



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
VİTAMİN D TEDAVİSİNİN
PROTEİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ümit ÇINKIR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. B. Tamer TETİKER

ADANA - 2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
VİTAMİN D TEDAVİSİNİN
PROTEİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ümit ÇINKIR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. B. Tamer TETİKER

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TF2010LTP8 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA - 2011

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde her aşamada bana özveri ile yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danıŐmanım Prof. Dr. B.Tamer TETİKER'e

Tez sürecinde yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Saime PAYDAŐ'a

İç Hastalıklar ABD'da göreve başladığımız ilk günden itibaren bizleri motive eden, geleceğimize ıŐık tutan ve ufkumuzu açmaya çalıŐan değerli İç Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hikmet AKKIZ başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Bana sonsuz sabır gösteren, sevgi ve Őefkatini esirgemeyen Aileme.

Teşekkür ederim

Ümit ÇINKIR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET – ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	VI
ABSCTRACT - KEYWORDS.....	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Tanı	2
2.1.4. Prediyabet.....	4
2.1.5. Sınıflama	4
2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	9
2.2. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	14
2.2.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları	14
2.2.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	21
2.3. Diyabetes Mellitus Tedavisi	29
2.4. Vitamin D.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Hasta Değerlendirmesi	43
3.2. Biyokimya Tetkikleri.....	43
3.3. İstatistik	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri...	3
Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.....	5
Tablo 3. Diyabetik Nefropati Evreleri.....	28
Tablo 4. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri	34
Tablo 5. D Vitamini Eksikliği Nedenleri	38
Tablo 6. Vitamin D ile HbA1C, PTH, Vitamin D, Ca, Albumin ve Total Protein Değişimi	47
Tablo 7. Vitamin D ile Biyokimyasal Değerlerin Değişimi	51
Tablo 8. Vitamin D ile Kan Basıncı ve Vücut Kitle İndeksi Değişimi	51
Tablo 9. Vitamin D Tedavisi ile Mikroalbuminüri ve İdrar Total Proteinini Üzerine Etkisi	52

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hipergliseminin neden olduğu kısır döngü	12
Şekil 2. Tip 2 DM'nin fazları	14
Şekil 3. Diyabetin kronik komplikasyonları	21
Şekil 4. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu	25
Şekil 5. Diyabetik glomeruloskleroz oluşumu	27
Şekil 6. Hasta gruplarının dağılımı	46
Şekil 7. Vitamin D tedavi öncesi ve sonrası HbA1C'nin seyri	48
Şekil 8. Vitamin D tedavi öncesi ve sonrası PTH değeri.....	49
Şekil 9. Serum albümin düzeyinin vitamin D tedavisi ile değişimi	50
Şekil 10. Vitamin D tedavi öncesi, sırası ve sonrasında idrar protein atılımı	52
Şekil 11. Vitamin D tedavi öncesi, sırası ve sonrasında mikroalbüminüri değişimi	53
Şekil 12. Günlük proteinüri miktarı 0,5 gr/gün altında ve üstünde olan hastaların vitamin D tedavisi sırasında, sonrasında ve başlangıça göre yanıt oranları.	54
Şekil 13. Serum ve idrar total protein düzeyleri seyirlerinin karşılaştırması.....	55

KISALTMA LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
Anj II	: Anjiotensin II
BMI	: Body Mass İndeksi
Ca	: Kalsiyum
CA	: Kanser
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
GIP	: Gastrointestinal İnsulintropik Polipeptid
GLP-1	: Glukagon Like Peptid-1
GLUT	: Glucose Transporter
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
MCP-1	: Monocyte chemotactic protein-1
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
Na	: Sodyum
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
P	: Fosfor
PI	: Period I vitamin D tedavisi öncesi
PII	: Period II vitamin D tedavisi ile
PIII	: Period III vitamin D kesildikten sonra
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PKC	: Protein Kinaz C
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Diyabetik Nefropatili Hastalarda Vitamin D Tedavisinin Proteinüri Üzerine Etkisi

Amaç: Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin majör nedenlerindedir. Proteinüri glomerüler hasarın derecesini göstermekle birlikte hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine gidişini hızlandırmaktadır. Bu çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda tedaviye vitamin D eklenmesinin proteinüri, lipid ve glukoz metabolizmasına etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerinde Diyabetik nefropati tanısıyla takip edilen 30 hasta alındı. Aktif enfeksiyonu, kalp yetersizliği, kontrolsüz hipertansiyon, serum kreatinin >2 mg/dL olmayan ve kan şekeri yönünden stabil olan hastaların tedavilerinde hiçbir değişiklik yapmadan kontrendikasyon yoksa vitamin D 800 İ.Ü/gün eklendi. Tüm takip boyunca hastaların fizik muayeneleri kaydedildi. Kan basıncı, vücut ağırlığı izlendi. Çalışma başlangıcında (period [P] I), 3 aylık vitamin D tedavisinin sonunda (P II) ve vitamin D kesildikten 3 ay sonra (P III) kan şekeri, HbA1C, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, P, total protein, albumin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, günlük proteinüri ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların 7'si ACE inhibitörü, 7'si ARB, 7'si ARB+ACE inhibitörü kullanıyordu. 9 hasta antihipertansif almamakta idi. PI (Başlangıç)'den PII (Vitamin D tedavisi ile)' ye göre; HbA1C, serum albumin, total protein, vitamin D ve kalsiyum değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). PTH, günlük proteinüri ve mikroalbuminüride istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (PTH için $p=0,017$, günlük proteinüri için $p=0,011$ ve mikroalbuminüri için $p=0,064$).

PII'den (Vitamin D tedavisi ile) PIII'e göre (Vitamin D tedavisi kesildikten 3 ay sonra); serum albumin, total protein, vitamin D ve kalsiyum düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. PTH, günlük proteinüri ve mikroalbuminüride artış istatistiksel olarak anlamlı idi (PTH için $p=0,012$; günlük proteinüri için $p=0,016$; mikroalbuminüri için $p=0,03$).

Günlük proteinüri $>0,5$ gr olan hastalarda proteinürinin azalması yönünden vitamin D daha etkili idi. Kan lipidlerinde LDL dışında değişiklik saptanmadı. Tedavi sırasında hafif hiperkalsemi dışında advers olay gelişmedi.

Sonuç: Diyabetik nefropatili hastalarda tedaviye eklenen vitamin D (800 İ.Ü/gün)'nin istatistiksel olarak önemli oranda proteinürüye azalttığı ve buna paralel olarak serum albumin düzeyini artırdığı saptandı. Mikroalbuminüride azalma gözlemlendi ($p=0,064$). Kan basıncı, böbrek fonksiyon testlerinde, lipid düzeylerinde değişiklik gözlemlenmedi. Ancak vitamin D'ye bağlı PTH düzeyinde baskılanma, hafif hiperkalsemi ve HbA1C düzeylerinde önemli artış saptandı. Açlık kan glukozu ve vücut kitle indekslerinde istatistiksel önemli değişiklik saptanmadı. Antihipertansiflerle vitamin D etkisi değişmedi. Vitamin D kesildikten sonra proteinüri, mikroalbuminüri ve HbA1C dahil tüm parametreler başlangıç değerlerine döndü. Sonuç olarak diyabetik nefropatili hastalarda, antiproteinürik etkisi nedeni ile Vitamin D tedavide bir seçenek olabilir diye düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik nefropati, proteinüri, vitamin D.

ABSTRACT

The Effect Of Vitamin D Treatment On Proteinuria With Diabetic Nephropathy Patients

Background: Diabetic nephropathy is one of the major reasons of the end stage renal failure. Proteinuria indicates the level of the glomerular damage as well accelerating the disease to the final stage kidney deficiency. In this study, the effects of adding vitamin D on the treatment of patients with diabetic nephropathy on the metabolism of proteinuria, lipid, and glucose was examined.

Materials and Methods: Thirty patients being monitored with diabetic nephropathy diagnosed in Faculty of Medicine Endocrinology and Nephrology polyclinics in Cukurova University were included in this study. Without changing anything in the treatment of the patients without an active infection, cardiac insufficiency, uncontrolled hypertension, serum creatine >2.0 mg/dL and with stable blood glucose, vitamin D 800 IU/daily was added if no contraindication was found. All along the monitoring process, the physical examinations of the patients were recorded. Blood pressure and body weight were monitored. At the beginning of the study (period [P] I), after 3 month treatment of vitamin D (P II), and after 3 month discontinue of vitamin D (P III), blood glucose, HbA1C, BUN, creatinine, Na, K, Ca, P, total protein, albumin, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and daily proteinuria were measured.

Findings: Seven of the patients were using ACEI, 7 of them were using ARB, and 7 of them were using ARB+ACEI. 9 patients were not taking anti-hypertensive drugs. PI (at the beginning) versus PII (with vitamin D treatment); increase of HbA1C, serum albumin, total protein, vitamin D and calcium levels were statistically significant ($p < 0,05$). Statistically significant decreases were identified in PTH, daily proteinuria and microalbuminuria (For PTH $p:0,017$; daily proteinuria $p: 0,011$ and microalbuminuria $p: 0,064$). PII(with vitamin D treatment) versus PIII (after 3 month discontinue of vitamin D); decrease of serum albumin, total protein, vitamin D and calcium levels were statistically significant. Increase at PTH, daily proteinuria and microalbuminuria statistically significant (For PTH $p= 0,012$; daily proteinuria $p=0,016$; microalbuminuria $p=0,03$).

For the patients with daily proteinuria > 0.5 g, vitamin D was more efficient to decrease proteinuria. No changes in blood lipids were identified, but LDL. During the treatment, no adverse situation occurred except for mild hypercalcemia.

Conclusion: Vitamin D (800 IU/daily) added on the treatment of the patients with diabetic nephropathy was found statistically significant in decreasing proteinuria and correspondingly in increasing serum albumin level. Decrease of microalbuminuria was identified ($p=0.064$). No deterioration was observed in blood pressure, kidney function tests and lipid levels. However, inhibition in vitamin D dependent PTH levels, mild hypercalcemia and significant increase in HbA1C were observed. No significant change was identified in fasting glucose and body mass index. The effect of vitamin D did not change in patients taking antihypertensive. After ceasing vitamin D, all parameters including proteinuria, microalbuminuria and HbA1C changed back to the initials values. Consequently, regarding to its antiproteinuric effect, vitamin D was thought being a treating option for the patients with diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetic nephropathy, proteinuria, vitamin D.

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus dünya çapında salgın bir hastalık olup artmış makrovasküler ve mikrovasküler riski temsil eder. Son 20 yılda tüm dünyada diyabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının % 13,7 olduğu saptanmıştır⁽¹⁾. Diyabetik nefropati sıklığı dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır.

Mikroalbuminüri diyabetik nefropatide progresif renal fonksiyon kaybı için major risk faktörü olup, proteinüri ve renal yetmezliğe ilerlemede ilk basamaktır⁽²⁾. Bu nedenle albuminüri azalması Tip 1 ve 2 DM'lu hastalarda renal korumada major hedeftir. Bu amaçla tedavide RAAS (Renin Anjiotensinojen Aldosteron Sistemi) inhibisyonunu hedefleyen ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak RAAS'a etkili ilaçlar renin feedback inhibisyonu nedeni ile renin artışına neden olabilir.

Diyabetik nefropatili hastalarda Kronik Böbrek Yetmezliğine progresyonu önlemek için günümüzde uygulanan tedaviler yetersiz olup yeni tedavi uygulamalarına ihtiyaç vardır. Dahası rezidüel renal risk, rezidüel albüminüri ile pozitif ilişkilidir⁽³⁾. Rezidüel albüminürinin yeni tedavilerle daha fazla azaltılmasına ihtiyaç vardır.

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. 1,25 (OH) 2D3 renin gen transkripsiyonunu engelleyerek direkt renin biosentezini inhibe eder⁽⁴⁾.

Bu çalışmamızda amacımız; Çukurova Üniversitesi İç hastalıkları Endokrinoloji ve Nefroloji Bilim dalında takipedilen diyabetik nefropatili hastalarda tedaviye vitamin D eklenmesinin proteinüri, lipid ve glukoz metabolizmasına etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar.

2.1.2. Epidemiyolojisi

Son 20 yılda tüm dünyada diyabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Yaklaşık son 25 yıl içinde A.B.D’ de Tip 2 DM prevalansı hemen hemen iki katına çıkmış ve Hindistan, Endonezya, Çin, Kore ve Tayland’da üç ila beş kat artış olmuştur. 2009 yılında tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir⁽⁵⁾. Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının % 13,7’ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90 artığı saptanmıştır⁽¹⁾.

2.1.3. Tanı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflandırmasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflandırma kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999’da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir⁽⁶⁾.

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporunda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır⁽⁶⁾.

**Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri ^(*)
ADA-2010**

1.HbA1C \geq % 6,5 veya	
2.AKŞ \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/L) 8 saatlik açlık sonrası veya	
3.OGTT (75 gr) 2. saatinde Plazma Glukozu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L) veya	
4.Klasik hiperglisemi belirtileri+Random Plazma Glukozu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L)	
5.Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT): OGTT’de 2. saat plazma glukozu	140-199 mg/dl
6.Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) (**) : OGTT’de 2. saat plazma glukozu	100-125 mg/dl

^(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ‘mg/dl’ olarak ölçülür.

^(**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunmasını benimsemiştir.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntem ile konabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanın daha sonraki birgün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır.

WHO’ya göre tokluk kapiller tam plazma glukozu düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak açlıkta kapiller plazma glukozu düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %10 daha düşük kabul edilmektedir.

Glikozillenmiş hemoglobin A1C, ADA, EASD, IDF ve IFCC temsilcilerinin oluşturduğu Uluslar arası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C’nin kesim noktasını % 6,5 olarak belirlemiştir⁽⁶⁾. Bununla beraber A1C’nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyondaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi; ülkemiz için şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir.

2.1.4. Prediyabet

Daha önce ‘Sınırdaki Diyabet’ ya da ‘Latent Diyabet’ diye anılan IGT ve IFG artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir⁽⁶⁾.

WHO ve IDF’nin 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT’nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. WHO/ IDF raporunda ayrıca IFG/IGT kategorileri için ‘Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları’ teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan ‘Prediyabet’ teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

Uluslar arası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C % 6,0-6,4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Ancak A1C’nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir⁽⁶⁾.

2.1.5. Sınıflama

Tablo 1. 2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması⁽⁶⁾

1. Tip 1 Diyabet (Genelik ile mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır.)	
A. İmmün aracılıklı (% 90)	
B. İdyopatik (% 10)	
2. Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)(Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)	
4. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti(Monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1α(MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1(MODY6)• Mitokondriyal DNA• Neonatal diyabet (Örn. Kir 6.2 mutasyona bağlı diyabet)• Diğerleri B. İnsülin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Medenhall sendr• Tip A insülin direnci• Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreopati• Hemokromatoz• Kistik fibrozis• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• B-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• A-İnterferon• Nikotinik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Diğerleri G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti-insülin reseptör antikolları• Stiff-man sendromu• Diğerleri H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiriya• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram(DIDMOAD) sendromu• Diğerleri

2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Pankreas β -hücre kapasitesinin % 80-90'ı harap olduğunda klinik diyabet bulguları ortaya çıkmaktadır. Tip 1 diyabet genellikle, akut hiperglisemi veya ketoasidoza ilişkin semptom ve bulgularla başlar. Hastaların çoğunda diyabet bulgularının süresi 3 haftadan kısadır. Poliüri, polidipsi, polifajiden oluşan bulgular

sıklıkla görülür. Bu klasik bulgulara kısa zamanda noktüri, kilo kaybı, halsizlik, çocuklarda enürezis eklenir. Hastaların çok azında, hastalığın başlangıcı daha yavaş seyirlidir. Adeta Tip 2 diyabette olduğu gibi, yavaş ve silik semptomlarla tedrici olarak veya rastlantı sonucu ortaya çıkabilir. Bu gruba yetişkinlerin yavaş seyirli ve geç başlangıçlı Tip 1 diyabeti (LADA=Late Autoimmune Diabetes of adults) denir. Bazan bu hastalar Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılmaktadır. Kısa bir süre sonra sülfanilürelere cevapsız kalarak insüline geçilmesi gerekir. Bu hastalar genellikle 30-40 yaşları arasındadırlar.

Tip 1 diyabette mutlak bir insülin yetersizliği vardır. İnsülin eksikliğinin derecesi ve başlangıç sürati ile semptomlar arasında korelasyon vardır. Tip 1 diyabet % 5-10 arasında ketoasidoz ile ilk kez ortaya çıkabilir.

Poliüri, hipergliseminin neden olduğu osmotik diürez sonucu oluşur. İdrarla glukoz ile birlikte bol miktarda su ve elektrolit kaybı olur. Susama hissi ve polidipsi hiperosmolalite ve sıvı kaybına bağlıdır. Hiperosmolalite ayrıca lens ve retinayı etkileyerek görmede bulanıklığa neden olur.

Patogenez

Bugün Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel uyarıların etkisi ile β -hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon sorumlu tutulmaktadır. İnsüline bağımlı diyabetin yaklaşık % 90'ından sorumludur.

Genetik yatkınlığı olan kişilerde doğumda β -hücre kitlesi normal olsa da; infeksiyöz ya da çevresel uyarıların etkisiyle tetiklenen otoimmün destrüksiyona sekonder β -hücre kaybı aylar hatta yıllar içinde gelişir. β -hücrelerinin yaklaşık % 80'i tahrip olduğunda klinik bulgularıyla diyabet ortaya çıkar. Fonksiyonel β -hücrelerinin olmasına rağmen, normal glukoz toleransını sürdürmek için miktar yeterli değildir. Glukoz intoleransından klinik diyabete geçişte sıklıkla infeksiyonlar, stres gibi insülin ihtiyacının arttığı durumlar söz konusudur. Hastaların çoğunda tetikleyen olayı takiben, klinik diyabet ortaya çıkmadan önce immünolojik belirteçler saptanabilmektedir.

Genetik Yatkınlık

Aile ve ikizlerde yapılan çalışmalar Tip 1 diyabetin genetik zemini olduğunu açıkça göstermiştir. Kalıtım non-Mendeliandır. Tip 1 diyabetin riskini artıran 20'den

fazla gen saptanmıştır. Ancak Tip 1 diyabet için en güçlü yatkınlık genleri 6p21.3 kromozomundaki HLA bölgesinde lokalizedir (IDDM1)⁽⁷⁾. HLA kompleksinin polimorfizmi Tip 1 diyabet için genetik riskin % 40-50'sinden sorumludur. Özellikle HLA-DQB1, DRB1 ve DQA1'in diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

IDDM2 gen sembolü ile gösterilen kromozom 11 üzerindeki insülin geni (INS) VNRT (variable number of tandem repeats) belirtecinin insülin gen ekspresyonunu etkilediği, insülin gen transkripsiyonu artışı ile ilişkili olabileceği düşünülse de, bunun Tip 1 diyabete yatkınlıkta nasıl rol aldığı henüz aydınlığa kavuşmamıştır⁽⁷⁾.

Diyabetlilerin kardeşlerinde Tip 1 diyabet genel popülasyona göre yaklaşık 15 kat daha sık görülür⁽⁸⁾. Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında da diyabet sıklığı daha yüksektir (yaklaşık % 3-6). Çeşitli çalışmalarda diyabetli babası olanlarda annenin diyabet olmasına nazaran riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir⁽⁷⁾.

Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmün süreci tetikleyen birçok çevresel faktör öne sürülmüştür, ancak bunlardan hiçbiri kesin olarak ilişkilendirilememiştir.

