



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'A BAĞLI KRONİK BÖBREK  
HASTALIĞI OLAN HASTALARDA SERUM PARATİROİD  
HORMON DÜZEYİ İLE ARTERİYEL SERTLİK  
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ali TOPCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman  
Doç. Dr. Rengin ELSÜRER AFŞAR

KONYA-2014

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'A BAĞLI KRONİK BÖBREK  
HASTALIĞI OLAN HASTALARDA SERUM PARATİROİD  
HORMON DÜZEYİ İLE ARTERİYEL SERTLİK  
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ali TOPCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Rengin ELSÜRER AFŞAR

KONYA-2014

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı' na

Ali TOPCU tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof.Dr. Süleyman TÜRK  
Selçuk Üniversitesi

Üye: Doç.Dr. Rengin ELSÜRER AFŞAR  
Selçuk Üniversitesi

Üye: Doç.Dr. Levent KEBAPCILAR  
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Sonrası Eğitim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca; yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Oktay Sarı  
Dekan

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aŐamasında bilgi ve tecrubesini benimle paylaŐan, her zaman ilgi ve desteğini aldığım Nefroloji Bilim Dalı Başkanı ve tez danıŐmanım sayın Doç. Dr. Rengin ELSÜRER AFŞAR'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Özlem Ata'ya; Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Levent KEBAPCILAR'a; Medikal Onkoloji Yan Dal Uzmanı sayın Uzm. Dr. Murat ARAZ'a teŐekkürlerimi sunuyorum.

Bu araştırma sürecinde yardımlarını aldığım ArŐ. Gör. Dr. M. Fatih DEMİRCİ baŐta olmak üzere, ArŐ. Gör. Dr. Ekrem DİNÇTÜRK'e, ArŐ. Gör. Dr. Tarık DEMİR'e teŐekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her zaman manevi desteğini aldığım Aileme, ayrıca sayın Mehtap ÖZDEMİR'e teŐekkür ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimim boyunca öğrendiğim her Őey için emeği geçen; baŐta bölüm hocalarım olmak üzere, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm hemŐire ve hastane personeline teŐekkürü borç bilirim.

Dr. Ali TOPCU

Haziran 2014, Konya

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR	v.
TABLolar DİZİNİ	vii.
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii.
1. GİRİŞ	
1.1. Genel bilgiler	1
1.2. Diyabetes Mellitus	2
1.2.1. Tanım	2
1.2.2. Epidemiyoloji	3
1.2.3. Sınıflama	4
1.2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	4
1.2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	6
1.2.3.3. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)	7
1.2.3.4. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)	8
1.2.4. Tanı	8
1.2.5. Prediyabet	10
1.2.6. Tarama	11
1.2.7. Klinik Bulgular	12
1.2.8. Tedavi	12
1.2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	12
1.2.8.2. Farmakolojik Tedaavi	13
1.2.9. Komplikasyonlar	17
1.2.9.1. Akut Komplikasyonlar	17
1.2.9.2. Kronik Komplikasyonlar	19
1.3. Kronik Böbrek Hastalığı	23
1.3.1. Tanım	23
1.3.2. Epidemiyoloji	24
1.3.3. Fiziopatoloji	25
1.3.4. Klinik Bulgular	27
1.3.5. Tedavi	27
1.4. Paratiroid Hormon	29

1.4.1. Paratiroid Hormonun Etkileri	29
1.4.2. Fibroblast Growth Factor-23	31
1.4.3. Paratiroid Hormonun Kardiyovasküler Etkileri	31
1.5. Arteriyel Sertlik	32
1.5.1. Tanım	32
1.5.2. Fizyopatoloji	33
1.5.3. Nabız Dalga Hızı	34
1.5.4. Arteriyel Sertlik ve Kronik İnflamasyon	34
1.5.5. Arteriyel Sertlik ve Diyabetes Mellitus	34
1.5.6. Arteriyel Sertlik ve Kronik Böbrek Hastalığı	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	
2.1. Hasta Seçimi ve Demografik Verilerin Toplanması	36
2.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	38
2.3. Laboratuvar Analizleri	39
2.4. İstatistiksel Analiz	39
3. BULGULAR	40
4. TARTIŞMA	54
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
6. KAYNAKLAR	59
7. ÖZET	67
8. SUMMARY	68

## **KISALTMALAR**

**ACE-I:** Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

**ACCORD:** The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

**ADA:** American Diabetes Association

**ADMA:** Asymmetric Dimethylarginine

**ADVANCE:** Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron  
Modified Release Controlled Evaluation

**AGE:** Advanced Glication End Products

**APG:** Açlık Plazma Glukozu

**ARB:** Angiotensin Receptor Blocker

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**CREDIT:** Chronic Renal Disease İn Turkey

**DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial

**DKB:** Diyastolik Kan Basıncı

**DM:** Diyabetes Mellitus

**EADS:** European Association for the Study of Diabetes

**GDM:** Gestasyonal Diyabetes Mellitus

**GFH:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

**HDL:** High Density Lipoprotein

**HT:** Hipertansiyon

**IDF:** International Diabetes Federation

**IFG :** Impaired Fasting Glucose

**IGT:** Impaired Glucose Tolerance

**KB:** Kan Basıncı

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes

**LADA:** Latent Autoimmune Diabetes in Adults

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease

**NB:** Nabız Basıncı

**NDH:** Nabız Dalga Hızı

**NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Program

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi  
**PTH:** Paratiroid Hormon  
**RAAS:** Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi  
**PWV:** Pulse Wave Velocity  
**SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı  
**SKB:** Sistolik Kan Basıncı  
**TEMD:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği  
**TND:** Türk Nefroloji Derneği  
**TURDEP:** Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu  
**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study  
**ÜAE:** Üriner Albümin Ekskresyonu  
**VADT:** Veterans Affairs Diabetes Trial  
**WHO:** World Health Organization



**TABLolar DİZİNİ****Sayfa**

Tablo 1.1. Diyabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması	5
Tablo 1.2. Diyabetes mellitus'un tanı kriterleri	9
Tablo 1.3. Prediyabet tanı kriterleri	10
Tablo 1.4. Asemptomatik erişkin bireylerde diyabet tarama kriterleri	11
Tablo 1.5. İnsülin salgılatıcı ilaçlar	14
Tablo 1.6. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar	14
Tablo 1.7. Alfa glukozidaz inhibitörleri	15
Tablo 1.8. İnsülinomimetik ilaçlar	17
Tablo 1.9. İnsülin tipleri ve etki profilleri	18
Tablo 1.10. Üriner albumin ekskresyonu değerlendirmesi	21
Tablo 1.11. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	23
Tablo 1.12. Kronik böbrek hastalığı evreleri	24
Tablo 1.13. Türk nefroloji derneği kayıtlarına göre renal replasman tedavisi alan hastaların dağılımı	25
Tablo 1.14. Türk nefroloji derneği kayıtlarına göre kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenleri	26
Tablo 1.15. Paratiroid hormonun kardiyovasküler etkileri	32
Tablo 3.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 3.2. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri	43
Tablo 3.3. Çalışmaya alınan hastaların ofis kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve nabız dalga hızı parametreleri	45
Tablo 3.4. Çalışmaya alınan hastaların paratiroid hormonu ile demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi	46
Tablo 3.5. Çalışmaya alınan hastaların paratiroid hormon düzeyi ile ofis, ambulatuvar kan basıncı ve nabız dalga hızı arasındaki korelasyon analizi	49
Tablo 3.6. Çalışmaya alınan hastaların logPTH ile nabız dalga hızı arasındaki ilişki	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa

Şekil 3.1. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği	40
Şekil 3.2. Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı süreleri	41
Şekil 3.3. Çalışmaya alınan hastaların kronik böbrek hastalığı evreleri	44
Şekil 3.4. Paratiroid hormon düzeyi ile hipertansiyon süresi arasındaki korelasyon grafiği	47
Şekil 3.5. Paratiroid hormon düzeyi ile kronik böbrek hastalığı süresi arasındaki korelasyon grafiği	47
Şekil 3.6. Paratiroid hormon düzeyi ile GFH arasındaki korelasyon grafiği	48
Şekil 3.7. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik SKB arasındaki korelasyon grafiği	50
Şekil 3.8. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik DKB arasındaki korelasyon grafiği	50
Şekil 3.9. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik OAB arasındaki korelasyon grafiği	51
Şekil 3.10. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik NDH arasındaki korelasyon grafiği	51
Şekil 3.11. Paratiroid hormon düzeyi ile gündüz NDH arasındaki korelasyon grafiği	52
Şekil 3.12. Paratiroid hormon düzeyi ile gece NDH arasındaki korelasyon grafiği	52

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Genel Bilgiler

Diyabetes mellitus (DM), insülin etkisi ve/veya insülin salgılanmasındaki kusurdan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur<sup>1</sup>. Diyabetes mellitus, tüm ülkelerde görülen en sık kronik hastalıklardan biridir<sup>2</sup>. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin son yayınladığı raporda, 2013 yılında dünyada 382 milyon diyabetli varken, bu rakamın 2035 yılında 592 milyon olacağı tahmin edilmektedir<sup>3</sup>. Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP-2) verilerine göre, erişkin yaş grubunda diyabet prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur<sup>4</sup>. Ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar koma, diyabette yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Diyabetin uzun süreli komplikasyonları ise görme kaybına neden olabilen retinopati; böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati; ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler ve cinsel disfonksiyona yol açabilen otonom nöropatiyi içerir<sup>1</sup>.

Diyabetik nefropati, diyabetli hastaların %20-40'ında gelişir ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH)'nin en önde gelen nedenidir<sup>5</sup>. Mikroalbuminürinin diyabetik nefropatinin erken belirleyicisi olduğu ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir<sup>5-7</sup>.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), klinik bulguları, ilerleme hızı ve şiddeti nedenlerine göre değişen, böbreğin yapısını ya da fonksiyonunu etkileyen heterojen bozukluklar için kullanılan genel bir terimdir<sup>8</sup>. Ülkemizde 2009 yılında yapılan Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasına göre, toplumumuzdaki KBH prevalansının %15.7 olduğu bildirilmiştir<sup>9</sup>. Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıt verilerine göre 2012 yılı sonu itibarıyla kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenleri arasında ilk sırada diyabetes mellitus bulunmaktadır<sup>10</sup>. Kronik böbrek hastalığı ve SDBH olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmektedir<sup>11</sup>.

Paratiroid hormon (PTH), kalsiyum metabolizmasının en önemli düzenleyicisidir. Paratiroid hormon, hipokalsemi ve hiperfosfatemiye yanıt olarak paratiroid bezlerinin esas hücrelerinden salgılanan bir polipeptiddir<sup>12</sup>. Yüksek PTH düzeylerinin kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, miyokard disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, koroner arter kalsifikasyonu, kalp kapak kalsifikasyonu ve aritmi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir<sup>13-16</sup>. Kronik böbrek hastalığı olanlarda yüksek PTH düzeylerinin kalsiyum ve fosfor düzeylerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>16</sup>.

Arteriyel sertlik, basitçe arter duvarlarının sertliğini ifade eder. Damar duvarının yapısal, fonksiyonel ve viskoelastik özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir<sup>17</sup>. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde nabız dalga hızı ölçümü altın standart olarak kabul edilmektedir. Arteriyel sertlik tespiti, invaziv yollardan yapılan ölçümlerle kıyaslandığında etkinliği gösterilmiş olan yeni geliştirilen ambulatuvar kan basıncı takip cihazları ile pratik olarak yapılabilmektedir<sup>17-19</sup>. Arteriyel sertliğin genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve artmış arteriyel sertliğin, KBH ve SDBH olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğu bildirilmektedir<sup>11</sup>.

Bu bilgiler ışığında biz bu çalışmada, tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum paratiroid hormon düzeyi ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## **1.2. Diyabetes Mellitus**

### **1.2.1. Tanım**

Diyabetes mellitus, insülin etkisi ve/veya insülin salgılanmasındaki kusurdan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur. Diyabette ortaya çıkan kronik hiperglisemi uzun dönemde göz, böbrek, sinirler, kalp ve kan damarları gibi çeşitli organların hasarı, fonksiyon bozukluğu veya yetmezliği ile

ilişkilidir. Ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar koma, diyabette yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Diyabetin uzun süreli komplikasyonları ise görme kaybına neden olabilen retinopati; böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati; ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler ve cinsel disfonksiyona yol açabilen otonom nöropatiyi içerir<sup>1</sup>.

### **1.2.2. Epidemiyoloji**

Diyabetes mellitus, tüm ülkelerde görülen en sık kronik hastalıklardan biridir. Popülasyondaki artmış obezite, azalmış fiziksel aktivite ile karakterize yaşam tarzı değişiklikleri, ekonomik gelişme ve şehirleşme nedeniyle önemi ve sıklığı giderek artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2000 yılından itibaren her üç yılda bir diyabet prevalans çalışması yapmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2000 yılında yayınladığı raporda dünyada 171 milyon diyabetli varken, bu rakam 2003 yılında 194 milyon'a, 2006 yılında 246 milyon'a, 2010 yılında ise 285 milyon'a ve 2011 yılında ise 366 milyon'a çıkmıştır<sup>2</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2004 yılında yayınladığı raporda ise dünyada 171 milyon diyabetli varken, bu rakamın 2030 yılında 366 milyon olacağı tahmin edilmektedir<sup>20</sup>. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun son yayınladığı raporda, 2013 yılında dünyada 382 milyon diyabetli varken, bu rakamın 2035 yılında 592 milyon olacağı tahmin edilmektedir<sup>3</sup>.

Türkiye'de ilk prevalans çalışması 1997-1998 yılları arasında Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada erişkin yaş grubunda diyabet prevalansı %7.2 ve bozulmuş açlık glukozu prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir<sup>21</sup>. Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkez ve 26,549 kişinin katılımıyla yapılan TURDEP-2 çalışması verilerine göre, erişkin yaş grubunda diyabet prevalansı %13.7 ve bozulmuş açlık glukozu prevalansı %7.9 olarak bildirilmiştir<sup>4</sup>.

### 1.2.3. Sınıflama

American Diabetes Association (ADA), diyabeti 4 klinik sınıfa ayırmıştır<sup>5</sup>.

- I. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan  $\beta$ -hücre yıkımı vardır)
- II. Tip 2 Diyabet (İnsülin direnciyle beraber, ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
- III. Diğer spesifik diyabet tipleri ( $\beta$ -hücre fonksiyonunda genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı enfeksiyonlar vb.)
- IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

Diyabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması Tablo 1.1.'de verilmiştir<sup>1</sup>.

#### 1.2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İmmün aracılıklı tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %5-10'unu kapsamaktadır. Hastalık pankreasın  $\beta$ -hücrelerinin genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile otoimmün destrüksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bireylerin %85-90'ında,  $\beta$ -hücre yıkımını gösteren islet cell (adacık hücre) otoantikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD) ve tirozin fosfataz otoantikoru (IA-2 ve IA-2 $\beta$ ) bulunur. Tip 1 diyabette plazma C-peptid düzeyleri düşük veya ölçülemeyen düzeylerde dir. İnsülin sekresyonu çok az veya hiç yoktur. Ayrıca tip 1 diyabetin HLA-DR/DQ genleri ile güçlü ilişkisi vardır. Tip 1 diyabette  $\beta$ -hücre yıkım hızı değişkendir. Bu yüzden, özellikle çocuklar ketoasidoz ile başvurabilirler. İmmün aracılıklı tip 1 diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar, fakat 8. ve 9. dekatta da ortaya çıkabilir. Bu hastalarda Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, Vitiligo, Çölyak sprue, Otoimmün hepatit, Miyastenia gravis ve Pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık vardır<sup>1</sup>.

**Tablo 1.1. Diyabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması**

<b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır) A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
<b>III. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ MODY3 (Kromozom 12, HNF-1<math>\alpha</math>)</li><li>▪ MODY1 (Kromozom 20, HNF-4<math>\alpha</math>)</li><li>▪ MODY2 (Kromozom 7, glukokinaz)</li><li>▪ MODY4 (Kromozom 13, IPF-1)</li><li>▪ MODY6 (Kromozom 2, NeuroD1)</li><li>▪ MODY7 (Kromozom 9, CEL)</li><li>▪ Mitokondriyal DNA</li><li>▪ Geçici neonatal diyabet (ZAC/HYAMI, 6q24)</li><li>▪ Kalıcı neonatal diyabet (KCNJ11, Kir6.2)</li><li>▪ Diğerleri</li></ul> <b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tip A insülin direnci</li><li>▪ Leprechaunism</li><li>▪ Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>▪ Lipoatrofik diyabet</li><li>▪ Diğerleri</li></ul> <b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pankreatit</li><li>▪ Travma/pankreatektomi</li><li>▪ Neoplazi</li><li>▪ Kistik fibroz</li><li>▪ Hemokromatoz</li><li>▪ Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>▪ Diğerleri</li></ul> <b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Akromegali</li><li>▪ Cushing sendromu</li><li>▪ Glukagonoma</li><li>▪ Feokromositoma</li><li>▪ Hipertiroidi</li><li>▪ Somatostatinoma</li><li>▪ Aldosteronoma</li><li>▪ Diğerleri</li></ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Vacor</li><li>▪ Pentamidin</li><li>▪ Nikotik asit</li><li>▪ Glukokortikoidler</li><li>▪ Tiroid hormonu</li><li>▪ Diazoksid</li><li>▪ <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>▪ Tiyazid grubu diüretikler</li><li>▪ Dilantin</li><li>▪ <math>\alpha</math>-İnterferon</li><li>▪ Diğerleri</li></ul> <b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anti--insülin reseptör antikorları</li><li>▪ Stiff-man sendromu</li><li>▪ Diğerleri</li></ul> <b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Down sendromu</li><li>▪ Klinefelter sendromu</li><li>▪ Turner sendromu</li><li>▪ Wolfram sendromu</li><li>▪ Friedreich tipi ataksi</li><li>▪ Huntington korea</li><li>▪ Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>▪ Miyotonik distrofi</li><li>▪ Porfiria</li><li>▪ Prader-Willi sendromu</li><li>▪ Diğerleri</li></ul> <b>H. İnfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Konjenital rubella</li><li>▪ Sitomegalovirus</li><li>▪ Diğerleri</li></ul>
<b>IV. Gestasyonel diyabetes mellitus</b> (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)	

HNF-1 $\alpha$ , hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ ; MODY1-7, maturity onset diabetes of the young 1-7; HNF-4 $\alpha$ , hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ ; IPF-1, insülin promotör faktör-1; NeuroD1, nörojenik diferansiyasyon 1; CEL, carboxyl ester lipase; KCNJ11, potassium inwardly-rectifying channel J11.

