

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Koordinat6ru
Doç. Dr. Ayça VİTRİNEL

DİYABETİK VAKALARDA NEFROPATİNİN ERKEN TANI VE TAKİBİNDE KULLANILAN
İDRARDA MİKROALBÜMİN VE ALBÜMİN KREATİNİN ORANI İLE VENÖZ KANDA B2
MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Malik Akçay

İstanbul – 2006

ÖNSÖZ

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince, tıbbi deneyim ve bilgisi yanında gösterdiği yakın ilgi ve anlayış için başta, Aile Hekimliği Koordinatörümüz, 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Ayça Vitrinel olmak üzere uzmanlık eğitimin süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve becerilerini bizlere aktaran 2. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Gülnur Tokuç'a, 1. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Ali Yayla'ya, 2. Genel Cerrahi Klinik Şefi Sayın Op. Dr. Mustafa Gülmen'e, 1. Kadın Hastalığı ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Doç. Dr. Orhan Ünal'a, 2. Kadın Hastalığı ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Doç. Dr. Cem Turan'a ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Mecit Çalışkan'a, tüm uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve personeline şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin planlamasında ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Mehmet Sargın'a, Sayın Uzm. Dr. Ekrem Orbay'a, Diyabet Polikliniği'nin tüm personeline, eğitimim süresince, dayanışma ve dostluk içinde çalıştığım tüm aile hekimi uzmanlarına, aile hekimi asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

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

Dr. Malik Akçay

İÇİNDEKİLER

C. GİRİŞ	1
D. GENEL BİLGİLER	3
E. MATERYAL VE METOD	19
4. BULGULAR	20
A. TARTIŞMA	37
B. ÖZET	40
7. KAYNAKLAR	41

GİRİŞ

Dünyanın her bölgesinde, salgın boyutlarına ulaşan diyabetli hasta sayısı, gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmaktadır. Tip 2 diyabetin görülmediği pek az toplum ya da etnik grup vardır. Tüm dünya çapında bir diyabet epidemisine tanıklık etmekteyiz. Mevcut prevalans en az 150 milyon kişi olup, 2025 yılında bu rakamın ikiye katlanacağı kestirilebilir.

Tip 2 diyabet yayıldıkça, diyabet ve komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalite de artmaktadır. Diyabetin, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, retinopati sonucunda görme kayıpları gibi, çok ciddi birçok hastalığa yol açtığını biliyoruz. Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nun yaptığı çok uluslu bir çalışma, koroner kalp hastalığının, tip 2 diyabet hastalarındaki önde gelen ölüm nedeni ve dünyanın her tarafındaki bütün ölümlerin %34'ünden sorumlu olduğunu göstermiştir(1).

Buna bağlı olarak dünyanın her yerinde doktorlar, diyabetin tanı ve etkin tedavisinin gerekliliğine her geçen gün daha fazla ihtiyaç duymaktadırlar.

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

Diyabetik böbrek hem glomerüllerde hem de tübüler interstisyumda patolojik değişiklikler gösterir. Diyabetin erken dönemlerinde artmış filtrasyon alanı nedeniyle glomerül filtrasyon hızı (GFR) artar ama daha sonra mezengiyal ekspansiyon ve glomerüler oklüzyon neticesinde GFR düşer.

Diyabetik nefropatinin doğal gidişi idrarda protein kaybı (en çok albümin) ile kendini gösterir (proteinüri). Proteinüri yüksek mortalite ile birliktelik gösterir. Proteinürik hastaların 2/3 ünde terminal dönem böbrek yetersizliği gelişir. Geri kalanı ise kardiyovasküler hastalıklardan yaşamını kaybeder(2).

Biz çalışmamızda; diyabetik nefropatinin bir göstergesi ve takibinde kullandığımız laboratuvar incelemelerden olan; idrarda mikroalbümin düzeyi, mikroalbümin kreatinin oranı (ACR), 24 saatlik idrarda proteinüri ile venöz kanda B2 mikroglobulin düzeyi arasındaki korelasyon olup olmadığını ve venöz kanda B2 mikroglobulin düzeyi nefropatinin takibinde kullanılıp kullanılmayacağını bir yıl süreli kohort çalışması ile araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Tanım:

Diabetes Mellitus(DM), insan vücudunda insülin yokluğu veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır(3).

Epidemiyoloji:

DM, tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde, sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde, 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi'inde (TURDEP), %7.2 oranında diyabet saptanmıştır. Bu oranın %90 kadarını, tip 2 DM'lu hastalar oluşturmaktadır(4).

Tip 2 diyabet, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de yaşayan, Avrupa kökenli insanlarda, öncekine kıyasla, önemli ölçüde hızlı gelişmektedir. Gerçekten de, bu popülasyonda, yaşı 20'nin üzerinde olanlarda, öncelikle tip 2'li olmak üzere, diyabet olduğu bilinenlerin oranı, %5 dolayındadır ve sürekli yükselmektedir. 1993 yılından beri, ABD'de her yıl tanı konan yeni vaka sayısı, 625.000 ve günümüzdeki toplam tip 2 DM'li sayısı ise, 7.5 milyondur.

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

Avrupa Birliği'nde, bugün yaklaşık 12.5 milyon diyabet tanısı almış hasta bulunmaktadır. Bu sayının, 2010 yılında, 18 milyon civarında olması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre, herhangi bir popülasyonda ki tip 2 diyabet prevalansı, %1 ile %50 arasında değişmektedir.

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

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

Afrika'da, diyabet prevalansının en düşük olduğu populasyon, kırsal bölgede yaşayan Tanzanyalılardır(%1). Hindistan'ın kırsal bölgelerindeki rakamlar da buna yakındır. Bu prevalans rakamları, Tunus'lu Araplarda %10, Umman'lı Araplarda ise, %14'dür(5).

Tanı:

DM tanısı, klinik semptomlar ve biyokimyasal bulgularla konmaktadır. Plazma glukoz düzeyindeki yükselmeye eşlik eden, poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı patognomoniktir. Tanıda, açlık kan glukoz düzeyi önemlidir. Venöz kan glukozu, arteryel kan glikozundan %10-15 daha düşüktür. Plazma kan glukoz düzeyleri, tam kandaki glukoz düzeyinden, yaklaşık %15 daha yüksektir.

1985 yılında, WHO tarafından standardize edilen DM tanı kriterleri, 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği(ADA) tarafından yeniden düzenlenmiş ve öncesinde 140 mg/dl olan açlık kan şekeri düzeyi, 126 mg/dl'ye çekilmiştir. Rastlantısal ölçülen kan şeker düzeyinin, 200 mg/dl'nin üzerinde olması da tanı için yeterli kabul edilmiştir.

Amerikan Diyabet Birliği, DM tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) DM tanı kriterleri:

1) Bir hafta arayla ölçülen, en az 8 saatlik tam açlık sonrası, venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde, 126 mg/dl veya üzerinde saptanması.

2) Poliüri, polidipsi, ve kilo kaybı gibi klinik bulguların eşlik ettiği, rastlantısal (herhangi bir saatte veya toklukta) ölçülen venöz plazma glukoz seviyesinin, 200 mg'dl'nin üzerinde olması.

3) OGTT sırasında, 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması.

Yukandaki üç kriterden, herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur.

AKŞ <110 mg/dl ise normal; 110-126 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu (BAG-IFG, Impaired Fasting Glucose) olarak tanımlanır. Bu durumda OGTT endikasyonu konulur. 75 gr glukoz kullanılarak yapılan OGTT ile, 2. saat kan şekeri <140 mg/dl ise, normal; 140-200 mg/dl arası ise, bozulmuş glukoz toleransı (BGT-IGT, Impaired Glucose Tolerance) tanısı konulur.

Tablo 1. Amerikan Diabet Birliği (ADA) Kriterleri – (1997) (75 gr OGTT ile)

SONUÇ	AKŞ (mg/dl)	2. Saat KŞ (mg/dl)
Normal	<110	<140
Bozulmuş Açlık Glukozu	110 - 126	<140
Bozulmuş Glukoz Toleransı	<110	140 - 199
Diabetes Mellitus (DM)	>126	>200

Diabetes Mellitus'un, Amerikan Diyabet Birliği(ADA) Sınıflaması (1997)

1-) Tip 1 Diyabet

A - İmmünolojik

B - İdiyopatik

2-) Tip 2 Diyabet (Ağırlıklı olarak insülin direnci veya insülin salgı bozukluğu)

3-) Diğer Özel Tipler

A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler:

1. Kromozom 12, HNF-1a (MODY3)
2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
3. Kromozom 20, HNF-4a (MODY1)
4. Mitokondrial DNA
5. Diğer

B. İnsülin etkisinde genetik defektler:

1. Tip A insülin rezistansı
2. Leprechaunizm
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diabet
5. Diğer

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları:

1. Pankreatit
2. Travma / pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik fibroz
5. Hemakromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatit
7. Diğer

D. Endokrinopatiler:

1. Akromegali

2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğer

E. İlaçlar:

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotirik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. Beta adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. Alfa interferon
11. Diğer

F. Enfeksiyonlar:

1. Konjenital Rubella
2. Sitomegalovirüs (CMV)
3. Diğer

G. İmmünite ile ilişkili nadir diyabet formları:

1. "Stiff-man" sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikorları
3. Diğer

H. Bazen diyabetle beraber görülen genetik sendromlar:

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu

4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Pomri
10. Prader – Willi Sendromu
11. Diğer

Ayırıcı Tanı:

Yukarıda saydığımız diyabet tipleri arasında, en sık rastlanılan gruplar, tip 1 ve tip 2 diyabet gruplarıdır. Diyabet tedavisi ile hastaya faydalı olabilmek ve oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için, erken ve doğru teşhis konulmalı ve ayırıcı tanı tam olarak yapılmalıdır.

