

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
MİKROALBÜMİNÜRİ İLE KARBONMONOKSİD
DİFÜZYON KAPASİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yakup ÇELİK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU

ŞANLIURFA
2010



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
MİKROALBÜMİNÜRİ İLE KARBONMONOKSİD
DİFÜZYON KAPASİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yakup ÇELİK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU

ŞANLIURFA
2010

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren tez danışmanı sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU'na eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tefvik SABUNCU'ya, Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ'a, Doç. Dr. F. Füsün BÖLÜKBAŞ'a, Doç. Dr. Yaşar NAZLIGÜL'e, Doç. Dr. Mehmet HOROZ'a, Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İzol TORUN'a, Yrd. Doç. Dr. Elmas UZER'e Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERTUĞRUL'a, Uzm. Dr. Mehmet Ali EREN'e ve rotasyon yaptığım bölümlerdeki bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm tüm Göğüs hastalıkları, Nöroloji, Göz Hastalıkları, Biyokimya Anabilim Dalı ve dekanlık personeline,

Bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen, bana dualarıyla güç veren aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yakup ÇELİK

2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanı ve Sınıflama.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Patogenez.....	8
2.2. Tip 2 Diyabet ve Kronik Komplikasyonları.....	10
2.3. Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık.....	11
2.4. Diyabetik Nefropati.....	13
2.4.1. Risk Faktörleri.....	14
2.4.2. Patofizyolojisi.....	16
2.4.3. Morfolojik Değişiklikler.....	18
2.4.4. Diyabetik Nefropatinin Klinik Özellikleri ve Seyri.....	20

	Sayfa
2.4.5. Klinik Korelasyon.....	22
2.4.6. Diyabetik Nefropati Tedavisi ve Korunma.....	23
24.6.1. Primer Önleme.....	23
24.6.2. Sekonder Önleme.....	25
24.6.3. Tersiyer Önleme.....	27
24.6.4. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi.....	27
2.5. Diyabette Akciğer Fonksiyonu.....	29
2.5.1. Gaz Taşınması.....	30
2.9.2. Dağılma (difüzyon) Kapasitesi (DLCO).....	30
3. MATERYEL VE METOD.....	33
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü.....	33
3.2. Yöntem ve Ölçümler.....	33
3.3. İstatistik.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	38
6.SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR.....	44

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması.....	6
Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar.....	10
Tablo 3. Diyabetik nefropati için risk faktörleri	15
Tablo 4. Diyabetik nefropati patogeneğinde hiperglisemi ile ilgili mekanizmalar	16
Tablo 5. Diyabetik nefropatide görülen morfolojik değişiklikler	19
Tablo 6. Tip 2 diyabette nefropati sınıflandırması (Mogensen Sınıflaması)	20
Tablo 7. Albümin atılım hızlarının tanımı	22
Tablo 8. Düşük DLCO ile ilişkili hastalıklar	32
Tablo 9. Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılması	35
Tablo 10. Grupların demografik, DLCO (%) ve diğer laboratuvar özellikleri	36

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Diyaliz uygulanan hastaların hastalıklara göre dağılımı	14
Şekil 2. Diyabeti nefropati gelişmesine katkıda bulunan faktörlerin patogenik şeması	17
Şekil 3. Diyabetik nefropatisi olan hastalarda hipertansiyon tedavi algoritmi	25
Şekil 4. Mikroalbüminüri saptanan hastanın rutin izlemi	26
Şekil 5. Her üç grubun DLCO (%) değerlerinin grafiksel gösterimi	37

KISALTMALAR

AAH	Albümin Atılım Hızı
ABD	Amerikan Birleşik Devletleri
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
ACEI	Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AGE	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AKO	Albümin/kreatinin oranı
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ARDS	Erişkin respiratuvar distres sendromu
AT1	Anjiotensin 1 Reseptörü
AII	Anjiotensin II
CO	Karbonmonoksit
CO2	Karbondioksit
DAG	Diaçilgliserol
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
ET-1	Endotelin-1
FEF	Zorlu Ekspiratuvar Akım
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Zorlu Vital Kapasite

GFR	Glomerüller Filtrasyon Hızı
GH	Growth Hormon
GN	Glomerulonefrit
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IGF	İnsülin Like Growth Faktor
İL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
Kre	Kreatinin
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
M.Alb	Mikroalbümin
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MVV	Maksimum Solunum Kapasitesi
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHS	Nurses Health Study
NO	Nitrik Oksit
N.Alb	Normoalbümin
PEF	Pik Ekspiratuvar Akım
PHS	Physicians Health Study
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PKC	Protein Kinaz C
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron
RAGE	İleri Glikozilasyon Son Ürün Reseptörleri
RV	Rezidüel Volüm
SFT	Solunum Fonksiyon Testleri
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TGF	Transforming Growth Factor
TLC	Total Akciğer Kapasitesi
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VA	Alveoler Hacim
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VC	Vital Kapasite
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA MİKROALBÜMİNÜRİ İLE KARBONMONOKSİD DİFÜZYON KAPASİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Diyabetik nefropatide mikroalbumin mikrovasküler değişikliklerin önemli bir göstergesidir. Bu kritik zamanda hastaların teşhis edilmesi önemlidir; çünkü agresif kan şekeri kontrolü ile geri dönüşümsüz evreye girilmesi kısmen engellenebilir. Biz burada eldeki verilerle akciğerlerde oluşan mikrovasküler değişiklikleri tespit etmeyi amaçladık. Bunun için mikroalbuminürik ve normoalbuminürik tip 2 diyabetik hastalarda karbonmonoksit difüzyon kapasitesini (DLCO %) çalıştık.

Yöntem: Bu çalışmaya yaş ve cinsiyetleri uyumlu tip 2 diyabetik 40 mikroalbuminürik hasta (20 erkek, 20 bayan), tip 2 diyabetik 40 normoalbuminürik hasta (20 erkek, 20 bayan) ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere 120 kişi çalışmaya alındı. Bu gruplar arasında DLCO (%)'yu değerlendirdik.

Sonuçlar: Çalışmamızda her üç grup arasında DLCO (%) değerlerinde farklılık görülmedi ($p=0.497$). Aynı zamanda tüm diyabetik olgularla kontrol grubu arasında da DLCO (%) değerinde farklılık saptanmadı ($p=0.566$).

Tartışma: Sonuç olarak çalışmamız, diyabetin komplikasyonlarının erken dönemlerinde böbreklerde mikrovasküler değişiklikler (mikroalbuminüri) gelişmişken bu mikrovasküler değişiklikler büyük olasılıkla akciğerlerde görülmemektedir, eğer varsa da bu değişikliğin nedeni fonksiyonel kapasitedeki değişiklikler değildir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, mikroalbuminüri, normoalbuminüri, DLCO %

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN MICROALBUMINURIA and CARBONMONOXIDE DIFFUSION CAPACITY in the PATIENTS with TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Aim: Microalbuminuria is an important indicator of microvascular changes in diabetic nephropathy. Identifying patients at this stage is critical, since nephropathy can be at least partly reversible with aggressive blood glucose control. Based on these facts, we aimed to evaluate whether any microvascular changes occur in the lungs at microalbuminuric stage. Therefore we researched carbonmonoxide diffusion capacity (DLCO) in both normoalbuminuric and microalbuminuric type 2 diabetic patients.

Method: 40 microalbuminuric (20 males, 20 females) and 40 (20 males, 20 females) normoalbuminuric age-matched type 2 diabetic patients, and 40 age and sex-matched healthy controls were recruited to this study. We evaluated the DLCO results among these groups.

Results: We found no difference among three groups in terms of DLCO ($p=0.497$). In addition we found no difference between type 2 diabetic patients and healthy controls ($p=0.566$).

Conclusion: The results of the study indicated that when microvascular complications (microalbuminuria) develop in the kidneys, possibly no microvascular changes occur in the lungs, if any, the changes does not cause any functional changes in type 2 diabetic patients at early stages.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria, normoalbuminuria, DLCO %

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan diyabetes mellitus (DM) 20. yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden biridir. Giderek artan obesite, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları ve ortalama yaşam süresindeki artış gibi faktörlere bağlı olarak diyabet prevalansı ve insidansı hızla artmaktadır (1). Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 150 milyon insan bu hastalıktan etkilenmiştir ve 2025 yılında bu rakamın 2 kat artarak 300 milyona çıkacağı ve dünya nüfusunun %5,4'üne ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasını oluşturması nedeniyle bu artıştan asıl sorumlu olan tip 2 diyabettir (3).

DM çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Çevresel ve kalıtsal etkenler karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşerek, diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimini ve seyrini etkileyebilir (4). Diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner ateroskleroz, serebral ateroskleroz ve periferik vasküler hastalık) olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyon olarak diyabetli bireyler özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle gelişmektedir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle diyabet son dönem böbrek hastalığının, periferik nöropatinin, periferik damar hastalığının, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının ve körlüğün önemli bir nedenidir (3). Özellikle diyabetik nefropati (DN) tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölümle sonuçlanabilen en önemli komplikasyondur (5).

Diyabetik nefropati gelişiminde öncelikli olarak hiperglisemi nedeniyle renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Zamanla intraglomerüler basınç artışı ve extrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde artışı bazal membran kalınlaşmasına, mezangial genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye neden olur ve bu süreçte idrarda

albuminatılımlı persistan özellik kazanır, aşıkâr mikroalbuminüri gözlenir. Daha ileri dönemde bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve glomerüloskleroza neden olur (6, 7, 8).

