



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**MİKROALBUMİNÜRİSİ OLAN VE OLMAYAN TİP 1 DİYABETES  
MELLİTUSLU HASTALARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUN  
BELİRTEÇLERİNDEN AKIM ARACILI DİLATASYON,  
ÇÖZÜNEBİLİR ICAM-1, VCAM-1 ve ENDOTELİN-1  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Ş. Burçak Polat**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

**ANKARA**  
**2013**



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**MİKROALBUMİNÜRİSİ OLAN VE OLMAYAN TİP 1 DİYABETES  
MELLİTUSLU HASTALARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUN  
BELİRTEÇLERİNDEN AKIM ARACILI DİLATASYON,  
ÇÖZÜNEBİLİR ICAM-1, VCAM-1 ve ENDOTELİN-1  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Burçak Polat**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

**ANKARA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince paylaştığı bilgi, tecrübe ve her konudaki desteğinden dolayı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu ve tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bekir Çakır'a,

Eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeye katkıda bulunan, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, ayrıca her konuda bilgisine ve yardımına başvurduğum Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi Sayın Doç. Dr. Reyhan Ersoy'a,

Tez aşamasında birlikte çalıştığım Göz Hastalıkları Kliniğinden Uzm Dr Nagehan Uğurlu ve Kardiyoloji Kliniğinden Uzm Dr Cenk Sarı'ya,

Eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım ve dostluklarını ömür boyu unutamayacağım sevgili Endokrinoloji yan dal asistanı arkadaşlarıma,

Kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen hemşirelerimiz ve yardımcı sağlık personeline,

Hayatımın her döneminde ve eğitim-öğretim yaşantım boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme ve bu süreçte beni destekleyen eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Ş. Burçak Polat  
Ankara, 2013

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TİP 1 DİABETES MELLİTUS.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Formları .....	5
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.3.1. Ailesel Agregasyon .....	6
2.1.3.2. Major Histocompatibility Complex .....	6
2.1.3.3. Tip 1 DM İle İlişkili Diğer Genler.....	8
2.1.3.4. Beta Hücre Otoantijen ve Otoantikorları.....	8
2.1.3.5. Çevresel Faktörler.....	8
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Klinik Evreleri.....	9
2.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanısı.....	10
2.1.6. Patofizyoloji.....	11
2.1.7. Tip 1 Diabetes Mellitus'da Klinik Belirti ve Bulgular.....	13
2.1.8. Tip 1 Diabetes Mellitus'da Tedavi.....	13

2.1.9. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikeasyonları .....	15
2.1.9.1. Diyabetik Retinopati .....	15
2.1.9.2. Diyabetik Nefropati.....	22
2.1.9.3. Diyabetik Nefropati ve Retinopati Atasındaki İlişki.....	31
2.1.9.4. Diyabetik Nöropati.....	32
2.2. DİABETES MELLİTUS ve ENDOTEL DİSFONKSİYON .....	35
2.2.1. İnterselüler Adhezyon Molekülü-1 (ICAM-1) ve Vasküler Cell Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) .....	42
2.2.2. Endotelin-1.....	45
2.2.3. Flow mediated endothelial dependent dilatation.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....	49
3.1.1. Laboratuvar.....	50
3.1.2. Oftalmolojik Muayene.....	50
3.1.3. Akım Aracılı Vazodilatasyon.....	51
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR .....	67
8. ÖZGEÇMİŞ .....	91

## ÖZET

**Giriş:** Diyabetik nefropati (DN) Diabetes Mellitus (DM)'un mikrovasküler komplikasyonlardan önemli bir tanesi olup son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebidir. Tip 1 DM'li (T1DM) hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür. İyi bilinen klasik risk faktörlerinin yanı sıra endotel disfonksiyonu DN patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız artmış albumin atılımı olan ve olmayan T1DM'li hastalarda serum Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1),Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Endotelin-1 (ET-1) düzeylerini ve 'akım aracılı endotel bağımlı dilatasyonun (FMD) derecesini belirlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğine başvuran 73 T1DM'li hasta alındı.T1DM'li hastalar 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımına göre, mikroalbuminürisi olmayanlar (Grup 1) ve mikroalbuminürisi olanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuna benzer 40 diyabeti olmayan gönüllü birey ile kontrol grubu (Grup 3) oluşturuldu. Tüm çalışma grubunun serum çözünebilir ET-1, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri çalışıldı ve FMD ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT) varlığı, serum Low density lipoprotein (LDL), kreatin ve trigliserid düzeyleri tüm gruplarda benzerdi. Diyabetik gruplar arasında hastalık süresi ve Glikozile hemoglobin (HbA1C) açısından fark saptanmadı. FMD düzeyi diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük idi (Grup 1 vs Grup 3; p=0.002, Grup 2 vs Grup 3; p=0.039), ancak iki diyabetik grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Diyabetik hastalarda FMD ile HbA1C, hastalık süresi ve mikroalbuminüri derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, FMD ile hasta yaşı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Gruplar arasında serum ET-1 düzeyi açısından fark saptanmadı. Serum ICAM-1 düzeyi diyabetik gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Grup 1 vs Grup 3 p<0.001, Grup 2 vs Grup 3; p=0.05). Serum VCAM-1 düzeyi mikroalbuminürik grupta (Grup 2), normoalbuminürik (Grup 1) ve kontrol (Grup 3) gruplarına göre daha

yüksek saptandı (Grup 2 vs Grup 1;  $p < 0.001$ , Grup 2 vs Grup 3;  $p < 0.05$ ). Serum VCAM-1 düzeyi ile mikroalbuminüri düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p > 0.001$ ). Diyabetik gruplarda Serum ET-1, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ile yaş, hastalık süresi ve HbA1C arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** FMD, T1DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu göstermede basit, ucuz, efektif ve duyarlı bir yöntemdir. Çalışmamızda mikroalbuminüri olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük FMD değerlerinin saptanmış olması endotel disfonksiyonun, komplikasyonlar gelişmeden önceki erken evrelerde ortaya çıktığını düşündürmektedir. VCAM-1 düzeyinin mikroalbuminürik grupta daha yüksek çıkması nedeniyle bu molekülün nefropati gelişimi ve progresyonunun izlenmesinde ve takibinde kullanılabileceği görüşündeyiz.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prevalance of diabetes is increasing in a epidemic fashion. Macro and microvascular complications develop during the course of the disease. Diabetic nephropathy (DN) is an important one of the complications and is detected in almost 30-40% of the patients with type 1 diabetes (T1DM). It is also the most common reason for end stage renal disease (ESRD) and closely related with cardiovascular disease. For that reason, it is important to enlight pathophysiology of the disease and take precautions for progression. Besides the well known risk factors, endothelial dysfunction also plays a role in the pathogenesis of DN and diabetic retinopathy. Our aim in this study was to determine FMD measurements and serum soluble ET-1, ICAM-1 and VCAM-1 levels in type 1 diabetic patients with or without increased albumin excretion and compare them with the control group.

**Material and Methods:** We enrolled seventy three patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetic patients were divided into two subgroups according to microalbumin measurements in 24 hour urine collections. Patients with microalbuminuria formed Group 1 and without microalbuminuria were defined as group 2. We have also enrolled forty subjects with similar sex and age distribution as control group (Group 3). Serum ET-1, ICAM-1 and VCAM-1 levels were determined and FMD measurements were done in all individuals. Moreover all patients were evaluated by an ophthalmologist for presence of diabetic retinopathy and was recorded and classified as either non-proliferative or proliferative retinopathy.

**Results:** Mean age, sex distribution, presence of hypertension, serum LDL and triglyceride levels were similar in all groups. Diabetic groups were similar in regard to glycemic control and disease duration. Mean FMD measurement was lower in diabetic groups compared to the control group (Group 1 vs Group 3;  $p=0.002$ , Group 2 vs Group 3;  $p=0.039$ ). FMD was not found to be correlated with HbA1C, disease duration or degree of microalbuminuria in diabetic patients but it was negatively correlated with



age. We didn't detect any difference between groups according to serum ET-1 levels. Median serum ICAM-1 level was higher in diabetic groups compared to the control group (Group 1 vs Group 3  $p < 0.001$ , Group 2 vs Group 3;  $p < 0.05$ ). Median serum VCAM-1 level was higher in the group of patients with microalbuminuria compared to the normoalbuminuric and control groups (Group 2 vs Group 1;  $p < 0.001$ , Group 2 vs Group 3;  $p < 0.05$ ). Serum VCAM-1 level was found to be positively correlated with degree of urinary albumin excretion ( $p > 0.001$ ). Serum ET-1, ICAM-1 and VCAM-1 were not found to be correlated with disease duration or HbA1C.

**Conclusion:** FMD is a simple, reliable and cheap method and is sensitive and effective for evaluation of endothelial dysfunction in patients with T1DM. ICAM-1 and VCAM-1 are proinflammatory molecules that play an important role in pathogenesis of endothelial dysfunction. Medical agents that reduce the serum levels of those two molecules would take place in prevention of microvascular complications and coronary heart disease which is closely related with microalbuminuria. Since serum VCAM-1 level was significantly higher in microalbuminuric patients, we assume that it may be used as a predictive marker for risk stratification of nephropathy development and progression.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAO	: American Acedemy of Ophthalmology
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin converting enzim
ADA	: American Diabetes Association
AGE	: Advanced glycation end products
APG	: Açlık plazma glukozu
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörleri
ATII	. Anjiyotensin II
ATP	: Adenosine-triphosphate
CMV	: Cytomegalovirus
CPH	: Karboksi peptidaz H
CRP	: C-reaktif protein
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
DRP	: Diyabetik retinopati
EBV	: Epstein Barr virus
ECM	: Ekstraselüler matriks
ED	: Endotelial disfonksiyon
EDHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör

EGF	: Epidermal growth factor
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
EPO	: Eritropoetin
ET-1	: Endotelin-1
FGF	: Fibroblast growth factor
FMD	: Flow mediated endothelial dependent dilatation
GAD	: Glutamic acid decarboxylase
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFR	: Glomerüler filtrasyon oranı
GH	: Growth hormon
GLP-1	: Glucagon-like peptide-1
GLUT-1	: Glukoz transporter-1
HbA1C	: Glikozile hemoglobin
HDL	: High density lipoprotein
HIF-1 $\alpha$	: Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$
HLA	: Human leucocyte antigen
HPL	: Hiperlipidemi
HPLC	: High-performance liquid chromatography
HSP	: Heat shock protein, ısı şok proteini
HT	: Hipertansiyon
IAA	: İnsülin otoantikoru
ICA	: Islet cell antibody
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
IDF	: International Diabetes Federation

IGF-1	: Insulin like growth factor-1
IL	: Interlökin
IRS-1	: Insülin reseptör substrat-1
JAK-STAT transcription	: Janus kinase-signal transducer and activator of
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
K/DOQI	: Kidney disease outcomes quality initiative
LADA	: Latent autoimmune diabetes of adults
LDL	: Low density lipoprotein
LFA-1	: Leucocyte function-associated antigen-1
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MHC	: Major histocompatibility complex
MÖ	: Maküla Ödemi
Na	: Sodyum
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NFkB	: Nuclear factor kappa beta
NO	: Nitrik oksit
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
NPRP	: Non proliferatif retinopati
NSAI	: Non steroid anti inflmatuar
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI	: Plasminojen aktivatör inhibitör
PDGF	: Platelet-derived growth factor

PI3 kinaz	: Fosfotidil inositol 3 kinaz
PKC	: Protein kinaz C
PNP	: Polinöropati
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
PRF	: Panretinal lazer fotokoagülasyon
PRP	: Proliferatif retinopati
RP	: Retinopati
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TGF $\beta$	: Transforming growth factor $\beta$
TNF $\beta$	: Tumor necrosis factor $\beta$
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
vWF	: Von Willebrand factor

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 2.1. T helper hücrelerine antijen prezentasyonunun şeması.....	7
Şekil 2.2. Tip 1 DM'in evreleri .....	10
Şekil 2.3. Sağlıklı bireyde NO aracılı vazodilatasyon.....	37
Şekil 2.4. Diyabette oksidatif stresin patogenezi.....	38
Şekil 2.5. Artmış AGE düzeylerinin oksidatif stres ve inflamasyonu indüklemeye mekanizmaları .....	41
Şekil 2.6. T-1'in vasküler düz kaslar üzerindeki etkileri .....	46
Şekil 4.1. Gruplaragöre Endothelin-1 düzeylerinin dağılımı.....	56
Şekil 4.2. Gruplara göre ICAM-1 düzeylerinin dağılımı .....	56
Şekil 4.3. Gruplara göre VCAM-1 düzeylerinin dağılımı.....	57
Şekil 4.4. Gruplara göre FMD düzeylerinin dağılımı.....	58

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1.</b> DM'in tanı kriterleri .....	<b>11</b>
<b>Tablo 2.2.</b> Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması.....	<b>18</b>
<b>Tablo 2.3.</b> Diyabetik nefropati sınıflandırılması .....	<b>24</b>
<b>Tablo 2.4.</b> Diyabetik nefropatinin patolojik evrelendirilmesi.....	<b>25</b>
<b>Tablo 2.5.</b> Diyabetik nöropati sınıflandırılması.....	<b>33</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	<b>54</b>
<b>Tablo 4.2.</b> Gruplara Göre Olguların Retinopati Açısından Dağılımı.....	<b>55</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Gruplara göre olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması .....	<b>55</b>
<b>Tablo 4.4.</b> Gruplara göre olguların FMD düzeyleri.....	<b>57</b>
<b>Tablo 4.5.</b> Serum ICAM-1, VCAM-1 ve Endothelin-1 düzeylerinin DM süresi ve HbA1C ile ilişkisi.....	<b>58</b>
<b>Tablo 4.6.</b> Mikroalbumin düzeyinin FMD ve serum VCAM-1 , ICAM-1 , ET-1 düzeyleri ile ilişkisi .....	<b>59</b>

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus kan şekeri yüksekliği ile karakterize metabolik bir hastalıktır ve epidemik şekilde prevalansı artmaktadır. Daha önceleri juvenil diabetes mellitus (DM) veya insülin bağımlı diyabet olarak da adlandırılan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreatik beta hücrelerinin immün destrüksiyonu sonucunda gelişen, insülin eksikliği ile sonuçlanan ve genellikle 20 yaşından genç bireyleri etkileyen kronik, metabolik bir bozukluktur. Diyabetik hastalarda hastalık seyrinde mikro ve makro vasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Diyabetik nefropati (DN) bu komplikasyonlardan önemli bir tanesidir ve hastaların yaklaşık %30-40'ında görülmektedir (1). Glomerüler hiperfiltrasyon, renal hipertrofi, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile karakterizedir. DN artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebidir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık ile de yakından ilişkilidir (2). Bir kez SDBY gelişti mi hastalar diyaliz ve transplantasyon gibi yüksek maliyetli tedavilere ihtiyaç duyarlar.

Diyabet ve DN multifaktöriyel hastalıklardır ve patogeneizde çevresel ve genetik faktörler birlikte rol oynar. Hiperglisemi, hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HPL), nefropatinin gelişmesi ve progresyonu açısından en iyi bilinen risk faktörleridir (3). Ancak bunlar sadece bir kısım hastada DN gelişmesini açıklamaktadır.

Endotelyal disfonksiyon (ED), DN patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer bir faktördür (4). ED kabaca endotel hücrelerinin vasküler homeostazı sağlayamaması anlamına gelmektedir. Genellikle bu terim nitrik oksit (NO) kaybı anlamında kullanılsa da aynı zamanda vazokonstiktif maddelerin fazla salınımı, inflamasyon, tromboz ve damar duvarında anormal hücre büyümesini de kapsamaktadır.

Endotel disfonksiyonun erken dönmlerinde NO ve endotelin-1 (ET-1) arasında bozulmuş bir denge söz konusudur ve vazorelaksasyon bozulmuştur (5). Hastalık ilerledikçe yapısal değişiklikler ve en sonunda da damar



duvarında plak gelişir. ET-1 sadece vazokonstiktör olmakla kalmaz aynı zamanda damar duvarındaki düz kaslarda proliferasyona sebep olur, fibrozis ve inflamasyonu tetikler (6). Yapılan çalışmalarda mikroalbuminüri olanlarda, Glikolize hemoglobin (HbA1C) yüksek olanlarda veya diyabetik retinopatisi (DRP) olanlarda ET-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (7,8,9). Bu sebeplerle ET-1 endotelial disfonksiyon açısından bir belirteç olarak kullanılabilir.

İnflamasyonun aterosklerozun patogenezindeki rolü iyi bilinmektedir. Normal fizyolojik şartlarda NO, endotele lökosit adhezyonunu önler ve anti inflamatuvar bir ortam yaratır. DM gibi risk faktörlerinin varlığında ise endotelde vasküler adhezyon moleküllerinin ve interselüler adhezyon moleküllerinin ekspresyonu artar, endotelial yüze lökositlerin tutunması kolaylaşır ve inflamatuvar süreç başlar (10). Diyabetli hastalarda bu moleküllerin ekspresyonu retinada, arteriyel duvarlarda ve glomerüllerde artar (11). Çalışmalarda bu moleküllerin düzeyi ile komplikasyonlar arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (12). Ancak bu çalışmalar genelde az sayıda hasta ile ve tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda yapılmıştır. Yine intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ve vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) adı verilen moleküllerin diyabetik retinopatinin en erken evrelerinden itibaren retinal damarlarda lökosit adhezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (13). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ICAM-1' e karşı üretilmiş olan nötralizan antikorların, diyabetli hayvanlarda lökosit ilişkili bir çok patolojide dramatik bir düzelme yaptığı görülmüştür (14).

“Flow mediated endothelial dependent vasodilatation” (FMD) veya Türkçe anlamı ile “akım aracılı dilatasyon” adı verilen yöntem brakial arter üzerinde uygulanan, endotelial fonksiyonu, nitrit oksit üretebilme yeteneğine göre değerlendiren invaziv olmayan bir ultrason yöntemidir. 20 yılı aşkın süredir DM ve diğer vasküler hastalıklarda endotel disfonksiyonu göstermek üzere kullanılmaktadır. Literatürde nefropatili hastalarda FMD'nin azaldığına dair yayınlar mevcuttur (15).

Bu çalışmanın amacı artmış albumin atılımı olan ve olmayan T1DM'li hastalarda serum ICAM-1, VCAM-1, ET-1 düzeylerini ve FMD derecesini saptamaktır. Bu çalışma tüm bu parametrelerin aynı hasta grubunda artmış albumin atılımı ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.TİP 1 DİABETES MELLİTUS

T1DM mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan  $\beta$  hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır.  $\beta$  hücre yıkımı esas olarak agresif CD4, CD8, T lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bir süreç sonucu gelişir.

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

T1DM insidansı, belirgin şekilde yaşa bağlıdır. Genellikle otuz yaşından genç bireylerde insidans %0.3 civarındadır (16). Her yaşta görülebilse de, insidans 12-14 yaşına kadar artmakta ve sonra azalmaya başlamaktadır (17,18). Son yapılar çalışmaları, tüm dünyada T1DM insidansının tıpkı T2DM gibi artmakta olduğunu göstermektedir (19). Özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan ve yavaş seyir gösteren LADA (latent autoimmune diabetes of adults) vakalarındaki artış dikkat çekici boyuttadır. Bununla beraber, T1DM insidansı ve riski, toplumdan topluma çok büyük farklılıklar göstermektedir. 0-14 yaş popülasyonunda en düşük T1DM insidansı Asya, Karayip Adaları ve Latin Amerika'da iken (100.000 hasta yılında 0.1-3.5), en yüksek oranlar ise İskandinav ülkelerde (100.000 hasta yılında 21.2-36.8) görülmektedir (20). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) tarafından yapılan değerlendirmeye göre; 2006 yılı itibarıyla dünyada 0-14 yaş arası T1DM'li sayısının 440.000 civarında olduğu, yılda 65.000 yeni vakanın ortaya çıktığı ve insidansın yılda %3 civarında arttığı bildirilmiştir (21). Son 20 yıla ait verilere göre, 0-14 yaş arası beyazlarda siyahlara göre T1DM insidans oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (22, 23). İnsidans oranlarındaki farklılıklar, belli ırklardaki genetik faktörlerle büyük ölçüde açıklanabilir, ancak diyet

ve diğ er çevresel faktörler de önemli olabilir. Birçok popülasyonda, son yüzyılda T1DM insidansının arttığı göze çarpmaktadır. Amerika'da 15 yaşından küçük beyazlarda, 20. yüzyılın ilk üç dekadında T1DM insidansı düşük iken, sonraki 3 dekatta bu oranın hemen hemen üçe katlandığı görülmüştür (21). Tüm dünyada, T1DM insidansının geç sonbahar veya erken kış döneminde arttığına dair mevsimsel bir değışkenlik söz konusudur (24).

### **2.1.2 Tip 1 Diabetes Mellitus'un Formları**

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association, ADA), T1DM'i etiyolojik olarak, tip 1A ve tip 1B diyabet olarak ikiye ayırmıştır (22). Tip 1A diyabet, immün ilişkili formdur ve adacık  $\beta$  hücrelerinin selektif destrüksiyonu ile birlikte adacık otoantikörleri ve insülitisin varlığı ile karakterizedir. Ayrıca, spesifik human leucocyte antigen (HLA) allelleri ile güçlü ilişkilidir ve hemen her zaman ciddi insülin yetmezliğine ilerler (23, 24). Tip 1B diyabet terimi ise,  $\beta$  hücre otoimmünite kanıtının olmadığı, ciddi insülin yetmezliği olan diyabet formları için kullanılmaktadır (22). Tip 1B diyabet nadir görülür ve etiyolojisi bilinmemektedir. T1DM' li hastaların %90' dan fazlası tip 1A grubunda yer almaktadır. Bundan sonra, T1DM başlığı altında tip 1A diyabet ele alınacaktır.

### **2.1.3 Patogenez**

İmmunogenetik bilgilerin ışığında T1DM'in patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle  $\beta$  hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olaylar sorumlu tutulmaktadır. Bu süreç birkaç ay veya yıl boyunca devam eder ve bu dönemde bireyler asemptomatik ve öglisemiktir (25,26). T1DM klinik olarak aşikar hale geldiğinde,  $\beta$  hücre kitlesinin büyük bir kısmı (yaklaşık %80) kaybedilmiştir

T1DM'in genetik belirteçleri doğumdan itibaren, immün belirteçleri otoimmün proçesin başlangıcından itibaren, metabolik belirteçler ise  $\beta$  hücre hasarının olduğu ancak semptomatik hipergliseminin henüz olmadığı dönemde sensitif testler ile saptanabilir.

Bu kişiler ve akrabalarında, Addison hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi gibi diğer birçok otoimmün hastalık riski de artmıştır (27).

### **2.1.3.1 Ailesel Agregasyon**

T1DM gelişen bireylerin büyük bir çoğunluğunun birinci derece akrabalarında T1DM bulunmamaktadır. ABD' de genel popülasyonda yaklaşık olarak 300' de 1 kişide T1DM gelişirken, bu oran birinci derece akrabalarda 20' de 1 kişi şeklindedir (28).