Bu iki diyabet tipi arasında, klinik bakımdan mevcut olan en önemli fark, insülin tedavisine ihtiyaç olup, olmamasıdır. **Tip 1 DM** hastaları, diyabetik ketoasidoz nedeniyle ölmek için, mutlaka insülin kullanmak zorundadır. '**İnsülin'e bağımlı diyabet**', bu nedenle tip 1 diyabetin, diğer bir adıdır. Oysa, **tip 2 DM** hastaları, bazal koşullar altında, diyabetik ketoasidozu önlemek için, insülin kullanmak zorunda değildir ve bu yüzden, tip 2 diyabet '**insüline bağımlı olmayan diyabet**' olarak da anılır.

Her iki diyabeti, birbirinden ayırt etmemize yarayan, başka özellikler de mevcuttur. Bir diyabetlinin, tanı konulduğu andaki **yaşı** ne kadar ileri ise, o kişinin tip 2 diyabet olma ihtimali, o kadar yüksektir. Ancak, bu kesin bir kural değildir. Tip 1 diyabet, nadir de olsa, ileri yaşlarda görülebildiği gibi; tip 2 diyabet de, genç yaşlarda görülebilir. Ayrıca tip 2 diyabetliler, genellikle fazla **kiloludur** ve obezite, tip1 diyabet de, çok ender görülür. Son olarak; tip 1 diyabet, genellikle **akut** bir şekilde ortaya çıkarken; tip 2 diyabet, çoğu zaman, asemptomatik hipergliseminin farkına varılmasıyla tanı alır. Ancak bu genellemelerin istisnaları, pek sık görülmemekle beraber, mevcut olabilir.

Bugün için, dünyanın birçok ülkesinde çocuklarda, epidemik olarak tip 2 DM görüldüğü bildirilmekte ve bu durumun, genetik ile, obezite, inaktivite, yağ ve kalori oranları yüksek diyetle beslenme gibi, çevresel faktörlerin birlikte bulunması sonucu oluşan insülin direncinden meydana gelen, poligenik bir durum olduğu düşünülmektedir (6).

Diyabetin tipi hakkında bilgi veren, üç laboratuvar testi mevcuttur. Bunların en basit olanı, aç iken veya hastaya glukagon verildikten sonra yapılan, plazma insülin düzeyi ölçümleridir. (Eğer hasta, öncesinde insülin ile tedavi edilmiş ise, c-peptid düzeylerinin ölçülmesi gerekir.)

Aç karnına yapılan insülin düzey ölçümlerinin, çok düşük olması ve daha da önemlisi, İV

glukagonun insülin salgılanmasını sağlayamaması, diyabetin, tip 1 DM olduğunu gösterir. Aynı yöntem ile yapılan ölçümlerde, insülin düzeyindeki artışlar, ne kadar fazla ise, bu hastada, tip 2 DM bulunma olasılığı, o kadar güçlenir.

Tip 1 ve tip 2 diyabeti ayırt etmemizi sağlayan diğer laboratuvar testleri, daha özgün testlerdir ve yaygın olarak bulunmamakla birlikte, yine de, teknik olarak yeterli donanıma sahip araştırma laboratuvarlarında yapılabilmektedirler.

Tip 1 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri:

Preklinik Dönem: Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin, Beta hücrelerine karşı, otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden, klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süredir. Bu dönem asemptomatiktir. Bu dönemde tanı kriteri için, en önemli öğeler, genetik risk(IDMM 1 ve IDDM 2 genleri taşıyıcılığı), humoral immünite belirteçleri(adacık hücre antikorları-ICA-; GAD65 veya IA2) ve erken faz insülin salgısı bozukluğudur.

ICA'nın, 20 IDF ünitesinin üzerinde olması, birden fazla antikor pozitifliği (IAA,GAD65 ve IA2), birinci faz insülin sekresyon bozukluğu, tip 1 DM için, risk oranının %90'ın üzerinde olduğunun bir göstergesidir (7).

Erken Klinik Dönem: Tip 1 DM'ta, klinik semptomların, hipergliseminin ve immün belirteçlerin ortaya çıkışından başlayarak, Beta hücre rezervinin tamamına yakın bölümünün tükenmesine kadar geçen klinik süredir. Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri, hiperglisemi ve glikozürinin varlığıdır. Bu dönemde, Beta hücre rezervi azalmıştır. C-peptid ve glukagon ile uyarılmış c-peptid değerleri, normale göre azalmıştır; fakat tam anlamı ile tükenmemiştir. Açlık c-peptid değeri, 0,1 ng/ml'nin üzerinde, fakat 0,8 ng/ml'nin altındadır.

Klinik Dönem: Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve Beta hücre rezervinin çok düşük(<0,1 ng/ml) olduğu dönemdir. Bu dönemde, hiperglisemiye bağlı, glukozillenme ürünleri(HbA1c, fruktozamin), artmıştır. Hastalar, mutlak ekzojen insülin gereksinimi gösterirler. Ketoasidoz ve diğer akut komplikasyonlar, bu dönemde sık görülür.

İleri Klinik Dönem: Bu dönem, tüm komplikasyonların ortaya çıkmaya başladığı dönemdir. Otoimmünite oldukça azalmıştır.

Tip 2 DM Etiyopatogenezi:

DM, hastalarının yaklaşık %90'ı, tip 2 DM'dir. Etiyopatogenezi henüz çok açık değildir.

Genellikle, 45 yaş üzerinde, ilk yakınmalar başlar. Kronik ve sinsi seyirlidir. Hastayı hekime

getiren sebepler, poliüri, polifaji, polidipsi olabileceği gibi; halsizlik, kilo kaybı, el, ayak veya yüzde uyuşma ve görme bozuklukları da olabilir. İlk tanı konulduğunda, kronik komplikasyon bulunması ise, hiç nadir değildir. Tip 2 DM'lu hastaların çoğu, obezdir. Aile öyküsü, hemen tüm hastalarda mevcut olmasına rağmen, bugüne kadar net bir genetik kanıt elde edilememiştir. Genetik karakter, tek yumurta ikizlerinde hastalığın çıkışındaki konkordans ile açıklanmıştır.

Tip 2 DM'un etyolojisinde, üç faktörün rol oynadığı ileri sürülmektedir (8,9).

1. Periferik dokularda insülin direnci kusuru.
2. Pankreastan insülin salınım kusuru.
3. Karaciğerde glukoz üretiminin artması.

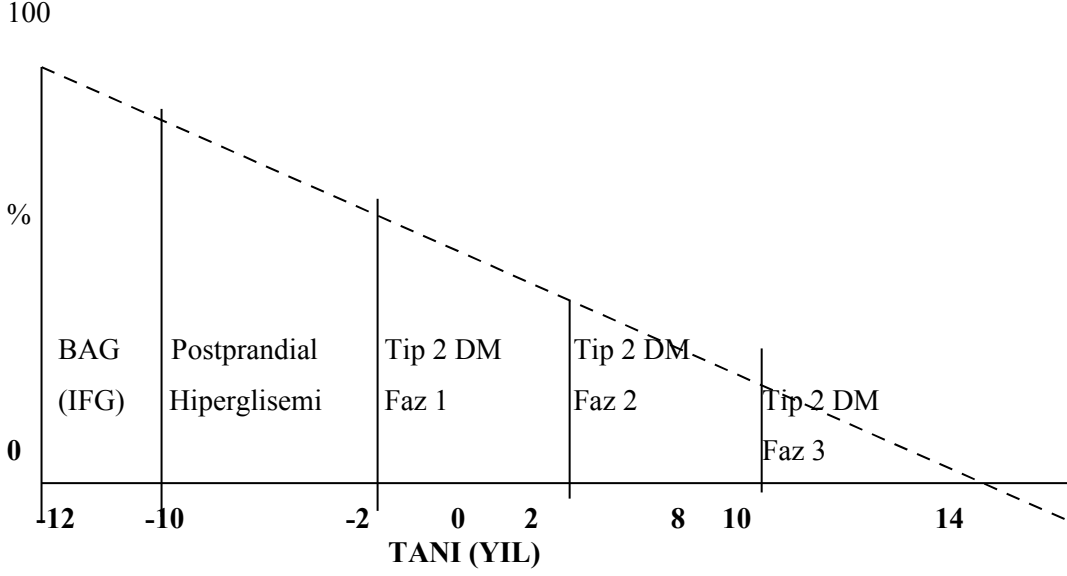
Yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, fiziksel ve ruhsal stres, glukokortikoid ilaçlar, gebelik, gibi nedenlerle oluşabileceği varsayılan, periferik dokularda, özellikle çizgili kaslarda, **insülinin fizyolojik etkilerine karşı direnç**'in, temel bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri:

Tip 2 diyabet de, klinik dönemler; **Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG-IFG)**, **Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT-IGT)**, ve **Tip 2 DM** olarak özetlenebilir.