Diyabette oluşan mikrovasküler değişiklikler sonucu akciğerlerin de etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabetik ratlarda kollajen, elastin ve bazal laminada artışa bağlı olarak alveoler duvar kalınlığının arttığı rapor edilmiştir (9, 10). Ayrıca diyabetik hastalarda postmortem yapılan çalışmalarda alveoler epitelyal ve kapiller bazal laminada kalınlaşma, pulmoner mikroanjyopati gösterilmiş, alveol duvarında kollajen ve elastin miktarında artış gözlenmiştir (11, 12). Arteryel duvardaki çeşitli sebepler bağlı olan bu gibi yapısal değişiklikler karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) yöntemi ile ölçülebilmektedir.

Alveoler gazdaki oksijen basıncı ile venöz kandaki oksijen basıncı arasındaki farktan dolayı oksijenin alveoler bölgeden eritrositlerdeki hemoglobine geçmesi difüzyon olarak adlandırılır. Alveolokapiller membran alanı ve kalınlığı difüzyonu major olarak etkileyen faktörlerdir (13). Difüzyon testi ölçümlerinde sıklıkla kullanılan yöntem DLCO ölçümüdür. Bunun nedeni; karbonmonoksit alveol gazından eritrosit içine hızla girmesi ve eritrosit içindeki hemoglobine oksijenden 210 kat fazla olan yüksek afinitesidir. Bu nedenle karbonmonoksitin difüzyonunu sınırlayan tek etken alveolo-kapiller membrandır. Alveolokapiller membran kalınlığı arttıkça difüzyon kapasitesi azalmaktadır (14).

Sonuç olarak diyabetik hastaların mikroalbuminüri düzeyinde tespiti kritik öneme sahiptir, çünkü bu düzeyde agresif kan şekeri regülasyonu ile nefropati gelişimi en azından kısmi olarak geri döndürülebilmektedir. Diğer taraftan, DM sistemik bir hastalık olduğundan pulmoner arteriyollerde de mikrovasküler değişiklikler olmasını beklemekteyiz ve bu değişikliklerin pulmoner alveolokapiller gaz değimini etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Yukarıda belirttiğimiz üzere bu tür değişiklikler DLCO ile ölçülebilmektedir. Dolayısıyla buradan yola çıkarak olması muhtemel mikrovasküler değişiklikleri DLCO yöntemi ile tespit edebileceğimizi öngördük. Çalışmamızın daha sonraki yapılması muhtemel diğer benzer çalışmalara esin kaynağı ve karşılaştırıldığı daha büyük ölçekli klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu bilincini ve umudunu taşıyarak bu konuya dikkat çekmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

DM insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastaki insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif eksikliği, insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler taşır (15).

Bilinen en eski hastalıklardan birisi olan DM, antik çağlardan bu yana bilinmektedir. Milattan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer klinik bir durum tarif edilmektedir. Diyabet kelimesi ilk kez MS 2. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmış ve hastalığın klinik tanımlaması yapılmıştır. Daha sonra 5. ve 6. yüzyıllarda Hintli hekimlerce idrarın şekerli olduğu fark edilmiş ve hatta bu yıllarda diyabetin iki formu olduğundan bile bahsedilmiştir. İngiliz hekim Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu yeniden keşfetmesine kadar diyabet Avrupa'da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Liverpool'lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince'de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard glukozun karaciğerde depolandığını bulmuş ve merkezi sinir sistemi ile diyabet arasındaki bağlantılardan bahsetmiştir. Berlin'den Paul Langerhans pankreastan alınan dokularda küçük hücre kümeleri olduğunu ilk tanımlayan kişi olmuş ancak bu hücrelerin işlevi

hakkında yorum yapmamıştır. Daha sonra Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri Langerhans adacıkları olarak adlandırarak bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını öne sürmüştür. 1921 yılında ise Kanada Toronto Üniversitesi'nden cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışmasıyla insülin bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmeyi başarmış ve 1922 yılında ilk kez insülin tedavisi uygulanmıştır. 1923 Nobel tıp ödülü Banting ve Macleod'a verilmiş, bu araştırmacılar da ödülleri Best ve Collip ile paylaşmışlardır. İnsülinin klinik pratiğe girmesinden sonra İngiliz bilim adamı Frederick Sanger insülinin primer yapısını ve aminoasit dizilimini açığa çıkararak 1958 yılında Nobel ödülü almıştır. 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışınli kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır. 1900'lü yıllarda hastalığın etiopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir, halen de genetik ve immünolojik araştırmalar devam etmektedir (16).

2.1.2. Tanı ve Sınıflama

DM kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tedavisi ömür boyu sürdüğü için kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard infarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Ayrıca tesadüfen asemptomatik hiperglisemi saptanan bir kişide de diyabet tanısı kan glukoz düzeyinin birkaç gün ara ile bakıldığında her seferinde de normal sınırların üzerinde bulunmasına dayandırılmalıdır. Tanısal kriterler (17) şunlardır:

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl ve üstünde olması.

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl ve üzerinde olması.

3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması

Bu 3 kriter diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden gözden geçirip düzenleyerek oluşturdukları son önerilerdir. Yukarıdaki 3 kriterden biriyle tanı konabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 3 kriterden biriyle doğrulanmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 2. saat glukozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olmasıdır. Yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş glukoz toleransına, bozulmuş açlık glukozu ilave edilmiştir. Her iki terim de normal glukoz homeostazisi ile diyabet arasındaki bir evreyi tanımlar. Bozulmuş açlık glukozu gece açlığını takiben plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasında olmasıdır (17).

Diyabetin etiolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensus kararı 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Önceleri sadece İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus ve İnsülin bağımsız Dependent Diabetes Mellitus olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen bu sınıflama, hastalığı hem patogeneze göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize etmektedir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zaman içinde insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır. Öte yandan bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogeneze ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması tablo1'de özetlenmiştir (18,19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve bu hastalık son derece heterojendir. Tüm dünyada tip 2 diyabetli hastaların sayısının giderek artacağı ve en büyük artışın gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Son 50 yılda ABD’de tip 2 diyabet prevalansı hızlı bir artış göstermiştir. Bu artış siyahlar, İspanyol asıllı Amerikanlar ve özellikle Amerikan yerlilerinin olduğu azınlık toplumlarında en yüksek orandadır. ADA’nın yayınladığı istatistiksel verilere göre ABD nüfusunun %5,9’unda kesinleşmiş diyabet, %6,9’unda bozulmuş açlık glukozu ve %2,8’inde de henüz tanı konmamış diyabet olmak üzere toplam nüfusun %15’inde glukoz metabolizması bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Yani ABD’de yaklaşık 18 milyon kişide diyabet, 16 milyon kişide insülin direnci vardır ve tanı konmamış ilave kişi sayısı da 5,2 milyon kadardır (2,20,21)

Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması

1. Tip 1 diyabet

- A. Otoimmün
- B. İdiyopatik

2. Tip 2 diyabet

3. Diğer spesifik diyabet tipleri

- A. Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler
- B. İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler
- C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet
- F. İmmün kaynaklı nadir diyabet formları
- G. Diğer genetik sendromlar

4. Gestasyonel diyabet

Türkiye’de 1997 yılında yapılan 20 yaş üzerinde 25 bine yakın kişinin katıldığı ve tüm bölgeleri kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) diyabet prevalansının %7,2 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, diyabetin kadınlarda erkeklere nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve kentlerde yaşayanlarda ise kırsal alanda yaşayanlara göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (22).

Batı toplumlarında %3-5 oranında görülen diyabet prevalansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Örneğin Papua Yeni Gine’deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin’de %1 olan prevalans Avustralya yerlilerinde, Mikronezya’daki Naurulularda %20-45’e kadar çıkabilmektedir (23). Prevalansdaki bu farklılıklar aynı bölgede yaşayan farklı etnik kökene mensup bireylerde daha da belirginleşmektedir. Örneğin beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalılarda 2 kat, Meksika kökenli Amerikalılarda 2,5 kat ve yerli Amerikalılarda 5 kat daha fazla tip 2 diyabet görülmektedir. Farklı toplumlarda görülen tip 2 diyabet prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (24).

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak kaçınılmaz bir şekilde diyabet prevalansı da artmaktadır. Örneğin NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verileri diyabetin prevalansının 20-39 yaş arası erkeklerde %1,6 iken, 75 yaş üstü erkeklerde %21,1 olduğunu göstermiştir (25).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite giderek artmaktadır. Yine NHANES III kohort çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların % 67’si fazla kilolu, yaklaşık yarısı obez bulunmuştur (26). Fiziksel aktivitenin azalması ve sedanter yaşayan nüfusun artmasına paralel olarak diyabet daha büyük bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. NHS (Nurses Health Study) verileri orta düzeyde fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azalttığını göstermiştir (27). Yüksek glisemik yükü olan yağdan zengin ve liflerden fakir yiyeceklerden oluşan diyet de diyabet gelişimi ile ilişkilidir. PHS (Physicians Health Study) çalışmasında incelenen 42.504 kişiyle yapılan bir analizde yüksek yağlı diyet tüketiminin diyabet gelişimi için rölatif riskinin 1.59 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde NHS çalışmasında diyetle tahıl kökenli liflerin fazla, doymuş yağların ise az tüketilmesinin tip 2 diyabet riskini %33-50 azalttığı gösterilmiştir (28).