İdiyopatik tip 1 diyabet ise, tüm diyabetiklerin çok az bir kısmını oluşturur. Hastaların çoğunluğu Asya ve Afrika kökenlidir. Diyabetin bu formunun HLA genleri ile ilişkisi yoktur ve otoimmün  $\beta$ -hücre yıkımına dair kanıt bulunamamıştır<sup>1</sup>.

### 1.2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %90-95'ini kapsamaktadır. İnsülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Tip 2 diyabette açlık hiperglisemisi direkt olarak hepatik glukoz üretimi ile ilgilidir. Tokluk hiperglisemisi ise esas olarak iskelet kası olmak üzere diğer hedef dokularda insülin sekresyonunun defektif olması nedeniyle glukoz alınımının yetersiz olması ile ilgilidir. Anormal adacık hücre fonksiyonu, tip 2 diyabetin en önemli özelliğidir. Hastalığın erken döneminde insülin üretimi normal veya artmıştır, ancak ilerleyen dönemde tipik olarak azalır. Glukoz artışı ile aynı fazda insülin salgılanması için  $\beta$ -hücre fonksiyonları kritik role sahiptir. Tip 2 diyabette  $\beta$ -hücre fonksiyon yetersizliği hipergliseminin başlıca belirleyicisidir ve bu yetersizlik zaman içerisinde ilerler. Buna ek olarak, tip 2 diyabette pankreatik  $\alpha$ -hücrelerinde glukagon hipersekresyonu olur, bu da hepatik glukoz üretimini artırır. Tip 2 diyabette yakın zamanda inkretin sistemde bozukluklar tanımlanmıştır. Bu inkretin hormonlar, barsaktan salgılanan glukagon like peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP)'dir. Diyabette görülen bu inkretin sistemdeki bozukluğun primer ya da sekonder defekt olup olmadığı halen belirsizliğini korumaktadır. Tip 2 diyabetin diğer önemli bir özelliği de özellikle obez hastalarda hedef dokularda (karaciğer, kas, adipoz doku, miyokard) insülin direnci olmasıdır. Bu durum, glukozun aşırı üretimi ve kullanımına neden olur. Ayrıca karaciğerde glukoneogenezin katkısı ile serbest yağ asitlerinin artması ve lipidlerin fazlalığı hepatosteatoza neden olur<sup>22</sup>.

Tip 2 diyabet ileri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla güçlü bir genetik yatkınlık ile ilişkilidir, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tip 2 diyabette mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski fazladır. Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Hastaların çoğu



obezdir ve obezite insülin direncine sebep olur. Bu diyabet formunda spontan ketoasidoz ortaya çıkmaz, ketoasidoz genellikle enfeksiyon gibi stres durumlarında ortaya çıkar. Hastalarda hipergliseminin yavaş gelişmesinden dolayı diyabetin klasik semptomları geç ortaya çıkar<sup>1</sup>.

Genellikle insülin direnci, tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar sonra tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir<sup>23</sup>.

### **1.2.3.3. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) (Yetişkinlerin Geç Otoimmün Diyabeti)**

Latent autoimmune diabetes in adults, ileri yaş, pankreas adacık hücre otoantikörlerinin varlığı ve insülin eksikliği ile karakterize yavaş ilerleyen bir otoimmün diyabet formudur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar diyabet vakalarının %2-12'sinin LADA olabileceğini düşündürmektedir. Genellikle 30 yaş ve üzerinde ortaya çıkar. Hastalar genellikle obez değildir. İnsülin direnci görülmez, C-peptid düzeyleri azalmıştır ve ketoasidoza yatkınlık vardır. Hastalar tip 2 diyabetin fenotipik özelliklerini gösterir fakat tip 1 diyabette bulunan otoantikörler pozitif bulunur. Tip 1,5 diyabet olarak adlandırılmaktadır<sup>24</sup>.

Latent autoimmune diabetes in adults tanımını standardize etmek için İmmunology of Diabetes Society tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. Bu tanı kriterlerine göre; 30 yaş ve üzeri, tip 1 diyabet hastalarında yaygın olarak bulunan dört otoantikordan (ICA, IAA, GAD ve IA-2) birinin pozitif olması ve tanı konulduktan 6 ay sonra insülin tedavisinin gerekmediği hastalar LADA olarak tanımlanmaktadır<sup>25, 26</sup>.

Hastalığın mutlak tedavisi insülin olmakla beraber, hastalığın başlangıç döneminde oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilebilir. Fakat  $\beta$ -hücre fonksiyonlarını korumak ve uzun dönemde diyabete bağlı komplikasyon riskini azaltmak için erken insülin tedavisinin başlanması gerektiğini öneren çalışmalar da vardır<sup>24-26</sup>.

#### **1.2.3.4. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) (Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet)**

Diyabetin bu formu,  $\beta$ -hücre fonksiyonlarında monogenik defekt ile ilişkilidir. İnsülin etkisinde defekt olmaması ya da minimal olması nedeniyle bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir. Farklı kromozomlar üzerinde anormallikler mevcuttur. Bunlardan en sık olanı hepatosit nükleer faktörü-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) olarak adlandırılan 12. kromozom üzerindeki karaciğer transkripsiyon faktöründeki mutasyonlarla ilişkilidir. İkinci olarak ise 7. kromozom kısa kolu üzerindeki glukokinaz genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Daha az görülen formları ise HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , insülin promotör faktör -1 (IPF-1) ve neuroD1 transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlardır. Otozomal dominant kalıtım özelliği vardır. Bu hastalarda otoantikörler bulunmaz<sup>1</sup>.

Erken yaşta, genellikle 25 yaşından önce, ortaya çıkan, ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan, obez olmayan, insülin direnci olmayan, otoantikörleri negatif olan hastalarda akla gelmelidir<sup>23</sup>.

#### **1.2.4. Tanı**

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, ADA yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999 yılında WHO bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve IDF tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve European Association for the Study of Diabetes (EASD)'nin 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunulmaktadır<sup>23</sup>. ADA'nın son yayınladığı klavuzda diyabet tanısı için belirlediği kriterler Tablo 1.2.'de verilmiştir. Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir<sup>5</sup>.

**Tablo 1.2. Diyabetes mellitus'un tanı kriterleri**

1. Açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7.0$  mmol/L) olması\*  
Veya
2. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11.1$  mmol/L) olması  
Veya
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'de 2. saat plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11.1$  mmol/L) olması\*\*  
Veya
4. HbA1c değerinin  $\geq 6.5$  olması\*\*\*

\* Açlık, kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanmaktadır.

\*\* OGTT, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.

\*\*\* Bu test Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile standartize edilmiş ve National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalandırılan laboratuvarlarda yapılmalıdır.

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle açlık plazma glukozu (APG) ile diyabet tanısı almayan bazı kişilerde, OGTT ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile HbA1c normal ( $\leq 6$ ) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilmesi gündeme gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yönteminin National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

American Diabetes Association, EASD, IDF ve International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c cut-off değerini %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 2009 yılında yapılan uzmanlar komitesi toplantısında alınan kararlara dayanarak 2011 yılında yayımladığı konsültasyon raporunda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, HbA1c' nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermektedir<sup>23</sup>.

### 1.2.5. Prediyabet

American Diabetes Association, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olarak kabul ettiği bozulmuş açlık glukozu (Impaired fasting glucose, IFG), bozulmuş glukoz toleransı (Impaired glucose tolerance, IGT) ve %5.7-6.4 arasındaki HbA1c düzeylerini artık “Prediyabet” olarak kabul etmektedir. ADA' nın prediyabet tanı kriterleri Tablo 1.3.'te verilmiştir<sup>5</sup>.

**Tablo 1.3. Prediyabet tanı kriterleri**

1. **IFG:** Açlık plazma glukozunun 100 mg/dl (5.6 mmol/L) ile 125 mg/dl (6.9 mmol/L) arasında olması  
Veya
2. **IGT:** OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dl (7.8 mmol/L) ile 199 mg/dl (11 mmol/L) arasında olması  
Veya
3. **HbA1c :** %5.7 - 6.4 arasında olması

IFG, bozulmuş açlık glukozu; IGT, bozulmuş glukoz toleransı; OGTT, oral glukoz tolerans testi.

Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 yılı raporunda açlık plazma glukozunun 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu kişilerde yapılacak OGTT'nin getireceği ek maliyetten

hareketle, normal açlık plazma glukozu için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılındaki “IFG” tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü ve IDF raporunda, ayrıca IFG/IGT kategorileri için “Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları” teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık, ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal açlık plazma glukozu üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan “Prediyabet” teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır<sup>23</sup>.

### 1.2.6. Tarama

Son yayınlanan ADA klavuzunda, obez (Beden kitle indeksi  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ve ek risk faktörleri olan tüm erişkinlere test yapılmasını, daha genç yaşlardan itibaren, daha sık araştırmaları gerektiği belirtilmektedir. Obez olmayan ve hiçbir risk faktörü bulunmayan kişilerin ise 45 yaşından sonra 3 yılda bir taranması önerilmektedir. ADA'nın diyabet tarama kriterleri Tablo 1.4.'te verilmiştir<sup>5</sup>.

**Tablo 1.4. Asemptomatik erişkin bireylerde diyabet tarama kriterleri**

<p><b>1. Obez (Beden kitle indeksi <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>) ve aşağıdaki ek risk faktörlerinden en az biri olan tüm erişkinlerde test yapılmalıdır</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fizik aktivitesi düşük olan bireyler</li><li>• Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan bireyler</li><li>• Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup bireyler</li><li>• İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar</li><li>• Hipertansif bireyler (KB <math>\geq 140/90</math> mmHg)</li><li>• Dislipidemik bireyler (HDL-kolesterol <math>\leq 35</math> mg/dl veya trigliserid <math>\geq 250</math> mg/dl)</li><li>• HbA1c <math>\geq 5.7</math>, daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler</li><li>• Polikistik over sendromu olan kadınlar</li><li>• İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları olan bireyler</li><li>• Kardiyovasküler hastalığı bulunan bireyler</li><li>• Glukokortikoid ve atipik antipsikotik ilaç kullanan bireyler</li></ul>
<p><b>2. Yukarıdaki kriterlerin yokluğunda 45 yaşından sonra test yapılmalıdır</b></p>
<p><b>3. Test sonuçları normal ise 3 yıllık aralıklarla test tekrarlanmalıdır, risk durumu ve ilk sonuçlar dikkate alınarak testler daha sık tekrarlanabilir</b></p>

BKİ, beden kitle indeksi; GDM, gestasyonel diyabetes mellitus; KB, kan basıncı; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; IFG, bozulmuş açlık glukozu; IGT, bozulmuş glukoz toleransı.

### **1.2.7. Klinik bulgular**

Tip 2 diyabetin başlangıcı yavaş ve sinsidir. Bu nedenle hasta ya hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan belirtilerle ya da akut veya kronik komplikasyonlar ile başvurur. Diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurma tip 1 diyabette daha sık olmasına karşın, tip 2 diyabet hastalarında da daha az olmakla birlikte görülebilir. Genellikle ailede diyabet öyküsü vardır ve 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan belirtiler hastalarda ilk başvuru nedenidir. Poliüri, plazma glukozunun idrara geçmesi ile oluşan ozmotik diürece bağlı olarak gelişir. Polidipsi, poliüri nedeniyle oluşan hiperozmolariteye bağlıdır. Bulanık görme, hiperozmolar sıvının retina fonksiyonlarını bozmasına bağlıdır. Parestezi, kronik hiperglisemiye bağlı nörotoksisite ile duyu sinirlerinin geçici disfonksiyonu ile oluşur. Ortostatik hipotansiyon ve taşikardi, hastalığın başlangıcında ve uzun süre tedavisiz kalınan durumlarda dehidratasyon ve hipovolemiye, ilerlemiş evrelerde ise otonom nöropatiye bağlı olarak gelişir. Bilinç bulanıklığı, dehidratasyon nedeniyle hiperosmolarite gelişmesi sonucu ortaya çıkar. Kilo kaybı, iştahın iyi olması ve polifajiye rağmen görülür. Dehidratasyon ve glukozun yeterince kullanılamaması sonucunda başlangıçta karaciğerden glikojen, sonrasında ise adipoz dokudan trigliserid kaybı sonucunda oluşur. Anoreksi ve kusma, tedavinin yapılmadığı veya metabolik kontrolün bozulduğu durumlarda, diyabetik ketoasidoz geliştiği durumlarda, lipoliz kontrolsüz hale gelince ortaya çıkan keton cisimciklerinin dolaşımında artmasına bağlı olarak görülür. Lipid metabolizmasının bozulması nedeniyle gelişen hipertrigliseridemi sonucunda hepatosteatoz gelişir<sup>27, 28</sup>.

### **2.1.8. Tedavi**

#### **1.2.8.1. Yaşam tarzı değişiklikleri (Diyet ve fiziksel aktivite)**

Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri ve gıda alımı tip 2 diyabet yönetiminin kritik parçalarını oluşturur. Tüm hastalara genel diyabet eğitimi (diyet ve fiziksel aktivite) verilmelidir. Kilo kaybı (%5-10), glisemik kontrol, kan basıncı, lipid düzeyleri ve kardiyovasküler riski iyileştirir. Diyet kişiye göre ayarlanmalıdır. Yüksek enerjili gıdalar, aperatifler, tatlılar ve doymuş yağdan zengin gıdalar daha az

sıklıkta ve daha düşük miktarda alınmalıdır. Fiziksel aktivite, üst üste 2 günden fazla olmaması koşulu ile kalp hızını maksimum %50-70 artıran, haftada en az 150 dakika, orta şiddette ekzersiz tavsiye edilmektedir<sup>5,22</sup>.

Tanı anında HbA1c düzeyleri hedefe yakın olan ve yaşam tarzı değişikliği yapabilecek hastalara ilaç tedavisi başlamadan 3-6 aylık bir süre için yaşam tarzı değişikliği yapmaya fırsat verilebilir. Orta düzeyde hiperglisemisi olan ve yaşam tarzı değişikliği yapamayacak hastalara tanı anında antihiperglisemik ilaç başlanmalıdır<sup>22</sup>.

### **1.2.8.2. Farmakolojik tedavi**

Oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diyabette yaşam tarzı değişikliklerine ilave olarak kullanılırlar. Ülkemizde başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grup antihiperglisemik ilaç vardır. Ayrıca yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) de kullanım alanı bulmaya başlamıştır. “Glukoretikler” diye de adlandırılan SGLT2-İ, böbreklerde glukoz rezorpsiyonunu azaltır (glukozun böbreklerden ekskresyonunu artırır), aynı zamanda kilo kaybı sağlar. Bu grup ilaçlardan dapagliflozin, European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanmış ve Avrupa’da kullanıma girmiştir. Canagliflozin ise U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ve Amerika’da kullanıma girmiştir<sup>23</sup>.

### **İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar**

Bu grupta pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler yer alır. Bu grupta yer alan ilaçların hipoglisemi, kilo artışı, alerjik reaksiyon, hepatotoksisite ve hematolojik toksisite gibi yan etkileri vardır. İnsülin salgılatıcı ilaçlar Tablo 1.5.’te verilmiştir<sup>23</sup>.

**Tablo 1.5. İnsülin salgılatıcı ilaçlar**

<b>A. Sülfonilüreler (2. Kuşak)</b>	<b>Günlük doz</b>
Glipizid	2.5-40 mg
Glipizid kontrollü salınlı formu	5-20 mg
Gliklazid	80-240 mg
Gliklazid modifiye salınlı formu	30-90 mg
Glibenklamid	1.25-20 mg
Glimepirid	1-8 mg
Glibornurid	12.5-75 mg
Glikuidon	15-120
<b>B. Glinid grubu (Kısa etkili sekretogolar)</b>	<b>Günlük doz</b>
Repaglinid	0.5-16 mg
Nateglinid	60-360 mg

**İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar**

Bu grupta biguanidler ve tiazolidinedionlar olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler, karaciğer düzeyinde, tiazolidinedionlar ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler. Bu grupta yer alan ilaçlardan metforminin gastrointestinal irritasyon (şişkinlik vb), diyare, kramplar, ağızda metalik tat, B12 vitamin eksikliği ve laktik asidoz gibi yan etkileri vardır. Tiazolidinedionların ise sıvı retansiyonu, ödem, konjestif kalp yetmezliği, kilo artışı, transaminazlarda yükselme, mesane kanseri riskinde artış gibi yan etkileri vardır. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar Tablo 1.6.'da verilmiştir<sup>23</sup>.

**Tablo 1.6. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar**

<b>A. Biguanidler</b>	<b>Günlük doz</b>
Metformin	500-3000 mg
Metformin uzun salınlı	500-2000 mg
<b>B. Tiazolidindionlar</b>	<b>Günlük doz</b>
Pioglitazon	15-45 mg

**Alfa glukozidaz inhibitörleri**

Barsaktan glukoz absorpsiyonunu geciktirirler. Bu grup ilaçlar tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidir, ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle uzun



sürekli kullanımları zordur. Bu grupta yer alan ilaçlardan, yalnızca akarboz ülkemizde bulunmaktadır. Bu ilaçların şişkinlik, diyare ve transaminazlarda yükselme gibi yan etkileri vardır. Alfa glukozidaz inhibitörleri Tablo 1.7.'de verilmiştir<sup>23</sup>.

**Tablo 1.7. Alfa glukozidaz inhibitörleri**

<b>İlaçlar</b>	<b>Günlük doz</b>
Akarboz	25-300 mg
Miglitol*	25-300 mg

\*Türkiye’de bulunmamaktadır

### **İnsülinomimetik ilaçlar**

Bu yeni grup içinde amilin agonistleri ve inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır<sup>23</sup>.

### **Amilin analogları**

Bir  $\beta$ -hücre hormonu olan amilinin sentetik analogu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla ABD’de kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir. Türkiye’de bulunmamaktadır<sup>23</sup>.

### **İnkretin bazlı ilaçlar**

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretin-mimetik Glucagon Like Peptid-1 Receptor Agonists (GLP-1A) ve inkretin artırıcı Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP4-İ), inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine ilişkin iddialar nedeni ile bu gruptaki ilaçlar takibe alınmıştır<sup>23</sup>.

## **İnkretin-mimetikler (Glucagon Like Peptid-1 Receptor Agonists; GLP-1A)**

Bu grupta yer alan eksenatid ve liraglutid endojen inkretin olan GLP-1'i taklit eder. Bu ilaçlar, diğer antidiyabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riskinin düşük olması ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır, subkutan enjekte edilirler<sup>23</sup>.