Açlık plazma glukoz düzeyi, 110-126 mg/dl arasında olmasına rağmen, OGTT ile 2.saat plazma glukoz düzeyi, 140 mg/dl'nin altında olan hastalarda, açlık glisemi homeostazisinin bozukluğu söz konusudur (IFG). Ancak bu durum, diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar, açlık glisemi yüksekliği olarak sınıflandırılır ve genellikle bir süre sonra, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) şekline dönüşür. Yapılan çeşitli çalışmalarda, IGT olan hastalarda, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin, %26; 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise, %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de tanıdan önce, yaklaşık 2-12 yıl önce oluştuğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabetlilerde ise, açlık hiperglisemisi ve postprandiyel hiperglisemi de artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve periferik kullanımın azalması neden olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde, insülin direncinin artışı ve Beta hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak, diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları ortaya çıkmakta, çevresel faktörlerin etkisi ile de, hiperglisemi ağırlaşmaktadır. **Faz 1** adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı önlemler (kilo kaybı, beslenme planı, egzersiz vb.) ve bazı oral ilaçlar ile, glisemi kontrolü sağlanabilir. Bundan sonra gelen, **Faz 2** döneminde ise, çoğu kez oral ilaç kombinasyonlarına geçilir ve kontrol bu şekilde sağlanır. En son dönemde ise, Beta hücre fonksiyonlarındaki, progresif azalma nedeniyle, hastada insülin kullanma ihtiyacı açığa çıkar ve replasman tedavisine geçilir. Tip 2 diyabetlilerde, sekonder direnç adını alan bu geçişin, %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (10).

Aşağıdaki grafikte, **tip 2 DM gelişim aşamaları** gösterilmiştir.



Tip 2 DM Klinik Dönemleri ve Beta Hücre Fonksiyonu İle İlişkisi

Tip 2 DM İçin Majör Risk Faktörleri:

- Ailede DM öyküsü.
- Obezite (BKİ>27; ve bel/kalça oranı >1, olanlar).
- Etnik köken.
- Yaş (45 yaş ve üstü).
- Öncesinde tespit edilmiş, IFG veya IGT olması.
- Hipertansiyon.
- Hiperlipidemi (HDL<35 mg/dl; ve/veya trigliserid(TG)>250 mg/dl).
- Gestasyonel DM veya 4100 gramdan daha ağır bebek doğurmuş olmak.
- Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar.
- Diyabetojenik ilaç kullananlar.
- Glikozürisi bulunan kişiler (11).

Diabetes Mellitus Komplikasyonları:

Diabetes Mellitus(DM), akut ve kronik komplikasyonları ile, bir yandan yaşam süresini kısaltmakta, diğer yandan da, yaşam kalitesini düşürmektedir. Diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesinde, diyabet süresi, genetik faktörler, özellikle de metabolik kontrol ve yaşam tarzı çok önemlidir.

Tablo 2. Tip 2 DM' de, Metabolik Kontrol Kriterleri:

	Normal	Kabul Edilebilir	Kötü
Açlık Kan Şekeri (mg/dl):	<115	115-139	>140
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl):	<140	140-199	>200
HbA1c (%):	<6,5	6,5-7,5	>7,5
Total Kolesterol (mg/dl):	<200	200-239	>240
LDL Kolesterol (mg/dl):	<130	130-159	>160
HDL Kolesterol (mg/dl):	>45	45-35	<35
Trigliserid (mg/dl):	<200	200-250	>250
BMI – BKİ (kg/m²):			
Erkek:	<25	25-30	>30
Kadın:	<24	24-29	>29
Kan Basıncı (mmHg):	<140-90	<160-95	>160-95

DIABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI:

1. AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLAR:

Hiperglisemi.

Diyabetik Ketoasidoz (DKA).

Nonketotik Hiperozmolar Koma.

Hipoglisemi.

2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR:

A. Mikrovasküler Komplikasyonlar.

Retinopati.

Nefropati.

Nöropati. (1- Otonom; 2- Periferik Polinöropati; 3- Mononöropati).

B. Makrovasküler Komplikasyonlar.

Koroner Arter Hastalığı (KAH).

Hipertansiyon (HT).

Serebrovasküler Olaylar (CVA).

Periferik Damar Hastalığı.

F. Diğerleri

Diyabetik Ayak Ülserleri, Gangren.

Dermopatiler.

Sık Enfeksiyonlar (Tbc, Vulvovajinel Hastalık, Gingival Hastalık, vb.)

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONU:

DİYABETİK NEFROPATİ:

Diyabetik Nefropati hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'un rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastaların önemli bir bölümü ve her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların üçte birinde tanı diyabetik nefropatidir.

Diyabetik bir hastada üç ila altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile diyabetik nefropati tanısı konulur. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmez ve izlenmezlerse protein sıklıkla nefrotik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları zamanla kaybolur. Hipertansiyon çoğu kez bu sendroma eşlik eder.

Diyabetik nefropatinin ortaya çıkışını kolaylaştıran risk faktörleri tanımlanmıştır:

- İrk
- Cinsiyet
- Diyabetin başlama yaşı
- Genetik yatkınlık
- Diyabetin süresi

Tip 1 DM ile Tip 2 DM hiperglisemi ve buna bağlı benzer komplikasyonlar meydana getirmelerine rağmen diyabetik nefropatinin gelişimi ve klinik seyrinde bazı önemli noktalarda önemli farklılıklar gösterir.

Tip 1 Diyabetik Nefropati; Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1 DM'lu hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesini 5 evrede tanımlamıştır.

Evre 1 (Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi): Böbrek plazma akımı (BPA) ve GFR artmış olarak bulunur. İdrar protein atılımı GFR ne paralel olarak artmıştır, ancak mikroalbüminüri düzeyinde değildir. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

Evre 2 (Sessiz Dönem): GFR değerlerindeki artış devam etmekte, idrarda albüminüri normal sınırlarda bulunmaktadır. Klinik olarak birinci evreden ayrılmayan bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur.

Evre 3 (Mikroalbüminüri-Başlangıç Dönemi): Bu dönemde GFR yüksek veya normal sınırlara inmiş olarak saptanabilir. İdrarda albümin miktarı 20-200 mg/dk (30-300 mg/24 saat) arasındadır. Bu dönemde önemli histolojik değişiklikler görülür. Bazal membran kalınlaşması, mezangium hacminde artış, filtrasyon yüzeyinde kalınlaşma izlenir. GFR' deki azalma bazal

membran kalınlaşması ve interstisyum hacmi artışı ile doğru orantılıdır.

Evre 4 (Aşık Nefropati Dönemi): Bu dönemde 500 mg/gün (>300 mg/gün albüminüri) ve daha fazla süregelen proteinüri bulunur. GFR' de azalma kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFR azalışı o kadar hızlı gelişir.

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği): Bu dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir.

Tip 2 Diyabetik Nefropati; Tip 2 diyabetik nefropatinin doğal seyri, Tip 1 diyabetik nefropatinin seyrine paralellik gösterir. Yeni tanı konmuş Tip 2 DM' larında ancak %30-40'ında filtrasyon artışı bulunur. Bu artış hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsızdır. Glomerüllerde ise hipertrofiye ait bulgu görülmez. Hastaların %5-20 sinde tanı konulduğu zaman çoğu kez tedavi ile geriye dönebilen mikroalbuminüri saptanır. Tip 2 DM'li hastalardaki nefropatilerde GFR' deki azalma hastalara göre değişiklik gösterir. Üzerine eklenen diğer hastalıklarla bu azalma daha hızlı ortaya çıkabilir. Özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği GFR azalmasını önemli ölçüde etkiler. Bu hastaların %5-15 inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir.

Diyabetik Nefropatinin Gidişine Etki Eden Faktörler:

- Kan şekeri kontrolü
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- albüminüri düzeyi
- Sigara
- Diyetteki protein miktarı, olarak belirlenmiştir .

DIYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olsun olmasın proteinürinin varlığı en az beş yıldır diyabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilir.