2.1.4. Patogenez

Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı olarak etkileşimi rol oynar. Bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan önce mevcuttur ve hastalığın ortaya çıkacağını öngören göstergelerdir (29,30). Tip 2 diyabetin klinik belirtileri her ne kadar 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve obezite ile yakın ilişkili olsa da genetik faktörlerin patofizyolojide önemli bir rol oynadığı açıktır. Hem annesinde hem de babasında tip 2 diyabet olan veya monozigotik ikizinde tip 2 diyabet olan bir kimsenin yaşam boyu hastalık riski farklı sosyal çevrelerde büyütülseler bile % 80'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli tek bir ebeveyne sahip olmak ya da tek bir kardeşe sahip olmak yaklaşık %30 kadar bir risk artışı getirmektedir ki bu rakam bile genel popülasyondaki riskin 2-4 katıdır. Çevresel faktörler olmadan genetik faktörler tip 2 diyabetin gelişiminde tek başına yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlılığını etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında visseral obezite, fiziksel hareketsizlik, yüksek yağ içerikli ve düşük lifli diyet yer alır (28,31,32).

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çeker. Biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgı fazıdır. İnsülin pulsatil olarak salgılanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzenindeki değişimler tip 2 diyabet gelişim sürecindeki beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtilerini yansıtır ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir. İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilen fonksiyonel bozukluklardır. Örneğin Martin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, her iki ebeveyni de tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda, insülin duyarlılığı ile birlikte insülin sekresyon şekillerini araştırmışlardır. Araştırmacılar her beş yılda bir çocukları incelemiş ve insülin duyarlılığındaki azalmayı, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde tespit etmişlerdir. Buna karşılık, insülin sekresyonundaki değişiklikler ise aşikar diyabet başlangıcından sadece 3-5 yıl önce tespit edilebilmiştir. Dolayısıyla tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyonunda bozukluk mevcuttur (33).

Tip 2 diyabetiklerde insülinin etkinliği sadece glukoz kullanımı ile ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimi, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, adipositlerin farklılaşmasını, hücre büyümesini etkileyen genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi sözkonusudur. Bu nedenle gen ekspresyonundaki değişiklikler sadece hücrenin insülin direncinde rol oynamazlar. Beraberinde insülin direnci ile ilişkili obezite, lipid bozuklukları, hipertansiyon (HT), artmış kardiyovasküler risk gibi diğer klinik durumların gelişimiyle ilişkili moleküler değişikliklerde de rol alırlar. Bu nedenle insülin duyarlılığı obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında muhtemelen genlerle düzenlenen bir bağlantı söz konusudur (34).

Adipoz dokunun sadece trigliserid olarak depolanan enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), leptin, adiponektin ve resistin gibi pek çok peptid ve sitokin salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunun anlaşılması, anormal glukoz metabolizmasının patogeneğinde adipoz dokunun çok güçlü rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu peptid ve sitokinler karaciğer ve kaslarda enerji metabolizması ile birlikte enerji alımı ve insülin duyarlılığını düzenlerler. Ayrıca adipoz doku, interlökin-6 (İL-6) ve TNF-alfa gibi inflamatuvar moleküller yanında koagülasyon ve kan basıncına etki eden mediatörleri salgılar. McGarry ve Unger yaptıkları bir çalışmada hücre içi lipid birikiminin bazı hücre sel sinyalizasyon yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu ve bu durumun insülin direncine ciddi bir katkı yapabileceğini ortaya atmışlardır. Son klinik çalışmalar karaciğerin hücre içi lipid içeriğinin insülin direnci ile ilişkisi nedeniyle metabolik sendromun bir özelliği olabileceğini göstermiştir. Son deneysel araştırmaların sonuçları pankreas beta-hücrelerindeki hücre içi lipid metabolizmasının, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığını göstermiştir. Bu nedenle hücre içi lipid homeostazisinde oluşabilecek primer ve sekonder değişiklikler insülin direnci ve tip 2 diyabetle ilişkili durumların patogeneğinde rol oynayabilir (35,36,37,38).

2.2. Tip 2 Diyabet ve Kronik Komplikasyonları

Tip 2 diyabetik hastaların dokularında ve çeşitli organlarında bazı morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikler oluşur. Kronik komplikasyonlar tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölüme sonuçlanabilen önemli sorunlardır. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar tablo 2’de sınıflandırılmıştır (39):

Epidemiyolojik çalışmalar glikozile hemoglobin (HbA1c)’deki %1’lik azalışın mikrovasküler komplikasyonlarda %37, koroner hastalık riskinde %14, periferik vasküler hastalık riskinde %43 ve diyabet nedeniyle ölüm riskinde ise %21’lik bir risk azalması sağladığını göstermiştir (40). Kronik komplikasyonların gelişiminde diyabet süresinin uzunluğu da rol oynamaktadır. Ayrıca makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi yanında eşzamanlı olarak bulunabilen diğer tüm klasik risk faktörlerinin varlığı da son derece önemlidir (41).

Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar

•Vasküler Komplikasyonlar

I- Makrovasküler Komplikasyonlar

- Hızlanmış koroner ateroskleroz
- Hızlanmış serebral ateroskleroz
- Hızlanmış periferik vasküler hastalık

II-Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Retinopati
- Nefropati
- Nöropati Sendromları
 - Sensörimotor nöropati
 - Otonom nöropati

•Mixt Vasküler ve Nöropatik Hastalıklar

- Ayak ve bacak ülserleri
-

2.3. Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık

Tip 2 diyabet; yaygın arteriyosklerotik damar hastalığına, inflamatuvar ortama ve trombogenezeye yatkınlık oluşturması nedeniyle gerçek bir vaskülopati durumudur. Vasküler komplikasyonları nedeniyle tip 2 diyabet, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon riskinin (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi) mikrovasküler komplikasyonlardan (nefropati, retinopati gibi) 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. UKPDS, tip 2 diyabetiklerde kronik komplikasyonları azaltmak amacıyla planlanarak yapılmış en geniş ve uzun süreli çalışma olup, 23 merkezde 5102 vaka 10 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışma sonucunda iyileştirilmiş glukoz seviyeleri ile mikrovasküler komplikasyonlarda %25 düzeylerinde azalma görülmüş ve aynı zamanda miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskinde %16 azalma olmak üzere makrovasküler komplikasyon insidansı da azalmıştır. UKPDS çalışmasında HbA1c düzeylerindeki her % 1'lik düşüş ile miyokard infarktüsü prevalansında %14, kalp yetersizliği gelişiminde %16, alt ekstremité amputasyonlarında %43 ve inme gelişiminde %12'lik risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde iyi glisemik kontrol ile nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; HbA1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir (42).

Tip 2 diyabetin makrovasküler yapılardaki primer etkisi hızlanmış ateroskleroza yol açması ve tromboza yatkınlık oluşturmasıdır. En sık olarak koroner, serebral ve periferik arterler etkilenir. Pek çok ilave risk faktörü tip 2 diyabette makrovasküler hastalığın gelişmesine katkıda bulunur. Hiperlipidemi ve hipertansiyonun yanında, diyabet tanısı konmadan önce de var olup aterogenezini başlattığı düşünülen insülin direnci burada kritik öneme sahiptir (43,44). Danimarka'da 160 tip 2 diyabetik hastanın ortalama 4 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada glisemik kontrole ek olarak kan basıncı ve lipid profiline yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları ile kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda anlamlı ölçüde azalma sağlandığı gösterilmiştir (45).

Tip 2 diyabetli hastalarda metabolik ve hemodinamik faktörler karşılıklı etkileşerek damar yataklarında bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Örneğin anjiyotensin II (AII) ve endotelin-1 (ET-1) gibi vazoaktif hormonlar sitokinlerin güçlü birer uyarıcılarıdır. Yakın tarihli yapılan çalışmalarda, bu hormonların inhibe edilmesi ile büyüme faktörlerinin salınımının engellenip, bazı organların korunmasının mümkün olabileceği anlaşılmıştır. Sitokinlerin oluşumunun ve etkilerinin inhibisyonu, gelecekte diyabetin vasküler komplikasyonlarının önlenmesinde yeni ufuklar açabilir (46,47).

Mikrovasküler anormallikler sistemik bir bozukluk olarak ortaya çıkar ve mikrovasküler hastalığın prezantasyonu etkilenen dokunun yapısı ve işlevine göre değişiklikler gösterir (nefropati ve retinopati gibi). Örneğin, nonproliferatif diyabetik retinopatide perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumu gözlenir. İlave olarak vasküler bariyer işlevi azalır ve kapiller tıkanıklık oluşur. Bu mikrovasküler anormallikler iskemik bir alan oluşturur, böylece oluşan hipoksik ortama retina, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırarak cevap verir ve bu da neovaskülarizasyonu arttırır (48). Diyabetik nefropatide intraglomerüler basınç artışı ve extrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde artışı bazal membran kalınlaşmasına, mezengial genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye neden olur. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve glomerüloskleroza neden olur. Diyabetik nefropati, diyabet seyrinde vakaların % 30–40' ında gelişir ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'sinden fazlası diyabetiktir ve nefropatisi bulunan diyabetiklerin ölüm riski normal popülasyona göre 100 kat daha yüksektir (49,50).