### **Eksenatid**

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005, Avrupa Birliği ülkelerinde 2006, ülkemizde ise 2009 yılından itibaren tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Günde 2 kez enjeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer anti-hiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, kilo kaybı sağlamaktadır. Özellikle obez (BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) olan hastalarda tercih edilmektedir. Eksenatid piyasaya verildikten sonra akut pankreatit riskinde artış bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir<sup>23</sup>.

### **Eksenatid LAR**

Eksenatide benzer etkili olan ve ülkemizde henüz kullanım onayı bulunmayan eksenatid LAR ise Ocak 2012'de onaylanarak haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmak üzere Avrupa ve Amerika'da satışa sunulmuştur<sup>23</sup>.

### **Liraglutid**

Bu ilaç, eksenatide benzer şekilde fakat daha uzun etkilidir, günde 1 kez subkutan enjeksiyon gerektirmektedir. Liraglutid, Avrupa ve Amerika'da 2010 yılından beri kullanılmaktadır<sup>23</sup>.

## **İnkretin artırıcı ilaçlar (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri; DPP4-İ)**

Endojen inkretinler olan GLP-1 ve GIP'in yıkımını inhibe ederler. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin), oral olarak

verilmek üzere geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlar kilo açısından nötr etkilidir. DPP4-İ grubunun ilk ilacı olan sitagliptin, Avrupa ve Amerika’da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak 2009 yılında akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir. İnsülinomimetik ilaçlar Tablo 1.8.’de verilmiştir<sup>23</sup>.

**Tablo 1.8. İnsülinomimetik ilaçlar**

İlaç grubu	İlaçlar	Günlük doz
İnkretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	5-10 mg (s.c)
	Eksenatid LAR*	2 mg (s.c)
	Liraglutid	1.2-1.8 mg (s.c)
Amilin mimetik	Pramlintid*	60-120 mg (s.c)
İnkretin artırıcı (DPP 4-İ)	Sitagliptin	50-200 mg
	Vildagliptin	50-100 mg
	Saksagliptin	2.5-5 mg
	Linagliptin*	5 mg

\* Türkiye’de bulunmamaktadır.

GLP-1A, glukagon like peptid-1 reseptör agonists; DPP4-İ, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri.

## İnsülinler

İnsülin, glukozun hücre içine girişini sağlar. Glikojen depolanmasını artırır. Hepatik glukoz çıkışını baskılar. Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder. İnsülin tipleri ve etki profilleri Tablo 1.9.’da verilmiştir<sup>23</sup>.

### 1.2.9. Komplikasyonlar

#### 1.2.9.1. Akut komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)

**Tablo 1.9. İnsülin tipleri ve etki profilleri**

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
<b>Prandiyal insülinler</b>				
<b>Kısa etkili</b>	Kristalize insülin	30-60 dk	2-4 saat	5-8 saat
<b>Hızlı etkili</b>	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 saat
	Lispro insülin			
	Aspart insülin			
<b>Bazal insülinler</b>				
<b>Orta etkili (NPH)</b>	NPH insülin	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
<b>Uzun etkili</b>	Glargin insülin	1 saat	Piksiz	20-26 saat
	Detemir insülin			
<b>Ultra uzun etkili*</b>	Degludec insülin	2 saat	Piksiz	40 saat
<b>Hazır karışım (bifazik) insülinler</b>				
<b>Hazır karışım (Regüler + NPH)</b>	%30 kristalize + %70 NPH insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 saat
<b>Hazır karışım (Lispro + NPL)</b>	%25 insülin lispro + %75 lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 saat
	%50 insülin lispro + %50 lispro protamin			
<b>Hazır karışım (Aspart + NPA)</b>	%30 insülin aspart + %70 aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 saat
<b>Hazır karışım (Aspart + Degludec)*</b>	%30 insülin aspart + %70 degludec	10-15 dk	Değişken	40 saat

\* Türkiye’de bulunmamaktadır.

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzer, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA’da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD’de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA’da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD’de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. Laktik asidoz, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem

taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar<sup>23</sup>.

### **1.2.9.2. Kronik komplikasyonlar**

- Makrovasküler komplikasyonlar;
  - Kardiyovasküler hastalıklar
  - Serebrovasküler hastalıklar
  - Periferik damar hastalığı
- Mikrovasküler komplikasyonlar;
  - Diyabetik retinopati
  - Diyabetik nöropati
  - Diyabetik nefropati

### **Kardiyovasküler komplikasyonlar**

Tip 2 diyabette kardiyovasküler komplikasyonlar en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu yüzden yeni tanı tip 2 diyabette erken ve yoğun glisemik kontrolün uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına dair kanıtlar vardır<sup>5</sup>.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında yoğun glisemik kontrolün tip 2 diyabetin mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yoğun glisemik kontrolün kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir<sup>5, 29, 30</sup>. Uzun süreli izlem sonuçlarında erken glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonlardaki azalma ile ilişkisinin devam ettiği bildirilmiştir. Uzun süreli izlemde yoğun glisemik kontrolün miyokard enfarktüsü ve tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır<sup>5, 31</sup>.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release

Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) çalışmaları yoğun HbA1c kontrolünün kardiyovasküler hastalık sonuçlarına etkisini incelemek için yapılmıştır. Daha düşük HbA1c düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonların başlangıcı ve ilerlemesinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat yoğun glisemik kontrolün kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir<sup>5, 32-34</sup>.

### **Diyabetik nefropati**

Diyabetik nefropati, diyabetli hastaların %20-40'ında gelişir ve son dönem böbrek hastalığının en önde gelen nedenidir. Son 3-6 ay içerisinde yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek (>30 mg/gün) ise mikroalbuminüri olarak kabul edilmektedir<sup>5</sup>. Üriner albümin ekskresyonu (ÜAE) değerlendirilmesi Tablo 1.10.'da verilmiştir<sup>23</sup>.

Diyabetik nefropati patogeneğinde glomerüllerde üç histopatolojik değişiklik vardır. Bu değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, mezengial genişleme (büyüme) ve glomerüler sklerozdur. Ayrıca glomerüler arteriollerde hiyalin depozitlerinden oluşan nodüler lezyonlar (Kimmelstiel-Wilson lezyonu) oluşur. Bu farklı histolojik patern, prognostik öneme sahip görünmektedir<sup>35</sup>.

Erken dönemde hipergliseminin afferent arteriollerde dilatasyon yapıcı etkisine bağlı gelişen hiperfiltrasyon en dikkat çekici bulgudur. Hiperfiltrasyon ile birlikte ortaya çıkan glomerüler hipertansiyon, nefropati gelişiminde önemli role sahiptir. Hiperglisemi, amino asitlerin ve proteinlerin non-enzimatik glukolizasyonuna yol açmakta, advanced glycated end products (AGE) denen ileri glukolizasyon yıkım ürünlerine dönüştürmektedirler. AGE'ler hücrelerin proliferasyon ve hipertrofisi, mezengial genişleme, extrasellüler matriks depolanması, nitrik oksit sentezinin engellenmesi ve transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) salınımına yol açmaktadır. Hiperglisemi, hücre proliferasyonu, vasküler permeabilite, kan akımında önemli role sahip olan protein kinaz C aktivasyonuna neden olur ve aldoz redüktaz enzimi aktivasyonu yaparak sorbitol oluşumunu artırmakta, bu da intrasellüler ozmolalite de artışına neden olarak nefropatiye katkıda bulunmaktadır. Anjiotensin II'nin hücre

proliferasyonu ve hipertrofisi, extrasellüler matriks depolanması, mezengial genişleme ve sitokin salınımı gibi etkileri ile nefropatiye katkısı olduğu bilinmektedir<sup>36-40</sup>.

**Tablo 1.10. Üriner albumin ekskresyonu değerlendirilmesi**

	<b>Spot idrarda</b>	<b>24 saatlik idrarda</b>
<b>Kategori</b>	<b>Albumin/kreatinin oranı (mg/g)</b>	<b>Albumin ekskresyon hızı (mg/gün)</b>
<b>Normal</b>	<30	<30
<b>Mikroalbuminüri*</b>	30-299	30-299
<b>Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)</b>	≥300	≥300

\* Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa, infeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa ÜAE yüksek çıkabilir.

Diyabetik nefropati fizyopatolojik olarak 5 evreden oluşur.

### **Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi**

Diyabet tanısı konduğu anda mevcuttur. Glomerüler filtrasyon hızı % 20-40 artmıştır. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon hızının artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur<sup>35, 39, 41, 42</sup>.

### **Evre 2: Normoalbuminüri evresi (Sessiz dönem)**

Glomerüler filtrasyon hızının yüksek olarak kaldığı bir evredir. Albuminüri normal düzeydedir. Kan basıncı bu evrede normaldir. Bu evrede histopatolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve minimal mezengial genişleme dikkati çekmektedir<sup>35</sup>.

41-43

### **Evre 3: Mikroalbüminüri evresi**

Bu dönemde glomerüler filtrasyon hızı normaldir. Genellikle tanıdan 5-15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Üriner albumin ekskresyonu mikroalbüminürik düzeyde, 30-299 mg/gün arasındadır. Bu evrede kan basıncı yükselme eğilimindedir. Histopatolojik olarak bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme daha da belirgin hale gelmektedir<sup>35, 37-39</sup>.

### **Evre 4: Klinik (aşikar) nefropati evresi**

Klasik olarak persistan proteinüri ( $\geq 300$  mg/gün) ile karakterizedir. Beraberinde hipertansiyon da vardır. Bu evrede glomerüler filtrasyon hızı düşmeye başlar. Histopatolojik olarak glomerüllerde skleroz da görülmeye başlar<sup>35, 39, 40</sup>.

### **Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği evresi**

Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Glomerüler filtrasyon hızı  $15 \text{ ml/dk } 1.73 \text{ m}^2$  nin altındadır<sup>39, 40, 43</sup>.

Albüminürinin  $>30$  mg/gün olması diyabetik nefropatinin erken belirleyicisi olduğu ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>5-7</sup>. Albüminüri düzeylerinde ilerleme olan ( $\geq 300$  mg/gün) hastalarda son dönem böbrek hastalığı gelişme riski daha yüksektir. Yapılan prospektif randomize çalışmalarda, diyabetik hastalarda yoğun glisemik kontrol ile normoglisemi sağlanması, artmış üriner albumin atılımının başlangıcı ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir<sup>5, 29-34</sup>. UKPDS çalışmasında kan basıncı kontrolü ile nefropati gelişiminin azaldığına dair güçlü kanıtlar bildirilmiştir<sup>5, 44</sup>. Hipertansif normoalbüminürik tip 2 diyabetli hastalarda Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibisyonunun albuminürinin artmasını geciktirdiği gösterilmiştir<sup>5, 45</sup>. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I), diyabetli hastalarda majör kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörü ve yüksek albuminürisi olan diyabetli hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir<sup>5, 46</sup>.



Angiotensin Receptor Blocker (ARB)'lerin tip 2 diyabet ve/veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda albüminüri düzeylerindeki ilerleme ( $\geq 300$  mg/gün) hızını azalttığı gösterilmiştir<sup>5, 47, 48</sup>. RAAS blokerlerinin kombine kullanılması önerilmemektedir. Çünkü bu kombinasyonların kardiyovasküler hastalıklarda ek bir yarar sağlamadığı ve daha yüksek yan etki oranına neden olduğu gösterilmiştir<sup>5, 49, 50</sup>.

### 1.3. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 1.3.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı, klinik bulguları, ilerleme hızı ve şiddeti nedenlerine göre değişen, böbreğin yapısını ya da fonksiyonunu etkileyen heterojen bozukluklar için kullanılan genel bir terimdir. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından son yayınlanan klavuza göre KBH' nin tanı kriterleri Tablo 1.11.'de verilmiştir<sup>8</sup>.

**Tablo 1.11. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri**

<b>• Aşağıdaki 2 kriterden biri yada her ikisinin 3 aydan daha uzun süre devam etmesi</b>	
<b>1- Böbrek hasarı bulguları (bir veya daha fazla)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albüminüri (ÜAE <math>\geq 30</math> mg/gün)</li><li>• İdrar sediment anormallikleri</li><li>• Elektrolit ve diğer tubüler bozukluklara bağlı anormallikler</li><li>• Histolojik olarak saptanan anormallikler</li><li>• Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler</li><li>• Renal transplantasyon öyküsü</li></ul>
<b>2- Azalmış GFH</b>	GFH $< 60$ ml/dk/1.73m <sup>2</sup>

ÜAE, üriner albümin ekskresyonu; GFH, glomerular filtrasyon hızı.

Son yayınlanan KDIGO klavuzuna göre KBH 5 evreye ayrılmaktadır. KBH evreleri Tablo 1.12.'de verilmiştir<sup>8</sup>.

**Tablo 1.12. Kronik böbrek hastalığı evreleri**

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3a	Hafif-orta azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ciddi azalmış GFH	30-44
4	Ciddi azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

GFH, glomerular filtrasyon hızı.

Kronik böbrek hastalığında hastalığın evresi, böbrek fonksiyon kaybının düzeyine göre belirlenmektedir. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. National Kidney Foundation (NKF) tarafından önerilen ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma grubunun geliştirdiği formül, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini sadece serum kreatinine göre hesaplayan Cockcroft-Gault formülüne göre daha doğru olarak göstermektedir<sup>51</sup>.

MDRD formülü:  $[186 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın}) \times (1.212 \text{ siyah ırk})]$ .

### 1.3.2. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olarak dünya çapında giderek artan bir sağlık sorunudur. United States Renal Data System (USRDS) ve European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA)’nın yayınladığı yıllık raporlarda son dönem böbrek hastalığının insidans ve prevalansında artış olduğu bildirilmektedir<sup>52, 53</sup>. Amerika Birleşik Devletleri’nde National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III)’ın 1999-2004 veri sonuçlarına göre evre 1-4 KBH prevalansının %13.1 olduğu bildirilmiştir<sup>53</sup>.

Ülkemizde ilk epidemiyolojik çalışma 2009 yılında 10,748 kişinin katılımıyla yapılan Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışmasıdır. CREDIT çalışmasında, toplumumuzdaki KBH prevalansının %15.7 olduğu bildirilmiştir. KBH prevalansı kadınlarda %18.4, erkeklerde %12.8 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, evrelere göre KBH prevalansının, Evre 1 için %5.4, Evre 2 için %5.2, Evre 3 için %4.7, Evre 4 için %0.3 ve Evre 5 için %0.2 olduğu bildirilmiştir. Miroalbüminüri prevalansının %10.2, makroalbüminüri prevalansının ise %2 olduğu bildirilmiştir. Eşlik eden hastalıkların prevalansı ise hipertansiyon için %32.7, diyabet için %12.7, dislipidemi için %76.3, obezite için %20.1 ve metabolik sendrom için %31.3 olarak tespit edilmiştir<sup>9</sup>.

Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle renal replasman tedavisi (RRT) alan hasta sayısı 61,677 olarak bildirilmiştir. Bunlardan 48,900 (%79.2) hasta hemodiyaliz, 4,777 (%7.7) hasta periton diyalizi tedavisi alırken, 8,000 (%12.9) hasta ise transplantasyon sonrası takip edilmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt verilerine göre hemodiyaliz hastalarının ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar ilk sırayı almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklardan ise ilk sırayı iskemik kalp hastalıkları almaktadır. Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt verilerine göre 2012 yılı RRT alan hastaların dağılımı Tablo 1.13.'te verilmiştir<sup>10</sup>.

**Tablo 1.13. Türk nefroloji derneği kayıtlarına göre renal replasman tedavisi alan hastaların dağılımı**

<b>Renal replasman tedavisi</b>	<b>N =61,677</b>	<b>%</b>
Hemodiyaliz	48,900	79.2
Periton diyalizi	4,777	7.7
Transplantasyon	8,000	12.9

Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 2.14.'te verilmiştir<sup>10</sup>.

**Tablo 1.14. Türk nefroloji derneği kayıtlarına göre kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenleri**

Tanı	%
Diyabetes mellitus	34.9
Tip 1 Diyabetes mellitus	4.6
Tip 2 Diyabetes mellitus	30.3
Hipertansiyon*	27.6
Glomerülonefrit	7.3
Polikistik böbrek hastalıkları	4.3
Tübülointerstisyel nefrit	2
Amiloidoz	1.9
Renal vasküler hastalık	0.8
Diğer	7.1
Etiyoloji bilinmiyor	13.7

\* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

### 1.3.3. Fizyopatoloji

Histopatolojik olarak incelendiğinde tüm nedenlere bağlı gelişen KBH'da, periglomerüler ve interstisyel fibrozis, glomerüloskleroz, interstisyel kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi gibi benzer bulgular saptanır. Bu veriler patogeneizde ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Bu progresyonda hiperperfüzyon, hiperfiltrasyon, intraglomeruler hipertansiyon gibi mekanik ve sitokinler, büyüme faktörleri ve oksidatif stres gibi biyolojik faktörler rol alır. Böbreğin fonksiyonel kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basınç ile birlikte plazma kan akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta, adaptasyon olarak gelişen bu kısa süreli değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan değişikliklere yol açar. Bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde

skleroza neden olur. Glomerüler sklerozun gelişiminde belirli evrelerin olduğu bilinmektedir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur, bunu ikinci evrede mezangial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozis meydana gelir<sup>54, 55</sup>.

#### **1.3.4. Klinik bulgular**

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunun büyük oranda kaybı (GFH <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olmadıkça klinik bulgular görülmez. Glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olduğunda özgül olmayan belirtiler görülür. Bunlar hipertansiyon, anemi, ödem, poliüri, oligüri, anüri, noktüri, dizüri, hematüri, idrarda renk değişikliği, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve yan ağrısı gibi birçok hastalıkta görülebilecek belirti ve bulgulardır. Ayrıca, sekonder hiperparatiroidizm ve böbrek içindeki glomerülo-tübüler denge değişiklikleri gibi bazı hormonal adaptasyonlar gelişir. Böbrek fonksiyon kaybı başladığında, vücutta azotlu bileşiklerin hafifçe birikmesi söz konusudur. Bu durum kendisini serum üre azotu ve kreatinin değerlerinin yükselmesiyle gösterir. Böbrekteki fonksiyon bozukluğunun daha ileri evrelerinde, sıvı-elektrolit dengesinde bozukluklar görülmeye başlar; hiperürisemi, dislipidemi gibi metabolik anormallikler görülür. Karakteristik klinik bulgular nitrojen atıkların birikmesine, asit-baz dengesi bozukluğuna, sıvı-elektrolit dengesi bozukluklarına ve anemiye bağlı olarak şekillenir. Serum sodyum düzeyi, normal veya azalmış, potasyum düzeyi normal veya artmış olabilir. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi görülür, serum paratiroid hormon düzeyleri yükselmiştir. Metabolik asidoz görülür. Normokrom normositer anemi görülür. Oligüri mevcuttur, ilerleyen dönemde ise anüri gelişir<sup>54, 56, 57</sup>.