Sağlıklı kişiler vücudun tüm diğer sistemlerine ve yediğimiz yiyeceklere karşı tolerans gösteren immün sistemle doğarlar. Bu immünolojik tolerans kaybı otoimmüniteye yol açar. Otoimmün cevap direkt veya indirekt olarak β -hücrelerini hedeflediğinde sonuç Tip 1 diyabettir⁽⁹⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tip 1 diyabetin gelişiminde virüslerin çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Rubella ve coxsackie önde gelen virüslerdir⁽⁷⁾.

Virüsler β -hücrelerini infekte ederek ya da infekte etmeden destrüksiyona uğratabilirler. β -hücrelerini infekte eden virüsler ya direkt lizis yaparak ya da spesifik/nonspesifik otoimmünite yoluyla etkili olurlar. β -hücre lizisi yapan virüsler içinde en önemlisi ensefalomiyokardit virüsüdür. Otoimmün tetikleyici rolü oynayan Rubella virüs, Retrovirüs, Reovirüs Tip 1,3, sitomegalovirus, Kabakulak virüsleridir.

Bakteriyel bazı toksinler bir süper antijen olarak T hücre reseptörünün VB bölgesi ile antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC Class II molükülü arasında bağlanmayı sağlayarak otoimmün destrüksiyonu başlatabilir. Toksinler içinde Streptozotosin (STZ), Alloxan, Vacor örnek olarak gösterilebilir⁽¹⁰⁾.

Bazı gıda maddelerinin korunmasında kullanılan nitrosamin türevleri ile benzer maddeleri taşıyan tütülenmiş balık gibi gıdalar, içme suyundaki nitritler ve inek sütü otoimmün diyabeti başlatan faktörler arasında sayılmaktadır.

Otoimmün Süreç

Virüs ya da toksinler gibi çevresel faktörlerle doğal yapısı bozulan β -hücreleri, salgıladığı sitokinlerle ya da antijenik peptitlerle immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada HLA Class I molekülleri hipereksprese olur. CD8+ sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve β -hücrelerine karşı nonspesifik immün aktivasyonu başlatır. Eğer kişide diyabet açısından yatkınlık genleri varsa, antijenik stimulusla hem β -hücreleri hem de adacıklardaki makrofajlar ve dendritik hücreler yüzeyinde Class II MHC molekülleri hipereksprese olur ve spesifik otoimmün reaksiyon başlar.

Başlayan destrüktif insülitis β -hücre ölümü ile sonlanır. β -hücre ölümünün kesin mekanizması bilinmemesine karşın, nitrik oksit metabolitlerinin oluşması, apoptozis ve direkt CD8+ sitotoksitesi olabilir⁽⁷⁾.

Otoantikörler

Son yıllarda otoimmün T hücreleri ile reaksiyona giren bir çok β -hücre antijeninin ayırıcı tanısı yapılmıştır. Bunlar insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD65 ve GAD67), protein tirozin fosfataz benzer moleküller olan adacık antijeni 2 (IA-2 veya ICA-512 diye biliniyor) phogrin (IA-2), stres proteinleri (heat shock protein-hsp 65)'dir⁽¹¹⁻¹²⁾.

Tip 1A Diyabet

Genetik yatkınlığı (riskli doku gurupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. Tip 1A diyabette başlangıçta β -hücresinin çeşitli komponentlerine karşı otoantikörler bulunmaktadır. Bu antikörler hastaların büyük bir kısmında tanı anında tesbit edilirler ve pankreasın harabiyetiyle birlikte ortadan kaybolurlar.

Tip 1B diyabet

Otoimmunité dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık antikorları bulunmaz

Özellikleri

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen ve ‘Latent otoimmün diyabet’ (LADA:Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) Tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir.

Hastalarda hiperglisemiye ilişkin ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar.

Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2’ye benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve ‘Duble diyabet’, ‘Daul diyabet’ veya ‘Tip 3 diyabet’ olarak adlandırılan Tip 1 diyabet formunda tanımlanmıştır.

Tip 1 diyabetli hastalar diyabetik ketoasidoza yatkındır.

2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabet hastalarının % 90’dan daha fazla bir kısmını Tip 2 diyabetik hastalar oluşturur. Tip 2 diyabet hastaları bir miktar endojen insülin salgılama kapasitelerini muhafaza etmektedir, fakat insülin salgıları ortamdaki glukoz düzeyleri ve insülin direncinin büyüklüğü göz önüne alındığında göreceli olarak düşüktür⁽¹³⁾. Tip 2 diyabet hastaları yaşamlarını sürdürebilmek için hastalığın başlangıç dönemlerinde insüline bağımlı değildirler ve altta yatan çok büyük bir fiziksel stres olmadığı sürece ketoz nadiren oluşur. Bununla beraber birçok Tip 2 diyabetik hasta uygun kan şekeri kontrolü için insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Genç erişkinlerde görülme sıklığı giderek artmakla birlikte, Tip 2 diyabet genellikle ilerleyen yaşla ilişkilidir ve çoğu hasta 45 yaşından sonra tanı alır. HLA genleriyle ilişkisiz olarak Tip 2 diyabet yüksek oranda genetik geçiş gösterir, aşırı yağlı diyet, obezite ve/veya fiziksel aktivite yokluğuyla yakın ilişkilidir. Tip 2 diyabetin klinik tablosu oldukça sinsi olabilir. Klinik bulgular hafif, (halsizlik-yorgunluk, güçsüzlük, görme bulanıklığı ve diğer nonspesifik

yakınmalar tabloya hakim olabilir) veya hasta tıbbi yardım isteyene kadar yıllar boyu tolere edebilir. Daha da kötüsü, hiperglisemi derecesi semptom üretmeye yeterli olmuyorsa tanıyı ancak vasküler veya nöropatik komplikasyonların gelişmesinden sonra koymak mümkün olabilir.

Patofizyoloji

Tip 2 diyabetteki hiperglisemi ekspresyonu vücut ağırlığı ve egzersiz gibi çevresel faktörler ile modifiye edilen kompleks genetik etkileşimler sonucudur. Tip 2 diyabette hastalık başlangıcı ve seyri çevresel faktörlere bağlı olarak büyük ölçüde değişse de eş ikiz konkordans oranları % 100'e yaklaşır. Hipergliseminin kendisi insülin sekresyonu ve etkisini bozar; artmış serbest yağ asit seviyeleri patojenik rol oynayabilir. Zamanla hiperglisemi saptanınca, hemen hemen tüm Tip 2 diyabet hastaları hem yetersiz insülin sekresyonu, hem de insülin direnci gösterir. Bu iki faktörün hangisinin kısır döngüde hastalıktan esas olarak sorumlu olduğunu saptamayı zorlaştırır⁽¹³⁾.

Genetik Faktörler

Monojenik diyabet formları (MODY Tip 1-6) tanımlanmış olsa da, vakaların büyük bölümü poligenik doğadadır. Tip 2 diyabet açık ailesel kümelenme gösterir fakat klasik mendel modeli ile ayrı tutulamaz. Bu, hastalığın genetik defektlerin kombinasyonundan ya da çevresel faktörlerin varlığında birçok sorumlu genin simultan varlığı ile hastalığa neden olabileceğini ima eder. Tip 2 diyabetin poligenik formlarında aday gen mutasyonları, insülin geninin kodlayan bölgesindeki peroksizom proliferatif aktive edici reseptör gamma (PPAR gamma)'daki, intestinal yağ asidi bağlayan protein 2 (FABP2), Calpain 10 ve β 3 adrenerjik reseptördeki mutasyonları içerir. Bunlar ve diğer mutasyonlar Tip 2 diyabetin izole hasta grubu ile ilişkilidir⁽¹³⁾.

İnsülin

İnsanlarda insülini kodlayan gen 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. İnsülin başlangıçta pankreas β hücrelerinde; tek zincirli, 86 amino asitten oluşan bir polipeptit-proinsülin olarak sentezlenir. Sonrasında proinsülin bağlayıcı kısımlarından bir tanesi (C-peptit) ayrılarak daha küçük yapıdaki, çift zincirli, 51 amino asitten meydana gelen insülini oluşturur⁽¹³⁾.

İnsülin Sekresyonu

Tip 2 diyabette açlık insülin seviyeleri artmış ya da normal olmasına karşın, birlikte olduğu verilen glukoz seviyesine göre, rölatif olarak düşüktür. Hastalık ilerledikçe ve hiperglisemi daha ciddi olduğunda bazal insülin seviyeleri azalır. İnsülin sekresyon defekti açlık hiperglisemisinin ciddiyeti ile ilişkilidir ve karbonhidrat alımı sonrasında daha belirgindir. Erken diyabette β hücre defekti hafiftir, öncelikle ilk faz insülin cevabı ve insülinin normal osilatuar sekresyon paterni kaybolur. Her ne kadar total insülin cevabı oldukça bozulmamış olsa da simulten insülin direnci göz önüne alındığında, bu normal cevap glukoz toleransını sağlama da yetersiz kalır. Bu erken fazda, beta hücre defekti glukozu selektiftir; aminoasit gibi diğer sekretogoglar gücünü korur ve bu nedenle insülin eksikliği karışım yemek sonrasında daha az belirgindir. Daha ciddi açlık hiperglisemisi olanlar, diğer sekretogoglara insülin cevap kapasitesini azaltır, sonuçta hastalık ilerledikçe sekretuar bozukluk kötüleşir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalara göre glukoz ile stimüle insülin sekresyon kaybını pankreas beta hücrelerinde primer glukoz taşıyıcı protein olan GLUT-2 ekspresyonunda düşme izler. GLUT-2'nin kaybı diyabette klinik geçişte glukoz ile stimüle edilen insülin sekresyon eksikliğini hızlandırır⁽¹³⁾.

İnsülin Direnci

Tip 2 diyabet insülin etkisinde azalma ile karakterizedir. Periferik dokularda glukoz alımını arttıran insülin doz eğrisi sağa kayar (insülin sensitivitesindeki azalmayı gösterir) ve özellikle ciddi hiperglisemi durumunda maksimal cevap azalır. Diğer insüline bağlı olaylar, örneğin karaciğer glukoz üretiminin inhibisyonu ve lipoliz de insüline azalmış cevap gösterir.

İnsülin direnci ile ilgili daha önceki çalışmalar insülin reseptör defekti üzerine yoğunlaşmıştır. İnsülin reseptör geninde mutasyon olması ciddi büyüme geriliği, ileri derecede insülin direnci ve erken infant ölümü ile karakterize leproşonizm'e neden olabilir. İnsülin reseptör mutasyonları ilişkili diğer sendromlar aynı zamanda diş ve tırnak anormallikleri ve pineal bez hiperplazisi ile birlikte olan Rabson-Mendenhall sendromu ve sıklıkla genç kadınlarda görülen polikistik over, hirsütizm, akantosis nigricans ile görülen Tip A insülin direncini içerir. İleri derecede insülin direncinin bir

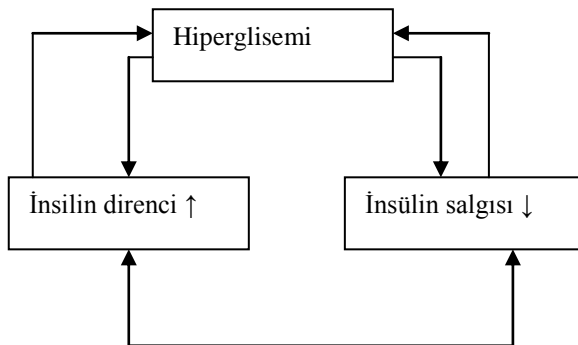
diğer örneği klinik olarak akantozis nigricans ve diğer otoimmün olaylar ile birlikte olan insülin reseptör antikorlarının bulunmasıdır.

Her ne kadar insülin reseptörleri Tip 2 diyabet hastalarında çok seyrek anormal olsa da insülin direncinde post-reseptör yollardaki defektler daha önemli rol oynar. İnsülin direncinin bir diğer önemli yönü, kas hücrelerinde hücre yüzeyinde GLUT-4 translokasyon kapasitesinin düşmesidir. Glikojen sentezinde ayrı bir defekt de bulunabilir. Saptanan defektler primer mi yoksa glukoz metabolizmasındaki bozukluğa sekonder mi kesin değildir, muhtemelen insülin uyarısının hücreyel transdüksiyonunda çeşitli genetik defektler tek başına veya birlikte aynı klinik fenotipe yol açabilir.

Özelikle üst vücut ya da abdominal obezite, alt vücut ya da perifer ile karşılaştırıldığında insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir. Tomografi ve magnetik rezonans ile saptanan karın içi visseral yağ birikimleri, perifer yağa göre daha yüksek lipoliz hızına sahip ve insüline daha dirençlidir. Artan yağ asitleri ise karaciğer ve kasta yağ depolarını arttırarak insülin direncini kötüleştirirler. Hücre içi serbest yağ asit metabolitleri, insülin sinyal moleküllerinde serin (tirosinden çok) fosforilasyonu gibi kompleks mekanizmalar ile insülin direncini uyarır. Kortizol salınımı ve/veya kalıtsal faktörler(hastalığın ekspresyonuna ek bir etki yapabilir) vücut yağ dağılımını etkileyebilir.

Glukotoksisite ve Lipotoksisite

Hiperliseminin kendisi glukozu beta hücre cevabını bozar ve insülin direncini uyarır.



Şekil 1. Hiperliseminin neden olduğu kısır döngü

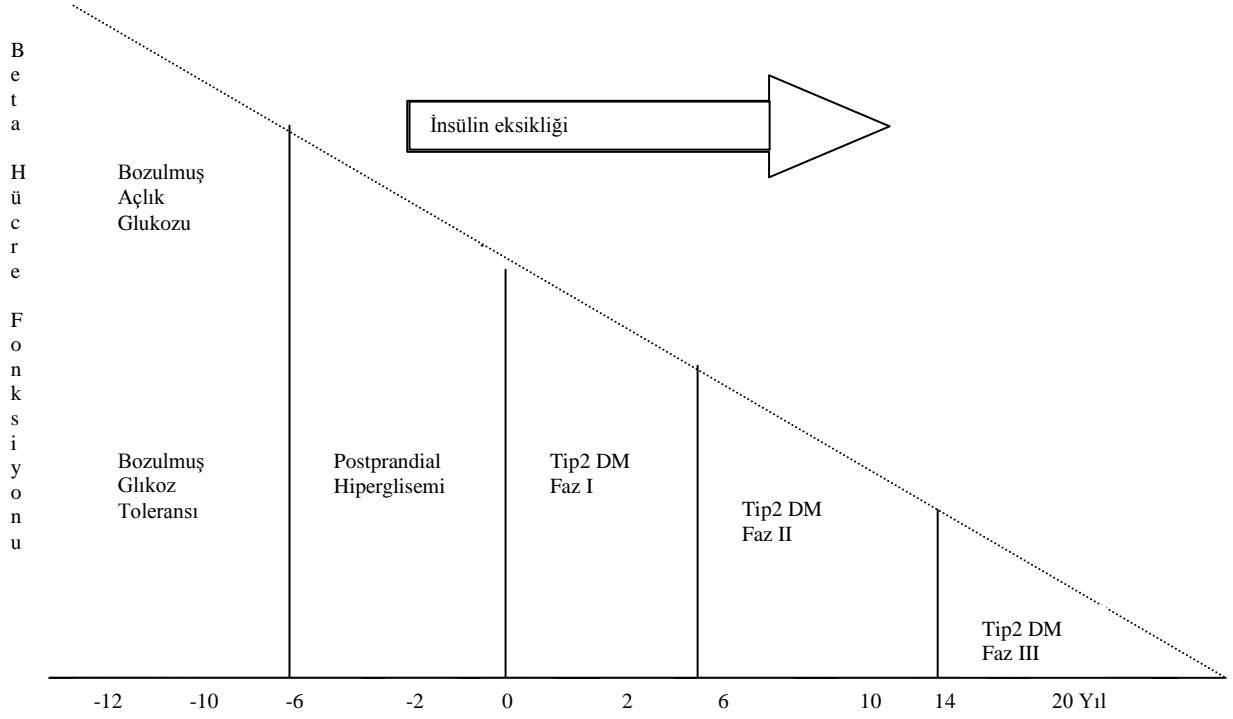
Glukotoksisitenin geriye döndürülmesi kısır döngüyü kırabilir ve aynı zamanda hiperglisemi azaltabilir. Dolaşan lipidler de glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir. Artmış serbest yağ asitleri hepatik glukoneogenezi hızlandırır, kas glukoz metabolizmasını inhibe eder ve pankreas beta hücre fonksiyonlarını bozabilir. Glukotoksisitede olduğu gibi lipotoksisitenin de geriye döndürülmesi metabolik kontrolü hızla düzeltebilir ve istenen tedavi sonuçlarını sağlayabilir⁽¹³⁾.

Tip 2 diyabete yatkınlığı etkileyebilecek diğer faktörler arasında insülin reseptör substratları, beta 3-adrenerjik-reseptör, Resistin, TNF-alfa, interlökin 1 beta, Kemokin molekülü (kemokin reseptörüne bağlandığında CXR2 kaslarda insülin ile uyarılmış glukoz alımını azaltır, insülin direncinde rolü olduğunu düşündürür) yer almaktadır.

Sonuç itibarı ile Tip 2 diyabetes mellitusta patofizyolojik olarak başlıca iki defekt bulunmaktadır: Anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin etkisine karşı oluşan direnç. Hangisinin primer olduğu kesin değildir.

Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri

Tip 2 diyabetes mellitus üç dönem halinde seyreder. Birinci dönemde insülin direnci nedeniyle insülin yüksekliği olmasına rağmen kan glukoz düzeyi normal sınırlardadır (Bozulmuş açlık glukozu). İkinci dönemde insülin direnci daha da belirgin hale gelirken yüksek insülin düzeylerine rağmen postprandiyal hiperglisemi gelişir (Glukoz tolerans bozukluğu). Üçüncü dönemde insülin direncinde ilerleme olmamasına rağmen, insülin salınımında azalma meydana gelir ve açlıkta bile hiperglisemi gelişerek aşikar diyabet ortaya çıkar (Aşikar diyabet). Tip 2 diyabette klinik dönemler bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabetes mellitus olarak özetlenebilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskini % 26, 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise % 30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemde tanıdan önce yaklaşık 2-12 yıl önce olduğu ileri sürülmektedir. Faz I döneminde insülin direncinin artışı ve beta hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları ortaya çıkmakta, faz II döneminde ise beta hücre fonksiyonlarındaki azalma devam etmektedir. Son dönem faz III olup hastalardaki beta hücre fonksiyon kaybına bağlı olarak insülin replasman tedavisine gerek duyulur⁽¹⁴⁾.