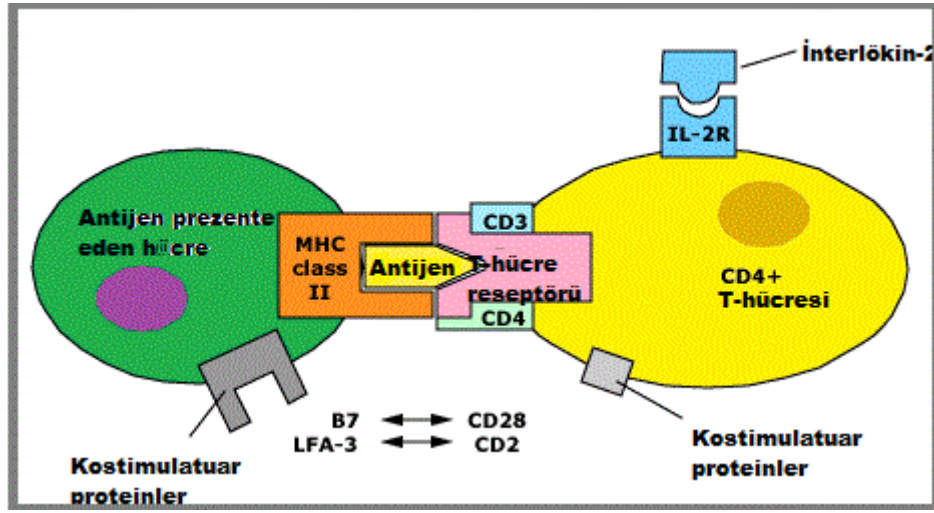
Tip 1 diyabetli bir hastanın monozigotik ikizlerinde T1DM gelişme riski yaklaşık olarak %50' dir (27,29). Diskordan dizigotik ikizlerde T1DM gelişme riski, ikiz olmayan kardeşlerdekine benzer şekilde yaklaşık olarak % 6'dır. Diyabetlilerin kardeşlerinde T1DM genel popülasyona göre 15 kat daha sık görülmektedir (30).

T1DM'lilerin çocuklarında da diyabet oranı daha yüksektir (%3-4.6) (32). Çeşitli çalışmalarda, diyabetli babası olanlarda annenin diyabetli olmasına nazaran riskin iki kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (31,32).

### **2.1.3.2 Major Histocompatibility Complex**

Tip 1 diyabet riskini artıran 20'den fazla gen saptanmıştır (31). Bunlar arasında 6. kromozomun kısa kolu üzerinde (6p21.3) human leucocyte antigen (HLA) bölgesinde bulunan, major histocompatibility complex-II (MHC) moleküllerini kodlayan genler T1DM' e yatkınlık yarattığı en iyi bilinen genlerdir (33). MHC II molekülleri spesifik otoimmüniteden sorumludur. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve ekstraselüler

antijenleri sunarlar. Antijenik uyarı ile hipereksprese olur ve CD4+ T hücre yüzey reseptörü ile birleşerek otoimmün aktivasyonu başlatırlar (Şekil 2.1). Klas II moleküllerin antijen sunma kapasitesi alfa ve beta zincirleri üzerinde bulunan aminoasitlerin dizilimine bağlıdır. Bir veya iki kritik bölgedeki aminoasit değişikliği, otoantijene bağlanma yeteneğini etkileyerek T1DM'e olan yatkınlığı değiştirir.



Şekil 2.1. T helper (CD4) hücrelerine antijen prezantasyonunun şeması.

MHC sınıf II molekülleri üç farklı formda bulunur: DR, DQ ve DP. T1DM'e genetik yatkınlık yaratan HLA lokusu, MHC sınıf II moleküllerinin DQ ve DR formlarının polimorfizmidir (34). Birinci derecede sorumlu olan lokuslar; HLA- DRB1, DQB1, DQA1' dir (35). Farklı etnik gruplarda DQB1\*0302, DQB1\*0201, DQA1\*0501, DQA1\*0301, DRB1\*0301 ve DRB1\*0401 allelleri T1DM gelişme riskini artırırken, birçok etnik grupta DQB1\*0602, DRB1\*1501 ve DQA1\*0102 haplotiplerinin koruyucu olduğu bilinmektedir (36).

### 2.1.3.3 Tip 1 Diabetes Mellitus İle İlişkili Diğer Genler

HLA genlerinin yanı sıra PTPN 22, CTLA4, interferonla indüklenebilen helikaz, interlökin 2 (IL-2) reseptörü, lektin benzeri gen ( KIA0035), ERBB3, ve yine 12. kromozomun üzerinde tanımlanmamış bir genin de DM gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37,38,39). Geniş kapsamlı genom çalışmaları ayrıca artmış T1DM riski ile ilişkili olabilecek 4 yeni gen ( BACH2, PRKCQ, CTSH, C1QTNF6) tanımlamıştır (40).

### 2.1.3.4 Beta Hücre Otoantijen ve Otoantikorları

Son yıllarda otoimmün T hücreleri ile reaksiyona giren birçok beta hücre antijeni tanımlanmıştır. İnsülin otoantikoru (IAA), insülin reseptörü, 69-kD adacık hücre otoantijeni (ICA 512), glutamik asid dekarboksilaz (GAD65 ve GAD67), protein tirozin fosfataz benzer antijenler (IA-2 ve IA2b Phogrin), ısı şok proteini (HSP 65), karboksipeptidaz H (CPH), 38-kD adacık mitokondrial otoantijen ve henüz tanımlanmamış 17 kD, 50 kD, 120 kD, 155 kD ağırlığındaki proteinler  $\beta$  hücre antijeni olarak rol oynayabilirler (41).  $\beta$  hücre otoantijenleri , otoreaktif T hücrelerin immun aktivasyonu başlamasında önemli rol oynarlar. Prediyabetik hastalarda en çok rastlanan otoantikorlar, GAD65, IA-2 ve IAA' ya karşı gelişen antikorlardır.

### 2.1.3.5. Çevresel Faktörler

Genetik olarak Tip I DM'e yatkın pek çok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, beslenme alışkanlıkları ve diyet içerikleri, kimyasal maddeler ve toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres, enfeksiyöz nedenler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak insülin eksikliği ile giden T1DM gelişmektedir.

T1DM etyolojisinde enfeksiyöz ajanların iki mekanizma ile rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan birincisi, virüslerin direk olarak sitotoksik

etkileri ile hücre harabiyetine neden olup, mutlak insülin eksikliğini ortaya çıkarması; diğeri ise ajanların, uzun yıllar içerisinde otoimmüniteyi tetikleyip, otoimmün saldırıyı başlatmak suretiyle yaptığı hasardır. Enfeksiyöz ajanlar içinde rubella, su çiçeği, koksaki, kabakulak, Epstein Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler önemli oranda rol oynarlar (42). Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas  $\beta$  hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğu düşünülmektedir. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde adezyon molekülleri daha yüksek saptanmış olup, buna bağlı olarak T1DM gelişme riskinin artabileceği ileri sürülmektedir. Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin DM riskini azaltacağı belirtilmiştir (43). Diyetle C ve E vitaminleri gibi antioksidan maddelerin eksikliği sonucu oluşan serbest radikaller, adacık hücrelerini tahrip etmekte ve DM gelişimine zemin hazırlamaktadır. Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin besinlerin sık tüketilmesinin, içme sularında bulunan yüksek nitrat içeriğinin ve çinkodan fakir beslenmenin T1DM ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Yaşanan stres, immünolojik sistemde değişikliğe yol açar, insülin ihtiyacını artırır ve DM'nin belirgin hale gelmesine neden olur (44).

#### **2.1.4. Diabetes Mellitus'un Klinik Evreleri**

T1DM'in klinik evreleri şekil 2.2 'de özetlenmiştir.

1- Prediyabet Evresi: Bu evrede hiçbir metabolik bozukluk olmayıp genetik yatkınlık mevcuttur. HLADR, HLADQ genlerinin pozitifliği saptanılabilir. Bu evrede çevresel faktörler devreye girerek diyabet gelişimi için tetiği çeker.

2-Aktif otoimmünite ve erken DM evresi: Bu evrede bariz bir metabolik bozukluk yoktur. Bu dönem ikiye ayrılır. Birinci dönem insülin sekresyonunun yeterli olduğu evre olup, otoimmün belirleyicilerin varlığı ile tanı konulur (ICA, GAD, IAA). İkinci evrede insülin sekresyonu azalmıştır ancak glukoz toleransı hala normaldir.

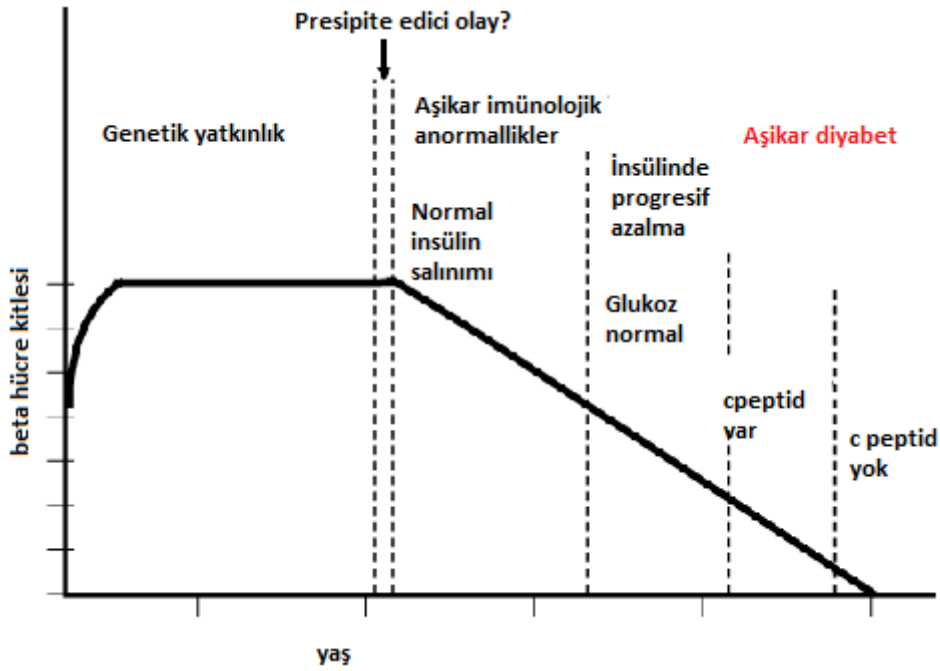


3-Glikoz intoleransı ve aşikar diyabet evresi: İnsülin sekresyonunun progresif bir şekilde azaldığı evredir. 3 döneme ayrılır:

a.Glikoz tolerans bozukluğu: Adacık hücre kaybı yaklaşık %50-%80 civarındadır. İntravenöz ve oral glukoz tolerans testlerine yanıt bozulmuştur.

b.Klinik diyabet: Adacık hücre kaybı %80'in üzerindedir. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, hiperglisemi ve glukozüri bulunur. Glukagona C peptid yanıtı vardır, remisyon beklenir. Açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl, oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg /dl'dir.

c.İleri klinik diyabet: Adacık hücre kaybının %100 olduğu dönemdir. C peptid bulunmaz, klinik seyir ağırlaşır, insülin ihtiyacı artar, antikor titreleri azalır ve kaybolur, remisyon beklenmez.



Şekil 2.2. Tip 1 DM'in evreleri

### 2.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanısı

Diyabetin tanısı hipergliseminin klasik semptomları (susama, poliüri, kilo kaybı, görme bulanıklığı) başladıktan sonra rastgele glukoz ölçümünün

200 mg/dl'in üzerinde olması ile veya açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dL'nin üzerine olması ile konulabilir. Yine oral glukoz yükleme testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dL'nin üzerinde olması veya HbA1C'nin  $\geq 6.5$ 'un üzerinde olması da tanı koydurucudur ve artmış mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkilidir (45). Tanı kriterleri tablo 2.1' de özetlenmiştir. Bu testlerden herhangi biri diyabet tanısı için kullanılabilir ancak anormal sonuçlar aynı testle ikinci bir ölçüm yaparak doğrulanmalıdır. T1DM'li hastalarda, henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden, beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması (ICA, IAA, GAD) ile prelinik dönemde tanı koyulabilmesi mümkündür. Ancak olgular çoğunlukla aşikar hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosunda gelirler.

**Tablo 2.1.** DM'in tanı kriterleri

	Aşikar DM	IFG	IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG	$\geq 126$ mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT'de(75 gr glukoz) 2. saat PG	$\geq 200$ mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG + semptom	$\geq 200$ mg/dl	-	-	-	
HbA1C	$\geq 6.5$	-	-	-	%5.7-6.4

### 2.1.6. Patofizyoloji

Tip I DM'de oluşan metabolik değişiklikler, temelde insülin eksikliği veya yokluğuna bağlıdır. İnsülin, hücrel glukoz alımını, glikolizi, glikojen sentezini, protein sentezini ve lipogenezi artırır. Epinefrin, kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini inhibe eder, glikojenolizi, glukoneogenezi uyarır, lipolizi artırır. Glukagon, karaciğerde glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır. Kortizol, glukoneogenezi uyarır, kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır, proteolizisi stimüle eder. Büyüme hormonu, lipolizi uyarır ve kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır,

aminoasitlerin kullanımını sağlar, protein sentezinde insüline benzer etki gösterir. İnsülin eksikliğinde bu denge bozulur. İnsülin karşıtı hormonların aktivasyonlarının artması, metabolik değişikliklerin ortaya çıkması ve ağırlaşmasına sebep olur.

Tip 1 DM 'de asıl defektin insülin yetmezliği olmasına rağmen, insülin karşıtı hormonların plazma düzeylerinin artmasının ardından hipergliseminin hakim olduğu metabolik bozulmalar hiperozmolariteye ve ozmotik diürece yol açar. Sıvı kaybı ile birlikte elektrolit imbalansı ve asidoz oluşur. Gelişen hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, glukoz ve elektrolit ekskresyonun azalmasına; bu da, organizmanın glukoz yükünün artmasına sebep olarak, hiperozmolariteye ve hücrel dehidratasyonun artmasına yol açar. Başta hiperozmolarite olmak üzere hücrel dehidratasyon ve asidozdan santral sinir sistemi etkilenir. Bilinç değişiklikleri ve koma görülebilir (46).

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu lipoliz hızlanır, dolaşımdaki total lipid, kolesterol, serbest yağ asitleri artar. Dolaşımdaki yağ asitleri; glukagon/insülin oranının artmasıyla başlatılan metabolik olaylarla karaciğerde mitokondri içine taşınarak keton cisimlerine dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasına yol açar. Keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit) üretiminin artması, periferik kullanımının azalması ve hipovolemi sonucunda, keton cisimlerinin böbrekler yoluyla ekskresyonu azalır, keton artışı görülür. Sistemik asidozun primer sorumlusu; ozmotik diürezle elektrolit kaybına ek olarak asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit gibi keton cisimlerinin fazla üretilmesidir. Diyabetik ketoasidozda (DKA), sistemik asidoza katkısı olan diğer faktör laktik asidin fazla sentezidir. Diyabetik ketoasidozda hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenasyonunu bozar, laktik asidin birikimine ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Asidoz, dolaşım bozukluğuna yol açar ve miyokarda zarar verir. Metabolik asidozda hücre dışına çıkan potasyum keton cisimleriyle birlikte idrar yoluyla kaybedilir. Hipopotasemiye bağlı mide dilatasyonu ve ileus gelişir. Zaman ilerledikçe oluşan hipovolemiyle birlikte böbrek perfüzyonu bozulur. Potasyum

idrarla atılmayarak kanda yükselir. Ancak vücut total potasyum düzeyi düşüktür (47).

### **2.1.7 Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Klinik Belirti ve Bulgular**

Klasik DM öyküsü; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Semptomların süresi değişken olmakla birlikte genelde bir aydan kısadır. Daha önce tuvalet terbiyesi kazanmış çocuğun gece işemesi ilk bulgu olabilir. Sık görülen erken bulgular yorgunluk, halsizlik, huzursuzluk, uykuya meyil, ekstremitelerde krampları, karın ağrısı, kilo kaybı ve spontan hipoglisemilerdir. Başlangıçta klinik hafif olup birey ve ailesi tarafından fark edilemeyebilir. Hastaların %25'i kadarı ise DKA tablosunda başvururlar. Ketoasidoz belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, uyuklama, poliüri, polidipsi ve noktürinin fazlalaşması yanında dehidratasyon, asidoz, uyku hali, şuur bulanıklığı ve komadır. İleri dönemde nefeste aseton kokusu, "kussmaul" solunumu oluşur. Hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma gelişebilir.

Laboratuvar bulgusu olarak glukozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositoz sıklıkla görülür. Nonspesifik serum amilazı yükselirken, lipaz genelde değişmez (46).

### **2.1.8. Tip 1 Diabetes Mellitus'da Tedavi**

Tedavinin beş ana ilkesi: insülin tipi ve dozu, diyet, egzersiz, stres yönetimi, kan şekeri ve keton izlemidir. Etkili metabolik kontrol için bu ilkelerin tümü birlikte uygulanmalıdır. İnsülinin üç önemli işlevi vardır: glukozun hücre içine geçmesini sağlar, özellikle karaciğerde glukozun fizyolojik üretimini azaltır ve keton üretimini durdurur. Yeni tanı diyabette, daha fazla asidemi ve keton üretimi, daha fazla insülin gerektirir. Ağır ketonemi var, venöz pH düşük (<7.30) ve hasta dehidrate ise intravenöz insülin ve sıvı tedavisi verilmelidir. Tip 1 diyabetin uzun süreli kontrolünde, yemek

dışında karaciğerin ürettiği glukoz için bazal insülin, yemeklerle birlikte bolus insülin tedavisi gereklidir (45). Hasta ve aile karbonhidrat sayımını öğrendiğinde, bazal insülin yanında, her yemekle birlikte kan şekeri ve yemek içeriğine göre bolus insülin yapılmalıdır. Bazal insülin olarak lantus, levemir, NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülin kullanılabilir. Bolus insülin olarak insülin lispro (Humalog®), insülin aspart (Novorapid®) veya insülin glulisine (Apidra®) kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde uygulanan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT), bir yemek planına bağlılık, atıştırma gıdalardan kaçınma, hipoglisemiye sebep olacak yoğun tedaviden kaçınma ve yüksek kan şekeri düzeylerinin hızlı tedavisinin daha iyi bir glukoz kontrolü ve daha düşük HbA1C düzeyine katkıda bulunduğunu bildirmiştir (49).

DCCT programı, alınan karbonhidrat miktarına ve öngörülen egzersiz miktarına göre; her enjeksiyonda verilecek regüler insülin dozunun ayarlanmasını ve karbonhidrat sayımına dayalı diyet planını uygun bulmaktadır (49).

İnsülin pompası ile uygulanan sürekli subkütan insülin tedavisi, özellikle sıkı kan şekeri takibi yapabilecek ve karbonhidrat sayımı yapmaya uyum gösterebilecek olgunluktaki hastalarda daha sık kullanılmaktadır. Yiyeceklerin karbonhidrat içeriğine bağlı olan insülinin bolus dozları, yenilen yemek öncesi hasta veya yardımcı bir yetişkin tarafından, bazal insülin dozları da hekim tarafından düzenlenir. Bu tedavinin, kan şekeri kontrolünün düzenlenmesine ve diyabet sonucu oluşabilen böbrek, kalp-damar ile retina komplikasyonları ve nörolojik komplikasyon riskinin azaltılmasına katkısı olduğu gösterilmiştir (49).

Glikozile hemoglobin (HbA1C), insülin tedavisinin yeterliliğini izlemek için altın standarttır. HbA1C düzeyi, özellikle gençler tarafından rahat anlaşılabilir bir sayısal sonuçtur. Tedavinin amacı, HbA1C düzeyini mümkün olduğunca normal aralıkta tutabilmektir. Üç aylık aralarla bakılan HbA1C düzeyinin %7'in altında tutulması tedavinin genel hedefidir. Ancak, DCCT verilerine göre HbA1C hedefi ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Yoğun tedavi

altındaki hastalar için konan hedef olan %6,5, hastaların sadece %5'inde elde edilebilmiştir. Çalışmada, yoğun tedavi alan erişkinlerde ortalama HbA1C %7.1 iken, rutin tedavi alan grupta bu değer %9 olarak saptanmıştır. Çalışmaya giren adölesanların ortalama değerleri, erişkin değerlere göre %1 daha yüksek saptanmıştır. Özellikle vasküler komplikasyonların en aza indirilmesi tedavinin etkinliği açısından önemli olduğundan, optimize bir tedavi programı altında HbA1C'i hedef değerlerde tutmak önemlidir. Tip 1 DM'li hastalarda diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı da artmış olduğundan, American Diabetes Association (ADA) bu hastaları çölyak, B12 eksikliği ve otoimmün tiroid hastalığı açısından da periyodik olarak taramayı önermektedir (45).

### **2.1.9. Diabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları**

#### **2.1.9.1 Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati (DRP) T1DM'in en sık rastlanılan komplikasyonudur. Sadece ABD'de yılda yaklaşık 10.000 yeni körlük vakasından sorumludur (50). Diyabetik hastaların üçte birinde DRP mevcuttur ve yine bunların üçte birinde klinik olarak belirgin veya maküler ödem olarak tanımlanan görmeyi tehdit eden retinopati mevcuttur (51). Retinopati sıklığı artmakla birlikte 2050 yılında 40 yaşın üzerindeki Amerikalı bireylerde sayının üçe katlanması beklenmektedir (52). Çin'de DRP prevalansı %43'e ulaşmakta olup toplam 9.2 milyon kişide DRP mevcuttur ve bunların 1.3 milyonu ciddi retinopatidir (51). T1DM'de ise 20 yıl içerisinde hastaların büyük çoğunluğunda farklı derecelerde retinopati saptanır (53,54). DRP gelişme riski diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi hipergliseminin derecesine ve hastalık süresine bağlıdır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de T2DM'li hastalarda retinopati gelişme riskini eşlik eden hipertansiyonun ve hiperlipideminin de arttırdığı gözlemlenmiştir (55).

DRP'nin patogenezi multifaktöriyeldir. Hiperglisemi sonucu oluşan metabolik etkiler vasküler değişikliklere ve sonunda da retinal iskemi ve hasara

sebeplerdir. Normalde retinal kanlanmada bir otonöregülasyon söz konusudur yani ortalama kan basıncı bazalin %40 üzerine çıkmadığı sürece retinal akımı sabit tutulur. Ancak hiperglisemi bu otokontrol mekanizmasına zarar verir (56). Damarların içindeki basınç artışı vazoaaktif maddelerin üretimine sebep olur. Glukoz hücre içine girdiği zaman aldoz reduktaz enzimi ile önce sorbitole sonra fruktoza metabolize olur. DRP patogenezinde sorbitolün yeri net olarak bilinmemektedir. T2DM'li hastalarda aldoz reduktaz enziminin transkripsiyon bölgesindeki bir polimorfizmin erken DRP gelişimine sebep olduğu gösterilmiştir (57). Sorbitol üretimi sırasında Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tüketimi oksidatif stresi artırır (58). Hücrelerde biriken sorbitol Na/K- ATPaz aktivitesini değiştirir, fosfolidilinositol mekanizmasını bozar, prostaglandin üretimini artırır, protein kinaz C'nin izoformlarının aktivitesi değiştirir. Protein kinaz C, vascular endothelial growth factor (VEGF) aktivitesini kontrol eder ve vasküler geçirgenliğin ayarlanmasında önemlidir. Ayrıca kronik hiperglisemide sorbitol lens hücrelerinde de birikir, hücre içi ozmolaritede artış olur, hücreler şişer ve intraselüler myoinositol azalır. Tüm bunların sonucunda katarakt formasyonu görülür (59).