#### **1.3.5. Tedavi**

Son yayınlanan KDIGO klavuzuna göre KBH' da tedavi önerileri şu şekildedir<sup>8</sup>.

- Tedavi, yaş, kardiyovasküler hastalıklar, eşlik eden diğer hastalıklar ve KBH'in ilerleme riski göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir.

- Diyabetik ya da non-diyabetik KBH olan ÜAE <30 mg/gün olan ve sistolik kan basıncı (SKB) >140 mmHg ya da diyastolik kan basıncı (DKB) >90 mmHg olan hastalarda SKB  $\leq$  140 mmHg ve DKB  $\leq$  90 mmHg olacak şekilde tedavi önerilmektedir.
- Diyabetik ya da non-diyabetik KBH olan ÜAE >30 mg/gün olan ve SKB >130 mmHg ya da DKB >80 mmHg olan hastalarda SKB  $\leq$  130 mmHg ve DKB  $\leq$  80 mmHg olacak şekilde tedavi önerilmektedir.
- Diyabetik KBH olan ÜAE 30-300 mg/gün arasında olan hastalarda ARB ya da ACE-I tedavisi önerilmektedir.
- Diyabetik ya da non-diyabetik KBH olan ÜAE >300 mg/gün olan hastalarda ARB ya da ACE-I tedavisi önerilmektedir.
- KBH'ın ilerlemesini önlemek için ACE-I ile ARB'lerin beraber kullanımı ile ilgili yeterli kanıt olmadığından, beraber kullanımı önerilmemektedir.
- Diyabetik böbrek hastalığı dahil diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarının ilerlemesini geciktirmek için hedef HbA1c'nin yaklaşık %7 olması önerilmektedir. Hipoglisemi riski olan hastalarda hedef HbA1c <%7 olması önerilmemektedir.
- Diyabetik ya da non-diyabetik KBH hastalarında 0.8 gr/kg/gün olacak şekilde protein kısıtlaması önerilmektedir.
- Evre 4 KBH (GFH <30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalara uygun eğitim önerilmektedir.
- KBH olan hastalarda günde <90 mmol (5 gr NaCL) olacak şekilde düşük tuz alımı önerilmektedir.
- Semptomatik ya da asemptomatik hiperürisemili KBH olan hastalarda, KBH'ın ilerlemesini geciktirmek için serum ürik asit düzeylerini düşüren ajanların kullanılması ile ilgili yeterli kanıt yoktur.
- KBH olan hastaların, kardiyovasküler sağlık durumu ile uyumlu olarak haftada 5 gün en az 30 dakika fiziksel aktivite yapması ve sigaranın bırakılması önerilmektedir.
- KBH olan hastalarda hemoglobin konsantrasyonunun erkeklerde <13 gr/dl, bayanlarda <12 gr/dl olması anemi olarak kabul edilmektedir.
- Evre 3b-5 KBH (GFH <45 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalarda PTH, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Bu hasta grubunda

serum fosfor konsantrasyonlarının referans değerlerine göre normal sınırlarda tutulması önerilmektedir. Yine bu hasta grubunda optimal serum PTH düzeyleri bilinmemektedir. KBH olan hastalarda vitamin D eksikliği ve yüksek PTH düzeylerini bastırmak haricinde vitamin D takviyesi ya da vitamin D analoglarının rutin kullanımı önerilmemektedir.

- Evre 4-5 KBH olan hastalarda klinik olarak güçlü bir gerekçe olmadan bifosfonat kullanımı önerilmemektedir.
- KBH ve serum bikarbonat düzeyi <22 mmol/L olan hastalarda, oral bikarbonat tedavi ile serum bikarbonat düzeylerinin normal sınırlarda tutulması önerilmektedir.

#### **1.4. Paratiroid Hormon**

Paratiroid hormon, kalsiyum metabolizmasının en önemli düzenleyicisidir. Paratiroid hormon, hipokalsemi ve hiperfosfatemiye yanıt olarak paratiroid bezlerinin esas hücrelerinden salgılanan, 84 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Yarılanma mr 2-4 dakika arasındadır. Kalsiyum, fosfor ve vitamin D'nin paratiroid bezi üzerine direkt uyarıcı etkileri vardır. Düşük kalsiyum ve yüksek fosfat düzeyleri PTH sekresyonunu uyarır. Yüksek kalsiyum düzeyleri ise paratiroid bezi üzerinde negatif feedback etkisi ile PTH sekresyonunu baskılar. Ayrıca vitamin D'de paratiroid bezi üzerinde negatif feedback etkisi ile PTH sekresyonunu baskılar<sup>12</sup>.

##### **1.4.1. Paratirid hormonun etkileri**

Paratiroid hormonun başlıca iki organa direkt etkisi vardır. Bunlar kemik ve böbrektir. Ayrıca barsaklar üzerine indirekt etkisi de bulunmaktadır. Bu etkileri şunlardır.

1. Okteoklastları aktive ederek, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin yükselmesi ile sonuşlanan kemik rezorbsiyonuna neden olur. Ayrıca kemik ile ekstrasellüler sıvı arasında kalsiyum hareketlerini dengeler<sup>12</sup>.
2. Böbrekte 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin artışına neden olur. Aynı zamanda, distal tübüllerden kalsiyum

rearbsorbsiyonunu artırır ve kalsiyum klirensini azaltır. Bununla birlikte proksimal tübüllerden fosfor rearbsorbsiyonunu azaltır ve fosfor klirensini artırır<sup>12, 58</sup>.

3. Kalsiyumun, kalsiyum reseptörleri üzerinden paratiroid bezi üstünde negatif feedback etkisi vardır. Ayrıca fosforun da paratiroid bezi üzerine direkt uyarıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir<sup>12, 59, 60</sup>.
4. Paratiroid hormonun barsaklar üzerine doğrudan etkisi yoktur. Ancak dolaylı olarak, 1,25-dihidroksivitamin D üretimini artırarak, barsaktan kalsiyum ve fosfor elimilini artırır<sup>12</sup>.

Yüksek PTH düzeylerinin net etkisi, hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile beraber üriner kalsiyum ve fosfor atılımının artmasıdır<sup>12</sup>.

Kemik rezorbsiyonu için PTH ile birlikte vitamin D de gereklidir. Vitamin D, kalsiyum ve fosfor dengesinin düzenlenmesinde önemli bir faktördür. Vitamin D'nin aktif formu 1,25-dihidroksivitamin D'dir. Başlıca görevi yeni kemik oluşumu için kalsiyum ve fosforun kullanılabilirliğini arttırmaktır. Vitamin D, barsaktan kalsiyum ve fosforun emilimini artırarak serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini yükseltir. Ayrıca böbrek tübüllerinden kalsiyum ve fosforun rearbsorbsiyonunu artırır. Vitamin D'nin PTH sekresyonu baskılamak için, reseptörleri aracılığıyla paratiroid bezi üzerine direkt etkisi bulunmaktadır<sup>12, 61</sup>.

Kronik böbrek hastalığında fosfor klirensi önemli ölçüde azalır, sonuçta fosfor retansiyonu oluşur. Fosfor retansiyonu sonucu oluşan hiperfosfateminin sekonder hiperparatiroidinin başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Hiperfosfateminin etkileri:

1. Fosforun paratiroid bezi üzerine doğrudan uyarıcı etkisi vardır. Hiperfosfatemi paratiroid bezini uyararak PTH sekresyonunu artırır.
2. Kalsiyum ile birlikte çökelmesine bağlı hafif hipokalsemiye neden olarak paratiroid bezini dolaylı olarak uyarır ve PTH sekresyonunu artırır.
3. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) sekresyonunu uyarır, böylece 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi inhibe olur ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini düşürür.



4. Paratiroid bezi üzerindeki vitamin D reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olarak, vitamin D direncine neden olur. Bu durum ise vitamin D'nin paratiroid bezi üzerindeki negatif feedback etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak, yüksek PTH düzeylerine neden olur<sup>12</sup>.

#### **1.4.2. Fibroblast growth factor-23**

Son zamanlarda tespit edilen, osteositlerden salgılanan FGF-23'ün, fosfor dengesinin düzenlenmesinde en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir. Klotho reseptörü üzerinden böbrekte fosfor klirensini artırır, fosfatürik etkisi vardır. Ayrıca 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini inhibe ederek, 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini düşürür. Hiperfosfatemide, FGF-23 için temel uyarıcıdır<sup>12</sup>.

#### **1.4.3. Paratiroid hormonun kardiyovasküler etkileri**

Paratiroid hormon, hedef dokularda intrasellüler kalsiyum birikimine neden olmaktadır. Endotel ve miyokard hücrelerinde PTH reseptörleri gösterilmiştir. Paratiroid hormonun kardiyomiyosit hücrelerine direkt hipertrofik etkisi olduğu bildirilmektedir<sup>13-15</sup>. Paratiroid hormon, endotelial nitrik oksit sentaz sistemini etkileyerek, protein C aktivasyonu üzerinden vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonunu uyarır ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Paratiroid hormon, ayrıca interlökin-6 (IL-6) ve ileri glikasyon son ürün reseptör (RAGE) ekspresyonuna neden olarak, ateroskleroz ve arteriyel sertlik patogenezinde rol oynayan kronik vasküler inflamasyon ve AGE oluşumuna neden olmaktadır. Bununla beraber vasküler düz kas hücrelerinde intrasellüler kalsiyum birikimine bağlı olarak vazokontrüksiyona neden olur<sup>16, 62-64</sup>. Daha önce yapılan çalışmalar, yüksek PTH düzeyinin kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, miyokard disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, kardiyomiopati, koroner arter kalsifikasyonu, kalp kapak kalsifikasyonu ve aritmi ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>13-16</sup>. Yüksek PTH düzeyinin kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>16, 65</sup>. Kronik böbrek hastalığı olanlarda yüksek PTH düzeyinin kalsiyum ve fosfor düzeylerinden bağımsız olarak kardiyovasküler

olaylarla ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. Diyaliz tedavisi alan hastalarda yüksek PTH, hiperfosfatemi ve hiperkalseminin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>15, 66</sup>. Paratiroid hormonun kardiyovasküler etkileri Tablo 1.15.'te özetlenmiştir.

**Tablo 1.15. Paratiroid hormonun kardiyovasküler etkileri**

<b>Vasküler etkileri</b>	<p><b>Kronik inflamasyon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hsCRP, IL-6, TNF-<math>\alpha</math> salınımı</li> </ul> <p><b>Vasküler kalsifikasyon</b></p> <p><b>Endotel disfonksiyonu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein kinaz C aktivasyonu</li> <li>• Vasküler endotelyal growth faktör ekspresyonu</li> </ul> <p><b>Ateroskleroz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dislipidemi</li> <li>• Glukoz toleransı</li> <li>• Vasküler düz kas hücrelerinde intrasellüler kalsiyum birikimi</li> <li>• Vasküler kalsifikasyon</li> </ul> <p><b>Hipertansiyon</b></p>
<b>Kardiyak etkileri</b>	<p><b>Miyokard disfonksiyonu</b></p> <p><b>Sol ventrikül hipertrofisi</b></p> <p><b>Koroner arter kalsifikasyonu</b></p> <p><b>Kardiyomiyopati</b></p> <p><b>Kalp yetmezliği</b></p> <p><b>Aritmi</b></p> <p><b>Kalp kapak kalsifikasyonu</b></p>

hsCRP, high-sensitivity C-reaktif protein; IL-6, interlökin-6; TNF- $\alpha$ , tümör nekroz faktörü- $\alpha$ .

## 1.5. Arteriyel Sertlik

### 1.5.1. Tanım

Arteriyel sertlik, kısaca arter duvarlarının sertliğini ifade eder. Damar duvarının yapısal, fonksiyonel ve viskoelastik özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir<sup>17</sup>.

Artmış arteriyel sertlik, kronik böbrek hastalığı, ateroskleroz, diyabet gibi bir çok hastalığın ve yaşlanmanın bir sonucudur. Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmasının yanı sıra; kronik böbrek hastalığı, stroke, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir<sup>67</sup>.

### 1.5.2. Fizyopatoloji

Vasküler duvarın yapısal bütünlüğü, esnekliği ve kompliyansı kollajen ve elastin proteinlerine bağlıdır. Bu moleküllerin yavaş fakat düzenli olarak yapım ve yıkımı sayesinde oranları sabit bir dengede kalır. Bu dengenin bozulması, normal elastin üretiminin azalmasına ve anormal kollajenin aşırı üretilmesine yol açarak vasküler sertliğe neden olur<sup>67</sup>.

Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks; proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Elastikiyet ve bütünlüğü sağlayan elastin ve kollajenin yapım ve yıkımı, matriks metalloproteinazları (kollajenaz, elastaz, jelatinaz vb) tarafından düzenlenir. Metalloproteinazlar kollajen ve elastinin dönüşümünü artırarak ekstrasellüler matriksin zayıflamasına neden olmaktadır<sup>67, 68</sup>.

Arteriyel sertliğin karakteristiği olan artmış matriks metalloproteinaz aktivasyonuna; endotel disfonksiyonu, hücre adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı, ileri glikasyon yıkım ürünleri, oksidatif stres ve aktive renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi neden olmaktadır<sup>69</sup>.

Kollajen gibi uzun ömürlü proteinlerin non-enzimatik protein glikasyonu sonucu oluşan AGE de arteriyel sertlik patogenezinde rol oynamaktadır. AGE'lerin bağlı olduğu kollajen daha sert ve hidrolitik dönüşüme daha az duyarlıdır. Bu da yapısal olarak anormal kollajen moleküllerinin birikimine yol açar. Elastin molekülleri de AGE'lerden etkilenir ve sonuçta damar duvarının elastik matriksinin azalması ortaya çıkmaktadır. AGE'ler nitrik oksit oluşumunu bozarak ve peroksinitrit gibi oksidan ürünlerin oluşumunu artırarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır<sup>67, 70</sup>.

Endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon, artmış arteriyel sertlik ile güçlü ilişkilidir. RAAS arteriyel sertlik sürecinde rol oynamaktadır. Çünkü anjiyotensin II, inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve hücre içi süperoksit oluşumuna

neden olarak matriks metalloproteinazların aktivasyonuna, kollajen sentezi artışına, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofiye neden olur<sup>11</sup>.

Sert damarların intimasının histopatolojik incelenmesinde, anormal endotel hücreleri, bozuk elastin molekülleri, artmış kollajen, vasküler düz kas hücreleri ile makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu, matriks metalloproteinaz, hücre içi adezyon molekülleri ve sitokinlerin artışı görülür<sup>67</sup>.

### **1.5.3. Nabız dalga hızı (NDH)**

Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan nabız basıncı, aort boyunca bir dalga olarak seyrederek. Bu dalganın hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH ölçümü arteriyel sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak ortaya çıkmıştır<sup>17</sup>. Arteriyel sertlikte, NDH artmakta, yansıyan dalganın daha çabuk dönmesine neden olmakta, diyastolik kan basıncı azalmakta, sistolik kan basıncı artmaktadır. Böylece nabız basıncını artmaktadır<sup>11</sup>. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde NDH ölçümü altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>17-19</sup>.

NDH = İki dalga arası uzaklık(D) (metre) / İki dalga arası süre( $\Delta t$ ) (saniye) olarak formülize edilmektedir<sup>17</sup>.

### **1.5.4. Arteriyel sertlik ve kronik inflamasyon**

İnflamatuar sitokinler, vasküler düz kas hücreleri tarafından C-reaktif protein (CRP)'nin lokal üretimini uyarır. CRP, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda aktif role sahiptir. High-sensitivity CRP (hsCRP), sistemik inflamasyonun derecesinin bir göstergesidir<sup>69</sup>. Yapılan çalışmalarda, hsCRP ile arteriyel sertlik arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>71</sup>. Yine yapılan çalışmalarda, hsCRP'nin kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir<sup>72</sup>.

### **1.5.5. Arteriyel sertlik ve diyabetes mellitus**

Diyabetes mellitus hastalarında artmış arteriyel sertlik tüm yaş grubunda görülmektedir. Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi, arteriyel sertlik patogenezinde rol oynayan RAAS'ın aktivite olmasına ve AGE oluşumuna neden olmaktadır<sup>67</sup>. Yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireylere göre diyabetik olan hastaların artmış arteriyel sertlik ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>73, 74</sup>.

### **1.5.6. Arteriyel sertlik ve kronik böbrek hastalığı**

Kronik böbrek hastalığında böbrek fonksiyonları azaldıkça arteriyel sertlik gelişiminde rol oynayan AGE oluşumu artmakta ve bunun sonucunda matriks metalloproteinazlarının üretimi artmaktadır. Kronik böbrek hastalığında böbrek fonksiyonları azaldıkça arteriyel sertlik artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, KBH ve SDBH'da morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir<sup>11</sup>. Kronik böbrek hastalığında artmış arteriyel sertlik, kardiyovasküler mortalitenin güçlü bağımsız bir belirleyicisidir<sup>75</sup>.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Hasta Seçimi ve Demografik Verilerin Toplanması

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğine Ocak 2013 ile Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran, tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı tanısı olan, renal replasman tedavisi almayan ve elektrokardiyografide aritmi saptanmayan toplam 120 hasta alındı.

Çalışmaya; renal replasman tedavisi alan, primer ve/veya tersiyer hiperparatiroidi tanısı olan, hipotiroidi ve/veya hipertiroidi tanısı olan, sistemik inflamasyonla karakterize akut hastalığı olan, malignite tanısı olan, akut veya kronik karaciğer hastalığı olan, son 3 ay içerisinde akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü, anjina pectoris veya koroner revaskülarizasyon prosedürü uygulanan ve elektrokardiyografide aritmi saptanan hastalar alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara kullanma alışkanlığı ve kullandıkları ilaçlar ile ilgili verileri kaydedildi. Hastaların hiçbirisinde kronik alkol tüketim hikayesi bulunmamaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların ofis kan basıncı ölçümleri, Omron MZ model (Omron Health Care, Mukou City, Kyoto, Japan) cihazı ile yapıldı. Kan basınçları The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)'nin son klavuzuna uygun olarak en az 5 dakika oturur pozisyonda dinlenme sonrası, aynı sfigmomanometre ile manşon takılı kol kalp seviyesinde iken, 1-2 dakikalık aralıklarla en az 2 kez ölçüldü ve sonuçlar, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalaması alınarak kaydedildi. Kan basınçları KDIGO klavuzuna göre değerlendirildi. Buna göre; ÜAE <30 mg/gün olan ve SKB >140 mmHg ya da DKB >90 mmHg olan hastalar, ÜAE >30 mg/gün olan ve SKB >130 mmHg ya da DKB >80 mmHg olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi<sup>8,76,77</sup>.

