

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

**TIP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA NORMOALBÜMİNÜRİK VE**  
**MİKROALBÜMİNÜRİK EVREDE BÖBREK HACİMLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Derya ERDEM**

**KIRIKKALE**  
**2012**

**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA  
NORMOALBÜMİNÜRİK VE MİKROALBÜMİNÜRİK EVREDE BÖBREK  
HACİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Derya ERDEM**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Eyüp KOÇ**

**KIRIKKALE  
2012**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ONAY SAYFASI**

**Uzmanlık öğrencisinin adı:** Dr. Derya ERDEM

**Çalışma Başlığı:** Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda Normoalbuminürik ve Mikroalbuminürik Evrede Böbrek Hacimlerinin Karşılaştırılması

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde "İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi" çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07 Şubat 2012

Prof. Dr. Sefa GÜLİTER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kemal ÜRETEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

Yrd. Doç. Dr. Eyüp KOÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve alakasını bizlerden esirgemeyen, mesleki tecrübelerini bizimle paylaşan değerli hocalarım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sefa GÜLİTER'e, Prof. Dr. Akın YILDIZ'a, Doç. Dr. Özcan ÇENELİ'ye, Doç. Dr. Kemal ÜRETEN'e, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Gökhan ÇELENKOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ'e;

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde her türlü desteğini ve ilgisini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Eyüp KOÇ'a;

Çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ'ye, Doç. Dr. Çağrı ŞENYÜCEL'e ve Radyoloji AD asistanlarına;

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilimsel birikim ve tecrübelerinden faydalandığım Uzman Dr. Özcan ÇİFTÇİ'ye, Uzman Dr. Dilek TEKİŞ'e;

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Kliniği hemşire ve personeline;

Tezimin yazım aşamasında büyük ilgi ve desteğini gördüğüm sevgili kayınbiraderim Ümit ERDEM'e ;

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, katkıları tartışılmaz olan anneme, babama, kardeşime ve abime;

Geride bıraktığımız onca yılda her daim yanımda var olarak hayatımı güzelleştirdiği, desteğini hiçbir zaman eksik etmediği için sevgili eşim Mustafa ERDEM'e ;

Beni hiçbir zaman üzmeyen, sevgi ve şefkatini hep yanı başımda hissettiğim canımdan çok sevdiğim biricik oğluma sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

**ERDEM D. Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Normoalbuminürik ve Mikroalbuminürik Evrede Böbrek Hacimlerinin Karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012**

Diyabetik nefropati, diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarının başında gelmektedir. Prognozu önemli ölçüde etkilemektedir ve erken teşhisi oldukça önemlidir. Böbrek hacmi, diyabetik nefropati progresyon riskiyle ilişkili bulunmuş ve diyabetik nefropatinin bir belirteci olarak gösterilmiştir. Böbrek hacmi ile idrar albümin atılım hızı (İAAH) arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Biz bu çalışmada, tip 2 Diyabetes mellitus'lu (DM) hastalarda total böbrek hacmi (TBH) ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerine başvuran, Tip 2 DM tanısı almış olan ve normoalbuminürik evrede bulunan (İAAH: 0-30 mg/gün) 50 hasta ile mikroalbuminürik evrede olan (İAAH: 30-300 mg/gün) 50 hasta olmak üzere toplam 100 olgu çalışmaya alındı. Üre, kreatinin yüksekliği olanlar, hipertansiyon tanısı olanlar, yüksek ateşin eşlik ettiği aktif enfeksiyon durumu, proteinüriyi etkileyen ilaç kullanımı ve böbrek anomalisi olanlar (soliter böbrek, atrofik-hipoplazik böbrek v.b) çalışma dışı bırakıldı. Olguların proteinüri düzeyleri 24 saatlik idrar toplanarak saptandı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), dört değişkenli MDRD (modification of diet in renal disease) formülü kullanılarak

hesaplandı. TBH ölçümü ultrasonografik görüntüleme yöntemiyle yapıldı ve 1.73 m<sup>2</sup> vücut yüzey alanına göre düzeltildi.

Her iki grup arasında demografik ve biyokimyasal özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Normoalbuminürik hastalarda GFR mikroalbuminürik hastalara göre hafif düzeyde daha yüksek bulundu ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (93.44±4.76 - 83.62±4.88; sırasıyla). Mikroalbuminürik hastalarda ortalama TBH düzeyi normoalbuminürik hastalardakine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (326.43±18.66 - 303.26±13.95; p<0.05).

Mikroalbuminürik grupta; TBH ile GFR ve HbA1c arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (r=0.49, p<0.01; r=0.41, p<0.01; sırasıyla)

Sonuç olarak, ultrasonografi ile belirlenen TBH artışı; diyabetik nefropatinin erken dönemde tespit edilmesinde yardımcı olabilir, diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik nefropati, mikroalbuminüri, böbrek hacmi, nefromegali, glomerüler hiperfiltrasyon, renal ultrasonografi.

## ABSTRACT

**ERDEM D. Comparison the renal volumes in normoalbuminuric and microalbuminuric stages in patients with type 2 diabetes. Kirikkale University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Kirikkale, 2012**

Diabetic nephropaty is one of the microvascular complications of diabetes. It effects prognosis, and early diagnosis is very important. Kidney volume is an indicator of diabetic nephropathy and associated with increased risk of progression of diabetic nephropathy. Different results were reported regarding the relationship between kidney volume and urinary albumin excretion rate (UAER). The aim of this study is to determine the relation between total kidney volume (TKV) and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes.

Of all 100 cases with type 2 DM, 50 cases with normoalbuminuria (UAER was 0-30 mg/day) and 50 cases with microalbuminuria (UAER was 30-300 mg/day) who applied to Kirikkale University School of Medicine, Departments of Internal Medicine, Endocrinology and Nephrology between February 2010-February 2011 were recruited in the study. Patients who have high level of urea, creatinine, diagnosed with hypertension, have active infection accompanied by fever, using drugs that affect proteinuria and have renal anomalies (solitary, atrophic-hypoplastic kidney etc.) excluded from the study. Proteinuria levels of these cases were determined by getting urine samples for 24 hours. Glomerular filtration rate (GFR) was measured using four-variable MDRD (modification of diet in renal disease) formula. TKV was determined by ultrasound scanning and corrected per  $1.73 \text{ m}^2$  of body surface area.

Between the two groups there were no statistically significant differences in terms of demographic and biochemical features. GFR in normoalbuminuric patients were mildly higher than in patients with microalbuminuria, but this was not statistically significant ( $93.44 \pm 4.76$  -  $83.62 \pm 4.88$ , respectively). The mean TKV in patients with microalbuminuria were significantly higher than those with normoalbuminuria ( $326.43 \pm 18.66$  -  $303.26 \pm 13.95$ ;  $p < 0.05$ ; respectively).

In the group with microalbuminuria, there were significant positive correlation between TKV with GFR and HbA1c ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ; respectively).

In conclusion, increased kidney volume determined by ultrasonography can help in the detection of early stage diabetic nephropathy and be defined as a risk factor for the development of diabetic nephropathy.

**Key Words:** Diabetic nephropathy, microalbuminuria, kidney volume, nephromegaly, glomerular hyperfiltration, renal ultrasonography.



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜRLER .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
ŞEKİL VE TABLOLAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	4
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Etyopatogenez.....	4
2.1.2. Diyabetes Mellitusun Tanısı .....	10
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları .....	10
2.2 Diyabetik Hastaların Renal Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi ve Böbrek Hacminin Diyabetik Nefropati ile İlişkisi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
4. BULGULAR.....	35
4.1 Demografik özellikler .....	35

4.2 Biyokimyasal özellikler .....	36
4.3 GFR ve böbrek hacmi ölçüm değerleri.....	37
4.4 Grup içinde parametreler arası korelasyon analizi.....	37
5. TARTIŞMA .....	40
6. KAYNAKLAR .....	45



## KISALTMALAR VE SİMGELER

DM	: Diyabetes mellitus
$\mu$ gr	: Mikrogram
ACE	: Anjiyotensin 1 dönüştürücü enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AT-1	: Ang II tip 1 reseptör
BH	: Böbrek hacmi
dk	: Dakika
dl	: desilitre
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
İAAH	: İdrar albümin atılım hızı
İCA	: Adacık hücrelerine karşı otoantikörler (islet cell autoantibodies)
İGSÜ	: İleri glikozilasyon son ürünleri
KAH	: Koroner arter hastalığı
KV	: Kidney volume
MDRD	: Modification of diet in renal disease
mg	: Miligram
MODY	: Maturity onset diabetes of the young (Gençlerin erişkin tipi diyabeti)
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SOD	: Süperoksit dismutaz
st	: Saat
TBH	: Total böbrek hacmi

TGF-B1 : Transforming growth factor beta 1  
US : Ultrasonografi  
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü  
VA : Vücut ağırlığı  
VKİ : Vücut kitle indeksi



## ŞEKİL VE TABLOLAR

<b>Tablo 1.</b> Diyabetik nefropati evrelerinin klinik ve laboratuvar özellikleri [6].....	19
<b>Tablo 2.</b> İdrar albümin atılım hızındaki değişiklikler .....	20
<b>Tablo 3.</b> Çalışmaya katılan olguların demografik ve antropometrik özellikleri. ....	35
<b>Tablo 4.</b> Çalışmaya katılan olguların biyokimyasal özellikleri.....	36
<b>Tablo 5.</b> Çalışmaya katılan olguların GFR ve Total böbrek hacim ölçümleri. ....	38
<b>Tablo 6.</b> Total böbrek hacminin, glisemik kontrol, İAAH ve GFR ile korelasyonu	39
<b>Şekil 1.</b> Anjiotensin II'nin diyabetik nefropati fizyopatolojindeki rolü .....	26
<b>Şekil 2 -</b> Grupların total böbrek hacimleri açısından karşılaştırılması .....	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin kısmi veya tam eksikliği sonucu hiperglisemi ile seyreden ve özellikle retina ve renal glomerül başta olmak üzere çeşitli dokularda diyabete özel mikrovasküler değişikliklerle karakterize kronik progresif bir hastalıktır. Diyabetik nefropati, diyabetik hastaların major bir sorunu olup morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan olguların yaklaşık üçte birini diyabetik nefropati olguları oluşturmaktadır [1]. Diyabetik nefropatinin yakın gelecekte dializ ve renal transplantasyon popülasyonunun % 80'nini oluşturacağı tahmin edilmektedir [1, 2]. Konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen diyabetik nefropatinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır [1-3]. Diyabetik nefropati tip 2 diyabete göre tip 1 diyabette daha sık ve daha ciddi bir sorun olarak görülmektedir. Diyabetik nefropatinin oluşum sürecinde, serum üre ve kreatinin değerlerinin yükselmediği erken dönemde, ilk ortaya çıkan patoloji glomerüler hiperfiltrasyondur. Glomerüler hiperfiltrasyon, glomerül bazal membranında hormonal, yapısal ve metabolik değişiklikler sonucu meydana gelen multifaktöryel bir patolojidir [4]. Hiperfiltrasyon döneminde uygulanabilecek tedaviler patolojiyi geriye döndürebilmektedir. Diyabetin ileri dönemlerinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşmeye başlar. Bu dönemde uygulanan tedaviler ile tam düzelmeye sağlanamamaktadır. Bu nedenle diyabetik nefropatinin erken tanısı prognoz açısından önemlidir [5].

