

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
ŞEF: DR. REFİK DEMİRTUNÇ

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF: DR. REFİK DEMİRTUNÇ

**DİABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA SİSTOLİK ARTER BASINCI
ANEMİ,HBA1C,EĞİTİM DÜZEY İLİŞKİSİ**

Dr. Ahmet SEÇKİN
Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2007

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerinden dolayı, hastanemiz başhekimi Sn. Prof. Dr. Yusuf Özertürk'e ve asistanlık eğitimim boyunca başhekimlik yapmış olan eski başhekimlerimiz Sn. Doç. Dr. Mücahit Görgeç'e ve Sn. Prof. Dr. Suphi Acar'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kendisini tanımaktan kendimi şanslı addettiğim ve tez çalışmam boyunca yüksek bilgi, deneyim, anlayış ve hoşgörü sahibi olan 3. Dahiliye Klinik Şefi Sn. Dr. Refik Demirtunç'a teşekkürlerimi arz eder, saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince servislerinde çalıştığım ve yüksek bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım 2. Genel Cerrahi Klinik Şefi Sn Doç. Dr. Neşet KÖKSAL'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sn. Doç. Dr. Ömer CERAN'a, Psikiyatri Klinik Şefi Sn. Dr. Mecit Çalışkan'a, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik şefi Sn. Op. Dr. Gültekin KÖSE'ye, saygılarımı sunar teşekkürü borç bilirim.

Tez hazırlama sırasında bana yardımını ve hoşgörüsünü hiç esirgemeyen kendi bilgi, deneyiminini bütünüyle bana aktaran, eksikliklerimi kapatan ağabeyim Sn. Dr. Akın DAYAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum arkadaşlarıma, rotasyon yaptığım her serviste büyük bir özveriyle çalışan hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteğini, yardımını ve sevgisini esirgemeyen eşim Ganime SEÇKİN, annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus batı toplumlarının yaklaşık %8-10 unu ilgilendiren bir metabolik bozukluktur ve önemli olan bir nokta da hastalığın prevalansının yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermesidir.

1998 yılında A.B.D Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 16 milyon Amerikalının(veya ABD populasyonunun yaklaşık %6 sı) diabetes mellitus tanı kriterlerine uyduğunu ve bunların üçte birinden fazlasına tanı konmamış olduğu tahmininde bulunmuştur. Hasta sayısının 21. yüzyıl başladığında da artmaya devam ettiği ve şu an için ortalama 800.000 yeni hasta/yıl düzeylerine ulaştığı tahmin edilmektedir. Diyabet Amerika'da dördüncü en sık doktora gitme nedeni olup, 100 milyar doları aşan rakamlarla ABD nin sağlık harcamalarının yaklaşık %12 sini oluşturmaktadır(1).

Türkiye'de diabet taramaları ile ilgili veriler ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde 18 yaş üstünde ortalama %1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de populasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyolojisi Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansının erişkin yaş nüfusta (>19 yıl) %7.2 ve bozuk glikoz toleransının prevalansı %6,7 olarak bildirilmiştir. Her iki bozukluk kadınlarda erkeklere göre ileri derecede anlamlı bir şekilde daha fazladır. ($p<0,0001$) şehirlerde yaşayan nüfus içinde kırsal kesim nüfusa göre diyabet ve bozuk glikoz toleransı yine anlamlı bir şekilde daha sık olarak görülmektedir($p<0.001$)(2).

GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus karbohidrat,yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla seyreden, insulin sekresyonunda, insulin etkisinde defektle veya beraber mevcut olabilen bir hastalıktır. Tümüyle ele alındığında diyabet açlık hiperglisemisi ve birçok safhasında görülebilen glikoz intoleransının varlığı ile karakterlidir. Diyabetes mellitus'un etkisiyle çeşitli organlarda"özellikle gözler,böbrek,kalp ve kan damarları" uzun zamana yayılan yıkım disfonksiyon veya yetmezlik olur. Diyabet susama,poliüri,görmede bulanıklık,kilo kaybı ve polifaji ile daha ciddi formları olan ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma ile karşımıza çıkar; koma ve ölüme sebep olabilir. Çoğunlukla semptomlar görülmez ve ciddiye alınmayabilir. Patolojik fonksiyonel değişimlere sebep olan hiperglisemi teşhis edilmeden önce mevcut olabilir. Sonuç olarak diyabet anormal rutin kan testi, idrar testiyle bir komplikasyon gelişmiş olduğunda tesbit edilebilir. Bazı durumlarda diyabet geçicidir örneğin hamilelik ve gestasyonel diyabette glikoz intoleransının doğumdan sonra sonlanması mümkündür.Tip 1 diyabet teşhisinde adacık hücre bozuklukları diğer antikorların varlığında immunolojik bozukluklar mevcuttur ve bu klinik olarak teşhisten önce gelir(3). Bazı ailelerde gen mutasyonları diyabetin bazı formları ile güçlü bağlantılar göstermektedir. Buna örnek olarak glikokinaz ve hepatik nukleer faktör genlerinde varyasyonlar, genç ve erken yetişkin başlangıçlı diyabete sebep olmaktadır(4).

Diyabetes mellitusun birçok spesifik sebepleri aydınlatılmış olmasına rağmen birçok tipin etiyoloji ve patogenezi çok az anlaşılmıştır. Diyabetin sınıflaması major olarak iki etyopatogenetik kategoriye ayrılmıştır ve Tip 1 ve Tip 2 Diyabetolarak söylenmektedir.(5,6). Spesifik etyolojilerine göre çağdaş klinik klasifikasyonlar 1997 yılında American Diabetes Associatin(ADA) tarafından yapılmıştır ve 1999 yılında WHO tarafından benimsenmiştir.(6). 1985 yılında WHO klasifikasyonunun yerine geçmiştir(7). Şimdi sınıflamalar klinik safhalar ve etyolojik tiplere göre yapılmaktadır.

Klinik safhaları:

Diyabet gelişen bireylerin geçmişi araştırıldığında birkaç farklı değişik klinik safhalar görülmüştür. Başlangıçta glikoz regülasyonu normaldir; eğer oral glikoz tolerans testi yaptırmazlarsa anormal glisemik durum görülmez. Bu safhayı glikoz regülasyonunun azaldığı dönem izler. Açlık glikoz konsantrasyonu anormallikleri gösterebilirler eğer OGTT uygulanırsa bozulmuş glikoz toleransı gösterilebilir. Diyabette açlık glisemisi veya ispatlanmış glikoz tolerans anormallikleri veya her ikisini içerir. Diyabet geliştiğinde glisemi, diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivitenin artırılması ile kontrol altına alınabilmekle beraber çoğunlukla insulin veya oral hipoglisemik ajanlarla ketozis ve ketoasidozu engellemek üzere verilmelidir. Bütün diyabet formlarında hipergliseminin kapsamında bir gerileme olur. Hastalarda azalmış glikoz regülasyonu eğer diabet yeni başlamışsa geriler. Bu çoğunlukla yeni başlamış tip 2 diabetli hastalarda görülür. Bu hastaların hayat düzenine ve/veya gliseminin agresif kontrolü sağlanırsa azalır veya normal glikoz toleransı gözle görünür şekilde anormalliğinin düzeldiği görünecektir(8). Bu aynı zamanda tip 1 diabetli hastalardada görülmektedir. Kısa süreli bir insülin tedavisini takiben kısa süreli değişken bir insülin gereksiniminin olmadığı ve glikoz toleransının azaldığı görünür bir zaman dilimi olmaktadır. Buna balayı periyodu denmektedir. Neticede hastalar yaşam için insuline ihtiyaç duymamaktadırlar(9).

Gestasyonel diyabet ise doğum sonrası gelişir. Kısa bir period için kadınlar normoglisemik olur. Sonraki gebelikte gestasyonel diyabet tekrarlar. Gestasyonel diyabet geçiren birçok kadın hamile olmadıkları sonraki birkaç yılda diyabet geliştirirler. Normoglisemik olmalarına rağmen bu kadınlar tip 2 diyabet geliştirmeye meyillidirler (10,11).

Bütün bireyler altta yatan diyabetin etyolojisine göre sınıflandırılır. Glisemi safhaları zaman içinde altta yatan hastalığın durumuna göre değişir. Hastalık mevcut olabilir fakat glikoz metabolizmasında yeterli tanımlanır anormallikler gelişmeyebilir. Örneğin normal bir bireyde adacık hücre antikoru, insülin veya glutamik asid dekarboksilaz, tip 1 diyabet ile nihai sonuçlanacağını gösterir(10,11,12,13,14,15).

Etyolojik tipler:

Etyolojik sınıflandırma WHO ve ADA tarafından önerilmiştir. Önceki sınıflandırma olan insülin bağımlı ve insülin bağımsız diyabetten çok farklıdır(5). Tip 1 ve tip 2 diyabet birçok diabetes mellitus tipi için adapte edilmiştir.

Glisemik hastalıklarda etyolojik sınıflama:

-Tip 1(beta hücre harabiyeti, genellikle tam insülin yetmezliği ile gider)

A) otoimmün

B) idiyopatik

-Tip 2(insülin rezistansı ile beraber relatif insülin yetmezliği olan ile insülin rezistansı olan veya olmayan sekretuar defekt ile beraber olabilir.)

-diğer spesifik tipler

*beta hücre fonksiyonları genetik defekti

*insülin etkisinde genetik defekt

*ekzokrin pankreas hastalıkları

*endokrinopati

*ilaç ve kimyasal kaynaklı

*enfeksiyonlar

*immün aracılı diyabetlerin sık olmayan formları

* diyabetle ilişkili genetik sendromlar

-gestasyonel diyabet(16,17).

Diğer spesifik diyabetes mellitus tipleri:

-beta hücre fonksiyonların genetik defektleri

*kromozom 20, HNF4alfa (MODY1)

*kromozom 7, glikokinaz(MODY2)

*kromozom 12, HNF1alfa(MODY3)

*kromozom 13, İPF1(MODY4)

*kromozom 17, HNF3 beta(MODY 5)

*Mitokondrial DNA, 324G mutasyonu

*diğerleri

-insulin etkisinde genetik defektler

*tip A insulin rezistansı

*leprechaunizm

*rabson-mendenhall sendromu

*lipoatrofik diyabet

*diğerleri

- diyabetle ilişkili genetik sendromlar

*down sendromu

*friedrich ataksi

*huntington hastalığı

*klinefelter sendromu

*laurence-moon-biedl sendromu

*miyotonik distrofi

*porfiri

*prader willi sendromu

*turner sendromu

*wolfram sendromu

*diğerleri

-immün aracılı diabetlerin sık görülmeyen formları

*insulin otoimmün sendromu(insulin antikoru)

*anti insulin reseptör antikorları

*stiff-man sendromu

*diğerleri

-ekzokrin pankreasın hastalıkları

*fibrokalkülöz pankreatopati

*pankreatit

*travma, pankreatektomi

*neoplazi

*kistik fibroz

*hemokromatoz

*wolcott-rallison sendromu

*diğerleri

-endokrinopati

*cushing sendromu

*akromegali

*faekromasitoma

*glikagonoma

*hipertiroidi

*somatostatinoma

*diğer

-drog veya kimyasal sebepli

*nikotirik asid

*glikokortikoidler

*tiroid hormonları

*alfa adrenerjik agonistler

*beta adrenerjik agonistler

*tiazidler

*fenitoin

*pentamidin

*piriminil

* alfa interferon

-infeksiyonlar

*kongenital rubella

*sitomegalovirus

*diğerleri(15,16,17,18,19,20,21).

