangıçta HbA_{1c} düzeyi % 9.6±1.9 idi; bir aylık period sonrası ortalama değer % 9.7±2.2 olarak bulundu. Başlangıç ve son değerler arasında anlamlı bir fark bulunmadı(Tablo 9)(Grafik 2).

Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç HbA_{1c} değerleri arasında anlamlı bir farklılık vardı(p=0.0001). Bu farklılık hastalar rastgele seçildiğinden tesadüfen oluşmuştur.

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası HbA_{1c} Ortalama Değerleri (%)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	14.6 ± 5.2	9.6 ± 1.9	0.0001
Tedavi sonrası	10.4 ± 2.9	9.7 ± 2.2	0.423
p değeri	0.0001	0.576	

Çalışma grubunda tedavi öncesi kreatinin klirensi ortalaması 77.73±47.5 ml / dk iken tedavi sonrası 79.38±41.7 olarak saptandı. Bir aylık LMWH tedavisiyle (anlamlı bir fark olmasa da) kreatinin klirensinde artış saptandı.

Kontrol grubunda başlangıçta kreatinin klirensi ortalaması 67.0±28.1 ml / dk, bir aylık period sonrası ise 68.97±27.8 ml/dk olarak bulundu. Aradaki fark anlamsızdı(Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Kreatinin Klirensi Ortalama Değerleri (ml / dk)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	77.73 ± 47.5	67.00 ± 28.1	0.367
Tedavi sonrası	79.38 ± 41.7	68.97 ± 27.8	0.336
p değeri	0.865	0.055	

Çalışma grubunda tedavi öncesi kan kreatinin değeri ortalaması 1.13±0.3 mg / dl iken bir aylık tedavi sonrası 0.9±0.3 mg / dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kreatinin düzeyinde anlamlı derecede bir düşme görüldü(p=0.0001).

Kontrol grubunda başlangıçta ortalama kan kreatinin düzeyi 1.14±0.25 mg / dl iken bir aylık period sonrası 1.1±0.18 mg / dl olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı değildi(Tablo11) (Grafik 3).

Her iki grup başlangıç kreatinin düzeyleri arasında fark yoktu. Tedavi sonrası çalışma grubunda anlamlı bir düşme gözlenirken, kontrol grubunda görülmedi(p=0.020).

Tablo 11. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Kreatinin Ortalama Değerleri (mg / dl)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	1.13 ± 0.32	1.14 ± 0.25	0.875
Tedavi sonrası	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.18	0.020
p değeri	0.0001	0.179	

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama üre düzeyi 43.2 ± 18.3 mg / dl iken tedavi sonrası 34.9 ± 7.9 mg / dl olarak saptandı. Bir aylık tedavi sonrası üre düzeyinde anlamlı bir azalma görüldü($p=0.023$).

Kontrol grubunda başlangıçta ortalama üre düzeyi 37.41 ± 15.3 mg / dl iken bir aylık period sonrası 34.0 ± 10.9 mg / dl olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı değildi(Tablo 12)(Grafik 4).

Tablo 12. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Üre Ortalama Değerleri (mg / dl)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	43.2 ± 18.3	37.4 ± 15.3	0.259
Tedavi sonrası	34.9 ± 7.9	34.0 ± 10.9	0.754
p değeri	0.023	0.073	

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama AKŞ(açlık kan şekeri) düzeyi 294.4 ± 96.4 mg / dl iken tedavi sonrası 189.2 ± 49.1 mg / dl olarak ölçüldü. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekeri arasındaki fark çok anlamlı bulundu($p=0.001$).

Kontrol grubunda başlangıçta ortalama açlık kan şekeri düzeyi 246.1 ± 105.8 mg / dl, bir aylık period sonrası ise 206.7 ± 53.1 mg / dl olarak bulundu. Başlangıç ve son değerleri arasında anlamlı bir azalma bulundu ($p=0.036$).

Çalışma ve kontrol grupları ortalama AKŞ başlangıç değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamasına karşın, çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası AKŞ düzeyleri, kontrol grubuna göre oldukça anlamlı bir azalma göstermiştir(Tablo 13)(Grafik 5).

Tablo 13. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Aylık Kan Şekeri(AKŞ) Ortalama Değerleri (mg / dl)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	294.4 ± 96.4	246.1 ± 105.8	0.121
Tedavi sonrası	189.2 ± 49.1	206.7 ± 53.1	0.263
p değeri	0.0001	0.036	

Her iki grupta başlangıçta ilk 3 gün ayrı ayrı saptanan mikroalbüminüri değerlerinin ortalaması alındı.

Çalışma grubunda tedavi öncesi mikroalbüminüri ortalama değeri 137.6±99.3 mg / 24 saat iken bir aylık tedavi sonrası 116.4±114.06 mg / 24 saat olarak saptandı. Bir aylık LMWH tedavisiyle (anlamlı olmamakla beraber) mikroalbüminüride azalma saptandı.

Kontrol grubunda başlangıçta mikroalbüminüri ortalama değeri 175.7±129.5 mg/24 saat, bir aylık period sonrası ise 172.9±141.6 olarak bulundu.Aradaki fark anlamlı değildi(Tablo 14)(Grafik 6).

Tablo 14. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Çalışma Öncesi ve Sonrası Mikroalbüminüri Ortalama Değerleri (mg/24 saat)

Ölçüm zamanı	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Tedavi öncesi	137.6 ± 99.3	175.7 ± 129.5	0.280
Tedavi sonrası	116.4 ± 114.1	172.9 ± 141.6	0.153
p değeri	0.091	0.639	

Çalışma grubunda OAD alan hastalarda başlangıç ve son mikroalbüminüri değerleri arasında anlamlı bir azalma ortaya çıktı ($p=0.015$). İnsülin kullanan hastalarda ise çalışma başlangıcı ve sonu mikroalbüminüri değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grubunda OAD alanlar ve insülin kullananlarda mikroalbüminüri düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklılıklar saptanmadı.