Klinik olarak belirgin diyabetik nefropati, idrarda proteinüri ile başlamaktadır. Mogensen tarafından diyabetik nefropatinin klinik gelişimi çeşitli evrelere ayrılmıştır. Birinci evrede glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi

mevcuttur. İkinci evrede ise glomerüler hiperfiltrasyonun yanısıra glomerüler bazal membran kalınlaşması ve tübüler hipertrofi olmaktadır [4, 6]. Üçüncü evrede (mikroalbuminüri, başlangıç diyabetik nefropati) artmış GFR devam etmekte, bazal membran kalınlaşması ve mezengium genişlemesi bulunmaktadır. Dördüncü evrede glomerüloskleroz, GFR azalması ve hipertansiyon tabloya hakim olmaktadır. Beşinci evre, üremi ile karakterize SDBY'dir. İlk üç evrede börek hacmi (BH) artmaktadır. Bu DNA, RNA ve protein içeriğindeki artış ile açıklanmaktadır. Mikroalbuminürik olgularda BH artmaya devam etmekte ve aşkar nefropati geliştikten sonra bu artış durmaktadır. Dolayısıyla diyabetik nefropatinin erken teşhisinde glomerüler filtrasyon hızı, mikroalbuminüri ve BH incelemesi oldukça önemlidir [6].

Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1,5-20 µg/dk (ortalama 6,5 µg/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, ateşli hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonu ve gebelik, idrarla atılan protein miktarını artırır. Nefropatinin erken tanısı, tedavisi ve takibinde mikroalbuminürinin araştırılması, diyabetik hasta için yaşamsal önem taşımaktadır [1].

BH ile idrar albumin atılım hızı (İAAH) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda bu konuda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Artmış BH ile beraber yüksek GFR, İAAH ile ilgili olabilir. Bununla ilgili bir çalışmada normoalbuminürik hastalar ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürik Tip 2 DM'li hastalarda GFR ve BH'nin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [7]. Tip 1 DM'de BH, İAAH normal hastalar ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürik hastalarda önemli derecede daha yüksek bulunmuştur, nefromegali ve mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin erken göstergesi olarak kabul edilmiştir [8-10]. Başka bir çalışmada da

mikroalbuminürik Tip 2 DM hastalarında total böbrek hacmi (TBH) ile İAAH arasında korelasyon saptanmamıştır [11].

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 DM hastalarında mikroalbuminürik ve normoalbuminürik evrede TBH'nin ultrasonografi (US) ile hesaplanarak karşılaştırılmalı sonuçlarını değerlendirmek, TBH ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi belirlemektir.





## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİYABETES MELLİTUS**

DM, pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin rezistansı sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterli bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır.

Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen DM, eski çağlardan beri bilinmekte ve günümüzde de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünyada en sık görülen endokrin ve metabolizma hastalığıdır [12, 13].

#### **2.1.1. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Etyopatogenez**

Amerikan Diyabet Birliğinin (American Diabetes Association-ADA) 1997 yılının Haziran ayındaki toplantısında yeni bir DM sınıflaması yapılmıştır.

#### **ADA Diyabet Sınıflandırması [14, 15]:**

##### **I. Tip 1 DM**

- A. İmmün aracılıklı
- B. İdiopatik

**II. Tip 2 DM** (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize)

##### **III. Diğer özel diyabet tipleri**

###### **A. Hücre fonksiyonlarında genetik defektlere neden olan mutasyonlar**

1. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör 4a (MODY 1)
2. Glukokinaz (MODY 2)
3. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör -1a (MODY 3)
4. İnsülin promotör faktör (IPF) 1 (MODY 4)

5. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör -14a (MODY 5)
6. Nöro D1 (MODY 6)
7. Mitokondriyal DNA
8. Proinsülin ya da insülin dönüşümü

## **B. İnsülin aktivitesinde genetik defektler**

1. Tip A insülin direnci
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipodistrofi sendromları
5. Diğerleri

**C.** Ekzokrin pankreas defektleri (pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemakromatozis)

**D.** Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing Sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosteronoma)

**E.** İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı (steroid, tiroid hormonları, diazoksid adrenerjik agonistler, tiyazidler, fenitoin)

**F.** Enfeksiyonlar (Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs, Koksaki virüs)

**G.** Nadir görülen immün aracılı diyabet (antiinsülin reseptör antikolları, stiff-man sendromu)

**H.** Diyabetle ilişkili sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu, Wolfram sendromu, Huntington koreası, Laurence-Moon Biedl sendromu)

#### **IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)**

##### **Tip 1 Diyabetes Mellitusun Etyopatogenezi**

Pankreastan salgılanan endojen insülinin olmamasına bağlı olarak gelişen DM tiplerine bu isim verilir. En sık rastlanılan pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıdır. Hastalık ani başlangıçlıdır. İmmunolojik olarak beta hücrelerinin % 90'ı harap olduktan sonra klinik tablo ani olarak oluşur. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgu olabilir. Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda hasta zayıftır ve kural olarak komplikasyon yoktur [16].

Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. Çeşitli ırklarda Tip 1 diyabete yatkınlık sağlayan antijenin tipi değişiktir. Beyaz ırk için HLA B8, HLA B15, HLA DR3 ve HLA DR4, zenci ırk için HLA DR7, Japonlar için HLA DR9 diyabete yatkınlık sağlayan antijenlerdir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetik çeken olay viral enfeksiyonlar, özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki B, diyet, toksinler ve streştir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikorlar (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (% 65-85) saptanır. Otoantikorların çoğu IgG tipindedir. ICA titresi zamanla düşen tip 1 DM'li hastalarda ICA (-) olduğu için Tip 1 DM ile Tip 2 DM'nin erken yaşta başlayan formunun ayırıcı tanısında ICA önemli bir laboratuvar bulgusudur [14]. Bu hastalarda adacık hücrelerine karşı otoantikorlardan başka daha az sıklıkla insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz, mikrobakteriyal ısı şoku 9 proteini-65, 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı da otoantikorlar saptanmıştır [14, 17, 18].

Bu hastalarda hümorale immüniteden başka hücresele immünitenin de uyarıldığı ve etyopatogeneizde rol oynadığı bilinmektedir. Hastalığın başlangıcında pankreasın özellikle lenfositleri içeren mononükleer hücreler tarafından infiltrasyonu ile tanımlanan insülinitis görülür. Tip 1 diyabetin diğere bir tipi ise “Poliglandüler otoimmün sendrom tip II” veya diğere adı ile “Schmidt sendromudur”. Çoğunlukla kadınlarda görülen Schmidt sendromunda tiroide, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı da otoantikörler üretilir ve hipotiroidi, sürrenal yetersizlik, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir [14, 16, 19].

Daha nadir görülen Tip 1 diyabet nedenleri arasında pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomi yer alır. Tip 1 diyabette total mortalite hızı diyabetik olmayanlara göre 4-7 kat yüksektir ve en sık mortalite nedeni (% 55) SDBY'dir [18].

### **Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etyopatogenezi**

Toplumda en sık rastladığımız diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Diyabetik ketoasidoz koması şiddetli infeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non - ketotik komadır.

Hastalarda glukoz intoleransı bulgu vermeksizin uzun süredir mevcuttur ve metabolik düzeyde bozukluklar gelişmesine yol açar [13, 14].

Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar [13, 14, 20]:

- a) Periferik dokularda insülin direnci oluşması
- b) Pankreastan insülin salınım kusuru
- c) Karaciğerde glukoz üretiminin artması

Bu grupta temel bozukluk insülinin etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de, çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkenler arasında yaşlılık, hareketsizlik, şişmanlık, glukokortikoid ve seks hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali ve Cushing hastalığı gibi endokrinopatiler, gebelik, genetik yatkınlık, çeşitli stresli durumlar yer alır.

Tip 2 diyabette beta hücrelerinin kan şekeri düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabette özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk vardır. Beta hücresi glukozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (MODY) ve Tip 2 diyabetli vakaların bir kısmında bulunan glikokinaz enzim eksikliği (genetik olarak) bu bozukluğa neden olur. Karaciğerden glukoz üretiminin artması, kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir.

## **Tip 2 Diyabetes Mellitus üç evreye ayrılır [12, 13, 21]:**

**Preklinik evre:** Beta hücre fonksiyonları nisbeten normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glikoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) normaldir.

**Bozulmuş glukoz toleransı dönemi:** Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir.

Preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sebep olan non - genetik faktörler azaltılabilirse aşikâr diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompense dönemden diyabete geçişin ortalama 10 ile 20 yıl arasında olduğu düşünülmektedir.

**Aşikâr diyabet:** Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glukoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glukoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise

periferik insülin direncinin giderek artmasıdır. Aşık ar diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetik ajanlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla beraber uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur [21].

### **2.1.2. Diyabetes Mellitusun Tanısı**

a) Bir hafta arayla bakılan en az 8 saatlik tam açlık venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması veya;

b) Diyabete özđü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması (Diyabete özđü semptomlar; poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır) veya;

c) OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması [13, 14, 22].

### **2.1.3. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları**

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ayrılır:

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolor non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar

- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati

- Diyabetik retinopati

- Diyabetik nöropati

DM'li hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun daha önce bahsedildiği gibi uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna “kronik vasküler sendrom” da denir. Diyabetin kronik komplikasyonları, tutulan sisteme ve bulgularına göre aşağıda sınıflandırılmıştır. Diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler, diyabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz ve arterioskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık diyabetik mikroanjiopatik değişimler genelde diyabete has ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır. Diyabetik mikroanjiopatinin gelişiminde “Metabolik Hipotez” ve “Genetik Hipotez” ileri sürülmüştür [14, 23].