Şekil 2. Tip 2 DM'nin fazları

2.2. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

2.2.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

- Hipoglisemi
- Diyabetik Ketoasidoz
- Hiperглиsemik non-ketotik koma

Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen komplikasyonu hipoglisemidir. Özellikle insülin ile tedavi edilen hastalarda görülür. Kan glukoz düzeyi 70 mg/dl civarına indiğinde hipoglisemik adrenerjik semptomlar (terleme, taşikardi, anksiyete, solukluk, bulantı ve açlık hissi) hissedilmeye başlar. Beyin metabolizması için yeterli glukoz desteği sağlanamazsa baş ağrısı, bulanık görme, pareteziler, mental konfüzyon, kognitif bozukluklar, afazi, konvulziyon ve koma gibi nöroglükopenik belirtiler de bunlara eklenir. Hipoglisemi anında glukagon ve adrenalın başta olmak üzere kontr-regülatuar hormon yanıtları ile kan glukoz düzeyi bir miktar yükselir. Ancak Tip 1 diyabet süresi

uzadıkça ve sık sık hipoglisemik atak geçiren kişilerde önce glukagon olmak üzere, bu hormon yanıtlarının her ikisinde bozulur. Özellikle adrenalin yanıtının bozulması sonucu diyabetli hasta hipoglisemiye girmekte olduğunun farkına varamaz. Bu duruma “hipoglisemiden habersizlik” sendromu adı verilir. Pek çok hastada hipoglisemik ataklar genellikle hafif geçer, hastanın ağızdan glukoz ve rafine karbonhidratlı gıda alması ile semptomlar kaybolur. Hastanın ağızdan karbonhidrat yutamadığı durumlarda hastaya glukagon yapılması ve gerekirse acil ünitesine götürülmesi önerilir. İntensif insülin tedavisi uygulayan hastanın yakınlarının glukagon enjeksiyonu yapmayı bilmeleri gerekmektedir.

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), insülin ile kontra insüler hormonlar (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) arasındaki oranın, insülin aleyhine değişmesi sonucu oluşan, klinikte hiperglisemi, ketonemi, asidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile seyreden, normalden komaya kadar değişik bilinç bozukluğu gösteren, diyabetin akut ve metabolik bir komplikasyonudur.

Patogenez

İnsülin yokluğu veya direnci karşısında glukoz periferik dokularda (yağ ve kas) hücre içine giremez ve kullanılamaz, plazmada birikip hiperglisemiye neden olur. Aynı koşullar altında glukoneogenez oluşumu da baskılanamaz. Aşırı glukoneogenez hiperglisemiyi artırır. Karaciğerdeki glikojen de insülin eksikliğinde ve/veya glukagon fazlalığında parçalanır ve hipergliseminin artmasına neden olur.

İnsülin yağ dokusundaki hormon aktif lipaz enzimi üzerinde, büyük bir baskılayıcı etkisi vardır. İnsülin eksikliğinde bu enzim aktive olur ve serbest yağ asitleri ortaya çıkar. İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığı durumunda carnitine acyltransferase 1 enziminin aktivitesinde bir artış söz konusudur. Normal koşullarda bu enzimin aktivitesi düşüktür. Aktivitesi artınca serbest yağ asitleri mitokontri içine girer ve acetyl Coenzim A'ya okside olur. Acetyl CoA ise ketonların ön maddesidir.

Hiperglisemi düzeyi böbrek eşiğini (% 180 mg) aştığı zaman glukozüriye ve ozmotik diürece neden olur. Ozmotik diürez su kaybı daha fazla olmak üzere vücuttan hem sıvı hem de elektrolit kaybına neden olur. Sıvı ve elektrolit kaybı bir taraftan

hipovolemi ve dehidratasyona neden olurken diğerk taraftan da hipotansiyon ve böbrek kan akımının azalması prerenal oligüri veya prerenal üremiye neden olur.

Hiperglisemi plazmanın osmolaritesini artırarak hiperosmolariteye neden olur. Hiperosmolarite ise bilinç bulanıklığı yapar ve vasküler tromboza zemin hazırlar.

Asetoasetik asid ve β-hidrosibütirik asid kuvvetli asidlerdir. Metabolik asidoza neden olurlar. Asidoz periferde vazodilatasyon yaparken, myokard üzerine de negatif inotropik etki gösterir.

Semptom ve Bulgular

Diyabetin klasik semptomlarının şiddetlenmesine, hipovolemi ve asidoz semptomlarının eklenmesi şeklinde özetlenebilir. Poliüri, polidipsi, zayıflama, halsizlik gibi diyabet semptomları şiddetlenir veya yeniden ortaya çıkar. Hastalarda iştah azalır, bulantı, kusma ve karın ağrısı görülebilir. Asidoz ile birlikte nefes darlığı belirir. Solunum hızlanır ve derinleşir. Buna Kussmaul solunumu denir ve pH 7,2'nin altına inince görülür.

Hastalarda sıvı kaybına bağlı hipovolemi oluşmuştur. Bu tansiyonun düşmesine ve taşikardiye neden olur. Deri ve dil kurudur. Turgor ve tonus azalmıştır. Göz basıncı düşmüştür. Hastaların % 10'unda bilinç koma derecesinde kapalıdır. % 40 vakada da tamamen açıktır. Geri kalanında stupor ve koma vardır.

Tedavi

DKA'un tedavisi dehidratasyon, hiperglisemi, elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi; uyaran sebeplerin saptanması ve hastanın iyi monitörizasyonunu içerir.

Sıvı Tedavisi

Başlangıç sıvı tedavisinde amaç intravasküler ve ekstrasvasküler volümün artırılması ve renal perfüzyonun sağlanmasıdır. Kardiyak bir sakınca yoksa serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) ilk bir saat içinde saatte $\geq 15-20$ ml/kg (yaklaşık olarak 1-1,5 litre) hızında verilir. Bundan sonraki sıvı seçimi hastanın hidrasyon, serum elektrolit düzeyleri ve idrar çıkışına göre seçilmelidir. Eğer düzeltilmiş serum sodyumu normal veya yüksek ise % 0,45 NaCl saatte 4-14 ml/kg hızında infüzyonu uygun olacaktır; düzeltilmiş serum sodyumu düşük ise % 0,9 NaCl uygun olacaktır. Renal fonksiyonun

normal olduğu kesinleştikten sonra hasta oral olarak beslenebileceği güne kadar, infüzyona 20-30 mEq/l potasyum eklenmelidir (2/3 KCl ve 1/3 KPO4). Serum glikoz 250 mg/dl'e kadar düşürüldüğünde sıvı tedavisinde kullanılan mayi % 5 dekstroza çevrilir.

İnsülin Tedavisi

DKA hafif bile olsa devamlı intravenöz kristalize insulin infüzyonu seçilecek tedavi şeklidir. Erişkin bir hastada hipokalemi ($K^+ < 3,3$ mEq/l) ekarte edildikten sonra 0,15 Ü/kg kristalize insulin intravenöz olarak verilir ve ardından 0,1 Ü/kg saat hızında (5-7 Ü/saat) devamlı infüzyona geçilir. Plazma glukozu 50-75 mg/dl saat hızında düşer. Eğer 1 saat içinde bu hedefe ulaşılamadıysa öncelikle hidrasyon durumu gözden geçirilir ve gerekirse plazma glukozunda 50-75 mg/saat azalmalar sağlanıncaya dek her saatte bir insulin infüzyonu iki misline çıkartılır. Plazma glukozu DKA'da 250 mg/dl düzeylerine düştü ise insulin infüzyonu 0,05-0,1 Ü/kg saat (3-6 Ü/saat) hızına azaltılabilir veya İV olarak (% 5-10) dekstroz eklenebilir. Bundan sonra insulin infüzyonunun oranı veya dekstroz konsantrasyonu DKA'da asidoz ortadan kalkıncaya dek devam ettirilir.

Potasyum Tedavisi

Total vücut potasyumundaki azalmaya rağmen hafif ve orta düzeyde hiperkalemi hiperglisemik krizlerde hiç de nadir değildir. İnsülin tedavisi, asidozisin düzelmesi, volüm açığının kapatılması serum potasyum düzeyinde azalmaya yol açacaktır. Hipokalemiye engel olmak için yeterli idrar çıkışı sağlandıktan ve serum potasyum 5,5 mEq/l altına düştükten sonra potasyum açığı kapatılmalıdır. 20-30 mEq potasyumun her litre mayiye eklenmesi genellikle hipopotasemiyi düzeltecektir. Bazı vak'alarda ileri düzeyde hipokalemi ($<3,3$ mEq/l) bulunabilir. Bu durumda insulin tedavisine başlamadan önce aritmileri ve kardiyak arresti ve respiratuvar kas yetmezliğine engel olmak için hipokalemi düzeltilir ve ardından insulin tedavisine geçilir.

Bikarbonat Tedavisi

Bikarbonat kullanımını halen tartışmalıdır. pH 6,9-7,1 arasındaki DKA'lu kişilerde tedaviye bikarbonat eklenerek yapılan çalışmalarda mortalite ve morbiditede değişiklik saptanmamıştır. pH'nın <6,9 altında yapılmış bir çalışma yoktur. Bu vakalara 400 ml serum fizyolojik içine 100 mmol bikarbonat eklenerek 200 ml/saat hızında infüze edilir. pH 6,9-7,0 arasında 50 mmol sodyum bikarbonat 200 ml serum fizyolojik içine eklenerek 200 ml/saat hızında infüze edilir. pH >7,0 ise bikarbonat gerekli değildir. İnsulin gibi bikarbonatta serum potasyum düzeyini düşürür bu nedenle potasyum replasmanı mutlaka devam ettirilmelidir. Bundan sonra her 2 saatte bir pH 7,0'yi geçinceye dek venöz pH takip edilmeli ve gerekirse bikarbonat tedavisi saatte bir tekrarlanmalıdır.

Fosfat Tedavisi

DKA'da yaklaşık olarak 1,0 mmol/kg total vücut fosfat azalması olmasına rağmen başlangıçta serum fosfat genellikle normal veya artmıştır. İnsulin tedavisi ile birlikte fosfat azalır. Hatta tetaniye yol açmadan ağır hipokalsemilere yol açar. Serum fosfat konsantrasyonu <1,0 mg/dl ve kardiyak disfonksiyon, anemi, respiratuvar depresyonu olan kişilerde dikkatli bir şekilde fosfat replasmanı yapılması gerekebilir. DKA'da gerekli olduğu takdirde replasman sıvılarına 20-30 mEq/l potasyum fosfat eklenebilir.

İdame Tedavisi

Glisemi <200 mg/dl, serum $\text{HCO}_3^- \geq 18$ mEq/l ve venöz pH >7,30 olduğunda diyabetik ketoasidoz düzelmiştir. Hasta ağızdan gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz insülin tedavisine başlanır. İnsülin desteğinde bir kesintiye yol açmamak için ilk s.c. insülin dozundan 1-2 saat sonraya kadar i.v. insülin infüzyonuna devam edilmelidir. Yeni başlayan Tip 1 diyabet vakalarında s.c insülin dozu 0,3-0,5 IU/kg/gün hesaplanmalıdır. Yeni başlayan Tip 2 diyabet vakalarında da en az birkaç ay insülin tedavisine devam edilmelidir.

Hiperosmolar non-Ketotik Koma

İleri derecede hiperglisemi hiperosmolarite, dehidratasyon ve mental değişikliklerle birlikte ketonürisi olsa bile minimal düzeyde olan, diyabetin akut metabolik komplikasyonudur. Daha hafif insülin eksikliğinde ortaya çıkar. Hastadaki insülin düzeyi lipoliz ve ketogenezi önleyebilmekte fakat glukoz kullanımı ve glukoneogenez oluşumu için yeterli olamamaktadır.

Daha çok Tip 2 diyabette görülmesine rağmen Tip 1 diyabetlide de görülebilir.

Patogenez

Glukoneogenezden sorumlu en önemli hormon glukagonudur. Portal vende glukagon/insülin oranının yüksek bulunduğu durumlarda glukoneogenez ve glikojenolizin arttığı görülmüştür.

Hiperosmolar non-ketotik komada hiperglisemi ve hiperosmolarite diyabetik ketoasidozdan çok daha yüksektir. Normalde serum osmolaritesi 285-295 mOsm/L'dir. Hiperosmolar non-ketotik komada aşırı hiperglisemi (% 800-1000 mg gibi) osmotik diüze neden olur. Serbest su kaybı daha fazladır. Serum Na⁺ konsantrasyonu artar. Hiperglisemi, su kaybı, hipovolemi, hipernatremi, hepsi birden hiperosmolariteyi artırır.

Hipovolemi ve dehidratasyon, glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi insüline zıt hormonların artışına neden olur. Glukagon, glukoneogenezi ve glikojenolizi artırarak, kortizol glukoneogenezi artırarak, katekolaminler, glikojenolizi artırarak ve insülin sekresyonunu inhibe ederek hipergliseminin artmasına neden olur. Böylece bir kısır döngü oluştururlar. Hiperglisemi ve hiperosmolarite, hücre içi dehidratasyon ve santral sinir sistemi disfonksiyonuna ve sonuçta komaya yol açar.

Hiperosmolar non-ketotik komanın en önemli klinik özelliklerinden biri de belirgin ketozun oluşmamasıdır. Bununda sebebi mutlak bir insülin eksikliği olmayışıdır.

Sentom ve Bulgular

Poliüri, polidipsi ve halsizlik genellikle ilk belirtilerdir. Ancak yaşlandıkça insanlarda susuzluk hissi azalır. Bu nedenle yaşlı kişilerde daha az susuzluk hissi vardır ve daha az su içerler. Hastalarda belirgin sıvı kaybı vardır. Buna ait bulgular cilt ve

mukozaların özellikle dilin kuruluğu, deri turgorunun azalması, göz kürelerinin yumuşaması, taşikardi, hipotansiyondur. Hipotansiyon özellikle ayağa kalkınca daha da artar. Yani ortostatik özelliğide vardır. Çok ağır vakalarda şok dahi gelişir.

Nörolojik belirtiler arasında konfüzyondan komaya kadar değişen bilinç kaybı vardır. Hiperosmolaritenin derecesi ile bilinç kaybı arasında sıkı bir ilişki vardır. Hemiparezi ve reversibl hemipleji görülebilir. Bunlar metabolik nedenlere bağlı ise düzelirler. Vasküler kökenli iseler kalıcıdırlar.

Tedavi

1. Presipitan faktörlerin saptanması ve tedavisi
2. Sıvı kaybının yerine konması
3. İnsülin tedavisi
4. K⁺ tedavisi

Sıvı Tedavisi

Ortalama sıvı kaybı 10 litre civarındadır. Bu kaybın hemen yerine konması gerekir. Sıvı ile birlikte kaybedilen elektrolitlerinde yerine konması gerekir. Ancak su kaybı elektrolit kaybından daha fazladır. Kullanılacak sıvının izotonik veya hipotonik olması konusunda değişik görüşler vardır. Ancak hastada hipotansiyon varsa hemen izotonik NaCl (% 0,9) solüsyonu verilmelidir. İlk 8-10 saatte 4-6 L sıvı verilir. Geri kalan sıvı açığı 14-16 saatte kapatılır.

İnsülin Tedavisi

Regüler insülin 10 Ü i.v bolus tarzında verildikten sonra saatte 0,1 Ü/kg dozunda i.v infüzyon şeklinde devam edilir. İlk 2 saat sonunda glisemide 50 mg/dl azalma sağlanamaz ise infüzyon hızını iki katına çıkarmak gerekir. Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl ulaştığında insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve % 5 dekstroz vermeye başlanır.

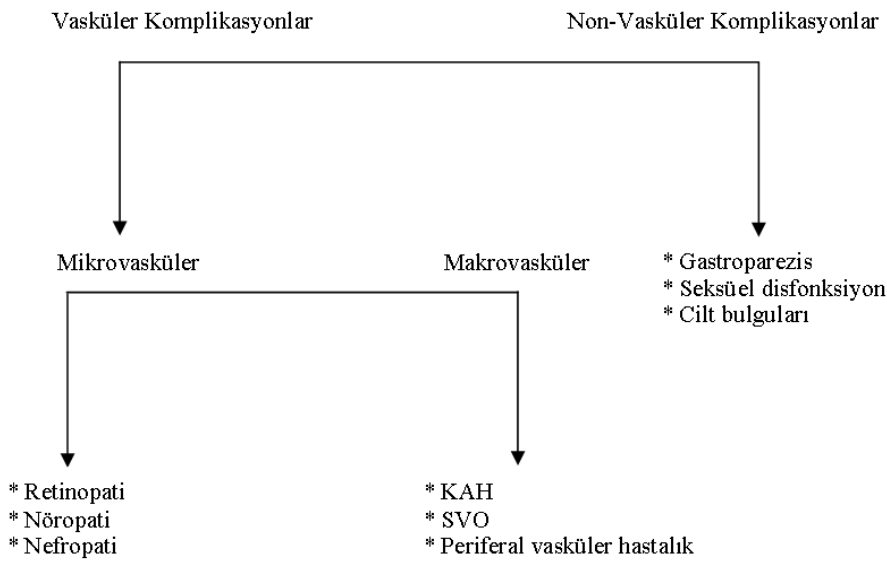
Potasyum Tedavisi

Asidoz olmadığından K⁺ tedavisine hemen başlanmalıdır. Çünkü insülin glukoz ve K⁺u hücre içine taşıyacağından, plazma K⁺u birden düşer. Yeterli idrar akımı var

ise 10-30 mEq/ saat i.v. olarak verilir. İlk saptanan K⁺ düzeyi 5 mEq/L'nin üzerinde ise beklenir. 4-5 mEq/L ise 10 mEq/saat, 3-4 mEq/L ise 20 mEq/saat, 3 mEq/L'nin altında ise 30 mEq/saat K⁺ verilir. İdrar miktarı yeterli değil ise önce idrar miktarı yeterli hale getirilmelidir.

Tromboembolik olayların önlenmesi için profilaktik heparin yapılır. İnfeksiyonlar uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

2.2.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları



Şekil 3. Diyabetin kronik komplikasyonları

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, retinal mikrovasküler yapılarda perfüze olmayan alanlar, artmış vasküler permeabilite ve retinal damarlarda patolojik proliferasyona neden olabilen ilerleyici patolojik değişiklikleri ifade eder. Dünyadaki görme kaybı nedenleri içinde ön sırada yer alır. Diyabetiklerde görme kaybı gelişme riski non-diyabetiklerin 25 misli fazladır. Kötü kontrollü Tip 1 diyabette retinopati riski 5 yılda % 25 iken 15 yılda % 95'tir. Tip 2 diyabetiklerde, görme kaybı sıklığı daha az olmakla beraber, hastalığın sıklığının fazlalığı, ciddi görme kaybı gözlenen vaka sayısının artışına neden olmaktadır. Retinopati ile ilişkili en erken patolojik değişiklik, hafif non-proliferatif diyabetik retinopati (hafif NPDR) olarak adlandırılır. Tip 1 diyabetiklerde değişiklikler

genellikle tanıdan itibaren 3-5 yıl içinde başlar⁽⁷⁾. Hafif NPDR'nin ilk bulgusu, kapiller oklüzyon alanlarında daha sıklıkla ortaya çıkan mikroanevrizmalardır. Orta derecede NPDR, venöz kalibrede değişiklik, tomurcuklanma, artmış kapiller dilatasyon ve permeabilite ile karakterize olan intraretinal mikrovasküler anomalilerle karakterize eder. Daha sonraki değişiklikler progresif retinal kapiller kayıp ve iskemi, yaygın hemorajiler, eksuda ve mikroanevrizma oluşumu, ciddi ya da çok ciddi NPDR olarak adlandırılır.

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR), neovaskülarizasyon, yeni damarların ince kümelerinin ve optik başdan ya da retinanın iç yüzeyinden fibröz dokunun gelişimi ile karakterize bir durumdur. Erken dönem proliferatif değişiklikler retinada oluşurken, son dönemde vitröz yapının invazyonu yüksek risk-PDR olarak değerlendirilir ve fibrozis ile neovasküler yapının kontraksiyonu, retinal ayrılmaya ve hemorajiye neden olur ki bu durum körlüğü getirebilir.

Diyabetik Nöropati

Diyabetik hastaların yaklaşık % 40-50'sinde 20 yılda ortaya çıkar. Akson dejenerasyonu, myelinli ve myelinsiz liflerde kayıp söz konusudur⁽⁷⁾. Tanı esnasında diğer nöropati nedenleri ekarte edilmelidir. Hastalarda başlıca polinöropati, mononöropati ve otonom nöropati görülür.