Yüksek glukoz konsantrasyonları proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesine ve ileri glikozilasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açar. AGE'lerin oluşumunun ve depolanmasının kronik dönemde oluşan mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir. AGE'ler reseptörlere bağlanırlar ve makrofajlarda veya endotel hücrelerinde sinyal transdüksiyonunda değişikliklere yol açarlar. AGE'ler ve oksidan maddelerin VEGF ekspresyonunu arttırdığına ilişkin yeni bulgular vardır. VEGF vasküler permeabilityyi arttırarak retinada anjiogeneze neden olur (51,52). AGE'ler ayrıca bazı sitokinlerin salınımını arttırarak da makrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunur (47).

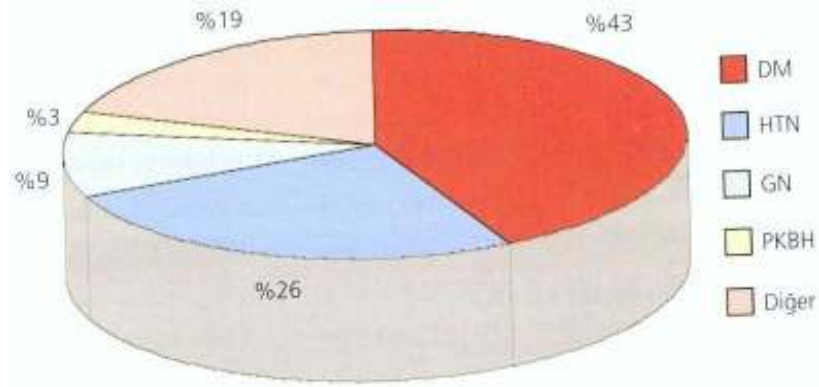
Hiperglisemi aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırıp daha fazla glukozun sorbitole dönüşümüne neden olur. Aldoz redüktaz enzimi en fazla retina, böbrek ve sinirlerde bulunduğundan bu organlarda metabolik değişikliklere yol açar. Aldoz redüktaz aktivitesindeki artışın diyabetik nöropatideki rolü pek çok çalışmaya da konu olmuştur (53).

Tip 2 diyabetik hastalarda proteinlerin glikozillenmesi, glukozun otooksidasyonu ve serbest radikal oluşumu gibi pek çok farklı yollarla oksidan maddeler oluşur. Bu oksidan maddeler düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunda artış ve proteinlerin çapraz bağlanması gibi pek çok hücresel işlevi etkiler. Ek olarak oksidanların artması nitrik oksit (NO)'in azalmasına yol açarak vazokonstriksiyon ve hipoksiye neden olur. Yakın zamanda yapılmış bir diyabetik retinopati çalışmasında antioksidan olarak vitamin E kullanımının retinal kan akımını normalleştirdiği görülmüştür (54).

Hiperglisemi ile birlikte sinyal iletiminde de bazı değişiklikler meydana gelir. Bu anlamda üzerinde en çok çalışılan moleküller diaçilgliserol (DAG) ve protein kinaz C (PKC)'dir. Hiperglisemi DAG ve PKC etkinliğini arttırarak bazal membran kalınlaşması, permeabilite artışı, koagülasyon bozukluğu, damarların kasılabilirliğinde azalma, anjiogenezde artış ve kardiyomiyopati gibi pek çok olayda rol oynayabilir (55).

2.4. Diyabetik Nefropati

DM'un kronik komplikasyonlarının kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen vasküler komplikasyonlar, en önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, daha iyi glisemik kontrol ve hipertansiyonun daha aktif ve agresif tedavisi nedeniyle, tip 1 diyabete bağlı böbrek yetmezliği insidansının azalmakta olduğunu bildiren çalışmalar vardır (56). Buna karşın çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en önemli neden diyabetik nefropatidir ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır (Şekil 1) (57,58). Ayrıca diyabet insidansı dünyada hızla artmakta ve bu durum en çarpıcı biçimde gelişmekte olan ülkelerde tip 2 diyabette gözlenmektedir. DM'li hastaların %50-60'ını tip 2 DM'liler oluşturmaktadır. DN'nin kümülatif insidansı hem tip 1 hem de tip 2 diyabette birbirine benzemektedir.



Şekil .1. Diyaliz uygulanan (1999 ABD'de ilk kez) hastaların hastalıklara göre dağılımı. DM: Diyabetes mellitus (%43), HTN: Hipertansiyon (%26), GN: Glomerulonefrit (%9), PKBH: Polikistik böbrek hastalığı (%3), Diğer (%19)

Tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmakta ve bu hastaların çoğunluğunda klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ile sonlanmaktadır (59). Toplum çalışmaları, tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğunu göstermektedir (59-61).

2.4.1. Risk Faktörleri

DN'nin gelişiminde en önemlisi hastalığın süresi olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 3) (62). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, hipergliseminin DN'nin gelişmesinde anahtar rolü oynadığı kanıtlanmıştır (63). Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabetik nefropatinin bazı ailelerde daha çok görülmesi, burada

genetik faktörlerin de belirli bir rol oynadığını düşündürmektedir (64,65). Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerin diyabetik olmayan birinci derece yakınlarında kardiyovasküler olaylara toplum geneline oranla daha sık rastlanmaktadır (66,67). SDBY gelişme riski etnik kökene göre değişmektedir. Bir çalışmada primer nedeni diyabet olan SDBY hastaları arasında Afrika kökenli yerli Amerikalılar açısından belirgin bir risk artışı dikkati çekmektedir. Yerli Amerikalı popülasyonunda SDBY insidansı 600 olgu/milyon iken, beyaz popülasyonda 100 olgu/milyon olarak bulunmuştur (62,68).

Tablo 3. Diyabetik nefropati için risk faktörleri

-
- Albüminüri
 - Genetik elverişlilik
 - Etnik köken
 - ACE geni
 - Aile öyküsü
 - Kan basıncı kontrolü
 - Tanı yaşı ve diyabet süresi
 - Glisemik kontrol
 - Dislipidemi
 - Sigara
 - Diyetteki protein miktarı
-

Bir başka çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni intron 16'daki polimorfizm ile nefropati gelişme riski arasında ilişki bulunmuştur. Bu gendeki delesyon varyantları açısından homozigot olanlarda nefropatinin daha hızlı seyrettiği öne sürülmektedir (56,69). Sigaranın nefropatinin başlaması ve ilerlemesi üzerinde temel bir etkiye sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Buna göre böbrek yetmezliği olan ve sigara içen diyabetiklerdeki filtrasyon kaybı sigara içmeyen diyabetiklerdekinin iki katı olarak hesaplanmıştır (70). Nefropati başladıktan sonra tablonun ilerlemesine yol açan en önemli risk faktörü ise hipertansiyondur. Normal bireylerde glomerül mikrodolaşımı sistemik kan basıncındaki değişikliklere karşı glomerül öncesi yüksek direnç tarafından korunur. Diyabetik nefropatili hastalarda ise afferent arteriyollerde vazodilatasyon nedeni ile

aort basıncının önemli bir bölümü glomerul yatağına aktarılır. Böylece glomerül kapiller basıncı normal kan basıncı değerlerinde bile yükselir ve bu artış sistemik hipertansiyon varlığında daha da belirgin hale gelir (71).

2.4.2. Patofizyoloji

DN patogenezinde hipergliseminin rolü tablo 4'te gösterilmektedir. Diyabetin erken dönemlerinde morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce böbrek plazma akımında artış, intraglomerüller hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış şeklinde değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler glukoz artışının indüklediği bir dizi metabolik, hormonal ve yerel humoral faktörlerin etkileşimi ile birlikte birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil:2)(56,72)

Tablo 4. Diyabetik nefropati patogenezinde hiperglisemi ile ilgili mekanizmalar

-
- Proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonundaki artış (AGE birikimi)
 - Anormal polivol metabolizması (Aldoz redüktaz aktivasyonu)
 - PKC aktivitesinde artış
 - Glukotoksisite
 - Glukoza bağlı GF-gen ekspresyonu
 - Na reabsorpsiyonunda artış
 - Ekstrasellüler matriks değişikliği
 - Hücre yenilenme ve proliferasyon hızında değişiklik
 - Hücre membranı anyon yükünde azalma
 - Anormal lipid metabolizması
 - Anormal katyon transportu
-

Glomerül bazal membranında ve mezengial matrikste sülfürlenmiş proteoglikanların ve anyonik bölgelerin kaybının bu bölgelere kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanların daha fazla birikmesine yol açtığı gösterilmiştir (73). Bu durum renal

ortaya çıkarmıştır. Bu faktörler VEGF, transforming growth factor beta (TGF- β), growth hormon (GH), insulin like growth factor (IGF-1) ve connective tissue growth factor (CTGF)'dir (78). VEGF retinopatide olduğu gibi nefropati patogenezinde önemli rol oynayan bir büyüme faktörüdür. VEGF yapımını hipoksi, glukoz, anjiyotensin II, PKC ve AGE artırmaktadır (79). TGF-p ise tip 1 kollajen, tip 4 kollajen, fibronektin ve laminini de içeren ekstrasellüler matriks moleküllerinin çoğunun yapımını uyarmaktadır. Bu yolla glomerülde yer alan bir glikoprotein olan fibronektin içeriğinin arttığı da gösterilmiştir (80). Yüksek Glukoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik glikozillenmektedir. Glikozilasyonu izleyen dönemde AGE oluşur. Son yıllarda bu ürünlerin elimine edilmesinde ve doku hasarı oluşturmada AGE reseptörlerinin (RAGE) azalmasının önemli rolü olduğu gösterilmiştir (81). Bu durumun daha yüksek derecede kollajen çapraz bağlanmasını içeren yapısal değişimlere yol açarak bazal membran kalınlaşmasından ve permeabilite artışından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Matriks proteoglikanlarının glikozilasyonu negatif yüklerini azaltır ve bu nedenle plazmadan negatif yüklü protein sızıntısını artırır. Glukozun metabolizması esnasında dokularda oksidatif potansiyel oluşumu söz konusudur (82). Bu yolla oluşan LDL oksidasyonu ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabilir, ayrıca okside olmuş LDL, kültür ortamında mezengial hücreler tarafından prostaglandin sentezlenmesini de uyarmaktadır.