Diyabetik hastalarda artmış glukoz, bazı serbest aminoasitler ve serum doku proteinleri ile birleşir. Bu enzimatik olmayan birleşme sonucu geriye dönüşümsüz olan advanced glycation end products (AGEs) oluşur. Bu maddeler kollojen ile çapraz bağ kurarlar ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açarlar (60). Ayrıca AGEs ve reseptörleri arasındaki etkileşim sonucu reaktif oksijen radikalleri oluşur ve vasküler inflamasyon gelişir. Proliferatif retinopatisi (PRP) olan hastaların vitröz sıvılarında reaktif oksijen radikallerinin miktarının arttığı gösterilmiştir (61). Ayrıca anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB), hücrelerde oksidatif stresi azaltarak AGE ilişkili inflamasyonu süprese ettiği gösterilmiştir (62).

DRP patogenezinde rol oynayan başka bir faktör retinal mikrotrombozdur. Sonrasında gelişen iskemi insulin like growth factor-1 (IGF-1), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF)

ve VEGF salınmasına sebep olur ve neovaskularizasyon başlar. Eritropoetin (EPO) retinal anjiyogenezi indüklediği bilinen diğer bir faktördür (63).

Karbonik anhidraz konsantrasyonları PRP'si olan diyabetik hastaların vitröz sıvılarında retinopatisi olmayanlara göre ve kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Ayrıca intravitreal karbonik anhidraz enjeksiyonunun tıpkı VEGF gibi retinal vasküler geçirgenliği arttırdığı ve bunu da bradikinin aktivasyonu ile yaptığı gösterilmiştir (64). Genetik de DRP'nin ciddiyetini etkileyen başka bir faktördür. DCCT çalışmasında T1DM'li hastalarda DRP sıklığı, yakınlarında DRP olanlarda olmayanlara göre üç kat yüksek saptanmıştır (48). Genetik faktörler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kollojen reseptörü olan platelet membran glikoprotein Ia/IIa polimorfizminin muhtemel bir etken olabileceği düşünülmektedir (65).

DRP iki majör forma ayrılır. Proliferatif (PRP) ve non proliferatif (NPRP). Ayrıca DRP ciddiyetine göre de sınıflandırılabilir (Tablo 2). Bu sınıflandırmalar literatürdeki farklı tedavi rejimlerini seçebilmek ve etkinliklerini değerlendirebilmek için önemlidir.

NPRP'de sinir-fiber katmanlarında enfarktler, intraretinal kanamalar, sert eksudalar ve özellikle makula ve posterior retinada mikrovasküler anomaliler (mikroanvrizmalar, tıkalı damarlar, dilate damarlar) saptanabilir. NPRP de ayrıca hafif, modere, ciddi, çok ciddi gibi kategorilere ayrılabilir. Bu sınıflandırma daha çok PRP'e ilerleme riski ile ilişkili olup takip aralıklarını ve tedavi stratejilerini belirler. Hafif ve modere NPRP'de PRP'e progresyon riski yıllık %5-15 iken, ciddi ve çok ciddi kategorilerinde bu risk %52-75'tir (66).



**Tablo 2.2** Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

<b>Non Proliferatif Retinopati (NPRP)</b>
<b>Hafif NPRP:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• En az bir mikroanevrizma olmalı ve kriterler diğer evreleri karşılamamalı</li></ul>
<b>Modere NPRP:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fotoğraf 2A’da en az iki tane kanama veya mikroanevrizma odağı</li><li>• Yumuşak eksuda, venlerde boncuklaşma ve intraretinal mikrovasküler anormallikler</li></ul>
<b>Ciddi NPRP:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fotoğraf 2A’da her 4 kuadranda en az 2 mikroanevrizma veya kanama odağı</li><li>• En az iki kuadranda venöz boncuklaşma</li><li>• Fotoğraf 8A’da en az bir kuadranda intraretinal mikrovasküler anormallik</li></ul>
<b>Çok ciddi NPRP</b> <p>Ciddi NPRP kriterlerinin en az iki tanesinin birlikte olması ancak kriterlerin PRP’i karşılamaması</p>
<b>Proliferatif Retinopati (PRP)</b>
<b>Erken PRP:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni damar oluşumu olması ve kriterlerin yüksek riskli PRP’i karşılamaması</li></ul>
<b>Yüksek riskli PRP:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diskin <math>\geq 1/3-1/2</math>’inde neovaskülarizasyon</li><li>• Disk ve vitrözün neovaskülarizasyonu veya vitröz kanama,</li><li>• Diskin <math>\geq 1/2</math>’sinde neovaskülarizasyon ve preretinal veya vitröz kanama</li></ul>

### **Ciddi PRP:**

- Posterior fundusun preretinal veya vitröz kanama nedeni ile görülememesi
- Makulanın santralinde ayrılma

PRP disk ve/veya retinal damarların çevresinden köken alan neovaskülarizasyon ile ilişkilidir. Bu vaskülarizasyonun sonucunda preretinal ve vitröz kanama olur ki bu da fibrozis, traksiyon ve retinal dekolman ile sonuçlanabilir. PRP daha önceden var olan NPRP'nin ilerlemesi ile olabileceği gibi doğrudan da gelişebilir. PRP'de akut görme kaybı genelde anormal damarların vitröz içine kanaması ve ışığın retinaya ulaşmasını engellemesi nedeni ile olur ancak bu kanama genellikle kendiliğinden rezorbe olur ve görme düzelir ve netleşir. Kalıcı körlük genelde retina dekolmanı, maküla iskemisi veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucunda gelişir. Yine PRP de ciddiyetine göre erken, yüksek risk ve ciddi olmak üzere üç gruba ayrılır (tablo 2). Tedavi edilmemiş yüksek riskli PRP'nin 5 yıl içerisinde görme kaybına yol açma oranı %60'dır (67).

Maküler ödem PRP'nin herhangi bir derecesine eşlik edebilir. Retinal kalınlaşma veya makülayı kapsayan ödem olarak tarif edilir ve fundus muayenesi, anjijografi veya optikal tomografi ile saptanabilir.

DRP'si olan hastaların büyük çoğunluğu çok geç evrelere kadar herhangi bir semptom tarif etmezler bu nedenle de fark edildiği zaman tedavi için çok geç olabilir. Bazı hastalarda progresyon hızlı olabileceğinden ve bu grupta erken tedavi semptomları azaltıp, progresyonu yavaşlatabileceğinden diyabetik hastaları belirli aralıklarla retinal hastalık açısından taramak önemlidir. Hastalar altta yatan probleme bağlı olarak zaman zaman göze perde inmesi, görme keskinliğinde azalma gibi şikayetler belirtebilirler. Diyabetik retinopatinin diğer belirtileri arasında küçük benekler, çizgiler, bulanık görme, gece iyi görememe ve parlak ya da loş ışığa uyum sağlamakta güçlük çekme sayılabilir.

DRP gelişmesinde temel olarak gözde iki değişiklik olur bunlar damarlarda anormal geçirgenlik ve vazooklüzyondur. Bunların sonucunda iskemi ve

neovaskularizasyon gelişir. Retina vücutta metabolik olarak en aktif organlardan biridir ve özellikle substrat dengesizliği veya iskemiye çok yatkındır (68). Diyabetin en erken dönemlerinde perisitler ve endotelial hücreler kaybolur (69). Aynı glomerüllerde olduğu gibi bazal membranda kalınlaşma gözlenir. Retinal perisitlerin ölümü ve bazal membran fonksiyonlarının bozulması vasküler geçirgenliği artırır ve mikroanevrizmalar oluşmasına sebep olur. Kılcallardan sızan lipid ve proteinöz materyallere sert eksüda adı verilir ve DR'nin başlangıç bulgularındandır. Damarlarda hücre proliferasyonu olurken platelet fonksiyonunda bozulma, eritrosit agregasyonu, fibrinojen miktarında artış ve en sonunda da vasküler rüptür olur. Oklüzyonun proksimalindeki kanama odaklarına yumuşak eksüda adı verilir. Devam eden iskemi ve ilerleyici vasküler obliterasyon; VEGF, eritropoietin gibi vazoproliferatif faktörlerin salınmasına sebep olur. Bu faktörler yeni damar oluşumuna sebep olur. Retinal venlerde de endotelial proliferasyon olur, kalibrasyon artar ve tortiyoz damarlar oluşur. PRP fundus muayenesi ile görülür ancak floresin anjiyografi ile sızan yeni damarlar ve perfüze olmayan alanlar daha net izlenebilir. Neovaskularizasyonun sonuçları ağırdır çünkü bu damarlar frajildir ve yırtılarak vitröz kanamaya sebep olabilirler. Ayrıca retinanın fibrovasküler hipertrofisi retina dekolmanına sebep olabilir. Yine yeni damar oluşumu irisin yüzeyinde ve ön kısımda olabilir, bu da sıvı akışımı bloke ederek glokoma sebep olabilir (69).

Kapiller kaçak retinal kalınlaşma ve ödemle sonuçlanır. Tedavi edilmez ise görme netliği azalır. Maküler ödem her evrede gelişebilir (70).

DCCT çalışması T1DM'li hastalarda glisemik kontrolün DRP gelişimi ve ilerlemesini durdurduğunu göstermiştir (48). DRP prevalansı T1DM için yoğun insülin kullanımı yaygınlaştıkça, azalmıştır. DRP'nin ciddiyetinde de azalma olmuştur. 20 yıl içinde görme kaybına sebep olabilecek DRP gelişme sıklığı %43'ten %18'e düşmüştür (71). Yine ABD ve İngilterede yapılan çalışmalarda lazer ihtiyacında 6 yıl içerisinde bir düşüş kaydedilmiştir (72).

Hipertansiyon ve hiperlipideminin tedavisi de progresyonu durdurmada önemlidir. Bazen yoğun insülin tedavisinin ilk yılında DRP'de geçici bir kötüleşme olabilir bu artmış IGF-1 düzeyi ile ilişkilidir (73). Yine gebelikte de

progresyon görülebilir (74) ve bu ilerleme gebe kalmadan önceki göz tutulumuna bağlıdır (75).

T2DM'li hastalarda genellikle hastalık sinsidir ve çoğunda tanı anında retinopati (RP) mevcuttur. Bu nedenle T2DM' li hastalarda tanı konulur konulmaz göz dibi incelemesi yapılmalıdır (45). Ancak T1DM'li hastalarda spesifik bir tedavi gerektirecek RP genellikle 5 yıldan önce gelişmez. DCCT çalışmasında 5 yıldan az süredir diyabeti olan 1613 T1DM'li hastanın fundus incelemesi yapılmış ve 874 hastada DRP saptanmıştır. Ancak bu hastaların hiç birinde lazer tedavisi gerektirecek retinopati saptanmamıştır (48). Bu nedenle T1DM'li hastalarda tanıdan 5 yıl sonra DRP taraması önerilmektedir. T1DM'li çocuklarda retinopati genellikle 10 yaşından önce gelişmez. Bir çalışmada çocuklarda DRP gelişimi için ortalama yaş 11, DRP gelişmesi için geçen ortalama hastalık süresi 9 yıl bulunmuştur (76). Tarama sıklığı ile ilgili net veri bulunmamakla birlikte önerilen; yılda bir yapılması eğer progresyon varsa sıklığın artırılmasıdır. Eğer oftalmotolog bir veya daha fazla kez göz dibini normal saptarsa, tarama sıklığını 2-3 yılda bir indirebilir (45). Pregestasyonel DM'i olan hastaların %16-85'inde RP'de progresyon olabileceğinden, bu hastalar gebe kalmadan önce detaylı bir göz dibi incelemesi yaptırmalı ve DRP'nin derecesi ve progresyon riski belirlenmelidir. İlk trimestirde, gebelik boyunca ve postpartum 1.yıla kadar hastalar sıkı takip edilmelidir (45).

DRP prevalansı hastalık süresi uzadıkça artar. Kötü glisemik kontrol, diyabetin tipi (T1DM > T2DM), eşlik eden HT, sigara kullanımı, nefropati, dislipidemi ve gebelik, progresyon açısından ek risk faktörleridir. Sistemik çalışmaların ele alındığı bir derlemede sıkı kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün DRP gelişimini ve progresyonunu durdurduğu gösterilmiştir (77). Lipid düşürücü tedavinin ise faydası daha az belirgindir (78).

NPRP'si olanlarda genellikle görme kaybı maküla ödemi ile ilişkilidir. Bu nedenle hafif ve orta derecede NPRP eşlik eden maküla ödemi (MÖ) olmadıkça genellikle tedavi gerektirmez. Klinik olarak belirgin MÖ varlığında tedavi fokal fotokoagülasyondur. Bazı ciddi veya çok ciddi NPRP' si olan T2DM' li hastalarda panretinal lazer fotokoagülasyonun (PRF), PRP'e progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. Progresyon riski genellikle

fundoskopik inceleme ve anjiyografik bulgulara dayanılarak belirlenir. Ancak bu grup hastayı PRF açısından değerlendirirken diğer gözde PRP varlığı, kötü kontrollü DM ve hastanın takipsiz kalma olasılıkları da göz önünde tutularak karar verilmelidir. NPRP için farmakolojik tedavi deney aşamasındadır. Protein kinaz C inhibitörleri (örneğin ruboxitaurin) ve aldoz redüktaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda belirgin fayda saptanmamıştır (79,80).

PRF yüksek riskli veya ciddi PRP için primer tedavi yöntemidir. Lazer fotokoagülasyon yöntemi ile gönderilen dalgalar oküler ortamdan geçer, retinal pigmente epitel hücreleri tarafından absorbe edilir. Tedavide tipik olarak 600-1600 yakma işlemi yapılır. PRF'nin etkinliği randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir derlemede gösterilmiştir (77). İleri evre PRP'si olan hastalar ile yapılmış bir çalışmada 1758 hastanın bir gözüne PRF yapıp diğer göz kontrol olarak alındığında ciddi görme kaybı gelişimi kümülatif riskinin %50 azaldığı gösterilmiştir (81). PRF için endikasyonlar; yüksek riskli PRP, neovasküler glaukoma eşlik eden veya etmeyen rubeosis, T1DM'li hastalarda optik diski içine almayan neovaskülarizasyon, geniş kapsamlı retinal iskemi ve perfüzyon kısıtlılığıdır. Ayrıca gebelikte gelişen PRP'de ve diğer gözünde PRP olan pre-proliferatif DRP'li olan T1DM hastalarında da endikasyon vardır. Cevap vermeyen vakalarda vitrektomi gerekebilir. Antianjiyogenik ajanlar örneğin VEGF inhibitörleri (bevacizumab, ranibuzumab, pegaptanib) en ümit verici farmakolojik ajanlardır (82,83). Neovaskülarizasyonu azaltmak için göz içine steroid enjeksiyonundan da faydalanılabilir ancak VEGF inhibitörlerinin aksine bu ajanlar intraoküler basıncı arttırabilir, katarakt ve endoftalmite sebep olabilir (84).

### **2.1.9.2. Diyabetik Nefropati**

T1DM'li hastalarda 15 yıllık hastalık süresinin sonunda %20-30 hastada mikroalbuminüri görülür. Bu hastaların yarısından azında aşikar nefropati gelişir. Sıkı kan şekeri regülasyonu, kan basıncı kontrolü ve anjiyotensin reseptör blokajı bilinmeden önce hastaların yaklaşık %45'inde klinik olarak belirgin diyabetik nefropati (DN) gelişmekteydi. Hastalarda 20 yıllık hastalık süresinin sonunda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişme oranı % 4-17

arasında idi. Ancak son yapılan çalışmalar bu oranın oldukça düştüğünü göstermektedir (88).

T1DM'de renal tutulum 5 evreye ayrılabilir (Tablo 2.3). Evre 1 genellikle tanı anında mevcuttur, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon ile karakterizedir. Bu evrede DN açısından riskli olan ve olmayan hastalar birbirlerinden ayrılamazlar. DN'e yatkınlık yaratan veya koruyan genetik faktörler bu evrede gelecekteki seyri belirler. Hiperfiltrasyonun DM açısından riskli olduğunu belirten çalışmalar olsa da bu bilgi T1DM'li genç hastaların %65'inde hiperfiltrasyon mevcut olduğu bilgisiyle çelişmektedir (85). Bir çalışmada T1DM'li hastalar tanı anından itibaren 18 yıl sonrasına kadar takip edilmiş ve normalin üstünde albumin ekskresyonu, HbA1C, erkek cinsiyet, kısa boy ve yüksek kan basıncı nefropati açısından birer bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiştir fakat glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ile böyle bir ilişki saptanmamıştır (86). Evre 2 normal albumin atılımı, normal kan basıncı ve glomerüler lezyonların varlığı ile karakterizedir. Yapılan çalışmalar, daha fazla glomerüler lezyonu olan normoalbuminürik hastalarda progresyon riskinin arttığını göstermiştir (87). Bu evrede normal nokturnal kan basıncı düşüşündeki azalma ve artmış nokturnal sistolik kan basıncı, DN progresyonu açısından erken bir belirteç olabilir (89). Evre 3'te en az 2-3 ölçümde persistan mikroalbuminüri (20-200 µg/dk veya 30-300 mg/gün) saptanır. Bu durum tipik olarak hastalığın beşinci yılından sonra gelişir. Ancak özellikle adölesan döneminde kötü kontrollü DM'i olan hastalarda daha erken dönemde de görülebilir. Normoalbuminürik hastalarla karşılaştırıldığında mikroalbuminürisi olanlarda proteinüri ve SDBY gelişme riski 4 kat artmıştır (88). Mikroalbuminürik hastaların %20-45'inde proteinüri gelişir, %20-25'i normoalbuminürik olur, geri kalanın ise 6-10 yıl içinde aynı evrede kalır (90). Evre 3'te glomerüler lezyonlar genellikle önceki evrelere göre daha ciddidir. GFR bu evrede normal ya da hafif düşük olabilir. Kan basıncı yükselme eğilimindedir ve HT nadir değildir. Bazı hastalarda kolesterol, fibrinojen, von Willebrand faktör ve prorenin düzeylerinde artış saptanır. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar (DRP) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı) sık görülür. Evre 4'te aşikar proteinüri vardır (>200 µg/dak veya

300 mg/gün). Proteinüri tipik olarak T1DM'in başlangıcından itibaren 10-20 yıl sonra görülür. Daha kısa hastalık süresi olmasına rağmen proteinürisi olanlarda renal biyopsi yapılmalıdır. T2DM'li hastalarda asemptomatik geçen hastalık süresi uzun olduğundan tanı anından itibaren mikroalbuminüri veya proteinüri görülebilir. Bu evrede genelde GFR düşüktür, HT ve HPL sıktır. Retinopati ve otonomik nöropati hastaların büyük kısmında mecuttur ve yok ise DN tanısı gözden geçirilmelidir. Koroner arter hastalığı (KAH) riski yüksektir ve asemptomatik myokardial iskemi sıktır. Tedavisiz geçen sürede GFR yılda 14ml/dk düşer. SDBY'e ( evre 5) progresyon proteinüri geliştikten 5-10 yıl sonra olur.

**Tablo 2.3.** Diyabetik nefropati sınıflandırılması

	Karakteristik	GFR	Albumin atılımı	Kan Basıncı	Kronoloji
Evre 1	Glomerüler hiperfiltrasyon	T1DM ve T2DM'de artmıştır	Artabilir	T1DM:Normal T2DM:Normal/ ↑	Tanı anında
Evre 2	Bazal membranda kalınlaşma ve mesengiumda genişleme	Normal	T1DM:N T2DM<30-300 mg/gün	T1DM:Normal T2DM:Normal/ ↑	İlk 5 yıl
Evre 3	Mikroalbuminüri	Düşmeye başlar	30-300 mg/gün	T1DM: Artar T2DM: Normal / artar	6-15 yıl
Evre 4	Makroalbuminüri	Normalin altında	>300 mg/gün	Hipertansiyon	15-25 yıl
Evre 5	SDBY	GFR:0-10	Azalı	Hipertansiyon	25-30 yıl

Renal patoloji topluluğunun yaptığı evrelendirme ise tablo 2.4’de belirtildiği şekildedir;

**Tablo 2.4.** Diyabetik nefropatinin patolojik evrelendirilmesi

Evre 1	İzole glomerüler bazal membran (GBM) kalınlaşması. Erkeklerde GBM kalınlığı 430 nm, kadınlarda 395 nm’nin üzerindedir
Evre2	Mesangial ekspansiyon mevcuttur.
Evre3	Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) lezyonu olması ve <%50 glomerüloskleroz olmasıdır.
Evre4	İleri evre diyabetik skleroz. Glomerüloskleroz >%50’dir

Diyabetik nefropatinin patofizyolojisinde ekstraselüler matriks (ECM) artışı büyük rol oynar. En çok biriken maddeler kollojen, ve fibronektindir. Hiperglisemi direk mezengial ekspansiyona ve hasara sebep olur. In vitro çalışmalar hipergliseminin mezengial hücre oluşumunu indüklediğini göstermektedir (91). Diyabette büyüme faktörlerinin artmış aktivitesi söz konusudur. Bunlardan en iyi bilinenleri transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) , growth hormon (GH), IGF, VEGF ve epidermal growth factor (EGF)’dür. TGF  $\beta$ ’ya maruz kalan glomerüler mesangial ve epitel hücreler tip 4 kollojen, fibronektin, laminin, proteoglikan yapımını arttırırlar, bu da mesengial ekspansiyona sebep olur.TGF  $\beta$ ’ı nötralize eden antikorlar in vitro ortamda tip 4 kollojen sentezini durdurur. Ayrıca diyabetik farelerde nötralizan antikorlar ile yapılan çalışmalarda, serum kreatinindeki artışı, renal hipertrofi ve mesengial ekspansiyonu da azalttıkları gösterilmiştir (92). Diyabetli hastalarda



karaciğerden IGF-1 üretimi artmıştır ve bunu kompanse edebilmek için GH yapımı artar, bu da böbrek gibi diğer organlardaki lokal IGF-1 yollarını aktive edebilir. IGF-1 in vitro ortamlarda mesangial hücre proliferasyonunu arttırmıştır. Diyabetik hayvanlarla yapılan çalışmalarda somatostatin analoglarının renal hipertrofiyi inhibe ettiği gösterilmiştir (93).

VEGF mikrovasküler geçirgenliği artırır. Hiperglisemi VEGF yapımını indükler ki bu madde potent bir mitojen ve anjiyogenez regülatörüdür. Diyabetik ratlara bu maddeyi nötralize eden antikolar verildiğinde hiperfiltrasyon ve albumin atılımında azalma tespit edilmiştir.

Protein kinaz C (PKC) hücre proliferasyonunu, vasküler kontraktileti, geçirgenliği ve bazal membran sentezini regüle eder ve hiperglisemi ile aktive olur. PKC nin aktive olması TGF  $\beta$ ' yı artırır ki bu da tip 4 kollojen sentezinde artış ile sonuçlanır. PKC inhibitörleri farelerde glomerüler hipertrofi ve albumin atılımını azaltmaktadır (94).