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek beden kitle indeksi, ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı.

Mikroalbüminüri, spot idrarda albümin-kreatinin oranı hesaplanarak ölçüldü. Sonuçları KDIGO klavuzuna göre değerlendirildi. Buna göre; <30 mg/g normal, 30-300 mg/g mikroalbüminüri, >300 mg/g makroalbüminüri olarak değerlendirildi<sup>8</sup>.

Diyabetes mellitus tanısı, ADA tanı kriterlerine göre konuldu. Buna göre; açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl olması, diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması, OGTT'de 2. saat plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması, HbA1c değerinin  $\geq 6,5$  olması; bu dört kriterlerden herhangi birisinin bulunması diyabetes mellitus olarak tanımlandı<sup>5</sup>.

Kronik böbrek hastalığı tanısı, KDIGO tanı kriterlerine göre konuldu. Buna göre; böbrek hasarı bulgularının olması ve/veya azalmış GFH (<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)'nin olması; bu iki kriterden biri ya da her ikisinin 3 aydan daha uzun süre devam etmesi kronik böbrek hastalığı olarak tanımlandı<sup>8</sup>.

GFH, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplandı<sup>51</sup>.

MDRD formülü:  $[186 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın}) \times (1.212 \text{ siyah ırk})]$ .

Kronik böbrek hastalığı evresi, KDIGO klavuzuna göre hesaplandı. Buna göre; Evre 1; normal veya artmış GFH ( $\geq 90$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) ile birlikte böbrek hasarı olması, Evre 2; hafif azalmış GFH (60-89 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) ile birlikte böbrek hasarı olması, Evre 3a; hafif-orta azalmış GFH (45-59 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>), Evre 3b; orta-ciddi azalmış GFH (30-44 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>), Evre 4; ciddi azalmış GFH (15-29 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>), Evre 5; böbrek yetmezliği (GFH <15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olarak tanımlandı<sup>8</sup>.

## 2.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Arteriyel sertlik tespiti, invaziv yollardan yapılan ölçümlerle kıyaslandığında etkinliği gösterilmiş olan yeni geliştirilen ambulatuvar kan basıncı takip cihazları ile pratik olarak yapılabilmektedir.

Çalışmamızda tüm hastalara, gün içerisinde 30 dakikalık aralıklarla, gece 60 dakikalık aralıklarla kan basıncı, nabız basıncı ve nabız sayısı ve aynı zamanda içerdiği ARC solver methodu (Austrian Institute of Technology, Vienna) ile kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi ve NDH ölçebilen osilometrik tipte Mobil O Graph NG (İ.E.M GmbH Stolberg Germany) cihazı takılarak ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı. Cihaz, osilometrik olarak üst kol manşeti ile brakial arterden nabız dalga formlarını yakalamaktadır, 24 saat boyunca kaydetmektedir ve nabız dalga hızını ölçmektedir. Poliklinikte koldan ölçülen kan basıncı değerlerinde iki kol arasındaki fark 10 mmHg'dan fazla değilse manşon dominant olmayan kola, fazla ise yüksek olan kola takıldı. Hastalara yapılan işlem ve cihaz hakkında bilgi verilerek, günlük aktivitelerini yapmaları, ölçüm esnasında manşon takılı olan kolu kalp seviyesinde tutmaları söylendi. Uyku periyodu, gece 23:00 ve sabah 08:00 saatleri arasında belirlendi.

Ambulatuvar kan basıncı parametreleri The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)'nin son klavuzuna göre değerlendirildi. Buna göre; 24 saatlik SKB  $\geq 130$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 80$  mmHg, gündüz SKB  $\geq 135$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 85$  mmHg, gece SKB  $\geq 120$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 70$  mmHg değerleri üzerindeki ölçümler hipertansiyon olarak kabul edildi<sup>76</sup>.

## 2.3. Laboratuvar Analizleri

Hastaların biyokimyasal parametreleri (Hemoglobin, hemotokrit, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, ürikasit, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkale fosfataz



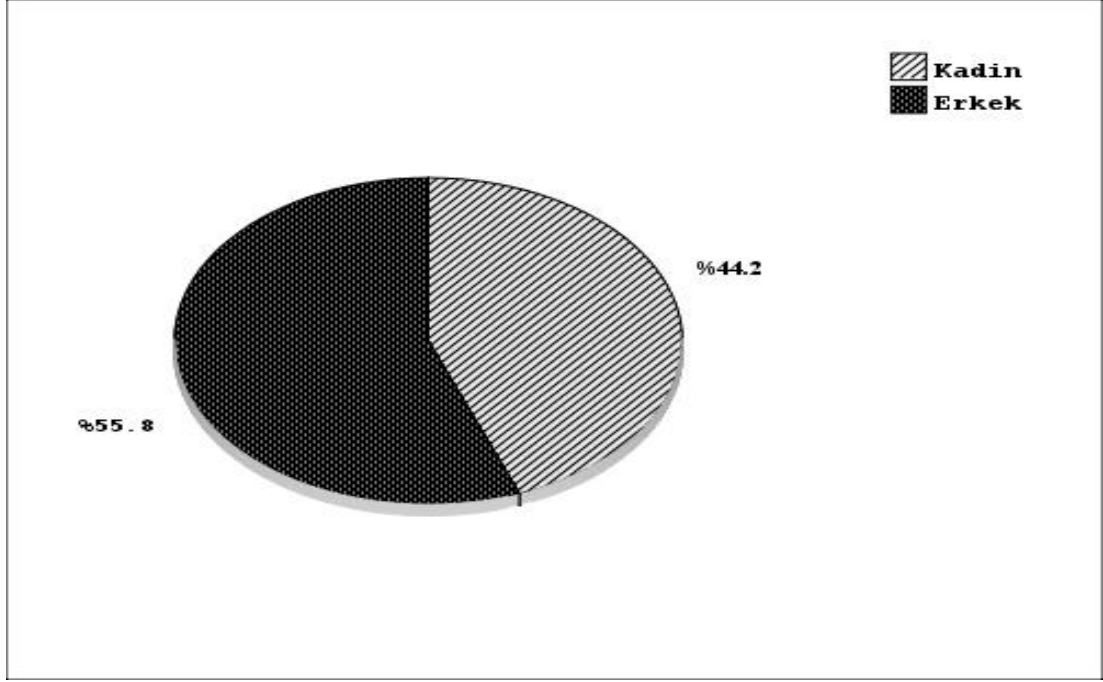
(ALP), gama glutamil transferaz (GGT), açlık plazma glukozu, HbA1c, paratiroid hormon, C-reaktif protein, 8 saatlik açlık sonrası kan alınarak çalışıldı.

#### **2.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile belirlendi. Veriler ortalama  $\pm$  standard sapma, medyan (minimum-maksimum) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Paratiroid hormon düzeyi normal dağılmadığı için Spearman korelasyon testi uygulandı. Serum paratiroid hormon düzeyleri normal dağılmadığı için, lineer regresyon analizi öncesinde logaritmik dönüştürme (logPTH) yapıldı. Univariate (tek değişkenli) ve multivariate (çok değişkenli) lineer regresyon analizi (bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, RAAS blokeri (ACE-I ya da ARB) kullanımı,  $\beta$ -bloker kullanımı, kalsiyum kanal blokeri kullanımı,  $\alpha$ -bloker kullanımı, diüretik kullanımı, trigliserit ve total kolesterol düzeyi ve GFH) uygulandı. P değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

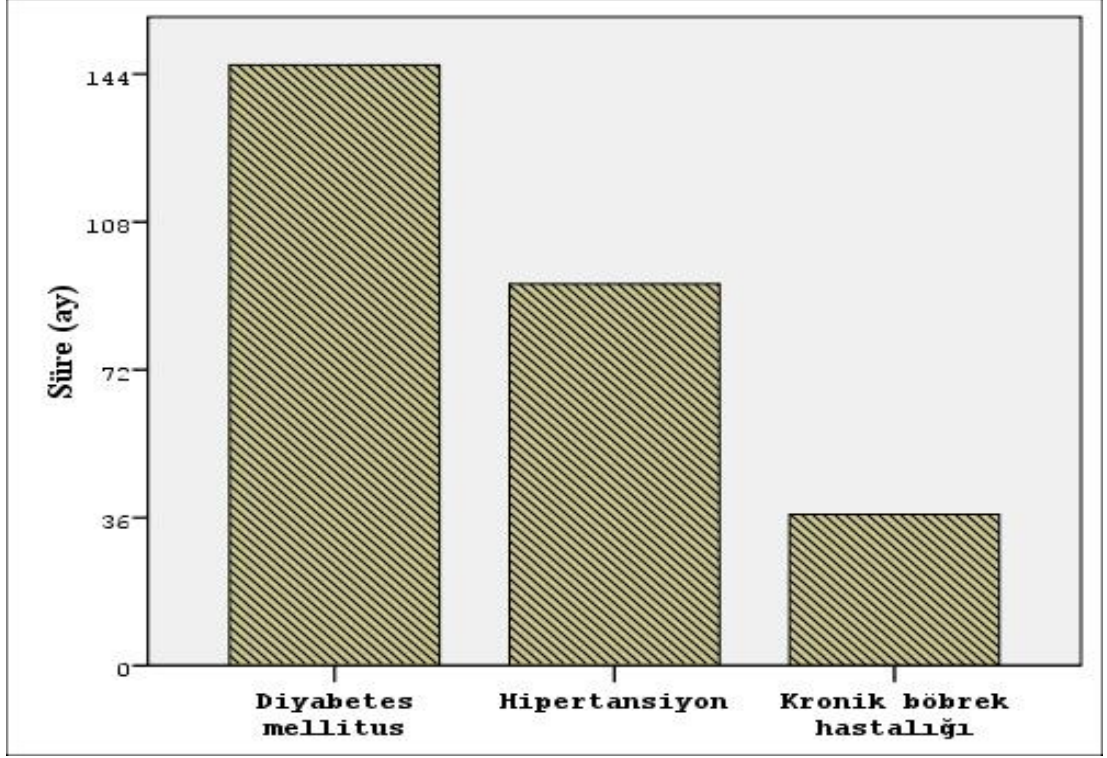
### 3. BULGULAR

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'ne Ocak 2013 ile Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran 120 hasta alındı. Hastaların 53'ü (% 44.2) kadın, 67'si (% 55.8) erkekti. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.1. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği.**

Hastaların yaş ortalaması  $62.4 \pm 9.5$ , beden kitle indeksi ortalaması  $30.7 \pm 5.5$   $\text{kg/m}^2$  idi. Sigara içen hasta sayısı 48 (%40), bilinen hipertansiyonu olan hasta sayısı 112 (%93.3), koroner arter hastalığı olan hasta sayısı 37 (%30.8) idi. Diyabetes mellitus süresi  $146.2 \pm 70.1$  ay, hipertansiyon süresi  $92.9 \pm 69.2$  ay idi. Kronik böbrek hastalığı süresi medyan 36 ay (12-108 ay) idi. Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı sürelerinin grafiği Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.2. Çalışmaya alınan hastaların diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı süreleri.**

ACE-I kullananların sayısı 21 (%17.5), ARB kullananların sayısı 77 (%64.2),  $\beta$ -bloker kullananların sayısı 49 (%40.8), kalsiyum kanal blokeri kullananların sayısı 49 (%40.8),  $\alpha$ -bloker kullananların sayısı 13 (%10.8), tiazid diüretik kullananların sayısı 45 (%37.5), loop diüretik kullananların sayısı 11 (%9.2), asetilsalisilik asit kullananların sayısı 56 (%46.7), statin kullananların sayısı 43 (%35.8) idi. Hastaların demografik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar Tablo 3.1.'de verilmiştir.

**Tablo 3.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri**

<b>Parametre</b>	<b>N=120</b>
Yaş (yıl)	62.4±9.5
Boy (m)	1.6±0.1
Kilo (kg)	83.5±14.8
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30.7±5.5
Sigara (içen/içmeyen) (n)	48/72
Hipertansiyon (var/yok) (n)	112/8
Koroner arter hastalığı (var/yok) (n)	37/83
Diabetes mellitus süresi (ay)	146.2±70.1
Hipertansiyon süresi (ay)	92.9±69.2
Kronik böbrek hastalığı süresi (ay)	36 (12-108)
ACE-I n (%)	21/99 (17.5)
ARB n (%)	77/43 (64.2)
β-bloker n (%)	49/71 (40.8)
Kalsiyum kanal blokeri n (%)	49/71 (40.8)
α-bloker n (%)	13/107 (10.8)
Tiyazid diüretik n (%)	45/75 (37.5)
Loop diüretik n (%)	11/109 (9.2)
Asetil salisilik asit n (%)	56/64 (46.7)
Statin n (%)	43/77 (35.8)

ACE-I, anjiotensin converting enzim inhibitörü; ARB, anjiotensin reseptör blokeri.

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 3.2.'de verilmiştir.

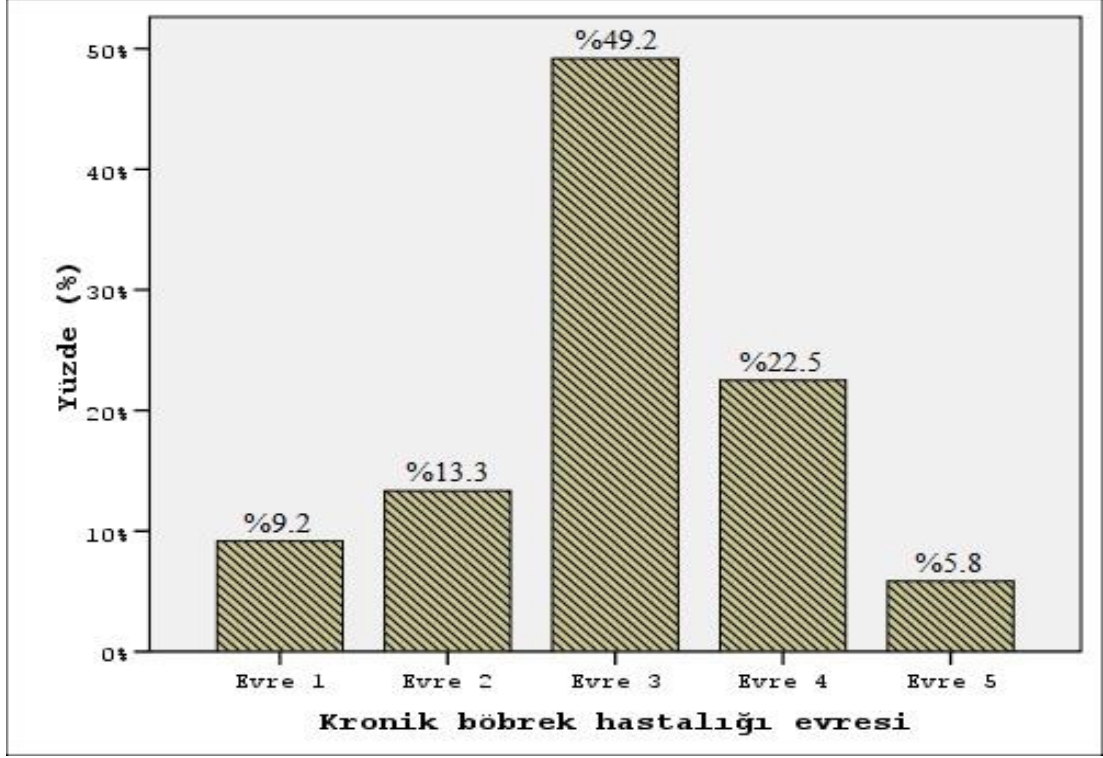
**Tablo 3.2. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri**

Parametre	N=120
Hemoglobin (g/dL)	12.7±2.1
Hemotokrit (%)	38.4±6.0
Üre (mg/dL)	57.9 (20.0-180.3)
Kreatinin (mg/dL)	1.6 (0.4-5.0)
Sodyum (mEq/L)	137.9±3.8
Potasyum (mEq/L)	4.7±0.6
Kalsiyum (mg/dL)	9.4 (7.1-10.6)
Fosfor (mg/dL)	3.8±0.8
Albümin (g/dL)	4.1 (2.3-5.0)
Ürikasit (mg/dL)	6.5±1.8
Trigliserit (mg/dL)	189.7±106.7
Total kolesterol (mg/dL)	195.1±51.5
LDL kolesterol (mg/dL)	118.8±37.7
HDL kolesterol (mg/dL)	38.5±9.8
ALT (u/L)	17.0 (6-62)
AST (u/L)	18.0 (6-117)
ALP (u/L)	93.0±31.0
GGT (U/L)	30.0 (9-231)
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	145.5 (78-390)
HbA1c (%)	7.3 (5.5-18.1)
Paratiroid hormon (pg/ml)	82.3 (8.2-691.0)
C-reaktif protein (mg/L)	4.8 (2.7-36.2)
Üriner albümin ekskresyonu (mg/g)	227.7 (31.7-10804.0)
Proteinüri (mg/gün)	633.3 (100.5-12459.7)
GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	44.5 (9.8-180.3)

LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ALP, alkalin fosfataz; GGT, gama glutamil transferaz; GFH, glomerüler filtrasyon hızı.

Çalışmaya alınan hastaların 11'i (%9.2) Evre 1, 16'sı (%13.3) Evre 2, 59'u (%49.2) Evre 3, 27'si (%22.5) Evre 4 ve 7'si (5.8) Evre 5 KBH idi. Hastaların kronik böbrek hastalığı evreleri grafiği Şekil 3.3.'te verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ofis kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve NDH parametreleri Tablo 3.3.'te verilmiştir.



**Şekil 3.3. Çalışmaya alınan hastaların kronik böbrek hastalığı evreleri.**

Hastaların paratiroid hormon düzeyi ile demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi Tablo 3.4.'te verilmiştir.