Polinöropati

En sık rastlanan nöropati distal simetrik sensorimotor polinöropatidir. Sensoryal kayıp ön plandadır. Hastalarda parestezi, allodini, hiperestezi olabilir. Eldiven çorap tarzı diye tanımlanan, ayakta başlayıp proksimale uzanan uyuşma, keçeleşme, yanma, batmalar, giderek his kaybı olur. Bazen akut veya kronik ağrılı nöropati gelişebilir. Geceleri uykudan uyandıran istirahat ağrısı hissedilir. Fizik muayenede alt ekstremitede derin tendon refleksi kaybı, yüzeysel ve derin duyu kaybı söz konusudur.

Mononöropati

Mononöropati en çok 3. kraniyal sinirde diplopi ile beraber rastlanır. Fizik bakıda pitozis, pupil refleksi normalken oftalmopleji ile gözlenir. Daha seyrek IV, VI, VII. Sinirlerde tutulabilir.

Otonom Nöropati

Kolinerjik, noradrenerjik ve peptiderjik sistemler tutulabilir. Kardiyovasküler otonom nöropati istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyon ile kendini belli eder. Gastrointestinal sistemde gastroparezi, özefagus disfonksiyonu, ishal veya kabızlık olabilir. Nörojenik mesane, erkekte erektil disfonksiyon ve kadında seksüel disfonksiyon diğer otonom nöropati şekillerindedir.

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. ABD’de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların % 40’ını DM’ye bağlı SDBY oluşturmaktadır. Ülkemizde’de Türk Nefroloji Derneği 2009 verilerine göre diyaliz hastaları arasında DM % 35 ile SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır⁽¹⁹⁾. Tip 1 DM’li hastalarda genellikle 15 yıllık diyabet sonunda % 20-30 oranında mikroalbüminüri, hastaların yarısından azında aşikar diyabetik nefropati oluşur⁽²⁰⁻²¹⁾. Tip 2 diyabetli hastalarının ise tanıdan yaklaşık 10 yıl sonrasında bildirilen mikroalbüminüri prevalansı % 25-40 oranındadır. Daha iyi glisemik kontrol, agresif kan basıncı azalması ve anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanımının diyabetik nefropatiyi önemli oranda azalttığı gösterilmiştir.

Patogenez

Diyabetik nefropati patogenezinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörler ve çeşitli fibrozis gelişimi ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü ileri sürülmüştür⁽²²⁾.

Hemodinamik Faktörler

Deneysel diyabet modellerinde ve insan çalışmalarında diyabetin ortaya çıkması ile birlikte en erken dönemde gözlenen bulgu glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyondur. Hiperfiltrasyon afferent arteriyoller vazodilatasyon ve intraglomerüler basınç ve renal kan akımındaki artış sonucudur. Glomerüler hemodinamikler ve glomerüler hipertansiyona bağlı gelişen shear stres ve mekanik zorlanma; glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozisin oluşumunda önemli bir rol oynayan, sitokin ve growth faktörlerin otokrin/parakrin salınımına neden olur.

Hiperfiltrasyondan nitrik oksit, atrial natriüretik peptid, prostanooidler, insülin benzeri büyüme faktörleri gibi birçok nörohumoral aracı moleküller sorumlu tutulmasına rağmen, nedeni kesin olarak gösterilememiştir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda diyabetik modellerde siklooksijenaz-2 (COX-2) upregulasyonu, intrarenal anjiotensin II (AngII) düzeylerinde artış gösterilmiştir ve bu diyabetik etkileri açıklayabilir⁽²³⁾. Anjiotensin II'nin hemodinamik etkileri dışında fibrozis yapıcı etkisi ve DM' de de görülen protein kinaz C aktivasyonuna katkıda bulunması, reaktif oksijen türleri yapımı üzerine etkisi göz önüne alındığında bu grup ilaçların yararlı etkiler beklenmesi normaldir⁽²⁴⁾.

Metabolik Faktörler: Hiperglisemi ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Kan şekeri kontrolünün diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkisi ile ilgili iki büyük çok merkezli çalışmada (DCCT ve UKPDS), iyi kan şekeri kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesini ve yavaşlattığı gösterilmiştir⁽²⁵⁻²⁶⁾. Bunu destekleyen bulgu olarak diyabetik lezyonları olan böbreğin non-diyabetik alıcıya transplantasyonu sonrası lezyonların gerilediği gösterilmiştir. Bu bulgular diyabetik glomerüloskleroz gelişiminde en önemli faktörün metabolik bozukluklar (hiperglisemi) olduğunu göstermektedir. Hiperglisemi glomerüler bazal membranda tip-4 kollagen ve fibronektin yapımında artış, elektronegatifliği sağlayan heparan sulfat proteoglikan sentezinde azalma şeklinde biyokimyasal değişikliklerden sorumludur⁽²²⁾.

En azından üç farklı metabolik yol diyabetik nefropati patogenezinde rol oynamaktadır.

Hipergliseminin Direkt Etkisi

Hiperglisemi gerek endotel gerekse epitelyum hücrelerinde (podositler) fibrotik bir sitokin olan transforming growth faktör beta (TGF- β) yapımını uyarır. Diyabetik nefropatinin ilk bulgularından olan ekstraselüler matriks artışı ve bazal membran kalınlaşmasına katkıda bulunur. Hipergliseminin yan etkilerinin bir çoğu damar fonksiyonları ve damar geçirgenliği üzerine etkilere sahip olan, serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesi olan protein kinaz C (PKC) aktivasyonunu bağlanmaktadır. Özellikle membrana bağlı PKC'nin II izoformu aktive olmuştur. Deneysel modellerde PKC'nin bu

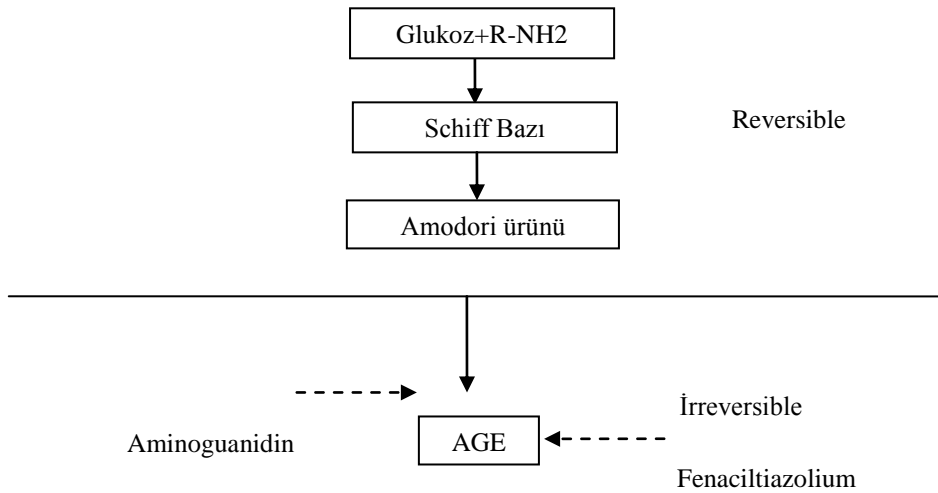
izoformunun antagonistleri ile glomerüler hipertrofi, proteinüri ve TGF- β aşırı ekspresyonu geriletilmiştir⁽²²⁾.

Poliol Yolunun Aktivasyonu: Sorbitolün Etkisi

İntraselüller glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşmektedir. Özellikle glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu lens, retina, böbrek gibi dokularda kronik hiperglisemi hücre içi glukoz konsantrasyonunun artışına yol açar. Bu aşırı glukoz aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüştürülür. Sorbitol birikimi hücre içi osmolariteyi artırır, miyoinozitol düzeylerini düşürür ve NAD⁺ ve NADPH enzim kofaktörleri üzerine etkili oksidatif hasar oluşturur.

Proteinlerin Özellikle Lizin Uçlarının Nonenzimatik Glikasyonu (AGE oluşumu)

Kronik hiperglisemi amino asitlerin proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna neden olabilir. Önce glukoz non-enzimatik olarak amino guruplarına bağlanır ve Schiff bazları oluşur, daha sonra daha stabil ancak hala reversibl olan Amadori ürünlerine dönüşür. Zamanla bu Amadori bileşikler cross-linkler oluşturup reorganize olarak, daha da stabil ürün olan AGE'lere dönüşür⁽²⁷⁾.



Şekil 4. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu

Hem dolaşan hem de doku veya membran proteinleri glikozillenebilir. Proteinler dışında lipidler ve nükleik asitler de glikozillenebilir. Non-enzimatik glikozillenmenin klasik bir örneği uzun dönem glukoz kontrolünü değerlendiren kullandığımız bir Amadori bileşiği olan hemoglobin A1C'dir. Diyabet dışında yaşlılık ve böbrek yetersizliğinde de AGE kanda birikir. Diyabetik nefropatili hastaların kanında ve deneysel diyabette glomerüllerde AGE biriki gösterilmiştir. Ayrıca AGE'lerin bağlandıkları reseptörlerde gösterilmiştir, RAGE (Reseptor of AGE) olarak adlandırılır ve tubuluslarda, glomerüllerde, podosit hücrelerinde varlığı saptanmıştır. Bu AGE bileşiklerinin hücre hipertrofisi, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, ekstrasellüler matriks sentezi gibi birçok kimyasal ve biyolojik etkileri vardır. Deneysel modellerde AGE oluşumunu inhibe eden aminoguanidin uygulaması ve AGE cross-link'lerini parçalayan fenaciltiazolium bromid kullanımı ile teorik olarak AGE aracılı doku hasarının geriletmesi mümkün olup halen klinik çalışmalar sürmektedir⁽²⁸⁾.

Genetik

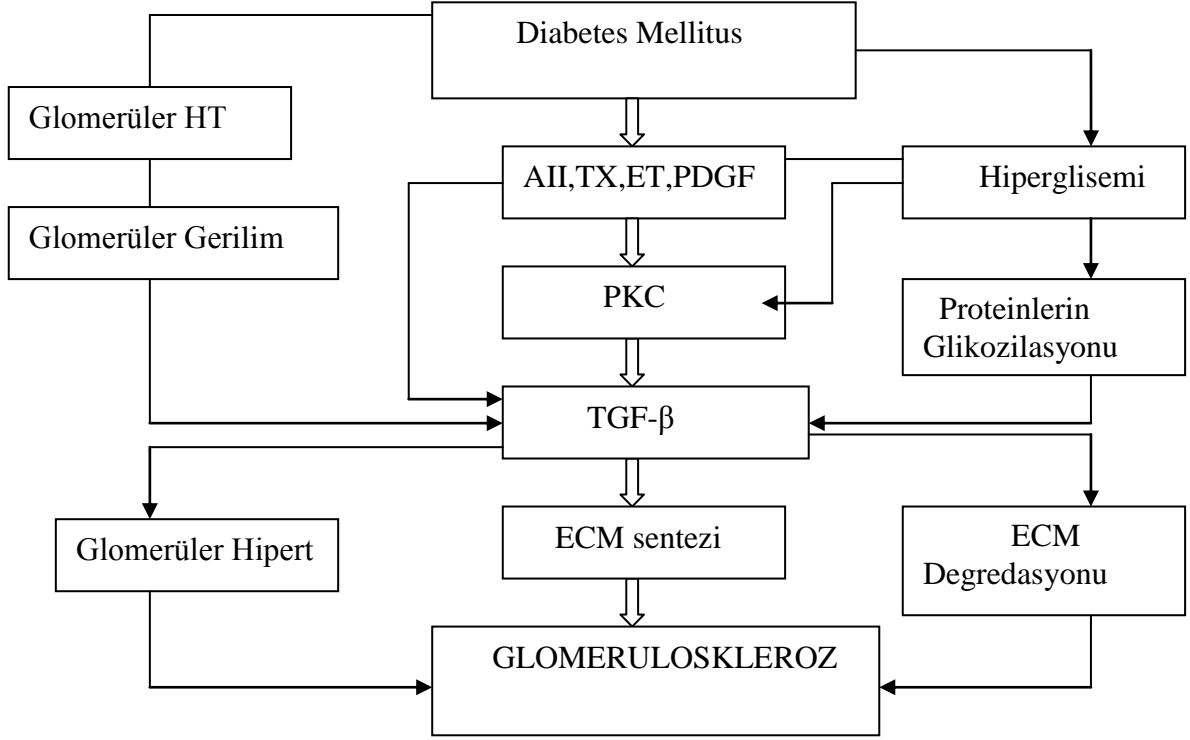
Ailevi yatkınlık, genetik bir bozukluğun varlığını düşündürmekle birlikte, diyabetik nefropati gelişimiyle ilişkilendirilebilecek bir gen, açıkça gösterilememiştir. En çok incelenen genler anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiotensin II reseptör gen bölgelerinin polimorfizmleridir. ACE geninin delesyon/insersiyon (D/I) polimorfizmi tanımlanmıştır ve homozigot delesyon polimorfizmi olan olgularda (DD genotip) daha yüksek sistemik ve lokal anjiotensin II düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar D/I polimorfizminin, DN'nin ortaya çıkmasından çok, ilerleme hızını etkilediğini düşündürmektedir. Bunlar dışında ayrıca endotelial nitrik oksit sentetaz, apolipoprotein E, TGF- β polimorfizmleri de çalışılmış ancak kesin bir ilişki henüz gösterilememiştir⁽²²⁾.

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

TGF- β :

Diyabetik hastaların böbreklerinde TGF- β yüksek oranda bulunmuş ve glomerüler TGF- β ekspresyonu glisemik kontrol derecesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır⁽²⁹⁾. TGF- β salınımı erken evrelerde hiperglisemi ve protein kinaz C, ileri evrelerde glikolize proteinler ve TGF- β oto- indüksiyonu tarafından uyarılır. TGF- β

uyarılması sonrasında erken evrelerde glomerüler hipertrofi, kronik fazda ise mezengiyal matris birikimine neden olur⁽³⁰⁾. TGF- β inhibitörü olan perfinidon'un diyabetik modellerde renal fibrozisi önlediği saptanmış⁽³¹⁾.



Şekil 5. Diyabetik glomeruloskleroz oluşumu

Prorenin: Yapılan klinik çalışmalar plazma prorenin artışının çocuk ve erişkinlerde diyabetik nefropatiye yatkınlık oluşturduğu yönündedir⁽³²⁻³³⁾. Prorenin mitojen aktive protein kinaz aktivasyonu oluşturan spesifik doku reseptörüne bağlanır⁽³⁴⁾.

Sitokin aktivasyonu, profibrotik elementler, inflamasyon ve vasküler endotelial büyüme faktörü aktivasyonu matris çoğalmasıyla diyabetik nefropatide rol alabilir⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Tablo 3. Diyabetik Nefropati Evreleri⁽³⁷⁾

1. Hiperfiltrasyon dönemi	
Histopatoloji	Böbrek ve glomerül büyüktür
GFR	Normal GFR'nin %20-40'ı kadar artmıştır.
Proteinüri	Belirgin albüminüri yoktur.
Kan basıncı	Normaldir.
Tedavi	Hiperglisemik tedavi ile düzelir
2. Normoalbuminürik dönem	
Histopatoloji	Bazal membran kalındır(ilk yılda başlar)
GFR	Normaldir.
Proteinüri	15-20µg/dk albüminüri kadardır.
Kan basıncı	Normaldir 1 mmHg/yıl artmaya başlar
Tedavi	Hiperglisemik tedavi ile düzelebilir.
3. Mikroalbuminürik dönem	
Histopatoloji	Bazal membran kalın, mezengium geniştir.
GFR	Normal
Proteinüri	20-200µg/dk veya 30-300 mg/gün mikroalbuminüri kadardır.
Kan basıncı	Artmaya başlar
Tedavi	Hiperglisemi ve antihipertansif tedavi ile düzelebilir.
4. Makroalbuminürik dönem	
Histopatoloji	Diffüz interkapiller glomerulerskleroz, mezengial genişleme
GFR	Azalmıştır (Yaklaşık 10 ml/yıl azalır)
Proteinüri	Mikroalbuminüri >300 mg/gün
Kan basıncı	Artmıştır
Tedavi	Hiperglisemi ve antihiperglisemik tedaviyle GFR daha az düşer
5. Son dönem böbrek yetersizliği	
Histopatoloji	Belirgin glomeruloskleroz vardır.
GFR	< 15 ml/dk'dan azdır.
Proteinüri	Glomeruloskleroz gelişince azalır.
Kan basıncı	Çok yüksektir.
Tedavi	Tüm tedaviye karşın geri dönüşü yoktur. RRT gerekli

Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavisi

Diyabetik nefropatide ana tedavi yaklaşımları iyi kan şekeri kontrolü, iyi kan basıncı kontrolü ve düşük proteinli diyet olarak sıralanabilir⁽³⁸⁾. Kontrol altına alınması istenilen en önemli durum intraglomerüler ve sistemik kan basınç artışıdır. Diyabetik hastalarda kan basıncı 130/85 mm-Hg iken tedaviye başlanmalıdır. Non-diyabetik hastalara göre daha agresif kan basıncı kontrolü sağlanmalı, proteinürik hastalarda hedef kan basıncı 125/75 mm-Hg olmalıdır. Bu kan basıncı hedeflerine ulaşmada öncelik renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonuna verilmelidir. Bu amaçla anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanılmaktadır⁽³⁹⁻⁴⁰⁾. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin efferent arteriollerde dilatasyon yaparak glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonu azaltıcı etkileri vardır. Hemodinamik etkileri yanında bu grup ilaçlar anjiyotensin II'nin proliferatif ve fibrotik etkilerininide geriletirler. Ayrıca antiproteinürik etkileride

gösterilmiştir. Tüm sayılan nedenlerle bu gurup ilaçlar diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünde seçkin ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar ile takip sırasında hastalar tedavinin ilk haftasında serum kreatinin ve potasyumu açısından yakından izlenmelidir. Eğer kan basıncı kontrolü sağlanamazsa tedaviye öncelikle diüretikler eklenmelidir. Hedef kan basıncına ulaşamadığında non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerler, α -blokerler veya β -blokerler gibi diğer antihipertansif ilaçlar eklenmelidir. Hastalarda protein kısıtlaması (0,8 gr/kg/gün) Amerikan Diyabet Birliği tarafından önerilmektedir. Bunlar dışında hasta sigara içiyorsa mutlaka bırakması konusunda uyarılmalıdır. Hiperlipidemisinin varlığında hastalarda lipid düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Dislipidemi, diyabetik nefropatinin progresyonunuda hızlandırır.

Bu tedaviler dışında deneysel modellerde aminoguanidin, pridoksamin gibi AGE inhiitörleri, AGE parçalayıcıları veya rekombinant AGE reseptör antagonistleri, TGF- β antagonistleri (Decorin veya soluble TGF- β reseptörleri), aldoz redüktaz inhibitörleri (Tolrestat gibi) veya peroksizom proliferatör aktive edici reseptör agonistleri başarılı olarak kullanılmıştır⁽²²⁾. Bu araştırmalar dışında vitamin D tedavisinin antiproteinürik etkisi deneysel modellerde gösterilmiş ve diyabetik nefropatili hastalarda tedavide gündeme gelmiştir.