Klinik Değerlendirme İle İlgili Kullanılan Laboratuvar Testleri:

-Mikroalbuminüri: Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1.5- 20 mg/dk (ortalama 6.5 mg/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, fazla protein alımı, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını arttırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı gecekinden % 25 daha fazladır. Aynı zamanda aynı hastada günden güne % 40 varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek örnekleme tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Üç ay içinde ardışık 3 ölçümün en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi "mikroalbuminüri" varlığını kanıtlar (12).

İdrar mikroalbüminin ölçümü diyabetli hastaların takibinde önemlidir. Dipsitek metotlarla üriner protein analizi mikroalbümi saptamak için yeterli duyarlılıkta yeterli değildir. Dipstick metodunun sensitivitesi 20 mg/dL – 30 mg/dL veya 550 mg/saattir. Mikroalbüminüri olan hastalarda albümin konsantrasyonu 30 mg/24 saat ile 300 mg/24 saat arasında olduğundan tespit edilemez. Kantitatif albümin spesifik immunoassayler genellikle nefelometri kullanımında 0.5 mg/dL ile 20 mg/dl arasında lineer aralığı vardır. 24 saatlik idrar toplanması tercih edilmektedir, ancak rasgele idrar örnekleri de albümin kreatinin oranlarının ölçümünde kullanılabilir. Üriner albüminin normal aralığı 10 µgr/dakika dan azdır ve 15 mg/24 saatten azdır, veya 0.1 mg/dl albümin kreatinin oranından azdır.

-Albümin –Kreatinin Oranı (ACR): Proteinüri en doğru şekilde belli bir zaman aralığında toplanmış idrarda ölçülür, ama klinik kullanım için albümin kreatinin oranı (ACR) sabah erken alınan idrar örneğinde yeterlidir, daha basittir ve diyabet kliniklerinde daha çok kullanılır. Sınır değerleri merkezlere ve araştırmacılara göre değişir; mikroalbüminürinin konsensüs tanımı 20-200 mg/dakika (gece boyunca toplanmış idrarda), 20-300 mg/24 saat (24 saatlik idrarda) ve ACR için 3.5-30 mg/mmol(kadınlar için 2.5-30 mg/mmol).

Tablo 3. Anormal İdrar Albümin Atılım Tanımları

	ACR (mg/mmol)	Gece toplam idrar (mg/dk)	24 saatlik idrar (mg/24 saat)
Normoalbüminüri			
Kadın	< 2.5	< 20	< 30
Erkek	<3.5		
Mikroalbüminüri			
Kadın	2.5-30	20-200	30-300
Erkek	3.5-30		
Proteinüri			
Kadın	> 30	> 200	> 300
Erkek	> 30		

-24 Saatlik İdrarda Proteinüri: Klinikte proteinüri klasik olarak stripler ile ölçülür ve bu stripler 24 saatte 400-500 mg'dan fazla olan protein atılımını ölçerler ama bunlar hasta

hidrasyonunu hesaba katmadan idrar albüminini ölçerler ve bu da proteinüri için hatalı bir testtir. Proteinüri uzun yıllar boyunca intermitten seyredebilir ama persiste olunca genelde son dönem böbrek yetersizliğine gidene kadar renal fonksiyonları bozar.

Belirgin proteinüri hastalarda prognozu saptamak ve müdahalenin etkilerini belirlemek için renal fonksiyon monitörize edilmelidir. 24 saatlik idrarda protein atılımı nicel olarak saptanır ve idrar mikroskopik olarak incelenip, enfeksiyonu dışlamak için kültüre ekilmelidir (13)

-Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR): Böbreklere dakikada 1200-15000 ml kan akımı gelir ki bu miktar total kardiyak outputun yaklaşık ¼'dür. Glomerüller ise 125-130 ml filtrat oluştururlar ve bu filtrat proteinleri ve hücreleri içermez. Dakikada filtre edilen kan volümü Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) olarak bilinir. Normal olarak 125 ml' nin biraz üzerinde ya da altında olmak üzere, saatlerce hemen hemen sabit kalır. Hatta, arteriyel basınç 75 mmHg ile 160 mmHg sınırları arasında bile GFR pek değişmez. GFR %50-70 azalmadan serum kreatinin yükselmez bu nedenle ideal olarak GFR erken evrelerde izotopik metotlar ile ölçülmelidir.

-Kreatin Klirensi: Böbrek fonksiyonları ile ilgili ölçümlerde serum kreatinin ölçümü genellikle yeterlidir, ancak bazı vakalarda GFR ölçümü gerekli olabilir.(krom-EDTA klirensi veya kreatinin klirensi-klinikte genellikle gerekli olmaz)

Klerens Ölçümü: Renal fonksiyonları değerlendirmede kullanılan tüm laboratuvar metotları nadiren kandaki artık ürünlerin ölçümünü yapar. Genellikle nitrojenöz maddeler üre ve kreatinin bir kere birikmeye başlayınca böbrekte yetmezliğe gider. Bundan dolayı bu maddelerin kandaki konsantrasyonu artmaya başlamadan önce böbrek yetmezliği ilerlemiş durumdadır ve sadece nefronların %20 ila 30'u halen fonksiyoneldir. Klirensin ölçülmesi klinik biyokimyaya bu hastalığı çok erken dönemlerde yakalama fırsatı verir. Klerens belirli bir birim zaman içerisinde plazmadan temizlenen ve idrara atılan madde miktarıdır.

Kreatinin: Kreatinin çeşitli nedenlerden dolayı klirensin ölçümünde ideal bir maddedir:

-Vücutta sabit hızda sentezlenen endojen metabolik üründür.

-Esas olarak glomeruler filtrasyonla temizlenir. (reabsorbe edilmez yalnızca çok küçük miktarda proksimal tubulden sekrete edilir.

-Hazır olarak edinilebilen kolorimetrik metotlarla düşük maliyetle ölçülebilir. Sonuç olarak kreatinin klirensi erken dönem renal yetmezliğin tanısında standart laboratuvar yöntemi haline gelmiştir. Bu değer 24 saatlik idrardaki kreatinin konsantrasyonunun serum kreatinin konsantrasyonuna oranlanmasıyla matematiksel olarak elde edilir.

Örnek toplama hem 24 saatlik idrar örneğini hem de serum örneğini içermelidir. Serum örneği ideal olarak 24 saatlik idrar toplama süresinin ortalarında bir zamanda alınmalıdır. Asla bu 24 saatlik sürenin dışında olmamalıdır. İdrar kabı temiz kuru ve koruyucu içermemelidir, kontamine olmamalıdır. İdrar örnek toplama sırasında ve laboratuvarında çalışılincaya kadar

buzdolabında tutulmalıdır. Hasta idrar toplama süresi boyunca en az 2 ml/dakikalık idrar akım hızı sağlayacak kadar sıvı alıyor olmalıdır. Bu mesanedeki idrar retansiyonu nedeniyle oluşması muhtemel negatif hataları ekarte ettirir. Ayrıca kahve, çay, ağır egzersiz ve rekreatinal ilaçlardan interferansı minimale indirmek için sakınılmalıdır.

Örnekler toplandıktan sonra hem serum hem de idrar kreatinin konsantrasyonu ölçülmelidir. İdrar volümü dikkatlice ölçülmeli ve kreatinin klirensi aşağıdaki formülle hesaplanmalıdır.

$$CCr \text{ (ml/min)} = \frac{UCr \text{ (mg/dl)} \times VUr \text{ (ml/24h)}}{PCr \text{ (mg/dl)} \times X} \times \frac{1.73}{A}$$

Normal olarak sağlıklı bir insanda çıkarılan idrar miktarı ortalama 1500 ml/ 24 saat'dir. Bu volüm her gün glomerulden filtre edilen miktarın yalnızca % 1'dir. Filtratın büyük bir bölümü nefron boyunca çeşitli yerlerinden reabsorbe edilir.

Birçok klinik biyokimyacı daha kısa ve kolay hatırlanan genel klerens formülünü kullanır (C=U.V/P). Formülde vücut yüzey alanına göre düzeltme bulunmalıdır. Çünkü kreatinin atılımı vücut kas kütesine bağlı olarak değişir. Bu faktördeki 1.73 m² değeri genel olarak kabul edilen vücut yüzey alanıdır. Eğer hastaların vücut yüzey alanı ortalamadan çok farklıysa (örneğin çocuk veya obes hastaysa) bu düzeltme oluşabilecek hatayı önlemiş olur. Vücut yüzey alanı skalalardan rahatça bulunabilir. Kreatinin klerensinin referans aralığı erkeklerde 97-137 ml/dk/1.73 m², kadınlarda 88-128 ml/dk/1.73 m² 'dir. Kreatinin klirensi yaşla azalır. Her dekat için 6.5 ml/dk/1.73 m² azalır.