Paratiroid hormonu ile yaş, beden kitle indeksi, diyabetes mellitus süresi, sodyum, potasyum, albümin, ürik asit, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık plazma glukozu, HbA1c, C-reaktif protein, mikroalbüminüri, proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Paratiroid hormon düzeyi ile hipertansiyon süresi ( $r = +0.196$ ,  $P = 0.032$ ), kronik böbrek hastalığı süresi ( $r = +0.359$ ,  $P < 0.0001$ ), serum üre ( $r = +0.527$ ,  $P < 0.0001$ ), serum kreatinin ( $r = +0.630$ ,  $P < 0.0001$ ) ve serum fosfor düzeyleri ( $r = +0.204$ ,  $P = 0.025$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Paratiroid hormon düzeyi ile serum hemoglobin ( $r = -0.314$ ,  $P < 0.0001$ ), hemotokrit ( $r = -0.287$ ,  $P = 0.001$ ), kalsiyum ( $r = -0.319$ ,  $P < 0.0001$ ) ve GFH ( $r = -0.649$ ,  $P < 0.0001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 3.3. Çalışmaya alınan hastaların ofis kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve nabız dalga hızı parametreleri**

Parametre	N=120
Ofis SKB (mmHg)	137.8±21.6
Ofis DKB (mmHg)	81.9±12.9
24 saatlik SKB (mmHg)	129.9±17.2
Gündüz SKB (mmHg)	130.3±16.9
Gece SKB (mmHg)	127.9±20.2
24 saatlik DKB (mmHg)	76.1±10.5
Gündüz DKB (mmHg)	76.9±10.5
Gece DKB (mmHg)	72.9±12.3
24 saatlik OAB (mmHg)	100.7±12.5
Gündüz OAB (mmHg)	101.4±12.3
Gece OAB (mmHg)	98.3±14.7
24 saatlik NB (mmHg)	53.8±12.4
Gündüz NB (mmHg)	53.6±12.6
Gece NB (mmHg)	54.9±14.1
24 saatlik MSKB (mmHg)	118.2±14.6
Gündüz MSKB (mmHg)	117.5±17.2
Gece MSKB (mmHg)	117.4±18.3
24 saatlik MDKB (mmHg)	77.7±10.7
Gündüz MDKB (mmHg)	78.8±10.7
Gece MDKB (mmHg)	74.5±12.7
24 saatlik CO (l/dk)	4.2±0.6
Gündüz CO (l/dk)	4.2±0.6
Gece CO (l/dk)	3.9±0.8
24 saatlik çevresel direnç (s*mmHg/ml)	1.3 (1.0-1.9)
Gündüz çevresel direnç (s*mmHg/ml)	1.3 (1.0-1.9)
Gece çevresel direnç (s*mmHg/ml)	1.3 (1.0-2.0)
24 saatlik yansıtma büyüklüğü (%)	65.0±4.9
Gündüz yansıtma büyüklüğü (%)	65.0±5.1
Gece yansıtma büyüklüğü (%)	67.9±6.2
24 saatlik NDH (m/s)	9.0±1.5
Gündüz NDH (m/s)	9.0±1.5
Gece NDH (m/s)	8.9±1.6

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OAB, ortalama arter basıncı; NB, nabız basıncı; MSKB, merkezi sistolik kan basıncı; MDKB, merkezi diyastolik kan basıncı; CO, kardiyak output; NDH, nabız dalga hızı.

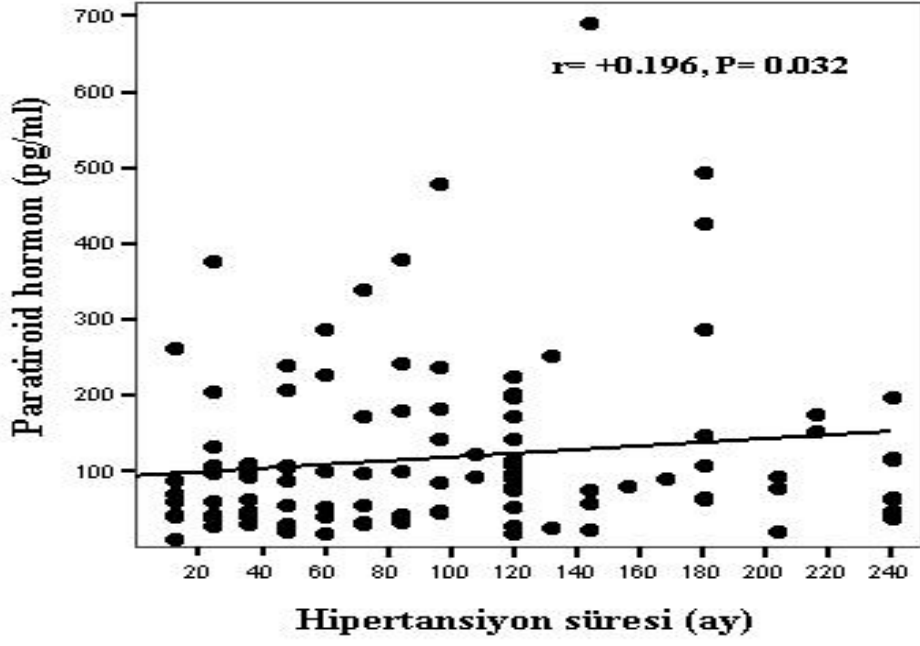
**Tablo 3.4. Çalışmaya alınan hastaların paratiroid hormon düzeyi ile demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi**

Korelasyon katsayısı ( <i>r</i> )	N=120	
	Paratiroid Hormon ( <i>r</i> )	P
Yaş (yıl)	+0.113	0.220
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.064	0.488
Diyabetes mellitus süresi (ay)	+0.094	0.309
Hipertansiyon süresi (ay)	+0.196	0.032
Kronik böbrek hastalığı süresi (ay)	+0.359	<0.0001
Hemoglobin (g/dL)	-0.314	<0.0001
Hemotokrit (%)	-0.287	0.001
Üre (mg/dL)	+0.527	<0.0001
Kreatinin (mg/dL)	+0.630	<0.0001
Sodyum (mEq/L)	+0.059	0.523
Potasyum (mEq/L)	+0.620	0.505
Kalsiyum (mg/dL)	-0.319	<0.0001
Fosfor (mg/dL)	+0.204	0.025
Albümin (g/dL)	-0.175	0.056
Ürikasit (mg/dL)	+0.097	0.291
Trigliserit (mg/dL)	-0.045	0.628
Total kolesterol (mg/dL)	-0.105	0.256
LDL kolesterol (mg/dL)	-0.131	0.153
HDL kolesterol (mg/dL)	-0.093	0.310
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	+0.027	0.769
HbA1c (%)	-0.113	0.220
C-reaktif protein (mg/L)	+0.011	0.904
Üriner albümin ekskresyonu (mg/g)	+0.170	0.540
Proteinüri (mg/gün)	+0.229	0.100
GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.649	<0.0001

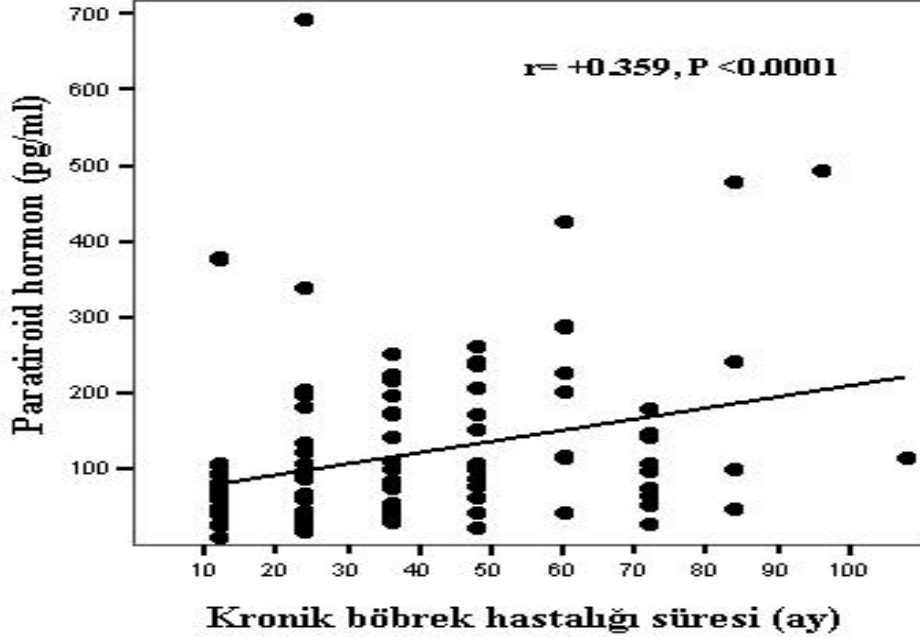
LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; GFH, glomerüler filtrasyon hızı.

Hastaların paratiroid hormon düzeyi ile hipertansiyon süresi, kronik böbrek hastalığı süresi ve GFH arasındaki korelasyon grafikleri Şekil 3.4.-3.6.'da gösterilmiştir.

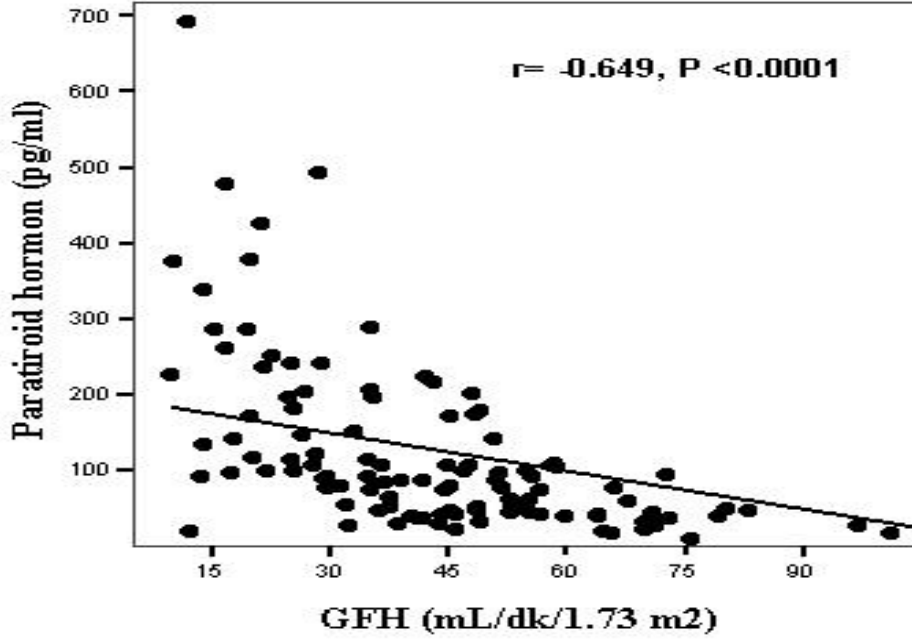




Şekil 3.4. Paratiroid hormon düzeyi ile hipertansiyon süresi arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 3.5. Paratiroid hormon düzeyi ile kronik böbrek hastalığı süresi arasındaki korelasyon grafiği.



**Şekil 3.6. Paratiroid hormon düzeyi ile GFH arasındaki korelasyon grafiği (GFH, glomerüler filtrasyon hızı).**

Hastaların paratiroid hormon düzeyi ile ofis kan basıncı ve ambulatuar kan basıncı ve NDH arasındaki korelasyon analizi Tablo 3.5.'te verilmiştir.

Paratiroid hormon düzeyi ile ofis SKB, ofis DKB, 24 saatlik NB, gündüz NB, gece NB, 24 saatlik CO, gündüz CO, gece CO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik SKB ( $r = +0.296$ ,  $P = 0.001$ ), gündüz SKB ( $r = +0.275$ ,  $P = 0.002$ ), gece SKB ( $r = +0.303$ ,  $P = 0.001$ ), 24 saatlik DKB ( $r = +0.325$ ,  $P < 0.0001$ ), gündüz DKB ( $r = +0.316$ ,  $P < 0.0001$ ), gece DKB ( $r = +0.350$ ,  $P < 0.0001$ ), 24 saatlik OAB ( $r = +0.338$ ,  $P < 0.0001$ ), gündüz OAB ( $r = +0.330$ ,  $P < 0.0001$ ), gece OAB ( $r = +0.336$ ,  $P < 0.0001$ ), 24 saatlik MSKB ( $r = +0.259$ ,  $P = 0.004$ ), gündüz MSKB ( $r = +0.254$ ,  $P = 0.005$ ), gece MSKB ( $r = +0.260$ ,  $p = 0.004$ ), 24 saatlik MDKB ( $r = +0.339$ ,  $P < 0.0001$ ), gündüz MDKB ( $r = +0.318$ ,  $P < 0.0001$ ), gece MDKB ( $r = +0.356$ ,  $P < 0.0001$ ), 24 saatlik çevresel direnç ( $r = +0.279$ ,  $P = 0.002$ ), gündüz çevresel direnç ( $r = +0.306$ ,  $P = 0.001$ ), gece çevresel direnç ( $r = +0.221$ ,  $P = 0.015$ ), 24 saatlik NDH ( $r = +0.206$ ,  $P = 0.024$ ), gündüz NDH ( $r = +0.208$ ,  $P = 0.023$ ) ve gece NDH ( $r = +0.222$ ,  $P = 0.015$ ) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Paratiroid hormon düzeyi ile

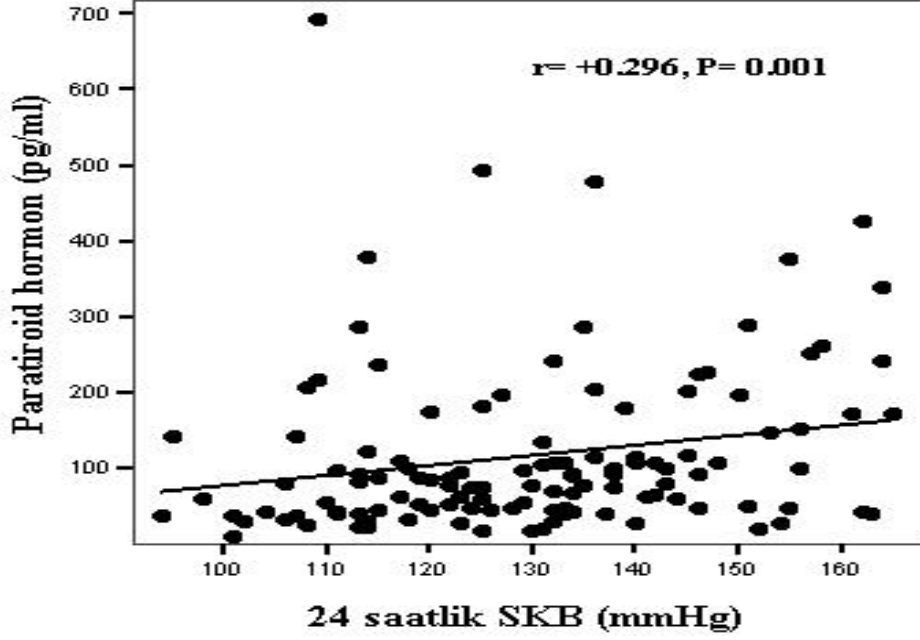
24 saatlik yansıtma büyüklüğü ( $r = -0.298$ ,  $P = 0.001$ ), gündüz yansıtma büyüklüğü ( $r = -0.301$ ,  $P = 0.001$ ), gece yansıtma büyüklüğü ( $r = -0.238$ ,  $P = 0.009$ ) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 3.5. Çalışmaya alınan hastaların paratiroid hormon düzeyi ile ofis kan basıncı, ambulatuar kan basıncı ve nabız dalga hızı arasındaki korelasyon analizi**

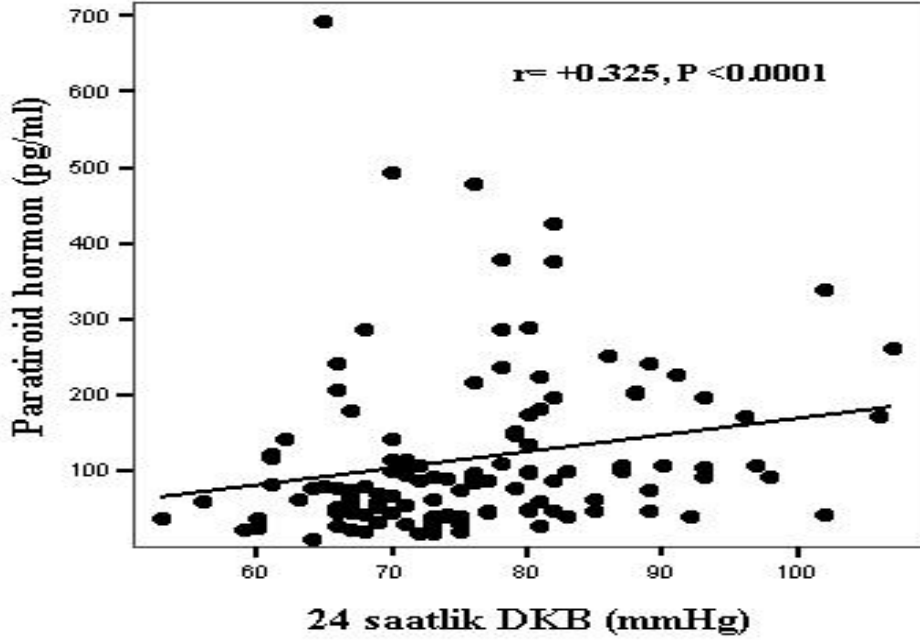
Korelasyon katsayısı ( $r$ )	N=120	
	Paratiroid Hormon ( $r$ )	P
Ofis SKB (mmHg)	+0.178	0.051
Ofis DKB (mmHg)	+0.159	0.083
24 saatlik SKB (mmHg)	+0.296	0.001
Gündüz SKB (mmHg)	+0.275	0.002
Gece SKB (mmHg)	+0.303	0.001
24 saatlik DKB (mmHg)	+0.325	<0.0001
Gündüz DKB (mmHg)	+0.316	<0.0001
Gece DKB (mmHg)	+0.350	<0.0001
24 saatlik OAB (mmHg)	+0.338	<0.0001
Gündüz OAB (mmHg)	+0.330	<0.0001
Gece OAB (mmHg)	+0.336	<0.0001
24 saatlik NB (mmHg)	+0.130	0.157
Gündüz NB (mmHg)	+0.119	0.197
Gece NB (mmHg)	+0.151	0.099
24 saatlik MSKB (mmHg)	+0.259	0.004
Gündüz MSKB (mmHg)	+0.254	0.005
Gece MSKB (mmHg)	+0.260	0.004
24 saatlik MDKB (mmHg)	+0.339	<0.0001
Gündüz MDKB (mmHg)	+0.318	<0.0001
Gece MDKB (mmHg)	+0.356	<0.0001
24 saatlik CO (l/dk)	+0.028	0.759
Gündüz CO (l/dk)	+0.0066	0.945
Gece CO (l/dk)	+0.086	0.348
24 saatlik çevresel direnç ( $s \cdot mmHg/ml$ )	+0.279	0.002
Gündüz çevresel direnç ( $s \cdot mmHg/ml$ )	+0.306	0.001
Gece çevresel direnç ( $s \cdot mmHg/ml$ )	+0.221	0.015
24 saatlik yansıtma büyüklüğü (%)	-0.298	0.001
Gündüz yansıtma büyüklüğü (%)	-0.301	0.001
Gece yansıtma büyüklüğü (%)	-0.238	0.009
24 saatlik NDH (m/s)	+0.206	0.024
Gündüz NDH (m/s)	+0.208	0.023
Gece NDH (m/s)	+0.222	0.015

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OAB, ortalama arter basıncı; NB, nabız basıncı; MSKB, merkezi sistolik kan basıncı; MDKB, merkezi diyastolik kan basıncı; CO, kardiyak output; NDH, nabız dalga hızı.