2.3. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabetin tedavisi yaşam tarzı değişikliklerini kapsar ve insülin ya da oral glukoz düşürücü ilaçlarla farmakolojik müdahaleyi gerektirebilir. Tip 1 diyabette birincil odak noktası eksik olan insülinin yerine konmasıdır. İnsülin tedavisini kolaylaştırmak için yaşam tarzı değişiklikleri ve hastanın sağlık şartlarını en uygun düzeye getirmek gereklidir. Tip 2 diyabette ise yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur (özellikle hastalığın erken dönemlerinde) ve farmakolojik tedavi ikincil tedavi planıdır. Her ne kadar diyabetin bu iki formunun tedavi planlaması farklı ise de, tedavi hedefleri temelde benzerdir. Amaç, kısa dönemde diyabet tedavisinde uygun metabolik kontrol ve hastanın kendini iyi hissetmesini sağlamaktır. Uzun dönemde tedavi hedefi ise kardiyovasküler hastalık, nefropati, retinopati ve nörolojik hastalıkları içeren komplikasyonların önlenmesidir⁽¹³⁾.

Diyabet Tedavi Basamakları

Hasta eğitimi

Non farmakolojik tedaviler:

a-Tıbbi beslenme tedavisi (Diyet)

b-Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi (Egzersiz)

Farmakolojik ajanlar:

- Oral antidiyabetikler

Sülfonilüreler

Sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcı ajanlar

Biguanidler

Tiazolidinidionlar

Alfa glukozidaz inhibitörleri

İnsülinomimetik ilaçlar (Amilin analogları, inkretin bazlı ilaçlar)

- İnsülin

Diğerleri:

Pankreas ve adacık hücre transplantasyonu

Non Farmakolojik Tedaviler

Hastalar enerji harcanmasıyla (egzersiz) kalorik alımı ilgisi (diyet) arasındaki denge ve insülin tedavisinin temel kavramları ile stres ve fiziksel aktivite ile temel kavramlar hakkında eğitilmelidirler⁽¹⁵⁾.

Tıbbi Beslenme ve Tedavi

İntensif insülin rejimlerin tedaviye girmeleri yemek zamanlaması, miktarı ve içeriğinde serbestlik ve esneklik sağlamıştır. Yeni yaklaşımlar daha normal bir yaşam tarzı için elverişli fırsatlar sunar. Böylece uyum sorununu en aza indirir, hasta kabullenmesi ve tatmini sağlar. Yemekler besleyici olmalı ve büyümekte olan çocuğun, aktif genç erişkinlerin, gebelerin enerji ihtiyacını karşılayabilecek yeterli kalori temin etmelidir. Kilo kaybı, kazanma ya da korunması ve ideal vücut ağırlığının korunması sağlanmalıdır. Kolesterol alımının günlük 300 mg'dan az alınması sağlanmalıdır. Protein total kalorinin % 20'den az olmak üzere kısıtlanmalıdır⁽¹³⁾.

Egzersiz: Düzenli egzersiz hastaların hayat standartını yükseltir ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltır. Egzersiz insülin absorpsiyonunu hızlandırır (enjeksiyon yerinde lokal kan akımının artışına bağlı) ve kas glukoz tüketimini artırır. Aerobik egzersiz ve direnç çalışmasının kombinasyonu tercih edilmelidir. Ağırılık kaldırma, zorlama valsava manevrası gibi kan basıncını artırıcı ve proliferatif retinopatiyi ilerletici sporlardan kaçınılmalıdır. Egzersizin şiddeti kalp hızını orta derecede (maksimal kalp hızının % 55'i kadar) arttırmalıdır. Hipoglisemiden kaçınmak için gerekirse egzersiz öncesi ek yiyecek alınmalıdır. Egzersiz sırasında ve egzersizden sonraki 8 saatte hızlı absorbe edilebilen karbonhidrat kaynakları hastanın ulaşabilecekleri bir yerde olmalıdır. Haftada en az 3 gün, en az 30 dakika yapılmalıdır⁽¹³⁾.

Oral Antidiyabetikler

Sülfonilüreler: Beta hücre membranı üzerindeki bir reseptöre bağlanarak ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını etkileyerek insülin salgılanmasını uyarırlar. İnsülin biyosentezinde artış yapmazlar. Ayrıca periferik dokular üzerine de insülin hassasiyetini artırıcı bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Sülfonilüreler göreceli etkinlik gücü, etkin dozu, metabolizması ve etki süreleri açısından farklılık gösterirler. Sülfonilüre grubu ilaçlar birinci kuşak (tolbutamid, asetohekzamid, tolazamid, klorpropamid) ve ikinci kuşak (glibenklamid, gliburid, gliklazid, glükidon, glimeprid) sülfonilüreler olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Klorpropamid büyük ölçüde değişmemiş olarak idrarla atılırken sülfonilürelerin çoğu esas olarak karaciğerde metabolize edilir. En önemli yan etkisi hipoglisemidir.

Sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcı ajanlar: Repaglinide insülin sekresyonunu sülfonilürelerin uyardığı reseptörün farklı kısmıyla etkileşerek insülin salınımını uyarır. İnsülin salgılatıcı etkisi sadece glukoz varlığında mümkündür. Nateglinide 2 yıl sonra piyasaya çıkmıştır. Sülfonilürelerden en önemli üstünlükleri etkilerinin hızlı ve nispeten kısa etki süresiyle tokluk kan şekeri artışlarını azaltması ve açlık hipoglisemisi riskini azaltmasıdır.

Biguanidler: Periferik glukoz uptake'ini artırır. Karaciğerde glukoneogenezisi azaltarak periferik dolaşıma daha az glukoz çıkışına neden olurlar. Periferik etkisini insülinin bağlanmasını etkilemeksizin, hücre içi otofosforilasyonu, post insülin reseptör aktivitesini artırarak yaptığı düşünülmektedir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Biguanidlerin kullanımda olan tek örneği dimetilbiguanid (metformin) dir. Metformin tok karna alınmalıdır. Gastrointestinal yan etkileri sıktır ve takriben hastaların % 20'de görülür. Düşük dozda (500-850 mg) başlanır, tolerans geliştiğinde yavaş olarak doz artırılır. Metformin vitamin B12 emilmesini azaltabilir. Çok nadiren laktik asidoza neden olabilir⁽¹⁵⁾. Metabolize olmaz ve böbrek yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Tiazolidinidionlar: Periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını ve ütilizasyonunu artırır. Hepatik glukoz üretimini azaltır.

İnsülin sekresyonu üzerine etkileri yoktur. Etkilerini PPAR-gama (peroksizom proliferatör aktive reseptörler) üzerinden gerçekleştirirler. Hepatik disfonksiyon, sıvı retansiyonu, hemodilüsyon, preload indüksiyonuna bağlı kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği gelişebilir. Sıvı retansiyonu nedeni ile insülin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Alfa glukozidaz inhibitörleri: Bu grup içinde akarboz, vogliboz ve miglitol yer almaktadır. Akarboz absorbe edilmeyen alfa glukozidaz inhibitörüdür. Nişasta, sukroz ve maltoz sindirimini bloke eder. Kompleks karbonhidratların sindirimi gecikir. Postprandiyal plazma glukoz düzeyini azaltır. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgili olarak abdominal dolgunluk, şişkinlik ve diyaredir. Düşük dozla başlanır ve yavaş artırılırsa yan etkiler azalır⁽¹⁵⁾.

İnsülinomimetik ilaçlar: Endojen insülin sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır.

a- Amilin analogları: Bir beta-hücre hormonu olan 'amilin'in sentetik analogu olan pramlintid, tip 1 ve tip 2 diyabette insülin tedavisine destek olarak kullanılmaktadır. Tokluk glisemisine etkilidir.

b- İnkretin-bazlı ilaçlar: Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonlarının (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon

sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan ilaçlar inkretin hormonları taklid etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek üzere geliştirilmiştir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar⁽⁶⁾.

İnkretinmimetikler ve GLP-1 agonistleri (Eksenatid, Liraglutid)

İnkretin artırıcı ajanlar (DPP-4 inhibitörleri)

İnsülin Tedavi Endikasyonları

- Tip 1 DM
- Oral antidiyabetik ilaçlara cevap vermeyen Tip 2 DM
- Diyabetin akut komplikasyonları (diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar non ketotik koma)
 - Diyabetin kronik komplikasyonları (retinopati, nefropati, diyabetik ayak)
 - Böbrek yetmezliği
 - Karaciğer yetmezliği
 - Cerrahi yapılacak hastalar
 - Akut stres durumları (ağır enfeksiyonlar, myokard infarktüsü)
 - Pankreatektomi geçirenler
 - Gestasyonel diyabet, gebelik+diyabet

Piyasada farklı farmakokinetikleri olan yüksek saflıkta değişik insülin preparatları mevcuttur. Etki sürelerine göre esas olarak 4 tip insülin preparatı vardır.

a- Kısa etkili insülinler:

1- Regüler (kristalize) insülin: İntravenöz yolla veya devamlı cilt altı infüzyon pompaları ile verilebilen insülinlerdir. Hipoglisemik etkileri subkutan verildikten 15-30 dakika içinde başlar.

2- Analog kısa etkili insülinler: Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilirler. Yemekten hemen önce yapılır, etkisi çok hızlıdır, yemek sonrası insülin piklerini sınırlar.

Piyasada olan analog insülinler lispro, aspart, glulizindir.

b-Orta etkili insülinler:

1- NPH (Nötral Protamin Hagedorn veya isophane) insülin: Bir kısım protaminle iki kısım soluble kristalize çinko kombine edilerek, etkisinin başlaması geciktirilmiştir. Etki süresi ve pik etkisi yönünden lente insüline benzer.

2- Lente insülin: Bu insülin % 30 semilente, % 70 ultralente karışımından ibarettir.

c- Uzun etkili insülinler:

1-Ultralente: Etkisi oldukça geç başlar (4-5 saat) maksimum etkisi 36 saat sürer. Türkiye’de kullanılan preparatı yoktur.

2-Uzun etkili analoglar:

İnsülin glargine

İnsülin detemir

3- Karışım insülinler (premixs insülinler)

Tablo 4. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dak	2-4 sa	5-8 sa
Hızlı etkili analog	Glulisin insülin Lispro insülin Aspart insülin	15 dak	30-90 dak	3-5 sa
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	1-3 sa	8 sa	12-16 sa
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargine insülin Detemir insülin	1 sa	Piksiz	20-26 sa
Hazır karışım human (Regüler+NPH)	% 30 kristalize + % 70 NPH insan insülin	30-60 dak	Değişken	10-16 sa
Hazır karışım analog (Lispro+NPL)	% 25 insülin lispro + % 75 insülin lispro protamin	10-15 dak	Değişken	10-16 sa
Hazır karışım analog (Aspart+NPA)	% 30 insülin aspart + % 70 insülin aspart protamin	10-15 dak	Değişken	10-16 sa

2.4. Vitamin D

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir gurup steroldür. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir⁽⁴¹⁾.

D Vitamini Kaynakları

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır.

Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7-dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir⁽⁴¹⁾. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.

D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan ve diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksi vitamin D'ye (25(OH)2D) dönüştürülmektedir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönüştürülmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)2D) dönüştürülmesi gerekmektedir.

1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir.

1,25(OH)2D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)2D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmaktadır⁽⁴²⁾.

1,25(OH)2D konsantrasyonunun düzenlenmesi (1 alfa hidroksilaz aktivitesinin düzenlenmesi)

1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23(FGF 23) rol oynar.

- 1) PTH, D vitamini düzeyini arttırmaktadır.
- 2) Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

3) Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

4) FGF23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF23 (Fibroblast growth faktor 23) kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olmaktadır. FGF23 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

D Vitamini Reseptörleri

İntraselluler reseptörlerdir. Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda, normal dokularda (Beyin, Prostat, Akciğer, Kolon, İmmun sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır.

D Vitamini Fonksiyonu

1,25(OH)₂D'ün genel fonksiyonu plazma kalsiyum(Ca) düzeyini sürdürmektir.

1) 1,25(OH)₂D duodenumdan Ca absorpsiyonunu arttırmaktadır.

Vitamin D reseptör-retinoik asid X-reseptör complex (VDR-PXR) ile etkileşerek epitelyal kalsiyum kanal, calbindin 9K, Kalsiyum bağlayıcı protein(CaBP) ekspresyonunu artırmaktadır.

2) 1,25(OH)₂D ileumdan fosfor absorpsiyonunu arttırmaktadır.

D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun % 10-15'i, fosforun % 60'ı emilebilmektedir⁽¹⁻³⁾. Vitamin D reseptör aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi % 30-40 fosfor emilimi ise % 80 oranında artmaktadır⁽⁴²⁾.

3) 1,25(OH)₂D, böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.

4) 1,25(OH)₂D, kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır.

Vitamin D receptor aktivator of nuklear faktör kapa-B ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL preosteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların matur osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Böylece kemik rezorpsiyonu artmaktadır.

5) 1,25(OH)₂D, paratiroid glandlardan PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır.

6) 1,25(OH)₂D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezis üzerine odaklanmaktadır.

7) 1,25(OH)₂D, iyi bir immunomodulatördür.

Monosit ve makrofajlar M. tuberkulozis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-like receptor 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1 alfa hidroksilaz up-regule olmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyi >30 ng/ml olduğunda 1,25(OH)2D yapımı artmaktadır. 1,25(OH)2D nukleusa giderek katherisidin salınımını arttırmakta, katherisidin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır.

8) 1,25(OH)2D, insülin yapımını arttırmaktadır

9) 1,25(OH)2D, renin sentezini azaltmaktadır.

10) 1,25(OH)2D, myokardial kontraktiliteyi arttırmaktadır.

D Vitamini Düzeyleri

Biyolojik aktif form 1,25(OH)2D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır⁽⁶⁾⁽⁴⁵⁾. PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)2D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır⁽⁶⁻⁸⁾⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25 (OH)2D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formudur. Hem vitamin D alımını ve hem de endojen yapımını göstermektedir⁽²⁾. 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml 'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir⁽⁴²⁾.

D Vitamini Eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır.

Çocuklarda raşitizm yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾. Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, >70 yaş üstü erişkinler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, BMI >30 üstündeki kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan kişiler risk altındadır. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle non obez kişilere göre vitamin D düzeyleri obezlerde daha düşük bulunmaktadır⁽⁴⁴⁾.

Tablo 5. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşın üstündeki kişiler Güneşe az maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon <ul style="list-style-type: none"> • Yağ malabsorbsiyonu • Kistik fibrozis • Çölyak hastalığı • Whipple hastalığı • Crohn hastalığı
Katabolizmayı arttıran ilaçlar	Antikonvulzan ilaçlar Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH)2D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 1: 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapımı olmaz. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 2: Vitamin D yapımı azalmıştır. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 3: 1,25(OH)2D yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur. Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets: FGF23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır. X Linked Hipofosfatemik Rikets
Tümör nedenli osteomalazi	Tümörün FGF23 salgılaması
Granulomatoz hastalıklar	Sarkoidoz Tuberkuloz Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
Hipertiroidizm	
Anne sütü ile beslenen infantlar	

Vitamin D ve Kanser

Neoplastik hücreler Vitamin D reseptörü taşımaktadırlar. Sahip oldukları 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'dan yüksek olduğunda 1,25(OH)2D oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)2D ise kanseri azaltıcı özelliindedir. Proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı, diferansiasyon, apoptozis üzerine ise artırıcı etkileri vardır⁽⁴⁹⁾. Vitamin D eksikliğinde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve Hodgkin lenfoma gibi bir çok kanserin görülme sıklığında artış gözlenmiştir⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. 1,25(OH)2D malign hücrede görevini tamamladıktan sonra CYP24 genini stimule ederek kendi yıkımını başlatmaktadır. Malign hücrede görev yapan 1,25(OH)2D vitamini dolaşıma geçmemekte ve kalsiyum metabolizmasını etkilememektedir^(45,52,53,54). Çalışmalarda kuzey kutbunda yaşayan kişilerde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve Hodgkin lenfomaya yakalanma ve bu kanserlerden ölme riskinin güney kutbunda yaşayanlara kıyasla artmış olduğu görülmüştür^(55,45,54,48). Prospektif ve retrospektif araştırmalar göstermiştir ki 25(OH)D 20 ng/ml'den düşük olduğunda kolon CA, prostat CA, akciğer CA mortalitesi % 30-50 oranında artmaktadır^(55,45,56,57). İnsanlardaki gözlemsel (kesitsel ve uzun süreli prospektif çalışmalar) çalışmalarda neredeyse tüm kanserlerin vitamin D'den fakir durum ve arasındaki risk ortaya çıkarılmıştır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışanları tarafından yeniden analiz edildiğinde düşük vitamin D düzeyi ile en büyük riskli grup olarak kolon kanseri tanımlanmıştır⁽⁵⁸⁾. Bu bulgu kolorektal kanser ölümleri ve 25(OH)D düzeyleri arasındaki ters bir ilişki rapor eden Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme inceleme Taraması sonuçları ile desteklenmiştir⁽⁵⁹⁾.

D Vitamini ve Otoimmün Hastalıklar

Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinde Tip1 Diyabet, Multipl Skleroz, Crohn hastalığı gibi birçok otoimmün hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir^(56,60). D vitamini yetersizliğinin insülin rezistansını arttırdığı, insülin üretimini azalttığı görülmüştür ve D vitamini yetersizliğinin metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁶¹⁾.

D Vitamini ve Kardiyovaskuler Hastalıklar

D Vitamini eksikliğinde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmektedir^(56,62). Bir çalışmada UV B radyasyona 3 ay, haftada 3 kere maruz kalan hipertansiyon hastalarında 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık olarak % 180 oranında artmış olduğu, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinde ise 6 mm Hg düşüş olduğu gösterilmiştir⁽⁶³⁾.

D Vitamini ve Diyabetik Nefropati

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan multivariet analizlerde daha düşük kalsitriol konsantrasyonlarının, diyabet, yüksek idrar albümin/ kreatinin oranları ve düşük GFR ile yüksek oranda korele olduğu saptandı⁽⁶⁴⁾. Preklinik modellerde vitamin D'nin selektif aktivatörü olan paracalcitol ile albüminüri azaltılmış, kronik böbrek hastalığına progresyon yavaşlatılmış ve serum elektrolitlerinde minimal değişiklik saptanmıştır^(65,66). Diyabetik farelerde vitamin D reseptörünün uzaklaştırılması ile şiddetli albüminüri ve glomerulosklerozis gözlenmiştir⁽⁶⁷⁾. Diyabetik nefropati modellerinde paracalcitol ile ARB kombinasyonu ile renal renin ekspresyonunda azalma ile ilişkili olarak, glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısında korunma, albüminüri gelişimi ve glomerulosklerozis azalma sağlandığı gösterilmiştir⁽⁶⁸⁾. Bir randomize, evre 3-4 kronik böbrek hastalarında paracalcitol uygulamasının paratiroid hormon seviyelerinin düşürülmesine etkisini araştıran bir çalışmada yapılan post-hoc analizde RAAS blokajı olsun olmasın paracalcitol grubu plasebo grubuna göre proteinüride belirgin azalma olduğunu göstermiştir. 1,25(OH)2D3 vitamin D'nin hormonal formudur, RAAS üzerine negatif etkilidir, renin biosentezini suprese eder⁽⁶⁹⁾. Mutant ratlarda vit D reseptör gen kaybı ile hiperreninemi, yüksek kan basıncı ve kardiyak hipertrofi gelişimi gözlenmiş ve wild tip ratlara göre mutant ratlarda daha ağır nefropati gelişimi saptanmıştır^(70,71,72). Bu nedenle vit D'nin RAAS regülasyonu ile hiperglisemi ilişkili renal hasarlanmada koruyucu rolü olduğu düşünülmüştür. Bir rat modelinde Vit D kullanımı ile, yüksek kan şekerinin indüklediği TGF-beta ve MCP-1 düzeyinin kombine tedavi ile daha iyi suprese olduğu gösterilmiş, Anj II ile TGF-beta ve MCP-1 yapımı artması ile, kombine tedavide Anj II blokajı ile bu faktörlerin supresyonu daha etkili bulunmuştur⁽⁷³⁾.