DİYABETİN ETYOPATOGENEZİ

Tip1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diabetin gelişiminde en önemli etyopatogenetik neden otoimmün destrüksiyondur. Organizmanın savunma sisteminin kendi pankreas beta hücrelerine karşı başlattığı immün saldırı, sağlam beta hücresi % 20 lere ininceye kadar semptomsuz seyreder. İşlev gören beta hücre sayısı bu oranın altına indiğinde kompensatuar mekanizmalar yetersiz kalır ve tip 1 diyabet semptomları ortaya çıkar(22). Sağlıklı insanlarda immün sistem efektör hücreleri kendi hücrelerini tanır. Fakat hücresel bütünlüğü bozan birçok faktör immün toleransın bozulmasına ve otoimmunitenin aktivasyonuna neden olur. Bu etkenlerin başında virusler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir(23). Virusler beta hücresini infekte ederek ya da infekte etmeden moleküler benzerlik yoluyla destrüksiyona uğratırlar. Virus ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle ya da antigenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarırlar(23,24). Aktive olan T lenfositleri destruktif insuliniti başlatır. Destrüksiyon hızını etkileyen birçok faktör vardır. Hastalığın başlangıç yaşı küçük olanlarda, puberte döneminde, sekonder enfeksiyonlarda ve kız çocuklarında daha hızlıdır(24,25). Sağlam beta hücre oranının %20 civarına inmesi ve mutlak insülin yetersizliğinin gelişmesi klinik dönem Tip 1 diyabetin başlamasına neden olur. Bu dönemde halen az da olsa c peptid mevcuttur. Birinci yılın sonunda c peptid düzeyleri sıfıra yakın noktaya geriler ve eksogen insüline ihtiyaç duyulur.(23,24).

Tip 2 diyabetes mellitus

Heterogen bir hastalık olan tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur(25). Hepatik glikoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya

insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur(25,26). Normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına ve hafif tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi olur. Açlık plazma glikoz düzeyi 80 mg/dl den 140 mg/dl yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılanmasını daha fazla arttıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanmasını da kademeli olarak azalmaya başlar(26). İnsülin salgılanmasında bozukluğu yol açan etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır(26).

- 1) insulin salgısında kantitatif bozukluklar
- 2) insulin salgılanmasında kalitatif bozukluklar
 - birinci faz insulin salgılanmasının bozulması
 - pulsatil insulin salgılanmasının bozulması
- 3)proinsulin salgılanmasındaki anormallikler
- 4)düşük doğum ağırlığı
- 5)glikoz toksisitesi
- 6)amilin(adacık amiloid polipeptid)
- 7)kalsitonin-gen-related peptid
- 8)inkretinler(GLP 1,GIP,Galanin)
- 9)lipotoksisite
- 10)insulin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlardaki insulinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlatımla, glikoz kullanımı uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsulin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgısına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir(26). Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikogen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar(25). İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ

dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşturarak hepatik glikoz sekresyonunu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insulin aracılığıyla olan glikoz kullanımını azalır. Bu durumda oluşan insulin direncini karşılayacak kadar insulin salgısında artış ile metabolik durum kompanse edilir. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi normallere göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşturur(25). İnsulin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal glikoz tolerans testi olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansif hastaların %25'inde rastlanılabilir(27). İnsülin direnci gelişimine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir(25).

a)Preklinik diyabet dönemi(normoglisemik hiperinsulinemik dönem): Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insulin salınarak aşılmaya çalışılır ve bu şekilde açlık ve postprandiyal şekerleri normal sınırlar içinde tutulur.

b)Glikoz intoleransı dönemi(postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glikoza intolerans başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir.

c)Erken klinik diyabet(hiperglisemik hiperinsulinemi dönemi):İnsulin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak gliseminin yükselmesine yol açar.

d)Klinik diyabet dönemi(hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan glisemi insulin salgı artışıyla kompanse edilemediği için glikoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlarlar. Birinci faz insulin salgısının kaybı ve insulinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insulin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir(25). Moleküler genetikten elde edilen sonuçlarda insülin eksikliği veya

insülin direncinden sadece birisinin primer bir neden olabileceği konusunda belirsizlik gözlenmektedir(28,29). Sözgelimi insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat 1 gibi genlerdeki mutasyonlar insülin direncine, insülin ve glikokinaz gibi genlerdeki mutasyonlar ise insülin eksikliğine yol açıyor gibi görünmektedir(29).

KOMPLİKASYONLAR

1) Akut metabolik komplikasyonlar

- a) Diyabetik ketoasidoz
- b) Hiperosmolar nonketotik koma
- c) Laktik asidoz
- d) Hipoglisemi

2) Kronik komplikasyonlar

a) Spesifik kronik komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

b) Nonspesifik kronik komplikasyonlar

- İnfeksiyonlar
- Makrovasküler hastalık
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik arter hastalığı
- Safra kesesi patolojileri
- Palmar fasya kontraktürü

DİYABETİK KETOASİDOZ(DKA)

Ketogenez için serbest yağ asitlerini temin eden lipoliz, insülinin çok düşük seviyeleri ile engellenebildiğinden dolayı ketoasidozun oluşabilmesi için şiddetli insülin noksanlığı olmalıdır. Ancak şiddetli insülin noksanlığının yanında, kontregüler hormonlar(glukagon,kortizol,büyüme hormonu,katekolaminler) ve dehidratasyon gibi diğer faktörler DKA'nın oluşumunda rol oynar(30). İnsülin seviyesinin azalması glukagon salgısında artmaya, glukagon da ketogenezin ve hepatik glikoz salımının artmasına neden olur. İlerleyici insülin eksikliği büyüme hormonu ve kortizol salgısında artmaya neden olur ve katabolik olaylar hızlanır. Şiddetlenen hiperglisemi, osmotik diürez ve dehidratasyona yol açar. Meydana gelen hipovolemi katekolamin salgısını artırır. Ayrıca hipovolemi nedeniyle doku perfüzyonu bozulur, böylece insülinin dokulara ulaşması azalır. İlerleyen dönemde dehidratasyon, renal perfüzyonu ve total glikozüriyi azaltır, hiperglisemi daha da şiddetlenir(30,31). Klinik hastalarda hafif dalgalıktan derin komaya kadar değişen bilinç bozuklukları,asidotik solunum,nefeste aseton kokusu,deri turgor tonusunda azalma,taşikardi ve hipotansiyon gibi bulgular bulunur(30). Tedavide bozulmuş olan ana metabolizmanın düzenlenmesi için insülin,intravasküler volüm ve dolaşımın normale dönmesi için sıvı verilir, bozulmuş elektrolit dengesi düzeltilir(30).

HİPEROSMOLAR NONKETOTİK KOMA(HONKK)

Tip 2 diyabetik hastalarda görülen bu sendrom; aşırı hiperglisemi(plazma glikoz düzeyi>500mg/dl, hiperosmolarite(serum osmolaritesi>330mosm/kg,ketoneminin yokluğu,asidozun yokluğu ve şiddetli dehidratasyonla karakterlidir. Değişik derecelerde insülin eksikliği vardır. Lipogenezi ve ketogenezi önleyecek miktarda insülinleri olduğundan dolayı keton düzeyleri ya hiç artmaz ya da çok az yükselir(31). Klinikte taşikardi,hipotansiyon,deri ve mukozalarda kuruluk,şuur bulanıklığı ve sıklıkla serebrovasküler bir patolojiyi taklit eden fokal nörolojik bulgular görülebilir. Laboratuvar

incelemelerinde serum glukoz,sodyum,üre ve kreatinin değerlerinde artma ve hiperosmolarite saptanır. Tedavide en önemli nokta, parenteral sıvı tedavisiyle intravasküler volümün normale dönmesini sağlamaktır.

SPEŞİFİK KRONİK KOMPLİKASYONLAR

DİYABETİK RETİNOPATİ:

Diyabetik retinopati; kapillerler, daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroangiopatidir. Prevelansı tip 1 diyabetiklerde yüksek, insülin kullanmayan tip 2 diyabetiklerde ise düşüktür. Diyabet süresi diyabetik retinopati gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Diyabet yaşı 15 yıl ve daha fazla olan tip 1 diyabetiklerde diyabetik retinopati prevelansı diyabet yaşı 5 yıldan az tip 1 diyabetiklerde %2 iken, tip 2 diyabetiklerde %23 dür. Diyabet yaşı 15 yıl ve daha fazla olan tip 1 diyabetiklerde diyabetik retinopati prevelansı %98'e, tip 2 diyabetiklerde ise %82 ye yükselmektedir. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetiklerde retinopati sıklığının yüksekliği bu hastalarda diyabetin gerçek başlangıç zamanının bilinmemesinden kaynaklanmaktadır(32,33). Diyabetik retinopatinin patogeneğinde, glikozun indüklediği mikrovasküler hasar sonucu retina kapiller membranında perisit kaybıyla duvarın zayıflaması sonucu, dilatasyonla mikroanevrizmalar, artan kapiller geçirgenlikte hemorajilere ve serum sızıntılarıyla sert eksüdalara yol açar. Retinal mikrosirkülasyonun bozulması ve koagülabilité artışı eklenerek tıkanmalara ve retinada mikroenfarkt alanlarından meydana gelen yumuşak eksüdalara, hipoksik ortamdan çıkan mediyatörler yeni damar oluşumlarına, fibroz doku oluşumuna ve sonuçta da retinal dekolman ve preretinal-vitreol hemorajilere neden olurlar(34).

Diyabetik retinopatide olası glikoz toksisite mekanizmaları:

1. Polyol yolunun aşırı aktivasyonu(NADPH ve miyoinositol azalması, sorbitol artışı)
2. Serbest radikal artışı ve glutatyon gibi antioksidanların azalması
3. Protein kinaz C aktivasyonu

4. Nonenzimatik olarak intra ve ekstraselüler proteinlerin glikozillenmesi
5. Endotel hücre fonksiyon bozulması(koagülasyonun; trombosit reaktivitesinin ve adhezyon moleküllerinin artışıyla artması)
6. Bazal membran değişiklikleriyle vasküler permeabilitenin artışı(34).

Diyabetik retinopati evreleri:

1.Nonproliferatif retinopati

a)Background retinopati(mikroanevrizmalar, sert eksüdalar,retinal hemorajiler,yumuşak eksüdalar,venöz dilatasyon)

b)Nonproliferatif retinopati(mikroanevrizmalarda artış, IRMA-intraretinal mikrovasküler anormallikler, 5'in üzerinde yumuşak eksüdalar,venöz boğulmalar ve duplikasyon)

2.Proliferatif retinopati:Neovaskülarizasyon,fibroz proliferasyonlar,preretinal ve vitreal hemorajiler, retina dekolmanı

3.İleri diyabetik göz hastalığı:Rubaosis iridis,neovasküler glokom,katarakt

Diabetik retinopatinin tedavisinde hipertansiyon ve glisemik regülasyonunun sağlanması dışında lazer fotokoagülasyonun ve vitröretinal cerrahi kullanılmaktadır.

DİYABETİK NÖROPATİ:

Diyabetik nöropati beyin hariç sinir sisteminin tüm alanlarında görülebilir. Diyabetin süresiyle yakın ilişkilidir. Cinsiyet farkı gözetmez ve diyabetik hastalardaki major morbidite nedenlerinden biridir(38). Nöropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın erken safhasında metabolik faktörlerin, daha ileri safhalarda ise vasküler faktörlerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir(38).

Diyabetik nöropatinin klasifikasyonu:

1)Simetrik distal polinöropatiler(duyusal ve sensorimotor polinöropati, otonomik nöropati,simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi)

2)Asimetrik nöropatiler(kranial nöropati,gövde radikülopatisi veya mononöropati, iskemik sinir hasarı,multipl mononöropatiler,asimetrik nöropati ve distal simetrik polinöropati)

3)mikst formlar(39).

Tip 2 diyabette en sık görülen nöropati, simetrik sensoryal polinöropatidir. En sık görülen semptomlar karıncalanma, uyuşma özellikle geceleri artan yanmalardır. Bazen çok şiddetli spontan ağrılar olabilir. Çoğu zaman aşıl refleksi baştan itibaren alınamaz, vibrasyon duyusu da erkenden kaybolur(38). Birçok açıdan diyabetik nöropatinin tedavisi tatmin edici değildir. Ağrısı ciddi olduğundan hasta narkotik ve nonnarkotik analjezik bağımlısı olabilmektedir(39).