### **Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Komplikasyonları [23]:**

#### **Göz :**

1. Diyabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)
2. Vitreus kanaması
3. Rubeozis iritis
4. Glokom
5. Katarakt



6. Oküler kas felci

**Böbrek :**

1. İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)
2. Kronik böbrek yetersizliği
3. Renal papiller nekroz
4. Kronik pyelonefritis
5. Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

**Merkezi ve periferik sinir sistemi:**

1. Somatik diyabetik nöropati
2. Otonom diyabetik nöropatisi
3. Diyabetik inmeler

**Kardiyovasküler sistem:**

1. İskemik kalp hastalıkları
2. Diyabetik kardiyomiyopati
3. Diyabetik periferik arter hastalığı
4. Diyabetik arteriyel organ beslenme bozukluğu

**Deri ve bağ dokusu:**

1. Necrobiosis lipoidica diabetorum
2. Xantoma diabetorum
3. Granuloma annulare
4. Fronkuloz
5. Mikotik infeksiyonlar

**Gebelik:**

1. İri bebek gelişimi insidansında artış

2. Kongenital defekt (bebekte)
3. Gebelikte miad gecikmesi
4. Neonatal hipoglisemi
5. Neonatal ölüm sıklığında artış

### **A. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları Tip 2 DM için henüz aşikar diyabetin ortaya çıkmadığı bozulmuş glikoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte koroner arter hastalığı (KAH) için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyi, HDL-kolesterol düzeyinin düşüklüğü sık görülmekte, bu nedenledir ki; makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından kadın erkek farkı yoktur [23].

#### **a. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta KAH olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diyabetik erkeklere yaklaşmaktadır. Diyabetlilerde aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir [23].

Koroner yetersizlik diyabetik olan ve olmayan kişilerde aynı klinik semptomlarla seyredir. Ancak otonom nöropati gelişmiş diyabetiklerde asemptomatik KAH olacağı ve sessiz infarktüs gelişebileceği bilinmelidir.

## **b. Serebrovasküler Hastalıklar**

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyrederek ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diyabetde trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diyabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalması olmasına rağmen fibrinojen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu artırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olaylar da sorgulanmalıdır. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir [14].

## **c. Periferik Damar Hastalığı**

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adını veriyoruz. Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diyabet makroanjiopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır. Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinsde de aynı sıklıkta görülür [14, 23].

Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir.

Tip 2 diyabette makroanjiopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları alt ekstremitelerde iskemisi, empotans ve

intestinal anginayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır.

Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diyabetik ayakdır. Ortopedi kliniklerinde nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının % 50'sinin nedeni diyabetik ayakdır [24].

## **B. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir [25].

### **a. Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati mikroalbuminüri, belirgin proteinüri, GFR'de düşüklük, kreatinin düzeyinde sürekli yükselme ve son dönemde renal replasman tedavisini içeren bir süreçtir [26]. Toplum çalışmaları tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğunu göstermektedir [27]. Diyabetli hastalarda SDBY genel popülasyona göre yaklaşık 12 kat artmıştır. Kanada ve İngiltere'de SDBY olan hastaların yaklaşık %25'i, Amerika'da %40'ından fazlası diyabetiktir [26]. Tip 1 diyabet tanısı alan hastalarda 10 yıl içerisinde %25.7 ve 19 yıl içerisinde %50.7 gibi yüksek oranlarda mikroalbuminüri geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [28]. Diğer yandan

Almanya ve Avusturya'da 27805 tip 1 diyabetli hastanın 40 yıl izlenmesiyle yapılan büyük bir çalışmada persistan mikroalbuminüri prevalansı %25.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada belirgin proteinüri ve SDBY tanısı alanların oranı ise %10'un altındadır. Bu çalışmadaki nefropati oranlarının düşüklüğü HbA1c düzeylerinin düşük olmasına bağlanmış ve iyi regüle edilmiş kan şekeri, iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Diyabet süresi, tanının geç konması, erkek cinsiyet, HbA1c düzeyleri, kan basıncı ve lipid değerleri nefropatide etkili unsurlar olarak değerlendirilmiştir [29]. Tip 2 diyabetli hastaların 10 yıllık izlemi sonrasında mikroalbuminüri oranı %24.9, belirgin proteinüri oranı %5.3, renal replasman tedavisi gerekenlerin oranı %0.88 bulunmuştur [26]. Ülkemizde de 2010 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre (sekonder hipertansiyon göz önüne alınınca) diyabetik nefropati %32.7'lik oranla SDBY etyolojisinde birinci sırada yer almaktadır [30]. Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi, glisemik kontrol bozukluğu, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyetteki yüksek protein, albuminüri varlığı, sigara kullanımı nefropati gelişiminde ve prognozda kötü etkilidir [26, 29].

Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diffüz nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel -Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da diyabetik süreçte renal tutulum görülebilir. Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen' in tanımladığı beş evreden geçer [6, 31, 32]:

### **Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi)**

Hiperfiltrasyon, GFR 135 ml/dk'nın üzerinde olacak değerde % 20-40 artabilir ve egzersizle İAAH artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik (% 20 daha büyük) oldukları US ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler.

### **Evre 2 (Sessiz dönem)**

Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. GFR yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin İAAH devam eder. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezangiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemi kontrolü ile düzelme gözlenebilir.

### **Evre 3 (Başlangıç diyabetik nefropati dönemi)**

Bu dönemde GFR normaldir. İAAH mikroalbuminürik düzeyde, yani 30-300 mg/24 saat veya 20-200 µg/dk arasındadır. Aşık nefropatinin habercisidir. Hastanın mikroalbuminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbuminüri pozitifliğini artırır. Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0,8 gr/kg/gün) ve

antihipertansif tedavi (özellikle anjiyotensin 1 dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir [14, 33-35].

#### **Evre 4 (Klinik ‘Aşikar’ diyabetik nefropati dönemi)**

Klasik olarak persistan proteinüri (> 0,5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla hipertansiyon da vardır ve eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk'dır. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı % 60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Böbrekte morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır [23, 33, 35].

#### **Evre 5 (Son dönem böbrek yetmezliği)**

Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır [33].

Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinüri varlığı en az beş yıldır diyabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilir [14, 33].

**Tablo 1.** Diyabetik nefropati evrelerinin klinik ve laboratuvar özellikleri [6].

EVRE	NE ZAMAN MEVCUTTUR	GFR VE RENAL PERFÜZYON	İDRAR BULGULARI	KAN BİYOKİMYASI	KLİNİK BULGULAR	MORFOLojİK BULGULAR
I. Nefromegali hiperfiltrasyon evresi	Teşhis sırasında	Artmış	Reversibl albuminüri ağır egzersiz	Dikkate değer bulgu yok	USG ile böbrekler büyük	Glomerül hipertrofisi
II. Klinik latent evre	2-5 yıl sonra	N veya artmış	Dikkate değer bulgu yok	Dikkate değer bulgu yok	Dikkate değer bulgu yok	Bazal membran kalınlaşması (BMK)
III. Başlangıç halinde nefropati	5-15 yıl sonra	N veya artmış	Mikroalbuminüri 30-300 mg/24 st 20-200 µg/dk	Dikkate değer bulgu yok	Kan basıncında yükselme	BMK ve mezangium genişlemesi
IV. Klinik nefropati: Makroalbuminüri	10-25 yıl sonra	Azalmıştır Progressif olarak azalır	İnatçı proteinüri (>0,5 g/24 st)	Kreatininde artış	HT ciddi nefropati	Diffuz/nodüler glomerüloskleroz
V. Son dönem böbrek yetmezliği	15-30 yıl sonra	Progressif olarak azalır	İnatçı proteinüri	Üre/cr artışı ve üremi bulguları	HT ciddi nefropati	Progressif değişiklikler Kapiller tıkanmalar

### **Mikroalbuminüri:**

Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1,5-20 µg/dk (ortalama 6,5 µg/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı geceki idrardan % 25 daha fazladır. Aynı zamanda, aynı hastada günden güne % 40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenlerle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar [33]. İdrarla albumin atılımı ile ilgili kavramlar tablo 2'de gösterilmiştir.



**Tablo 2.** İdrar albümin atılım hızındaki değişiklikler

	24st'lik idrar (mg)	Kısa süreli (4-8 st) idrar örneği (µgr/dk)	Spot idrar örneği (µgr/mg kreatinin)
Normoalbuminüri	< 30	20	< 30
Mikroalbuminüri	30 - 300	20 - 200	30 - 300
Klinik albuminüri	> 300	> 200	> 300

Nefropatinin erken tanısı, tedavisi ve takibinde mikroalbuminürinin araştırılması, diyabetik hasta için yaşamsal önem taşımaktadır.

#### **Mikroalbuminürinin değerlendirilmesi:**

Erken tanı esastır. İlk başvuruda renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve her yıl tekrarlanmalıdır. Mikroalbuminüri taramasında “dipstick” metodu, sabah alınan örnekte spot idrar albümin/kreatinin oranı tercih edilir. Tam idrar tahlili, serum üre ve kreatinini, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, proteinüri ve kreatinin klirensi istenmelidir. Eğer idrarda enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisinden sonra proteinüri değerlendirilmelidir. 24 saatlik idrarda 30 mg'ın üzeride albümin tespiti farmakolojik müdahaleyi gerektirir. Mikroalbuminürisi ve arteriel hipertansiyonu olmayan hastalarda senelik takip gerekir. Şüpheli pozitif hastalarda egzersiz, ateş, enfeksiyon, kontrolsüz diyabet ve arteriel hipertansiyon gibi faktörler albümin atılımını etkileyebileceğinden ayrı zamanlarda bakılmış 3 ayrı ölçümün ortalaması alınabilir.

Hipertansif diyabetiklerde ilaç dışı tedavi (tuz kısıtlaması, egzersiz, ideal kiloya inme ve sigarayı bırakma) öncelik taşır. Kiőıye özğü ilaç tedavisi yapılmalıdır. İlaçlar yan etkileri ve böbrek üzerine koruyucu etkileri göz önüne

alınarak seçilmelidir. Diüretik verilmesi önerilmez, çünkü diüretikler diyabetik hastalarda lipid dengesini bozarlar ve insülin direnci oluştururlar. Diyabetik hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaç grubudur. Bu ilaçların diyabetik nefropatiyi durdurduğu, yavaşlattığı ve mikroalbüminüriyi azalttığı gösterilmiştir [14, 36].

Mikroalbüminüriyi azalttıkları ve böbreği korudukları için normotansif diyabetik nefropatililerde de kan basıncı takibi ile ACE inhibitörleri verilebilir. Ancak tip 4 renal tübüler asidozda, bilateral renal arter darlığında, SDBY'de ve hiperpotasemi yaratan durumlarda kullanılmaları sakıncalıdır [37].