D Vitamin Eksikliği ve Tedavisi

Diyette D vitamini eksikliğine ve güneş görememeye bağlı raşitizmde hastaya 6-12 hafta süre ile 800-1200 IU D2 ya da D3 vitamini verilir. Sonra doz 200-400 IU'ye indirilir.

İntestinal malabsorbsiyona bağlı osteomalazide oral yoldan günde 25000-100000 IU D vitamini verilir. Oral yoldan etkili olamıyorsa 10000 IU/gün D vitamini intramusküler olarak uygulanabilir. D vitamini tedavisi altında düzenli aralıklarla serum kalsiyum ve 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir.

Renal osteodistrofide oral yoldan günde 0,25-1 mikrogram kalsitriol önerilmektedir.

Uzun süre antikonvülsan tedavi alan hastalar özellikle serum 25(OH)D düzeyleri düşükse, profilaktik olarak günde 1000 IU D vitamini önerilir⁽⁷⁴⁾.

Postmenapozal osteoporozlu kadınlarda yeri tartışmalı olmakla birlikte 800 IU/gün D vitamini önerilmektedir.

D vitamini eksikliği olan kişilerde tedavide en kolay yöntem 8 hafta boyunca haftada birkez 50.000 IU vitamin D sonrasında ise ayda birkez 50.000 IU vitamin D oral yoldan önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniğinde diyabetik nefropati tanısıyla takip edilen 13'ü erkek, 17'si kadın toplam 30 hasta dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Diyabetes Mellitus tanısı olan ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin >30 mg/gün olan hastalar
- Bilgilendirilmiş onay formunu imzalayanlar
- Sistolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg olan hastalar

Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- Persistan idrar yolu enfeksiyonu olanlar
- Evre IV kalp yetmezliği olanlar
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar
- Son 3 ay içerisinde akut myokard infarktüsü geçiren hastalar
- Serum kreatin ≥ 2 mg/dl'nin olan hastalar
- Akut böbrek yetmezliği olan hastalar
- Serum Potasyum $\geq 5,5$ mEq/ lt olanlar
- Serum Kalsiyum ≥ 9 mg/dl olanlar
- Serum HgA1C $\geq \% 9$ olan hastalar

3.1. Hasta Değerlendirmesi

Tip 2 Diyabetes Mellitus tanı kriteri olarak, ADA kriterleri göz önüne alındı. Hastaların anamnezleri alındı. Tüm takip boyunca hastaların fizik muayeneleri kaydedildi. Kan basınçları, en az 15 dakikalık istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sessiz bir odada aynı sfigmomanometre ile ölçüldü ve sonuçlar, sistolik ve diyastolik kan basınçları olarak kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi kilo (kg)/boy²(metre) formülü ile hesaplandı.

Çalışma başlangıcında (period [P] I), 3 aylık vitamin D tedavisinin (800IU/gün) sonunda (P II) ve vitamin D kesildikten 3 ay sonra (P III) AKG, PPKG, HbA1C, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, P, total protein, albumin, AST, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, PTH, Vitamin D, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, total protein, kreatinin ve kalsiyum ölçümleri yapıldı.

Mikroalbuminüri için hastalara sabah ilk idrarı takiben plastik şişelere 24 saatlik tüm idrarları toplatıldı.

3.2. Biyokimya Tetkikleri

1. Açlık Kan Glukozu

Enzimatik kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

2. Tokluk Kan Glukozu

Enzimatik kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

3. HbA1C

Tina-quant methodu türbidimetrik inhibisyon immünolojik testi COBAS İNEGRA 800 cihazında çalışılmıştır.

4. AST, ALT

Serumda modüler cihazda enzimatik kolorimetik yöntem ile tesbit edildi.

5. Kalsiyum

Cresolphthalein Complexane yöntemi ve Modüler cihazı ile çalışılmıştır.

6. Potasyum

İyon seçici elektrot yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

7. Sodyum İyon seçici elektrot yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

8. BUN

Kinetik UV yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

9. Kreatin

Kinetik kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

10. Total Protein

Kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

11. Albümin

BCG yöntemi ve Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır

12. Total Kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid

Homojen kolorimetrik enzimatik test ile Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

13. PTH

Elektrokemilüminesans yöntemi modüler E170 Roche cihazında çalışılmıştır.

14. Vitamin D

HPLC yöntemi ile Shimadzu LC-20 AT cihazında çalışılmıştır.

15. 24 saatlik idrarda mikroalbumin

24 saatlik idrarda BCG yöntemi ve Roche Modüler DPP cihazı ile çalışıldı. 30 mg/24h altı değerler normoalbuminüri, 30-300 mg/24h arası değerler mikroalbuminüri, 300 mg/24h üstü değerler makroalbuminüri olarak değerlendirildi. 3 ile aylık bir zaman diliminde en az iki kez 30 mg/ 24h ve üstü değerleri olan hastalar mikroalbuminürik olarak değerlendirildi.

16. 24 saatlik idrarda total protein

Kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

17. 24 saatlik idrarda kreatin

Kinetik kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.

18. 24 saatlik idrarda kalsiyum

Cresolphthalein Complexane yöntemi ve Modüler cihazı ile çalışılmıştır.

19. Tam İdrar Tetkiki

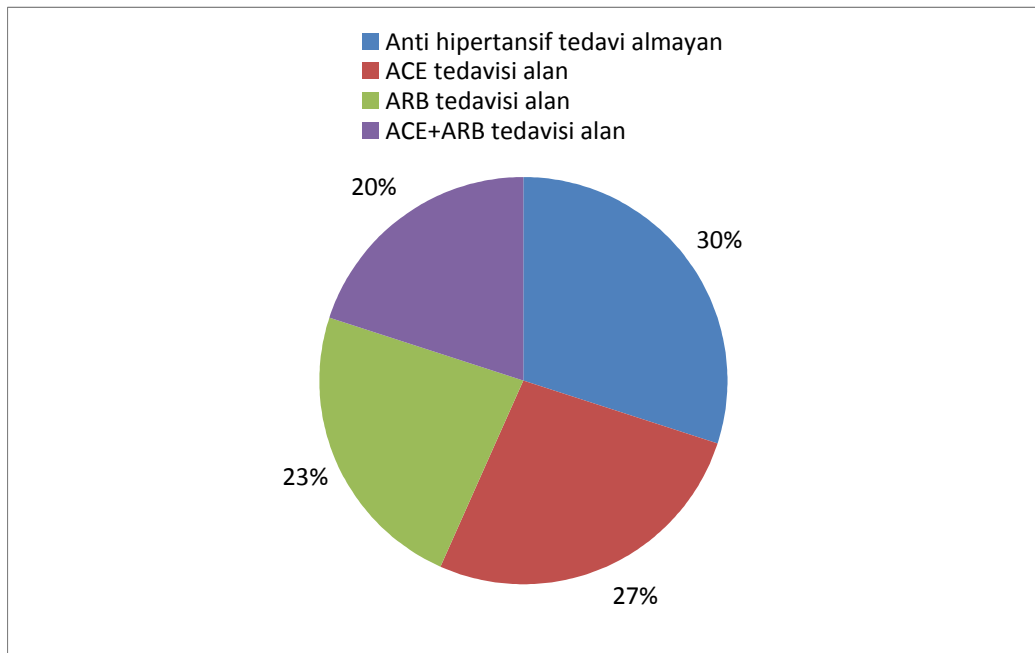
Flowstometri yöntemi ve İris IQ-200 cihazı ile çalışılmıştır.

3.3. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Tedavi öncesi-sonrası ve tedavi sonrası 3. ay sayısal ölçümlerin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda tekrarlı ölçümler analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Friedman testi kullanıldı. Bu karşılaştırmaların ikili alt grup karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımlı gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 13'ü erkek, 17'si kadın olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $57\pm 7,4$ yıl idi (R:54-72 yaş). Hastaların diyabetes mellitus ortalama süresi $11,1\pm 10$ yıl idi (R:3-57 yıl). Çalışmaya dahil edilen kişilerin 21'inde hipertansiyon mevcut idi. Hastaların 8'i ACE inhibitörü, 7'si ARB, 6'sı ACE inhibitörü ve ARB tedavisini birlikte almakta olup 9 hasta ise herhangi bir antihipertansif almamakta idi (Şekil 6).



Şekil 6. Hasta gruplarının dağılımı

PI (Başlangıç), PII (Vitamin D tedavisi ile), PIII (Vitamin D kesildikten sonraki 3 ay)'deki ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

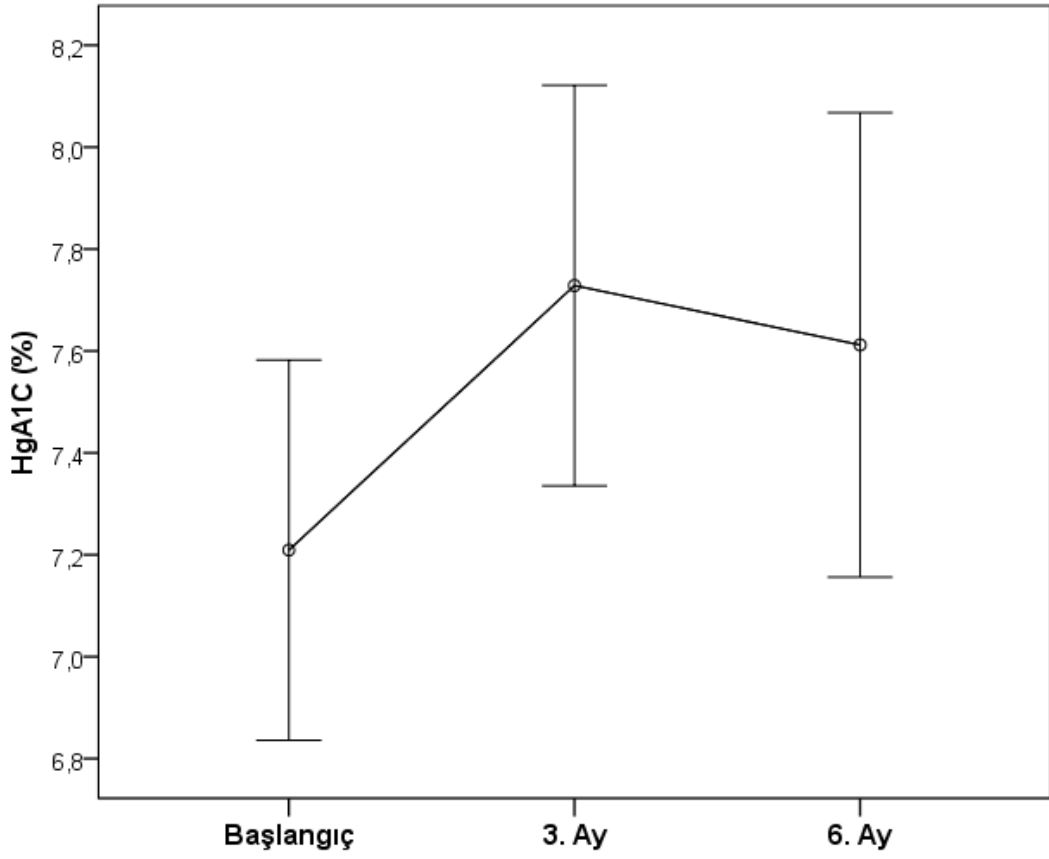
PI ve PIII'e göre PII'de (Başlangıca ve vitamin D kesildikten sonraki 3 ay sonrasına göre), vitamin D tedavisi ile; HbA1C, serum albumin, serum total protein, serum vitamin D, serum PTH ve kalsiyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($p<0,05$).

Tablo 6. Vitamin D ile HbA1C, PTH, Vitamin D, Ca, Albumin ve Total Protein Değişimi

	P I mean \pm SD median (min-max)	P II mean \pm SD median (min-max)	P III mean \pm SD median (min-max)
HbA1C %	7,4 \pm 1 7,1(5,6-9) A	7,8 \pm 0,98 7,7(5,4-10,6)	7,6 \pm 1,1 7,1(6-10)
PTH pg/ ml	42 \pm 19,6 39,5(15-88) A	36 \pm 17,2 32(12-88) B	45 \pm 27,1 37,2(6-133)
Vitamin D ng/ml	16,7 \pm 6,4 15,8(4-35) A	25,7 \pm 10,1 24(8-53) B	14 \pm 7,3 13,5(5-36)
Kalsiyum mg/dl	9,1 \pm 0,47 9,2(8,4-10,6) A	9,56 \pm 0,51 9,7(8,6-10,8) B	9 \pm 0,62 9(7,8-10,2)
Serum total protein g/dl	6,9 \pm 0,53 7(5,8-7,9) A	7,1 \pm 0,48 7,2(6,2-7,9) B	6,8 \pm 0,46 6,8(5,7-7,5)
Albümin g/dl	4 \pm 0,47 4,1(2,9-4,7) A	4,47 \pm 0,34 4,5(3,4-5) B	4,2 \pm 0,32 4,1(3,6-4,75)

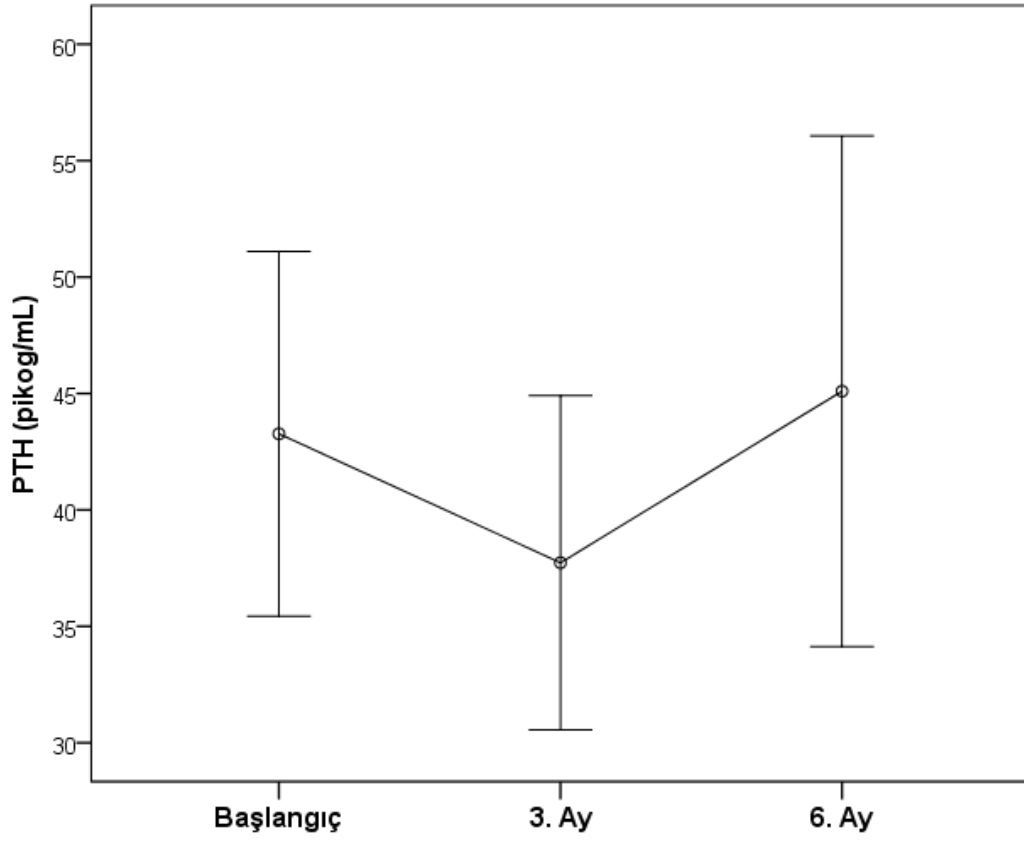
A:PI-PII ($p<0,05$), B:PII-PIII ($p<0,05$)

HbA1C için; PI'den PII'e göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($p<0,01$). PII'den PIII'e göre aradaki değişim anlamlı değildi ($p>0,151$) (Şekil 7).



Şekil 7. Vitamin D tedavisi öncesi ve sonrası HbA1C'nin seyri

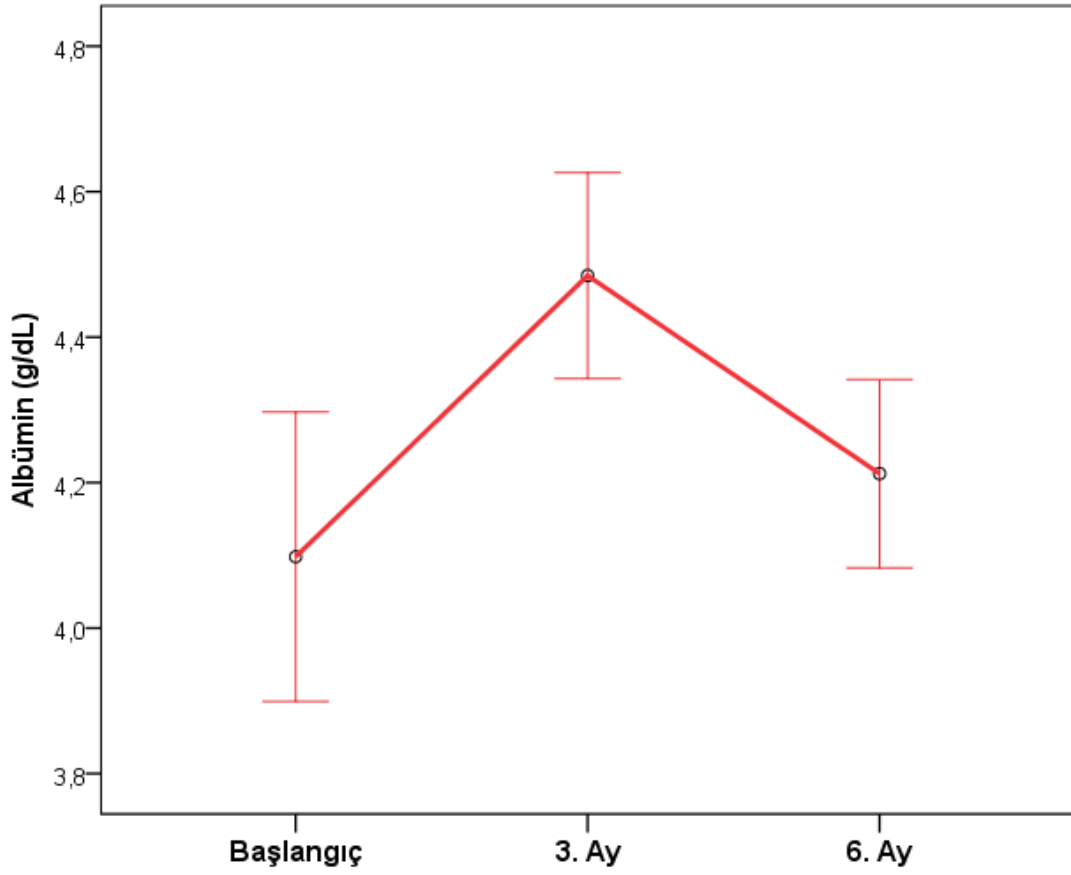
PTH için PI'den PII'e göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($p=0,017$). PII'den PIII'e göre aradaki değişim anlamlı idi ($p=0,012$) (Şekil 8).