DİYABETİK NEFROPATİ TANIMLANMASI

Diabetik nefropati tipi makroalbuminuri(üriner albumin eksresyonununun 300 mg/24 saatten fazla) veya anormal renal fonksiyonlar (serum kreatinin,hesaplanmış kreatinin klirensi,glomeruler filtrasyon oranı anormalliği)olarak sınıflandırılabilir. Renal hastalık uzun dönemli diabet mevcudiyetinde düşünülmesi gereken durumdur. Klinik olarak diabetik nefropati progresif proteinüride artış ve glomeruler filtrasyon hızında azalma,hipertansiyon ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek riski kapsar(40,41,42).

Diyabetik nefropatinin doğal gelişimi yıllar içinde oluşur. Erken diyabet glomeruler filtrasyon ve GFR de artma ile takdim olunur. Bu artmış hücre büyümesi ve böbrekte ekspansiyon ile açıklanır, muhtemelen hipergliseminin kendisi sorumludur. Mikroalbuminuri tip 1 diyabette 5 yıl sonra tipik olarak oluşur. Üriner protein eksresyonununun 300mg/gün den fazla olduğu aşikar nefropati genellikle teşhisten 10-15 yıl sonra oluşur. Son dönem böbrek yetmezliği %50 tip 1 diabetiklerde aşikar nefropati ile 10 sene zarfında oluşur. (43,44,45).

Tip 2 diabet ise daha çeşitlilik gösterir. Hastalarda diagnoz sırasında mikroalbuminuri vardır çünkü teşhis geç konulmaktadır. Çok az bir hasta grubunda ileri renal hastalığa ilerler.

Müdahale edilmediğinde yaklaşık %30 u aşikar nefropatiye ilerler, nefropatiden 20 sene sonra ise %20 si son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.

DİYABETİK NEFROPATİ SAFHALARININ ALBUMİN LİMİT DEĞERİ VE KLİNİK KARAKTERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

DÖNEM	ALBUMİN LİMİT DEĞER	KLİNİK KARAKTER
Mikroalbuminuri	20-199 mikrogram/dakika	*Anormal nokturnal kan basıncı düşüşü ve artmış kan basınç seviyeleri(46).
	30-299 mg/24h	*Artmış trigliserid,total ve HDL kolesterol ve doymuş yağ asitleri(47,48).
	30-299 mg/spot idrar	*Artmış metabolik sendrom komponentleri(49,50). *endotelyal disfonksiyon(51). *diyabetik retinopati ile birliktelik,amputasyon ve kardiyovasküler hastalık(52). *artmış kardiyovasküler mortalite(53). *stabil GFR(54).
Makroalbuminuri	> 200 mikrogram/dak	*hipertansiyon(55).
	>300 mg/24saat	*artmış trigliserid ve total ve LDL kolesterol(56).
	>300mg /spot idrar	*asemptomatik miyokard iskemi,(57.58) * progresif düşüş (59,60).

DİYABETİK NEFROPATİNİN DÖNEMLERİNE KLİNİKO-FİZYOPATOLOJİK BİR

YAKLAŞIM

Dönem 1: Hiperfiltrasyon

a) Hiperglisemiye bağlı olarak böbrek filtrasyonu artar. Bu artış kısmen glikozun osmotik yüküne kısmen de hipergliseminin böbrek hücreleri üzerindeki etkisini bağlıdır.

b) Böbreklerde büyümüşü ile birlikte glomeruler filtrasyon hızı (GFR) artmıştır.

Dönem 2: Devamli hiperfiltrasyon ve renal hipertrofinin geliştiği sessiz klinik dönem. İdrarla albumin atılımı < 30 mg/gün (normoalbuminuri)

Dönem 3: Mikroalbuminüri dönemi:

a) İdrarla albumin atılımı 30-300mg/gün,

b) Bazal membran kalınlaşması

c) GFR değişmemiştir

d) Konvansiyonel tedavi gören bu dönemdeki hastaların yaklaşık %20 sinde 5 yıl içinde nefropati gelişmektedir.

e) Nefropati sıklığı diyabetin süresi uzadıkça artış gösterir

f) Ancak hastaların %50 sinden fazlasında ise mikroalbuminüri ilerlememektedir

g) Tip 1 diyabette mikroalbuminüri, tip 2 diyabete kıyasla, nefropatinin

ilerlemesinin daha önemli işareti sayılmaktadır.

h) Mikroalbuminuri makrovasküler hastalıkların eklenmesinde haberci bir kriter sayılmaktadır.

Dönem 4: Aşık nefropati dönemi

a) Hastaların hemen hepsinin anamnezinde hipertansiyon hikayesi vardır.

b) İdrar albumini > 300 mg/gün

c) Hastaların yaklaşık %10 unda proteinuri nefrotik sendrom sınırını aşar.

d)GFR azalmıştır.

Dönem 5: Son dönem böbrek yetmezliği

a) Diyabet yaşı 30 yılın üzerindeki tip 1 diyabetik hastaların %25 inden fazlasında ağır böbrek yetersizliği gelişebilir.

b) Diyabet yaşı 25 yılın üzerindeki diyabet hastalarının ise yaklaşık %8inde ağır böbrek yetersizliği gelişmektedir(61,62,63).

DİYABETİK NEFROPATİ PATOGENEZİ

Glisemik ortam diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesiyle sıkı ilişkilidir. Fakat hiperglisemi ile renal hastalık nedensel ilişkisi deneysel olarak gösterildiği gibi değildir. Sadece %30 hasta aşikar nefropati geliştirmektedir. Çoğunluk ise diabetik renal yetmezlikten kıl payı kurtulmaktadır fakat bunlarında böbreklerinde bazı histolojik yıkımlar oluşabilmektedir. Bundan da anlaşılmaktadır ki insanlarda hiperglisemi tek başına renal yetmezlik için yeterli değildir(64,65,66).

Esas soru şudur niçin bazı diabetik hastalar riskli bazıları renal hastalıktan korunmakta? Tip 1 diabetli ve nefropatisi olan hastaların %72 renal yetmezlik ihtimali vardır bunun yanında tip 1 diabetli fakat nefropatisiz hastaların %25 riski vardır. Burdan anlaşılmaktadır ki genetik faktörler diabetik nefropati oluşumunda önemli rol oynar fakat olayın tam karşılığı olarak görülmemektedir.

Aile çalışmaları göstermiştir ki diabetli hastalarda arteriyel basınç artışı renal hastalık açısından önemli bir determinanttır. Kan basınç seviyeleri proteinürili diabetik şahıslarda, proteinürisiz diabetik şahıslardan daha yüksektir. Tip 1 diabetli hastada nefropati riski bir ebeveyninde hipertansiyon hikayesi olanda 3 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır(67,68).

Diyabetik nefropati ve hipertansiyonun her ikisi çevre ve genetik faktörlerin beraber etkileşimi diabetik böbrek hastalığının ne kadar kompleks olacağı konusunda etkilidirler.

Diyabetik nefropati glomerul basal membran kalınlaşması, fraksiyonel mesangial volum ve podosit anormallikleri ile karakterlidir. Glomerul mesangiumun ekspansiyonu, glomerul kapiller lumen ve filtrasyon yüzey alanının harcanmasıyla olmaktadır ve renal fonksiyonlarda azalma ve proteinuri gelişmesiyle koreledir(69,70). Ex vivo çalışmalar göstermiştir ki mesangial ekspansiyon tip 4, tip 1 kollagen, laminin, fibronektin gibi matriks proteinlerinin artmış yapımı ve azalmış yıkımını göstermektedir(71). Mesangiumdaki glomerul, olayların odaklandığı ana merkez olarak görülmektedir. Tubulointerstisyel yıkım ise diabetik nefropatinin ve renal fonksiyonun bir göstergesi olarak görülmektedir. Diyabetik nefropatide tubuler basal membran kalınlaşması, tubuler atrofi, interstisyel fibrozis ve ateroskleroz diabetik nefropati ile ilişkili görülmektedir. İnterstisyel ekspansiyon renal disfonksiyon, albuminuri ve mesangial ekspansiyonla ilişkili görülmektedir(72).

HİPERGLİSEMİ

Şunda hiç şüphe yoktur ki kötü glisemik kontrol diyabetik nefropati ile ilişkilidir. HbA1c mikroalbuminuri ve makroalbuminüri hastalarda normoalbuminüri hastalardan yüksektir(73). Glisemik kontrol normotensif, normoalbuminurik tip 1 diabetli hastalarda gelecekteki mikroalbuminuri gelişimini belirlemektedir(74,75).

Çalışmalar göstermiştir, hayvanlardaki ve insanlardaki optimal glisemik kontrol renoprotektif etkiyi göstermiştir. Hayvanlarda yapısal glomeruler değişiklikler ve albuminuri normogliseminin sağlanması ki bu adacık hücre transplantasyonu veya etkili insülin terapisi ile sağlanmaktadır(76,77,78). İnsanlarda yapılan multimerkezli randomize klinik çalışma (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)), diabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasında yoğun ve konvansiyonel insülin terapisi ile 1441 tip 1 diabetli hastada diabetin kronik komplikasyonlarının gelişimi ve progresyonu izlenmiş ve sonuçta iyi düzenlenmiş

HbA1c seviyeleri diyabetik nefropati gelişimini azaltmıştır(79). Aynı şekilde İngilterede yapılan united kingdom prospektif diabet çalışması kontrol altına alınmış glisemik kontrol, yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbuminuri seviyesinde efektif olduğu gösterilmiştir(80) 8 hastada yapılmış bir çalışma ile pankreatik transplantasyon ile 10 yıla yakın normoglisemisi olan hastalarda böbrekteki yapısal anormalliklerin geri döndürülebileceği gösterilmiştir(81)

Nonenzimatik glikozilasyon:Hiperglisemi maruziyeti nonenzimatik protein glikasyonuna sebep olur. Fizyolojik olan bir posttranlasyonel modifikasyondur ve hiperglisemik kondisyonlarda fazlaca olmaktadır. Bu oluşan glikozile proteinler progresif dehidrasyona,siklizasyona,oksidasyona ve ilerlemiş glikozile son ürünlerin oluşumuna sebep olmaktadır. Bu son ürünler oluştuğunda olay geri dönüşümsüzdür ve hayat boyu mevcut kalmaktadır(82).

Bu son ürünler diyabetik böbrekte oluşmaktadır. Renal glomerul ve tubullerde birikmektedir. Normal bir böbrekte veya diyabet olmadan oluşan glomerulonefritli böbreklerde oluşmamaktadır(83). Normal hayvanlara son ürünlerle modifiye albumin injekte edildiğinde matrik moleküllerinin çoklukla arttığı, albuminuri ve glomeruloskleroz görülmüştür(84).

Diyabetik hayvanlarda son ürünlerin akümülayonu albuminuri gelişimi,mesangial ekspansiyon,glomerüler basal membran kalınlaşması ile paralellik gösterdiği, bir son ürün inhibitörü olan aminoguanidin verilmesi ise son ürünlerin renal akümülayonunu azalttığı ve albuminuri ve mesangial ekspansiyon oluşumunu düşürdüğü görülmüştür(85).

Ultrastrüktürel ve invitro çalışmalar son ürünlerin böbrek hasarına öncülük ettiği gösterilmiştir. Son ürünler ekstraselüler matriks proteinlerinin fonksiyonel ve yapısal özelliklerini değiştirmiştir.enzimatik yıkıma karşı hassasiyeti arttırır, kalınlaşmayı ve akümülayonu indükler ve ve düşük molekül ağırlıklı lipoprotein ve immunglobulin G gibi plasma proteinlerinin yakalanmasını kolaylaştırır(86,87,88,89).