DN patogenezinde rol oynayan sitokinlerden önemli iki tanesi anjiyotensin II (ATII) ve bradikindir. ATII direk vazokonstriktör, semptomimetik ve sodyum tutucudur. Ayrıca ATII'nin renal hücreler üzerinde hemodinamik olmayan etkileri de mevcuttur. ATII glukoz transporter-1 (GLUT-1) transkripsiyonunu artırarak renal hücrelerdeki glukoz miktarını artırır. ATII ayrıca mesangial ve tübüler hücrelerde TGF  $\beta$  aktivitesini artırır, kollojenaz enzimini inhibe eder ve ECM turnoverını yavaşlatır. Bradikinin ATII oluşmasını engeller ve vazodilatatör kininlerin yıkımını inhibe eder. Bu nedenle renal yetmezlik açısından koruyucu bir role sahiptir. T2DM'li hastalarda renal bradikinin miktarının azaldığı idda edilmiştir. Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin kallikrein-kinin sistemini de modifiye ettiği ve bununla renoprotetektif etkiye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (95).

Tıpkı DRP'de olduğu gibi, AGEs, nefropati gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Hemoglobin, albumin, düşük dansiteli lipoproteinler, eritrosit membran proteinleri diyabette non enzimatik yollar ile glikolize olurlar. Nefropatisi olan hastalarda dolaşımdaki AGEs düzeyi artmıştır çünkü normalde bu maddeler böbrekten atılır. Kollojen ile verdiği çapraz

reaksiyonlar mikroanjyopatiye sebep olmaktadır. Ayrıca AGE'in TGF  $\beta$ '1 arttırıcı etkisi de bulunmaktadır.

Patogeneizde suçlanan diğeri bir faktör protein kinaz C aktivasyonudur. Hücrede heparanaz ekspresyonu artar, hücre yüzeyindeki heparan sülfat miktarı azalır ve bazal membran hücreleri daha geçirgen hale gelir (96).

DN'nin patofizyolojisinde aldoz reduktaz enzimi de rol oynamaktadır. Bu enzim böbreklerde, lensde, retinal kapiller hücreler ve perisitlerde ve periferik sinir hücrelerinde bulunur. Daha önce retinopati patogeneizinde de bahsedildiği üzere bu enzim aktivitesindeki artış hücre içi sorbitolde artmaya sebep olur. Sorbitol, sorbitol-dehidrogenaz enzimi ile fruktoza çevrilir. Bu yolda oluşan  $\alpha$ -gliserol fosfat, PKC aktivatörüdür ve indirek olarak ECM yapımını arttırır. Ayrıca artmış aldoz reduktaz aktivitesi NADPH tüketimine ve glutasyon depleksiyonuna yol açar. Ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri oksidatif hasara yol açarlar. Aldoza reduktaz inhibitörlerinin nefropati üzerine etkisi deneysel çalışmalarla araştırılmıştır. Bir çalışmada ratlara Tolrestat verildiğinde hiperfiltrasyon, albumin atılımı ve glomerüller hipertrofi ve bazal membran kalınlaşması azalmıştır (97).

Adölesanlarda yapılan bir çalışmada DN erken evresinde prorenin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Deneysel bir modelde farelere streptozosin verilerek DM yapılmış ve bu hayvanlara prorenin reseptör blokajı yapıldığında ATII düzeyi artsa bile nefropati gelişimi gözlenmemiştir (98).

DN'de nefrin proteininin renal ekspresyonunda bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir. Bu proteindeki konjenital mutasyonlar nefrotik sendroma sebep olmaktadır. DN'de bu proteinin azaldığı bildirilmiştir (99).

DN gelişimi açısından riskli faktörlerden biri genetik özelliktir. Daha önce yapılan çalışmalar yakınlarında nefropati bulunan T2DM'li hastalarda bulunmayanlara göre DN gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Suçlanan genler arasında ACE geni, ATII tip 2 reseptör geni, aldoz reduktaz geni ve PKCb1 genleri yer alır (100). Ayrıca T2DM'li hastalarda DD polimorfizminin diyabetik nefropati gelişme riskini arttırdığı, ciddi proteinüri, progresif renal yetmezlik ve diyalizde artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

Diyabetik nefropati gelişiminde suçlanan diğer bir gen de Anjiyotensin II tip 2 reseptör genidir. Bu gen X kromozomu üzerinde yer alır. T1DM'li erkek hastalar AA haplotipinde ise, GT haplotipine göre GFR daha düşük olmaktadır (102) ancak benzer durum kadın hastalarda gösterilememiştir. Aldoz redüktaz enziminin farklı haplotipleri de (Z-2 alleli açısından homozigotik ise) yine nefropati gelişimi açısından riskli bulunmuştur (103).

DN riski kötü glisemik kontrollü T1DM'li bireylerde artmıştır ve uygun tedavi ve sıkı regülasyon ile bu risk azalır (48).

DN gelişimi için yaş bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. T2DM'li hastalarda yaş ve hastalık süresi arttıkça albuminüri artarken, 1856 Pima yerlisi ile yapılan çalışmada sadece 20 yaşından önce DM tanısı almak DN ile ilişkili bulunmuştur (104). T1DM için hastanın yaşı ile nefropati gelişme riski açısından anlamlı bir ilişki bugüne kadar gösterilmemiştir.

Prospektif çalışmalarda yüksek kan basıncı değerlerinin DN gelişimi açısından risk teşkil ettiği gösterilmiştir.

Glomerüler hiperfiltrasyon DN açısından diğer bir risk faktörüdür. Bu özellikle GFR'nin > 150 ml/dk olduğu hastalar için geçerlidir. Bir prospektif çalışmada T1DM'i olan ve GFR > 150 ml/dk olan hastalarda 8 yıl içerisinde albuminüride artış %50 hastada saptanırken GFR'si daha düşük olanlarda bu oran %5 de kalmıştır (105). Glomerüler hiperfiltrasyon T1DM'de glomerüler hipertrofi ve böbrek boyutlarında artışa yol açar. Bu hemodinamik ve yapısal değişikliklerin DN ile sonuçlanması intraglomerüler basınç ile ilişkili olabilir. Bu değişiklikleri geri çevirmek için plazma glukoz konsantrasyonunun sıkı kontrolü, diyetle protein alımının kısıtlanması antihipertansif tedavi gibi önlemler alınabilir ve progresyonu yavaşlatabilir.

DN için bir diğer risk faktörü ırktır. Siyah ırkta, Latin ırkta, Pima yerlilerinde beyaz ırka göre risk 3-6 kat artmıştır.

Obezitede de yine DM'li hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi açısından risklidir ve diyet ve egzersiz ile kilo verilmesi böbrek fonksiyonlarında iyileşmeye yol açar (106).

Sigara DM'li hastalarda negatif sonlanımlara katkıda bulunur. Örneğin albuminüri ve SDBY'ne gidişi hızlandırır ve SDBY'i olan ve hemodiyaliz programına alınan diyabetli hastalarda sağ kalımı azaltır.

Diyabetik nefropatinin tedavisinde ilk basamak sıkı glisemik kontroldür. Ancak sıkı glisemik kontrolün etkinliği, nefropatinin evresine göre değişir. Glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyonu azaltabilir, albuminüri gelişmesini geciktirir, albuminürisi olanlarda protein atılımını stabilize eder veya azaltabilir (107). Aşık proteinürisi olanlarda bile renal hasarı ve GFR'deki düşüşü yavaşlatır. Bir çalışmada pankreas transplantasyonu yapılmış 8 hastaya 0, 5 ve 10. yıllarda renal biyopsi yapılmış ve mesengial volüm ve matrikste azalma, glomerular bazal membran kalınlığında azalma, noduler lezyonlarda kaybolma, tübüler atrofide iyileşme gözlenmiştir (108).

ACE inhibitörleri ve ARB'ler intraglomerüler basıncı düşürürler. Bu tedaviler mikroalbuminüri ve makroalbuminürisi olanlarda etkin olduğu gibi, nefropatinin primer önleme tedavisinde de kullanılabilirler. T1DM'li hastalarda ACE inhibitörünün yararı modere albuminüri (mikroalbuminüri) evresinde gösterilmiştir. Bir çalışmada modere albuminürisi olan normotansif T1DM'li hastalara ACE inhibitörü verilmiş ve plasebo grubuna göre 2 yılın sonunda albumin atılımında ve aşık nefropati gelişiminde belirgin azalma olmuştur (109). Bir diğer çalışmada 409 T1DM ve aşık proteinürisi olan hasta ele alınmış ve hastalar kaptopril ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Gerekliğinde kalsiyum kanal blokörü, ACE inhibitörü ve ARB hariç yeni antihipertansif ajanlar her iki grupta kullanılmıştır. Dört yıllık takip süresinin sonunda her iki grupta kan basıncı regülasyonu benzer olmasına rağmen kaptopril grubunda serum kreatin değerindeki artış yavaşlamış ve daha az SDBY ve ölüm vakası saptanmıştır (110). T1DM'li hastalarda nefropati ileri evre bile olsa özellikle ACE inhibitörleri ile sistemik kan basıncının agresif tedavisi, remisyon ve regresyon sağlamaktadır (111). ACE inhibitörlerinin ARB ile kombinasyon tedavisinin albuminüri ve kan basıncı kontrolünde daha başarılı olduğu savunulmuştur ancak bu tedavide hiperkalemi ve akut böbrek yetmezliği daha sıktır. UKPDS çalışması T2DM'lilerde de kan basıncı kontrolünün önemli olduğunu ve sistolik kan basıncındaki her 10 mm Hg

düşüşün mikrovasküler komplikasyonlarda %12 azalmaya sebep olduğunu göstermiştir. Literatürde irbesartan, losartan, perindopril ile yapılmış çok sayıda çalışmanın sonucunda da diyabetik hastalarda kreatinindeki yükselme yavaşlamış, SDBY insidansı azalmış, proteinürideki progresyon yavaşlamış ve mikroalbuminüri gelişme oranı düşmüştür.

DeneySEL çalışmalarda non-dihidropidin kalsiyum kanal blokörlerinin (diltiazem ve verapamil) renal hastalığın birçok morfolojik evresinde düzelmeye sebep olduğu gösterilmiştir (112). Ancak diltiazem tek başına kullanıldığında tübülointerstitial fibrozis ve global glomerüloskleroza yol açabileceğinden ACE inhibitörü ile beraber kullanımı önerilmiştir.

T2DM'li hastalarda peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma agonistlerinin de nefropati üzerinde olumlu etkileri olduğu öne sürülmüştür (113).

Bardoxolone methyl, bir antioksidan moleküldür ve prostaglandinlere benzer etki gösterir. T2DM'li ve nefropatisi olan hastalara verildiğinde 52 haftalık tedavi süresi sonuna GFR'de 6-10 ml artışa sebep olduğu gözlemlenmiştir (114).

Protein restriksiyonunun uzun vadede GFR'deki düşüşü durdurup durdurmadığı belirsizdir. Ancak T1DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada düşük proteinli diyetin ölüm insidansı ve SDBY gelişiminde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (115). Protein alımını azaltmakla ilgili birtakım problemler mevcuttur. Birincisi uyum zorluğudur, ikincisi basit karbonhidrat alımı ve yağ kısıtlamasının da malnutrisyona sebep olmasıdır çünkü alınabilecek toplam kalori de azalmaktadır.

Nefropatili hastalarda tuz kısıtlaması da önerilmektedir çünkü ACE inhibitörü ve ARB'nin antiproteinürik etkilerini artırır bu nedenle bu tip hastalarda sodyum (Na) alımı günlük 70-100 mEq'ı geçmemelidir.

Pentoksiflin proteinüriyi azalttığı öne sürülen başka bir ajandır ancak yapılan çalışmalar az hasta ve kısıtlı takip süresince yapılmıştır (116).

Diğer nefropatide deneysel çalışmaları süren ajanlar protein kinaz C inhibitörleri, aldoz reduktaz inhibitörleri, fenofibrat, sulodexide, pyridoxamine ve balık yağıdır.

Obez bireylerde kilo vermek de proteinüriyi azaltmaktadır (102). Yine diyabetli hastalarda sık görülen hiperlipidemi KBH'ı olanlarda glomerüloskleroza hızlandırmaktadır. Bu nedenle lipid düşürücü ajanlar (statinler) KBH progresyonunu yavaşlatabilir (117).

### **2.1.9.3. Diyabetik Nefropati ve Retinopati Arasındaki ilişki**

Nefropatisi olan T1DMli hastalarda neredeyse her zaman diğer mikrovasküler hastalıklarda mevcuttur örneğin retinopati veya nöropati gibi. Retinopatiji klinik olarak saptamak kolaydır ve genellikle tipik olarak tanısı aşikar nefropati gelişmeden önce konulur. Ancak tersi doğru değildir. İleri evre retinopatisi olan hastalarda hastaların çok az bir kısmında glomerüllerde histolojik değişiklik ve artmış protein ekskresyonu mevcuttur. Ancak T2DM'li hastalarda retinopati ve nefropati arasındaki ilişki daha az tahmin edilebirebilir. Retinopatisi olan T2DM'li hastalarda proteinüri varsa büyük ihtimalle DN'dir, retinopatisi olmayıp proteinürisi olan hastalarda diyabetik olmayan glomerüler hastalıklar akla gelmelidir. Bir çalışmada renal yetmezliği olan T2DM'li hastaların %30'da diyabetik olmayan renal hastalık saptanmıştır. Bu hastalarda albuminüri ve retinopati yoktur (118). Bir çalışmada DN'si olan 36 T2DM'li hastaya renal biyopsi yapılmış ve bu hastaların 17 tanesinde Kimmelstiel-Wilson nodülleri görülmüş, 15 hastada mezenjial skleroz saptanmış ama klasik nodüller izlenmemiştir. Nodülü olan ve olmayan hastalarda hastalık süresi veya regülasyonu açısından fark saptanmamıştır. Ancak retinopati varlığı direk nodül varlığı ile ilişkili bulunmuştur. 7 PRPl hastanın 6 tanesinde klasik nodüler görüntü saptanmıştır (119).

DN ve DRP arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek diğer bir durum da renin-angiotensin sistemin blokajının diyabetik nefropatin progresyonunu yavaşlatırken benzer etkiler retinopatide de görülür. 285 T1DM'li hsata ile yapılan bir çalışmada normal kan basıncı (KB) ve normoalbuminürisi olan

hastalarda losartan ve enalaprilin plasebo ile karşılaştırıldığında RP progresyonunu %65-70 azalttığı gösterilmiştir (120).

DN ve DRP arasındaki ilişkiye dayanarak 2007 yılında yayınlanan kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) rehberinde bir hastada DN tanımlamasını artmış albuminüri veya proteinüriye eşlik eden DRP'in olması olarak tanımlamıştır. Eğer DRP yok ise hastada KBH yapabilecek diğer sebeplerin gözden geçirilmesi önerilmiştir.

#### **2.1.9.4. Diyabetik Nöropati:**

Periferik ve otonomik sinir sisteminin tutulması DM'in belki de en sık komplikasyonudur. Nörolojik tutulumlarına göre birbirinden farklı sendromlara kategorize edilebilir (şekil 2.5) ve bazen bu sendromlar birbirleriyle kesişebilir, bir kişide farklı tutulumlar birlikte görülebilir. Diyabetik polinöropati batı ülkelerinde en sık görülen tiptir. Klinik ve subklinik nöropatinin DM'li hastaların %10-100'ünde var olduğu tahmin edilmektedir ancak oran kullanılan tanı kriterlerine ve toplumdaki prevalans ile ilgili net veri olmasa da hastaların %50'sinde eninde sonunda nöropati geliştiği bildirilmiştir (121).

Distal simetrik sensorimotor polinöropati (PNP) en sık görülen tiptir ve neredeyde diyabetik nöropati tanımının sinonimi olmuştur. Distal duyu kaybı, kaybedilen nöron sayısı ile doğru orantılıdır. İleri evrelerde motor zayıflama ve motor aksonal kayıp da eşlik eder. Klasik eldiven çorap şeklinde tutulum tipiktir.

Otonomik nöropati sık görülür. Bir dışlama tanısıdır ve genellikle sinsiyal seyri ve birçok sistemi birlikte tutması nedeniyle farkedilemez ve geç tanı konulur. Postural hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık ve diyare sık görülen problemlerdir

**Tablo 2.5.** Diyabetik nöropati sınıflandırılması

<b>Diffüz Nöropati</b>
Distal Simetrik Sönsorimotor polinöropati
Primer olarak küçük lifleri tutan
Primer olarak büyük lifleri tutan
Mixed
Otonomik nöropati
Anormal pupil fonksiyonu
Sudomotor disfonksiyon
Genitoüriner nöropati
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesane disfonksiyonu</li><li>• Seksüel disfonksiyon</li></ul>
Gastrointestinal otonomik nöropati
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastik atoni</li><li>• Safra kesesi atonisi</li><li>• Diyabetik diyare</li></ul>
Kardiyovasküler otonomik nöropati
Hipoglisemi farkındasızlığı
<b>Fokal Nöropati</b>
Mononöropati
Mononöropati multiplex
Plexopati
Poliradikülopati
Kranial mononöropati

Poliradikülopati literatürde diyabetik amiyotrofi olarak da adlandırılır. Genellikle torakal veya lumbal seviyede sinir kökleri tutulur, aksonal dejenerasyon gerçekleşir ve kontralateral, kaudal ekstansiyon görülür. Etkilenmiş bireyler tipik olarak yaşlıdır ve eşlik eden periferik PNP mevcuttur. Bu hastalarda tutulan sinire göre bir bölgede (genellikle üst bacak) kuvvetsizlik ve atrofi görülür. Tutulum akut, asimetrik ve ağırlıdır ve kilo kaybı eşlik eder. Progresyon yavaştır ve aylar içerisinde olur ve bir çok hastada



spontan parsiyel iyileşme görülür. İlk atağı takiben aynı süreç kontralateral tarafta da olabilir. Bu sendromun tanısı genellikle diyabet tanısı alan veya daha önce DM'i olduğu bilinen bireyde klasik bulguların varlığı ile konulur. Elektodiagnostik çalışmalar ve görüntüleme yöntemleri, diğer etiyolojilerin dışlanması açısından faydalı olabilir. Diyabetik amiyotrofide etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yoktur. İmmünesüpresif tedaviler (steroid, siklofosfamid) ve plazma değişimi gibi tedavilerin etkinliği gösterilememiştir. Torasik radikülopati daha nadir görülen bir tiptir ve bu tipte kuşak tarzında ciddi karın ağrısı mevcuttur ve hastalar bu nedenle genellikle gereksiz cerrahi operasyonlar geçirirler.

Diyabetik monöropatiler, kraniyal ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır. En sık 3,4,6. kraniyal sinirler tutulur. Hastalar kliniğe tek taraflı ağrı, ptosis ve diplopi ile gelirler. Pupil fonksiyonu korunmuştur. Fasiyal paraliz de diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha sık görülür. En sık görülen periferik mononöropati ise median sinir tutulumudur. Alt ekstremitelerde ise en sık peroneal mononöropati görülür. Peroneal tutulumda düşük ayak saptanabilir. Mononöropati multiplex asimetrik polinöropati olarak da adlandırılır. Bu sendrom vaskülit seyrinde de sık görülebileceğinden ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır.

Nöropati gelişimi açısından risk faktörleri diğer mikrovasküler komplikasyonlara benzer olup sırası ile kötü glisemik kontrol, hipertrigliseridemi, obezite, sigara kullanımı ve hipertansiyondur.

Patogeneizde rol oynayan mekanizmalar diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi artmış AGE düzeyi, artmış aldoz reduktaz ve PKC aktivitesi ve artmış oksidatif streştir. Nöropatiyi engellemek için sıkı kan şekeri regülasyonu ve diğer vasküler faktörleri düzeltmek gereir. Tedavide antidepresan ajanlar (duloxetine), anti konvülzan ajanlar (gabapentin, pregabalin, valprooik asit ve karbamezepin), anestetik ajanlar, Capsaicin gibi topikal ağrı giderici ajanlar, alpha lipoik asit gibi anti oksidan ajanlar, opioidler, elektriksel sinir uyarımı, asetil L-karnitin, isosorbid nitrat ve non steroid anti inflamatuvar (NSAI) ajanlardan faydalanılabilir.

## 2.2 DİABETES MELLİTUS VE ENDOTEL DİSFONKSİYON

Vasküler endotelin eskiden sadece damar duvarını kaplayan epitelyum hücrelerinden ibaret olduğu zannedilirken, günümüzde vasküler fonksiyonların kilit belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Geniş anlamı ile endotel disfonksiyon; endotel hücrelerin vasküler hemostazı sağlayamaması anlamına gelir. Genel olarak NO kaybı olarak kullanılsa da aynı zamanda vazokonstrüktörlerin denetimsiz salınımı, inflamasyon, tromboz ve damar duvarında hücrel aşırı büyümeyi de kapsamaktadır (122).

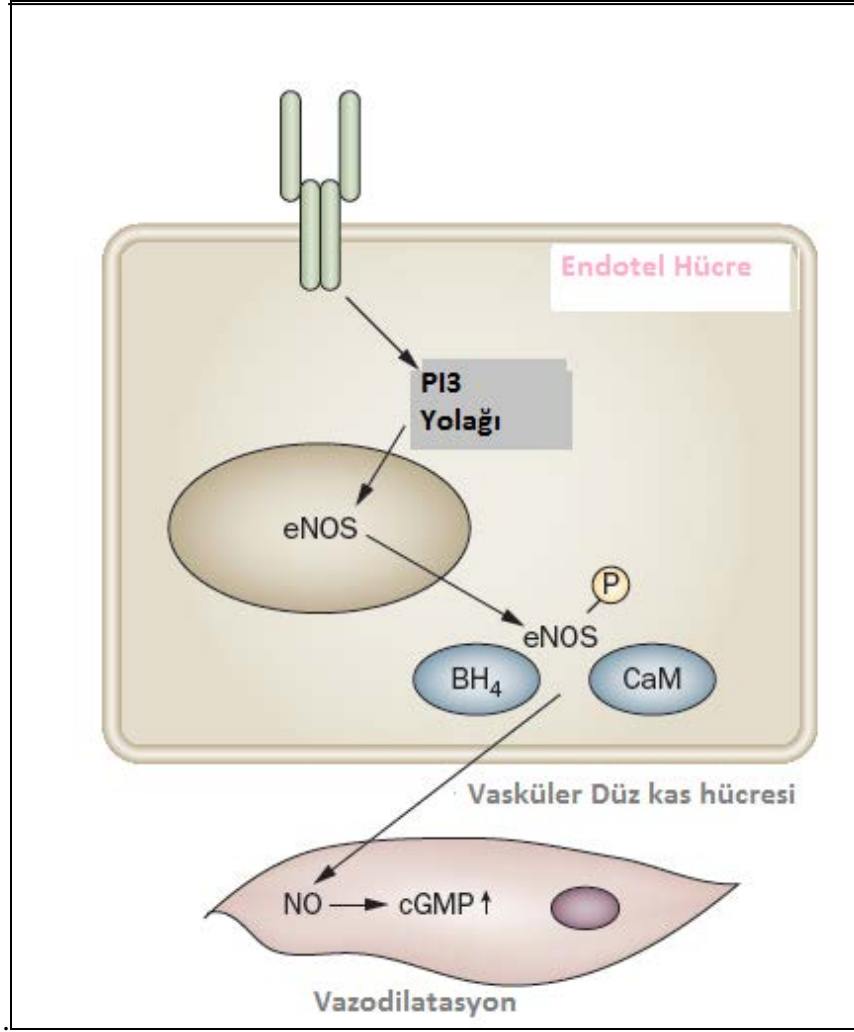
Endotel hücreleri arteriyel tonus ve kan akışının düzenlenmesinde primer rol oynar. Bu bağlamda NO, prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) gibi vazodilatör ve ET-1, ATII gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımını regüle eder. Endotel fonksiyonlar bozulduğu zaman vazokonstrüksiyon ağır basar, vazo spazm ve arteriyel sertlik gelişir (122). Endotel yüzey aynı zamanda damar duvarında kan akımının oluşturduğu stres ile karşı karşıyadır ve bu stres normal şartlarda NO üretimini uyarır ve FMD gerçekleşir. Böylece damar çapı genişleyerek duvardaki basınç azaltılmış olur. Bu fenomen endotel disfonksiyonunda bozular, bu nedenle diyabet ve vasküler hastalıklar ile ilgili çalışmalarda endotel fonksiyon belirteci olarak sıklıkla kullanılır (122). Ayrıca kan akımındaki ve damar duvarındaki kronik değişiklikler arteriyel duvar ve lümen çapında da değişikliklere yol açar. Vasküler yeniden yapılandırma mekanizmaları bozular, dar lümenli küçük kalibreli arterler oluşur ve ateroskleroz gelişir.