DİYABETİK NEFROPATİDE KULLANILAN DİĞER BELİRTEÇLER

-Glomerüler Belirteçler:

Transferrin: Transferrin, 76.500 kdalton moleküler ağırlığı (hafifçe daha büyük ölçüsü, moleküler yarıçapı albümin 3.6nm transferrin 4.0 nm) ile albümininin moleküler ağırlığına çok benzer bir proteindir. Bununla birlikte daha yüksek bir isoelektirik bir üniteyi işaret eder. Albüminden daha az anioniktir. Genellikle isoelektirik noktası yüksek proteinler, Bowman Kapsülünden daha kolayca süzülürler, glomerüllerin polianiyonik yapısı ile daha az püskürtülürler (ve içinde daha yüksek oranda albümin içeren ve veya). Transferrin, SRID tekniği veya nephelometrik yöntemlerde kullanılan konsantre idrar numuneleri ölçümlerinde olabilir.

Fibronektin: Fibronektin yüksek molekül ağırlıklı bir alfa 2 glukoproteindir. Glomerüler ekstrasellüler matriksinin gerçek bir parçasıdır. Başlıca karaciğer tarafından, hem de damar

endoteli ve trombositler tarafından üretilir. Trombosit fonksiyonları, doku tamiri ve pıhtılaşma içinde kullanılır. Doku tamiri, trombosit fonksiyonları, koagülasyon karmaşıktır; (Damar endotelindeki eritrosit adezyonu çoğaltmaktadır).

Glomerüler Ekstrasellüler Matrxsin Diğer Bileşenleri: (laminin P1, kollojen tip 4, proteoglikan heparan sülfat)

-Tübüler Belirteçler:

Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler: (B2 mikroglobulin, retinol binding protein, alfa 1 mikroglobulin, Üriner protein 1) :

B2 Mikroglobulin: B2 mikroglobulin plazmanın normal yapısında bulunan bu maddenin normal plazma konsantrasyonu 1.1-2.7 mg/l olup küçük non-glikolize peptid yapıda olup, molekül ağırlığı ise 11.800 daltondur. Bu birçok çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan Klas-1 major histocompatibilite kompleks antijenlerinin hafif zincirinin sabit bölümünü oluşturur. Bu süreç yetişkinlerde sabittir. Plazma membranı B2 mikroglobulini çevredeki ekstrasellüler sıvılara salar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam eder. Bundan dolayı B2 mikroglobulin düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. Normal şartlarda günde 150-250 mg civarında yapılır. B2 mikroglobulin glomeruller tarafından kolayca filtre edilir. Yaklaşık % 99'u proksimal tubulden pinositoz yoluyla reabsorbe edilir. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini (turnover) gösterir. Bu yükseliş AIDS, multiple myelom gibi myelo ve lenfo proliferatif hastalıklarda görülür. Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal eşiği geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda artmış idrar B2 mikroglobulin proksimal tubullerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından olabilir. Bundan ötürü bu peptid GFR' yi izlemede kullanılabilir. Bu da glomeruler hastalıklardan başlıca tübüler proteinürinin markırlarından biridir. Yükselişler diyabetik nefropatinin geç ve orta evrelerinde görülebilir ve bundan ötürü renal transplantın durumunun incelenmesinde kullanılışlıdır. Çünkü diyalizle dolaşım ile atılamaz. Daha ileri olarak bazı çalışmalarda renal graft rejeksiyonlarında serum kreatinin değerlerinden daha önemli bir markır olduğu bulunmuştur. Çünkü bu zayıflamış kas kitlesiyle ve günlük atılımlarla değişmez. Bununla beraber B2 mikroglobulin asidik idrar örneklerinde unstabledir. Bu da güvenilir analizlerde problem gibi gözükmektedir. B2 mikroglobulin nefelometrik yöntemlerle ölçülebilir.

B2 mikroglobulin inflamatuvar hastalığı olanlar, Karaciğer veya malign hastalığı, bilhassa Multipl Myeloma, B hücreli Lenfoma ve Kronik Lenfositik Lösemisi olanlarda belirgin miktarda

artmaktadır. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalarında GFR' deki düşme derecesi ile B2 mikroglobulin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır (14).

-Diğer Proteinler

Tamm-Horsfall Protein

B2 Glycoprotein-1

Üriner Enzimler: (N-Asetil-B-D-Glukoaminidaz, Kolinesteraz, Gama Glutamiltranspeptidaz, Alanilaminopeptidaz):

Tübüler (Brush-Border) Antigen

MATERYEL VE METOD

Olgular:

Bu çalışma, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Poliklinikleri Diyabet Ünitesinde takip edilen diyabet tanısı almış ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 500 hastanın Ocak 2005- Nisan 2006 tarihleri arasındaki verileri retrospektif olarak incelenmesi suretiyle gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri, şu şekilde belirlendi:

- Bir yıllık süre içinde en az 4 vizitte mikroalbümin, ACR, venöz kanda B2 mikroglobulin düzeyi bakılan hastalar
- İdrar yolu enfeksiyonu, kardiyak yetmezliği, akut hastalığı olmayan hastalar
- ADA kriterlerine göre diyabet tanısı konulmuş hastalar

Çalışma Metodu:

Hastaların B2 mikroglobulin değerlerine Date Behring'in Latex partikülleri ile desteklenmiş Nephelometric immunoassays yöntemi ile tam otomatik Date Behring BN II Nephelometer ile bakıldı. B2 mikroglobuline özel mouse antikoru kitler kullanıldı. Serum Kreatinin; Roche Diagnostics enzimatik sarcosine oxidase metodu ile ölçüldü ve, üriner albümininde Roche Diagnostics'in turbidimetric kiti ile ölçüldü. Bu kitin özelliği kitin insan albüminine spesifik koyun anti serumu kullanıldı (Tina quant albümin cat. No 1875400). Bu ölçümler (Serum kreatinin ve üriner albüminin) Roche Diagnostics Modüler Systems autoanalyzer de yapıldı.

Venöz kan örnekleri Becton Dickinson'ın kuru tüplerine alındı ve hemen 1500 g'de 10 dakikada santrifüj edildi. Analiz zamanına kadar -20 °C de tüm serumlar saklandı. İdrar örnekleriyle aynı gün analizi yapıldı.

Toplanan veriler istatistiksel analizler için **SPSS for Windows 11.5** programında **Pearson corelasyon** yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde; hastaların 470'i Tip 2 DM (%94), 30'u Tip 1 DM (% 6), 321'i kadın (%64.2), 179'u erkek (%35.8), ortalama diyabet süreleri 12.72 ± 6.6 yıl ve kronolojik yaş ortalaması 59.88 ± 11.9 yıl idi (Tablo 4).

Çalışmadaki hastaların diyabet tedavisi değerlendirildiğinde; 230'u (%46) oral antidiyabetik (OAD) kullanmakta, 93'ü (%18.6) insülin kullanmakta, 169'u (%33.8) oral antidiyabetik ile birlikte insülin kullanmakta ve 8'i (%1.6) sadece diyet yapmakta idi (Tablo 5).

Vakaların 442'sinde (%88.4) hipertansiyon vardı. 452 vaka (%90.4) antihipertansif tedavi almaktaydı. 10 vaka (%5.0) hipertansif olmadığı halde nefroproteksiyon amacıyla antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. 323 kişi (%64.6) anjiyotensinverting enzim inhibitörü (ACE), 108 kişi (%21.6) , anjiyotensinverting enzim reseptör blokörü (ARB) kullanmakta idi (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Olgu sayısı	500
Yaş (yıl)	59.88 ± 11.91
Cinsiyet (kadın/erkek)	321 / 179
Diyabet tipi (Tip 1/ Tip 2)	30 / 470
Diyabet süresi (yıl)	12.72 ± 6.6

Tablo 5. Çalışmadaki hastaların antidiyabetik tedavi dağılımı

	n	Oran %
OAD	230	46.0
İnsülin	93	18.6
OAD + insülin	169	33.8
Diyet	8	1.6
Toplam	500	100.0

Şekil 1. Çalışmadaki hastaların hipertansiyon durumu



Şekil 2. Çalışmadaki hastaların hipertansiyon ilacı kullanma durumu

Şekil 3. Antihipertansif ilaç kullanım durumu



Mikroalbümin ile B2 mikroglobulin arasında 1. 2. 3. 4. vizitlerde pozitif korelasyon bulundu. (Sırasıyla $r=0.155$, $p<0.023$, $r=0.409$, $p<0.001$, $r=0.485$, $p<0.001$, $r=0.388$, $p<0.001$) (Tablo 6 a, Tablo 7 a, Tablo 8 a, Tablo 9 a).

ACR'in ile Mikroalbüminin arasında 1. 2. 3. 4. vizitlerde pozitif korelasyon bulundu.(Sırasıyla $r=0.852$, $p<0.001$, $r=0.821$, $p<0.001$, $r=0.887$, $p<0.001$, $r=0.880$, $p<0.001$) (Tablo 6 b, Tablo 7 b, Tablo 8b, Tablo 9 b).