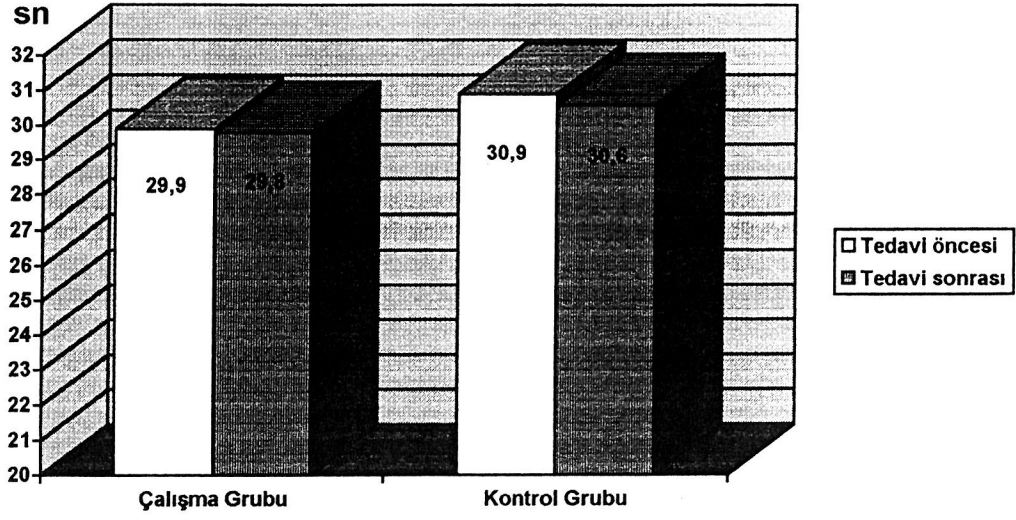
Hastalar HbA_{1c} 'leri %10'un altında ve %10'un üzerinde olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gerek çalışma grubunda, gerekse kontrol grubunda HbA_{1c} düzeylerine göre mikroalbüminüri sonuçlarında fark görülmedi. Anlamlı olmasa da HbA_{1c} düzeyleri %10'un altında olanlarda mikroalbüminüri düzeylerinde daha çok düşme görüldü.

Albüminüri seviyelerine göre vakalar proteinürileri (24 saatte) 50 mg'ın altında, 50-200 mg arasında ve 200 mg'ın üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

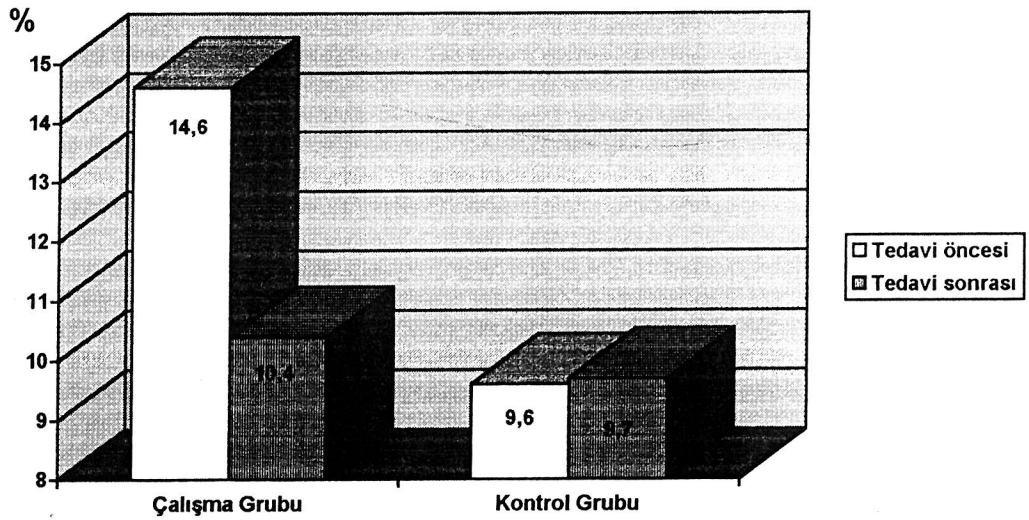
Çalışma grubunda 50 mg'ın altında proteinürisi olan 3 olguda tedaviyle proteinüri düzeyinde değişiklik olmadı. 50-200 mg arasında proteinürisi olan 14 olguda mikroalbüminüri düzeyinde ileri derecede anlamlı düşme görüldü ($p=0.02$). Proteinürisi 200 mg'dan yüksek olan 5 olguda anlamlı bir fark görülmedi.

Kontrol grubunda 50 mg'ın altında proteinürisi olan 4 olguda, 50-200 mg arasında proteinürisi olan 11 olguda, proteinürisi 200 mg'dan yüksek olan 7 olguda mikroalbüminüri düzeyinde anlamlı bir fark görülmedi.

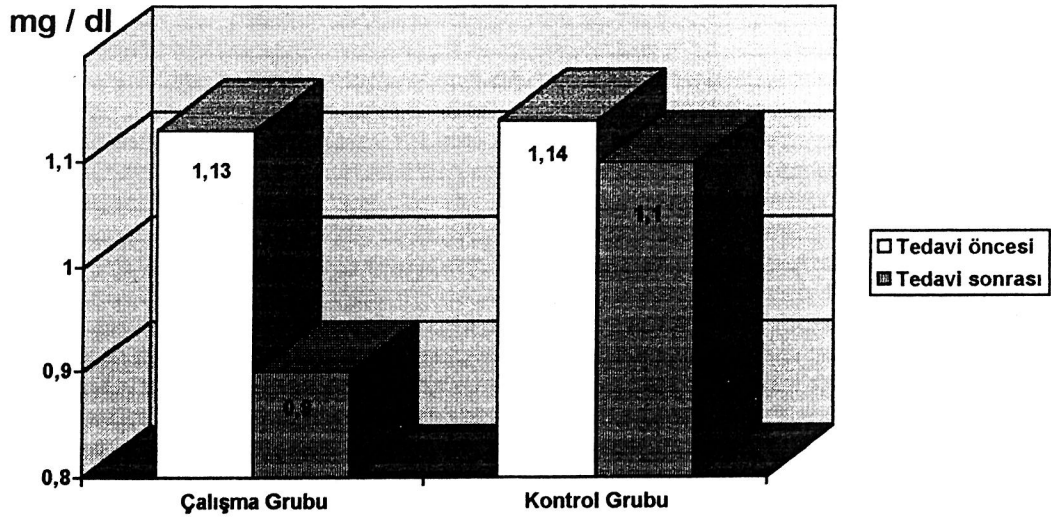
Çalışma grubunda HbA_{1c} %10'un altında olan ve proteinürileri başlangıçta 50-200 mg / 24 saat arasında olan olgularda, kontrol grubuna oranla mikroalbüminüri düzeyinin LMWH tedavisi sonrası anlamlı düzeyde düştüğü görüldü.