Sonuç olarak hiperglisemi, birbirleri ile ilişkili birçok biyokimyasal değişiklikleri başlatarak böbrek hemodinamiğinde ve glomerül permeabilitesinde değişikliklere, matriks proteinlerinin ve hyaluronanın artışına yol açmaktadır. Diyabete özgü olarak kabul edilebilen değişiklikler böbrek hasarının başlaması ile rezidüel nefronlarda meydana gelen ve TGF-P gibi lokal sitokinlerin aracılık ettiği glomerüler skleroz ile birlikte bir dizi non spesifik değişimlerle sürmekte ve hipertansiyon bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir (72).

2.4.3. Morfolojik Değişiklikler

DN'de ortaya çıkan yapısal değişiklikler tüm renal kompartmanları etkileyebilmektedir. Bu değişikliklerin bir kısmı diyabet için spesifik olmasına karşın bir kısmı ise nonspesifiktir (Tablo 5) (56,83). En önemli glomerüler lezyonlar kapiller bazal

membran kalınlaşmaları, diffüz glomerüloskleroz ve nodüler glomerülosklerozdur (Kimmelstiel-Wilson lezyonu). Glomerüler kapiller bazal membran kalınlaşmaları tüm damar boyunca görülür ve diyabetin başlangıcından sonra birkaç yıl içinde de elektron mikroskopik incelemede gözlenebilir. Bazen renal fonksiyonlarda herhangi değişim olmadan da izlenebilir. Diffüz glomerüloskleroz, mezangial hücre proliferasyonu ve beraberinde mezangial matrikste diffüz artış olarak tanımlanabilir ve her zaman membran kalınlaşması ile ilişkilidir. Nodüler glomerüloskleroz veya Kimmelstiel-Wilson lezyonu, lobülün mezangial merkezinde tabakalanmış matriksin top şeklindeki birikimleri ile karakterize bir glomerül lezyonudur. Glomerülün periferinde gelişmeye eğilimi olan nodüller mezangiumdan kaynaklandıkları için glomerüler kapiller kıvrımlarını daha da periferite iterler. Tubüller, glomerülün efferent arteriyolları tarafından beslendiklerinden ileri glomerülosklerozda tubüllerde iske mi ve interstisyel fibrozis görülür (83).

Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz diyabetiklerdeki sistemik damar lezyonlarının önemli bölümünü oluşturmaktadır. Bu hiyalen arteriyoskleroz sadece afferent arteriyolları değil, aynı zamanda efferent arteriyolları de etkiler. Efferent arteriyoskleroz diyabetli olmayan kişilerde nadiren gözlenen bir lezyondur (56,73,83).

Tablo 5. Diyabetik nefropatide görülebilen morfolojik değişiklikler

•Glomerüller lezyonlar

- Kapiller bazal membran kalınlaşmaları
- Diffüz glomerüloskleroz
- Nodüler glomerüloskleroz

•Renal vasküler lezyonlar

- Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz
- Akut ve kronik piyelonefrit
- Nekrotizan papillit

•Pyelonefrit

- Akut ve kronik piyelonefrit
 - Nekrotizan papillit
-

Hem akut hem kronik piyelonefrit diyabetiklerde normal popülasyona göre daha sık olarak ortaya çıkar. Özellikle akut piyelonefritin özel ve şiddetli bir tipi olan nekrotizan papillit diyabetiklerde normal popülasyona göre çok daha sık olarak oluşabilmektedir. Bunun nedeni mikroanjiyopatiden kaynaklanan iskemi ve bakteriyel enfeksiyona olan yatkınlıktır (83).

2.4.4. Diyabetik Nefropatinin Klinik Özellikleri ve Seyri

Mogensen tarafından özellikle tip 2 diyabetik hastalarda tanımlanan nefropati gelişim evreleri ve klinik özellikleri Tablo 6'de gösterilmiştir. Diyabetik nefropati Tip 2 diyabette Mogensen sınıflamasına göre beş evreye ayrılır. Evre 1: Serum kreatinini normaldir. Glomerüller filtrasyon hızı (GFR) da, Tip 1 DM'deki kadar değildir. Kan basıncı yüksek bulunabilir. Evre 2 (Sessiz Evre) : Hiperglisemi kontrol edilirse, GFR düşüşü yavaşlayabilir. Kan basıncı yüksek bulunabilir. Evre 3a: Diyabet tanısının geç olduğu durumlarda, tanı anında mikroalbuminüri bulunabilir. Kan basıncı ve glisemik kontroldeki başarıya göre, birkaç yıl sonra mikroalbuminüri gelişebilir. 3b: Hipertansiyon oldukça yaygındır. GFR normal ya da düşük olabilir. Evre 4 (Klinik Diyabetik Nefropati) : Diyabet süresinin 10-15 yıl sonrasında proteinüri tipiktir. Metabolik kontrol ve kan basıncı düzeyi ile ilişkili olarak GFR düşer. Hiperglisemi ve hipertansiyon agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinopati, daima olmasa da, sıklıkla bu tabloya eşlik eder. Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği ya da preterminal evredir (84).

Tablo 6. Tip 2 diyabette nefropati sınıflandırması (Mogensen Sınıflaması)

-
- 1.Evre:** Nefromegali, hiperfiltrasyon evresi
 - 2.Evre :** Sessiz evre de denir. Klinik latent evre
 - 3.Evre :** Başlangıç halinde nefropati, mikroalbuminüri
 - 4.Evre :** Klinik Diyabetik Nefropati, Makroalbuminüri
 - 5.Evre :** Son dönem böbrek yetmezliği yada preterminal evredir
-

Bu sürecin, gelişme süresi ve zamanı farklı olmakla birlikte, tip 1 diyabetik hastalar için de benzer şekilde işlediği kabul edilmektedir (58,59,85). Diyabetik nefropatinin başlamasının önemi, yalnızca terminal böbrek hastalığına yol açması değildir. Proteinüri gelişmesi gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi de büyük ölçüde artırmaktadır (86,87). İdrarda albümin görülmeye başlandığı ve kan basıncının yükselmeye başladığı başlangıç evresi özellikle önemlidir. İdrardaki albümin konsantrasyonu bu noktada geleneksel laboratuvar yöntemleri ile ölçülemeyecek kadar düşüktür, ama modern ve duyarlı yöntemlerle kolayca gösterilebilir. Filtrasyon kaybı henüz başlamadığından ve yüksek risk grubundaki bu hastaların profilaksi önlemlerine özellikle iyi cevap vermesi nedeniyle bu evre özel bir önem taşımaktadır. DN'nin en erken belirtisi albüminüri varlığıdır. Albümin atılım miktarına göre yapılan tanımlamalar Tablo 7'de gösterilmektedir. 3-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikin, 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri >300 mg/24 saat veya >20 pg/dk olması ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (88). Bu durumda 24 saatlik idrarda 500 mg'dan daha fazla protein tespit edilebilmektedir. Tarama testi olarak geniş toplum taramalarında sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatin oranının (AKO) ölçümü (24 saatlik idrarda albümin ölçümü; 24 saatlik idrar toplamının hem zaman alıcı olması, hemde çalışan kişilerin iş ortamında idrar biriktirmelerinin zor olması nedeni ile) daha kullanışlıdır. Ağır egzersiz, fazla proteinli gıda alımı, üriner enfeksiyon, hamilelik, diyabetik koma, kontrolsüz hipertansiyon, ve kalp yetmezliği gibi durumlarda üriner albümin atılımında artış olmaktadır. Daha belirgin olan makroalbuminüri, albümin dışındaki serum proteinlerinde idrara çıktığı proteinüri (klinik nefropati) başlar ve tedavi uygulanmazsa nefropati ilerler, klinik nefropati sonrası ve ortalama 7 yıl içerisinde terminal dönem böbrek yetmezliğiyle sonuçlanır. Bu nedenle tip 1 diyabeti hastaların tanıdan 1 yıl sonra, tip 2 diyabeti hastaların ise tanı anından itibaren ömür boyu yılda bir kez albüminüri açısından taramaları önerilmektedir (89,90). DN takibinde böbrek biyopsisi uygulanması önerilmemekle birlikte bazı özel koşullarda biyopsi uygulanması gerekebilir.

Tablo 7. Albumin atılım hızlarının tanımı (AAH).