Poliyol yolu: Glikoz sorbitole aldoz redüktaz enzimiyle indirgenir. Aldoz redüktazın birçok dokuda fizyolojik özellikleri tanımlanmamaktadır. Renal medullar hücrelerde aldoz redüktaz sorbitol oluşumunda rol almaktadır. Sorbitol bir organik yoğun maddedir. İnsulin bağımsız glikoz girişi olan dokularda fazlaca glikoz, aldoz redüktazın indirgenmesi için uygun olabilmektedir ve sonuçta artmış miktarlarda sorbitol ve indirgenmiş intraselüler myoinositol konsantrasyonu sağlamaktadır. Bu değişiklikler diyabetik komplikasyonlara başlangıcına katkıda bulunmaktadır(90,91). Diyabetik glomerulde artmış poliyol yolu gösterilmiştir(92). Sorbitol akümülyasyonu ve miyoinositol yıkımının başlangıç hipotezi doku yıkımına sebep olabilmektedir fakat böbrek içinde olamamaktadır çünkü kompansatuar mekanizmalar inositolün böbrek hücrelerine girişini engellemektedir(93) Son çalışmalarda yukarıda bahsedilen son ürünler ve oksidatif stress diabetteki böbrek yıkımına alternatif bir mekanizma oluşturabileceği tesbit edilmiştir. Poliyol yolunda çok miktarda sorbitol fruktoz dehidrogenaz ile fruktoza oksidize olmaktadır. Artmış miktardaki NADH/NAD oranı sorbitolün fruktoza oksidasyonu ile çifteleşmektedir ve selüler oksidatif stress oluşmaktadır. Sonuç itibariyle fruktoz bir reaktif şekerdir ve son ürün oluşumuna neden olabilmektedir(94,95,96). Bununla beraber poliyol yolu tek başına bir renal hasarda fenomen değildir, poliyol yolunun inhibisyonu diyabetik nefropati oluşumunda etkili bir kanıttır.(97).

Heksozamin biosentetik yolu: Hücreye girmiş glikozun metabolizmasında heksozamin biosentetik yolu %5 rol oynar. Bu glikoz 6 fosfatı heksozamin 6 fosfata çevirir. Bu yolda fruktoz 6 fosfat aminotransferaz ilk ve hız kısıtlayan basamaktır. Yüksek glikoz varlığıyla tümör growth faktör beta 1 oluşumu matrikste görünür ve bu durum fruktoz 6 fosfat aminotransferaz tarafından aracılık edilir ve enzim inhibitörü olan azaserin tarafından azaltılır(98). Enzimin düşük miktarda glomeruler hücrelerde olduğu gösterilmiş, fakat diyabetik nefropatili bireylerin glomerul hücrelerinde arttığı gözlenmiştir(99,100).

HİPERTANSİYON

Diyabetik nefropati oluşumunda hipertansiyon kritik role sahiptir. Aslında proteinüri sistemik kan basıncında artışla paralellik gösterir. Glomeruler filtrasyon hızında azalma ile kan basıncı seviyeleri arasında göze batar bir korelasyon mevcuttur(101). Sonuç itibariyle araştırmacı çalışmalar antihipertansif terapinin hem hayvanlarda hemde insanlarda göze çarpar renoprotektif ve antiproteinürik etkisi görülmüştür(102,103,104).

Diyabetik nefropatide hipertansiyon sadece böbrek hasarının sonucu değildir. Güçlü klinik kanıtlar göstermiştir ki yükselmiş arteryal basınç glomeruler lezyon oluşumunda önemlidir. Prospektif çalışmalar göstermiştir ki mikroalbuminüriye ilerleyen hastalardaki ortalama arteryel basınç yüksektir(105). İntraglomeruler kapiller basınç afferent ve efferent arteriolar rezistans ile ayarlanmaktadır. Hiperglisemi vasodilatasyonu indükler. Diyabetlilerde gözle görünür biçimde afferentlerde daha az olmak üzere efferent arteriolar rezistansda azalma vardır. Bu glomeruler kapiller basınç seviyelerinde artışa sebep olur ve bu sistemik genel basınçta artışa sebep olur(106).

Diyabetik glomeruloskleroza artmış glomeruler kapiller basınç çeşitli gözlemlerde görülmüştür. Glomeruler kapiller damarlarda artış(unilateral nefrektomi, hipertansiyon ve yüksek proteinli diet glomerul kapiller basıncı arttırır. Sonuç olarak glomeruler hipertansiyon iyileştirilmesi glomeruler yıkımın yavaşlamasını sağlar(107,108). Unilateral arter stenozlu diyabetik hastalarda otopsi çalışmaları nodular glomeruloskleroza lezyonunun patent renal arteri olan böbrekte gösterilmiştir(109). Artmış glomeruler kapiller basınç ekstraselüler matriks depozisyonu ile ilişkilidir. Değişmiş hemodinamikler böbrek hasarında rol oynar ve açıklığa kavuşmuştur. Bu glomerulün yegane elastik özelliğiyle ve mesangial hücrelerin mekanik gerime cevabı ile ilişkilidir. Mekanik gerime maruz kalan mesangial hücrelerin

morfoloji ve sentetik aktivitelerinde değişikliklere sebep olur. Siklik gerilme matriks komponentleri olan kollagen I,III,IV ,fibronektin,laminin sentezi ve depozisyonu stimüle eder(110,111,112). İlginç olarak siklik gerim tüm glikoz konsantrasyonlarında kollagen sentezini stimüle eder. Ortamdaki kollagen birikimi sadece yüksek glikoz seviyelerinde devam eder(113).

PROTEİNÜRİ

Diyabetik nefropatide olsun, diğer progresif glomerulopatilerde olsun proteinuri renal fonksiyonların tetkikinde bağımsız bir göstergeçtir(114). Fazlaca protein yüklenmesi tubulointerstisyel hasara sebep olur ve hastalığın ilerlemesine sebep olur.(115). Fazlaca proteinlerin tubuler reabsorbsiyonu ve tubuler epitel hücrelerde proteinlerin akümülasyonu vasoaktif ve inflamatuvar sitokinlerin(endotelin 1,osteopontin ve monosit kemoatraktan protein-1) proinflamatur ve fibrotik sitokinlerin ve mononükleer hücre infiltrasyonunu sağlar ve tubulointerstisyumda yıkılıma ve renal skarlaşma ve yetmezliğe sebep olurlar(116,117).

DIYABETİK NEFROPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabetik nefropatinin doğal seyri normoalbuminuride end stage böbrek yetmezliğine progresif bir şekilde ilerlemesidir(118). Puberteden önceki diabet başlangıcı diyabetik nefropatinin riskine katkıda bulunmamaktadır(119,120). Aşık nefropati gelişimi için hastalarda öncelikle mikroalbuminuri gelişmelidir.

Persistan mikroalbuminuri riski diyabetin olma süresiyle değişik oranlar gösterir. Burda erkenden ortaya çıkan mikroalbuminurili hastaların dikkat çeken özellikleridir. %8 tip 1 diyabetli hastada sadece 1ila 3 yıl arasında değişir ve oran %0.8 gibi diyabetsiz bireylerde ortaya çıkar(121,122). Tip 1 diyabetli ve kısa süreli hastalığı olan bireylerde de aynı oran ortaya çıkmaktadır(123).

Aşık proteinurili hastalar renal fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği açısından risk altındadır(124,125). Joslin klinikte tip 1 diabetli bir grup insan 1959 ile 1994

yılları arasında takibe alınmış ve son dönem böbrek yetmezliğinin kümülatif riski %22 seviyelerine çıkmıştır. Çünkü birçok bireyde persistan proteinuri son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir(126,127).

Diyabetin süresi ve diabetik nefropati:

Gliseminin seviyesi mikroalbuminürinin başlangıcı için en kuvvetli faktördür. Bu araştırma çalışmaları(128,129,130,131,132) ve klinik denemelerde(133,134,135,136) gösterilmiştir. 4 yıllık takipli 943 tip 1 diabetli mikroalbuminürik hastada yapılan çalışmada doz cevap eğri şekli ile hipergliseminin şiddeti ve mikroalbuminuri başlangıcı ilişkisi arasında, nonlinear etki bulunmuştur. HbA1c nin %8.0 altında olduğunda mikroalbumin insidansı çok az değişmektedir. Mikroalbuminüri riski %8 ile %10 arasındaki değerlerle %6 ile %8 arasındaki değerler karşılaştırıldığında risk daha fazladır. HbA1c seviyesi ile mikroalbuminuri risk ilişkisinin nonlinear patterni diğer risk faktörlerinde bağımsızdır(128). 4 yıllık 312 mikroalbuminurik hastada yapılan çalışmada hiperglisemi ile mikroalbuminürinin aşikar proteinuriye ilerlemesi ilişkisi gözlenmiştir. HbA1c değerleri %6 ila %8.5 arasında hızlı bir yükselme göstermiştir ve daha yüksek seviyelerde yatay bir seviyeye ulaşmıştır. (122,123). Glisemik kontrol ile mikroalbuminürinin aşikar proteinüriye dönüşme riskini açıklayan klinik çalışmalar yetersizdir. Sadece az bir sayıda klinik çalışma bunu göstermiştir(124,125). Yüksek seviyede mikroalbuminuri veya aşikar proteinürisi olan hastalar renal fonksiyonlarında kayıp mevcuttur(126). Bununla beraber birtakım araştırmacı çalışmalar tip 1 diabetli ve proteinurili hastalarda glisemik kontrolün renal fonksiyonlardaki azalmayı araştırmışlardır. İki tanesi GFR deki düşüş oranı ile HbA1c değeri arasındaki göze çarpan ilişkiyi tespit etmişlerdir(127,128).

Diyabetik nefropati için diğer risk faktörleri:

Epidemiyolojik faktörler hiperglisemi dışında bazı faktörlerinde diyabetik nefropatinin oluşunda rol aldığını göstermiştir. Bunlar esansiyel hipertansiyon(129,130,131,132), yükselmiş sistolik kan basıncı(133,134), sigara içimi(135,136), yükselmiş serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri(137) ve diyabetik nefropati için genetik risk(138) sonuncusu major rol oynamaktadır.

30 yıllık diyabetten sonra aşikar proteinürinin kümülatif riskinin durağanlaştığı rapor edilmiştir(139,140).

Diyabetik nefropatinin famiyal ilişkisiyle ilgili dört çalışma yapılmış olup, tip 1 diyabetli 2 veya daha fazla kardeş seçilmiştir(141,142,143,144). Bütün bu çalışmalarda eğer ilk kardeşte diyabetik nefropati varsa diğer diyabetik kardeşlerde gelişme ihtimali daha fazla olarak tesbit edilmiştir(145). 30 yıllık tip 1 diyabetli hastalarda aşikar proteinürinin kümülatif insidansı etkilenmiş kardeş bireylerde %72 etkilenmemişlerde ise %25 olarak tesbit edilmiştir. Sadece glisemik kontrolün famiyal kümelerde ayarlanması bu farklılığı ortadan kaldırır. Bu çalışmadan çıkan sonuç itibariyle aşikar proteinuri bir major gen defekti gerektirmektedir(146). Fakat bu gen için araştırma gerekmektedir(147).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamamızın materyali Ocak2000-Aralık2006 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğinde Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan 107 hastanın 2 yıllık takiplerinin sonucunun retrospektif olarak dosyalarının araştırılmasıyla oluşturulmuştur. Hastaların tamamı mikroalbuminuri tanısı almış olup tedavisi düzenlenmiş olan hastalardı. Mikroalbuminuri tespit edilen hastaların iki sene sonraki mikroalbumin değerlerine bakıldı. İki sene sonraki mikroalbumin değerinin tedavi sonucu değerlendirildi. Mikroalbuminurideki değişim ile sistolik arter basıncı,HbA1c ile olan ilişkisi,anemi ile olan ilişkisi,eğitim durumu ile olan ilişkisine bakıldı.