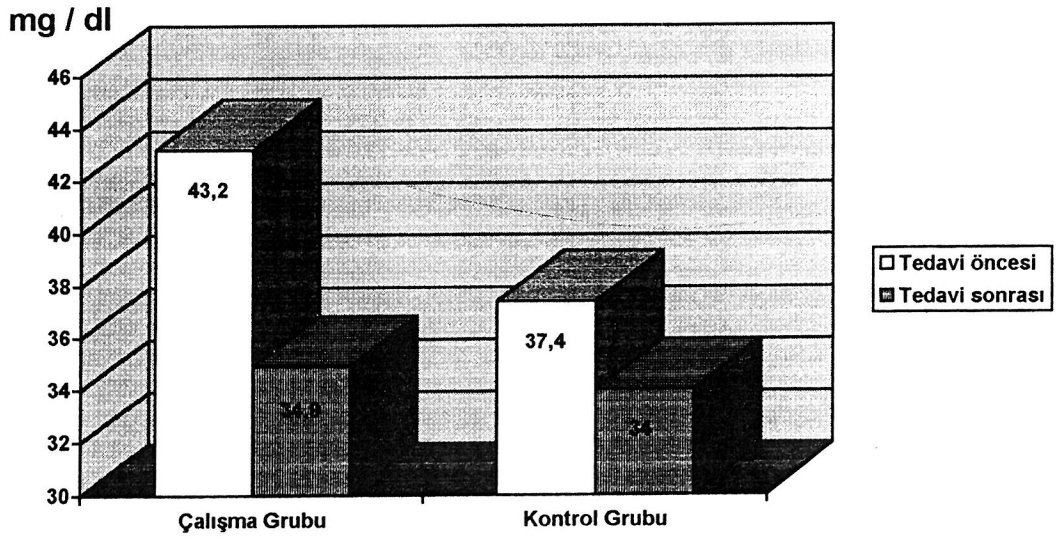
Grafik 1. Çalışma ve Kontrol Grubunda aPTT ortalama değerleri



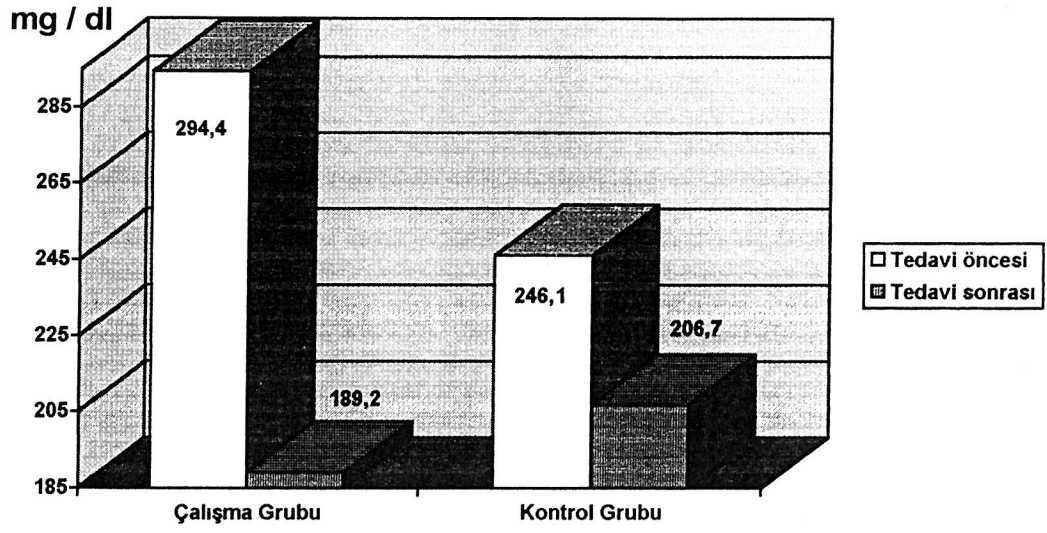
Grafik 2. Çalışma ve Kontrol Grubunda HbA1 c Ortalama Değerleri



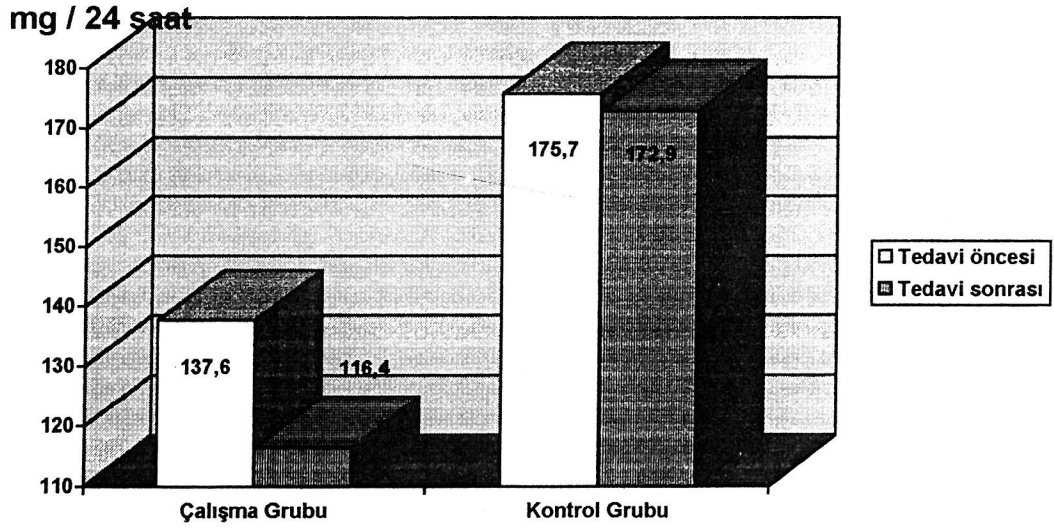
Grafik 3. Çalışma ve Kontrol Grubunda Kreatinin Ortalama Değerleri



Grafik 4. Çalışma ve Kontrol Grubunda Üre Ortalama Değerleri



Grafik 5. Çalışma ve Kontrol Grubunda Açlık Kan Şekeri Ortalama Değerleri



Grafik 6. Çalışma ve Kontrol Grubunda Mikroalbuminüri Ortalama Değerleri

TARTIŞMA

İlk kez Mogensen tarafından bildirilen mikroalbüminüri, diabetik nefropati gelişiminde önemli bir parametredir (23).