	İdrar AAH (mg/24 saat)	İdrar AAH (µg/dak)	İdrar albümin/ kreatinin (mg/g)
Normoalbuminüri	<30	<20	<0.02
Mikroalbuminüri	30-300	20-200	0.02-0.20
Makroalbuminüri	>300	>200	>0.20

2.4.5. Klinik Korelasyon

Diyabetik nefropatinin retinopati, nöropati ve hipertansiyon yokluğunda olması olağan değildir. Bununla birlikte, güncel derlemeler, bu 3 farklı vasküler komplikasyon arasında daha değişik ilişkiler ileri sürmektedir (91).

Diyabetik retinopati (ör. hemoraji, eksüda, proliferatif retinopati), diyaliz veya transplantasyon programına dahil edilmiş son dönem böbrek yetersizliği ve diyabeti olan hastalarda her zaman vardır. Bununla birlikte, aşikar diyabetik nefropati tanısını ilk aldığı (ör. persistan proteinürinin gösterilmesi veya serum kreatinin konsantrasyonunun artması) zaman, hastaların %80-90'ından floresan anjiyografi ile tipik diyabetik anormallikler gösterilmesine rağmen hastaların %30-40'ında rutin oftalmolojik muayene ile diyabetik retinopatinin bulguları yoktur. Renal hastalık ilerledikçe, diyabetik retinopatide hızlanma görülür. Diyabetik retinopati prevalansı 3-4 yıllık tip 1 DM'de %20 iken tip 2'lerde %25 düzeyindedir (92). Hastalık süresi uzadıkça bu oran artmakta olup; 20 yıllık DM sonunda tip 1'lilerin tamamında retinopati gözlenirken tip 2'lerinse ancak %60'ında retinopati saptanmaktadır (93).

Diyabetik nefropati ile nöropati arasındaki ilişki, diyabetik nefropati ile retinopati arasındaki ilişkiye göre daha az çarpıcıdır. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda, diyabetik nöropatinin insidansı %50 ile %90 arasında değişmektedir. Retinopatide olduğu gibi üremi diyabetik nöropatiyi şiddetlendirdiği gözükmemektedir ki bu diyaliz ve transplantasyon ile tersine döner. Diyabetik nefropatinin tanısı ilk konulduğu zaman hastaların yarısından azında klinik olarak aşikar diyabetik nöropati vardır (91).

Hipertansiyon insidansı tip 1 DM'li ve tip 2 DM'li hastalarda çok farklıdır. Yeni tanı

almış tip 2 DM'li hastaların yaklaşık %50-60'ında hipertansiyon var iken tip 1 DM'li aynı durumdaki hastalarda %10'dan azdır. Hem tip1 DM'li hem de tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyonun insidansı ve şiddeti proteinüri daha şiddetli hale geldikçe artar. Son dönem böbrek yetersizliği ortaya çıktığı zaman diyabetik hastaların %70-80'i hipertansiftir. Özellikle ağır proteinürisi olan hastalar hipertansiyon gelişmesine eğilimlidirler. Çoğu hastada, hipertansiyon volüm bağımlıdır. Diyaliz başladıktan ve kuru ağırlığa erişildikten sonra hipertansiyonu kontrol etmek daha kolay hale gelir (91).

Böbrek hastalığı olmayan veya hafif-orta proteinürili ve normal GFR'lı hastalarda ödem nadirdir. Bununla birlikte, idrar albumin atılımı 1-2 g/günü aştığı zaman ve özellikle GFR düşmeye başladığı zaman, ödem insidansı hızla artar. Son dönem böbrek yetersizliği geliştiği zaman hastaların %50-75'inden fazlasında ödem mevcuttur (91).

2.4.6. Diyabetik Nefropati Tedavisi ve Korunma

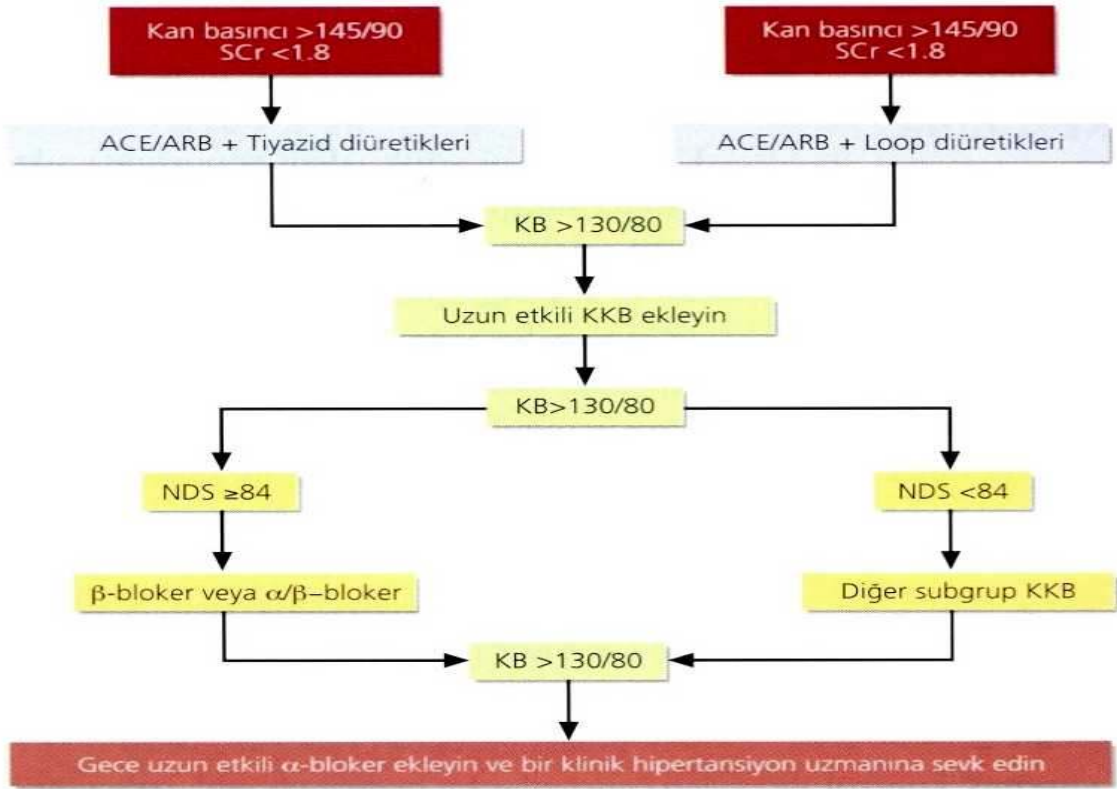
Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları açısından üç ana başlık altında toplanabilir: 1) Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme, 2) mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri ve 3) aşikar nefropatili hastanın tedavisi olan tersiyer önleme şeklinde tanımlanabilir.

2.4.6.1. Primer Önleme

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbuminüri gelişme riskini azaltmaktadır. Yoğun glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde elde edilen gerileme tip 1 diyabetlilerde yapılan DCCT çalışmasında %25 iken, tip 2 diyabetlilerde yapılan UKPDS çalışmasında ise %34 olmuştur (94,95). Ayrıca konvansiyonel ve intensif glisemik kontrolün nefropatinin progresyonu üzerine etkilerini karşılaştıran yedi randomize çalışmayı içeren bir meta analizde, intensif tedavi yaklaşımının nefropati riskini belirgin

olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi biçimiyle elde edilen yararın yalnızca, nefropati ile sınırlı kalmayarak tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (96,97).

Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. UKPDS'de 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbüminüri riskini %29, makroalbüminüri riskini ise %39 oranında azalttığı gösterilmiştir (94,95). Benzer şekilde çoğu çalışmada da bu bulgular elde edilmiştir (90). Sıkı kan basıncı kontrolünün primer önlemede oldukça etkin olduğunun gösterilmesi WHO ve Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin hedef kan basıncının 130/80 mm/Hg'dan az olması gerektiği şeklinde önerilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Daha sonra yapılan JNC-VII toplantısında ise 125/75 mmHg'dan da düşük seviyelerin hedeflenmesi gerektiği öne sürülmüştür (98). Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide ACE inhibitörü ajanların öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini göstermektedir (91,94,95). Başlangıçta ACE inhibitörlerinin renal koruyucu ve antiproteinürik etkilerinin yalnızca hemodinamik mekanizmayla sağlandığı, yani bu ilaçların efferent arteriyolleri genişleterek glomerül kapiller basıncım azaltması sayesinde elde edildiği düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar ACE inhibitörlerinin hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak glomerül boyutlarını ve glomerül geçirgenliğini etkileyerek poliyonik heparan sülfatı artırıp glomerül membranının negatif elektrik yükünü yükselterek glomerül fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir. Bu bulgular normotansif normoalbüminürik hastalarda da ACE inhibitörlerinin kullanımının önerilmesine yol açmıştır. Son yıllarda ACE inhibitörü ajanlar ile anjiyotensin 1 reseptör blokörü ajanların tedavide birlikte kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Elde edilecek sinerjistik anjiyotensin 2 blokajı ile nefroproteksiyonun daha da güçlendirilmesi hedeflenmektedir (99-101). Diyabetik nefropati açısından takip edilen hastalarda antihipertansif tedavi açısından izlenecek yol Şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3. Diyabetik nefropatisi olan hastalarda hipertansiyon tedavi algoritmi

2.4.6.2. Sekonder Önleme

Sekonder önlemede temel hedefler glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, albümin atılım miktarı ve serum kolesterol düzeyleridir. Tip 1 diyabetik hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı ile kan basıncı kontrolü yanında diyabetik nefropatinin ilerlemesinin durdurulabildiği gösterilmiştir (102). Bu ilaçlar anjiyotensin seviyesini düşürerek glomerüler filtrasyonda ve glomerüler kapiller basıncında azalmaya yol açarlar. Aynı zamanda anjiyotensin II'nin glomerüler büyümeyi uyarıcı edici etkisini de bloke ederler. Mikroalbüminüri saptanan tip 2 diyabetik hastaların optimal tedavisi de sadece nefropati progresyonu açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite açısından da büyük önem taşımaktadır (103). Mikroalbüminüri saptanan hastanın izlem ve tedavisine ilişkin yapılması gereken incelemeler Şekil 4'de göstermektedir. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) ve RENAAL çalışmaları anjiyotensin reseptör blokeri ajanların da hem nefropatinin progresyonunu azalttıklarını, hem de kardiyovasküler mortalite hızlarını

azaltabileceklerini ortaya koymuşlardır (104,105). Yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması önerilmektedir. Bu ajanların da proteinüriyi azaltarak nefropati ilerlemesini önleyebilecekleri öne sürülmektedir (106).