ACR'in ile B2 mikroglobulin arasında 1. 2. 3. 4. vizitlerde pozitif korelasyon bulundu.(Sırasıyla $r=0.281$, $p<0.001$, $r=0.557$, $p<0.001$, $r=0.498$, $p<0.001$, $r=0.395$, $p<0.001$) (Tablo 6 c, Tablo 7 c, Tablo 8 c, Tablo 9 c).

Kreatinin klirensi ile B2 mikroglobulin arasında negatif korelasyon bulundu.($r=0.611$, $p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 6 a. 1. Vizit Mikroalbümin ile ACR ve B2 Mikroglobulinin aralarındaki

Korelasyonu			
		ACR	B2 Mikroglobulin
		1. ziyaret	1. ziyaret
Mikroalbümin			
1. ziyaret	r	.852**	.155*
	p	.000	.023

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**
***0.05 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**
r = korelasyon katsayısı

Tablo 6 b. 1. Vizit ACR ile Mikroalbümin ve B2 Mikroglobulinin aralarındaki

Korelasyonu			
		Mikroalbümin	B2 Mikroglobulin
		1. ziyaret	1. ziyaret
ACR			
1. ziyaret	r	.852**	.281**
	p	.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**
r = korelasyon katsayısı

Tablo 6 c. 1. Vizit B2 Mikroglobulin ile Mikroalbümin ve ACR aralarındaki

Korelasyonu			
		Mikroalbümin	ACR
		1. vizit	1. vizit
B2 mikroglobulin			
1. vizit	r	.155*	.281**
	p	.023	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**

***0.05 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 7 a. 2. Vizit Mikroalbümin ile ACR ve B2 Mikroglobulin aralarındaki

Korelasyonu			
		ACR	B2 mikroglobulin
		2. vizit	2. vizit
Mikroalbümin			
2. vizit	r	.821**	.409**
	p	.000	.000

****0.01 sevivesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 7 b . 2. Vizit ACR ile Mikroalbümin ve B2 Mikroglobulin aralarındaki

		Korelasyonu	
		Mikroalbümin	B2 mikroglobulin
		2. ziyaret	2. ziyaret
ACR			
2. ziyaret	r	.821**	.557**
p		.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 7 c. 2. Vizit B2 Mikroglobulin ile Mikroalbümin ve ACR aralarındaki

		Korelasyonu	
		Mikroalbümin	ACR
		2. ziyaret	2. ziyaret
B2 mikroglobulin			
2. ziyaret	r	.409**	.557**
p		.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 8 a. 3. Vizit Mikroalbümin ile ACR ve B2 Mikroglobulin aralarındaki

		Korelasyonu	
		ACR	B2 mikroglobulin
		3. ziyaret	3. ziyaret
Mikroalbümin			
3. ziyaret	r	.887**	.485**
	p	.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 8 b. 3. Vizit ACR ile Mikroalbümin ve B2 Mikroglobulin aralarındaki

		Korelasyonu	
		Mikroalbümin	B2 mikroglobulin
		3. ziyaret	3. ziyaret
ACR			
3. ziyaret	r	.887**	.498**
	p	.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 8 c. 3. Vizit B2 Mikroglobulin ile Mikroalbümin ve ACR aralarındaki

		Korelasyonu	
		Mikroalbümin	ACR
		3. vizit	3. vizit
B2 mikroglobulin			
3. vizit	r	.485**	.498**
	p	.000	.000

****0.01 sevivesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 9 a. 4. Vizit Mikroalbümin ile ACR ve B2 Mikroglobulin aralarındaki

		Korelasyonu	
		ACR	B2 mikroglobulin
		4. vizit	4. vizit
Mikroalbümin			
4. vizit	r	.880**	.388**
	p	.000	.000

****0.01 sevivesinde korelasyon anlamlıdır**

r = korelasyon katsayısı

Tablo 9 b. 4. Vizit ACR ile Mikroalbümin ve B2 Mikroglobulin aralarındaki

		Korelasyonu	
		Mikroalbümin	B2 mikroglobulin
		4. ziyaret	4. ziyaret
ACR			
4. ziyaret	r	.880**	.395**
	p	.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**
r = korelasyon katsayısı

Tablo 9 c. 4. Vizit B2 Mikroglobulin ile Mikroalbümin ve ACR aralarındaki

		Korelasyonu	
		Mikroalbümin	ACR
		4. ziyaret	4. ziyaret
B2 mikroglobulin			
4. ziyaret	r	.388**	.395**
	p	.000	.000

****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**
r = korelasyon katsayısı

Tablo 10. Kreatin Klirensi ile aynı Vizitteki B2 Mikroglobulin Korelasyonu

		B2 mikroglobulin
Kreatinin klirensi	r	-.611**
	p	.000

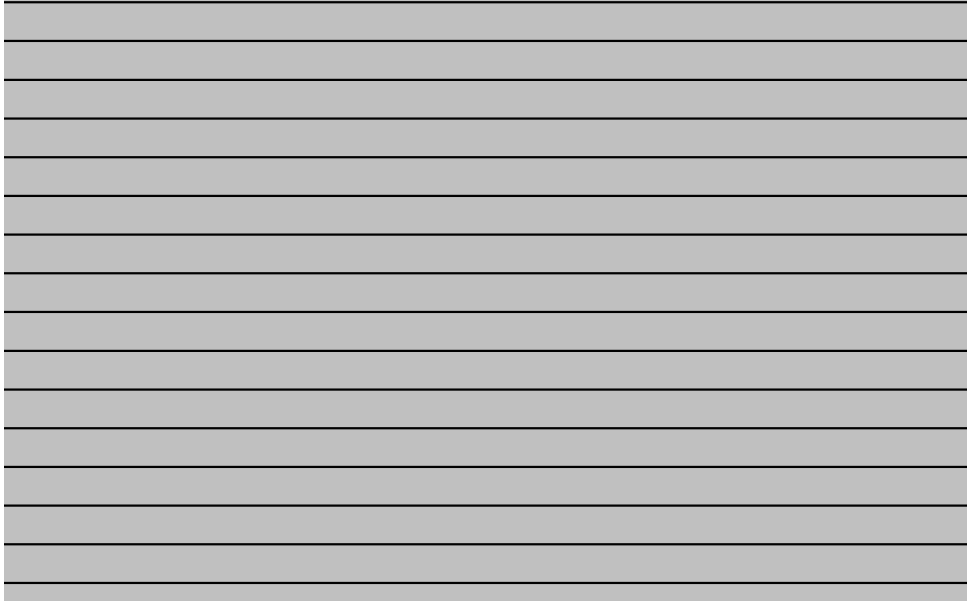
****0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır**
r = korelasyon katsayısı

Hastaların 1. vizitte proteinüri açısından % 67.1'i normoalbuminik, % 23.7'si mikroalbuminik, % 9.1'i proteinürik olarak kategorize idi (Şekil 4).

Hastaların 2. vizitte proteinüri açısından % 66.2'si normoalbuminik, % 26.8'i mikroalbuminik, % 7.1'i proteinürik olarak kategorize idi (Şekil 5).

Hastaların 3. vizitte proteinüri açısından % 72.9'u normoalbuminik, % 20.5'i mikroalbuminik, % 6.6'sı proteinürik olarak kategorize idi (Şekil 6).

Hastaların 4. vizitte proteinüri açısından % 68.3'ü normoalbuminik, % 23.7'si mikroalbuminik, % 8'i proteinürik olarak kategorize idi (Şekil 7).