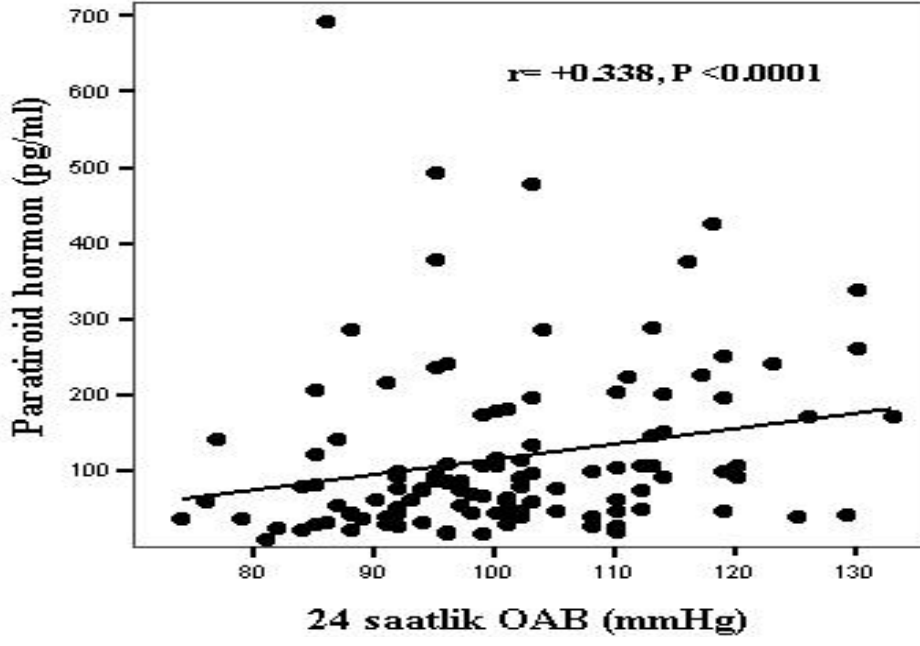
Hastaların paratiroid hormon düzeyi ile ambulatuar kan basıncı ve NDH arasındaki korelasyon grafikleri Şekil 3.7.-3.12.'de verilmiştir.



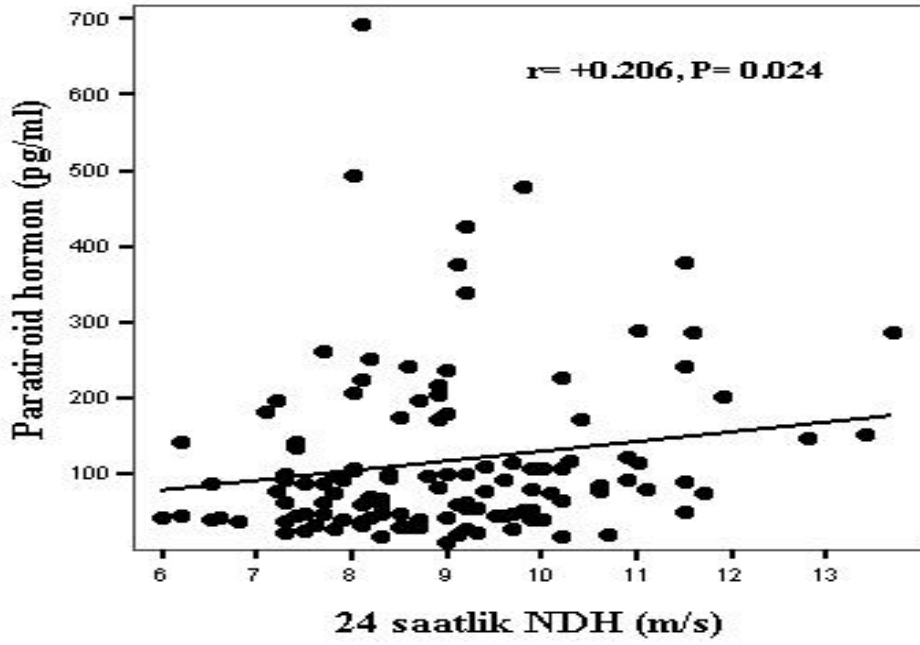
Şekil 3.7. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik SKB arasındaki korelasyon grafiği.



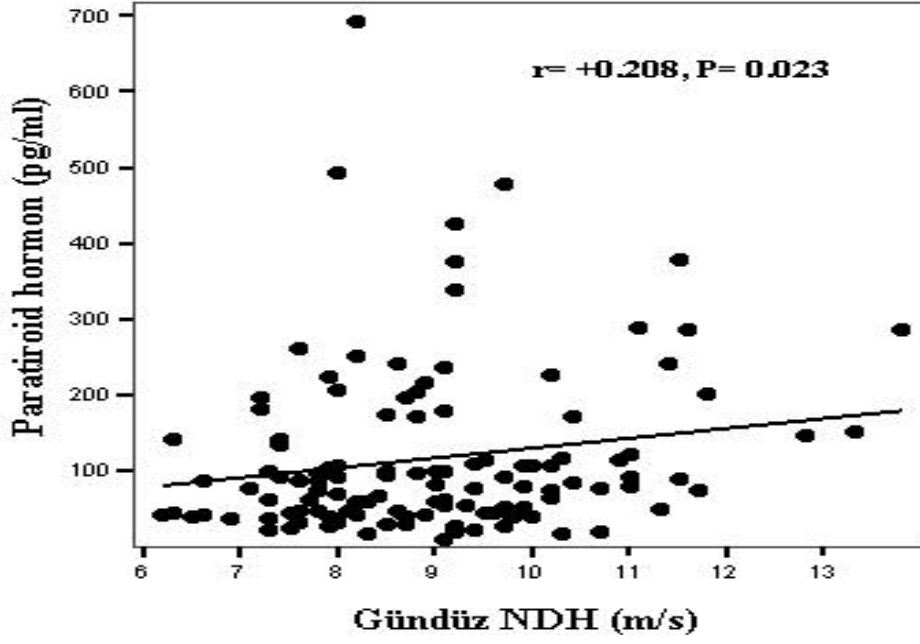
Şekil 3.8. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik DKB arasındaki korelasyon grafiği (DKB, diyastolik kan basıncı).



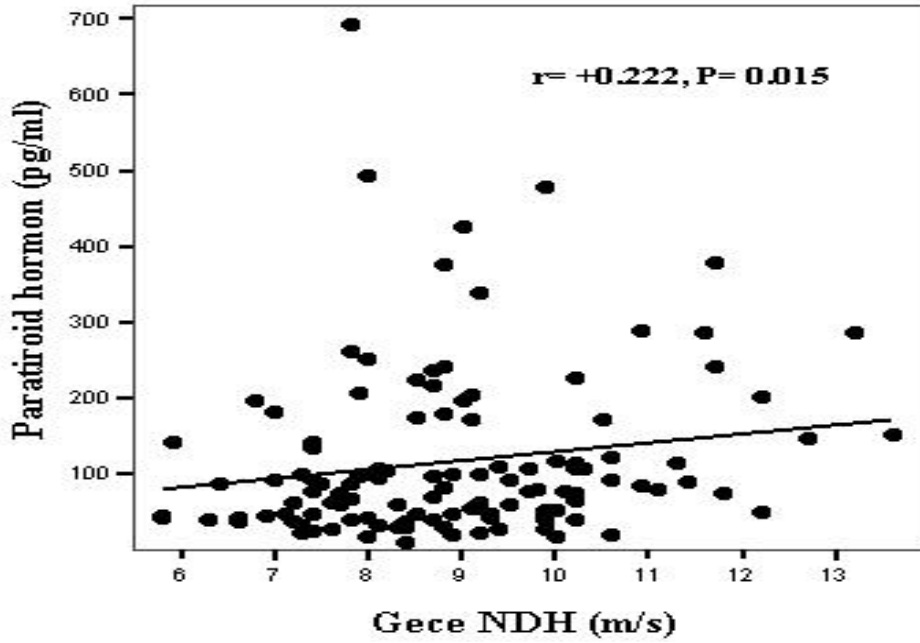
Şekil 3.9. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik OAB arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 3.10. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik NDH arasındaki korelasyon grafiği (NDH, nabız dalga hızı).



Şekil 3.11. Paratiroid hormon düzeyi ile gündüz NDH arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 3.12. Paratiroid hormon düzeyi ile gece NDH arasındaki korelasyon grafiği (NDH, nabız dalga hızı).

Univariate (tek değişkenli) lineer regresyon analizinde logPTH ile 24 saatlik NDH ( $\beta = 0.893$ , %95 CI = 0.161-1.625,  $P = 0.017$ ), gündüz NDH ( $\beta = 0.872$ , %95 CI = 0.147-1.596,  $P = 0.019$ ) ve gece NDH ( $\beta = 0.960$ , %95 CI = 0.194-1.726,  $P = 0.014$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. (Tablo 3.6.)

Multivariate (çok değişkenli) lineer regresyon analizinde [bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, RAAS blokeri (ACE-I ya da ARB) kullanımı,  $\beta$ -bloker kullanımı, kalsiyum kanal blokeri kullanımı,  $\alpha$ -bloker kullanımı, diüretik kullanımı, trigliserit ve total kolesterol düzeyi ve GFH] logPTH, diğer tüm değişkenlerden bağımsız olarak 24 saatlik NDH ( $\beta = 0.479$ , %95 CI = 0.148-0.810,  $P = 0.005$ ), gündüz NDH ( $\beta = 0.466$ , %95 CI = 0.142-0.789,  $P = 0.005$ ) ve gece NDH ( $\beta = 0.548$ , %95 CI = 0.164-0.933,  $P = 0.006$ ) ile anlamlı olarak ilişkili saptandı. (Tablo 3.6.)

**Tablo 3.6. Çalışmaya alınan hastalarda logPTH ile nabız dalga hızı arasındaki ilişki**

Parametre	N= 120		
	$\beta$	%95 CI	P
<b>24 saatlik NDH (m/s)</b>			
Düzeltilmemiş	0.893	0.161-1.625	0.017
Düzeltilmiş*	0.479	0.148-0.810	0.005
<b>Gündüz NDH (m/s)</b>			
Düzeltilmemiş	0.872	0.147-1.596	0.019
Düzeltilmiş*	0.466	0.142-0.789	0.005
<b>Gece NDH (m/s)</b>			
Düzeltilmemiş	0.960	0.194-1.726	0.014
Düzeltilmiş*	0.548	0.164-0.933	0.006

NDH; nabız dalga hızı, CI; Confidence interval (Güven aralığı).

\* Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, RAAS blokeri (ACE-I ya da ARB) kullanımı,  $\beta$ -bloker kullanımı, kalsiyum kanal blokeri kullanımı,  $\alpha$ -bloker kullanımı, diüretik kullanımı, trigliserit ve total kolesterol düzeyi ve GFH.

#### 4. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum PTH düzeyi ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Daha önce yapılan çalışmalarda gerek diyabetes mellitus, gerekse kronik böbrek hastalığında arteriyel sertlik araştırılmıştır. Fakat literatürde şimdiye kadar tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum PTH düzeyi ile arteriyel sertlik parametrelerinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma sonunda, tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum PTH düzeyi ile NDH (24 saatlik, gündüz ve gece) arasında istatistiksel olarak anlamlı bağımsız bir ilişki saptandı.

Paratiroid hormon, kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkilidir; Ori ve ark. hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10'un yüksek düzeyleri ile düşük PTH düzeyi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>78</sup>. Alemzadeh ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PTH düzeyinin vitamin D'den bağımsız olarak kronik inflamasyonun ve dislipideminin belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir<sup>79</sup>. Filiopoulos ve ark. hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, yüksek PTH düzeyi ile oksidatif stres ve inflamatuvar biyomarkerlar (hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>80</sup>.

Bosworth ve ark. yaptıkları bir çalışmada, yüksek PTH düzeyi ile endotel disfonksiyonu ve artmış aortik nabız basıncı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>81</sup>. Coen ve ark. hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, PTH ile yüksek düzeyi endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hasar ile ilişkili olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>82</sup>. Caglar ve ark. kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, endotel disfonksiyonu ile serum PTH ve fetuin-A düzeyleri arasında bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>83</sup>.



Jean ve ark. hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, yüksek PTH ve FGF-23 düzeyinin vasküler kalsifikasyonun ilerlemesinin başlıca iki nedeni olduğunu bildirmişlerdir<sup>84</sup>. Neves ve ark. yaptıkları hayvan deneylerinde, yüksek PTH düzeyinin aortik medial kalsifikasyon ve koroner kalsifikasyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>85</sup>.

Rostand ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PTH'nin aterosklerotik lezyonların kalsifikasyonunda önemli bir rolünün olduğunu bildirmişlerdir<sup>86</sup>. Haqström ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PTH ile ateroskleroz yükü ve non-fatal aterosklerotik hastalık riski arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>87</sup>. Rashid ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PTH'nin RAGE ve IL-6 gen ekspresyonunu anlamlı olarak artırdığını göstermişler ve yüksek PTH düzeyinin, vasküler ateroskleroz ve arterioskleroz progresyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>88</sup>.

Paratiroid hormon, kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Usdin ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kalpte PTH reseptörlerinin bulunduğunu ve PTH'nin kardiyovasküler olaylarla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir<sup>89</sup>. Lishmanov ve ark.<sup>90</sup> ile Bhuriya ve ark.<sup>91</sup> yaptıkları çalışmalarda, evre 3-4 KBH olan hastalarda yüksek PTH düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile bağımsız ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Randon ve ark.<sup>92</sup> ile Saleh ve ark.<sup>14</sup> yaptıkları çalışmalarda, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda PTH'nin sol ventrikül hipertrofinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.

Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve PTH arteriyel sertlik ile ilişkilidir. Arteriyel sertlik ise ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski için bağımsız bir risk faktörüdür; Willum-Hansen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, arteriyel sertliğin genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir<sup>93</sup>. Vlachopoulos ve ark. yaptıkları bir çalışmada, arteriyel sertliğin kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca arteriyel sertliğin ileri yaş, ateroskleroz, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve inme gibi hastalıklar ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>94</sup>. Van Popele ve ark. yaptıkları bir çalışmada, yaşlı bireylerde arteriyel sertlik ile ateroskleroz arasında bağımsız güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>95</sup>.

Mansour ve ark. yaptıkları bir çalışmada, diyabetik hastalarda NDH'in kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir<sup>96</sup>. Zhang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tip 2 diyabetes mellitus hasta grubunun artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>73</sup>. Aoun ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tip 2 diyabetes mellitus hasta grubunda artmış arteriyel sertlik gösterilmiştir. Aynı çalışmada kronik böbrek hastalığının, diyabetes mellitus'tan bağımsız olarak artmış NDH ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>74</sup>.

Briet ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kardiyovasküler hastalıkların kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olduğunu bildirmişlerdir<sup>11</sup>. Guerin ve ark.<sup>97</sup>, Townsend ve ark.<sup>98</sup> ile Baumann ve ark.<sup>99</sup> yaptıkları çalışmalarda, artmış arteriyel sertliğin kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Oberg ve ark.<sup>100</sup> ile Dogra ve ark.<sup>101</sup> yaptıkları çalışmalarda, kronik böbrek hastalığının arteriyel sertlik ile bağlantılı faktörler olan endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, inflamasyon ve RAAS aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yang ve ark.<sup>102</sup>, Ford ve ark.<sup>103</sup> ile Wang ve ark.<sup>104</sup> yaptıkları çalışmalarda, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda renal fonksiyonların azalması ile artmış arteriyel sertliğin bağımsız ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Kimoto ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabeti olan kronik böbrek hastalığı olmayan hastalarda NDH'in arttığı, diyabetik kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ise NDH'in istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha belirgin arttığı bulunmuştur. Çalışma sonunda tip 2 diyabetik kronik böbrek hastalığı ile artmış arteriyel sertlik arasında bağımsız bir ilişki olduğunu bildirilmiştir<sup>105</sup>.

Noda ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PTH'nin vasküler fonksiyon üzerindeki etkileri ile artmış arteriyel sertliğe neden olduğunu bildirmişlerdir<sup>106</sup>. Shiota ve ark. yaptıkları bir çalışmada, evre 1-5 KHB olan hastalarda PTH ile NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>107</sup>. Jung ve ark. yaptıkları bir çalışmada, periton diyalizi tedavisi alan hastalarda PTH ile aortik sertlik arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir<sup>108</sup>.

Bütün bu literatür bilgileri ışığında, yüksek PTH düzeyinin hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili olduğu, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinleri baskılayarak kronik inflamasyona neden olduğu, vasküler kalsifikasyonda önemli rol oynadığı, AGE, RAGE ve ADMA ekspresyonuna neden olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu, ateroskleroz patogenezinde rolünün olduğu ve arteriyel sertlik gelişmesi sürecinde etkin rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. PTH'ın tüm bu etkileri kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynadığını göstermektedir<sup>78, 80, 82, 84, 87, 88, 90, 91</sup>.

Daha önce yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir faktörü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca arteriyel sertliğin ileri yaş, ateroskleroz, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve inme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğu bildirilmiştir<sup>93, 94, 96-99</sup>.

Bu çalışma, tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalarında serum PTH düzeyi ile arteriyel sertlik parametrelerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum PTH düzeyi ile NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı bağımsız bir ilişki saptandı.