Endotel disfonksiyonun başka bir bileşeni ise inflamasyondur. Normal şartlar altında NO endotele lökositlerin tutunmalarını engelleyerek sakin bir anti-inflamatuar ortam yaratır. Risk faktörlerinin varlığında endotel hücreler aktive olur ve ICAM-1, VCAM-1 gibi molekülleri eksprese ederler ve lökositlerin damar duvarına tutunmalarını kolaylaştırırlar. Aktive endotel ayrıca monocyte chemoattractant protein-1 gibi kemotaktik faktörler ve tumor necrosis factor  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) gibi proinflamatuar sitokinler salgılar, arteriyel duvarda inflamasyon ve aterogenez gelişir (123). Endotel fonksiyon

bozulduğunda ayrıca plasminojen aktivatör inhibitör (PAI), Von Willebrand factor (vWF) ve tromboksan gibi pro-trombotik moleküllerin üretimi artar ve anti-fibrinolitik, pıhtılaşmaya yatkın bir ortam oluşur (123).

Endotel disfonksiyon diyabetik nefropatinin ilk klinik bulgusu olan mikroalbuminüriyi ön görmede önemlidir (124). Ayrıca mikroalbuminüri de jeneralize endotel disfonksiyon belirteçidir ve ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörüdür (125). T2DM'de endotel disfonksiyon; metabolik sendrom, obezite, dislipidemi, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı gibi risk faktörlerine bağlı gelişirken (126), T1DM'de endotel disfonksiyonun patogenezi henüz net anlaşılamamıştır. Mutlak insülin eksikliğinin endotel disfonksiyon için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda hipergliseminin negatif etkileri, oral glukoz ile yükleme yapıldığında endotel fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkması ile gösterilmiştir (127)

Diyabette endotel disfonksiyona sebep olabilecek mekanizmalardan ilki; endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) adı verilen enzim aktivitesindeki değişikliklerdir. Kısaca özetlenecek olursa NO üretimi, L-arginininin eNOS enzimi ile NO ve sitriline konversiyonu ile oluşur. Bu enzim sadece endotel hücrelerde 'caveolae' adı verilen yapıların içinde bulunur. Bu yapılar plazma membranının özelleşmiş katlantıdır ve spesifik lipidler ve caveolin gibi proteinler içerirler. eNOS'un bazal durumda aktivitesi düşüktür ancak asetil kolin, serotonin gibi maddeler reseptör bağımlı agonist aktivite ile hücre içi kalsiyum miktarını artırır, caveolin proteini yer değiştirir ve enzim saniyeler içinde aktive olur. eNOS aktivasyonu ayrıca protein – protein interaksyonu (heat shock protein-90) ile de olabilir. Alternatif olarak insülin, östrojen, bradikinin ve damar duvarındaki gerilmeler fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3 kinaz) üzerinden eNOS aktivitesini artırır (şekil 2.3).



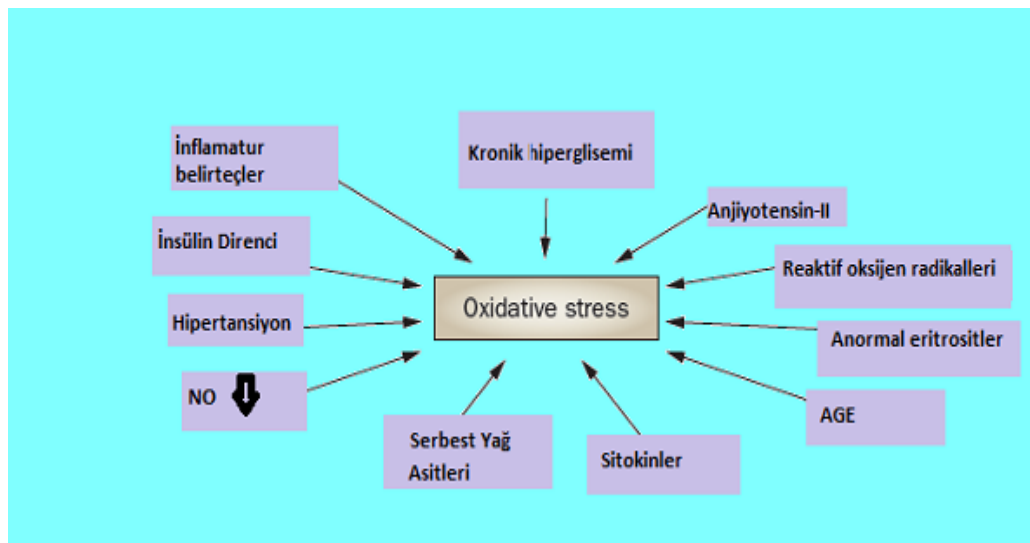
**Şekil 2.3.** Sağlıklı bireyde NO aracılı vazodilatasyon

Bir kez üretildikten sonra NO tüm arteriyel duvara diffüz olarak yayılır, guanyl siklaz enzimini aktive eder ve vasküler düz kas hücreleri, platelet ve endotelial hücreler üzerinde etkisini gösterir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda T1DM’li hastalarda endotel aracılı düz kas gevşemesinde bozulma olduğu öne sürülmüştür. Bu hastalarda eNOS ile aynı substratı paylaşan arginaz enzim aktivitesinde artış olduğu bu nedenle de eNOS aktivitesi için yeterli L-arginin kaynağı kalmadığı ve bunun da NO yapımını azaltarak vasküler fonksiyonlarda bozulmaya sebep olduğu iddia edilmiştir (128). Diyabet ve hipergliseminin süperoksit üretimini ve arginaz aktivitesini arttırarak endotel disfonksiyona sebep olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu hastalarda NOS

aktivitesi sadece endotelde değil korpus kavernozumda da azalarak erektil disfonksiyon gibi farklı komplikasyonlara yol açmaktadır (129). Arginaz aktivitesinde inhibisyon; hipertansif, diyabetik veya hiperlipidemik durumlarda NO üretimini artırır ve endotel disfonksiyonunu düzeltir (128).

T2DM'deki mekanizmalar daha farklıdır. Normalde insülinin kendisi eNOS aktivitesini artırır. İnsülin endotel hücreler üzerindeki reseptörlere bağlandığında insülin reseptör substrat-1(IRS-1) fosforile olur ve bu da PI3 aracılı eNOS aktivasyonu ile sonuçlanır. Deneysel modellerde diyabetik ratlarda insülin rezistansı, PI3 ile eNOS salınımında bozulmaya ve dolayısı ile NO'de azalmaya yol açmıştır (130). DM ve obezite, caveolin1 ekspresyonunda artışa sebep olur bu da eNOS aktivitesini ve NO üretimini bozar (131). Diyabette ayrıca eNOS ile heat shock protein-90 arasındaki etkileşim bozulur ve bu da enzim aktivitesinde azalmaya sebep olur. Ek olarak, diyabette eNOS'un endojen inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin miktarı artmıştır bu da NO üretimini azaltır (132).

DM'de görülen endotelial disfonksiyonun ikinci sebebi artmış oksidatif strestir (şekil 2.4). Arteriyel dokuların yüksek miktarda glukoz ve serbest yağ asitlerine maruz kalması süperoksit üretimini artırır ve farklı nedenlerle NO miktarı azalır, antioksidan tedaviler bu durumlarda endotel fonksiyonları iyileştirir (133).



Şekil 2.4. Diyabette oksidatif stresin patogenezi

NO'in azalma sebeplerinden birincisi süperoksit anyonun NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturmasıdır. Peroksinitrit çok reaktif bir oksidan maddedir ve birçok enzimin çalışmasını engeller ki bunların arasında eNOS ve guanyl siklaz enzimleri de yer alır ve bu sebeplerle hem NO oluşumu engellenir hem de düz kasların NO'ye verdiği cevap körelir. İkinci olarak artmış oksidatif stres kritik eNOS kofaktörlerinin redox durumunu etkiler ki bunlardan en önemlisi tetrahydrobiopterindir (134). Tetrahydrobiopterin kaybı eNOS aktivitesini bozar ve NO yerine süperoksit üretilir. Ayrıca reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyon ürünlerini artırır ve bu ürünler eNOS'un reseptöre bağımlı aktivasyonunu engellerler, halihazırdaki NO'yu inaktive eder ve hedef dokuların NO'ye olan duyarlılığını azaltırlar (135).

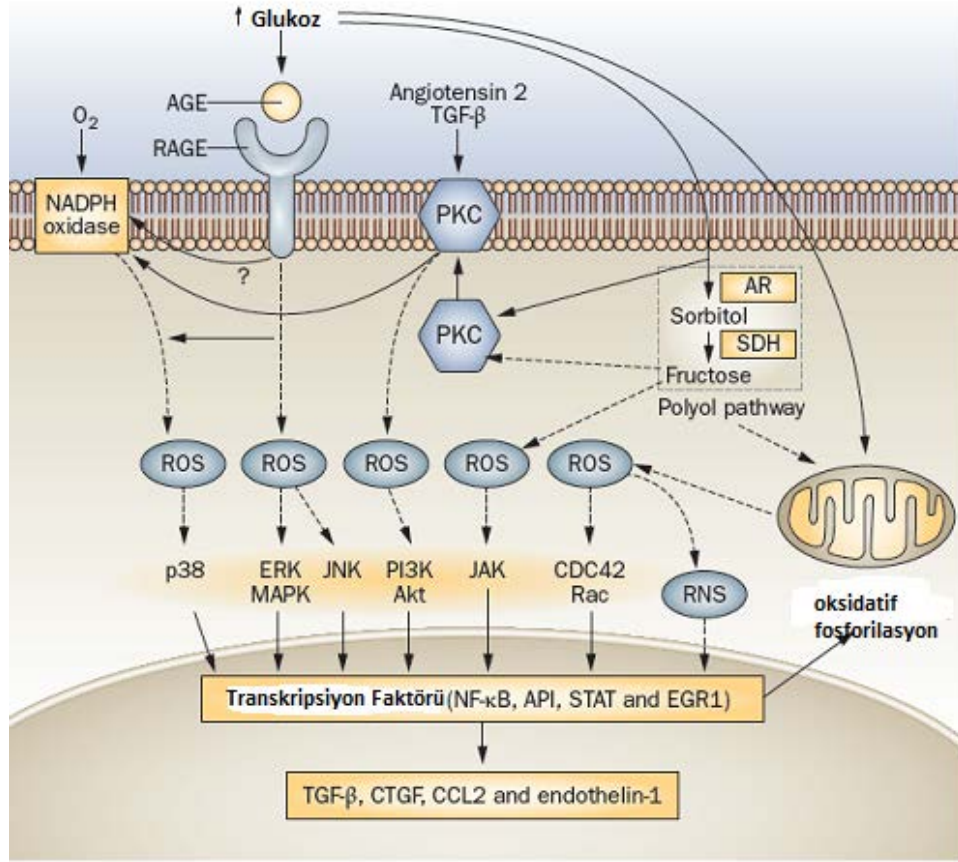
Diyabetik hastalarda süperoksidin birkaç enzimatik kaynağı mevcuttur. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) membran bağımlı birkaç üniteden oluşmuş bir komplekstir ve endotel hücrelerde süperoksit oluşumundan sorumludur. Diyabet gibi patolojik durumlarda bu enzim aktivitesi artmıştır. Artmış serbest yağ asidi konsantrasyonları da NADPH oksidazı aktive eder ve nuclear factor kappa beta (NFκB) üzerinden proinflatuar sitokinlerin salınmasına sebep olur (136). NADPH oksidaz aktivitesi anjiyotensin ile de aktive olmaktadır ve ilginç olarak ACE inhibitörleri endotel fonksiyonu üzerinde iyileştirici etkiye sahiptir (122).

eNOS enziminin uncoupled formu yani tetrahydrobiopterinsiz formu oksidatif stresin önemli bir kaynağıdır çünkü bu form oksijeni süperokside çevirir. Bu mekanizma göze alınarak oluşturulan deneysel diyabet modellerinde, tetrahydrobiopterin suplementasyonu yapıldığında, NO üretiminde artış saptanmıştır (137).

Diyabette ve DN'de reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına sebep olan diğer nedenler polyol yolağı ve AGE artışıdır. Polyol yolağında glukoz sorbitole çevrilirken pentoz fosfat yolağındaki NADPH kullanılır. NADPH'ın redükte olması ile ortaya çıkan nikotinamid adenin dinükleotid (NADH), mitekondrial respiratuar zincir tarafından alınır ve süperoksit ve diğer reaktif

oksijen radikalleri oluşur. Ayrıca kronik hiperglisemide NADPH'nin sürekli polyol yolağında kullanımı, indirgenmiş glutatyon oluşmasına engel olur ki bu da glutatyon peroksidaz için vital bir substrattır ve hücrel antioksidan aktiviteyi belirler (138).

AGE düzeyindeki artış da yine oksidatif stresi artırır. Yapılan çalışmalarda diyabetiklerde AGE'lerin glomerüllerden serbest bir şekilde hiperfiltrate olduğu ve proksimal tübülde metabolize olduğu gösterilmiştir. AGE'ler proksimal tübül hücrelerindeki reseptörlerine bağlanır ve NADPH oksidaz enzimi üzerinden tübüler hasara sebep olur (139). Ayrıca reseptörü AGE reseptörü (RAGE) aktive olduğunda, NFκB yolağı aktive olur ve proinflatuar moleküller salgılanır, mitokondrial reaktif oksijen radikali oluşumu artar ve böbrek hücrelerindeki oksidatif stres ağırlaşır (şekil 2.5). Glomerüler mikro dolaşımda NO azalır, reaktif oksijen radikallerinin artması mesangial kontraksiyona, arteriolar vasküler tonda artışa, lökositlerin damar duvarına tutunmasına ve glomerüler hücre apoptozisine yol açar (139). Artmış oksidatif stres böbrekte PKC, mitogen-activated protein kinase (MAPK) ve Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK- STAT ) sinyal yollarını aktive eder (139). Bu yollar TGF β gibi sitokinleri ve bağ dokusu büyüme faktörlerini kodlayan genleri aktive eder ve ECM proteinlerinin yapımı hızlanır. Ayrıca son yapılan çalışmalar endotel disfonksiyona bağlı artmış oksidatif stresin erken podosit hasarı ve kaybına yol açarak proteinüriyi arttırdığını göstermiştir (140). Oksidatif stres tübüllerde de hasara ve apoptozise yol açar. Endotel disfonksiyon tübüllerde TGF β aracılı ECM remodellinge ve tübülointerstitial fibrozise yol açar. Diyabetli hastalarda kronik hiperglisemi intra renal kan akışının regülasyonunda bozulmaya, azalmış oksijen konsantrasyonuna sebep olur. Hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) adı verilen proteinler hipoksiye hücre yanıtını belirler ve bunu vaskülogenez indüksiyonu, hücrel metabolizmanın denetimi ve böbrekte fibrozisi indükleyen genlerin kontrolü gibi mekanizmalar ile yapar (122,140). Hücrede reaktif oksijen radikallerinin miktarı HIF-1α aktivitesi için çok önemlidir. Artmış oksidatif stres HIF-1α'nın stabilitesini bozar ve tübüler fibrozis gelişir.



**Şekil 2.5.** Artmış AGE düzeylerinin oksidatif stres ve inflamasyonu indüklemeye mekanizmaları

Endotelial disfonksiyonda suçlanan diğer bir faktör mitokondrial disfonksiyondur. Normal şartlar altında oksijenin büyük bir kısmı mitokondride adenosine-triphosphate (ATP) üretimi için harcanır, sadece %1-2'lik bir kısmı süperoksida dönüşür. Mitokondri kaynaklı oksijen radikalleri hücre büyümesi, farklılaşması, ve programlanmış hücre ölümünü etkiler. İlginç olarak fizyolojik düzeydeki mitokondri kaynaklı hidrojen peroksit spesifik vasküler yataklarda gerilime yanıt olarak ortaya çıkan vazodilatasyona katkıda bulunurken patolojik düzeyler negatif etkilere sahiptir (141). Bu bağlamda lipoik asit gibi mitokondri hedefli antioksidan moleküller insülin sensitivitesini artırır ve NO aracılı vazodilatasyonu iyileştirir. Diyabetli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda oksidatif fosforilasyon kapasitesinde azalma, azalmış mitokondri kitlesi ve yapısal olarak daha küçük mitokondri ve mitokondrial



biyogenez ile ilişkili genlerin azalmış ekspresyonu görülmüştür (122). Anti diyabetik yaşam şekli mitokondrial biyogenezi iyileştirir.

Endotelial disfonksiyonun başka bir bileşeni ise inflamasyondur. Endotel hücreler TNF  $\alpha$  ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar moleküller ile aktive olur ve aterosjenik bir fenotipe bürünür. Aktive olan endotel daha sonra ayrıntılı bir şekilde bahsedilecek olan adhezyon moleküllerini eksprese eder ve inflamatuvar süreci hızlandırır. TNF  $\alpha$  gibi proinflamatuvar mediatörlerin eNOS aktivitesini ve NO sentezini inhibe ettiği kültüre edilmiş endotel hücrelerde gösterilmiştir. Diyabetli hastaların dolaşımında TNF  $\alpha$ , CRP, IL-6 ve ICAM düzeyinin arttığı gösterilmiştir (142). Transkripsiyon faktörlerinden NF $\kappa$ B endotel aktivasyonunun anahtar aktivatörüdür ve serbest yağ asitleri, inflamatuvar sitokinler ve AGE'ler tarafından aktive olur. NF $\kappa$ B'e bağlı bir inhibitör subünite (I $\kappa$ B) ve bu üniteyi degrede eden kinaz vardır (IKK- $\beta$ ). İskelet kasında TNF  $\alpha$  ve IKK- $\beta$  aşırı ekspresyonu insülin rezistansına sebep olurken genetik veya salisilatlar ile farmakolojik olarak IKK- $\beta$  supresyonu insülin rezistansını önlediği gösterilmiştir (143).

PKC aktivasyonu diyabette insülin rezistansı, inflamasyon ve endotel disfonksiyon arasındaki bağlantılardan bir diğeridir. Artmış glukoz ve serbest yağ asitleri endotelde bulunan PKC  $\beta$  izoformunu diaçilgliserol ile aktive eder. PKC  $\beta$  e NOS fosforilasyonundan sorumlu IP3 kinazı inhibe eder. NF $\kappa$ B'i aktive eder. Hayvan modellerinde. PKC  $\beta$  inhibisyonu NO miktarını arttırmış ve endoteldeki inflamatuvar durumu iyileştirmiştir (144). İnsanlarda da PKC  $\beta$  inhibisyonu, ön koldan verilen glukoz infüzyonu sonrası gelişmesi beklenen endotelial disfonksiyonu önlemiş ve diyabetli hastalarda brakial arterden ölçülen FMD'i iyileştirmiştir (145).

### **2.2.1 İnterselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve Vascular adhesion molekülü-1 (VCAM-1)**

Diyabette endotelial disfonksiyonun bir parçası inflamasyondur. Lökositlerin atraksiyonu ve damar duvarına tutunması inflamatuvar sürecin önemli bir komponentidir. Diyabetik hayvanlarda yapılan çalışmalarda retinal

damarlarda lökostatıda artış olduğu gözlemlenmiştir (146). Lökosit birikimine bağlı tıkanıklık ve perfüzyon bozukluğu da yine retinopatide gözlemlenmektedir. Diyabette görülen anormal artmış lökosit adhezyonunun sebebi adhezyon molekülleridir.

Genel olarak ICAM-1 proteinleri birer liganddır ve reseptörleri integrinler adı verilen proteinlerdir (147). Bu proteinler hücrelerin birbirleriyle olan interaksiyonlarını regüle ederler ve sinyal üretimine olanak sağlarlar Spesifik olarak ICAM-1 diğer birçok integrine bağlanan proteinlerin aksine içerisinde Arg-Gly-Asp motifi barındırmaz ve hedefindeki iki integrin “leucocyte function-associated antigen-1 lökosit adhezyon proteini” (LFA-1) ve Mac1’dir (147). Bu iki molekül ile ilişkisinden dolayı iki immünite ilişkili görevi vardır. Bunlar; T lenfosit aktivasyonu ve lökosit-endotel hücre interaksiyonudur. Diyabette ayrıca ICAM-1’in LFA-1 ‘e bağlanma kapasitesi artmıştır.

ICAM-1’in diyabet ve diyabetik nefropati gelişimindeki rolü henüz netleştirilememiştir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar ICAM-1’in DN patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (147).

Diyabetik nefropati progresif bir hastalıktır ve albumin atılımına göre evrelere ayrılır. Erken evre yani mikroalbuminüri evresi geriye çevrilebilir . Renal fonksiyonlar proteinüri geliştikten sonra bozulmaya başlar. Klinik çalışmalarda T1DM’li hastaların serumlarında çözünebilir ICAM-1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Yüksek ICAM-1 düzeyinin T1DM’li hastalarda mikroalbuminüri gelişmesi açısından rölatif riski yaşa, cinsiyete ve hastalık süresine göre düzeltme yapıldığında 1.67 olarak bulunmuştur (148). Astrup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine T1DM’li hastalarda ICAM-1 ile tüm sebeplere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite arasında ilişki saptanmıştır (149). Benzer bulgular T2DM’lilerle yapılan çalışmalarda da saptanmıştır. Mikroanjyopatisi olan T2DM’li hastalarda mikroanjyopatisi olmayanlara ve kontrol grubuna göre ICAM-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Yine streptozosin ile oluşturulmuş diyabetik fare modellerinde de diyabetik ratlarda non diyabetik ratlar ile karşılaştırıldığında idrarda ICAM-1 düzeyi yüksektir ve albumin atılımı ile doğru orantılıdır.