Şekil 4. Mikroalbüminüri saptanan hastanın rutin izlemi

Düşük proteinli bir diyet uygulamasının diyabetik nefropatinin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFR'deki düşmeyi geciktirebileceği bildirilmiştir. Ancak burada sağlanan yarar ile diyabetik kontrolü kötü ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalardaki katabolik durumun ağırlaşma olasılığı yanında, diyabetik hastaların gereksinim duyduğu karbonhidratlar ve lipid alımına ilişkin diyetel kısıtlamalar da dikkate alınmalıdır. Genellikle önerilen günlük 0.8g/kg/gün protein alınmasıdır (70,81,90).

Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterojenik plazma lipid profiline sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bu nedenle böbrek hastalığının ilerlemesine ilişkin öne sürülen etkiden bağımsız olarak, lipid düzeyleri izlenmeli ve hedef düzeylerde tutulmalıdır. Bu amaçla sıkı diyet uygulamaları dışında, statinlerin ve fibratların kullanılması önerilmektedir. Hipertansiyonu olmayan diyabetik hastalara simvastatin verilmesini takiben 1 yılsonunda albüminürinin %25 azaltıldığı gösterilmesi, nefropati tedavisinin her aşamasında bu ajanların kullanımının önerilmesine yol açmıştır (107).

2.4.6.3. Tersiyer Önleme

Bu aşamada GFR hızındaki düşmenin önlenmesi temel hedeftir ve bu amaçla kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve albüminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır. Kötü glisemik kontrol ile GFR hızının azalması ve intensif tedavi ile bu durumun tersine çevrilebilmesi, nefropati geliştikten sonra glisemik kontrolün renal fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığı görüşünün tamamen terk edilmesine yol açmıştır. Klinik nefropatide hipertansiyon sık görülen bir durumdur. Birçok çalışmada erken ve hızlı bir şekilde antihipertansif tedavi uygulanmasının proteinüride azalma ile birlikte GFR düşme hızını yavaşlattığı görülmüştür. Bu amaçla ACE inhibitörleri, ARB, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kombine kullanımı önerilmektedir.

Sekonder önleme tedavisinde diyet önerileri açısından protein kısıtlı diyet verilirken, NO prekürsörü L-arjinin kısıtlamasının olmadığı bir listenin tersiyer önlemede de verilmesi önerilmektedir (108).

2.4.6.4. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

Diyabetik nefropati yeterli tedavi edilmezse GFR'de 7-14 ml/dk/yıl azalma beklenir. Sıkı glisemik kontrol ve ACE inhibitörlerinin kullanımı bu azalmayı 3-5 ml/dk/yıl düzeylerine indirebilir. Üreminin başladığını belirten bulgular genellikle diyabetik bulgular ile örtüşerek tabloyu daha karmaşık hale getirebilir. Diyabetik otonom nöropati bulantı ve kusmaya yol açtığına üremik dönemi işaret edebilir. Üremi ve diyabete sekonder gelişen komplikasyonlar ayırt edilemezse, diyabetik hastalar sıklıkla daha erken dönemde diyalize alınırlar. Nondiyabetiklerin genellikle 10 ml/dk, diyabetik hastaların ise 15-20 ml/dk düzeylerinde diyalize alındığı bildirilmiştir(109).

ABD'deki hastaların %70'i hemodiyalizi böbrek replasman tedavisi olarak seçmektedirler (110). İleri kalp hastalığı ve otonomik nöropati hemodiyalize toleransı azaltır ve diyaliz sırasında hipotansiyon gelişebilir, ilerlemiş damar hastalığı damar yolu ile diyalizi

riskli hale getirebilir. Periton diyalizinin de kendine özgü riskleri vardır. Çıkış yeri enfeksiyonları ve peritonit, morbidite ve mortalite artışına yol açabilir. Fazla protein kayıpları malnütrisyon oluşturabilir. Görme bozuklukları SAPD uygulamasını zorlaştırabilir. Glukoz emilimi kan glukozunu yükseltebilir ve lipid profilini kötüleştirebilir. Sonuçta hiçbir tedavi biçimi sağ kalım için avantaj sağlayamayabilir. Seçim hastanın tercihlerine, hayat tarzına ve bireysel klinik durumuna göre yapılmalıdır (109,110).

Renal replasman tedavisi olarak transplantasyonun seçilmesi çoğu ülkede donör azlığı ve uygun donör bulma güçlüğü nedeniyle sorun olmaya devam etmektedir. ABD'de renal transplantasyon yapılan hastalar arasında diyabetik hastaların oranı %16'dır. Bu hastaların büyük bir kısmını da tip 1 diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda eş zamanlı uygulanan pankreas transplantasyonun, yaşam kalitesini artırıcı etkisi dışında, sekonder komplikasyon gelişim riskini de azalttığı gösterilmiştir (111).

Özetle, Diyabet ve diyabete bağlı kronik komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle, tüm dünyada, SDBY yol açan faktörler arasında diyabet ilk sıraya yerleşmiştir. Hipergliseminin hem doğrudan etkiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin, lokal ve sistemik olarak artışına yol açarak, mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde, hiperglisemi patolojik süreci başlatan temel faktör iken, ileri evrelerde ise hipertansiyon bu süreci oldukça hızlandırmaktadır.

Diyabetik nefropati gelişmesi, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmanın ötesinde, kardiyovasküler nedenlerle ölüm sıklığında ciddi bir artışı da beraberinde getirmektedir. Hastalık çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların daha tanı anından itibaren, tip 1 diyabetik hastaların ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbüminüri yönünden taranması önerilmektedir.

Yapılan büyük epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda; hem tip 1, hem de tip 2 diyabetik hastalarda, iyi glisemik ve sıkı kan basıncı kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonlarda ciddi azalmalar olduğu gösterildiği için, tüm dikkatler nefropatiyi ve diğer mikrovasküler komplikasyonları önleme çalışmaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu nedenle de diyabetik hastalarda kan basıncı ve hedef glisemik değerlerin sağlıklı insanlardaki sınırlara çekilmesi önerilmiştir. Hem anti hiperglisemik, hem de antihipertansif tedavide sağlanan gelişmeler bu hedeflerin elde edilmesinde büyük katkılar sağlamıştır. Özellikle ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri ajanlar; antihipertansif etkinlikleri dışında, antiproteinürik

etkileri nedeniyle temel tedavi seçeneği olmuş, normotansif ve normoalbuminürik diyabetik bireylerde de renal hasardan korunmaya büyük katkılar sağladığı gösterilmiştir.

Özet olarak iyi glisemik kontrol, erken dönemde renin anjiyotensin sisteminin inhibe edilmesi ve kombine tedavi seçenekleri ile sıkı kan basıncı kontrolü, diyabetik nefropatinin başlamasını ve SDBY'ye ilerlemesini önleyebilmektedir.

2.5. Diyabette Akciğer Fonksiyonu

DM'de oluşan yaygın mikrovasküler değişiklikler sonucunda akciğerlerin de etkilendiğini gösteren birçok çalışma vardır. Diyabetik hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda alveoler epitelyal ve kapiller bazal laminada kalınlaşma, santrlobüler amfizem ve pulmoner mikroanjiyopati gösterilmiş, elektron mikroskopik incelemelerde alveol duvarlarında kollajen ve elastin miktarında artış saptanmıştır (112-114).

Diyabette solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ilgili çalışmaların çoğu tip 1 DM'li genç hastalarda yapılmıştır. Akciğer volümlerinde ve DLCO azalma olduğu bildirilmektedir (115).

DM'nin solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda akciğer volümlerinde (FEV₁, FVC ve bazı çalışmalarda TLC'de) azalma ve hafif restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu geliştiiği bildirilmiştir (116-130). DM'de bağ dokusu proteinlerinin (kollajen ve elastinin) nonenzimatik glikozilasyonu ve lizil oksidaz aktivitesindeki artış ile çapraz bağ oluşumunun artması sonucu akciğer parenkiminde aşırı birikerek, akciğer elastisitesi ve kompliyansının azaldığı ve hafif interstisyel fibrozise benzer değişikliklerin oluştuğu belirtilmektedir (115,117). Bazı çalışmalarda ise diyabetik olguların akciğer volümleri normal bulunmuştur (131-138).