Şekil 8. Vitamin D tedavisi öncesi ve sonrası PTH değeri

Vitamin D tedavisi ile albumin düzeyi arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde vitamin D kullanımı ile albumin düzeyinde artış izlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,000$). Vitamin D tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonra albumin düzeyinde azalma saptandı. Bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p:0,000$) (Şekil 9).

Vitamin D tedavisi ile total protein düzeylerinde artma saptandı. PI ve PII arasındaki $p:0,014$ idi. Tedavinin kesilmesi sonrasında total protein düzeylerinde azalma gözlemlendi. PII ve PIII arasındaki $p:0,000$ idi



Şekil 9. Serum albümin düzeyinin vitamin D tedavisi ile değişimi

PI ve PIII'e göre PII'de vitamin D tedavisi ile; açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, BUN, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak değişiklik saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Vitamin D ile Biyokimyasal Değerlerin Değişimi

	P I mean ±SD median (min-max)	P II mean ±SD median (min-max)	P III mean ±SD median (min-max)
Açlık kan glukozu mg/ml	139,7 ±39,9 141(66-236)	143,7±59,7 119(68-317)	149,2±36,6 146,5(107-256)
Tokluk kan glukozu mg/ml	205±65 211(99-330)	215±104 204(84-542)	218±92 208(89-493)
BUN mg/dl	16,6±5,4 15(10-37)	17±6,7 16(8,4-42)	17,4±5,9 16,2(9,7-33)
Kreatinin mg/dl	0,89±0,27 0,89(0,53-1,4)	0,98±0,29 0,95(0,61-1,82)	0,95±0,27 0,89(0,5-1,55)
Ürik asit mg/dl	5,4±1,2 5,5(3,7-8,1)	5,59±1,82 5,5(1,17-10)	5,4±1,3 5,2(3,5-8,7)
AST U/L	20±7 18(13-47)	20,5±6,8 18(14-40)	19,2±3,5 18(12-30)
ALT U/L	21±8,6 20,5(13-51)	21,2±11,8 18,5(11-62)	18,2±2,61 18(12-24)
Total kolesterol mg/dl	180±50 172(113-334)	186±40,7 177(126-330)	191±47 186(113-334)
LDL mg/dl	92±30 92,5(47-168) A	103±24,2 103(71-160)	108±30 103,5(62-170)
HDL mg/dl	42±8,3 41,5(29-64)	43±8,9 42,5(26-67)	43±11,5 41(22-75)
Trigliserid mg/dl	175±64,4 168(62-329)	171±64,9 173(72-340)	182±102 170(71-481)

A:PI-PII(p<0,05)

Hastaların başlangıçta, tedavinin 3. ayında ve tedavi kesildikten sonra ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı, hesaplanan vücut kitle indeksi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Vitamin D ile Kan Basıncı ve Vücut Kitle İndeksi Değişimi

	P I mean ±SD median (min-max)	P II mean ±SD median (min-max)	P III mean ±SD median (min-max)
Sistolik Kan Basıncı mmHg	128,8±10,6 127,5(110-150)	130±11,5 130(110-150)	133±17,6 130(110-180)
Diastolik Kan Basıncı mmHg	80±7,7 80(70-100)	80,8±8,2 80(70-100)	80,7±8,7 80(70-130)
Vücut Kitle İndeksi kg/m ²	31,9±5,4 31(25-55)	32,4±5,6 31,4(25,2-56)	32,9±6,1 32(25,8-57,2)

24 saatlik idrarda bakılan total protein ve mikrolbumin düzeyleri değerlendirildiğinde vitamin D tedavisi ile azalma olduğu, vitamin D sonrasında artma olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Vitamin D Tedavisi ile Mikroalbuminüri ve İdrar Total Proteinini Üzerine Etkisi

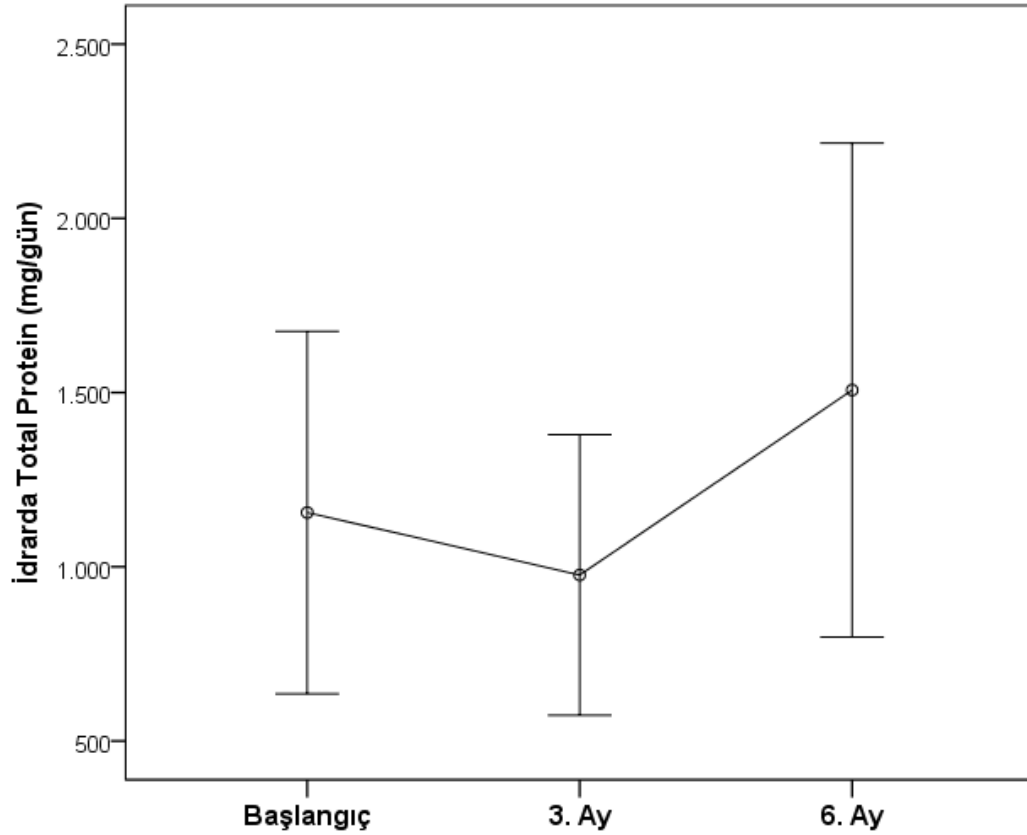
	P I mean ±SD median (min-max)	P II mean ±SD median (min-max)	P III mean ±SD median (min-max)
İdrar total protein mg/gün	1131±1218 689(200-6235)A	948±948 660(94-4820)	1500±1754 977(60-7590)
Mikroalbuminüri mg/gün	350±359 195(38-1243) A*	296±948 660(94-4820) B	442±409 328(3-1530)

A:PI-PII(p<0,05)

*A:PI-PII(p<0,06)

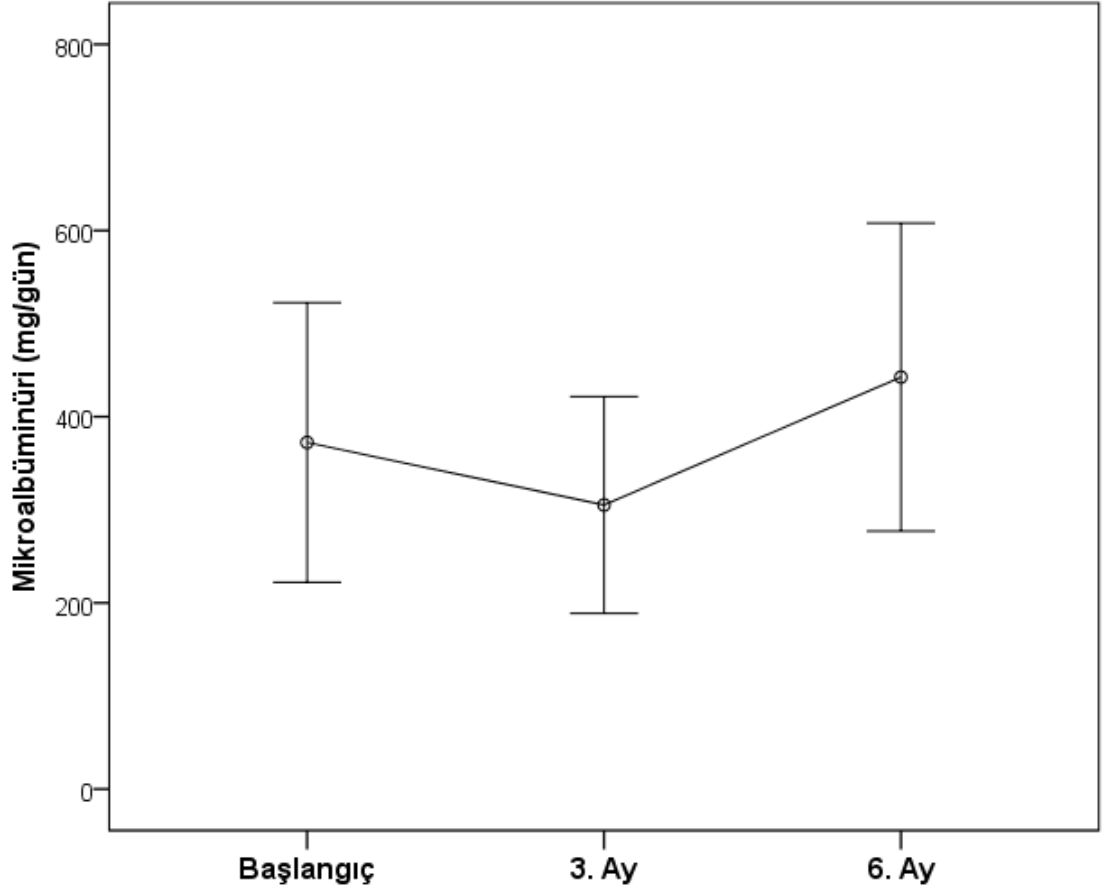
B:PII-PIII(p<0,05)

İdrarda total protein için PI ve PII arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma (p:0,011), PII ile PIII arasında ise artış saptandı (p=0,016) (Şekil 10).



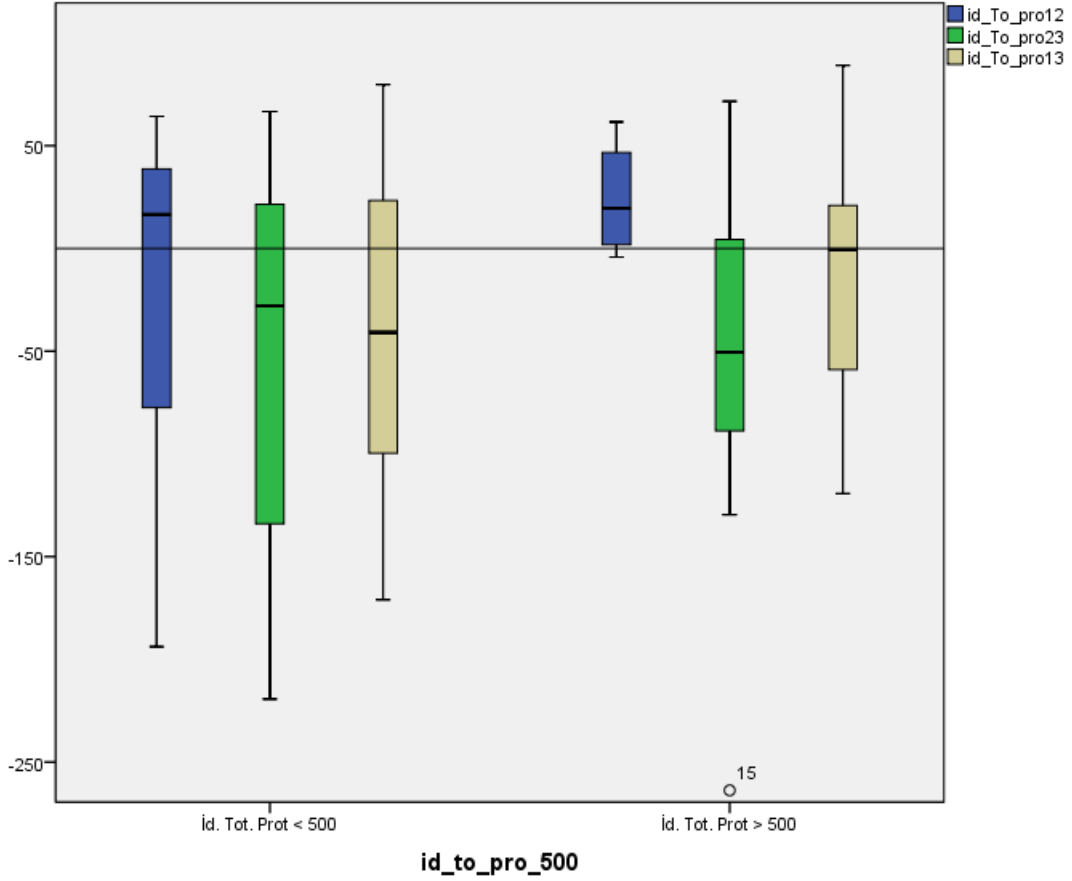
Şekil 10. Vitamin D tedavi öncesi, sırası ve sonrasında idrar protein atılımı

Mikroalbüminüri için PI ve PII arasında azalma mevcut olup ($p=0,064$), PII'den PIII'e geçişte saptanan artış ise istatistiksel olarak daha anlamlıydı ($p=0,03$) (Şekil 11).



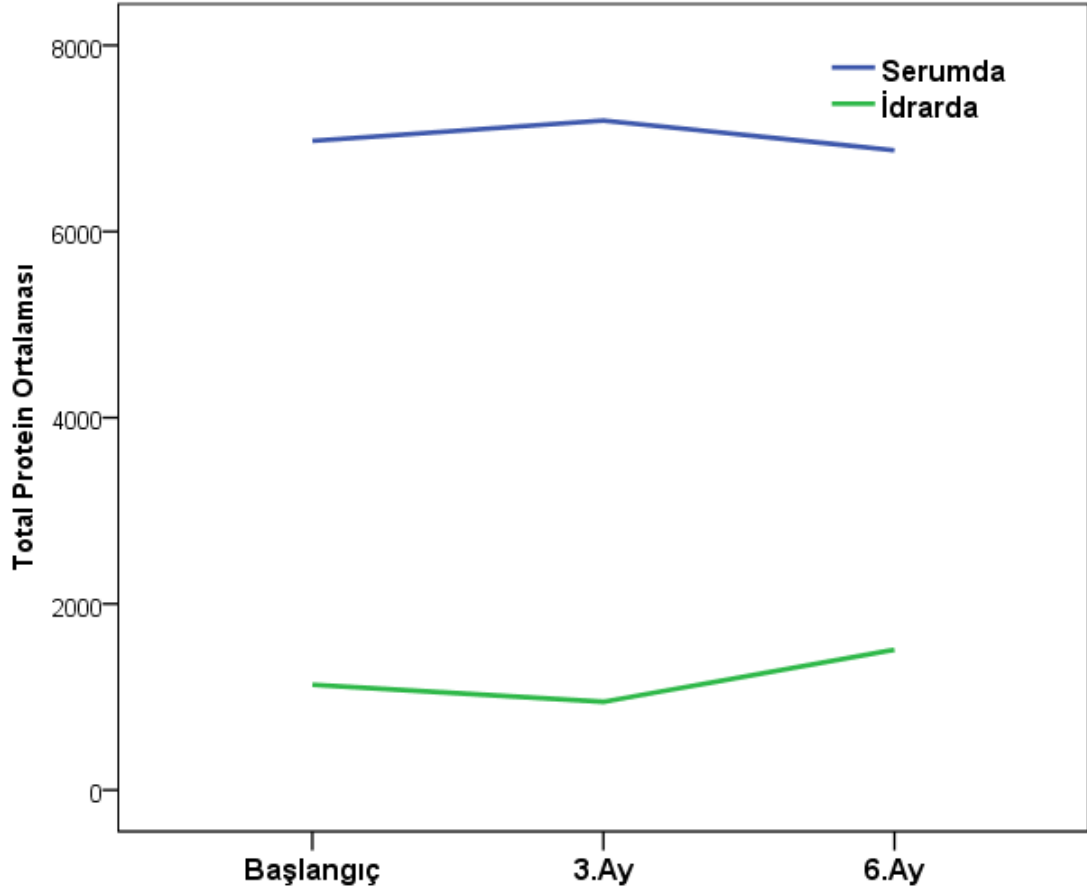
Şekil 11. Vitamin D tedavi öncesi, sırası ve sonrasında mikroalbüminüri değişimi

Hastalar günlük total proteinüri düzeyine göre karşılaştırıldı. Günlük proteinüri >0,5 gr olan hastaların % 93'nde ve günlük proteinüri miktarı <0,5 gr olan hastaların % 62'sinde proteinüri miktarında azalma mevcut idi (Şekil 12). Günlük proteinüri >0,5 g olan hastalarda proteinüri miktarının azalmasında vitamin D daha etkili idi.



Şekil 12. Günlük proteinüri miktarı 0,5 gr/gün altında ve üstünde olan hastaların vitamin D tedavisi sırasında, sonrasında ve başlangıça göre yanıt oranları.

Total protein düzeyinin serum ve idrardaki düzeyleri karşılaştırıldı. Vitamin D kullanımı ile idrardaki proteinüri azalırken serum düzeyinin arttığı ve tedavinin kesilmesi sonrasında idrardaki proteinüri artarken serum düzeyini azaldığı saptandı (Şekil 13).



Şekil 13. Serum ve idrar total protein düzeyleri seyirlerinin karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Endüstriyel yaşam ve beslenme şekli ile birlikte, diyabetes mellitus ve buna bağlı olarak diyabetik nefropati gelişimi hızla artmaktadır. Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. ABD’de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların % 40’ını diyabetes mellitusa bağlı SDBY oluşturmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği 2009 verilerine göre diyaliz hastaları arasında DM % 35 ile SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır.

Yapılan çalışmalara göre Diyabetik nefropatide ilerleyici renal hasarlanmada major mediatör Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemidir (RAAS). RAAS’ı hedefleyen ACE inhibitörü ve Anjiotensinojen II tip 1 reseptör blokörlerinin glomeruloskleroza, tübülointerstisyel fibrozis ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir^(75,76). RAAS’nin sistemik komponentleri diyabetli hastalarda down regüledir⁷. Renal interstisyumda Anj II düzeyi seruma göre 1000 kat fazla olması nedeni ile renal hasarlanmada major rol oynadığı düşünülmüştür⁽⁷⁷⁾. Böbrek hücreleri sistemik RAAS’dan bağımsız olarak renin, prorenin/renin reseptörü, anjiotensinojen ve Anj II reseptörleri sentezler⁽⁷⁸⁾. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine müdahale eden ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim ve anjiyotensin reseptör blokörleri hem kardiyovasküler hemde renal morbidite ve mortaliteyi geriletebilirler. Bu etki kısmen RAAS sisteminin albüminürüdeki düşürücü etkisiyle ilişkilidir. Fakat bu ilaçların yol açtığı major problem kompansatuar renin yapımına neden olmalarıdır⁽⁷⁹⁾. Renin aktivite artışı ile Anjiotensin I ve Anjiotensin II dönüşümünde artışa neden olur. Renin artışı prorenin/renin reseptörü olarak etki yapar ve Anj II’den bağımsız olarak renal ve kardiyovasküler hasara yol açar⁽⁸⁰⁾. Dahası rezidüel renal risk, rezidüel albüminüri ile pozitif ilişkilidir⁽³⁾. Rezidüel risk faktörlerinin, yüksek kan basıncı ve albüminürinin dahil olduğu risk faktörlerinin tedavilerle daha fazla azaltılmasına bu nedenle ihtiyaç duyulmuştur.