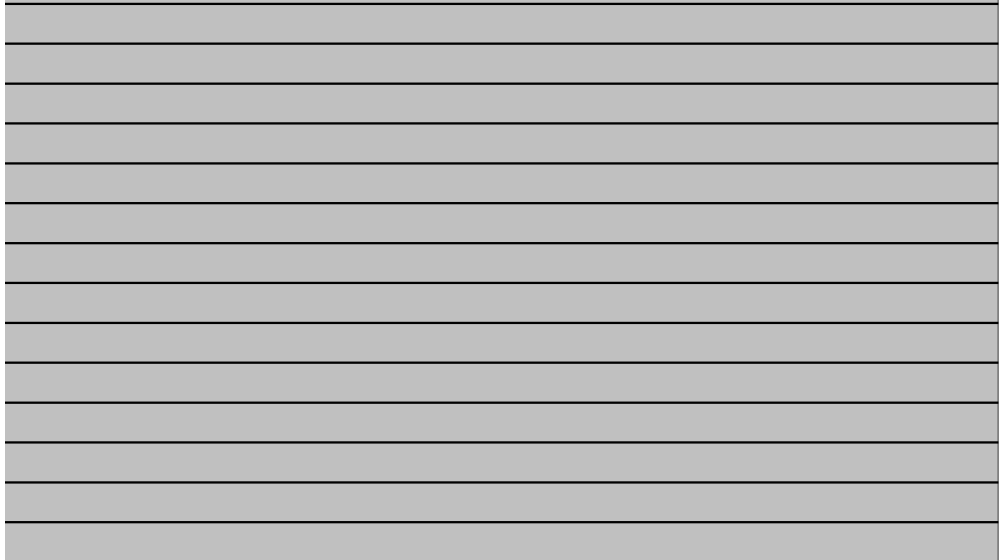


Şekil 4. Hastaların 1. vizitteki idrardaki protein atılımı kategorizasyonu



Şekil 5. Hastaların 2. vizitteki İdrardaki protein atılımı kategorizasyonu

Şekil 6. Hastaların 3. vizitteki İdrardaki protein atılımı kategorizasyonu

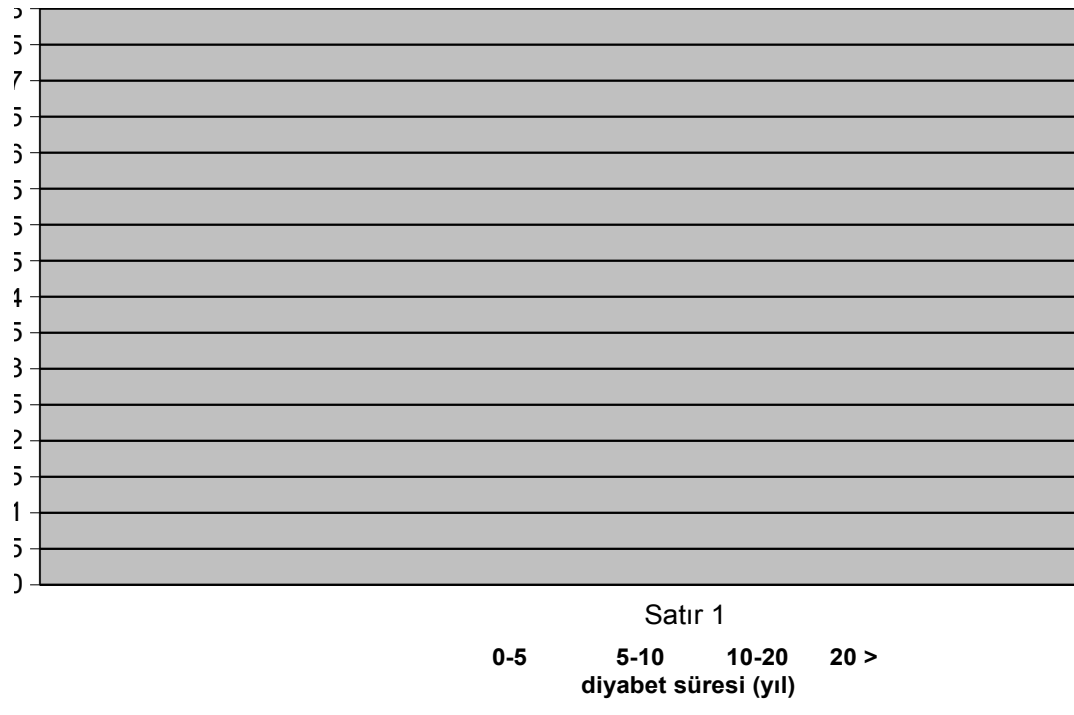


[

% 6.7'si makroalbüminürik, 20 yıldan daha uzun olanlarda % 49.3'ü normoalbüminik, % 29.6.'sı mikroalbüminik, % 21.1'i makroalbüminürik olarak bulundu (Şekil 9).

Hastaların diyabet sürelerini sırasıyla 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10-20 yıl, ve 20 yıldan daha uzun olarak yapılan kategorizasyonu ile, 3. vizittelerindeki proteinüri açısından değerlendirildiğinde, diyabet süresi 0-5 yıl olanlarda % 81.8'i normoalbüminik, % 18.2'si mikroalbüminik, % 0'ı makroalbüminürik, 5-10 yıl olanlarda % 81.9'u normoalbüminik, % 13.5'i mikroalbüminik, % 4.7'si makroalbüminürik, 10-20 yıl olanlarda % 71.1'i normoalbüminik, % 23.0'ı mikroalbüminik, % 5.9'u makroalbüminürik, 20 yıldan daha uzun olanlarda % 54.2'si normoalbüminik, % 30.6.'sı mikroalbüminik, % 15.3'ü makroalbüminürik olarak bulundu (Şekil 10).

Hastaların diyabet sürelerini sırasıyla 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10-20 yıl, ve 20 yıldan daha uzun olarak yapılan kategorizasyonu ile, 4. vizittelerindeki proteinüri açısından değerlendirildiğinde, diyabet süresi 0-5 yıl olanlarda % 91.7'si normoalbüminik, % 8.3'ü mikroalbüminik, % 0'ı makroalbüminürik, 5-10 yıl olanlarda % 75.6'sı normoalbüminik, % 20.6'sı mikroalbüminik, % 3.8'i makroalbüminürik, 10-20 yıl olanlarda % 65.1'i normoalbüminik, % 26.5'i mikroalbüminik, % 8.5'i makroalbüminürik, 20 yıldan daha uzun olanlarda % 51.5'i normoalbüminik, % 29.4.'ü mikroalbüminik, % 19.1'i makroalbüminürik olarak bulundu (Şekil 11).



Şekil 8. Hastaların diyabet süreleri ile idrardaki protein atılımı kategorizasyonu

Satır 1

0-5 5-10 10-20 20>
diyabet süresi (yıl)

Şekil 9. Hastaların diyabet süreleri ile idrardaki protein atılımı kategorizasyonu

TARTIŞMA

Diyabet sıklığı, özellikle de yaşam tarzının geleneksel, zirai geçim zemininden, batılılaşmış, kent kültürüne kaydığı gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Hali hazırda mevcut yüksek enerjili gıdalar ve fiziksel inaktivite, bu duyarlı toplumlarda obezite ve diyabete uzanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki çoğu diyabetik hasta geç ciddi enfeksiyon veya doku komplikasyonları ile başvurmaktadır.

Diyabet Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen kronik hastalıklardan biri olmuştur. 60 yaş üstü popülasyonda prevalansı şimdiden % 18.8' dir (15).

Ülkemizde de 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklene bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nde (TURDEP) 20 yaş ve üzerinde % 7.2 oranında diyabet saptanmıştır (4).

Çalışmamızın çıkış noktası da diyabetik hastaların ülkemizde ve tüm dünyada giderek artması, diyabetli hastaların doku komplikasyonları neticesinde beklenen yaşan süresinin ve kalitesinin azalmasına neden olan diyabetik nefropatideki kullanabileceğimiz erken belirteçleri değerlendirmek, aralarındaki korelasyon incelemek ve birbirlerini teyit amacı ile kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının % 90'nı oluşturmaktadır (15) . Ülkemizde, Kabalak ve arkadaşlarının yapmış olduğu anket sorularına cevap olan bir çalışmada hastaların % 38'i erkek, % 62'si kadın, % 94'ü Tip 2 diyabetli, % 6'sı Tip 1 diyabetli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda oluşturulan kohort grubu diyabet popülasyonu yansıtması açısından yaş, cins ve diyabet tipleri açısından literatür ile uyumludur.

Yine Kabalak ve ark. çalışmasında tedavi oranları irdelendiğinde % 47 OAD, % 42 insülin ve % 11 diyet kullanımı bulunmuş. Bizim çalışmamızda da tedavi oranları hem OAD kullanımı hem de insülin kullanım oranları benzerdi. Her iki çalışmada da insülin kullanım oranının ülkemizde genel oranlara göre yüksek oluşu ayrıca hastaların uzun süreli takiplerinin oluşu ve 3. basamak tedavi merkezinde takip edilmeleri ile açıklanabilir.

Yapılan klinik çalışmalarda da hipertansiyon sıklığı diyabette genel popülasyona göre 2 kat daha fazladır ve Tip 1 hastalarının %10-30'unda görülürken yeni tespit Tip 2 diyabetiklerde bile %30-50'sinde görülür. Efe ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1987-1990 arasında izlenen 185 diyabetli hastanın 21'i Tip 1 diyabetli 164'ü Tip 2 diyabetli olup Diabetes Mellitus'un spesifik komplikasyonları ve bunların gelişimini etkileyen faktörler araştırılmış, hastalarda Tip 1

diyabetiklerde % 14 oranında hipertansiyon ve, Tip 2 diyabetiklerde % 88 oranında hipertansiyon tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da hipertansiyon oranı literatür ile uyumlu bulundu.