### **Diyabetik Nefropatide Genetik Bulgular**

Tip 1 ve Tip 2 DM'li ikizler ve ailelerle yapılan çalışmalar nefropati gelişiminde genetik yatkınlığın önemli rolü olduğunu düşündürmüştür. Her iki diyabet tipinde de nefropatinin ailesel geçiş gösterdiği ortaya konmuştur. Tip 1 diyabeti olan kardeşlerden birinde proteinüri varsa diğer kardeşte proteinüri gelişme riski yüksek bulunmuştur [27, 38]. Amerika'da yaklaşık 26.000 diyaliz hastasında yapılan çalışmada bilinen genetik hastalığı olanlar (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, herediter nefrit) ve ürolojik anormallikler ekarte edildiğinde 450 hastada ailesel SDBY rastlanmıştır [39]. Adipenocin, Anjiyotensin 2 reseptör, ACE, süperoksit dismutaz (SOD), apolipoprotein E, insülin benzeri büyüme faktörü, endotelial nitrik oksit sentaz gibi birçok gen nefropati gelişiminde etkili olabilecek genler olarak gösterilmektedir. Bu genlerden özellikle 17q23 lokalizasyonunda bulunan ACE geniyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır, fakat nefropatiyle tam ilişkisinin saptanması için ileri çalışmalara gerek vardır [39]. İnflamatuvar sitokin genleri interlökin 8, kemokin ligant 2, kemokin reseptör 5 ve

matrix metalloproteinaz 9 diyabetik nefropatiyle belirgin olarak ilişkili bulunmuştur [40]. Diyabetik nefropati ile ilişkili genlerin tanımlanması ve önceden belirlenmesi koruyucu tedavilerin başlanması açısından önemlidir [39].

### **Etyopatogenez**

Nefropati gelişimi genetik zeminde, hemodinamik ve metabolik faktörlerin ilişkisi sonucu oluşmaktadır. Hemodinamik faktörler vazoaktif hormon yolu (Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), endotelin) aracılığıyla artmış sistemik ve intraglomerüler basıncı içerir. Hemodinamik yol intrasellüler ikincil haberciler protein kinaz C (PKC), mitojen aktive edici protein kinaz, nükleer transkripsiyon faktör ve çeşitli büyüme faktörleri (prosklerotik sitokin, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), permeabilite artırıcı büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tarafından aktive edilmektedir. Nefropati gelişiminde glukoz bağımlı yol aktive olmaktadır. Glukoz bağımlı yol oksidatif stres, renal polyol formasyonu ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin (İGSÜ) artmasını içerir. Bu yolların kombinasyonu ile renal albümin permeabilitesi artar, ekstrasellüler matriks akümülyasyonuna yol açar ve artmış proteinüri, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis ile sonuçlanır [41].

**1. Glukozun direkt toksik etkileri (glukotoksisite):** Glukoz hücrelere doğrudan toksik etkide bulunur. Glomerül bazal membranında ve mezengial matrikste sülfürlenmiş proteoglikanların ve anyonik bölgelerin kaybının bu bölgelere kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanların daha fazla birikmesine yol açtığı gösterilmiştir [27].

**2. Polyol yolu aktivasyonu:** Glukoz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Hiperglisemide bu dönüşüm artar. NADPH nitrik oksit (NO) sentezi ve serbest radikallerin uzaklaştırılmasında rol alan glutatyon yapımında kullanılır. Hiperglisemide NADPH tüketiminin artması ile NO yapımı azalır, serbest radikallere bağlı vasküler hasar gelişir. Hücre içinde artan sorbitol etkisiyle miyoinositol ve Na/K ATP'az aktivitesi azalır. Sodyum hücre içinde birikir, osmoregülasyon bozulur, hücre ödemi ve işlev bozukluğu ortaya çıkar. Ayrıca sorbitol, nikotinamid adenin dinükleotid varlığında sorbitol dehidrogenaz enzimiyle fruktoza dönüştürülür. Fruktozun non-enzimatik glikozillenmesi sonucu İGSÜ oluşur ve doku hasarına neden olur [38].

**3. Non enzimatik glikozillenme ve ileri glikozilasyon ürünleri:** İleri glikolizasyon yolu diyabetik nefropatide olduğu kadar kardiyovasküler komplikasyonlardan ateroskleroz ile de yakından ilgilidir. Glikozilasyon ile biyokimyasal olarak farklı birçok ürün oluşmaktadır. Maillard reaksiyonu protein amin rezidüleri, lipid ve nükleik asitlerin şekerle nonenzimatik reaksiyona girerek indirgenmesi sonucu oluşur. İGSÜ bir enzim aracılık etmeksizin aminoasit, lipid ve lipoproteinlerin kendiliğinden indirgenmesiyle oluşur. Reaksiyonun ilk basamağında hızlı reversibl glukoz bağımlı olarak schiff bazlar oluşmaktadır. Daha yavaş günler süren bir basamakla amadori cisimleri oluşmaktadır. Bu erken glukozilasyon ürünleri damar duvar kollajeni ve kristalin gibi uzun ömürlü proteinlerde akümüle olmaktadır. Son 2-3 aydaki glisemik kontrol hakkında fikir veren HbA1c bir amadori cisimidir. Bu ürünlerin oluşumundan sonraki aşama geri dönüşümsüz ve proteolitik enzimlere dirençli İGSÜ'nin ortaya çıkması ile ayrıca

reseptör bağımlı mekanizma ile de biyolojik etkilerini göstermektedir. Bunun sonucu çok sayıda sitozolik büyüme faktörü (TGF B, VEGF) sitokinler salgılamakta başta nefropati olmak üzere birçok komplikasyonda görev yapmaktadır. İGSÜ'nin yıkıcısı olan alagebrium kullanımıyla albüminürinin azaltıldığı deneysel olarak gösterilmiştir [22]. Amadori cisimlerinin sonraki basamağa ilerlemesi hipergliseminin düzeyine bağlıdır. Diyabetik nefropatili olguların serum ve skleroze glomerullerindeki İGSÜ düzeylerinin artmış olduğunun gösterilmesi, glomerüldeki İGSÜ varlığının diyabetik renal hastalığın başlatıcısı ve nefropatinin seyriyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir [27, 41].

**4. Protein kinaz C aktivasyonu:** Hiperglisemide aktive olan protein kinaz C'nin, özellikle glomerüllerde, interstisyel kapiller ve büyük arterlerin endotel hücrelerinde arttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Böbrek hücrelerinde fibronektin, tip IV kollajen, TGF-B1 sentezini arttırır. Protein kinaz c aktivasyonu ile; TGF-B1 aracılığıyla matriks protein üretimi artar, bu durum glomerüloskleroz ile sonuçlanır. Anjiotensin II de, tip 1 reseptör aktivasyonu ile mezangial ve tübüler hücrelerde PKC'yi aktive eder. Podositlerde VEGF'nin sentezini arttırarak glomerüler geçirgenlik artışı ve albuminüriye, mezangial hücreleri aktive ederek glomerüloskleroza neden olduğu bazı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir [41].

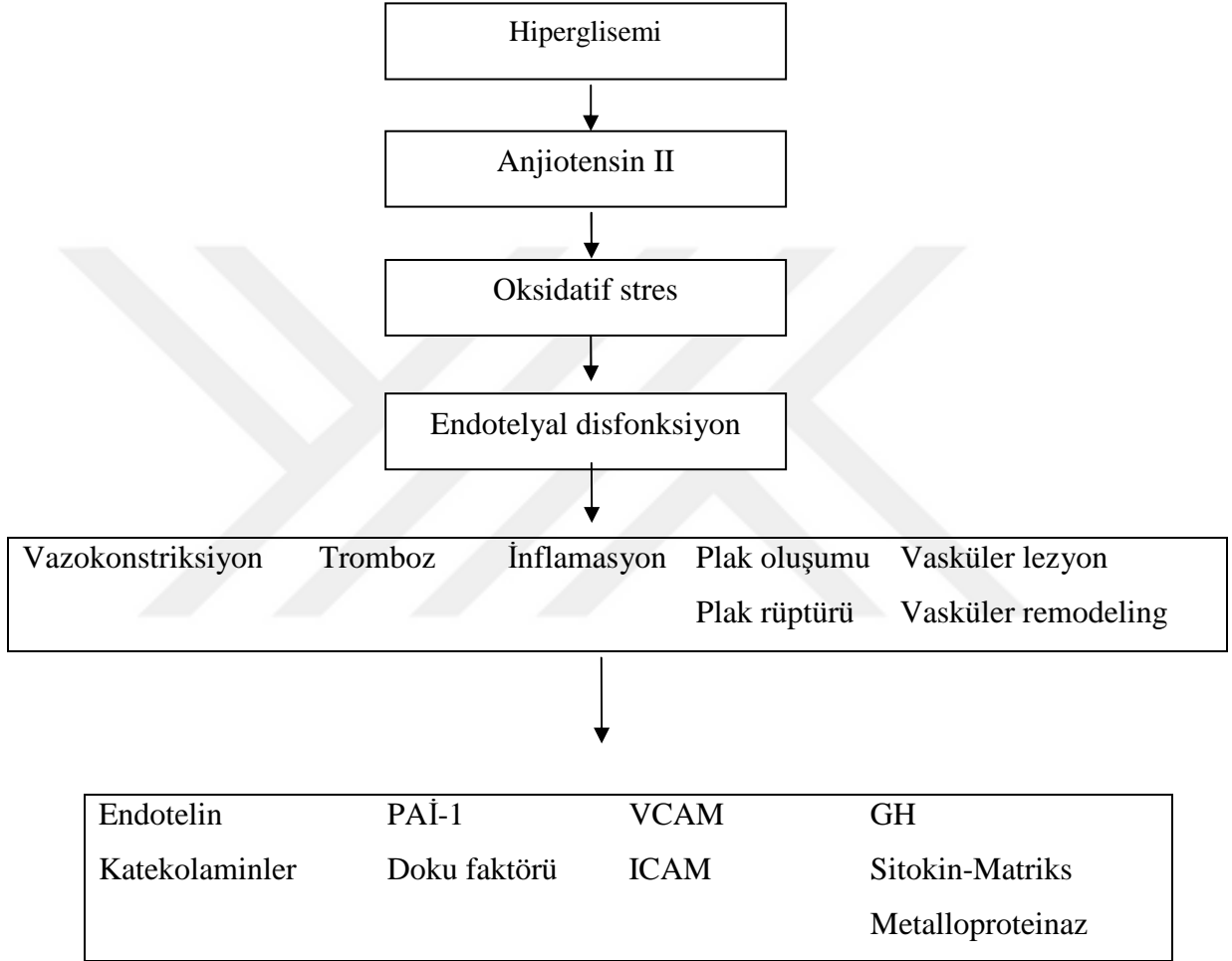
**5. Oksidatif stres:** Diyabette uzamış glukoz maruziyeti oksidan/antioksidan dengesini bozmaktadır. Primer hedef protein ve lipidleri içermektedir. Protein oksidatif ürünleri ve lipid peroksidasyon ürünleri tip 2 DM'li hastalarda artarken eritrositlerde enzimatik (glutatyon peroksidaz, süperoksit dismütaz [SOD], katalaz) ve non-enzimatik (b-karoten, retinol, vitamin C, vitamin E ve ürik asit) antioksidanların azaldığı gösterilmiş [42]. Yüksek glukoz maruz bırakılan normal

monosit ve granülositlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan reaktif oksijen ürün oluşumunun arttığı gösterilmiştir. Nefropatisi olan tip 2 DM'li hastalarda eritrositlerde malondialdehid düzeyi artarken, SOD ve katalaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir [43].