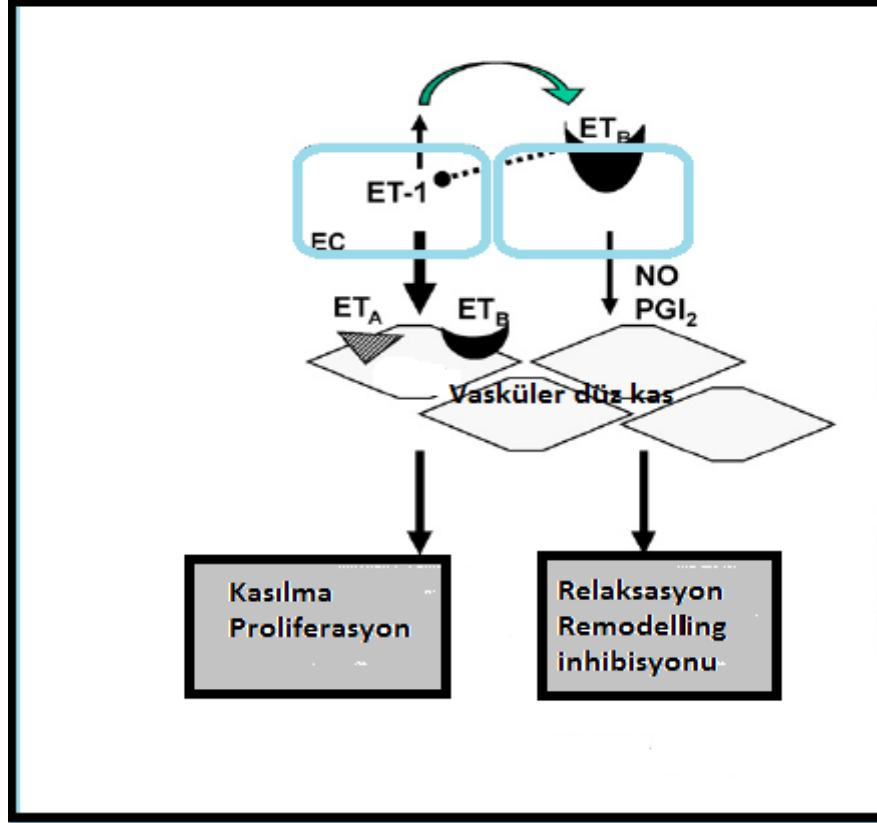
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonisti Exendin-4 ile yapılan bir çalışmada bu maddenin ICAM-1 gen ekspresyonunu azalttığı ve albuminüri, glomerüler hiperfiltrasyon ve mesengial matriks ekspansiyonunda artışa sebep olduğu gösterilmiştir (150). Yine kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin de tübüler hücrelerde ICAM-1 gen aktivitesini azalttığı ve nefropatide bu yönü ile fayda sağlayacağı belirtilmiştir (151).

Yakın zamanda yapılan bir derlemede ICAM-1'in diyabetik nefropati açısından bir biyobelirteç olabileceği savunulmuştur (147). Hali hazırda DN için kullanılan belirteç albumin ekskresyonudur ancak erken evre hastalıklarda tanısal değeri düşüktür. ICAM'in belirteç olarak kullanılabilmesi hipotezini destekleyen üç neden; 1- ICAM-1 genetik lokusunun ,diyabet ve nefropatiye yatkınlık genlerinin bağlantı bölgesinde yer alması, 2-ICAM-1 genindeki K469E polimorfizminin diyabet ve DN gelişimi ile ilişkili bulunmuş olması, 3- ICAM-1 düzeyinin DN'nin evresi ve protein atılımının derecesi ile doğru orantılı bir şekilde artmasıdır (147). Tüm bu bilgiler göz önünde tutulduğunda ICAM-1 DM ve DN'de bir endotelial disfonksiyon göstergesi olarak kullanılabilir.

Endotel hücrelerin ürettiği çeşitli adhezyon moleküllerinden bir diğeri de vascular cellular adhesion protein (VCAM) adı verilen moleküldür. VCAM, 6-7 adet immünglobulin parçası içerir ve sadece endotel hücreler sitokinler ile uyarıldığında salgılanır. Gene transkripsiyonu ortamda TNF  $\alpha$ , interlökin (IL), 1 ve IL-4 varlığında artar. Hem büyük hem de küçük damarlarda eksprese olur. VCAM-1 lenfositlerin, monositlerin, bazofil ve eosinofil hücrelerin endotele tutunmasını sağlar ve lökosit-endotel sinyal üretiminde görevlidir. Bu molekülün DM'in yanı sıra romatoid artrit gibi hastalıkların patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (152). VCAM-1'in çözünebilir formu ve selektinler diyabetik hastaların serumlarında artmış olarak bulunmuş ve patogenezinde rol oynadıkları öne sürülmüştür. Ayrıca diyabetik hastaların vitroz sıvılarında da VCAM-1 düzeyi artmış olarak saptanmıştır. ICAM-1 sadece mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili iken E-Selektin ve VCAM-1 düzeyleri hem mikro hem de makrovasküler kompliksasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (153).

### 2.2.2. Endotelin-1

Vasküler ET-1 primer olarak vasküler endotelde üretilse de vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, lökositler, kardiyo-myositler, fibroblastlarda da üretilir. Böbreklerde tübüler epitelyum hücreler, mesangial hücreler ve podositlerden de endotelin salınımı olur. ET-1'in plazmadan klerensini sağlayan mekanizmalar sırası ile akciğerde endositoz, enzimatik degradasyon , karaciğer ve böbrekteki enzimatik süreçler ve endothelin-B reseptör ligand kompleksinin degradasyonudur (154). ET-1 iki reseptör üzerinden etki eder ETA ve ETB (şekil 2.6). Vasküler düz kas hücrelerinde hem ETA hem de ETB eksprese edilirken, endotel hücrelerde primer olarak ET<sub>B</sub> eksprese edilir. Düz kaslar üzerinde ET<sub>A</sub> vazokonstrüksiyonu indüklerken ET<sub>B</sub>'nin hem dilatasyon hem de konstrüksiyon gibi dual bir fonksiyonu vardır. ET<sub>A</sub> reseptör aktivasyonu koroner konstrüksiyon, periferel ve koroner endotelial disfonksiyondan sorumludur. Sağlıklı insanlarda ET<sub>B</sub> antagonizmi periferel vasküler rezistansı artırır (154). Ayrıca bu reseptörün blokajı bir çalışmada iskemik beyin hasarını arttırmıştır (155) .Yine B tipi reseptörlerin olmaması dokularda hipoksiye bağlı iskemik hasarı artırır. Ayrıca farelerin genetiği ile oynayarak ET<sub>B</sub> reseptör ekspresyonunun inhibe edildiği bir çalışmada karotis arterlerde iskemik hasar sonrası gelişen intimal hiperplazide artış saptanmıştır (156). Tüm bu çalışmalar bu reseptörün daha çok vazodilatasyondan sorumlu olduğunu gösterir Ancak bu reseptörün dual fonksiyonları arasındaki denge bazı patolojik durumlarda bozulabilir.



**Şekil 2.6.** ET-1'in vasküler düz kaslar üzerindeki etkileri

ET-1 bugüne kadar tanımlanan vazokonstrüktörlerin en potentlerinden biridir ve kardiyovasküler hastalık gelişmesinden sorumludur. Bu molekülün ayrıca proinflatuar ve ve profibrotik etkileri de mevcuttur.

ET-1 hem T1DM hem de T2DM'de artmıştır. Diyabetli hastalar arasında ET-1 mikroalbuminürisi olanlarda ve HbA1C yüksek olanlarda daha yüksek bulunmuştur (156). Diyabette endotel disfonksiyon hastalığın erken evresinde gelişir ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırır. Hatta bu maddenin salınımındaki artışın insülin rezistansı ve metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca ET-1, NADPH oksidaz aktivitesini arttırır ve oksidatif stresi arttırır.

Böbreklerde endotelin reseptörlerinin aktivasyonu renal damarlarda vazokonstrüksüyon , tuz ve su geri emliminde inhibisyona, artmış glomerüler proliferasyona sebep olur (157). Diyabetin hayvan modellerinde normal bireyler ile karşılaştırıldığında ET-1 düzeyi artmış olarak saptanmıştır. Bir çok

insan çalışmasında ise üriner ET-1 düzeyi ile diyabetik nefropatinin bir çok evresi (glomerüler hiperfiltrasyon, mesengial ekspansiyon, mikro ve makroalbuminüri ve üremi) arasında korelasyon saptanmıştır (158). Dual endotelin reseptör inhibitörleri ile yapılan hayvan çalışmalarında ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.

Başka bir mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopatide de ET-1 düzeyinin arttığı ve retinal vaskülaritenin ve hemodinaminin negatif yönde etkilendiği ileri sürülmüştür. Streptozosin ile indüklenen diyabeti olan ratlarda yapılan çalışmalarda da, retinopati ile ET-1 ve VEGF arasında pozitif korelasyon olduğu ve endotelin inhibitörlerinin potansiyel tōropatik ajanlar olduğu ileri sürülmüştür (159).

### **2.2.3 Akım aracılı endotel bağımlı vazodilatasyon (FMD)**

Endotel disfonksiyonu göstermenin birkaç yolu vardır:

- 1) vasküler duvarın morfolojik ve mekanik kareskteristiklerini ölçmek (intima media kalınlığı gibi)
- 2) çözülebilir biyo belirteçlerin düzeyini ölçmek (PAI, von Willebrandt Factor, (vWF), ICAM-1, VCAM-1 gibi)
- 3)Dolaşımın belirli noktalarında endotel bağımlı vasküler tonun regülasyonunu ölçmek (FMD)

Endotel bağımlı vazodilatasyon anjiyografi eşliğinde yapılan pletismografi gibi invaziv tekniklerle veya invaziv olmayan yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bu fonksiyonların değerlendirilmesi genellikle klinik çalışmalar için önemli olduğundan genellikle hastalar invaziv yöntemlere yanaşmaz bu nedenle de günümüzde FMD endotel fonksiyonları değerlendirmek için ultrasonografi eşliğinde yapılan basit, tekrarlanabilir ve güvenli bir tekniktir. FMD'da genel olarak ölçüm yapılan arterin artmış kan akışı ve dolayısı ile damar duvarındaki stres artışına karşılık verdiği dilatasyon yanıtı ölçülmektedir. Bu fizyolojik cevap ilk defa Schretzenmayer tarafından tarif edilmiş daha sonra farklı arterlerde klinik çalışmalarda defalarca kullanılmıştır.

FMD'nin fizyolojisine bakıldığında periferik arterde artmış kan akımına bağlı geçici bir basınç artışı olduğu görülür. Bu çalışmada olduğu gibi brakial arterden ölçümler yapılır. Hasta işlem öncesinde en az 10 dakika dinlendirilir. Rahat bir pozisyonda oturduktan sonra brakial arter nabzının alındığı yerin yaklaşık 8 cm yukarısına manşon takılır. Ön kola bağlı olan manşon 220 mm Hg'a kadar şişirilir ve en az 4 dakika bekletildikten sonra indirilir. Bu vasküler resistansta ani bir düşüğe sebep olacaktır. Manşondaki hava boşaltıldıktan 60 ve 90 sn sonra maksimum post hiperemi damar çapı ölçülür. 10 dakika sonra ikinci bir kez bazal (dinlenme durumunda) damar çapı ölçülür ve endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon da değerlendirilmek isteniyorsa hastaya 5 mg isosorbid dinitrat verildikten 5 dk sonra tekrar ölçüm yapılır. FMD bazal damar çapı ölçümleri ile karşılaştırılır ve bazale göre çaptaki rölatif değer şeklinde belirtilir (160).

Sağlıklı bireylerde FMD yanıtı %7-10 arasındadır. Ölçümler çevresel ve ekipman ilişkili faktörlerden etkilenebilir. Aynı seansta iki ölçüm arasında ortalama %1.1, farklı iki seansta yapılan iki ölçüm arasında %3.3 bir farklılık olabilir (160). Hastalarda yaş, cinsiyet, arteriyel HT, kolesterol düzeyleri, obezite, hiperhomosisteinemi, östrojen kullanımı, katekolamin düzeyleri, düşük doğum ağırlığı ve sigara FMD ölçümlerini etkileyen faktörlerdir (160).

FMD yanıtında bozulma olması doku NO düzeyinin ve aktivitesinin indirek bir bir göstergesidir (161,162). FMD cevabının miktarını belirleyen fizyolojik mekanizmalar komplekstir ve henüz net anlaşılamamıştır. Her ne kadar NO konsantrasyonuna bağımlı olduğu düşünülse de bazal brakial arter çapı ve mikrosirkülasyonadaki bozukluklar da post iskemik vazodilatasyon cevabının derecesini etkiler (163).

FMD ölçümü basit ve pratik bir yöntem olduğundan özellikle endotel disfonksiyon için geliştirilen tedavi modalitelerinin etkinliğini test etmek ve yanıt değerlendirmesi yapmak amaçlı sıkça kullanılmaktadır.

T2DM'li hastalarda FMD cevaplarında belirgin azalma gösterilmiştir ancak T1DM'li hastalar ile yapılmış çok fazla çalışma yoktur. Toplam 100 T1DM'li hasta ile yapılan bir çalışmada FMD kontrol grubuna azalmış olarak saptanmış ve kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (164)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalında 2011 Aralık-2012 Aralık tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma için S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı. Tüm katılımcılar çalışma protokolü ile ilgili bilgilendirildi ve hepsinden yazılı onam alındı.

Çalışmaya belirtilen tarihler arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran 73 T1DM'li hasta dahil edildi (36 kadın, 37 erkek). T1DM'li hastalar 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımına göre, mikroalbuminürisi olmayanlar (Grup 1) ve mikroalbuminürisi olanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca yaş ve cinsiyet dağılımı T1DM'li hasta grubuna benzer toplam kırk (20 erkek, 20 kadın) diyabeti olmayan gönüllü bireyin katılımı ile kontrol grubu (Grup 3) oluşturuldu.

T1DM'li hastalar için çalışmaya katılım kriterleri; en az beş yıllık hastalık süresine sahip olmak, bilinen koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, sigara kullanım öyküsü, renal veya hepatik yetmezliği olmaması olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin ayrıntılı öyküleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşı, T1DM tanı tarihi ve hastalık süresi, almakta olduğu tedavi, sigara içip içmediği ve eşlik eden hastalıklar sorgulandı. Hipertansiyon sistolik kan basıncının (SKB) > 140 mmHg, diastolik kan basıncının (DKB) > 80 mmHg olması veya anti hipertansif ilaç kullanıyor olmak olarak kabul edildi. Kan basıncı tüm hastalarda en az on beş dakikalık dinlenmenin ardından oturur pozisyonda otomatik asilometrik sfingomanometre ile ölçüldü ve ölçüm her hastada iki kez tekrarlandı.



### 3.1.1. Laboratuvar

Tüm katılımcıların kan örnekleri sabah 08.00'de ve en az sekiz saatlik açlık sonrası alındı. Alınan kan 30 dakika bekletildikten sonra serum spesimenleri 4000 rpm ile 10 dakika santrifüj edildi ve ependorf tüplerine transfer edilerek analiz edilene kadar -80 C°'de saklandı. ET-1 ve çözünenilir ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ticari elisa kitleri ile çalışıldı (Endothelin-1; Biomedica Gruppe , ICAM-1 ve VCAM1; Bender medical systems GmbH Viena, Austria). Ölçümler KHBT ST-360 elisa okuyucuda yapıldı. Denemeler arası ve deneme içi kesinlik varyasyonu katsayısı (%) Endothelin-1, ICAM-1 ve VCAM-1 için sırası ile 4.0/6.0, 4.1/4.7 ve 3.1/5.2 idi.

Bunların dışında hastaların kan örneklerinden lipid paneli, açlık plazma glukozu (APG) çalıştırıldı. APG glukoz oksidaz/peroksidaz yöntemi (Roche diagnostics®) ile çalışılırken, HbA1C High-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Serum total kolesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) ve trigliserid düzeyleri otoanalizörde enzimatik yöntemler ile ölçüldü. Tüm hastalardan 24 saatlik idrar toplatılarak mikroalbumin düzeyi ve kreatin klerensi ölçüldü. İdrarda mikroalbumin düzeyi, Abbott firmasına ait Aeroset otoanalizöründe heterojen immunotürbidimetrik yöntemle çalışıldı ve  $\geq 30$  mg/gün değeri mikroalbuminüri açısından pozitif olarak değerlendirildi.

### 3.1.2. Oftalmotolojik Muayene

Çalışmaya katılan tüm T1DM'li hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, applanasyon tonometre, anterior segment biomikroskop ve dilate fundus incelemelerini içeren ayrıntılı oftalmotolojik muayene yapıldı. Midriatik olmayan retinal kamera (CR2-45 NM; Non-mydiatic fundus Camera; Canon Inc, Japan) ile tüm hastaların renkli fundus fotoğrafları çekildi. Hastalarda retinopati varlığı (nonproliferatif/proliferatif ) American Acedemy of Ophthalmology (AAO) rehberine göre değerlendirilerek kaydedildi.

### 3.1.3 Akım Aracılı Vazodilatasyon

Akım aracılı vazodilatasyon (FMD) tüm hastalarda sabah saatlerinde aynı kardiyolog tarafından ölçüldü. Hastalara en az on iki saat aç kalmaları ve bu süre zarfında alkol ve kafein almamaları belirtildi. Ölçümler sessiz, 22-25 C° oda sıcaklığında yapıldı. Hastalar on dakika dinlendirildikten sonra, rahat edebilecekleri bir pozisyon verildi. Tüm hastalarda ölçüm için sol brakial arter kullanıldı. Transduser (7 MHz, Acuson 128 XP, Mountain view, CA ) antekübital fossanın 5 cm üzerine, rotası boyunca arterin longitudinal olarak en iyi görüntülenebileceği yere koyuldu. Tüm hastalarda dinlenir konumda ve reaktif hiperemi sırasında (endotel aracılı vazodilatasyon) ölçümler yapıldı. Ölçüm sırasında eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı ve arteriyel lümen çapı EKG kaydı T ile Q dalgası arasında iken yapıldı. Lümen çapı anterior ve posterior duvarların lümen – intima refleksiyonunun arasında kalan mesafe olarak hesaplandı. Her hastada dinlenme anındaki lümen çapı ölçümü 3 kez tekrarlandı ve ortalaması bazal değer olarak kabul edildi. Akım hızı ise damar çapının ölçüldüğü noktada, doppler ile sistolün zirvesinde iken ölçülerek kaydedildi.

Bazal ölçümler yapıldıktan sonra sfingomanometrenin halkalı kol bezi brakial arter üzerine takılarak distalde kan akımı tamamen duracak şekilde 250-300 mm Hg basınçla şişirildi ve beş dakika beklendi. Daha sonra kafın içindeki hava boşaltıldı ve brakial arter çapı 1., 2. ve 3. dakikalarda ölçüldü. En yüksek değer maksimum dilatasyon kapasitesi için referans değer olarak kabul edildi ve FMD'nin hesaplanmasında kullanıldı. FMD akım aracılı damarda gözlenen çap artışının bazal değere olan oranı olarak tanımlandı ve “(Maksimum çap-bazal çap/ bazal çap) x100” formülü ile hesaplanarak kaydedildi. Akım hızı hem bazal durumda hem de akım hızının maksimum olduğu 15. sn'de ölçüldü ve “hiperemik akım oranı” 15. sn'deki akım hızının, bazale oranla artış yüzdesi olarak tanımlandı

### 3.2. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının anlamlı bulunması halinde farka neden olan durumları belirlemek amacıyla post hoc Tukey HSD veya Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişki olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 73 T1DM'li ve 40 sağlıklı birey dahil edildi. T1DM'li hastaların 41'inde (%56.1) mikroalbuminüri saptanmazken (Grup1), 32'sinde (%43.9) mikroalbuminüri mevcut idi (Grup 2). Kontrol grubunda (Grup 3) hiçbir hastada mikroalbuminüri saptanmadı.

Grup 1'de 20 kadın ve 21 erkek, Grup 2'de 16 kadın ve 16 erkek mevcut idi. Grup 3 ise 20 kadın ve 20 erkekten oluşmaktaydı. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te ortalama yaş sırası ile  $33.3 \pm 9.0$ ,  $33.7 \pm 10.7$  ve  $35.7 \pm 7.7$  yıl idi. Tüm gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi.

Grup 1'de medyan DM süresi 8 yıl (5-40) , Grup 2'de ise 11.5 yıld (5-35). Grup 1'de 4 hastada (%9.8), Grup 2'de 7 hastada (%22.6) ve Grup 3'de 1 hastada (%4) HT mevcuttu ve bu açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.087$ ).

Ortalama serum LDL değeri tüm gruplarda benzer olup, Grup 1, 2 ve 3'te sırası ile  $99.0 \pm 39.2$  ,  $115.2 \pm 37.7$  ve  $113.3 \pm 35.6$  mg/dl idi.

Ortalama serum HDL değeri Grup 3'de Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek (56 vs 47 mg/dl,  $p<0.01$ ), Grup 2 ile benzerdi.

Medyan serum trigliserid düzeyi Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te benzer olup sırası ile 93, 100 ve 109 mg/dl idi ( $p=0.440$ ).

Gruplar arasında serum kreatinin değerleri açısından fark saptanmazken ( $p=0.680$ ), beklenildiği üzere serum HbA1C Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında daha düşüktü ( $p< 0.001$ ) . Grup 1 ve Grup 2 ise HbA1C açısından benzerdi (Grup1, 2 ve 3'te sırasıyla; %, 8.6, 9.2 ve 5.3). Olguların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri tablo 4.1 'de özetlenmiştir

**Tablo 4.1 .** Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	p-değeri
Yaş (yıl)	33.3±9.0	33.7±10.7	35.7±7.7	0.060
Cinsiyet				0.992
Kadın	20 (%48.8)	16 (%50.0)	20 (%50.0)	
Erkek	21 (%51.2)	16 (%50.0)	20 (%50.0)	
DM Süresi	8 (5-15)	11.5 (5-25)	-	0.059
HT	4 (%9.8)	7 (%22.6)	1 (%4.0)	0.087
LDL mg/dl	99.0±39.2	115.2±37.7	113.3±3.6	0.139
HDL mg/dl	47 (31-68) <sup>a</sup>	50 (27-110)	56 (29-88) <sup>a</sup>	<b>0.016</b>
Trigliserid	93 (45-220)	100 (47-333)	109 (46-513)	0.440
Kreatin mg/dl	0.89 (0.50-1.60)	0.80 (0.60-2.10)	0.70 (0.4-1.2)	0.680
HbA1C %	8.6 (5.6-12.0) <sup>a</sup>	9.2 (6.0-12.3) <sup>b</sup>	5.3 (4.4-6.3) <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0.001</b>

*a: Kontrol Grubu ile Mikroalbuminüri (-) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01),  
b:Kontrol Grubu ile Mikroalbuminüri (+) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).*

Hastaların göz dibi incelemesine ait verileri Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Grup 1’de 41 hastanın 32’sinde DRP bulgusu saptanmazken, 8 hastada (%19.5) NPRP, 1 hastada (%2.5) PRP saptandı. Grup 2’de 32 hastanın 3’ünde (%9.4) göz dibi doğalken, 15 hastada (%46.9) NPRP ve geri kalan 14 hastada (%43.8) PRP mevcut idi.

Diyabetik retinopati prevalansı Grup 2’de daha yüksek olmakla birlikte, NPRP Grup 1’de daha fazla, PRP Grup 2’de daha fazla saptandı ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Grup 3’de 1 hastada evre 1 hipertansif retinopati saptandı, diğer tüm bireylerin fundus muayeneleri doğaldı.