Diyabetik hastaların hipertansiyon tedavisi öncelikle mono terapi ile başlanır, ancak yaklaşık 2/3'ünde kan basıncını kontrol altına almak için eninde sonunda iki veya daha fazla ilaç kombinasyonu gerekir. Ayrıca antihipertansif olarak ACE inhibitörleri ilk tercih ilaçlardandır, çünkü kan basıncını etkili düşürürler ve diyabetik retinopatiye gidişi yavaşlatırlar, mikroalbuminüriyi azaltırlar (hipertansiyonu olmayanlarda dahil) ve böbrek yetersizliğine progresyonu yavaşlatırlar. Ayrıca ARB' de metabolik olarak nötraldirler ve öksürük yapmazlar; şu anda bariz endikasyonları ACE inhibitörlerine karşı öksürük yan etkisi gelişmiş hastalardır. ACE inhibitörleri gibi ARB'de diyabette nefropati progresyonu yavaşlatırlar. Marre ve arkadaşlarının normotansif diyabet hastalarında ACE inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarına etkisinin araştırmasında Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastalarında mikroalbuminürde azalma olduğu saptanmıştır. Schnack ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ARB'nin erken ve ileri diyabetik nefropatisi olan Tip 2 DM' da böbrek koruyucu olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM hastalarında antihipertansif tedavide, nefroproteksiyonda, mono terapi ve kombinasyon tedavisinde ACE inhibitörleri ilk tercih edilen ilaçtı. Vakalarda ACE inhibitörü veya ARB kullanım oranının yüksek olması bu ilaçların nefroproteksiyon amacıyla diyabetlilerde antihipertansif tedavide birinci tercih olarak kullanımı ve normotansif hastalarda dahi nefroproteksiyon için kullanımı nedeniyledir. .

Tip 1 DM da diyabetik yaşına bağlı olarak %30-40 diyabetik nefropatiye rastlanır. Toplum sağlığı çalışmalarında Tip 2 DM da diyabetik nefropati prevalansı %5-10 arasındadır. Tip 2 DM 'in sıklığı gelişmiş ülkelerde Tip 1 DM'a göre 10-15 kat daha fazla olduğundan, diyabetik nefropatili hastaların önemli bir bölümü Tip 2 DM'lu hastalar oluşturur.

Gerstein ve arkadaşlarının yaptığı, ayrıca Rachmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda elde edilen bilgiler ile, diyabetik nefropatinin tanısında albüminüri esastır. Ayrıca sabah idrarı sıklıkla kullanılan bir testtir ve bu örnekte albümin kreatinin oranı ölçülür; test oldukça basit ve güvenilirdir. Ravid ve arkadaşlarının yaptığı Tip 2 diyabetiklerde ACE inhibitörlerinin uzun dönemde böbreklere olan etkilerinin araştırılması ile elde edilen bilgiler ile de; radioimmuno assay veya dip stick testleri gibi kullanımı kolay ve güvenilir testler bulunmaktadır.

Davutoğlu ve arkadaşlarının yaptığı Diyabet Merkezi Poliklinik hastalarının diyabet komplikasyon oranları ile ilgili çalışmada da % 42 oranında hipertansiyon, % 16 mikroalbuminüri, % 9.7 makroalbuminüri bulunmuştur. Eşref Özer ve arkadaşlarının yatarak tedavi gören diyabet hastalarında yaptıkları çalışmada % 24 'ünde mikroalbuminüri ve böbrek yetersizliği görülme oranı % 7 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür çalışmalarında olduğu üzere kullanılan, hastalara yaptığımız labarotuar testler ile saptadığımız mikroalbuminüri oranları yapılan literatürler

ile uyumlu bulunmuştur ve ayrıca diyabet sürelerinin uzaması ile hastalardaki idrardaki mikroalbüminüri ve makroalbüminüri sıklığında artış saptanmıştır.

Son zamanlarda diyabetik nefropatinin tespiti için kullanılmak istenen düşük molekül ağırlıklı proteinler, özelliklede plazmanın normal yapısında bulunan ve böbrekte glomeruler belirteç olarak kullanılan B2 mikroglobulin ile ilgili birçok çalışma vardır. Orcun ve arkadaşlarının yaptığı Tip 2 diyabetik hastalarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerin(serum B2 mikroglobulin, serum cystatin C, serum retinol binding globulin) normoalbüminürik, mikroalbüminürik ve makroalbüminürik hastalarda diyabetik nefropati için bir belirteç olabileceği sonucu varılmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların bir yıllık izlem ve yapılan 1. 2. 3. 4. ayrı vizitleri ile literatür ile uyumlu olarak tespit ettiğimiz mikroalbümin, ACR oranlarının hastaların aynı vizitlerde baktığımız B2 mikroglobulin değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$). Ayrıca kreatin klirensi ile de negatif korelasyon bulundu ($p<0.001$). Bu çalışmayla, çeşitli araştırmalarda kesitsel olarak gösterilmiş bu korelasyonu, bir yıl izlem süreli ve geniş vaka sayısı olan bir kohort çalışması ile teyit ettik.

Bu bulgular ışığında venöz kanda bakılan B2 mikroglobulin düzeyi, diyabetik nefropatinin erken belirteci olarak kullanılan idrarda mikroalbümin düzeyi ve mikroalbümin kreatinin oranı (ACR) gibi parametreleri teyit etmek amacıyla diyabetik nefropatinin izleminde kolay ve pratik bir yöntem olarak göz önüne alınmalıdır.

Özet

Bu çalışmada; diyabetik nefropatinin bir göstergesi ve takibinde kullandığımız laboratuvar incelemelerden olan; idrarda mikroalbümin düzeyi, mikroalbümin kreatinin oranı (ACR), 24 saatlik idrarda proteinüri ile venöz kanda B2 mikroglobulin düzeyi arasındaki korelasyon olup olmadığını ve venöz kanda B2 mikroglobulin düzeyi nefropatinin takibinde kullanılıp kullanılmayacağını bir yıl süreli kohort çalışması ile araştırmayı amaçladık.

Çalışma bir yıllık süre içinde en az 4 vizitte mikroalbümin, ACR, ve venöz kanda B2 mikroglobulin düzeyi bakılan 500 hastanın Ocak 2005- Nisan 2006 tarihleri arasındaki verileri retrospektif olarak incelenmesi suretiyle gerçekleştirildi.

Hastaların B2 mikroglobulin değerlerine Date Behring'in Latex partikülleri ile desteklenmiş Nephelometric immunoassays yöntemi ile tam otomatik Date Behring BN II Nephelometer ile bakıldı. Serum Kreatinin; Roche Diagnostics enzimatik sarcosine oxidase metodu ile ölçüldü ve, üriner albümininde Roche Diagnostics'in turbidimetric kiti ile ölçüldü. Bu ölçümler (Serum kreatinin ve üriner albüminin) Roche Diagnostics Modüler Systems autoanalyzer de yapıldı.

Mikroalbümin ile B2 mikroglobulin arasında 1. 2. 3. 4. vizitlerde pozitif korelasyon bulundu. ACR'in ile Mikroalbüminin arasında 1. 2. 3. 4. vizitlerde pozitif korelasyon bulundu. ACR'in ile B2 mikroglobulin arasında 1. 2. 3. 4. vizitlerde pozitif korelasyon bulundu.

Bu bulgular ışığında venöz kanda bakılan B2 mikroglobulin düzeyi, diyabetik nefropatinin erken belirteci olarak kullanılan idrarda mikroalbümin düzeyi ve mikroalbümin kreatinin oranı (ACR) gibi parametreleri teyit etmek amacıyla diyabetik nefropatinin izleminde kolay ve pratik bir yöntem olarak göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet, Sorular ve Cevaplar 2003: 5.
2. Williams. G, Pinkup J C. Diyabet El Kitabı 2004: 154-155.
3. Garber A.J. Diabetes Mellitus. Internal Medicine. Editor: Stein J. H. Mosby Year Book, 1994: 1391-1392.
4. Satman I. Yılmaz M.T. Şengül A.M. et al and the TURDEP group: Population based study of diabetes and the risk characteristics: final results of the TURDEP, Diabetologia 2000; 43 (suppl 1).
5. G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet, Sorular ve Cevaplar 2003: 6-19.
6. N. Lavin – Manuel Of Endocrinology & Metabolism (3rd Edition 2002): 630.
7. C.Yılmaz. M. T. Yılmaz., Ş İmamoğlu. Diabetes Mellitus 2000: 30-31.
8. G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet – Sorular ve Cevaplar 2003: 5
9. Peter G. Kopelman & Micheal J. Stock. Klinik Obezite, 2000: 1
10. C.Yılmaz., M. T. Yılmaz., Ş İmamoğlu. Diabetes Mellitus 2000: 43-44.
11. Altuntaş Y. Yenigün M. ed. Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 51-54.
12. Altuntaş Y. Yenigün M. ed. Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 383-387.
13. Williams. G, Pinkup J C. Diyabet El Kitabı 2004: 156-157.
14. Hong C Y, Chia K S, Markers of Diabetic Nephropathy Journal of Diabetes and its Complications 1998: 12:43-60.
15. Goldstein B J, Müler-Wieland D, Tip 2 Diyabet 2004:1-5