**6. Büyüme faktörleri:** Renal hasarın ilerleyici atrofiye neden olduğu pek çok nefropatiden farklı olarak diyabette proteinürinin geliştiğı ve GFR'nin azaldığı evrede bile nefronda hipertrofi mevcuttur. Nefropati glomeruloskleroz ve mezangial matriks artışı ile karakterizedir. Büyüme faktörlerinin nefropati gelişiminde rolü olduğu kabul edilmektedir [27, 40].

**7. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS):** DM'de doku düzeyinde RAAS aktivasyonu olurken sistemik RAAS inhibisyonu gösterilmiştir. Doku düzeyinde anjiotensin II ile NAD(P)H oksidaz aktivasyonu sellüler hasarı oluşturmaktadır. Artmış oksijen radikalleri ile NO kullanılabilirliği azalmıştır. Sonuçta RAAS aktivasyonu ile proteolizis artmakta, hücre yıkımı, inflamasyon ve fibrozis gelişmektedir. Hiperglisemi doku anjiotensin II düzeyini arttırarak oksidatif stres ve endotelial disfonksiyona neden olur. Fizyopatoloji Şekil 1'de şematize edilmiştir [44]. Bir çok deneysel çalışmada ACE inhibisyonu veya anjiotensin II-tip 1 reseptör blokajıyla renal histopatolojik değişikliklerin geri döndürülebildiğı gösterilmiştir [45]. Günümüzdeki çalışmalar kalp ve damarlarda kollajen, fibronektin, laminin birikimine bağıli hipertrofi ve fibrozis geliştiğini göstermektedir [46]. Fibröz doku birikimi ayrıca pankreas, yağ ve kas dokusu gibi insüline duyarlı dokularda da tespit edilmiştir. Fizyolojik dozlardaki aldosteronun insan promonositlerinde insülin reseptörü mRNA'sını, insülin reseptör duyarlılığını ve glukoz taşıyıcılarını azalttığı, fibrozisi arttırdığı gösterilmiştir. Aldosteron düzeyleri

yüksek seyreden adrenal hiperplazili kişilerde farmakolojik dozda bloke edilmesine rağmen insülin direncinin düzelmemesi aldosteronun insülin duyarlılığı üzerinde negatif etkileri olduğu hipotezini desteklemektedir [44].



**Şekil 1.** Anjiotensin II'nin diyabetik nefropati fizyopatolojindeki rolü

PAI: Plazminojen aktivasyon inhibitörü VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

ICAM: İntraselüler adezyon molekülü

## **b. Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3., 4., 6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir [47, 48].

Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diyabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diyabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grupta toplanabilir.

Nonproliferatif retinopatili hastaların % 8-10'u 10 sene içerisinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içerisinde körlüğe doğru giderler. Proliferatif retinopati insülin tedavisi alanlarda, almayanlara oranla daha sık görülür [47]. Diyabetik hastalarda önce retinopati, arkasından nefropati gelişir. Diyabetik bir hastada retinopati olmaksızın nefropati gelişmesi söz konusu ise de, böyle olgularda nefropati için diyabet dışında bir sebep aranmalıdır.

Diyabetik retinopatide temel patoloji, mikrooklüzyon ve damar permeabilitesinde bozulmadır. Oklüzyonlar sonucunda retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir [49-51].



### **c. Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyirinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Bulgular hem periferik hem de otonom sinir sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkar. Nöropati diyabetin en sık rastlanan komplikasyonları arasındadır. Diyabet tanısı konduğunda hastaların % 10'unda nöropati bulunurken diyabet yaşının artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran % 50 olmaktadır. Bir başka deyişle diyabetik nöropati diyabet yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazı hastalar da kötü kontrole karşın daha geç görülmesi ya da görülmemesi genetik katkıya yatkınlık telkin etmektedir [52, 53].

### **2.2 Diyabetik Hastaların Renal Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi ve Böbrek Hacminin Diyabetik Nefropati ile İlişkisi**

Diyabet ile ilişkili renal değişiklikler, erken evrede artan GFR ile seyreden erken hiperfiltrasyon bulgularından, ileri dönemlerde azotemi ile seyreden nefroskleroz ve fibrozise kadar değişebilir [54, 55]. Dolayısıyla, belli bir süreçte seyreden bu kompleks değişiklikler, kısmen diyabet yaşı ile paralel olarak renal ultrasonografik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Konvansiyonel US, böbrek boyutlarının ve pozisyonunun değerlendirilmesinde, renal kitle ve obstrüktif üropati araştırmasında, diyabetik nefropatinin progresyonunu değerlendirmede oldukça yardımcı ve invaziv olmayan bir incelemedir. Ultrasonografik değerlendirme klinik bir görüntü vermesinin yanısıra Tip 2 DM'li hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin asıl nedenini nitelendirmede yararlı olabilir [56, 57]. Diyabet

gibi bazı sistemik hastalıklarda, kortikal hiperekojenite gibi renal parenkimal değişikliklerin saptanması, renal fonksiyonel bozulmanın, dolayısıyla nefropati ve böbrek yetmezliği sürecinin bir belirtisi olarak kabul edilmektedir. Bu aşamada geleneksel renal ultrasonografik inceleme, erken evrede renal ekojenite değişikliğini ve renal genişlemeyi, geç dönemde ise parenkim kaybını saptayabilmektedir [56, 58-61].

Konvansiyonel US, kullanıcıya bağlı değişkenliğin en fazla görüldüğü radyolojik inceleme yöntemlerinden birisi olmasına rağmen, renal boyut ölçümü ve morfolojik incelemelerde kısmen objektiflik kazanılmıştır [59].

Renal morfolojik değişiklikler, ne yazık ki hastalığın ancak ilerleyen dönemlerinde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Oysa Renal Doppler US, rezistivite ve pulsatility indeks değerleri aracılığıyla, böbreklerdeki değişiklikleri daha erken dönemde tespit edebilmektedir. Bu sayede renal fonksiyonların korunması için klinisyeni ek ve erken tedavilere yöneltebilen bir tanı aracıdır [62]. Rutin B-mod US inceleme ise biyokimyasal (serum BUN düzeyi, kreatinin klerensi, idrar albumin düzeyi gibi) ve doppler US incelemeler kadar klinik diyabetik nefropatide öngörüşel değere sahip gözükmemektedir [63-65]. Bu anlamda, prelinik nefropati evresinde mikroalbuminüri; klinik nefropati evresinde ise doppler US ile elde edilen rezistivite indeks değerleri; hastalığın progresyonunu belirlemede en değerli öngörüşel parametreler olarak gözükmemektedir [66, 67]. Konvansiyonel US ile saptanan renal morfolojik değişiklikler ise, ancak ilerlemiş nefropati aşamasında öngörüşel olabilmektedir. Diyabetik hastalarda, ilerleyen nefropati ile birlikte ultrasonografik olarak parenkim kalınlıkları anlamlı olarak

değişmezken, eko şiddetinde artma ve sağlıklı bireylere göre böbrek boyutlarında azalma gerçekleşmektedir [59].

Diyabetik nefropatinin erken teşhisinde GFR, mikroalbuminüri ve BH incelemesi oldukça önemlidir [6]. Glomerüler hiperfiltrasyonla ilişkili nefromegali Tip 1 DM'de sık olarak karşımıza çıkar. Çünkü bu hastalar semptomları nedeni ile erken dönemde tespit edilmektedir. Tip 2 DM'de ise hastalar genelde daha ileri evrelerde hekime başvurmaktadır. Bu nedenle Tip 2 DM'li bireylerde bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır [68]. Artmış BH ile beraber yüksek GFR artmış İAAH ile ilgili olabilir. Bununla ilgili bir çalışmada normoalbuminürik hastalar ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürik Tip 2 DM'li hastalarda GFR ve BH'nin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [7]. Birçok çalışmada hastalığın tanısından 5 yıl sonra mikroalbuminüri %80 oranında görülmektedir. Mikroalbuminürinin başlangıç diyabetik nefropati için prediktif bir belirteç olduğu, mikroalbuminüriye eşlik eden artmış böbrek boyutunun klinik nefropatinin patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir [7, 69]. Tip 1 DM'de BH, İAAH normal hastalar ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürik hastalarda önemli derecede daha yüksek bulunmuştur, nefromegali ve mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin erken göstergesi olarak kabul edilmiştir [8-10].

Tip 2 DM hastalarında US'nin yararını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada BH'nin glomerüler hiperfiltrasyonun tanısında %95 spesifik olduğu bulunmuştur [70]. Diyabetik nefropatinin başlangıç evresi sıklıkla artmış böbrek hacmiyle ilişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalarda US ile belirlenen artmış BH'nin mikroalbuminüriye eşlik ettiği bulunmuştur ve BH indexi ile mikroalbuminüri arasında ilişki gösterilmiştir [70-72].

Son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; Tip1 DM'de ultrasonografik değerlendirmede artmış renal volumü olan hastalarda diyabetik nefropati progresyon riski daha yüksek bulunmuştur ve mikroalbüminüriye yatkın hastalarda artmış BH gösterilmiştir [73]. BH'nin GFR ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir [74]. Tip 2 DM hastalarında mikroalbüminürik evrede hiperfiltrasyon gözlenmiş, bu da artmış BH ile ilişkili bulunmuştur [11, 75-77]. Başlangıç diyabetik nefropatinin erken tanısında renal US'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda US ile tesbit edilen renal hipertrofinin ve artmış BH'nin diyabetik nefropati gelişiminde primer disfonksiyonel faktör olduğu hipotezi desteklenmiştir [73, 78].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 21.12.2009 tarihinde 2009/14 karar numarası ile yazılı onay alındı.

Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerine başvuran, ADA kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı almış olan ve normoalbuminürik evrede bulunan (İAAH 0-30 mg/gün) 50 hasta ile mikroalbuminürik evrede olan (İAAH 30-300 mg/gün) ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşleştirilen 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü olan bireyler, Helsinki Bildirgesine uygun olarak ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların demografik özellikleri (yaş, boy, vücut ağırlığı [VA], VKİ) ve rutin laboratuvar testlerine ait bilgiler (tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), serum üre, kreatinin, AST, ALT düzeyi, serum total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol düzeyleri, HbA1c, 24 saatlik idrar tetkiki) ve GFR ölçümleri (modification of diet in renal disease [MDRD] formülü ile hesaplanan) olgu rapor formlarına kayıt edildi. Hastaların VKİ'leri, " $VKI=VA \text{ (kg)} / [Boy \text{ (m)}]^2$ " formülü kullanılarak hesaplandı. Daha sonra US cihazı kullanılarak tüm olguların BH ölçümleri yapıldı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıdaki gibiydi:

- a- Üre, kreatinin yüksekliği olanlar
- b- Hipertansiyon tanısı olanlar
- c- Yüksek ateşin eşlik ettiği aktif enfeksiyonu olanlar
- d- ACE ve/veya AT I bloker vb proteinüriyi etkileyen ilaç kullananlar

e- Renal anomalisi olanlar (soliter böbrek, atrofik-hipoplazik böbrek vb)

Olgular İAAH'lerine göre 2 gruba ayrıldı:

Grup1: Normoalbuminürik tip 2 DM olguları (İAAH < 30 mg/gün),

Grup2:Mikroalbuminürik tip 2 DM olguları (İAAH 30-300 mg/gün),

Hemogram ölçümü, 2ml'lik kan örneklerinden lazer okuma yöntemiyle kan sayımı cihazıyla (Coulter Hmx, Beckman Instruments CA, Amerika) bakıldı. Venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı ve bir saat içinde çalışıldı. Biyokimyasal parametrelerin (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, HbA1c) ölçümü 8 ml 'lik açlık kan örneklerinden otoanalizör (Olympus AU400, chemical analyzer, Almanya) ile bakıldı. Glukoz, enzimatik UV testi hegzokinaz yöntemi ile; üre, kinetik UV testi üreaz yöntemi; kreatinin, kinetik renk testi (Jaffe) yöntemi ile; HbA1c, immüno-inhibisyon yöntemi ile ölçüldü. Sodyum, potasyum ölçümleri İSE modülünde bakıldı. Elde edilen verilerden LDL kolesterol değeri Friedewald formülüne göre [LDL kolesterol=Total kolesterol-(trigliserid/5+HDL kolesterol)] ve GFR MDRD formülüne göre hesaplandı.

Hastaların 24 saatlik idrar örneklerinde protein atılımı değerlendirildi. Sabah uyandıktan sonraki ilk idrar tuvalate atıldı, sonraki 24 saat süresince idrar toplama kabına biriktirilip, ertesi sabahki ilk idrar da toplama kabına eklenerek, idrar toplama işlemi tamamlandı. Hastalar idrar toplama süresince egzersiz yapmadılar. Hastalarda tam idrar tetkikine bakıldı. Hiçbir hastanın üriner enfeksiyonu yoktu. Mikroalbuminüri Olympus AU400 cihazı immunotürbidimetrik yöntemi ile saptandı.

BH ölçümü US cihazına (General Electric Logiq 9, ABD) bağlı 4.0 mHz konveks prob kullanılarak yapıldı. Ultrasonografik inceleme sıcaklığı standart bir

odada aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi. Her bir hasta grubunda sağ ve sol BH ölçümü aynı US cihazı kullanılarak yapıldı. Hastalar supin pozisyonda ultrason probu sırasıyla sağ ve sol böğüre yerleştirildi. Böbrekler uzunlamasına görüntülendi. Böbreğin uzun aksı (A), ön-arka (B) ve transvers (C) çapı ölçüldü. BH “prolate ellipse” için kullanılan formül ( $A \times B \times C \times \pi / 6$ ) ile US cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı. TBH  $1.73 \text{ m}^2$  vücut yüzey alanına göre düzeltilerek kaydedildi.

Çalışma verileri bilgisayara kaydedilerek istatistiksel değerlendirmede paket program olan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin hesaplanması için tek yönlü varyans analizi ve basit korrelasyon ve regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik özellikler

Çalışmaya toplam 100 diyabetik olgu alındı. Bunlardan 50'si normoalbuminürik Tip2 DM (Grup 1) ve 50'si mikroalbuminürik tip 2 DM (Grup 2) tanısı olan hastalardan oluşmaktaydı. Toplam hastaların 43'ü erkek 57'si kadındı. Tüm olguların yaş ortalaması 53.11±1.96 olarak gözlemlendi. Olguların VKİ ortalaması 30.69±0.9 olarak tesbit edildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik ve antropometrik verileri Tablo 3 te gösterildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 3.** Çalışmaya katılan olguların demografik ve antropometrik özellikleri.

Parametre	GRUP 1 N:50			GRUP 2 N:50			P değeri
	Ortalama	Mak.	Min.	Ortalama	Mak.	Min.	
Yaş (Yıl)	53.04±2.70	79	34	53.18±2.94	81	34	0.944
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.12±1.69	51.4	20.1	31.26±1.43	45	20	0.307
Diyabet süresi (yıl)	5.72±1.38	20	0	6.94±1.75	20	0	0.259
Cinsiyet	E	24 (%48)	--	19 (%38)	--	--	0.674
	K	26 (%52)	--	31 (%62)	--	--	0.923

VKİ: Vücut kitle indeksi



## 4.2 Biyokimyasal özellikler

Çalışmaya alınan olguların biyokimyasal parametreleri Tablo 4'te gösterildi.

İki grubun hemoglobin, üre, kreatinin, AST, ALT, HbA1c, AKŞ düzeyleri ve lipid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Çalışmaya katılan olguların biyokimyasal özellikleri

Parametre	GRUP 1			GRUP 2			P Değeri
	Ortalama±SD	Mak.	Min.	Ortalama±SD	Mak.	Min.	
Hb (g/dl)	14.30±0.47	17	11	13.54±0.44	17	10	0.355
Üre (mg/dl)	26.85± 1.99	43	16	29.66±2.55	58	13	0.134
Kreatinin (mg/dl)	0.82±0.05	1.18	0.52	0.88±0.05	1.52	0.54	0.245
AST (U/L)	22.48±2.31	48	12	25.38±4.10	81	13	0.218
ALT (U/L)	25.76±4.33	95	8	28.54±6.17	128	8	0.461
HbA1c (%)	8.85±0.78	16	6	9.64±0.79	19	6	0.155
AKŞ (mg/dl)	165.46±19.90	403	88	197.36±26.89	639	94	0.106
T.KOL (mg/dl)	202.26±12.1	320	91	198.30±15.01	308	82	0.184
LDL (mg/dl)	122.63±10.94	208.39	42.5	114.95±11.82	224.6	32	0.611
HDL (mg/dl)	48±2.36	64	28	47.50±3.14	77	27	0.181
TG (mg/dl)	155.32±27.22	572	34.8	171.06±23.16	346	56	0.841

Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz,  
AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserit, T.KOL: Total Kolesterol, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

### **4.3 GFR ve böbrek hacmi ölçüm değerleri**

Çalışmaya alınan olguların GFR ve TBH ölçüm değerleri Tablo 5’de verilmiştir.

Grup 1’de GFR ortalaması  $93.44 \pm 4.76$  iken Grup 2’de  $83.62 \pm 4.88$  olarak saptandı. Her iki grupta bulunan olguların GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup 1’de ortalama TBH  $303.26 \pm 13.95$  iken, grup 2’de ortalama TBH  $326.43 \pm 18.66$  olarak saptandı. Her iki grupta bulunan olguların ortalama TBH ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ).

### **4.4 Grup içinde parametreler arası korelasyon analizi**

Grup 1 ve 2’de TBH’nin glisemik kontrol (HbA1c ve AKŞ), İAAH ve GFR ile korelasyonu tablo 6’da gösterilmiştir.

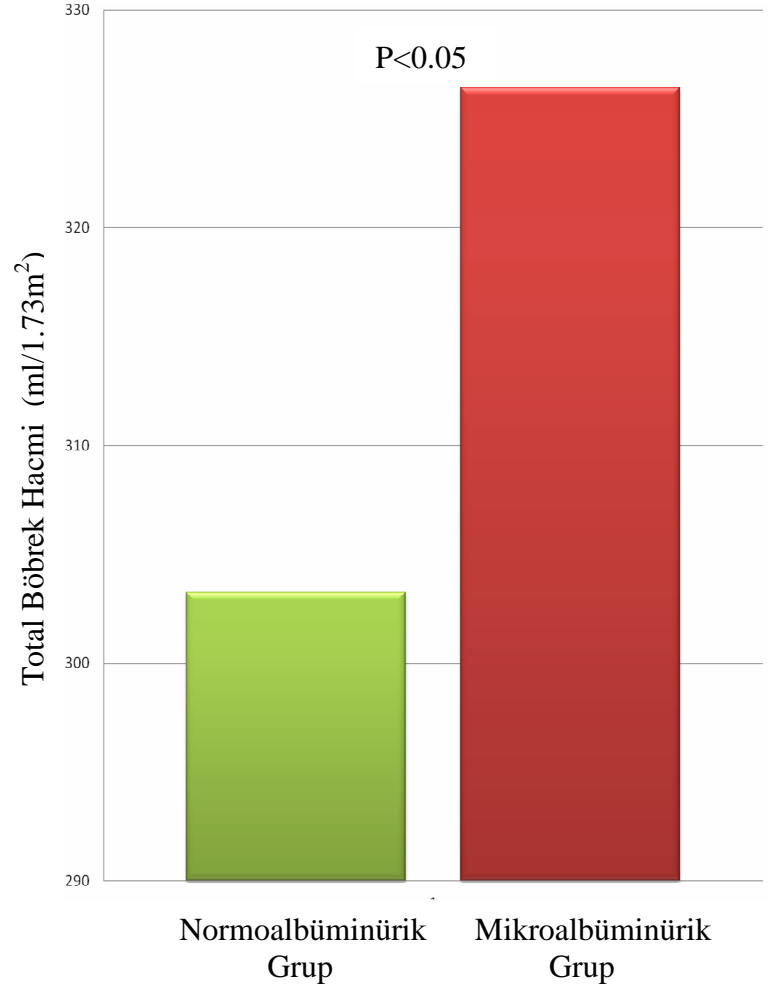
Grup 1’de TBH ile HbA1c, AKŞ, İAAH ve GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. TBH ile diyabet süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ )

Grup 2’de GFR ile AKŞ, HbA1c ve İAAH arasında korelasyon saptanmadı. TBH ile AKŞ, HbA1c, GFR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.49$ ,  $p < 0.01$ ; sırasıyla). TBH ile diyabet süresi arasında korelasyon saptanmadı.

**Tablo 5.** Çalışmaya katılan olguların GFR ve Total böbrek hacim ölçümleri.

Parametre	GRUP 1			GRUP 2			P Değeri
	Ortalama±SD	Mak.	Min.	Ortalama±SD	Mak.	Min.	
GFR (MDRD) (ml/dk)	93.44±4.76	137	66	83.62±4.88	129	48	0.734
TBH (ml/1.73m <sup>2</sup> )	303.26±13.95	446	207	326.43±18.66	456	130	0.048

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: Modifying diet in renal disease,  
BH: Böbrek hacmi TBH: Total böbrek hacmi



**Şekil 2 -** Grupların total böbrek hacimleri açısından karşılaştırılması

**Tablo 6.** Total böbrek hacminin, glisemik kontrol, İAAH ve GFR ile korelasyonu

			<b>AKŞ (mg/dl)</b>	<b>HbA1c</b>	<b>İAAH (mg/gün)</b>	<b>GFR (ml/dk)</b>
<b>TBH (ml/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>GRUP 1</b>	Pearson Correlation	0.079	-0.011	0.045	-0.010
		P Degeri	0.584	0.941	0.756	0.943
	<b>GRUP 2</b>	Pearson Correlation	0.301	0.414	-0.053	0.490
		P Degeri	0.034	0.003	0.713	0.001

TBH: Total Böbrek hacmi, AKŞ: Açlık kan şekeri, İAAH: İdrar albümin atılım hızı  
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı,

Çalışmaya katılan olgular genel olarak değerlendirildiğinde; İAAH ile AKŞ arasında pozitif yönde sınırda anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0.19$ ,  $p=0.05$ ). İAAH ile böbrek fonksiyon değerleri (üre, kreatinin) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0.31$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.25$ ,  $p<0.01$ , sırasıyla).