**Tablo 4.2** Gruplara göre olguların retinopati açısından dağılımı

Gruplar	Retinopati yok n (%)	NPRP n (%)	PRP n (%)
Grup 1	32 (%78.0)	8 (%19.5)	1 (%2.5)
Grup 2	3 (%9.4)	15 (%46.9)	14 (%43.8)
p	<0.05	<0.05	<0.05

M

Medyan serum çözünebilir ET-1 düzeyi Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırası ile 8.1, 7.7, 10.5 fmol/l olup, gruplar arasında benzerdi (p=0.066) (Tablo 4.3, şekil 4.1).

Medyan serum çözünebilir ICAM-1 düzeyi Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de sırası ile 5100 , 4520 ve 685.7 ng/ml olup; diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Grup 1 vs Grup 3; p<0.001, Grup 2 vs Grup 3; p=0.05). ( Tablo 4.3, şekil 4.2). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Median serum VCAM-1 düzeyi Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de sırası ile 736.5, 975.9 ve 680.1 ng/ml olup; Grup 1 ve Grup 3'de benzerken, Grup 2'de Grup 1 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Grup 2 vs Grup 1; p<0.001, Grup 2 vs Grup 3; p<0.05) (Tablo 4.3, şekil 4.3).

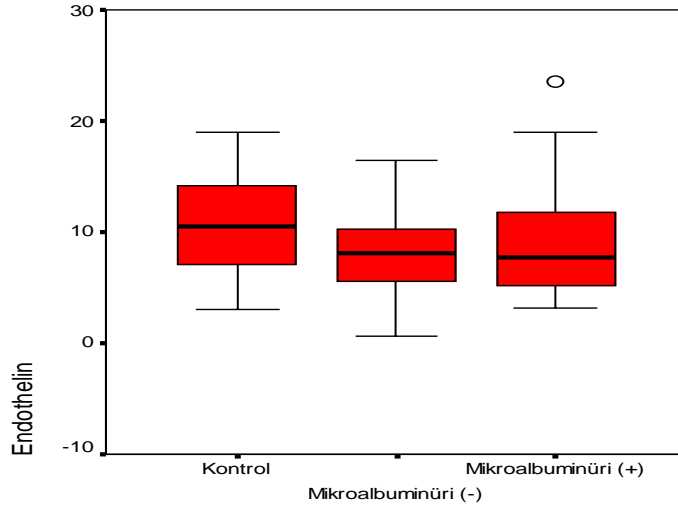
**Tablo 4.3.** Gruplara göre olguların ET-1, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Endotelin-1 (fmol/l)	ICAM-1 (ng/ml)	VCAM-1 (ng/ml)
Grup 1	8.1 (0.6-16.5)	5100 (1450-12860) <sup>a</sup>	736.5 (419.9-1516.7) <sup>c</sup>
Grup 2	7.7 (3.1-23.5)	4520 (326.1-11070) <sup>b</sup>	975.9 (352.2-1525.5) <sup>b,c</sup>
Grup 3	10.5 (3.0-19.0)	685.7 (120-14460) <sup>a,b</sup>	680.1 (380.0-1041.9) <sup>b</sup>
p-değeri	0.066	<0.001	0.002

a: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001),

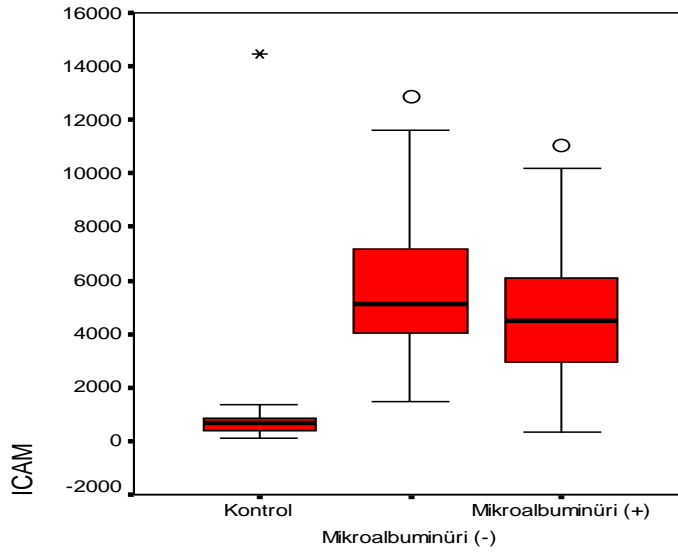
b:Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05),

c: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).



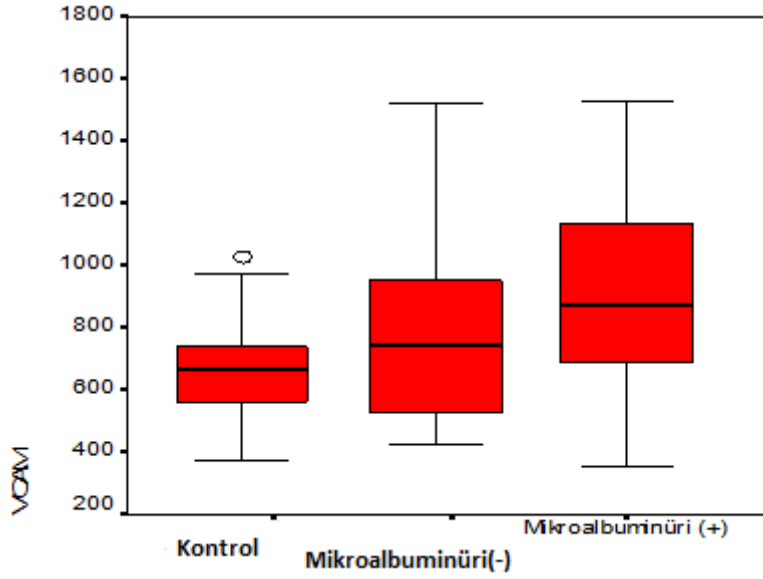
**Şekil 4.1.** Gruplara göre ET-1 düzeylerinin dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.



**Şekil 4.2.** Gruplara göre ICAM-1 düzeylerinin dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.



**Şekil 4.3.** Gruplara göre VCAM-1 düzeylerinin dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri, yıldız sembolü ise aşırı değerlere sahip denekleri göstermektedir.

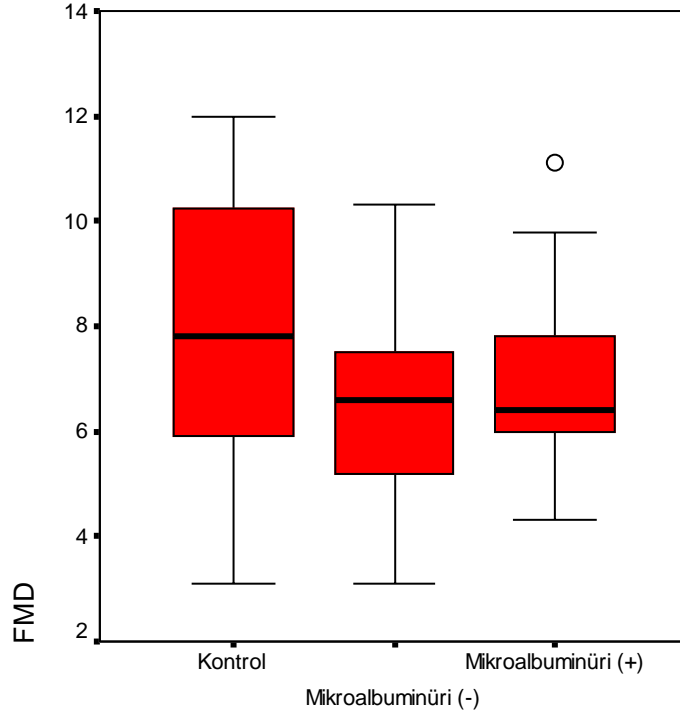
Akım aracılı dilatasyon ölçümlerinin (FMD) medyan değerleri Grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırası ile % 6.6, 6.4 ve 7.8 idi (Tablo 4.4, şekil 4.4). FMD diyabetik gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( Grup 1 vs Grup 3;  $p=0.002$ , Grup 2 vs Grup 3;  $p=0.039$ ). Grup 1 ve Grup 2 arasında ise FMD ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.4.** Gruplara göre olguların FMD düzeyleri

Gruplar	FMD (%)
Grup 1	6.6 (3.1-10.3) <sup>a</sup>
Grup 2	6.4 (4.3-11.1) <sup>b</sup>
Grup 3	7.8 (3.1-12.0) <sup>a,b</sup>
<b>p-değeri</b>	<b>0.013</b>

*a: Kontrol Grubu ile Mikroalbuminüri (-) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.002$ ), b: Kontrol Grubu ile Mikroalbuminüri (+) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.039$ ).*





**Şekil 4.4.** Gruplara göre FMD düzeylerinin dağılımı

Diyabetik olgular içerisinde FMD, ICAM-1, VCAM-1 ve Endothelin-1 ile DM süresi ve HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Yaş ve FMD arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p = 0.042$ ) (Tablo 4.5). Diyabetik olgular değerlendirildiğinde FMD ölçümleri ile HbA1C ve diyabet süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** FMD ve Serum ICAM-1, VCAM-1, Endothelin-1 düzeylerinin yaş, DM süresi ve HbA1C ile ilişkisi

Değişkenler	ICAM		VCAM		Endothelin		FMD	
	<i>r</i> -değeri	<i>p</i> -değeri	<i>r</i> -değeri	<i>p</i> -değeri	<i>r</i> -değeri	<i>p</i> -değeri	<i>r</i> -değeri	<i>p</i> -değeri
Yaş	0,038	0,755	0,044	0,724	-0,063	0,608	-0,247	<b>0,042</b>
DM Süresi	-0,151	0,202	0,100	0,401	0,110	0,352	0,002	0,985
HbA1C	-0,043	0,725	-0,001	0,994	0,144	0,242	0,209	0,087

Diyabetik gruplarda Serum VCAM-1 düzeyi ve mikroalbuminüri düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.6). FMD, Serum ICAM-1 ve ET-1 düzeyleri ile mikroalbuminüri düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Mikroalbumin düzeyinin FMD ve serum VCAM-1 , ICAM-1 , ET-1 düzeyleri ile ilişkisi

<b>Mikroalbuminüri Düzeyi</b>		
<b>Değişkenler</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	<b>p-değeri</b>
<b>VCAM-1</b>	0.443	<b>&lt;0,001</b>
<b>ICAM-1</b>	-0.085	0.472
<b>Endothelin-1</b>	-0.084	0.480
<b>FMD</b>	-0.016	0.891

## 5. TARTIŞMA

Endotelyal disfonksiyon, T1DM'in erken dönemlerinde ortaya çıkar ve bugüne kadar mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan T1DM'li erişkin ve çocuklarda, kan şekeri regülasyonu sağlanmış olsa dahi gösterilmiştir (165,166,167,168). T1DM etiyolojik olarak saf bir hormon eksikliğinden ibaret olduğu için bu hasta grubunda hipergliseminin vasküler hasar üzerindeki etkisi, T2DM'deki gibi diğer karıştırıcı faktörlerin eşlik etmemesi sebebiyle (HT, HL, metabolik sendrom gibi) çok daha iyi anlaşılabilir. Bu çalışmanın amacı artmış albumin atılımı olan ve olmayan T1DM'li hastalarda endotel disfonksiyonunu FMD ölçümü, serum çözünebilir ICAM-1, VCAM-1 ve ET-1 düzeyleri ile değerlendirmektir.

FMD endotelyal fonksiyonların değerlendirmesinde kullanılan non invaziv bir yöntemdir. Damar duvarında artmış kan akımının yarattığı basınca bağlı olarak brakial arterde artmış kan akımının derecesini ölçme esasına dayanır. Vazodilatasyon cevabı endotel bağımlı mekanizmalara dayanır ki bunların birkaçı; prostoglandinler, nitrik oksit ve endotel bağımlı hiperpolarize edici faktördür (170). Çalışmamızda FMD, tüm diyabetik hastalarda mikroalbuminüri varlığından bağımsız olarak kontrol grubuna göre azalmış bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. FMD ile HbA1C ,hastalık süresi ve mikroalbuminüri düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmazken, yaş ile negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Literatürde T1DM'li hastalarda FMD'yi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Jin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 T1DM'li hasta 22 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile FMD ve karotis intima media kalınlığı açısından karşılaştırılmıştır. T1DM'li hastalarda FMD kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, karotis intima media kalınlığı ise anlamlı şekilde yüksek bildirilmiştir (170). Bu çalışmada hastalar mikrovasküler komplikasyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde iki alt gruba ayrılmış ve

mikrovasküler komplikasyonu olanlarda FMD değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (170).

Bizim alışmamızda T1DM'li hastalardaki FMD ölçümleri mikroalbuminürisi olan ve olmayan grupta benzer saptandı. Sonuçlarımız daha önce Lekakis ve ark.'nın çalışmasından elde edilen verileri desteklemektedir. Bu çalışmada mikroalbuminürisi olan ve olmayan T1DM'li hastalarda bazal brakial arter çapları farklı, ancak FMD ölçümleri benzer bulunmuştur (171). Bu çalışmada yine bizim çalışmamıza benzer olarak FMD ile HbA1C arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda FMD ölçümleri mikroalbuminürisi olmayan hastalarda da kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Literatürde herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalarda endotel disfonksiyonun FMD ile saptanabileceğini rapor eden yayımlar bulunmaktadır. Sibal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiçbir mikrovasküler komplikasyonu olmayan 74 T1DM'li hasta 80 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır (172). FMD ölçümleri T1DM'li grupta kontrol grubuna göre %45 daha az bulunmuş ve gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Yazarlar endotel fonksiyonlardaki anormalliklerin, protrombotik ve pro inflamatuvar durumun klinik olarak aşıkar arteriyel hasarın gelişmesinden çok daha önce var olduğunu ileri sürmüştür.

Yakın zamanda Vissokyve ark.'nın yaptığı ve 57 T1DM'li adölesanın dahil edildiği bir çalışmada yeni tanı konulmuş DM'i olan hastalarda bile yaş, sigara, hiperlipidemi ve hipertansiyondan bağımsız olarak FMD ile saptanabilen endotel disfonksiyonun mevcut olduğu rapor edilmiştir. Aynı alışmada FMD ölçümleri, mikroalbuminürik hastalarda, normoalbuminüriklere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak FMD ile HbA1C ve hastalık süresi arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (173).

Çalışmamızın bir diğer amacı T1DM'li hastalarda endotel disfonksiyonun biyokimyasal belirteçlerinden biri olan ET-1 düzeyini diyabetik gruplar ve kontrol grubu arasında karşılaştırmak idi. ET-1 bir vazoaaktif peptid olup anjiyogenesi indükleyici, fibrozis ve inflamasyonu

arttırıcı etkileri bulunmaktadır. Ayrıca presör etkileri ile hipertansiyon patogeneğinde rol oynar (174). Çalışmamız sonucunda gruplar arasında ortalama ET-1 düzeyleri açısından farklılık izlenmedi. Literatürde DM’li hastalarda ET-1 düzeyi ve bunun mikroalbuminüri ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu T2DM’li hastalar ile yapılmıştır. T1DM’li hastaların alındığı bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak ET-1 düzeyinin değişmediği ve bazı çalışmalarda da azaldığı gösterilmiştir. Bu durum hastaların diyabet süresi ve glisemik kontrol düzeylerinin çalışmadan çalışmaya fark ediyor olması ile açıklanmıştır (180,181). ET-1 daha çok otokrin ve parakrin yollar ile etki eden bir peptid olduğundan serum düzeylerinin ET-1 aktivitesini tam olarak yansıtmayacağı da iddia edilmiştir (180). T1DM ve T2DM’li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda da ET-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (174,175).

Literatürde ET-1 düzeyinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ve glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (176). Bir çalışmada artmış ET-1 düzeyi DRP ile de ilişkili bulunmuş ve retinal kan akımını azaltarak hipoperfüzyon ve ödeme yol açtığı ileri sürülmüştür (179). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ET-1 reseptörlerinin blokajı diyabetik nefropati seyrinde iyileşme ile sonuçlanmıştır ve bu etkinin kan basıncını düşürücü etkiden bağımsız olduğu bildirilmiştir (177, 178).

Endotelial disfonksiyonun komponentlerinden biri de artmış inflamasyondur ve bu yolak kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropatiyi birbirine bağlar ki buna kardiyorenal sendrom adı verilir (182). Çözünebilir adhezyon molekülleri ICAM-1, VCAM-1 ve selektinlerdir. Bu moleküllerin asıl görevi lökositlerin inflamasyon bölgesinde birikmesini sağlamaktır. Fizyolojik şartlarda ekspresyonları azdır ve yüksek glukoz, ATII ve oksidatif stresle indüklenirler (183). Daha önceki çalışmalarda diyabetik mikroanjyopatiler ve koroner arter patogeneğinde rol oynadıkları gösterilmiştir. Bir çalışmada ICAM-1 düzeyinin DRP’nin en erken dönemlerinde lökositlerin retinal damarlara tutunmasını sağlayarak vasküler geçirgenliği arttırdığı, endotel hasar ve perfüzyon bozukluğuna yol açtığı rapor edilmiştir (184).

Çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden kabul edilen çözünebilir ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri de değerlendirildi. Serum ICAM-1 düzeyi T1DM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan diyabetik gruplar arasında ise anlamlı farklılık izlenmedi. Sibal ve ark.'nın çalışmasında da mikroalbuminüri veya makrovasküler hastalığı olmayan T1DM'li hastalarda ICAM-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (172). Bruno ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmaya 49 T2DM'li hasta ve 15 sağlıklı birey alınmış, serum ICAM-1 düzeyi diyabetik hastalarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (185). T2DM'li hastalar normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olarak iki alt gruba ayrılarak karşılaştırılmış ve mikroalbuminürisi olanlarda ICAM-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Bu konuda yapılmış önemli bir çalışma Astrup ve ark.'nın çalışmasıdır. Bu çalışmaya 199 diyabetik nefropatili ve 192 normoalbuminürik T1DM'li hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamıza benzerdir ve mikroalbuminürisi olan ve olmayan iki diyabetik grup arasında ICAM-1 düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada hastalar on yıl boyunca takip edilmiş ve yaşayan ve ölen hastaların verileri yeniden incelenmiştir. Sonuçta ölmüş olan hastaların ICAM-1 düzeylerinin yaşayan hastalarınkine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda ICAM-1 düzeyini de içeren inflamatuvar parametrelerin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (149).

Serum VCAM-1 düzeyi bir diğer inflamatuvar belirteç olup endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir. Çalışmamızda serum VCAM-1 düzeyi mikroalbuminürisi olan diyabetik grupta kontrol grubuna ve normoalbuminürik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ancak normoalbuminürik grup ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Ek olarak serum VCAM-1 düzeyi ile mikroalbuminüri düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Literatürde çoğu yayında T2DM'li hastalarda VCAM-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (186,187,188). Bununla birlikte tüm çalışmalarda bu sonuç doğrulanamamıştır. Bannan ve ark. 60 T1DM'li hasta, 60 birinci derece yakınında diyabet olan hasta ve 60 sağlıklı bireyde serum

VCAM-1 düzeylerini karşılaştırmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptamamıştır (189). Yine Cominachini ve ark yaptığı çalışmada T1DM’li hasta grubu, T2DM’li hasta grubu ve kontrol grubu VCAM-1 açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (190).

Bizim çalışmamız Schmidt ve ark.’nın çalışması ile benzer sonuçlanmıştır. Bu çalışmada T2DM’li hastalarda mikroalbuminürisi olan hastaların serum VCAM-1 düzeyi normoalbuminürik hasta ve kontrol grubunun değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak serum VCAM-1 düzeyi albumin atılımı ile korele bulunmuştur (191). Benzer şekilde Clausen ve ark’larının T1DM’lilerde yaptığı çalışmada serum VCAM-1 düzeyi kontrol grubu ve normoalbuminüriklerde benzer, farklı derecede artmış albumin atılımı olan diğer hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (192).

Çalışmamızda serum ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ile HbA1C ve hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır. DCCT çalışması sonrasında takip edilen retinopatisi olan ve olmayan T1DM’li hastaların değerlendirildiği bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak CRP, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi inflamatuvar belirteçler ile HbA1C , yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (193).

Çalışmamızda mikroalbuminürisi olan hastalarda retinopati sıklığı normoalbuminürik hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak mikroalbuminürik grupta PRP sıklığı normoalbuminürik hastalarla kıyaslandığında daha fazla bulunmuştur. DRP ve DN arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çok çalışma literatürde mevcuttur (194,195,196). Güncel bir çalışmada 184 T1DM’li hasta 25 yıl boyunca takip edilmiştir ve PRP olanlarda makroalbuminüri gelişme sıklığı 3 kat fazla saptanmıştır (197).

Çalışmamızı sınırlayan bazı faktörler bulunmaktadır. Öncelikle endotel disfonksiyonunun biyokimyasal belirteçlerinin HbA1C ile ilişkisi araştırılırken sadece son üç ay içerisindeki glisemik kontrol düzeyi dikkate alınmıştır. Oysa glisemik kontrolün derecesi, subklinik kronik inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki kompleks ve uzun vadedir. Endotel disfonksiyonun diyabetin erken dönemlerinde başladığı düşünülecek olursa

inflamatuvar belirteçleri hastalığın ilk birkaç yılındaki ortalama HbA1C ile karşılaştırmak daha doğru olacaktır.

Bir başka sınırlayıcı faktör FMD ölçümlerinin sadece bir kez yapılmış olmasıdır. Literatürde akut hiperglisemi ve hipogliseminin FMD’i etkilediği bildirilmiştir (198,199). Bu nedenle vazodilatasyon cevabı ölçüldüğü anda hastanın plazma glukoz değeri ve hatta plazma insülin konsantrasyonunun sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Bu sınırlayıcı faktörlere rağmen çalışmamız FMD, ET-1, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerinin artmış albumin atılımı ile ilişkisinin değerlendirildiği T1DM’li aynı hasta grubunda yapılmış ilk çalışma olarak ön plana çıkmaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada mikroalbuminürisi olan ve olmayan T1DM'li hastalarda endotel disfonksiyon göstergelerinden FMD, ET-1, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda FMD ölçümlerinin diyabetik gruplarda azalmış olduğunu belirledik. FMD ölçümü; glisemik kontrol, hastalık süresi ve albumin atılımı ile ilişkili bulunmadı. Mikroalbuminürisi olmayan hastalarda bile kontrol grubuna göre daha düşük FMD değerlerinin saptanmış olması bize endotel disfonksiyonun, komplikasyonlar gelişmeden önceki erken evrelerde ortaya çıktığını düşündürdü.