Kanauchi ve arkadaşları NIDDM'da böbrek yapısal değişimini değerlendirmek için 75 hastada renal histolojik bulgular ve UAE çalışmışlardır. UAE'na göre vakaları normoalbüminürik ve mikroalbüminürik olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Gruplar arasında GFR farklı tespit edilmiştir. Retinopati, HT insidansında ve β_2 mikroglobülin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. Sonuçta NIDDM'da mikroalbüminürinin glomerüler lezyonlardaki erken morfolojik değişiklikleri gösterdiği ispatlanmıştır (1,69). Bizim yaptığımız çalışmada, bir ay süre ile LMWH verdiğimiz çalışma grubunda GFR belirgin olarak artmış, kan basıncında değişiklik görülmemiştir.

252 NIDDM'lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, normoalbüminürlü diabetik hastaların % 30'unda üriner albümin fraksiyonu (UAF)'nu tespit etmişlerdir. İlk çalışmadan iki yıl sonra normoalbüminürlü ve UAF mevcut olan diabetik hastaların % 17.6'sında mikroalbüminüri veya makroalbüminüri görülmüştür. Bulgulara dayanarak NIDDM'lu hastalarda diabetik nefropatinin erken tespitinde UAF ölçülmesinin yararlı olabileceği sonucu çıkarılmıştır. UAF mikroalbüminürlü veya makroalbüminürlü diabetik hastaların hemen hemen tümünde ve normoalbüminürlü diabetik hastaların 1 / 3'ünde tespit edilmiştir (53).

Bir başka çalışmada Stehouwer ve arkadaşları, 17 IDDM'lu hastanın 3 yıl boyunca idrar albümin atılımlarını incelemişlerdir. İlk 3 incelemede tüm hastaların UAE'ları normoalbüminürik ($< 15 \mu\text{g} / \text{dakika}$) olarak tespit edilmiştir. 4'üncü incelemede UAE 11 hastada normoalbüminürik olarak tespit edilmiş, 6 hastada mikroalbüminüri (ortalama $25.7 \mu\text{g} / \text{dakika}$) ortaya çıkmıştır. Mikroalbüminürik hastalar normoalbüminürik olan hastalar ile karşılaştırıldığında, ikinci, üçüncü ve dördüncü incelemelerde (inceleme aralığı: 6 ay), endotel disfonksiyonunun göstergesi olan von Willebrand faktör (vWF) düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. vWF yüksekliği NIDDM'lu hastalarda mikroalbüminürinin gelişiminden önce ortaya çıkmaktadır. Bu süre yaklaşık 3 yıl olarak tespit edilmiştir (70).

Yapılan çalışmalar, endotelin vasküler fonksiyonların kontrolünde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Endotelin vasküler tonusu ve geçirgenliği arttırdığı, koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengeyi sağladığı ve ayrıca vasküler düz kasların ve renal mezangial hücrelerin mitogenezini aktif olarak düzenlediği gösterilmiştir (71).

Artmış vWF düzeyleri ile kanıtlanan endotelyal disfonksiyon, sadece IDDM'da değil, NIDDM'da ve esansiyel hipertansiyonda da mikroalbüminüri ile yakından ilişkili bulunmuştur (56). Mikroalbüminüri patogenezinde hiperglisemi ve kan basıncında erken bir artış olduğu gösterilmiştir (72). Bizim çalışmamızda, özellikle çalışma grubunda hastaların başlangıç kan şekeri düzeyleri oldukça yüksekti. Bununla paralel olarak mikroalbüminüri düzeyleri de yüksek tespit edilmiştir. Bir aylık period sonrasında hastaların yakından takibiyle kan şekeri düzeyleri düşmüştür. Buna paralel olarak mikroalbüminüri düzeyinin de azaldığı görülmüştür. Özellikle HbA_{1c} düzeyleri % 10'un altında olan hastalarda (kontrollü diabet) mikroalbüminüri düzeyindeki düşüşün anlamlı olduğu görülmüştür.

Gray ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada fibrinolitik aktivitenin, koroner arter hastalığı ve NIDDM'da azaldığını ve bu azalmanın yükselen plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) aktivitesine bağlı olduğunu göstermişlerdir (73). Panahloo ve arkadaşları NIDDM'lu hastalardaki yüksek PAI-1 düzeylerinin

(konvansiyonel risk faktörleri ile açıklanamayan) kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını bildirmişlerdir (74).

Castellat ve arkadaşları heparinin böbrek üzerine etkilerini araştırmış, mezengial hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Heparinin antiproliferatif etkisinin reversibl ve diğer glikozaminoglikanlardan daha fazla olduğunu göstermişlerdir (75).

Diabetik nefropatinin erken döneminde, mikrosirkülasyonda meydana gelen değişikliklerden angiotensin, prostaglandinler ve hiperfibrinojeneminin sorumlu olduğu bulunmuştur (76). Yetersiz metabolik kontrol hiperglisemiye neden olmakta, bu da antiagregan etkili prostasiklinlerin sentezinde azalmaya yol açmaktadır (46).

Trombositlerde tromboksan A₂ sentezi artmakta ve sonuçta trombositlerin agregasyon ve adezyonu belirginleşmektedir. Diabetiklerde hiperkoagulabilite söz konusu olup, fibrinoliz ile koagülasyon arasındaki denge fibrinoliz aleyhine bozulmuştur. Yapılan çalışmalarda diabetlilerde hiperkoagulabilite ve vasküler fonksiyon bozukluğunun trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (46).

Diabette mikrosirkülasyonun bozulmasına hiperosmolarite ve normal hemoglobine göre oksijen affinitesi daha fazla olan glikolize hemoglobinin yol açtığı hipoksinin sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Watts ve arkadaşları belirgin nefropatisi olmayan insüline bağımlı diabetik hastalarda, glikolize hemoglobindeki artışı albüminürinin majör belirleyicisi olarak kabul etmişlerdir(77). Bizim çalışmamızda da HbA_{1c} düzeyi yüksek olan hastalarda mikroalbuminüri düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür.

Wiesman ve arkadaşları HbA_{1c} değerlerini ölçerek normoalbuminürik ve mikroalbuminürik IDDM'lu hasta gruplarını karşılaştırmışlardır. Mikroalbuminürik hastalarda glisemi kontrolünün bozuk olduğunu ortaya çıkarmışlardır (13). Bizim çalışmamızda da buna benzer durum görülmüştür.