TBH ile AKŞ, HbA1c ve GFR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0.21$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.27$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.23$ ,  $p<0.05$ ; sırasıyla).

İAAH ile GFR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ( $r=-0.24$ ,  $p<0.05$ ). İAAH ile TBH arasında korelasyon saptanmadı

TBH ile diyabet süreleri arasında korelasyon saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Tip 2 DM'li hastalarda TBH ölçümünün proteinüri ile ilişkisinin araştırıldığı ve yüz hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, mikroalbuminürik hastalarda TBH'nin, normoalbuminürik hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

Çalışmaya alınan hastalar, yarısı normoalbuminürik diğer yarısı da mikroalbuminürik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik, antropometrik ve biyokimyasal (albüminüri hariç) veriler açısından istatistiksel fark yoktu. Olguların hepsi normotansifti ve üre kreatinin değerleri normaldi. Proteinüriyi etkileyebilecek ateşli hastalık veya ACE/AII reseptör blokeri gibi ilaç kullanımı yoktu.

Normoalbuminürik hastalarda GFR mikroalbuminürik hastalara göre hafif düzeyde daha yüksek bulundu, ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grupların GFR değerlerinin benzer bulunması; her iki grubun normotansif, ciddi nefropatisiz, benzer glisemik kontrol (AKŞ, HbA1c) ve yaşa sahip bireylerden oluşmasıyla açıklanabilir.

Mikroalbuminürik grubun ortalama TBH değeri, normoalbuminürik hastaların ortalama değerinden, istatistiksel bakımdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Pek çok prospektif çalışmada diyabetik hastalarda mikroalbuminüri artan BH ve GFR değeriyle ilişkili bulunmuştur. Glomerüler hiperfiltrasyonla ilişkili nefromegali Tip 1 DM'de sık olarak belirlenmektedir. Çünkü bu hastalar semptomları nedeni ile erken dönemde tespit edilmektedir. Tip 2 DM'de ise hastalar genelde daha ileri evrelerde hekime başvurmaktadır. Bu nedenle Tip 2 DM'li bireylerde bu konu ile ilgili çalışmalar yetersizdir [68]. Artmış BH ile

beraber yüksek GFR düzeyi, artmış İAAH ile ilgili olabilir. Vedel ve ark. yaptığı çalışmada, normoalbuminürik hastalar ile karşılaştırıldığında mikroalbuminürik Tip 2 DM'li hastalarda GFR ve BH'nin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [7]. TBH değerlerinin karşılaştırılması bakımından, bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olduğu görülmektedir.

Mikroalbuminürinin başlangıç diyabetik nefropati için prediktif bir belirteç olduğu, mikroalbuminüriye eşlik eden artmış böbrek boyutunun klinik nefropatinin patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir [7, 69]. Frazer ve ark. ile Feldt-Rasmussen ve ark. ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarında, Tip 1 DM'de İAAH normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında, BH'lerinin, mikroalbuminürik hastalarda önemli derecede daha yüksek bulunduğu rapor etmişler, nefromegalinin ve mikroalbuminürinin diyabetik nefropatinin erken göstergesi olduğu bildirilmiştir [8-10].

Diyabetik nefropatinin oluşum sürecinde serum üre ve kreatinin değerlerinin yükselmediği erken dönemde, ilk ortaya çıkan patoloji glomerüler hiperfiltrasyondur. Glomerüler hiperfiltrasyon, glomerül bazal membranında hormonal, yapısal ve metabolik değişiklikler sonucu meydana gelen multifaktöryel bir patolojidir [4]. Hiperfiltrasyon döneminde uygulanabilecek tedaviler patolojiyi geriye döndürebilmektedir. Diyabetin ileri dönemlerinde GFR düşmeye başlar. Bu dönemde uygulanan tedaviler ile tam düzelme sağlanamamaktadır. Bu nedenle diyabetik nefropatinin erken tanısı prognoz açısından önemlidir [5]. Ratlarda ve Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda, böbrek hipertrofisinin glomerüler hiperfiltrasyondan daha önce geliştiği gösterilmiştir. Diyabetik nefropati

gelişmesinde primer disfonksiyonun böbrek hipertrofisi olduğu tezi ileri sürülmüştür [73, 79].

Klinik olarak belirgin diyabetik nefropati, proteinüri ile başlamaktadır. Mogensen tarafından diyabetik nefropatinin klinik gelişimi beş evreye ayrılmıştır [4, 6]. İlk üç evrede BH artmaktadır. Bu DNA, RNA ve protein içeriğindeki artış ile açıklanmaktadır. Mikroalbuminürik olgularda BH artmaya devam etmekte ve aşikar nefropati geliştikten sonra bu artış durmaktadır. Dolayısıyla diyabetik nefropatinin erken teşhisinde GFR, mikroalbuminüri ve BH incelemesi oldukça önemlidir [6]. Son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; diyabetik nefropati progresyon riski BH ile ilişkili bulunmuştur [73]. Glomerüler hiperfiltrasyonun da diyabetik nefropatinin gelişiminde risk faktörü olarak rol oynadığı gösterilmiştir [1].

Diyabetik nefropatinin başlangıç evresi sıklıkla artmış BH ile ilişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalarda, US ile belirlenen artmış BH'nin mikroalbuminüriye eşlik ettiğini ve BH indeksi ile mikroalbuminüri arasında ilişki olduğu rapor edilmektedir [70-72]. Zerbini ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Tip1 DM'de ultrasonografik değerlendirmede artmış BH'si olan hastalarda diyabetik nefropati progresyon riski daha yüksek bulunmuştur ve mikroalbuminüriye yatkın hastalarda artmış BH olduğu gösterilmiştir [73].

Başlangıç diyabetik nefropatinin erken tanısında renal US'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda US ile tesbit edilen renal hipertrofinin ve artmış BH'nin diyabetik nefropati gelişiminde primer disfonksiyonel faktör olduğu hipotezi desteklenmiştir [73, 78]. Kleinman ve ark. BH ölçümünde noninvaziv, hassas bir metod olan US ile saptanan renal hipertrofi ve

renal genişlemenin diyabetik nefropati için yararlı bir prognostik test olabileceğini vurgulamışlardır [80].

Bizim çalışmamızda, mikroalbuminürik hastalar ile karşılaştırıldığında normoalbuminürik hastalardaki GFR düzeyi biraz daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Schmitz ve ark., normoalbuminürik beyaz ırk Tip 2 DM hastalarında glomerüler hiperfiltrasyon olduğunu göstermişlerdir [81]. Vora ve ark. normoalbuminürik normotansif Tip 2 DM hastalarında artmış GFR düzeyinin bulunduğunu göstermişlerdir [82]. Zerbini ve ark.larının çalışmasında Tip 1 DM'li hastalarda, mikroalbuminürik grupta GFR normoalbuminürik grupla benzer bulunmuştur [73]. Sunduğumuz çalışmada da gruplar arasında GFR bakımında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda normoalbuminürik hastalarda GFR ve TBH ile glisemik kontrol (HbA1c ve AKŞ) ve İAAH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Mikroalbuminürik grupta ise TBH ile AKŞ, HbA1c, GFR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. ( $r=0.30$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.41$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.49$ ,  $p<0.01$ ; sırasıyla). Agarwal ve ark. mikroalbuminürik Tip 2 DM hastalarında GFR ile TBH arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır [11]. Schmitz ve ark. çalışmasında da benzer sonuç bildirilmiştir [83]. Bu bulgular bizim sonuçlarımızla da uyumludur.

Çalışmaya katılan tüm olgular genel olarak incelendiğinde; İAAH ile GFR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, İAAH ile AKŞ ve böbrek fonksiyon değerleri (üre, kreatinin) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Bu bulgular glisemik kontrol ve böbrek fonksiyon değerleri bozuldukça diyabetik nefropati riskinde ve progresyonunda artış olduğunu göstermektedir.



Çalışmamızda mikroalbuminürik grupta, TBH ile İAAH arasında korelasyon saptanmadı. Yapılan bir çalışmada da, mikroalbuminürik Tip 2 DM hastalarında total BH ile İAAH arasında korelasyon saptanmadığı rapor edilmiştir [11].

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık, sağlıklı kontrol grubunun olmayışıdır. Tip 1 DM'li hastaları içeren grubun da çalışmaya dahil edilip karşılaştırılması yararlı olabilir. Ayrıca böbrek parankim hacminin değerlendirilmesinde tomografi gibi ileri yöntemler kullanılarak duyarlılığın artırılması patogenezin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir [84]. Çalışmaya aldığımız hastaların prospektif takibinin yapılarak diyabetik nefropati açısından karşılaştırılması planlanmaktadır.

Sonuç olarak, nispeten ucuz ve invazif olmayan bir yöntem olan US ile erken evrede belirlenen BH artışı, diyabetik nefropatiye gidebilecek riskteki hastaların tespit edilmesinde yararlı olabilir ve diyabetik nefropatinin progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*, 2009; 1(1): 10.
2. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy--a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc*, 2004; 96(11): 1445-54.
3. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest*, 2004; 34(12): 785-96.
4. Kong AP, So WY, Szeto CC, Chan NN, Luk A, Ma RC, Ozaki R, Ng VW, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC. Assessment of glomerular filtration rate in addition to albuminuria is important in managing type II diabetes. *Kidney Int*, 2006; 69(2): 383-7.
5. Banerjee S, Ghosh US, Saha SJ. Role of GFR estimation in assessment of the status of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*, 2005; 53(181-4).
6. Mogensen CE, Cooper ME. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med*, 2004; 21(1): 4-17.
7. Vedel P, Obel J, Nielsen FS, Bang LE, Svendsen TL, Pedersen OB, Parving HH. Glomerular hyperfiltration in microalbuminuric NIDDM patients. *Diabetologia*, 1996; 39(12): 1584-9.
8. Frazer FL, Palmer LJ, Clarey A, Thonell S, Byrne GC. Relationship between renal volume and increased albumin excretion rates in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001; 14(7): 875-81.
9. Cummings EA, Sochett EB, Dekker MG, Lawson ML, Daneman D. Contribution of growth hormone and IGF-I to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1998; 47(8): 1341-6.
10. Feldt-Rasmussen B, Hegedus L, Mathiesen ER, Deckert T. Kidney volume in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with normal or increased urinary albumin excretion: effect of long-term improved metabolic control. *Scand J Clin Lab Invest*, 1991; 51(1): 31-6.