Araştırmamızda tüm olguların yaşı,öğrenim durumu, aylık geliri,sigara içip içmediği arteryaltansiyon,kanşekeri,HbA1c,BUN,Kreatinin,totalprotein,kolesterol,trigliserid,HDL,LDL AST,ALT,GGT,CK,Na,K,Cl,Albumin,WBC,Htc,Plt,MCV, 24 saatlik idrarda protein,mikroalbumin düzeylerinin başlangıç ve iki yıl sonraki takiplerindeki durumlarına bakıldı. Sistolik arter basıncının 140mm Hg altı ve üstü sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin ve kreatinin klirensi değişimi,diastolik arter basıncının 90 mmg Hg altı ve üstü sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin ve kreatinin klirensi değişimi, sistolik arter basıncının 130 mmHg altı ve üstü sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin ve kreatinin klirensi değişimi, diastolik arter basıncı 80 mm Hg altı ve üstü sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin ve kreatinin klirensi değişimi incelendi. HbA1c nin %7 nin altı ve üstü sınıflamasına göre sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncı, kreatinin ve LDL değişimi, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi değişimi değerlendirmesi, HbA1c nin %8 altı ve üstü sınıflamasına göre sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncı,

kreatinin ve LDL Değişimi, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi değişimi değerlendirildi.

Elde edilen veriler ayrı bir bilgi formuna bu formlardanda bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; parametrelerin ikiden fazla grup arası grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin ilk ölçüme göre son ölçüm karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 2000 Ocak-2006 Aralık tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet polikliniğinde yaşları 30 ile 78 arasında değişmekte olan; 50'si (% 46.7) kadın ve 57'si (% 53.3) erkek olmak üzere toplam 107 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 58.79 ± 10.11 'dir. Olguların ortalama diyabet süresi 12.05 ± 8.05 yıldır. Olguların 25'i (% 23.4) okur-yazar değilken; 55'i (% 51.4) ilkokul, 8'i (% 7.5) ortaokul, 14'ü (% 13.1) lise ve 5'i (% 4.7) üniversite mezunudur. Olguların 33'ü (% 30.8) sigara içiyorken; 74'ü (% 69.2) sigara kullanmamaktadır.

Tablo 1: HbA1c, Trigliserid ve Mikroalbuminüri değişiminin incelenmesi

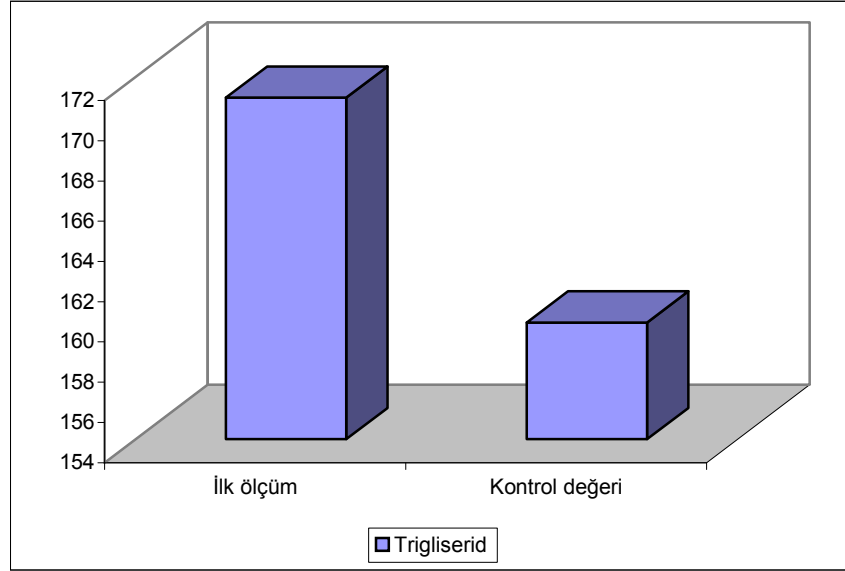
		Ort±SD	Medyan	Test ist; p
HbA1c %	İlk ölçüm	8,98±9,65	7,9	Z:-0,205
	Kontrol değeri	8,81±8,10	7,9	p:0,838
Trigliserid mg/dl	İlk ölçüm	170,98±98,94	139	Z:-2,105
	Kontrol değeri	159,80±115,77	130	p:0,035*

Z: Wilcoxon işaret testi

* $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

İlk ölçümdeki HbA1c düzeyine göre, kontrol dönemindeki HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

İlk ölçümdeki trigliserid düzeyine göre, kontrol dönemindeki trigliserid düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).



Şekil 1: Trigliserid Değişim Grafiği

Tablo 2: Potasyum, mikroalbuminüri, hematokrit ve ürik asit değişiminin incelenmesi

		Ort±SD	Test ist; p
Potasyum mEq/L	İlk ölçüm	4,69±0,61	t:-0,673
	Kontrol değeri	4,72±0,60	p:0,502
Mikroalbuminüri mg/dl	İlk ölçüm	223,87±3,55	t:-0,384
	Kontrol değeri	218,77±4,36	p:0,702
Hematokrit %	İlk ölçüm	39,46±4,87	t:2,322
	Kontrol değeri	38,66±4,80	p:0,022*
Ürik Asit mg/dl	İlk ölçüm	5,35±1,79	t:0,378
	Kontrol değeri	5,31±1,72	p:0,706

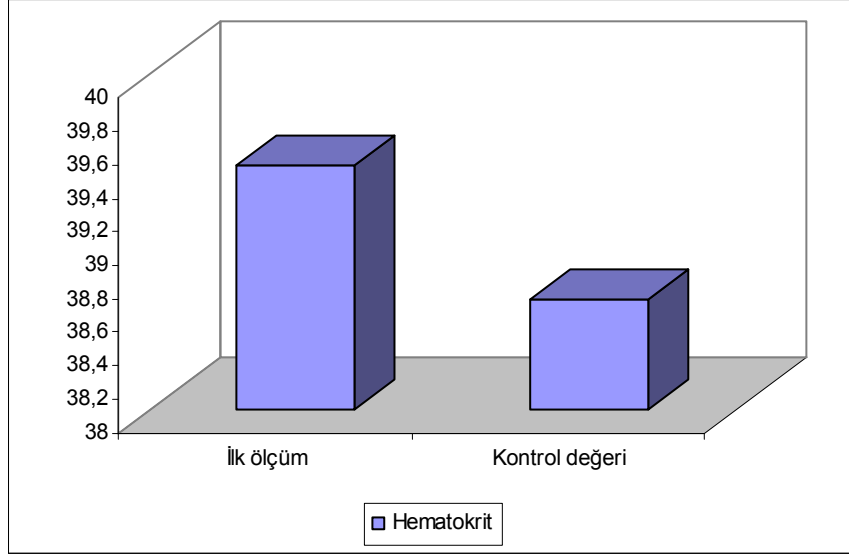
t: Paired Sample t testi

* $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

İlk ölçümdeki potasyum düzeyine göre, kontrol dönemindeki potasyum düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

İlk ölçümdeki mikroalbuminüri düzeyine göre, kontrol dönemindeki mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

İlk ölçümdeki hematokrit düzeyine göre, kontrol dönemindeki hematokrit düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).



Şekil 2: Hematokrit değişim grafiği

İlk ölçümdeki ürik asit düzeyine göre, kontrol dönemindeki ürik asit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 3: Cinsiyete göre mikroalbüminüri değişiminin incelenmesi

		Mikroalbüminüri Değişimi		Test ist; p
		Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	
Cinsiyet	Kadın	-5,55	(-17,52)-(12,65)	Z:-1,417
	Erkek	-0,02	(-13,15)-(17,07)	p:0,156

Z: Mann Whitney U testi

Cinsiyete göre olguların mikroalbüminüri düzeylerinde görülen yüzde değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Anlamlı bir farklılık bulunmama ile birlikte kadınların mikroalbüminüri düzeylerinde görülen düşüş miktarının (% 5.55); erkeklerin mikroalbüminüri düzeylerinde görülen düşüş miktarından (% 0.02) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

Tablo 4: Eğitim Düzeyine Göre Mikroalbüminüri Değişiminin İncelenmesi

		Mikroalbüminüri Değişimi		Test ist; p
		Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	
Eğitim Düzeyi	Okur-Yazar Değil	4,55	(-16,13)-(-15,17)	KW:6,098 p:0,192
	İlkokul	-0,50	(-12,00)-(-16,61)	
	Ortaokul	-4,42	(-32,74)-(-14,94)	
	Lise	-7,09	(-25,89)-(-0,50)	
	Üniversite	0,32	(-22,47)-(-12,06)	

KW: Kruskal Wallis testi

Eğitim düzeyine göre olguların mikroalbüminüri düzeylerinde görülen yüzde değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte lise mezunu olguların mikrolabüminüri düzeylerinde görülen değişim miktarının; okur-yazar olmayan ve ilkokul mezunu olguların mikrolabüminüri düzeylerinde görülen değişim miktarından daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. Lise mezunu olguların mikroalbüminüri düzeylerinde % 7.09 düzeyinde bir düşüş görülürken; okur-yazar olmayan olguların mikroalbüminüri düzeylerinde % 4.55 düzeyinde artış ve ilkokul mezunu olguların mikrolabüminüri düzeylerinde % 0.50 düzeyinde bir düşüş görülmüştür.

Tablo 5: Sigara Kullanımına Göre Mikroalbüminüri Değişiminin İncelenmesi

		Mikroalbüminüri Değişimi		Test ist; p
		Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	
Sigara Kullanımı	İçiyor	-0,50	(-12,37)-(-13,12)	Z:-0,337
	İçmiyor	-2,82	(-17,09)-(-14,55)	p:0,736

Z: Mann Whitney U testi

Sigara kullanımına göre olguların mikroalbüminüri düzeylerinde görülen yüzde düşüş miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 6: Yaş, Sistolik Arter Basıncı ve Diastolik Arter Basıncı ile Mikroalbüminüri Değişiminin İlişkisi

	Mikroalbüminüri Değişimi	
	r	p
Yaş	0,144	0,140
Yıl		
Sistolik Arter Basıncı	0,197	0,057
mmHg		
Diastolik Arter Basıncı	0,053	0,614
mmHg		

r: Spearman's Rho Korelasyon Testi

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile sistolik arter basıncı düzeyi arasında pozitif yönde, % 19.7 düzeyinde bir ilişki bulunmakla birlikte bu anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile diastolik arter basıncı düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 7: HbA1c, Triglisericid, Potasyum, Hematokrit ve Ürik Asit Değişimi ile Mikroalbüminüri Değişiminin İlişkisi

	Mikroalbüminüri Değişimi	
	r	p
HbA1c %	0,088	0,383
Triglisericid mg/dl	0,120	0,224
Potasyum mEq/L	-0,030	0,765
Hematokrit %	0,082	0,399
Ürik Asit mg/dl	-0,109	0,264

r: Spearman's Rho Korelasyon Testi

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile HbA1c düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile triglisericid düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile potasyum düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile hematokrit düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Mikroalbüminüri düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı ile ürik asit düzeyinde görülen yüzde değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : HbA1c-7 Sınıflamasına Göre Sistolik Arter Basıncı ve Diastolik Arter Basıncı Değerlendirmesi

HbA1c %	sistolik arter basıncı Ort±SD	DAB Ort±SD
>7-<7	155,00±13,09	90,00±9,26
<7-<7	138,12±17,78	79,88±8,99
<7->7	145,83±23,14	81,25±9,07
>7->7	146,98±20,46	82,04±10,19
Test ist;	F:1,482	F:2,064
p	p:0,225	p:0,111

F: Oneway ANOVA testi

HbA1c'nin yedi sınıflamasına göre olguların sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : HbA1c-8 Sınıflamasına Göre Sistolik Arter Basıncı ve Diastolik Arter Basıncı Değerlendirmesi