Barenett ve arkadaşları IDDM'lu hastalarda spesifik bir tromboksan sentetaz inhibitörünü uzun süreli kullanarak mikroalbüminürinin belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir (78). Gall ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NIDDM'lu hastalarda, artmış idrar albümin atılımı ve kan şekerinin kötü kontrolünün kardiyovasküler mortalitye arttırdığını göstermişlerdir (79,80).

HbA_{1c} düzeyi tüm nedenlere bağlı artmış mortalitye olduğu gibi, kardiyovasküler hastalıklardan olan mortalityenin de anlamlı bir belirleyicisi olarak bulunmuştur. Deckert ve arkadaşları yaygın endotel disfonksiyonunun göstergesi olan albüminürinin, arter duvarında aterojenik lipoprotein partiküllerinin penetresyonunu arttırdığını göstermişlerdir (66).

Son çalışmalar mikroalbüminüri tespit edilir edilmez başlanacak antihipertansif tedavi üzerinde yoğunlaşmıştır(81). NIDDM'lu mikroalbüminürik hastalarda GFR iyi korunmuştur. GFR yüksekliği erken antihipertansif tedaviye başlamada bizleri yanıltmamalıdır. Bizim çalışmamızda da GFR düzeyinin normoalbüminürik hastalarda değişmediği, mikroalbüminürik (50-200 mg / 24 saat proteinürisi olan) hastalarda ise yükselme gösterdiği tespit edilmiştir.

Bangstad ve arkadaşları yoğun insülin tedavisi uygulanan diabetik hastalarda nefropati progresyonunun daha az olduğunu göstermişlerdir(82). Bizim çalışmamızda, çalışma grubunda OAD alan hastaların (16 hasta) başlangıç ve son mikroalbüminüri değerleri arasında anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. İnsülin kullanan hastaların (6 hasta) mikroalbüminüri düzeylerinde anlamlı bir düşüş görülmemiştir. Bu sonuçlar insülin kullanan hasta sayımızın az olması ve bu hastalarda çalışma sırasında kan şekeri regülasyonunun daha bozuk olması nedeni ile izah edilebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar özellikle insülin kullanan diabetik hastalarda nefropati progresyonunun daha az olduğunu göstermişlerdir (82).

Osterby yaptığı bir çalışmada mikroalbüminürik IDDM'lu hastalarda böbrekte yapısal değişiklikler (bazal memran kalınlığında artma, ilerlemiş mezengial ve matriks tutulumu) olduğunu göstermiştir (64).

Messent ve arkadaşları IDDM'lu ve mikroalbuminürisi olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek kan basıncı, lipid bozuklukları ve azalmış insülin selektivitesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir (83). Bu hemodinamik ve metabolik değişikliklerin renal yetmezlik sonucu gelişimi olası değildir. Çünkü araştırmacılar mikroalbuminüri diabetik hastaların, UAE normal olan hastalardan daha yaygın morfolojik lezyonlara sahip olsalar bile, normal veya normalin üzerinde glomerüler filtrasyon hızına sahip olduklarını bulmuşlardır (84).

Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda yükselmiş arteriyel kan basıncı, dislipoproteinemi, artmış trombosit agregasyonu, endotel disfonksiyonu, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi tespit edilmiştir (32,42,56,85,86).

Krolewski ve arkadaşları IDDM'lu hastalarda mikroalbuminüri riskinin HbA_{1c} düzeyinin % 8.1 ortalama değerine çıktığı durumlarda arttığını göstermişlerdir(87). Bizim çalışmamızda ise HbA_{1c} düzeyinin % 10'un üzerindeki değerlerinde mikroalbuminüri riskinin arttığı gösterilmiştir.

Melbourne Diabetik Nefropati Grubu ACE inhibitörleri ve Ca antagonistlerinin mikroalbuminüri diabetik hastalardaki etkisini kıyaslamışlardır. Hipertansif ve normotansif olan hastalarda her iki ilaç da UAE'nda belirgin azalmaya yol açmıştır(88). Bir başka çalışmada 102 hastada enalapril ve nifedipin kıyaslanmıştır. Albüminüri enalapril grubunda % 59, nifedipin grubunda % 11 gerilemiş, kreatinin klerensinin iki grupta da benzer şekilde stabil kaldığı görülmüştür(89). Bizim çalışmamızda da LMWH kullanımının mikroalbuminüri düzeyinde % 16 azalma gösterdiği tespit edilmiştir.

Son zamanlarda picotamide (tromboksan sentetaz inhibitörü ve tromboksan reseptör antagonisti) mikroalbuminürik NIDDM'lu hastalarda, egzersize bağlı oluşan albüminüride etkisi araştırılmıştır. Plasebo verilen grupta egzersize bağlı albüminürinin arttığı, ancak kısa süre picotamide uygulanmış olanlarda azaldığı görülmüştür (90).

NIDDM'lu normotansif hastalarda ACE inhibitörü ve plasebonun proteinüri üzerine etkisi 5 yıl boyunca araştırılmıştır. Plasebo grubunda albüminüri 123 mg / 24 saat'dan 310 mg / 24 saat'a çıkmış, enalapril verilenlerde ise albüminüri düzeyi sabit kalmıştır. Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarının plasebo grubunda % 13 azaldığını, enalapril verilen grupta ise stabil kaldığını göstermişlerdir (91).

Gambano ve arkadaşları streptozotosin ile oluşturulan diabetik fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada; bir gruba günde 6 mg / kg LMWH deri altına, diğer gruba günde 15 mg / kg dermatan sülfat deri altına vermişlerdir. Glikozaminoglikanların diabetik farelerde albüminüri ve morfolojik böbrek değişikliklerini önlediğini göstermişlerdir (67). Diabetik nefropatinin başlangıcında anormal GAG metabolizmasının olduğunu ve bunun glomerüler bazal membran anyonik yüklerinin kaybına yol açtığını kanıtlamışlardır. GAG verilmesi sonucu damar duvarının negatif elektrik potansiyelini arttırdığını ve mezangial hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu da diabetik nefropatiyi azaltmaktadır. Uzun süreli GAG verilmesi, hastalığın metabolik kontrolünü ve GFR hızını etkilemeksizin, albüminürinin oluşmasını, glomerüler anyonik yükün azalmasını ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasını önlemektedir (92).