Bu çalışmanın, tip 2 diyabete bağlı kronik böbrek hastalarında PTH düzeyinin kontrolü ile arteriyel sertlik parametrelerinde iyileşmenin araştırılmasının ve dolayısıyla kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasının amaçlandığı prospektif çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum paratiroid hormon düzeyi ile nabız dalga hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı bağımsız bir ilişki saptandı.

Sonuç olarak, bu çalışma tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum paratiroid hormon düzeyinin kontrolü ile arteriyel sertliğin modifiye edilmesini ve kardiyovasküler risk azaltılmasının amaçlandığı prospektif çalışmalara ışık tutacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. American Diabetes A: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014, 37 Suppl 1:S81-90.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J: IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2011, 94:311-21.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice* 2014, 103:137-49.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J, Group T-IS: Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology* 2013, 28:169-80.
5. American Diabetes A: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care* 2014, 37 Suppl 1:S14-80.
6. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vascular medicine* 2002, 7:35-43.
7. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, Warram JH: Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes care* 2014, 37:226-34.
8. Andrassy KM: Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney international* 2013, 84:622-3.
9. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Camsari T, Basci A, Odabas AR, Serdengeçti K: A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011, 26:1862-71.
10. Türkiye Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği 2012.
11. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM: Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international* 2012, 82:388-400.
12. Saliba W, El-Haddad B: Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2009, 22:574-81.
13. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, Jenny NS, Siscovick DS: Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 58:1433-41.
14. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R: Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *European heart journal* 2003, 24:2054-60.

15. Van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA: Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American heart journal* 2013, 165:655-64, 64 e1-5.
16. Peiris AN, Youssef D, Grant WB: Secondary hyperparathyroidism: benign bystander or culpable contributor to adverse health outcomes? *Southern medical journal* 2012, 105:36-42.
17. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH: Aortic stiffness: current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 57:1511-22.
18. Chirinos JA: Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *Journal of cardiovascular translational research* 2012, 5:243-55.
19. Komine H, Asai Y, Yokoi T, Yoshizawa M: Non-invasive assessment of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement. *Biomedical engineering online* 2012, 11:6.
20. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004, 27:1047-53.
21. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care* 2002, 25:1551-6.
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012, 55:1577-96.
23. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013.
24. Unger J: Latent autoimmune diabetes in adults. *American family physician* 2010, 81:843.
25. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP: Latent autoimmune diabetes in adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009, 94:4635-44.
26. Pollak F, Vasquez T: [Latent autoimmune diabetes in adults]. *Revista medica de Chile* 2012, 140:1476-81.
27. Powers AC BE, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine 15 th Edition* 2001:2109-38.
28. Bennett PH KW, Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. *Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition* 2005:331-41.
29. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352:854-65.
30. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes

- (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352:837-53.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008, 359:1577-89.
  32. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008, 358:2560-72.
  33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, Investigators V: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2009, 360:129-39.
  34. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH, Jr., Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I, group At: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010, 376:419-30.
  35. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noel LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA, Renal Pathology S: Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010, 21:556-63.
  36. Rheinberger M, Boger CA: [Diabetic nephropathy: new insights into diagnosis, prevention and treatment]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2014, 139:704-6.
  37. Tripathi YB, Yadav D: Diabetic nephropathy: causes and managements. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery* 2013, 7:57-64.
  38. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care* 2005, 28:164-76.
  39. Ritz E, Orth SR: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 1999, 341:1127-33.
  40. Lewis JB: Diabetic nephropathy in patients with type II diabetes. *Geriatric nephrology and urology* 1999, 9:167-75.
  41. Jacobsen P, Rossing P, Tarnow L, Hovind P, Parving HH: Birth weight--a risk factor for progression in diabetic nephropathy? *Journal of internal medicine* 2003, 253:343-50.
  42. Ritz E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1996, 27:167-94.
  43. Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E: [Diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 1999, 102 Spec No:45-59.

44. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998, 317:703-13.
45. Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2006, 17:S90-7.
46. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000, 355:253-9.
47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study G: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001, 345:851-60.
48. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, Investigators RS: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001, 345:861-9.
49. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Bmj* 2000, 321:1440-4.
50. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008, 358:1547-59.
51. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999, 130:461-70.
52. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ: The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Precis. *NDT plus* 2009, 2:514-21.
53. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St Peter W, Guo H, Gustafson S, Heubner B, Lamb K, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L: 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2012, 59:A7, e1-420.
54. Lazarus JM BB, Fauci AS, Braunwald E, Issalbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds): *Chronic Renal Failure*. *Harrisons Principles of Internal Medicine* 14 th Edition 1998:1513-20.
55. Schieppati A PR, Remuzzi G, Greenberg A (eds): *Pathophysiology and Management of Chronic Kidney Disease*. *Primer on Kidney Diseases* 4th Edition 2005:843-56.



56. El Nahas M JR, Freehally J (eds): Chronic Renal Failure and The Uremic Syndrome. Progression of Chronic Renal Failure. Comprehensive Clinical Nephrology 2nd Edition 2003:843-56.
57. Winearls CG JR, Feehally J (eds): Clinical Evaluation and Manifestations of Chronic Renal Failure. Comprehensive Clinical Nephrology 2nd Edition 2003:857-72.
58. Biber J, Custer M, Magagnin S, Hayes G, Werner A, Lotscher M, Kaissling B, Murer H: Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney international* 1996, 49:981-5.
59. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *The Journal of clinical investigation* 1996, 97:2534-40.
60. Brown EM, Hebert SC: Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997, 20:303-9.
61. Holick MF: Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Seminars in dialysis* 2005, 18:266-75.
62. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S: Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. *European journal of clinical investigation* 2008, 38:798-803.
63. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, Yamamoto K, Misawa Y, Hasegawa T, Kano S, Shimada K: Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994, 6:87-91.
64. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM: Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circulation research* 2003, 93:1159-69.
65. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, Shikany JM, Cauley JA, Lane NE, Bauer DC, Orwoll ES, Cummings SR, Osteoporotic Fractures in Men Research G: Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, 95:4625-34.
66. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008, 52:519-30.
67. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA: Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005, 25:932-43.
68. Jacob MP: Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2003, 57:195-202.
69. Park S, Lakatta EG: Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei medical journal* 2012, 53:258-61.
70. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM: Effect of collagen turnover on the accumulation of

advanced glycation end products. *The Journal of biological chemistry* 2000, 275:39027-31.

71. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K: Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005, 180:189-95.
72. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft JR, Wilkinson IB: An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010, 56:36-43.
73. Zhang M, Bai Y, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H, Liu D: Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population. *Clinical cardiology* 2011, 34:622-7.
74. Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ: Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *Journal of human hypertension* 2001, 15:693-700.
75. Nemcsik J, Kiss I, Tisler A: Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease. *World journal of nephrology* 2012, 1:25-34.
76. Hypertension EETFFtMoA: 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension* 2013, 31:1925-38.
77. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, Sanders PW, Textor SC, Weir MR, Townsend RR: KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013, 62:201-13.
78. Ori Y, Bergman M, Bessler H, Zingerman B, Levy-Drummer RS, Gafer U, Salman H: Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients. *Blood purification* 2013, 35:181-6.
79. Alemzadeh R, Kichler J: Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents. *Metabolic syndrome and related disorders* 2012, 10:422-9.
80. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Takouli L, Metaxaki P, Sideris V, Vlassopoulos D: Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *The International journal of artificial organs* 2009, 32:872-82.
81. Bosworth C, Sachs MC, Duprez D, Hoofnagle AN, Ix JH, Jacobs DR, Jr., Peralta CA, Siscovick DS, Kestenbaum B, de Boer IH: Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical endocrinology* 2013, 79:429-36.
82. Coen G, Mantella D, Sardella D, Beraldi MP, Ferrari I, Pierantozzi A, Lippi B, Di Giulio S: Asymmetric dimethylarginine, vascular calcifications and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients. *Journal of nephrology* 2009, 22:616-22.
83. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Sonmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Oguz Y, Tasar M, Vural A, Ikizler TA, Stenvinkel P, Lindholm B: Serum fetuin-a

concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephron Clinical practice* 2008, 108:c233-40.

84. Jean G, Bresson E, Lorriaux C, Mayor B, Hurot JM, Deleaval P, Chazot C: Increased levels of serum parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients. *Nephron Clinical practice* 2012, 120:c132-8.
85. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhaes AO, Custodio MR, Batista DG, Jorgetti V, Moyses RM: Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney international* 2007, 71:1262-70.
86. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG: Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *The American journal of medicine* 1988, 85:651-7.
87. Hagstrom E, Michaelsson K, Melhus H, Hansen T, Ahlstrom H, Johansson L, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L, Arnlov J: Plasma-Parathyroid Hormone Is Associated With Subclinical and Clinical Atherosclerotic Disease in 2 Community-Based Cohorts. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014.
88. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S: Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *American journal of physiology Renal physiology* 2007, 292:F1215-8.
89. Usdin TB, Bonner TI, Harta G, Mezey E: Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology* 1996, 137:4285-97.
90. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A: Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. *International urology and nephrology* 2012, 44:541-7.
91. Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL: Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009, 53:S3-10.
92. Randon RB, Rohde LE, Comerlato L, Ribeiro JP, Manfro RC: The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 2005, 38:1409-16.
93. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006, 113:664-70.
94. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 55:1318-27.
95. Van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vliedgenhart R, Grobbee DE, Asmar R, van der Kuip DA, Hofman A, de Feijter PJ, Oudkerk M, Witteman JC: Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *Journal of hypertension* 2006, 24:2371-6.

96. Mansour AS, Yannoutsos A, Majahalmeh N, Agnoletti D, Safar ME, Ouerdane S, Blacher J: Aortic stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Journal of hypertension* 2013, 31:1584-92.
97. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001, 103:987-92.
98. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA, Robinson NA, Joffe M: Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *American journal of hypertension* 2010, 23:282-9.
99. Baumann M, Wassertheurer S, Suttman Y, Burkhardt K, Heemann U: Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4. *Journal of hypertension* 2014, 32:899-903.
100. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney international* 2004, 65:1009-16.
101. Dogra G, Irish A, Chan D, Watts G: Insulin resistance, inflammation, and blood pressure determine vascular dysfunction in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006, 48:926-34.
102. Yang L, Lin Y, Ye C, Mao Z, Rong S, Zhao X, Mei C: Effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on arterial stiffness compared with predialysis patients. *Clinical nephrology* 2011, 75:188-94.
103. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG: Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 2010, 55:1110-5.
104. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ: Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005, 45:494-501.
105. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, Mori K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Okuno Y, Nishizawa Y: Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006, 17:2245-52.
106. Noda M, Katoh T, Kurokawa K, Takuwa Y: Increased expression of parathyroid hormone-related peptide gene in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997, 30:1284-8.
107. Shiota J, Watanabe M: [Association of mineral and bone disorder with increasing PWV in CKD 1-5 patients]. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 2007, 49:121-4.
108. Jung JY, Hwang YH, Lee SW, Lee H, Kim DK, Kim S, Oh YG, Yang J, Joo KW, Ahn C, Oh KH: Factors associated with aortic stiffness and its change over time in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010, 25:4041-8.

## 7. ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

### Tip 2 Diyabetes Mellitus'a bağlı Kronik Böbrek Hastalığı olan Hastalarda Serum Paratiroid Hormon Düzeyi ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişki

Dr. Ali TOPCU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2014

Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın en sık nedenlerindedir. Kardiyovasküler hastalıklar, KBH hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Nabız dalga hızı ile değerlendirilen arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek paratiroid hormon (PTH) düzeyleri kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Bu çalışmada, tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı KBH olan hastalarda serum PTH düzeyi ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Kesitsel nitelikteki bu çalışmaya tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı KBH olan ve renal replasman tedavisi almayan 120 hasta alındı. Hastaların demografik, laboratuvar ve ambulatuvar kan basıncı parametreleri kaydedildi.

Hastaların yaşı  $62.4 \pm 9.5$ , beden kitle indeksi  $30.7 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ , KBH süresi 36 ay (12-108 ay) idi. Hastaların 11'i (%9.2) Evre 1, 16'sı (%13.3) Evre 2, 59'u (%49.2) Evre 3, 27'si (%22.5) Evre 4 ve 7'si (5.8) Evre 5 KBH idi. PTH düzeyi, hipertansiyon süresi ( $r=+0.196$ ,  $P=0.032$ ), KBH süresi ( $r=+0.359$ ,  $P<0.0001$ ), serum üre ( $r=+0.527$ ,  $P<0.0001$ ), kreatinin ( $r=+0.630$ ,  $P<0.0001$ ) ve fosfor düzeyleri ( $r=+0.204$ ,  $P=0.025$ ) ile pozitif, hemoglobin ( $r=-0.314$ ,  $P<0.0001$ ), hemotokrit ( $r=-0.287$ ,  $P=0.001$ ), kalsiyum ( $r=-0.319$ ,  $P<0.0001$ ), vitamin D ( $r=-0.395$ ,  $P<0.0001$ ) ve glomerüler filtrasyon hızı ( $r=-0.649$ ,  $P<0.0001$ ) ile negatif korelasyon göstermekteydi. Paratiroid hormon düzeyi ile 24 saatlik ( $r=+0.296$ ,  $P=0.001$ ), gündüz ( $r=+0.275$ ,  $P=0.002$ ) ve gece ( $r=+0.303$ ,  $P=0.001$ ) sistolik kan basınçları ile 24 saatlik ( $r=+0.325$ ,  $P<0.0001$ ), gündüz ( $r=+0.316$ ,  $P<0.0001$ ) ve gece ( $r=+0.350$ ,  $P<0.0001$ ) diyastolik kan basınçları, ve 24 saatlik NDH ( $r=+0.206$ ,  $P=0.024$ ), gündüz NDH ( $r=+0.208$ ,  $P=0.023$ ) ve gece NDH ( $r=+0.222$ ,  $P=0.015$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Multivariate (çok değişkenli) lineer regresyon analizinde [bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, RAAS blokeri (ACE-I ya da ARB) kullanımı,  $\beta$ -bloker kullanımı, kalsiyum kanal blokeri kullanımı,  $\alpha$ -bloker kullanımı, diüretik kullanımı, trigliserit ve total kolesterol düzeyi ve GFH] logPTH, tüm değişkenlerden bağımsız olarak 24 saatlik NDH ( $\beta=0.479$ , %95 CI=0.148-0.810,  $P=0.005$ ), gündüz NDH ( $\beta=0.466$ , %95 CI=0.142-0.789,  $P=0.005$ ) ve gece NDH ( $\beta=0.548$ , %95 CI=0.164-0.933,  $P=0.006$ ) ile anlamlı olarak ilişkili idi.

Sonuç olarak, tip 2 diyabetes mellitus'a bağlı KBH olanlarda serum PTH düzeyi, arteriyel sertlik ile bağımsız olarak ilişkilidir. Bu hastalarda, serum PTH düzeyinin kontrolüyle arteriyel sertliğin modifiye edilmesini ve kardiyovasküler risk azaltılmasını amaçlayan prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Arteriyel sertlik; Diyabetes mellitus; Kronik böbrek hastalığı; Nabız dalga hızı; Paratiroid hormon.

## 8. SUMMARY

### **The Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Level and Arterial Stiffness Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Kidney Disease**

Diabetes mellitus is one of the most common causes of chronic kidney disease (CKD). Cardiovascular disease is the most important reason of morbidity and mortality in CKD patients. Arterial stiffness, as assessed by pulse wave velocity (PWV), is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Increased parathyroid hormone (PTH) levels are associated with chronic inflammation, vascular calcification, endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension and heart failure. In this study, the relationship between serum PTH levels and arterial stiffness parameters were investigated in patients with type 2 diabetes mellitus associated CKD.

In this cross sectional study, 120 patients who have type 2 diabetes associated CKD and have not received renal replacement therapy were enrolled. Patient's demographics, laboratory and ambulatory blood pressure parameters were recorded.

Mean age was  $62.4 \pm 9.5$  years, body mass index was  $30.7 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>, duration of CKD was 36 months (12-108 months). Eleven patients (9.2%) had Stage 1, 16 patients (13.3%) had Stage 2, 59 patients (49.2%) had Stage 3, 27 patients (22.5%) had Stage 4 and 7 patients (5.8%) had Stage 5 CKD. PTH level was positively correlated with durations of hypertension ( $r=+0.196$ ,  $P=0.032$ ) and CKD ( $r=+0.359$ ,  $P<0.0001$ ), serum urea ( $r=+0.527$ ,  $P<0.0001$ ), creatinine ( $r=+0.630$ ,  $P<0.0001$ ) and phosphorus levels ( $r=+0.204$ ,  $P=0.025$ ); and was negatively correlated with hemoglobin ( $r=-0.314$ ,  $P<0.0001$ ), hemotocrit ( $r=-0.287$ ,  $P=0.001$ ), calcium ( $r=-0.319$ ,  $P<0.0001$ ), vitamin D ( $r=-0.395$ ,  $P<0.0001$ ) and glomerular filtration rate (GFR) ( $r=-0.649$ ,  $P<0.0001$ ). A positive correlation was revealed between PTH level and 24-hour ( $r=+0.296$ ,  $P=0.001$ ), daytime ( $r=+0.275$ ,  $P=0.002$ ) and nighttime ( $r=+0.303$ ,  $P=0.001$ ) systolic blood pressures and 24-hour ( $r=+0.325$ ,  $P<0.0001$ ), daytime ( $r=+0.316$ ,  $P<0.0001$ ) and nighttime ( $r=+0.350$ ,  $P<0.0001$ ) diastolic blood pressures, and 24-hour NDH ( $r=+0.206$ ,  $P=0.024$ ), daytime NDH ( $r=+0.208$ ,  $P=0.023$ ) and nighttime NDH ( $r=+0.222$ ,  $P=0.015$ ). In multivariate linear regression analysis [independent variables; age, gender, smoking, antihypertensive drug use (ACE-I or ARB,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers,  $\alpha$ -blockers, diuretics), triglyceride and total cholesterol levels, and GFR], log PTH was independently associated with 24-hour PWV ( $\beta = 0.479$ , 95% CI = 0.148-0.810,  $P = 0.005$ ), daytime PWV ( $\beta = 0.466$ , 95% CI = 0.142-0.789,  $P = 0.005$ ) and nighttime PWV ( $\beta = 0.548$ , 95% CI = 0.164-0.933,  $P = 0.006$ ).

As a result, serum PTH level is independently associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus associated CKD. Future prospective controlled studies aiming to modify arterial stiffness and thereby to reduce cardiovascular risk by controlling serum PTH levels are necessary in these patients.

**Key Words:** Arterial stiffness; Diabetes mellitus; Chronic kidney disease; Pulse wave velocity; Parathyroid hormone.