HbA1c %	sistolik arter basıncı Ort±SD	diastolik Arter Basıncı Ort±SD
>8-<8	155,00±13,09	90,00±9,26
<8-<8	138,12±17,78	79,88±8,99
<8->8	145,83±23,14	81,25±9,07
>8->8	146,98±20,46	82,04±10,19
Test ist;	F:2,625	F:5,011
p	p:0,056	p:0,003**

F: Oneway ANOVA testi

** $p<0.01$

HbA1c'nin sekiz sınıflamasına göre olguların sistolik arter basıncı düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır

($p>0.05$). Anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte HbA1c ilk ölçüm değeri 8'in üzerinde olup; ikinci ölçüm değeri 8'in altında olan olguların sistolik arter basıncı düzeylerinin; diğer olguların sistolik arter basıncı düzeylerinden daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. HbA1c'nin sekiz sınıflamasına göre olguların DAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). HbA1c ilk ölçüm değeri 8'in üzerinde olup; ikinci ölçüm değeri 8'in altında olan olguların sistolik arter basıncı düzeyleri; HbA1c düzeyi $<8-<8$ ($p:0.008$; $p<0.01$); $<8->8$ ($p:0.006$; $p<0.01$) ve $>8->8$ ($p:0.008$; $p<0.01$) olan olguların sistolik arter basıncı düzeylerinden anlamlı şekilde yüksektir. Diğer HbA1c sınıflamalarına göre olguların sistolik arter basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : HbA1c-7 Sınıflamasına göre kreatinin ve LDL değişiminin Değerlendirmesi

HbA1c %	Kreatinin Değişimi		LDL Değişimi	
	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)
$>7-<7$	11,11	(-5,69)-(34,06)	-3,44	(-32,53)-(31,64)
$<7-<7$	4,18	(-3,98)-(24,21)	-6,19	(-20,84)-(22,55)
$<7->7$	17,83	(9,86)-(35,40)	1,77	(-22,15)-(33,83)
$>7->7$	10,85	(-0,49)-(23,66)	-4,13	(-22,51)-(15,79)
Test ist; p	KW:3,378 p:0,337		KW:0,397 p:0,941	

KW: Kruskal Wallis testi

HbA1c'nin yedi sınıflamasına göre olguların kreatinin yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

HbA1c'nin yedi sınıflamasına göre olguların LDL yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : HbA1c-8 Sınıflamasına göre kreatinin ve LDL değişiminin değerlendirilmesi

HbA1c %	Kreatinin Değişimi		LDL Değişimi	
	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)
>8-<8	7,06	(-5,69)-(23,37)	7,14	(-18,11)-(57,41)
<8-<8	12,89	(-3,07)-(24,58)	-11,32	(-31,39)-(16,07)
<8->8	13,55	(8,89)-(36,57)	1,94	(-20,15)-(27,27)
>8->8	11,71	(-2,72)-(31,21)	-7,69	(-22,44)-(10,37)
Test ist; p	KW:2,703 p:0,440		KW:4,986 p:0,173	

KW: Kruskal Wallis testi

HbA1c'nin sekiz sınıflamasına göre olguların kreatinin yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

HbA1c'nin sekiz sınıflamasına göre olguların LDL yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : HbA1c-7 Sınıflamasına göre 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi değişiminin değerlendirilmesi

HbA1c %	Mikroalbuminüri Değişimi		Kreatinin Klirensi Değişimi	
	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)
>7-<7	-5,39	(-17,36)-(5,13)	-23,31	(-32,91)-(5,23)
<7-<7	-6,64	(-17,16)-(-0,95)	-3,88	(-17,38)-(28,58)
<7->7	3,30	(-5,47)-(24,89)	5,43	(-33,19)-(25,41)
>7->7	-0,34	(-17,14)-(17,45)	-9,22	(-25,71)-(21,31)
Test ist; p	KW:5,882 p:0,117		KW:1,759 p:0,624	

KW: Kruskal Wallis testi

HbA1c'nin yedi sınıflamasına göre olguların mikroalbuminüri yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

HbA1c'nin yedi sınıflamasına göre olguların kreatinin klirensi yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : HbA1c-8 Sınıflamasına göre 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi değişiminin değerlendirilmesi

HbA1c %	Mikroalbuminüri Değişimi		Kreatinin Klirensi Değişimi	
	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)	Medyan	Range (%25-%75 Percentil)
>8-<8	-9,19	(-21,32)-(5,13)	1,85	(-23,31)-(37,06)
<8-<8	-5,55	(-16,60)-(8,00)	-8,34	(-22,46)-(22,39)
<8->8	-2,20	(-11,88)-(16,19)	-6,39	(-28,40)-(24,80)
>8->8	5,43	(-8,40)-(22,02)	-16,44	(-34,86)-(17,55)
<i>Test ist; p</i>	<i>KW:6,639 p:0,084</i>		<i>KW:2,614 p:0,455</i>	

KW: Kruskal Wallis testi

HbA1c'nin sekiz sınıflamasına göre olguların mikroalbuminüri yüzde değişim düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte HbA1c ilk ölçüm ve ikinci ölçüm değeri 8'in üzerinde olan olguların mikroalbuminüri düzeylerinde görülen yüzde artış miktarının; diğer olgulardan daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

HbA1c'nin sekiz sınıflamasına göre olguların kreatinin klirensi yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo : Sistolik arter basıncı 140 mmg sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin kreatinin klirensi değişiminini değerlendirilmesi

	Sistolik arter basıncı				Test ist.; P
	≥ 140		< 140		
	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	
Mikroalbuminüri Değişimi	2,01	(-13,43)-(15,84)	-7,67	(-20,54)- (6,20)	Z:-2,224 p:0,026*
Kreatinin Değişimi	11,71	(-1,57)-(26,52)	11,85	(1,92)- (23,38)	Z:-0,218 p:0,828
Kreatinin Klirensi Değişimi	-7,34	(-23,47)-(24,90)	-17,65	(-34,21)- (4,72)	Z:-1,692 p:0,091

Z: Mann Whitney U testi

*p< 0.05

Sistolik arter basıncı düzeyi 140 ve üzerinde olan olguların mikroalbuminüri düzeylerinde görülen yüzde artış miktarı, sistolik arter basıncı düzeyi 140'ın altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.05).

Sistolik arter basıncı düzeyinin 140 için sınıflamasına göre olguların kreatinin yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Sistolik arter basıncı düzeyinin 140 için sınıflamasına göre olguların kreatinin klirensi yüzde değişim düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo : Diastolik arter basıncı90mmg sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin kreatinin klirensi değişiminini değerlendirilmesi

	Diastolik arter basıncı				Test ist.; p
	≥ 90		< 90		
	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	
Mikroalbuminüri Değişimi	1,97	(-13,38)-(12,26)	-5,39	(-14,93)-(13,83)	Z:-0,427 p:0,670
Kreatinin Değişimi	9,42	(-5,69)-(24,04)	12,56	(1,79)-(28,00)	Z:-0,962 p:0,336
Kreatinin Klirensi Değişimi	-8,65	(-30,82)-(40,22)	-9,22	(-23,31)-(19,98)	Z:-0,090 p:0,928

Z: Mann Whitney U testi

Diastolik arter basıncı düzeyinen 90 mm hg için sınıflamasına göre olguların mikroalbuminuri yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır(p>0.05)

Diastolik arter basıncı 90 mm Hg için sınıflamasına göre olguların kreatinin yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Diastolik arter basıncı düzeyinin 90 mm Hg için sınıflamasına göre olguların kreatinin klirensi yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo : Sistolik arter basıncı 130 mmg sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin kreatinin klirensi değişiminini değerlendirilmesi

	Sistolik arter basıncı				Test ist.; p
	≥ 130		< 130		
	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	
Mikroalbuminüri Değişimi	-0,02	(-14,66)-(15,78)	-8,17	(-18,19)-(-1,10)	Z:-1,817 p:0,069
Kreatinin Değişimi	11,41	(-1,22)-(24,42)	13,41	(0)-(37,50)	Z:-0,658 p:0,510
Kreatinin Klirensi Değişimi	-8,98	(-24,15)-(23,60)	-15,77	(-31,53)-(13,20)	Z:-0,904 p:0,366

Sistolik arter basıncı düzeyinin 130 için sınıflamasına göre olguların mikroalbuminüri yüzde değişim düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Sistolik arter basıncı düzeyinin 130 için sınıflamasına göre olguların kreatinin yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Sistolik arter basıncı düzeyinin 130 için sınıflamasına göre olguların kreatinin klirensi yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo : Diastolik arter basıncı 90mmg sınıflamasına göre mikroalbuminüri, kreatinin kreatinin klirensi değişiminini değerlendiril

	<i>Diastolik arter basıncı</i>				<i>Test ist.;</i> <i>p</i>
	≥ 80		< 80		
	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	Medyan	Range (%25-%75) Percentil	
Mikroalbuminüri Değişimi	-0,66	(-14,88)-(12,41)	-6,64	(-17,69)- (17,21)	<i>Z:-0,427</i> <i>p:0,670</i>
Kreatinin Değişimi	13,91	(-4,36)-(23,82)	11,11	(1,49)-(31,45)	<i>Z:-0,542</i> <i>p:0,588</i>
Kreatinin Klirensi Değişimi	-9,03	(-28,62)-(34,12)	-9,12	(-24,85)- (19,98)	<i>Z:-0,177</i> <i>p:0,860</i>

Z: Mann Whitney U testi

Diastolik arter basıncı düzeyi 80 için sınıflamasına göre olguların mikroalbuminüri yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Diastolik arter basıncı düzeyinin 80 için sınıflamasına göre olguların kreatinin yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Diastolik arter basıncı düzeyinin 80 için sınıflamasına göre olguların kreatinin klirensi yüzde değişim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada diyabetik nefropati tanısı almış hastalardaki mikroalbuminuri seviyeleri ile hematokrit, sosyoekonomik statü, HbA1c, arteriyel kan basıncı arasındaki ilişki diabet polikliniğindeki hasta takip dosyalarından araştırılmıştır. Mikroalbuminurik olan hastaların 2 senelik takipleri sonucunda mikroalbuminuri seviyesine bakılmış ve seviyesindeki değişim ele alınmıştır. Mikroalbuminuri seviyesindeki değişim ile anemi, sistolik arter basıncı, HbA1c, sosyoekonomik düzey arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Primer önlemede, tip 1 DM' ta DCCT(150) ,tip 2 DM UKPDS(151) gliseminin iyi kontrolünün, mikroalbuminuri riskini önemle azalttığını göstermiştir. 6,5 yıl süren DCCT' de normoalbuminurik hastalarda mikroalbuminuri riskinde azalma % 39, yoğun tedavi alan grupta proteinüride azalma konvansiyonel tedavi alan gruba göre % 54 kadar olmuştur(150). Ortalama HbA1C değerleri yoğun tedavi alan grupta % 7,0, konvansiyonel tedavi alan grupta %9,1'dir. UKPDS de ortalama HbA1C değerleri yoğun tedavi edilen grupta % 7,0, daha az titiz tedavi alan grupta % 7,9, mikroalbuminuri ve proteinüride rölatif risk azalması 9-12 yılda % 30 olmuştur. 6 yıl süren obez olmayan Japon tip 2 diyabetiklerin alındığı bir çalışmada mikroalbuminuri riski %62 azalmış, proteinüri tamamen önlenmiştir(151,152).

Nefropatinin önlenmesinde, HbA1C için çalışmalarda belirlenmiş bir düzey yoktur. UKPDS' nin analizi, HbA1C % 1' lik azalmanın mikrovasküler komplikasyonların riskini % 37 azalttığını göstermektedir(153). O halde, diyabetik nefropatinin engellenmesinde daha düşük HbA1C düzeyleri daha düşük nefropati riski demek olduğundan önem taşımaktadır. İyi glisemik kontrolün aktüel olmasından ziyade, uzun süreli olması nın daha yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır(154).