1979 yılında Rasch fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada insülin verilmesi ile diabetin kontrolü halinde böbrek lezyonlarının gerilediğini göstermiştir. Yeni yapılan çalışmalarda ise GAG verilen farelerde, diabet kontrolsüz olduğu halde böbrek lezyonlarının gerilediği gösterilmiştir(92). GAG'lar UAE'nu kan şekeri regülasyonu ve diğer parametrelerden bağımsız olarak normal seviyelerde tutmaktadır(93). Bizim çalışmamızda LMWH'in mikroalbüminüri düzeyinin azalmasında etkisinin olduğu, ancak kan şekeri regülasyonun, HbA_{1c}'nin % 10'un altında olmasının ve GFR artışının da bu etkide katkısı olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda kan şekeri, HbA_{1c} düzeyleri düşmüş, GFR artmıştır. Kontrol grubunda ise hastaların yakından takibi nedeniyle kan şekerleri düşmüş, HbA_{1c}, GFR ve mikroalbüminüri düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Bu da LMWH'nin mikroalbüminüri düzeyinin düşmesinde etkisinin olduğunu göstermektedir.

LMWH ve dermatan sülfatın diabetik nefropati üzerine etkileri antikoagülan etkilerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Diamond ve Karnovsky aminoglikozid verilmesi sonucu gelişen nefropatide, non-antikoagülan heparin kullanmışlar ve glomerüler bazal membran proliferasyonun gerilediğini görmüşlerdir(94). Araştırmacılar GAG'ların etkisinin 24-30 saat devam ettiği ve bundan damar düz kas hücrelerinin de etkilendiğini göstermişlerdir. GAG'ların etkisinin HbA_{1c} düzeyinde değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ise LMWH verilen hastalarda HbA_{1c} düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür.

Purkerson ve ark. yaptıkları bir çalışmada, oral antikoagülan olan coumadinin glomerüler bazal membran üzerine antiproliferatif etkisinin olmadığını göstermişlerdir(96).

Myrup ve arkadaşları IDDM'lu hastalarda heparinin idrardaki albümin ekskresyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. İdrar albümin ekskresyonu sürekli 30-300 mg / 24 saat olan 39 hasta, 3 grup halinde randomize edilerek, birinci gruba 3 ay süre ile günde 2 defa deri altına serum fizyolojik, ikinci gruba 5000 IU anfraksiyone heparin ve üçüncü gruba da 2000 anti-Xa IU LMWH verilmiştir. Anfraksiyone heparin ve LMWH idrar albümin ekskresyonunda önemli bir azalma oluşturmuşlardır(p=0.04 ve p=0.004). Tedavinin bitiminden 3 ay sonra anfraksiyone heparin ile tedavi edilen grupta UAE'nun tedavi öncesi değerlere döndüğü, LMWH ile tedavi edilen grupta UAE'nun azalmaya devam ettiği görülmüştür(1).

Bizim çalışmamızda da HbA_{1c} düzeyleri % 10'un altında ve proteinürileri başlangıçta 50-200 mg / 24 saat arasında olan vakalarda mikroalbüminüri düzeyinin LMWH tedavisiyle anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür(p=0.02).

Sonuçların daha iyi yorumlanması açısından bu konuda daha uzun süreli ve daha çok vaka ile çalışma yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

SONUÇ

NIDDM'da son dönem böbrek yetmezliği önemli bir problemdir. Mikroalbüminüri yalnızca diabetik nefropati tanısı bakımından değil, uzun süredeki mortalite için en iyi prognostik faktördür.

Bu çalışmada HbA_{1c} % 10'nun altında ve proteinürileri başlangıçta 50-200mg / 24 saat arasında olan vakalarda mikroalbüminüri düzeyinin LMWH tedavisiyle anlamlı düzeyde düştüğü görüldü.

Bulgularımıza dayanarak Tip II DM'lu hastalarda LMWH kullanımı diabetik nefropatinin belirleyicisi olan mikroalbüminüri düzeyini azaltmaktadır. Hiçbir olguda ilaca bağlı yan etkiye, herhangi bir kanamaya rastlanmadı. Her ne kadar heparinin osteoporoz gibi uzun süredeki etkileri göz önünde tutulmalıysa da, Tip II DM'da uzun süreli LMWH tedavisi mikroalbüminürinin gerilemesi açısından yararlı olabilir.

Mikroalbüminürik NIDDM'lu hastaların 3-6 ayda bir kontrolü, HbA_{1c} düzeylerinin % 10'un altında tutulması, kan basıncının 140 / 80 mmHg altına indirilmesi, protein alımının 0.6-0.8 g / kg ile sınırlandırılması, lipid düzeylerinin kontrolü, sigaranın kesilmesi, diabetik nefropatinin araştırılması önemlidir. Zamanımızda tedaviye düşük doz ACE inhibitörleri girmiş durumdadır. LMWH'in kontrollü şekilde uzun süreli verilmesinin mikroalbüminüriyi azaltacağı kanısındayız.

ÖZET

Düşük molekül ağırlıklı heparinin Tip II Diabetes Mellitus'lu hastalarda mikroalbüminüri düzeyine etkisini görmek amacıyla, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 3.-6. Dahiliye servisleri ve dahiliye polikliniğinde NIDDM tanısı alan, tam idrar tahlillerinde protein negatif veya 30 mg / dl'in altında olan hastalarda Eylül-Aralık 1996 tarihleri arasında prospektif bir araştırma yapılmıştır. Yaşları 30-70 arasında değişen 44 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan rastgele seçilen 22 NIDDM'lu hastaya LMWH bir ay süreyle, günde iki kez, 3075 anti-Xa IU deri altına verildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 36 saat sonra kan basıncı, aPTT, HbA_{1c}, kreatinin klirensi, tam idrar tahlili, kan şekeri üre ve kan kreatinin düzeylerine bakıldı. Tedaviden önce 1.,2. ve 3. günler ve tedavi bitiminden bir hafta sonra sabah ilk idrarda mikroalbüminüri düzeyleri ölçüldü. İkinci gruptaki 22 NIDDM'lu hasta kontrol grubu olarak seçildi. Bu gruptaki hastalar LMWH verilmeden bir ay süreyle aynı parametrelerle takip edildi.

LMWH diabetik hastalarda glomerüler bazal membranda yapısal değişiklikler oluşturarak, yeni başlayan nefropatinin ilerlemesini önlemektedir. Bizim çalışmamızda da HbA_{1c} % 10'un altında ve proteinürileri başlangıçta 50-200 mg / 24 saat arasında olan vakalarda mikroalbüminüri düzeyinin LMWH tedavisiyle anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür (p=0.02).