11. Agarwal A, Singla S, Garg U, Yadav R, Miglani S, Jain A. Glomerular filtration rate and total kidney volume in cases of recent onset type-2 diabetes mellitus. *J Indian Academy Clin Med*, 2005; 6(4): 285-90.
12. Garber AJ. Diabetes Mellitus. İn: *Internal Medicine*. Stein JH. Mosby-Year Book. Missouri. 1994; 1391-92.
13. Koloğlu S. Diabetes mellitus. İn: *Temel ve Klinik Endokrinoloji*. Koloğlu S. Medikal Network ve Nobel. Ankara. 1996; 367-86.
14. Yenigün M. Her yönüyle diabetes. İn: *Her yönüyle diabetes mellitus*. Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2001; 316-40.
15. Labovitz HE. Diagnostic classification of diabetes mellitus. Third Edition. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. Labovitz HE. American Diabetes Association Clinical Education Series. Virginia. 1998; 4-7.
16. Yılmaz MT. Tip 1 diabetin otoimmün patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1996; 7: 512-16.
17. Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetol Metab Syndr*, 2009; 1(1): 25.
18. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, 2006; 175(2): 165-70.
19. Wise P, Laycock J. The adrenal cortex. İn: *Essential endocrinology*. Third edition. Oxford medical publications. Oxford. 1996; 98-133.
20. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, 1983; 25(6): 496-501.
21. Gündoğdu S, Açıbay Ö. Tip 2 diyabetin evreleri ve takip süreleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1996; 53(8): 557-59.
22. Coughlan MT, Forbes JM, Cooper ME. Role of the AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes. *Kidney Int Suppl*, 2007; 106: 54-60.
23. Yenigün M. Mikro ve makroanjiopatiler. İn: *Kardiyovasküler diabet*. Yenigün M. İ.Ü. Basımevi. İstanbul. 1997; 150-220.
24. Tüzün M. Diyabetik ayak ve tedavisi. *Asya Tıp Yayınevi*. İzmir. 1998; 2-24.

25. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T. Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care*, 1992; 15(9): 1181-91.
26. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003; 63(1): 225-32.
27. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ. Diyabetes mellitus. Multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. 3.Baskı. 2009.
28. Schernthaner G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24(2): 396-9.
29. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*, 2007; 30(10): 2523-8.
30. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. National Hemodialysis, Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey 2010. Metris Matbaacılık. İstanbul. 2011;
31. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int*, 2001; 60(5): 2041-55.
32. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2002; 346(15): 1145-51.
33. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes*, 2000; 49(1): 94-100.
34. Osterby R, Gundersen HJ. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. I. Early abnormalities. *Diabetologia*, 1975; 11(3): 225-9.
35. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 1984; 74(4): 1143-55.

36. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005; 54(10): 2983-7.
37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 2002; 61(3): 1086-97.
38. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. İn: Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara. 2005; 342-48.
39. Freedman BI, Bostrom M, Daeiagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2(6): 1306-16.
40. Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, Kohli HS, Bhansali A, Mohan V, Venkatesan R, Rai TS, Sud K, Singal PK. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One*, 2009; 4(4): e5168.
41. Soldatos G, Cooper ME. Diabetic nephropathy: important pathophysiologic mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008; 82 (Suppl 1): 75-9.
42. Ramakrishna V, Jaikhani R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol*, 2008; 45(1): 41-6.
43. Kedziora-Kornatowska KZ, Luciak M, Blaszczyk J, Pawlak W. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with non-insulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13(11): 2829-32.
44. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2005; 16(3): 120-6.
45. Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Allen TJ, Cooper ME, Skinner SL. A new model of diabetic nephropathy with progressive renal impairment in the transgenic (mRen-2)27 rat (TGR). *Kidney Int*, 1998; 54(2): 343-52.
46. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int*, 2004; 66(1): 1-9.

47. Atello LM, Cavalterano JD. Ocular complications of diabetes mellitus. 13th edition. Joslin's Diabetes Mellitus. Kahn CR, Weir GC. Lea & Febigen. Philadelphia. 1994; 771-73.
48. Herman WH. Eye disease and nephropathy in NIDDM. Diabetes Care, 1990; 13: 24-29.
49. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. 1. Baskı. Çev: Cesur V, Kemal N. Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara. 1992.
50. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 2003; 26(Suppl 1): 99-102.
51. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. Eye (Lond), 2002; 16(3): 242-60.
52. Pickup JC, Williams G. Chronic complication of diabetes. Blackwell scientific publication. 1994; 45-98.
53. Andrew JM. Diyabetik Nöropati: Sınıflanması, Ölçümü ve Tedavisi Current Opinion In Endocrinology. 2. 2007;
54. Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy. Contrib Nephrol, 2011; 170: 36-47.
55. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc, 2011; 86(5): 444-56.
56. Majdan M, Kurowska M, Orłowska-Kowalik G, Drop A. [Ultrasonographic evaluation of kidneys in type-2 diabetes patients without overt nephropathy and with chronic renal failure]. Wiad Lek, 2005; 58(1-2): 25-8.
57. Nishimura M, Terawaki H, Hoshiyama Y, Joh K, Hamaguchi K, Yamada K. Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. Clin Nephrol, 2003; 59(3): 174-9.
58. Pelliccia P, Savino A, Cecamore C, Primavera A, Schiavone C, Chiarelli F. Early changes in renal hemodynamics in children with diabetes: Doppler sonographic findings. J Clin Ultrasound, 2008; 36(6): 335-40.

59. Türksoy Ö, Tokgöz H, Elverici E, Dilman Ş, Yüksel E. Renal B-Mod Ultrasonografi Bulgularının Diabetik Nefropati Evresi İle İlişkisi. *Marmara Med J*, 2008; 21(2): 112-17.
60. Radermacher J. Ultrasonography of the kidney and renal vessels. I. Normal findings, inherited and parenchymal diseases. *Urologe A*, 2005; 44(11): 1351-63.
61. Noble VE, Brown DF. Renal ultrasound. *Emerg Med Clin North Am*, 2004; 22(3): 641-59.
62. Taniwaki H, Ishimura E, Kawagishi T, Matsumoto N, Hosoi M, Emoto M, Shoji T, Shoji S, Nakatani T, Inaba M, Nishizawa Y. Intrarenal hemodynamic changes after captopril test in patients with type 2 diabetes: a duplex Doppler sonography study. *Diabetes Care*, 2003; 26(1): 132-7.
63. Soldo D, Brkljacic B, Bozиков V, Drinkovic I, Hauser M. Diabetic nephropathy. Comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol*, 1997; 38(2): 296-302.
64. Sari A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, Gumele HR. Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Invest Radiol*, 1999; 34(11): 718-21.
65. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology*, 1994; 190(2): 343-6.
66. Milovanceva-Popovska M, Dzikova S. Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). *Prilozi*, 2007; 28(1): 69-79.
67. Hosojima H. [Intrarenal resistive index (RI) from renal duplex Doppler sonography in type II diabetic patients with nephropathy]. *Nihon Rinsho*, 2002; 60 (Suppl 8): 676-81.
68. Gagnoli G, Signorini AM, Tanganelli I, Fondelli C, Borgogni P, Borgogni L, Vattimo A, Ferrari F, Guercia M. Prevalence of glomerular hyperfiltration and nephromegaly in normo- and microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Nephron*, 1993; 65(2): 206-11.
69. Signorini AM, Tanganelli I, Fondelli C, Vattimo A, Ferrari F, Borgogni P, Borgogni L, Gagnoli G. [Glomerular filtration and renal volume in type II diabetes (non-insulin-dependent): study in normal and microalbuminuria patients]. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1991; 67(8): 767-72.

70. Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Cotroneo P, Manto A, Todaro L, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal Doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology*, 1998; 209(3): 813-7.
71. Ruzek V, Kvapil M, Vanecek T. Ultrasonography of the kidneys for the detection of incipient diabetic nephropathy. *Vnitr Lek*, 1993; 39(8): 732-7.
72. Banholzer P, Haslbeck M, Edelmann E, Sager P, Staudigl K, Mehnert H. [Sonographic changes in the size of the kidneys in type I diabetes as a method of early detection of diabetic nephropathy]. *Ultraschall Med*, 1988; 9(6): 255-9.
73. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, Boggetti E, Paesano PL, Gianolli L, Querques M, Maestroni A, Calori G, Del Maschio A, Fazio F, Luzi L, Chiumello G. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006; 55(9): 2620-5.
74. Sanusi AA, Arogundade FA, Famurewa OC, Akintomide AO, Soyinka FO, Ojo OE, Akinsola A. Relationship of ultrasonographically determined kidney volume with measured GFR, calculated creatinine clearance and other parameters in chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24(5): 1690-4.
75. Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, Meyer TW, Blouch K, Smith WE, Bennett PH, Nelson RG. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*, 2000; 58(3): 1228-37.
76. Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsell DR, Dalton RN, Dunger DB. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int*, 2005; 68(4): 1740-9.
77. Murussi M, Gross JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate changes in normoalbuminuric and microalbuminuric Type 2 diabetic patients and normal individuals A 10-year follow-up. *J Diabetes Complications*, 2006; 20(4): 210-5.
78. Gliga ML. Standard and doppler ultrasound examination of the diabetic kidney. University of Medicine and Pharmacy. Mure, Romania. 2007; [http://www.umftgm.ro/old/doctorat/gliga\\_m.pdf](http://www.umftgm.ro/old/doctorat/gliga_m.pdf).



79. Bak M, Thomsen K, Christiansen T, Flyvbjerg A. Renal enlargement precedes renal hyperfiltration in early experimental diabetes in rats. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11(7): 1287-92.
80. Kleinman KS, Fine LG. Prognostic implications of renal hypertrophy in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 1988; 4(2): 179-89.
81. Schmitz A, Gundersen HJ, Osterby R. Glomerular morphology by light microscopy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lack of glomerular hypertrophy. *Diabetes*, 1988; 37(1): 38-43.
82. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, Peters JR. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1992; 41(4): 829-35.
83. Schmitz A, Christensen T, Taagehoj Jensen F. Glomerular filtration rate and kidney volume in normoalbuminuric non-insulin-dependent diabetics--lack of glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy in uncomplicated NIDDM. *Scand J Clin Lab Invest*, 1989; 49(2): 103-8.
84. Johnson S, Rishi R, Andone A, Khawandi W, Al-Said J, Gletsu-Miller N, Lin E, Baumgarten DA, O'Neill WC. Determinants and functional significance of renal parenchymal volume in adults. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6(1): 70-6.