Çalışmamız sonucunda gruplar arasında ortalama ET-1 düzeyleri açısından farklılık izlenmedi. Serum ICAM-1 düzeyi diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. VCAM-1 düzeyi ise mikroalbuminürisi olan hastalarda kontrol grubuna ve normoalbuminürik gruba göre daha yüksekti. VCAM-1 düzeyinin mikroalbuminürik grupta daha yüksek çıkması nedeniyle bu molekülün nefropati gelişimi ve progresyonunun değerlendirilmesinde (izlenmesinde, takibinde ?) kullanılabileceği görüşündeyiz. Bu proinflamatuvar moleküllerin serum düzeyini azaltmaya yönelik törapatik ajanlar belki de gelecekte DN ve koroner arter hastalığında primer önleme tedavisinde yer alabilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Heerspink H.J, de Zeeuw D. The kidney in diabetes therapy. *Rev. Diabet Stud* 2011;8:392-402
2. Shields J, Maxwell A.P. Managing Diabetic nephropathy. *Clin. Med.* 2010;10:1057-1071
3. Krempf M. Specifics of diabetic nephropathy, viewpoint in diabetology: trends of diabetic nephropathy in diabetes. *Nephrologie & Therapeutique* 2006;2:190–192
4. Syed Ikmal SI, Zaman Huri H, Vethakkan SR, Wan Ahmad WA. Potential Biomarkers of Insulin Resistance and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:698567
5. Kalani M. The importance of endothelin 1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1061-8
6. Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol* 2005;43:19–29.
7. Collier A, Leach JP, McLellan A, Jardine A, Morton JJ, Small M. Plasma endothelin-like immunoreactivity levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992;15:1038–40.
8. Haak T, Jungmann E, Felber A, Hillmann U, Usadel KH. Increased plasma levels of endothelin in diabetic patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:161–6.
9. Pavlenko TA, Chesnokova NB, Davydova HG, Okhotsimskaia TD, Beznos OV, Grigor'ev AV Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with

glaucoma and proliferative diabetic retinopathy]. *Vestn Oftalmol.* 2013 ;129(4):20-3

10. Huo, Y., & Ley, K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001 ; 173: 35– 43.

11. Sahakyan K, Klein BE, Lee KE, Tsai MY, Klein R. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus *Eur J Endocrinol.* 2010;162(6):1101-5

12. Matsumoto, K., Sera, Y., Ueki Y., et al. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabetic Medicine* 2002;19:822–826

13. McLeod DS, Lefer DJ, Merges J, Lutty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and the choroid

14. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10836-10841, 1999

15. Taslipinar A, Yaman H, Yilmaz MI, Demirbas S, Saglam M, Taslipinar MY, Agilli M, Kurt YG, Sonmez A, Azal O, Bolu E, Yenicesu M, Kutlu M The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71(7):606-12.

16. Haller MJ, Gottlieb PA, Schatz DA: Type 1 diabetes intervention trials 2007: where are we and where are we going?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14:283-287

17. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, Wang X, Wu Y, Ghosh S. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a

- Huge review of genetic association studies. *Am J Epidemiol.* 2006; 15:164(8):711-24.
18. Joslin' s Diabetes Mellitus, 14th education. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ
19. Molbak AG, Christau B, Marner B, et al: Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 1994; 11:650-655
20. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000 ;23(10):1516-26
21. International Diabetes Federation (IDF): *World Atlas of Diabetes.*
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34: 62-9
23. Nepom GT, Kwok WW. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes.* 1998 ;47(8):1177-84.
24. Tuomilehto J: Epidemiology of childhood diabetes in the Baltic area. *Nord Med* 1992; 107:244-246
25. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, et al: Increasing the accuracy of oral glucose tolerance testing and extending its application to individuals with normal glucose tolerance for the prediction of type 1 diabetes. The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2007; 30:38-42.
26. Lee MS. Immune Netw. Treatment of Autoimmune Diabetes by Inhibiting the Initial Event. 2013 ;13(5):194-198
27. Ikegami H, Ogihara T. Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J.* 1996;43(6):605-13.

28. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994;24:331(21):1428-36.
29. Hawkes CH. Twin studies in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997 ;14(5):347-52.
30. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays.* 1999 ;21(2):164-74.
31. Field LL. Genetic linkage and association studies of Type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia.* 2002 ;45(1):21-35.
32. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia.* 1995 ;38(8):975-82
- 33- Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ.* 2004; 27:328(7442):750-4.
34. Jahromi MM, Eisenbarth GS. Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. *Cell Mol Life Sci.* 2007 ; 64(7-8): 865-72.
35. Rewers A, Babu S, Wang TB, Bugawan TL, Barriga K, Eisenbarth GS, Erlich HA. Ethnic differences in the associations between the HLA-DRB1\*04 subtypes and type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 ;1005:301-9
36. Kim MS, Polychronakos C. Immunogenetics of type 1 diabetes. *Horm Res.* 2005;64(4):180-8
37. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Widmer B, Dunger DB, Savage DA, Walker NM, Clayton DG, Todd JA. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet.* 2006;38(6):617

38. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, Bailey R. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39(7):857-864
39. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, Bourget K, Plagnol V, Field S, Atkinson M, Clayton DG, Wicker LS, Todd JA. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39(9):1074-82
40. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, Downes K, Barrett JC, Healy BC, Mychaleckyj JC, Warram JH, Todd JA. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet.* 2008;40(12):1399- 401
41. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2008 ;7(7):550-7
42. Pak CY, Eun HM, Mc Arthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; 2(8601):1-4
43. Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen T, Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatr Res* 1996; 40 (2): 276-279
44. Warram JH, Rich SS, Krolevski AS. *Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus.* 13th Ed., Baltimore, 1994: 201-215
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2013;36:1-11
46. Genuth SM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Cur Ther Endocrinol Metab* 1997;6:438-47.

47. Becker DJ. Pediatric Endocrinology. 4th Ed., New York: Marcel Decker inc, 2005: 276-285.
48. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration. Arch Intern Med 2009; 169(14):1307-1316.
49. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R, Chase HP. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2007; 9(5):421-428.
50. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes .Ophthalmology 1984 ;91(1):1-9
51. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureaux EL, Kowalski JW, Bek T et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35: 556–564.
52. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, Zhang X, Klein R, Boyle JP. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: USA, 2005–2050. Arch Ophthalmol 2008; 126: 1740–1747
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1989; 107: 237–243
54. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984; 102: 527–532

55. Paromita King, Ian Peacock, and Richard Donnelly. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 ;48(5): 643–648
56. Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1995;44(6):603
57. Ko BC, Lam KS, Wat NM, Chung SS. An (A-C)<sub>n</sub> dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5' end of the aldose reductase gene is associated with early-onset diabetic retinopathy in NIDDM patients. *Diabetes.* 1995 ; 44 (7):727-32.
58. Nyengaard JR, Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Interactions between hyperglycemia and hypoxia: implications for diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2004 ; 53(11):2931-8.
59. Lee AY, Chung SK, Chung SS. Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;28: 92(7):2780-4.
60. Brownlee M Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes.* 1994;43(6):836-41.
61. Yeh PT, Yang CM, Huang JS, Chien CT, Yang CH, Chiang YH, Shih YF. Vitreous levels of reactive oxygen species in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2008 ;115(4):734-737
62. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Inoue H, Takeuchi M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Olmesartan blocks inflammatory reactions in endothelial cells evoked by advanced glycation end products by suppressing generation of reactive oxygen species. *Ophthalmic Res.* 2008; 40(1):10-5
63. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Murakami T, Kobayashi T, Masuda S, Nagao M,



Yoshimura N, Takagi H Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005 ; 25: 353(8):782-92

64. Gao BB, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Fujimoto JG, Avery RL, Arrigg PG, Bursell SE, Aiello LP, Feener EP. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med.* 2007 ;13(2):181-8.

65. Matsubara Y, Murata M, Maruyama T, Handa M, Yamagata N, Watanabe G, Saruta T, Ikeda Y. Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha2, beta1 integrin, a platelet receptor for collagen. *Blood* 2000 1;95(5):1560-4.

66. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(1):122-35

67. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Venkat Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med.* 2013;30(11):1272-92.

68. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M . Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy .*J Clin Invest.* 1996;97(12):2883-90

69. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(1):48-58

70. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):527-32

71. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2013;36(3):631-7

72. Sloan FA, Belsky D, Ruiz D Jr, Lee P Changes in incidence of diabetes mellitus-related eye disease among US elderly persons, 1994-2005 Arch Ophthalmol. 2008;126(11):1548-53
73. No authors listed Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial Arch Ophthalmol. 1998;116 (7):874-86
74. Jervell J, Moe N, Skjaeraasen J, Blystad W, Egge K Diabetes mellitus and pregnancy--management and results at Rikshospitalet, Oslo, 1970-1977 .Diabetologia. 1979;16(3):151-155
75. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care. 1995;18(5):631-7
76. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Hövener G. Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes Acta Paediatr Suppl. 1998;425:35-41
77. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY Management of diabetic retinopathy: a systematic review JAMA. 2007;298(8):902-16
78. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9600):1687-97
79. PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. Diabetes. 2005;54(7):2188.

80. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, Sh eetz MJ, Vignati L, Zhi XE. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy *Ophthalmology*. 2006;113(12):2221-30
81. No authors listed. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group *Ophthalmology*. 1981;88(7):583-600
82. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoallahi A, Faghihi H Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(2):263-69
83. González VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA 08;18(2):263 Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1474-1478
84. Jonas JB .Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy *Dev Ophthalmol*. 2007;39:96-110
85. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al: Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52:691-697.
- 86.Mauer M, Drummond K: The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: I. Study design and baseline characteristics of the study participants. *Diabetes* 2002; 51:1572-1579.
- 87.Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: Long-term follow-up of normoalbuminuric longstanding type 1 diabetic patients: progression is associated with worse baseline glomerular lesions and lower glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:126

88. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson  
Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *J N Engl J Med.* 1994;330(1):15-8
89. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805
90. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:339-352.
91. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype *J Clin Invest.* 1995 ;96(4):1802-14.
92. Marti HP, Lee L, Kashgarian M. Transforming growth factor-beta 1 stimulates glomerular mesangial cell synthesis of the 72-kd type IV collagenase. *Am J Pathol* 1994; 144:82-94
93. Flyvbjerg A, Bennett WF, Rasch R. Inhibitory effect of a growth hormone receptor antagonist (G120K-PEG) on renal enlargement, glomerular hypertrophy, and urinary albumin excretion in experimental diabetes in mice. *Diabetes* 1999; 48:377-382
94. Ishii H, Jirousek MR, Koya D. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272:728-731
95. Jaimes EA, Galceran JM, Raij L: Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 1998; 54:775-784
96. Maxhimer JB, Somenek M, Rao G, Pesce CE, Baldwin D Jr, Gattuso P, Schwartz MM, Lewis EJ, Prinz RA, Xu X. Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: a potential role in the

pathogenesis of proteinuria in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006 ;17(7):1950-61

97. Donnelly SM, Zhou XP, Huang JT: Prevention of early glomerulopathy with tolrestat in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Biochem Cell Biol* 1996; 74:355-362

98. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nabi AH, Nishiyama A, Sugaya T, Hayashi M, Inagami T. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1950-61

99. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, Abbate M, Ruggenti P, Kalluri R, Remuzzi G. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004 ;65(6):2193-200.

100. Boright AP, Paterson AD, Mirea L, Bull SB, Mowjoodi A, Scherer SW, Zinman B; DCCT/EDIC Research Group. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. *Diabetes.* 2005 ;54(4):1238-44

101. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1997;52(2):473-7.

102. Pettersson-Fernholm K, Fröjdö S, Fagerudd J, Thomas MC, Forsblom C, Wessman M, Groop PH; FinnDiane Study Group. The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type I diabetic patients. *Kidney Int.* 2006 ;69(10):1880-4.

103. Shah VO, Scavini M, Nikolic J, Sun Y, Vai S, Griffith JK, Dorin RI, Stidley C, Yacoub M, Vander Jagt DL, Eaton RP, Zager PG. Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ;83(8):2886-91.

104. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA*. 2006; 26:296(4):421-6.
105. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy--an 8-year prospective study. *Kidney Int*. 1992 ;41(4):822-8.
106. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(9):1115-20.
107. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 ;22: 290(16):2159-67.
108. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993; 13;342(8881):1193-6.
109. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994 ; 26:271(4):275-9.
110. Hebert LA, Bain RP, Verme D, Cattran D, Whittier FC, Tolchin N, Rohde RD, Lewis EJ. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Collaborative Study Group *Kidney Int*. 1994;46(6):1688-93.

111. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Toft H, Parving J, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1972-7.
112. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int*. 1992;41(4):912-9.
113. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004 ;15(11):2801-15.
114. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;28:365(4):327-36
115. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002 ;62(1):220-8
116. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008 52(3):454-63
117. Tonolo G, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Nosadini R. Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int*. 2006 ;70(1):177-86
118. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003; 25: 289(24):3273-7.
119. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Batlle D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy.

The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(10):2547-52.

120. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 2;361(1):40-51

121- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-24

122. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61-74

123. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–43

124. Stehouwer C. D. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19:778–781

125. Naidoo N. P. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc. J. S. Afr* 2002;13:194–199

126. Yamagishi, S., Nakamura, K., Jinnouchi, Y., Takenaka, K. & Imaizumi, T. Molecular mechanisms for vascular injury in the metabolic syndrome. *Drugs Exp. Clin. Res*. 2005;31: 123–129

127. Dengel DR, Kelly AS, Steinberger J, Sinaiko AR. Effect of oral glucose loading on endothelial function in normal-weight and overweight children. *Clin Sci (Lond)*. 2007 ;112: 9:493-8.



128. Rajapakse NW, Chong AL, Zhang WZ, Kaye DM. Insulin-mediated activation of the L-arginine nitric oxide pathway in man, and its impairment in diabetes. *PLoS One*. 2013; 2: 8(5)
129. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ, Champion HC Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283(4): 923–7.
130. Piatti PM, Monti LD, Conti M, et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes*. 1996;45:316–21.
131. Bucci M, Roviezzo F, Brancaleone V, et al. Diabetic mouse angiopathy is linked to progressive sympathetic receptor deletion coupled to an enhanced caveolin-1 expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(4):721-6
132. Thromb VaBoger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*. 2003;59:824–33. *sc Biol*. 2004;24(24):721–6.
133. Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension*. 1995;26:764–70
134. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;105:1656–62.
135. Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: Mechanisms of impaired nitric oxide bioactivity. In: Loscalzo J, editor. *Molecular mechanisms of atherosclerosis*. London: Taylor & Francis; 2006. p. 95–110

136. Maloney E, Sweet IR, Hockenbery DM, et al. Activation of NfkappaB. by palmitate in endothelial cells: a key role for NADPH oxidase-derived superoxide in response to TLR4 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1370–1375
137. Alp NJ, Mussa S, Khoo J, et al. Tetrahydrobiopterin-dependent preservation of nitric oxide-mediated endothelial function in diabetes by targeted transgenic GTP-cyclohydrolase I overexpression. *J Clin Invest* 2003; 112: 725–35.
138. Forbes, J. M., Coughlan, M. T. & Cooper, M. E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008;57: 1446–1454
- 139-Simm, A. et al. Advanced glycation endproducts stimulate the MAP-kinase pathway in tubulus cell line LLC-PK1. *FEBS Lett.* 1997;410: 481–484
140. Spurney, R. F. & Coffman, T. M. Stressed-out podocytes in diabetes? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19, 2035–2037
141. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813–20.
142. Festa A, D’Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–7.
143. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116:1793–801
144. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Creager MA. Inhibition of protein kinase C beta prevents impaired endothelium- dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. *Circ Res.* 2002;90:107–11

145. Mehta NN, Sheetz M, Price K, et al. Selective PKC beta inhibition with ruboxistaurin and endothelial function in type-2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23:17–24.
146. D.L. Htchell, C.A. Wilson, P. S. Alaupis. Neutrophils plug capillaries in acute experimental retinal ischemia. *Microvascular Research* 1994;14:159-166
147. Gu HF, Ma J, Gu KT, Brismar K. Association of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) with diabetes and diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; 22:179
148. Lin J, Glynn R.J, Rifai N, Manson J. E, Ridker P. M., Nathan D.M., et al. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2008 ; 31: 2338–2343
149. Astrup AS, Tarnow L, Pietraszek L, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Parving HH, Rossing P. Markers of endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with or without diabetic nephropathy followed for 10 years: association with mortality and decline of glomerular filtration rate. *Diabetes Care* 2008;31:1170–1176
150. Monji A, Mitsui T, Bando YK, Aoyama M, Shigeta T, Murohara T. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 1;305(3):295-304
151. Matsui T, Yamagishi S, Takeuchi M, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Nifedipine inhibits advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) interaction-mediated proximal tubular cell injury via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 23;398(2):326-30
152. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niuro E, et al. (2002) Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med* 19: 822–826.

153. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Mlynczak J. Assessment of selected adhesion molecule and proinflammatory cytokine levels in the vitreous body of patients with type 2 diabetes--role of the inflammatory-immune process in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1665–1670.
154. Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. *Pharmacol Res.* 2011;63(6):477-82.
155. Khan ZA, Chakrabarti S. Endothelins in chronic diabetic complications. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:622–34.
156. Murakoshi N, Miyauchi T, Kakinuma Y, Ohuchi T, Goto K, Yanagisawa M, et al. Vascular endothelin-B receptor system in vivo plays a favorable inhibitory role in vascular remodeling after injury revealed by endothelin-B receptor knockout mice. *Circulation* 2002;106:1991–8.
157. Jansson P-A. 2007. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med*, 262:173–83.
158. Anatta CM, Gerchman F, Burtet L, et al. 2008. Endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*, 80:299–304.
159. Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, et al. Endothelin A receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:143–54.
160. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005 ;127(6):2254-63
161. Anderson, T. J. Prognostic significance of brachial flow-mediated vasodilation. *Circulation* 2007;115: 2373–2375

- 162- Lambert, J., Aarsen, M., Donker, A. J. and Stehouwer, C. D. Endothelium-dependent and -independent vasodilation of large arteries in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1996; 16: 705–711
163. Yeboah, J., Crouse, J. R., Hsu, F. C., Burke, G. L. And Herrington, D. M. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115: 2390–2397
164. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, Van Gaal L, Bartunek J, Van Crombrugge P, Vrints C. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):77-82
165. Naidoo DP. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S Afr.* 2002 ;13(4):194-9.
166. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2106–2111
167. Stehouwer CD, Schaper NC. The pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus: one voice or many? *Eur J Clin Invest* 1996;26: 535-43.
- 168 Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D .Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:649–654
169. Creager M, LuscherTF, Cosentino F, Beckman JCDiabetes and vascular disease:pathophysiology, clinical consequences and medical therapy:part 1. *Circulation* 2003;108:1527-1532
170. Jin SM, Noh CI, Yang SW, Bae EJ, Shin CH, Chung HR, Kim YY, Yun YS. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus *J Korean Med Sci.* 2008 ;23(1):77-82

171. Lekakis J, Papamichael C, Anastasiou H, Alevizaki M, Desses N, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos S, Koutras DA. Endothelial dysfunction of conduit arteries in insulin-dependent diabetes mellitus without microalbuminuria. *Cardiovasc Res.* 1997 ;34(1):164-8
172. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, Mitchell G, Oates C, Razvi S, Weaver JU, Shaw JA, Home PD. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia.* 2009 Aug;52(8):1464-73
173. Cé GV, Rohde LE, da Silva AM, Puñales MK, de Castro AC, Bertoluci MC. Endothelial dysfunction is related to poor glycemic control in adolescents with type 1 diabetes under 5 years of disease: evidence of metabolic memory. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1493-9
174. Al Lafi SM, Artinian SB, Boutary SS, Zwainy NS, Bitar KM, Bikhazi AB. Aliskiren, exendin-4, and insulin: their impact on endothelin receptor subtype(s) regulation/binding in type 1 diabetic rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(10):830-8.
175. Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:306–10.
176. Kawamura M, Ohgawara H, Naruse M, Suzudi N, Iwasaki N, Naruse K, et al. Increased plasma endothelin in NIDDM patients with retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1396–7
177. Nakamura T, Ebihara I, Fukui M, et al. Effect of a specific endothelin receptor A antagonist on mRNA levels for extracellular matrix components and growth factors in diabetic glomeruli. *Diabetes* 1995;44(8):895-9
178. Dhein S, Hochreuther S, Aus Dem Spring C, et al. Long-term effects of the endothelin(A) receptor antagonist LU 135252 and the angiotensin-

converting enzyme inhibitor trandolapril on diabetic angiopathy and nephropathy in a chronic type I diabetes mellitus rat model. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293(2):351-9

179. Pang IH, Yorio T. Ocular actions of endothelins. *Proc Soc Exp Biol Med* 215: 21-34, 1997.

180. Candido R, Allen TJ. Haemodynamics in microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002 ;18(4):286-304

181-Hopfner RL, Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia* 1999; 42: 1383–1394.

182. Shestakova MV, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS, Kuharenko SS, Yadhinskaya MN, Aleksandrov AA, Dedov II .Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 ;68: 65-72.

183. Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, Fujita K, Bursell SE, Aiello LP, Lusinskas FW, Adamis AP. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 ;41(5):1153-8

184. Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 158: 147-152, 2001.

185. Bruno CM, Valenti M, Bertino G, Ardiri A, Bruno F, Cunsolo M, Pulvirenti D, Neri S. Plasma ICAM-1 and VCAM-1 levels in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria. *Minerva Med.* 2008 ;99(1):1-5

186. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, Stefanadis C Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 20;62(8):667-76

187. Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S: Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46:2096–2101
188. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, Arousseau MH, Ferriere F, Attali JR, Gattegno L: Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM: effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1998; 21:1008–1013
189. Bannan S, Mansfield MW, Grant PJ: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in relation to vascular risk factors and to Eselectin genotype in the first degree relatives of NIDDM patients and in NIDDM patients. *Diabetologica* 1998; 41:460–466
190. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Davoli A, De Santis A, Campagnola M, Rigoni A, Zenti MG, Moghetti P, Lo Cascio V: Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. *Diabetologica* 1995; 38:1122–1124
191. Schmidt AM, Crandall J, Hori O, Cao R, Lakatta E. Elevated plasma levels of vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1) in diabetic patients with microalbuminuria. A marker of vascular dysfunction and progressive vascular disease. *Br Haemetol* 1996;92:747-750
192. Clausen P, Jacobsen P, Rossing K, Jensen JS, Parving HH, Feldt-Rasmussen B.. Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy. *Diabet Med.* 2000 ;17(9):644-9.
193. Rajeev H. Muni, Radha P. Kohly, Eudocia Q. Lee, MD, JoAnn E. Manson, Richard D. Semba, Debra A. Schaumberg. Prospective Study of Inflammatory Biomarkers and Risk of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(4):514-521



194. Johansen J, Sjølie AK, Elbol P, Eshoj O. The relation between retinopathy and albumin excretion rate in insulin-dependent diabetes mellitus. From the Funen County Epidemiology of Type 1 Diabetes Complications Survey. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72:347–351
195. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100:862–867
196. Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, Deckert T. Incidence of retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabet Complicat* 1987; 1:96–99
197. Karlberg C, Falk C, Green A, Sjølie AK, Grauslund J. Proliferative retinopathy predicts nephropathy: a 25-year follow-up study of type 1 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2012;49(4):263-8
198. Har R, Lai V, Cherney D. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. The effect of sex on endothelial function responses to clamped hyperglycemia in type 1 diabetes *Hypertens Res.* 2013 Oct 3. Epub ahead of print
199. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, Esposito K, Giugliano D, Genovese S. *Diabetes Care.* 2013 ;36(8):2346-50

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Kars'ta doğdum. İlk-ortaokul eğitimimi Kars'ta, lise eğitimimi Erzurum'da tamamladım. 1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2005-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.'da İç Hastalıkları asistanı olarak görev yaptım. Aralık 2010'da Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Endokrinoloji yan dal asistanı olarak göreve başladım ve halen görev yapmaktayım.