KAYNAKLAR

1. Myrup B, Hansen PM, Jensen T. Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in IDDM. *Lancet* 345:421-422, 1995.
2. Yılmaz MT. Diabetes mellitusun tarihçesi, tanısı, tanı ve tarama testleri değerlendirme kriterleri . *Klinik Gelişim Dergisi* 6:327-333, 1988.
3. Medvei VC. The history of clinical endocrinology, s:34, 1993.
4. Gilman AG, Goodman LS. Pharmacology basis of therapeutics, 7. Baskı, 64:1510, Mc Millan Publ. Co., New York kitabı, 1985.
5. Marble A. Diabetes in the elderly "Joslin's Diabetes Mellitus, 12. Baskı, 15:520. Lea and Febiger, Philadelphia kitabı, 1985.
6. Lord SR, Caplan GA, Colagiuri R. Sensorimotor function in older person with diabetes. *Diabetic Medicine*, 10:614-618, 1993.
7. Siverman LM, Christenson RH, Grant GH. Aminoacids and proteins. İn:Tietz NW, textbook of clinical chemistry, Philadelphia: WB Saunders Company, s:602-604, 1986.
8. Kaysen GA, Myers BD, Couser WG. Biology of disease, mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* : 54(5), s:479-498, 1986.
9. Jung K, Nickel E, Pergande M. Amicroalbuminuri assay using bromphenol blue. *Clin Chim Acta*, 187:163-172, 1990
10. Wang P. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet* 342,129,1993.
11. The diabetes control and complications trial research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med*, 329:977-986, 1993.
12. Viberti GC, Bending JJ. Preventive approach to diabetic kidney disease. *Contr Nephrol* 61:91-100, 1988.

13. Wiesman MJ, Viberti GC., Mackintosh D. Glycemia arterial pressure and microalbuminuria in IDDM. *Diabetologia* 38:581-583, 1985.
14. Messent JWC, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in IDDM. *Kidney Int* 41:836-839,1992.
15. Schmitz A, Veath M. Microalbuminuria ; a major risk factor in NIDDM. *Diabetic Med* 5:126-134, 1987.
16. Damsgaard EM, et al. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 300:297-300,1990
17. Beyer MA, Del Val M, Cruz E. Proteinuria associated with hypertension and diabetes mellitus. *Pharmacology* 36:188-197, 1988.
18. Viberti GC, et al. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 14:293-300,1978.
19. Viberti GC, et al: Urinary excretion of albumin in normal men; the effect of water loading. *Clin Lab Invest* 42:147-151, 1982.
20. Viberti GC et al. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meal in humans. *Am J Physiol* 253:388-393,1987
21. Vinocour PH . Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Atherosclerosis* 93:71-89,1992.
22. Coher DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight albumin excretion in IDDM and normal subjects. *Diabetic Med* 4:437-440,1987.
23. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-360,1984.
24. Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of clinical diabetic nephropaty. *Kidney Int* 31:673-689,1987.
25. Losito A, Fortinati F, Zampi I. Impaired renal functional hypertension. *BMJ* 296:1562-1564,1988.
26. Cerasola G, Cottone S. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 7(Suppl 6): 332-333,1989.

27. Madeddu P, Ena P, Glorioso N. High prevalence of microproteinuria, an early index of renal impairment, in patients with diffuse psoriasis. *Nephron* 48:222-225, 1988.
28. Sherman CP, Gosling P, Walker KJ. Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? *J Clin Pathol* 42:1132-1135, 1989.
29. Stamler J, et al : Diabetes other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
30. Humprey LL, et al. Chronic renal failure in NIDDM. *Ann Intern Med* 111: 788-796, 1989.
31. Mogensen CE, et al. Microalbuminuria in NIDDM. *Clin Nephrol* 38(Suppl 1): 28-38, 1992.
32. Gall MA, et al . Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European NIDDM patients. *Diabetologia* 34:655-661, 1991.
33. Damsgaard EM, Mogensen CE. Microalbuminuria in elderly hyperglycemic patient and controls. *Diabetic Med* 3:430-435, 1986.
34. Jerums G, et al. Spectrum of proteinuria in IDDM and NIDDM. *Diabetes Care* 10:419-427, 1987.
35. Lebovitz H, Palmisano J. Cross-sectional analysis of renal function in black Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 13(Suppl 4) : 1186-1190, 1990.
36. Vora JP, et al. Renal haemodynamics in newly presenting NIDDM. *Kidney Int* 41:829-835, 1992.
37. Myers BD, et al. Glomerular function in Pima Indians with NIDDM of recent onset. *J Clin Invest* 88: 524-530, 1991.
38. Silveiro SP , Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 16:115-119, 1993.
39. Schmitz A, Hansen H, Christensen T. Kidney function in newly diagnosed NIDDM patients before and during treatment. *Diabetologia* 32:434-439, 1989

- 40.Nielsen S,et al. Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in NIDDM. *Diabetes Care* 1993.
- 41.Damsgaard EM, et al. Eight to nine year mortality in known NIDDM and controls. *Kidney Int* 41:731-735,1992.
- 42.Mattock MB,et al. Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-741, 1992.
- 43.Tamsma JT, Van den Born J, Bruijn JA,et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy:decrease of heparan sulphate in the GBM. *Diabetologia* 37:313-320, 1994.
- 44.Scmithz A, et al. Kidney function and cardiovascular risk factors in NIDDM with microalbuminuria. *J Intern Med* 228:347-352,1990.
- 45.Deckert T, et al. Microalbuminuria Implications of micro and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15:1181,1992.
- 46.Mattock MB,et al. Coronary heart disease and urinary albumin secretion rate in NIDDM patients. *Diabetologia* 31:82-87,1988.
- 47.Schmitz A, Pedersen M, Hansen KW. Blood pressure by 24 h ambulatory recordings in NIDDM. Realitionsip to urinary albumin excretion. *Diabete Metab* 17:301-307,1991.
- 48.Niskanen L, et al. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed NIDDM patients. *Diabetologia* 33:237-243,1990.
- 49.Schnack CH, et al. Apolipoprotein (a) levels and atherogenic lipid fractions in relation to the degree of urinary albumin excretion in NIDDM. *Nephron* 1993.
- 50.Knöbl P, et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in IDDM and NIDDM patients. *Diabetologia* 36:1045-1050,1993.
- 51.Schmitz A, Ingerslev J. Haemostatic measurements in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diab Med* 7:521-525,1990.
- 52.Murakami T,et al. Elevation of factor XIa-antitrypsin complex levels in NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 42:233-238,1993.