Diyabetik ratlarda intrarenal renin ve anjiotensinojen düzeyleri indüklenmiş, yüksek glukoz ile mezengial hücrelerde ve podositlerde renin ve Anj II oluşumu artışı gösterilmiştir^(81,82). İntrarenal Anj II sentezi renal hasarlanma artışına yol açan birçok etkilere neden olur. Bu etkiler glomeruler kapillerde basınç artışı, profibrotik ve proinflamatuvar sitokin yapım artışı, immün hücre infiltrasyon artış, hücre proliferasyon ve hipertrofi artışı ekstrasellüler matriks sentezi artışı ve podosit hasarlanma artışıdır^(83,84).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan multivariet analizlerde daha düşük kalsitriol konsantrasyonlarının, diyabet, yüksek idrar albümin/ kreatinin oranları ve düşük GFR ile yüksek oranda korele olduğu saptanmıştır⁽⁶⁴⁾. Preklinik modellerde vitamin D'nin selektif aktivatörü olan paracalcitol ile albüminüri azaltılmış, kronik böbrek hastalığına progresyon yavaşlatılmış ve serum elektrolitlerinde minimal değişiklik saptanmıştır^(65,66,85). Diyabetik farelerde vitamin D reseptörünün uzaklaştırılması ile şiddetli albüminüri ve glomerulosklerozis gözlenmiştir⁽⁶⁷⁾. Dahası diyabetik nefropati modellerinde paracalcitol ile ARB kombinasyonu renal renin ekspresyonunda azalma ile ilişkili olarak glomeruler filtrasyon bariyerinin yapısında korunma, albüminüri gelişimi ve glomerulosklerozisde azalma sağlanmıştır⁽⁶⁸⁾.

Mikroalbuminüri diyabetik nefropatide progresif renal fonksiyon kayıp için major risk faktörü olup, proteinüri ve renal yetmezliğe ilerlemede ilk basamaktır⁽²⁾. Bu nedenle albuminüri azalması Tip 1 ve 2 DM'lu hastalarda renal korumada major hedeftir. Bu amaçla tedavide RAAS inhibisyonunu hedefleyen ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak RAAS'a etkili ilaçlar renin feedback inhibisyonu nedeni ile renin artışına neden olabilir. Bu problem yeni renin inhibitörü olan aliskren'e rağmen çözülememiştir çünkü aliskiren enzimatik aktiviteyi baskımlarken renin yapımı üzerine etkili değildir⁽⁸⁶⁾. 1,25(OH)2D3 ise renin gen transkripsiyonunu engeller, direkt renin biyosentezini inhibe eder⁽⁴⁾.

Evre 3-4 kronik böbrek hastalarında paracalcitol uygulamasının paratiroid hormon seviyelerinin düşürülmesine etkisini araştıran bir randomize çalışmada yapılan post-hoc analizde RAAS blokajı olsun olmasın paracalcitol grubu plasebo grubuna göre proteinüride belirgin azalma olduğunu göstermiştir⁽⁸⁷⁾.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı streptozosin ile oluşturulmuş diyabetik rat modeli bir çalışmada 20 hafta boyunca ratlar 3 gruba ayrılarak losartan, doxokalsiferol

ve losartan+ doxokalsiferol tedavisi uygulanmış, losartan grubunda albüminüride azalma ve renal hasarda düzelme saptanmıştır. Aynı etkiler yalnız doxokalsiferol kullanan grupta gözlenmiş olup, Losartan+ Doxokalsiferol grubunda ise albüminürideki azalma daha belirgin olarak saptanmıştır. Kombinasyon tedavisindeki bu etkinin kompensatuar renin artışı inhibisyonu ve RAAS'ın inhibisyon etkisi ile sinerjistik terapötik etki oluşturduğu düşünülmüştür⁽⁸⁸⁾.

ABD'den gönderilen Zhongyi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir rat modeli çalışmada vit D+ARB kombine tedavisinin diyabetik nefropati gelişimini bloke ettiği gösterilmiş ve kombinasyon tedavisinin saptanan en önemli etkisinin kan şekeri yüksekliğine rağmen albuminüride tamamen gerileme olduğu saptanmıştır. 1,25(OH)2D3 tedavisinin belirgin olarak albuminüriyi ve podosit hipertrofini azalttığı gözlenmiş, yine vit D kullanımı ile yüksek kan şekerinin indüklediği TGF-beta ve MCP-1 düzeylerinin kombine tedavi ile daha iyi suprese olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁹⁾.

Dick ve arkadaşlarının yapmış olduğu 24 haftalık bir çalışmada günlük 2 µg/gün paracalcitol uygulaması stabil dozda ACE ve ARB alan hastalarda (özellikle diyetinde yüksek sodyum alan diyabetik nefropatili hastalarda) rezidül albüminüriyi azalttığı, 1 µg/gün paracalcitol grubunda UACR'de anlamlı azalma olmadığı saptanmıştır⁽⁸⁷⁾.

Bu çalışmalar ışığında bizde diyabetik nefropati hastalarda Vitamin D'nin proteinüri üzerine olan etkisini araştırdık.

Çalışmamızda vitamin D tedavisi ile hastaların mikroalbuminürisinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,06$). Vitamin D tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonra bakılan mikroalbuminürideki artış ise istatistiksel olarak daha anlamlı idi ($p=0,03$). Buna benzer olarak hastaların vitamin D tedavisi sonrasında 24 saatlik idrarda total protein miktarında istatistiksel olarak azalma ($p=0,011$) ve tedavinin kesilmesi sonrasındaki 24 saatlik idrar total proteindeki artış yine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,16$). Hastaların vitamin D tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonra mikroalbuminüri ve 24 saatlik idrar total proteinin bazal değerlere döndüğü gözlemlendi. Mikroalbuminürideki ve 24 saatlik idrar total proteindeki azalma ve tedavinin kesilmesi sonrasındaki artış yapılan diğer deneysel ve klinik çalışmalar ile uyumlu olup vitamin D tedavisinin antiproteinürik etkisi olarak yorumlandı.

Alt grup incelemesi yapıldığında (yalnız vitamin D, ACE, ARB, ACE+ARB kombinasyonu), vitamin D tedavisinin etkilerin açısından gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir, bu nedenle hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Vitamin D tedavisi ile hastaların serum albümin ve total proteinlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. Vitamin D tedavisinin kesilmesi sonrasında ise serum albümin ve total protein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Bu durum mikroalbuminürideki ve idrar total proteinindeki azalma ve artışa paralel olduğu düşünüldü.

Hastaların 3 aylık vitamin D tedavisi sonrasında HbA1C değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Vitamin D tedavisinin kesilmesinden sonra ise HbA1C değerlerinin ortalamasında düşüş gözlemlendi. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ve HbA1C'nin bazal değerlere gerilemediği görüldü. Ancak hastaların açlık kan glukozu ve tokluk kan glukoz ortalamalarında vitamin D tedavisi ile ve tedavinin kesilmesi sonrasındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu nedenle HbA1C, açlık kan glukozu ve tokluk kan glukozundaki değişikliklerin vitamin D tedavisinden çok diyetle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda vitamin D tedavisi ile BUN, kreatinin, AST ve ALT değerlerinin ortalamasında herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. Vitamin D tedavisinin serum BUN, kreatinin, AST ve ALT değerleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur şeklinde yorumlandı.

Lipit profilinde ise vitamin D tedavisi ile LDL düzeylerinde artış olduğu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak vitamin D tedavisinin kesilmesinden sonra da LDL düzeylerinde artma olduğu saptandı. Hastaların HDL, trigliserid, total kolesterol düzeylerinde ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık bulunmadı. Bu nedenle vitamin D tedavisinin lipit profili üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı şeklinde düşünüldü.

Hastaların vitamin D tedavisi ile serum konsantrasyonundaki artışa paralel olarak serum kalsiyum düzeylerinin arttığı ve PTH'nin suprese olduğu görüldü. Vitamin D tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonrasında ise Vitamin D, kalsiyum ve PTH'nin bazal değerlerine gerilediği saptandı.

Dick ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 2 µg/gün paracalcitol ve diyetinde yüksek sodyum alan grupta sistolik kan basıncında azalma saptanmış ancak

bu etki 1 µg/gün paracalcitol alan ve diyetinde düşük sodyum alan grupta saptanmamıştır⁽⁸⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise vitamin D tedavisinin sistolik ve diastolik kan basıncına herhangi bir etkisi gözlenmedi.

Sonuç olarak hastaların HbA1C değerlerinde kötüleşme, sistolik-diastolik kan basıncında ve vücut kitle indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmamasına rağmen hastalarımızda vitamin D tedavisi ile mikroalbuminüride ve proteinüride anlamlı azalma, tedavinin kesilmesi sonrasında ise mikroalbuminüride ve proteinüride anlamlı artış görüldü. Bundan dolayı diyabetik nefropatili hastalarda vitamin D'nin antiproteinürik bir tedavi seçeneği olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya diyabetik nefropati tanısıyla takip edilen 30 hasta alındı. Hastaların almakta olduğu tedavilerine 800 IU/gün D vitamini eklendi.

Bunun sonucunda;

1- HbA1C için; PI'den PII'e göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($p<0,01$). PII'den PIII'e göre aradaki değişim anlamlı değil idi ($p>0,151$).

2- Vitamin D tedavisi ile albumin düzeyi arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde vitamin D kullanımı ile albumin düzeyinde artış izlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,000$). Vitamin D tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonra albumin düzeyinde azalma saptandı. Bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p:0,000$).

3- Vitamin D tedavisi ile total protein düzeylerinde artma saptandı. PI ve PII arasındaki $p:0,014$ idi. Tedavinin kesilmesi sonrasında total protein düzeylerinde azalma gözlemlendi. PII ve PIII arasındaki $p:0,000$ idi.

4- İdrarda total protein için PI ve PII arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p:0,011$), PII ile PIII arasında ise artış saptandı ($p=0,016$).

5- Mikroalbuminüri için PI ve PII arasında azalma mevcut olup ($p:0,064$), PII'den PIII'e geçişte saptanan artış ise istatistiksel olarak daha anlamlıydı ($p:0,03$).

Sonuç olarak vitamin D tedavisi ile mikroalbuminüride ve proteinüride azalma saptandı, tedavinin kesilmesi sonrasında ise mikroalbuminüride ve proteinüride artış görüldü. Bundan dolayı diyabetik nefropatili hastalarda vitamin D'nin antiproteinürik bir tedavi seçeneği olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), 2010
2. **Perkins BA.** Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 iabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007,18:1353-1361
3. **Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G.** Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1540-46.
4. Yuan W,et al.1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007,282:29821-29830.
5. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 816, 2011*
6. Diyabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2009*
7. **Gedik VT, Çetinkalp Ş, Kabalak T, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş, Çorakçı A, Tüzün M, Yeşil S.** Diabetes Mellitus. Erol Ç. *İç Hastalıkları* 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008;3797-3822
8. **Risch N.** Assessing the ol of HLA-linked and unlenked determinants of disease. *Am j Hum Genet* 1987;40:1-14
9. **Rossini AA.** Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes* 2004; 53;267-275
10. **Yoon JW, Kim CJ, Pak CY, McArthur RG.** Effects of environmental factors on the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1987; 10(5): 457-69
11. **Schranz DB, Lernmak A.** Immunology in diabetes: An update. *Diabetes* 2004;53:267-275.
12. **Paronen J, Eisenbarth GS.** Immunopathogenesis type 1 diabetes in Western society. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet H(eds) *International Textbook of Diabetes Mellitus.* Vol 1, Ch 27. John Wiley&Sons, Ltd 2004; 495-514.5
13. **Güvener N.** Diabetes Mellitus. Ünal S(editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006;1425-1437
14. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. In: Diabetes Mellitus 2000,Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 37-46.
15. **Özata M, Yöner A.** Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi. Özata M, Yöner A.*Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1.baskı, İstanbul medikal yayıncılık, 2006;307-321
16. **Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş.** Diabetes Mellitus'ta oral antidiyabetik tedavi. In: *Diabetes Mellitus* 2000, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 85-97.

17. **Pfieffer AFH.** Oral hipoglisemik ajanlar: Sülfonilüreler ve meglitinidler. In: *Tip 2 Diyabet*, ed. Goldstein BJ, Wieland DM, AND, **2003**, İstanbul, pp. 77-85.
18. **Yenigün M, Altuntaş Y.** *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, Nobel Tıp Kitabevleri, **2001**
19. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, **2009**
20. **Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE.** Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* **1990**; 39:1116.
21. **Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB.** Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* **2005**; 9:iii.
22. **Yıldız A.** Sekonder Glomerüler Hastalıklar. Erol Ç. *İç Hastalıkları* 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, **2008**; 2861-2868
23. **Komers R, Lindsley JN, Oyama TT.** Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *J Clin Invest.* **2001**; 107(7):889-98.
24. **Carey RM, Siragy HM.** The intrarenal renin-angiotensin and diabetic nephropaty. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* **2003**;274-281
25. The Diabetes Control and Complications Trail (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the devolpment and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* **1993**;329:977-986.
26. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group.Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS).*Lancet* **1998**;352:837-853
27. **Kumar V, Abbas A, Fausto N.** Robbins and Cotran Phatologic Basis of Diseases. 17th edition **2005**, Chapter 20, page 955-1021
28. **Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR, Cooper ME.** The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. *Curr Drug Targets.* **2005**;6(4):453-74
29. **Masayuki I, Atsushi K, Toshihiko N, Hirako S.**Quantification of glomerular TGF- β 1 mRNA in patients with diabetes mellitus. *Kidney Internatinal* Vol. 49(**1996**) pp. 1120-1126
30. **Sharma K, McGowan TA.** TGF- β in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. *Elsevier. Cytokine & Growth Reviews* 11(**2000**) 115-123
31. **Miric G, Dallemagne C, Endre Z, Margolin S, Taylor SM, Brown L.**Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozocin-diabetic rats. *British Journal of Pharmacology* (**2001**) 133, 687-694
32. **Wilson DM, Luetscher JA.** Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1990**; 323:1101.
33. **Daneman D, Crompton CH, Balfe JW.** Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* **1994**; 46:1154.
34. **Nguyen G.** Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* **2006**; 69:1503.
35. **Wolf, G, Ziyadeh, FN.** Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* **1999**; 56:393.

36. **Mezzano S, Aros C, Droguett A.** NF-kappa B activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **2004**; 19:2505.
37. **Tuğrul A.** Diyabetik Nefropati (derleme). *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2002**;19(2):113-121
38. **Mogensen CE.** How to protect the kidney in diabetic patients with special reference to IDDM. *Diabetes* **1997**;46(Suppl 2):104-111
39. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N.Engl J Med* **2001**;345:861-869.
40. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clareke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB.** Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2001**;345:851-860.
41. *Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews* 3.baskı, **2007** s:384-387.
42. **Holick MF.** Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine.* Boston: Jul 19, **2007** Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
43. *Klinik Biyokimya Temel İlkeler* Tietz 5. baskı, **2005** s:809-812.
44. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. *Medical post.* Toronto: Dec4, **2007**. vol43, Iss. Pg. 23
45. **Bouillon R.** Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology.* Philadelphia: W.B. Saunders, **2001**:1009-28.
46. **Holick MF.** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* **2006**; 81: 353-73.
47. **Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF.** Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* **1998**; 351: 805-6.
48. **Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z.** D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuar Değerlendirmesi (derleme). *Türk Klinik Biyokimya Derg* **2008**; 6(1): 23-31
49. **Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A.**Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents:a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* **2004**; 19: 370.
50. **Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M,Tuohimaa P.** Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* **2000**; 11: 847-52.
51. **Feskanich D, Ma J, Fuchs CS.** Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2004**;13: 1502-8.
52. **Holick MF, Garabedian M.** Vitamin D:photobiology,metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, **2006**:129-37.
53. **DeLuca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80(Suppl) 1689S- 1696S.

54. **Giovannucci E.** The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: review (United States). *Cancer Causes Control* **2005**; 94:1867-75.
55. **Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* **2006**; 116: 2062-72.
56. **Gorham ED, Garland CF, Garland FC.** Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2005**; 97: 179-94.
57. **Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB.** Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* **2006**; 98: 451-9.
58. **IARC.** Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, *International Agency for research on Cancer*, Lyon. November **2008**.
59. **Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI.** Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99:1594.
60. **Hanchette CL, Schwartz GG.** Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* **1992**; 70:2861-9.
61. **Grant WB.** An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* **2002**; 94: 1867-75.
62. **Holick MF.** Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* **2006**;354: 2287-8.
63. **Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM.** Ultraviolet Band blood pressure. *Lancet* **1998**; 352: 709-10.
64. **Levin A, Bakris GL, Molitch M.** Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* **2007**; 71: 31–38.
65. **Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL.** Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *JAm Soc Nephrol* **2007**; 18: 1796–806.
66. **Tan X, Wen X, Liu Y.** Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *J Am Soc Nephrol* **2008**; 19: 1741–52.
67. **Zhang Z, Sun L, Wang Y.** Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* **2008**; 73: 163–71.
68. **Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC.** Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci USA* **2008**; 105: 15896–901.
69. **Li YC.** Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2004**;89-90:387-392.
70. **Xiang W.** Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: Role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol* **2005**;288:E125-E132.
71. **Kong J, Li YC.** Effect of angiotensin II type I receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol* **2003**;285:R255-R261
72. **Li YC.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* **2002**;110:229-238.

73. **Zhang Z.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int* **2007**;72:193-201.
74. **Uysal AR.** Metabolik Kemik Hastalıkları. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet.* İstanbul medikal yayıncılık **2006**;238-245
75. **Chan JC.** Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* **2000**;57:590-600
76. **Andersen S.** Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* **2000**;57:601-606
77. **Nishiyama A, Seth DM, Navar LG.** Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension* **2002**;39:129-134
78. **Navar LG.** Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev* **1996**;76:425-536.
79. **MullerDN, Luft FC.** Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* **2006**;1:221-228
80. **Veniant M.** Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest* **1996**;98:1966-1970
81. **Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR.** Renal renin-angiotensin system in diabetes: Functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* **1993**;265:F477-F486.
82. **Zimpelmann J.** Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Int* **2000**;58:2320-2330
83. **Shankland SJ.** The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* **2006**; 69:2131-2147
84. **Cary RM, Siragy Hm.** The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab.* **2003**;14:274-281.
85. **Tan X, Li Y, Liu Y.** Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **2006**; 17: 3382-93.
86. **Azizi M.** Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* **2004**;15:3126-3133.
87. **Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D.** Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study). *Lancet* **2010**; 376: 1543-51
88. **Zhang Y, Deb DK, Kong J, Ning G, Wang Y, Li G, Chen Y, Zhang Z, Strugnell S, Sabbagh Y, Arbenny CM, Li YC.** Long-Term Therapeutic Effect of Vitamin D Analog Doxercalciferol on Diabetic Nephropathy: Strong Synergism with AT1 Receptor Antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol.* **2009** Jun 17
89. **Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC.** Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: Blockade of compensatory renin increase. *PNAS* **2008** vol.105 15896-15901

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ümit ÇINKIR
Doğum Tarihi ve Yeri : 16.06.1980/ Andırın-Kahramanmaraş
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77194 Sok. İşoğlu Apt. Kat:7 No:16
Çukurova ADANA
Telefon : 0 (538) 972 83 22
E-Mail : umitcinkir@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakóltesi : Mersin Üniversitesi (2006)
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi
Yabancı Dili : İngilizce