Bizim çalışmamızda HbA1c düzeyi sekiz sınıflamasına göre olguların mikroalbuminuri yüzde değişimi düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı

bir farklılık bulunmamaktadır. Anlamli bir farklılık bulunmamakla birlikte HbA1c ilk ölçüm ve ikinci ölçüm değeri 8'in üzerinde olan olguların mikroalbuminüri düzeylerinde görülen yüzde artış miktarının; diğer olgulardan daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. Bunun sebebi bu hastaların çalışmamızın kesitsel olup hastaların daha önce tedavi alan hasta grubundan seçilmiş olmasıdır. İlaveten hasta sayısının ve takip süresinin karşılaştırılan literatür çalışmalarındaki hasta sayısından daha az ve kısa süreli olmasından olabilir.

Tip 2 DM'ta hipertansiyonun tedavisi, mikroalbuminüri riskini azaltmaktadır. UKPDS' de kan basıncının titiz kontrolünün (144/ 82 mmHg) titiz olmayan kontrole göre (154/ 87 mmHg) 6 yıldan daha uzun sürede mikroalbuminüri riskini % 29 azalttığını göstermiştir (155) UKPDS' de tedavi modaliteleri arasında büyük farklar olmasına rağmen kaptopril ve atenolol aynı derecede etkili olmuşlardır (156) Normoalbuminürisi olan diyabetiklerde yapılan HOPE çalışmasında ramipril tedavisi, proteinüri gelişme riskini azaltmıştır (157) Ortalama sistolik kan basıncının 107 mmHg' nin altına çekildiği (10 mgr. Enalapril/ gün) tip 2 diyabetiklerde yapılan bir çalışmada, mikroalbuminüri önlenmiş veya geciktirilmiştir. Daha büyük randomize kontrollü bir çalışmada normoalbuminürisi olan tip 1 diyabetiklerde, lisinopril 2 yıldan fazla bir sürede kullanılmış albümin atılım hızı plaseboya göre anlamlı bulunmuştur(158). Çalışmamızdaki sistolik arter basıncı düzeyi 140 mm Hg ve üzerinde olan olguların mikroalbuminüri düzeylerinde görülen yüzde artış miktarı, sistolik arter basıncı düzeyi 140'ın altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bu diğer çalışmalarla uyumludur. Sistolik tansiyon 130 mmhg baz alındığında mikroalbuminüri ile anlamlı fark bulunamamıştır. Bu parametrenin anlamlı bulunmaması sebebi hasta takip süresinin ve sayısının yeterli olmamasından kaynaklanabilir

Diyabetik nefropati geliştikten sonraki (mikroalbuminüri, proteinüri) dönemde ise çok uzun süreli (10 yıl) ve çok titiz glisemik kontrolün renal değişiklikleri geriye döndürebildiği gösterilmiştir(159).

Anemi diabetli hastalarda diabetli olmayan hastalarda daha sıktır ve bu problem böbrekte bozulma olan hastalarda daha abartılı biçimde görölmektedir. Anemili diabetik hastada diabetik retinopati, nefropati, nöropati, kardiyovasküler hastalıklarının kötü sonuçlarının ortaya çıkma riski artmıştır. Aneminin diabette etyolojisi multifaktöryeldir ve inflamasyon, nutrisyonel yetersizlik, eşlik eden otoimmün hastalıklar, ilaçlar ve böbrek hastalığına eklenen hormonal değişimlerdir. Eritropoetin yetmezliği ile birlikte olacak anemide, nefropatili ve kalp yetmezliği olan hastalar için prognostik önemi vardır. Erken diabetik nefropatide, peritubular fibroblastadaki bozulma, filtrasyondaki azalmaya ve eritropoetin yetmezliğine ve anemiye öncülük ederler. Aneminin düzeltilmesi sadece halsizliğin azaltılması, artmış eksersiz toleransı ve hayat kalitesini arttırmakla sınırlı değildir aynı zamanda mortalitenin azaltılması ve kongestif kalp yetmezliği yönünden hastanede kalma süresini azaltmaktada önem taşır. Aneminin tedavi edilmesi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltır; buna otonom nöropati, retinopati nedeniyle olan postural hipotansiyon ve diabetik nefropati nedeniyle oluşan renal fonksiyon kaybını kapsar

Sonuç itibariyle diabetli hastada aneminin tanısı ve tedavisi hayatın kalitesini arttırıp, morbidite ve mortalitesini azaltır(160).

Renal hastalığı olan ve bununla beraber azalmış renal fonksiyonları veya albuminüri mevcut olan hastalarda %75 den daha fazla anemisi mevcuttur. Diabetli ve oral renal yetmezliği(kreatinin klirensi 60-90 ml/dak/1.73 m²) olanlarda normal renal fonksiyonları olanlara nazaran(kreatinin klirensi 90mg/dak/1.73 m²) anemi daha sık olmaktadır. Bu oran

kreatinin klirensi 60 ml/dak/1.73 altına indiğinde anemi sıklığı orta yetmezliğe göre 4 kata çıkmaktadır(161).

Eritropoetin yapımında bozukluk ve sonucunda hemoglobin seviyelerinde düşme diabetli hastalardaki anemiye en sık katkıda bulunan sebeptir. Bu diabetik böbrek hastalığının bir unsuru olarak görülmekte olup renal yetmezliğin varlığı veya yokluğundada görülür(162).

Çalışmamızda ilk ölçümdeki hematokrit düzeyine göre, kontrol dönemindeki hematokrit düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır

Hastaların sosyal statüleri, akrabalık ve arkadaşlık ilişkileri onların mortalite riskini ve diabetle ilişkili komplikasyonları(kardiyovasküler hastalık,retinopati,son dönem böbrek yetmezliği) ile ilişkilidir. Kriter olarak maaş,eğitim,iş,yaşadığı çevre baz alınan ve düşük sosyoekonomik seviyede olan bireylerde zayıp fizik ve psişik sağlığı, yüksek seviyelerde fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalıkları,kötü glisemik kontrolü ve artmış mikrovasküler hastalık riskleri bulunmaktadır. Bununla beraber USA da yapılan bazı çalışmalarda sosyoekonomik seviye ile glisemik kontrol arasında ilişki bulunamamıştır(163).

Eğitim düzeyi ile mikroalbuminuri düzeyleri arasında yüzde değişim miktarları arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte lise mezunu olguların mikroalbuminüri düzeylerinde görülen değişim miktarının; okur-yazar olmayan ve ilkokul mezunu olguların mikroalbuminüri düzeylerinde görülen değişim miktarından daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

ÖZET

Diabetes Mellitus çağımızın en önemli hastalıklarının başında gelmektedir. Bu hastalığın nedenleri ve tedavisi üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde hastalık tam olarak aydınlatılmasa bile tedavisinde son yıllarda gelişen komplikasyonlar tedavide en iyi koşullar sağlansa bile görülebilmektedir.

Diabetik nefropati özellikle gelişmiş ülkelerde bile son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir(6). Bu süreci önlemek diabetin iyi tedavisine bağlı olmakla birlikte bunu etkileyen başka faktörler de vardır. Bu faktörlerden biri de anemidir.

Diabetik nefropatideki pek çok patofizyolojik değişiklik gibi, anemi de böbrek fonksiyonunda belirgin bir değişim olmadan önce ortaya çıkabilir. Belirgin böbrek hastalığı olmayan hastalarda ayrıca normokronik normositer bir anemi görülebilir(162).

Kontrol altına alınmayan diabetli bireylerde erken dönem komplikasyonları ortaya çıkmakta, mortal seyretmezler ise spesifik kronik komplikasyonlar zaman içinde ortaya çıkabilmektedirler(30).

Diabetik nefropati progresif proteinüride artış ve glomeruler filtrasyon hızında azalma,hipertansiyon ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek riski kapsar. Nefropatili hastaları kardiyovasküler hastalıklardan koruma ve tedavi ana amaçlardan biridir(40,41,42).

Hiperglisemi ile renal hastalık nedensel ilişkisi deneysel olarak gösterildiği gibi değildir. Sadece %30 hasta aşikar nefropati geliştirmektedir. (64) genetik faktörler diabetik nefropati oluşumunda önemli rol oynar fakat olayın tam karşılığı olarak görülmemektedir(149).

Diabetli hastalarda arteriyel basınç artışı renal hastalık açısından önemli bir determinanttır. Kan basınç seviyeleri proteinürili diabetik şahıslarda, proteinürisiz diabetik şahıslardan daha yüksektir(67,68).

Glisemik kontrol normotensif, normoalbuminurik tip 1 diabetli hastalarda gelecekteki mikroalbuminuri gelişimini belirlemektedir(74,75).

Mikroalbuminüriye ilerleyen hastalardaki ortalama arteriyel basınç yüksektir. Güçlü klinik kanıtlar göstermiştir ki yükselmiş arteriyel basınç glomeruler lezyon oluşumunda önemlidir(105).

Proteinuri renal fonksiyonların tetkikinde bağımsız bir göstereçtir(114).

Değerlendirdiğimiz parametrelerden olan hematokritin ilk ölçüm düzeyine göre kontrol dönemindeki hematokrit düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.05$).

Eğitim düzeyi değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamakla birlikte lise mezunu olguların mikroalbuminuri düzeylerinde görülen değişim miktarının, okur yazar olmayan ve ilkokul mezunu olguların mikroalbuminuri düzeylerinde görülen değişim miktarından daha yüksek görünmektedir.

HbA1c 8 olarak değerlendirildiğinde mikroalbuminuri yüzde değişimlerinde anlamlılığa yakın olarak saptandı. Daha geniş hasta popülasyonu ile değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı çıkabilir.

Eğitim düzeyi değerlendirildiğinde lise mezunu olguların mikroalbuminuri düzeylerinde düşüş görülürken, okur yazar olmayan olguların mikroalbuminuri düzeylerinde artış görülmüştür.

KAYNAKLAR:

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin dependent diabetes mellitus *N. Engl J. Med.* 1993;329:977-986
2. Satman İ. Etal-the TURDEP Group, population based study of diabetes and relater risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiyology Study. *Diabetes Care*, 25. 1551-1556, 2002
3. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Autoimmun* 1996;9:405–410.
4. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277–279.
5. Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
6. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1–59.
7. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.
8. Savage PJ, Bennion LJ, Bennett PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:830–833.
9. Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987;10:164–169.
10. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40[Suppl 2]: 131–135.

11. Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994;43:1304–1310.
12. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108–1112.
13. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399–402.
14. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109–2113.
15. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;21: 518–524.
16. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
17. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1835–1837.
18. Greenbaum CJ, Cuthbertson D, Eisenbarth GS, et al. Islet cell antibody positive relatives with HLA-DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1255–1260.
19. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11: 299–303.

20. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35: 237–241.
21. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005–2012.
22. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16:157–177.
23. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J P22*. Busehard K, Danisbo P, Röpke C. Activated CD4+ and CD8+ T lymphocytet in newly diagnosed Diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1986; 315:1360-68
24. Eisebbarth GS: Type 1 diabetes mellitus; a chronic autoimmune disease. *N. Eng J med* 1986;314:1360-68
25. Harrison LC, Campell IC, Alison J, Miller JEAP (1989): MHC molecules and B cell destruction. Immune and non immune mechanism. *Diabetes* 1989; 38:815-18
26. Mitrakou A, Kelly D, Mokan M, Venman T, et al. Role of reduced supressino of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance *N Eng J Med* 1992; 326:22-29
27. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38
28. De Fronza RA, Ferrainni E, Simonsen DC. Fasting hiperglycemisa in NIDDM: Controbutions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake metabolism 1989; 38:387-95

29. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1169-73
30. Kahn SE, Prigeon RL, Mc Cullock DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993; 42:1642-63
31. Ludwig DS, Vidalpuig A, O'Brien RM, et al. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxycinose gene promoter in patients with NIDDM J. Clin Endocrinol Metab 1996 81:503-6
32. APEG Handbook of childhood and adolescent Diabetes. Australi,1996
33. Wachtel TH, Tetu LM, Goldman DL, Ellis SE. Hyperosmolality and acidosis in Diabetes mellitus: A three years experience in Rhode Island J Gen Intern Med 1991; 6:495-502
34. Önder F. Koruyucu Göz Sağlığı. Göz Hastalıkları. Ed. Akova, Y Aydın, P Güneş matbaası, Ankara 2000
35. Kohner EM. Diabetic retinopathy BMJ 307:1195-7, 1993
36. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy when age of diagnosis 30 or more years. Arcophthalmologia, 102:527-32,1984
37. Pichup JC, Williams G. Textbook of diabetes second edition. Blackwell Ltd. 1997. Vol 2
38. Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH. Prevention of diabetic renal disease with special referance to microalbuminuria. Lancet 1995; 346:1080-4
39. Yenigün M. Diyabetik nefropati, Metabolik yönleriyle diyabetes mellitus ve hipertansiyon. Mart matbaası s.296, İstanbul-,1997
40. Tarsy D, Roy Freeman, et al. The nervous system and Diabetes. Joslin diabetes mellitus 1996: 43:794-801
41. Bağrıaçık N, Ersan N, Kalkan G, et al. Antalya diyabet taraması, Türk diyabet yıllığı. 5; 13:51-65,1993

42. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
43. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-853.
44. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339:69-75.
45. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet.* 1983;1:1175-1179.
46. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:1256-1261.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-713.
48. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
49. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-1762.
50. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood-pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754-762.

51. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-1462.
52. Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE: Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35:1074–1079, 1992[Medline]
53. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL: Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 64:817–828, 2003[Medline]
54. Perassolo MS, Almeida JC, Pra RL, Mello VD, Maia AL, Moulin CC, Camargo JL, Zelmanovitz T, Azevedo MJ, Gross JL: Fatty acid composition of serum lipid fractions in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 26:613–618, 2003[Abstract/Free Full Text]
55. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL: Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 21:252–255, 2004[Medline]
56. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH: Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51:1157–1165, 2002
57. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH: Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51:1157–1165, 2002[Abstract/Free Full Text]

58. Bennett PH, Lee ET, Lu M, Keen H, Fuller JH: Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.
59. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157:1413–1418, 1997
60. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, Barzon I, Frigato F, Muollo B, Chiesura-Corona M, Pacini G, Baggio B, Piarulli F, Sfriso A, Fioretto P: Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 49:476–484, 2000
61. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH: Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 17:1247–1251, 1994
62. Schnack C, Pietschmann P, Knobl P, Schuller E, Prager R, Schernthaner G: Apolipoprotein (a) levels and atherogenic lipid fractions in relation to the degree of urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus. *Nephron* 66:273–277, 1994
63. Earle KA, Mishra M, Morocutti A, Barnes D, Stephens E, Chambers J, Viberti GC: Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischaemia in IDDM patients. *Diabetologia* 39:854–856
64. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL: Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1745–1747, 19
65. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. *Am J Med* 74:256–264, 1983[Medline]
66. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH: The course of kidney function in type 2

- (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 36:1071–1078,
67. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ: Risk of end stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Interventional Trial *JAMA* 278:2069-2074, 1997
68. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J: End stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 277:1293-1298, 1997
69. Seyir-Guizar JM, Kornhauser C, Malacar JM, Amador N, Barrear JA, Esparza R: Renal functional reserve in patient with recently diagnosed Type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria *Nephron* 87:223-230, 2001
70. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH: Progression of diabetic nephropathy. *Kidney int* 59:702-709 2001
71. Bangstad H-J, Osterby R, Rudberg S, Hartman A, Brabran K, Hanssen KF: Kidney function and glomerulopathy over 8 years in young patient with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus and microalbuminuria *Diabetologia* 45:253-261, 2002
72. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH: Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patient with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 328:1105, 2004
73. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352:213–219.
74. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, et al. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996;39:940–945.
75. 3. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *BMJ* 1987;295:515–517

76. Nelson RG. Prediabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1993;36:998–1001.
77. Krolewski AS. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:140–145.
78. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143–1155.
79. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DEF, et al. Sequential renal biopsies in IDDM patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int* 1995;48:1929–1935.
80. Schleicher ED. Biochemical aspects of diabetic nephropathy. In: Mogensen CE, ed. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1997:223–233.
81. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury. *Kidney Int* 1999;56:1627–1637.
82. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990;9:245–249.
83. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabet Med* 1999;16:918–925.
84. Krolewski AS, Lori L, Krolewski M, et al. Glycosylated haemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251–1255.
85. Lee CS, Mauer SM, Brown DM, et al. Renal transplantation in diabetes mellitus in the rat. *J Exp Med* 1974;139:793–800.

86. Mauer SM, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. *Diabetes* 1975;24:280–285.
87. Rasch R. Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats. Albumin excretion. *Diabetologia* 1980; 18:413–416.
88. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
89. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
90. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69–75.
91. Raj D, Choudhury D, Welbourne TC, et al. Advanced glycation end products: a nephrologist's prospective. *Am J Kidney Dis* 2000;35:365–380.
92. Makino H, Shikata K, Hironaka K, et al. Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:517–526
93. Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11704–11708.
94. Soulis-Liparota T, Cooper ME, Papazoglou D, et al. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1991;40: 1328–1334.
95. Lee HB, Cha MK, Song KI, et al. Pathogenic role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997;52[Suppl 60]:S60-S65.

96. Soulis T, Thallas V, Youssef S, et al. Advanced glycation end products and the receptor for advanced glycation end products co-localise in organs susceptible to diabetic microvascular injury: immunohistochemical studies. *Diabetologia* 1997;40:619–628
97. Doi T, Vlassara H, Kirstein M, et al. Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:2873–2877.
98. Pugliese G, Pricci F, Romeo G, et al. Upregulation of mesangial growth factor and extracellular matrix synthesis by advanced glycation end products via a receptor-mediated mechanism. *Diabetes* 1997;46:1881–1887.
99. Cogan DG. Aldose reductase and complications of diabetes. *Ann Intern Med* 1984;101:82–91.
100. Kador PF, Robinson WG Jr, Kinoshita JH. The pharmacology of aldose reductase inhibitors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:691–714
101. Pugliese G, Tilton RG, Speedy A, et al. Modulation of haemodynamics and vascular filtration changes in diabetic rats by dietary myo-inositol. *Diabetes* 1990;39:312–322.
102. Olgemoller B, Schleicher E, Schwaabe S, et al. Up-regulation of myo-inositol transport compensates for competitive inhibition by glucose. *Diabetes* 1993;42:1119–1125
103. Goldfarb S, Ziyadeh FN, Kern EF, et al. Effects of polyol-pathway inhibition and dietary myo-inositol on glomerular haemodynamic function in experimental diabetes mellitus in rats. *Diabetes* 1991;40:465–471.
104. Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, et al. Role of polyol pathway in non-enzymatic glycation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:95–98.
105. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–790.

106. McCaleb ML, McKean ML, Hohman TC, et al. Intervention with aldose reductase inhibitor, tolrestat, in renal and retinal lesions of streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 1991;34:659–701.
107. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160–169.
108. Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, et al. Expression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes* 1998;47:170–178.
109. James LR, Ingram A, Ly H, et al. Angiotensin II activates the GFAT promoter in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281(1):F151-F162.
110. Mogensen CE, Christiansen CK. Blood pressure changes and renal function changes in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 1985;7:II-64-II-73.
111. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacologic amelioration of glomerular capillary pressure. *J Clin Invest* 1986;77:1925–1930.
112. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
113. Viberti GC, Moghensen CE, Groop LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994;271:275–279.
114. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998;118:998–1004.

115. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intra-renal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982;72:375–380.
116. Zatz R, Meyer TW, Renneke HG, et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;2:5963–5967.
117. Mauer SM, Steffes MW, Azar S, et al. The effects of Goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 1978;27:738–744.
118. Thomsen OF, Andersen AR, Christiansen JS, et al. Renal changes in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without clinical nephropathy; a light microscopic, morphometric study of autopsy material. *Diabetologia* 1984;26:361–365.
119. Harris RC, Haralson MA, Badr KF. Continuous stretch-relaxation in culture alters rat mesangial cell morphology, growth characteristics, and metabolic activity. *Lab Invest* 1992;66:548–554.
120. Yasuda T, Kondo S, Homma T, et al. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996;98: 1991–2000.
121. Gruden G, Zonca S, Hayward A, et al. Mechanical stretch-induced fibronectin and TGF- β 1 production in human mesangial cells is P38 mitogen-activated protein kinase-dependent. *Diabetes* 2000;9:655–661.
122. Cortes P. Mechanical strain and high glucose-induced alterations in mesangial cell collagen metabolism: role of TGF- β 1 *J Am Soc Nephrol* 1998;9:827–836.
123. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762

124. Benigni A, Zoja C, Remuzzi G. The renal toxicity of sustained glomerular protein traffic. *Lab Invest* 1995;73:461–468.
125. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;12:1448–1456.
126. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32[Suppl 2]:64–78.
127. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985;78:785–794.
128. Janner M, Knill SE, Diem P, et al. Persistent microalbuminuria in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated to early rather than late puberty—results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1994;153:403–408.
129. Warram JH, Gearin G, Laffel LMB, et al. Effect of duration of type 1 diabetes on prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:930–937.
130. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, et al. Glycated hemoglobin and risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251–1255.
131. Mulec H, Blohme G, Grande B, et al. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:651–655.
132. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702–709.
133. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *BMJ* 1987;295:515–517.

134. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:140–145.
135. Barzilay J, Warram JH, Bak M, et al. Predisposition to hypertension: risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992;41:723–730.
136. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:439–444.
137. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diabetes Complications* 1994;8:166–173.
138. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in type I diabetes: a 35-year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50:2041–2046.
139. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, et al. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995;12:482–487.
140. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:1376–1383.
141. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ* 1993;306:1235–1239.
142. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:2842–2849.
143. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995;47: 1703–1720.

144. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
145. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306–1309.
146. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304–309
147. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2000;49:94–100.
148. The Diabetes Control and Complications Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes* 1997;46:1829–1839
149. Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 1999;55:1582–1596.
150. Anon. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
151. UK Prospective Diabetes Study. Intensive blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-53.
152. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non- insulin-

dependent diabetes: a randomised prospective 6- year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.

153.Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-12.

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

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

156.UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998;317: 713-20.

157.Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

158.Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-8.

159. EUCLID Study Group. Randomised placebo – controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin- dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.

160. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes McGill JB, Bell DS 2006 Jul-Aug; 20(4): 262-72 Washington University School of medicine

161. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1792-1797

Nephrol Dial Transplant Vol. 19 No. 7 © ERA-EDTA 2004; all rights reserved The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit Merlin C. Thomas, Richard J. MacIsaac, Con Tsalamandris, Lynda Molyneaux, Inna Goubina, Greg Fulcher, Dennis Yue and George Jerums Baker Medical Research Institute, Melbourne, Victoria, Endocrinology Unit and Department of Medicine, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Diabetes Centre, Royal Prince Alfred Hospital and Discipline of Medicine, University of Sydney, NSW and Sydney Diabetes, Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

162. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G. 1: *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):466-9. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients.

163. *Epidemiol Rev* 2004;26:63-77

© 2004 by the Oxford University Press Socioeconomic Position and Health among Persons

with Diabetes Mellitus: A Conceptual Framework and Review of the Literature Arleen F.

Brown¹, Susan L. Ettner¹, John Piette², Morris Weinberger³, Edward Gregg⁴, Martin F.

Shapiro, Andrew J. Karter, Monika Safford, Beth Waitzfelder, Patricia A. Prata and Gloria L.

Beckles