53. Parving H-H, et al. Prevalence and causes of albuminuria in NIDDM patients. *Kidney Int* 41:758-762, 1992.
54. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G. Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. *Atherosclerosis* Jan 20;112(2):245-262, 1995.
55. Yudkin JS. Microalbuminuria in NIDDM in Mogensen CE ed. *Microalbuminuria - a marker for organ damage*, British Library Cataloguing, Publication Data, London, s:29-43, 1993.
56. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in NIDDM. *Lancet* 340:319-323, 1992.
57. O'Donnell M, Barnett AH. Microalbuminuria in essential hypertension. Mogensen ed, *microalbuminuria marker for organ damage*, B. Library con. Pub. Data, London s:56-67, 1993
58. Gerber LM, Shmucker C, Adreman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 152:373-376, 1992.
59. Choay J, Petitou M. The chemistry of heparin a way to understand its mode of action. *Med J Aus* 144:7, 1986.
60. Kolmer E, et al: Heparin and its low molecular weight derivatives: anticoagulant and antithrombotic properties. *Haemostasis* 166:1(suppl 2), 1986.
61. Gambano G, Boggia B, Cicerello E. Abnormal erythrocyte charge in diabetes mellitus, link with microalbuminuria. *Diabetes* 37:745-748, 1988.
62. Van Den Born J, Van Der Heuvel LPWJ, Bakker MAH. A monoclonal antibody against GBM heparan sulfate induces an acute selective proteinuria in rats. *Kidney Int* 41:115-123, 1992.
63. Scherthaner G. Diabetische Nephropathie bei NIDDM- Epidemiologie, Frühdiagnostik und Therapiestrategien. *Klin Wochenschr* 69(Suppl XXIX) : 38-34, 1992.
64. Osterby R. Glomerular structural changes in IDDM: causes, consequences and prevention. *Diabetologia* 35:803-812, 1992.
65. Kitamura M, Mitarai T, Matuyama N. Mesangial cell behaviour in a three-dimensional extracellular matrix. *Kidney Int* 40:653-661, 1991.

66. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K. Albuminuria reflects widespread vascular damage the steno hypothesis. *Diabetologia* 32:219-226,1989.
67. Gambano G, Cavazzana AO, Luci P, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int* 42:285-291,1992.
68. Bangstad HJ, et al. New semiquantitative dipstick test for microalbuminuria. *Diabetes Care* 14:1094-1097,1991.
69. Kanauchi M, Ishihara K, Nuihoka H. Glomerular lesions in patients with NIDDM and microalbuminuria. *Internal Medicine* 32:753-757,1993.
70. Stehouwer CDA, Fischer A, Kujik A. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 44:561-564,1995.
71. Remuzzi G, Benigni A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. *Lancet* 342:589-593,1993.
72. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria; a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 43:1248-1253,1994.
73. Gray RP, Yudkin JS, Patterson DL. Plasminogen activator inhibitor: a risk factor for myocardial infarction in diabetic patients. *Br Heart J* 69:228-232, 1993.
74. Panahloo A, Vidya MA, Lane A. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor I. *Diabetes* 44:37-42,1995.
75. Castellot JH, Hoover RL, Harper PA. Heparin and glomerular epithelial cell-secreted heparinlike species inhibit mesangial-cell proliferation. *Am J Pathol* 120:427-435, 1985.
76. Jensen T, Steneer S, Deckert T. Abnormalities in plasmas concentrations lipoproteins and fibrinogen in IDDM patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 31:142-145, 1988.
77. Watts GF, Harris R, Shaw KM. The determinant of early nephropathy in IDDM: a prospective study based on the urinary excretion of albumin. *QJ Med Apr*; 79(288):365-378, 1991.

78. Barenett AH, Polak A, Toop M. Specific thromboxane synthetase inhibition and albumin excretion rate in IDDM. *Lancet* 11:1322-1324, 1984.
79. Gall MA, Johnsen KB, Hougaard P. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 44:1303-1309, 1995.
80. Morrish NJ, Stevens LK, Head J. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational study of vascular disease in diabetics). I Causes and death rates. *Diabetologia* 33:538-541, 1990.
81. Borch-Johnsen K, et al. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with IDDM? *BMJ* 306:1722-1723, 1993.
82. Bangstad HJ, Osterby R, et al. Glomerular basement thickening and matrix expansion are retarded by improved blood glucose control. *Diabetologia* 1993.
83. Messent J, et al. Insulin sensitivity and other cardiovascular risk factors in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 35(Suppl 1):364, 1992.
84. Walker JD, et al. Glomerular structure in IDDM patients with normo and microalbuminuria. *Kidney Int* 41:741-748, 1992.
85. Fitzgerald AP, Jarrett RJ. Are conventional risk factors for mortality relevant in NIDDM? *Diabetic Med* 8:475-480, 1991.
86. Groop L, Ekstrand A, Widen E. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with NIDDM. *Diabetologia* 36:642-647, 1993.
87. Krolewski AS, Laffel LMB, Quinn M. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with IDDM. *N Engl J Med*. 332:1251-1255, 1995.
88. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group: Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 302:210-216, 1991.
89. Chan JCN, et al. Comparison of enalapril and nifedipine in treating NIDDM associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 305:981-985, 1992.
90. Giustina A, et al. Picotamide, a dual TXB synthetase inhibitor and TXB receptor antagonist, reduces exercise-induced albuminuria in microalbuminuric patients with NIDDM. *Diabetes* 42:178-182, 1993.

91.Ravid M,et al.Long term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive NIDDM patients. Ann Intern Med 118:577-581,1993.

92.Chakrabarti S, Ma N,Sima AAF. Reduced number of anionic sites is associated with glomerular basement membrane thickening in the diabetic BB-rat. Diabetologia 32:826-828,1989.

93.Ichikawa L, Yoshida Y, Purkerson ML. Effect of heparin on the glomerular structure and function of remnant nephrons. Kidney Int 34:368-644, 1988.

94.Diamond JR, Karnovsky MJ. Non-anticoagulant protective effect of heparin in chronic aminonucleoside nephrosis. Renal Physiol 9:366-374, 1986.

95.Striker LJ, Peten EP, Elliot SJ. Mesangial cell turnover: effect of heparin and peptide growth factors. Lab Invest 64:446-456,1991.

96.Purkerson ML, Joist JH, Greenberg JM. Inhibition by anticoagulant drugs of the progressive hypertension and uremia associated with renal infarction in rats. Thromb Res 26:227- 240, 1982.