2.5.1. Gaz taşınması

Akciğerlerin primer fonksiyonu, gazların değişimidir, iki temel süreç söz konusudur: kan ve alveoller arasında gaz değişimi ve alveollerin hava ile ventilasyonu. Karbondioksit (CO₂), suda çok çözünebilir özelliğe sahiptir ve alveolar membranlardan hızla geçer (139).

Bu nedenle, alveollerde karbondioksit basıncı, hemen hemen kandaki ile aynıdır. Ekspirasyon havasındaki karbondioksitte hız sınırlayıcı basamak akciğerin atmosferik hava (hemen hemen hiç karbondioksit içermez) ile ventilasyonudur. Suda iyi çözünemeyen oksijenin alveolar membrandan uptake'i çok daha yavaştır ve bu nedenle oksijen uptake'i, alveolar hastalığa karşı karbondioksit uptake'inden daha duyarlıdır. Alveolar oksijen stoklarını doldurmak için ventilasyon da önemli olmasına rağmen, oksijen değişiminde hız kısıtlayıcı basamak, genellikle alveolar membrandaki değişimdir. Gaz değişimi testleri, akciğerlerin oksijeni alveolar membrandan geçirme kabiliyetinin ölçümleridir (139).

2.5.2. Dağılma (difüzyon) kapasitesi (DLCO)

Akciğerlerin difüzyon kapasitesi karbonmonoksit (CO) kullanılarak hesaplanır. Çözünürlük ve membranlardan dağılma yeteneği açısından CO'nun fiziksel özellikleri oksijene benzer. Hemoglobine çok güçlü bir şekilde bağlı olma avantajı da vardır. Bu nedenle, alveolar duvardan geçen CO'nun tamamı, dolaşımda tutulur ve dışarı atılmaz (139).

Testi uygulamak için birçok protokol vardır, ama bunların hepsi, bilinen küçük bir miktar karbonmonoksitin inhalasyonunu ve bunun dışarı atılan havadaki karbonmonoksit konsantrasyonu ile karşılaştırılmasını içerir. Akciğerlerin içindeki havada karbonmonoksit dilüsyonu ile karbonmonoksitin kana alımı arasında ayrımı yapmak için inert bir gaz (helyum, metan veya neon) kullanılır. 'Difüzyon kapasitesi' terimi, oldukça yanlış yönlendirici bir terimdir, çünkü test, karbonmonoksit difüzyonuna, alveolar ventilasyonun pulmoner kan akımı ile uyumuna olduğundan daha az bağımlıdır. Karbonmonoksitin hemoglobine bağlanmasına da bağımlıdır. Bu nedenle, bazen 'karbonmonoksit taşıma faktörü' (TLCO) terimi kullanılmaktadır (139).

Alveolar duvarda, oksijenin difüzyonu (bu nedenle karbon monoksidin), karbondioksite göre çok daha yavaş olmasına rağmen, normal akciğerlerde, hemoglobinin tam saturasyonu, genellikle alveolar kapillerlerdeki eritrositin süresinin 1/3 kadarı sürede elde edilir. Bunun anlamı gaz taşınması üzerinde önemli derecede bir etki oluşmadan önce diffüzyonda çok büyük bir engel olması gerektiğidir. Pratikte, alveolar duvar kalınlaşmasının, genellikle DLCO üzerinde az miktarda etkisi olur. Çok daha önemli olan nokta, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğudur (V/Q uyumsuzluğu). Bunun anlamı, az miktarda kan desteği alan veya hiç almayan akciğer bölümlerinde ventilasyonun işe yaramadığı ve pulmoner dolaşımın bir kısmının, akciğerlerden, fonksiyon gören alveollerle temas etmeksizin geçtiğidir (139).

DLCO, kanın zayıf ventile olan akciğer bölgelerinden geçmesini sağlayan bütün hastalıklarda azalır. Bunlar, akut olarak, pnömonik konsolidasyon, kollaps (akciğerin yeterince ekspansiyon olamaması nedeni ile bronşiyal obstrüksiyon veya atelektaziye bağlı) ve akciğerlerde geniş alanların ödemli olduğu erişkin respiratuvar distres sendromudur (ARDS). Yeterli perfüze olmayan akciğer alanlarına ventilasyonu sağlayan pulmoner emboli gibi hastalıklarda da azalır (Tablo: 8) (139).

Amfizem gibi destrüktif akciğer hastalıkları, az sayıda etkin alveoller içeren (büller gibi) akciğer alanlarında, ventilasyonun işe yaramaması ve pulmoner dolaşımın da etkin alveolleri geçmeye zorlanması nedeni ile gaz taşınması azalır. Fibrozis oluşturan alveolit gibi intersitisyel akciğer hastalıkları, DLCO'yu azaltır, çünkü pulmoner dolaşımın bir kısmı, harap olmuş alveollerin bulunduğu akciğer alanlarından geçer (139).

Karbon monokside bağlanmak için mevcut hemoglobin miktarını artıran hastalıklarda, DLCO artabilir. Bunlar, akciğer kan akımının arttığı durumlar (sağ-sol şant, egzersiz, yatar pozisyon), polistemi ve pulmoner hemoraji sendromlarıdır (Goodpasture sendromu gibi). Yüksek DLCO'nun görülebildiği iki hastalık astım ve masif obezitedir. Bunların altında yatan mekanizmalar belirsizdir (139).

Tablo 8. Düşük DLCO ile ilişkili hastalıklar

• **Akciğer dolaşımı ile ilgili hastalıklar**

- Pulmoner tromboembolik hastalık
- Primer pulmoner hipertansiyon
- Arteriyovenöz malformasyonlar
- Vaskülit (örneğin, skleroderma, SLE)

• **Alveolleri etkileyen hastalıklar**

- Pnömonik konsolidasyon veya akciğerde kollaps alanları
- Amfizem
- ARDS
- Fibrotik akciğer hastalıkları (örneğin, aşırı duyarlılık pnömoniti, sarkoidoz)
- Akciğer rezeksiyonu

• **Kalp hastalıkları**

- Akciğer ödemi
- Sağ-sol şant (konjenital siyanotik kalp hastalığı veya Eisenmenger sendromu)

• **Diğer durumlar**

- Anemi
 - Gebelik (yaklaşık olarak %15 azalma, mekanizma belirsiz)
 - Yakın dönemde sigara içmiş olmak (Kanda yüksek CO uptake'i azaltır)
-

DLCO, birçok akciğer hastalığı için duyarlı bir testtir. Özellikle intersitisyel akciğer hastalığında (örneğin, fibrozis oluşturan alveolit), diğer akciğer fraksiyon testlerinde bozukluklar belirgin olmadan önce azalabilir. Belirgin bir neden olmaksızın (anemi gibi) tek başına DLCO'da azalma varsa, bu durum her zaman düşünülmelidir (139).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniğinde izlenen 40 mikroalbuminürik tip 2 DM'li olgu, 40 normoalbuminürik tip 2 DM'li olgu, ve 40 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Her grupta 20 bayan 20 erkek olmak üzere toplam 120 kişiye çalışma hakkında bilgi verilip, yazılı ve sözlü onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve cinsiyet açısından benzer üç gruba ayrıldı. Solunum sistemi semptomu ve hastalığı, kalp yetmezliği, aşikar koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, transaminazlarda ve kas enzimlerinde yükseklik saptananlar, kas ağrısı ve kas yorgunluğu tarifleyen hastalarla, anemi, proliferatif retinopati, periferik arter hastalığı, obezite, hematüri, menstrasyon, bilinen kollajen doku hastalığı, malignite, akut ateşli hastalıklar, gebelik, ACEI, ARB kullanımı ve sigara ve alkol alım öyküsü olan hastalar, 30 yaşından küçük ve 55 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem ve Ölçümler

Diyabetik retinopati açısından tüm olguların göz dibi muayenesi göz hastalıkları ile konsülte edilerek yapıldı. Periferik nöropati, fizik muayene bulguları ve elektromyografi ile değerlendirildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/boy (m²) formülü ile hesaplandı. VKİ >30 olan obez olgular çalışmaya alınmadı. Diyabetik nefropati, kreatinin ve

mikroalbumin düzeylerine bakılarak ve hesaplanarak araştırıldı. Mikroalbumin düzeylerine sabah alınan ilk idrarlarından turbidimetrik yöntemle Beck-man nefalometri cihazı ile bakıldı. Tip 2 diabetli hastalarda takipte yılda bir rutin olarak bakılan idrar albumin atılımı miktarına göre; spot idrarda albumin/kreatinin oranı $<30 \mu\text{g}/\text{mg}$ olan hastalar normoalbuminüri ve spot idrarda albumin/kreatinin oranı $30\text{-}300 \mu\text{g}/\text{mg}$ olan hastalar mikroalbuminüri grubuna dahil edildi.

DLCO, Sensor Medics V max 22 solunum fonksiyon analiz cihazında gerçekleştirildi. Beklenen değerlere göre yüzdesi alınarak ölçüldü. Çalışma için seçilen hastalara DLCO ölçümü için tek nefes testi yapıldı. Test yapılan kişi önce rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından (%0,3 karbonmonoksit, %10 helyum, %21 oksijen, geri kalanı azot) total akciğer kapasitesine kadar nefes aldı ve bu durumda nefesini 10 saniye tuttu. Daha sonra maksimum ekspirasyon yaptı

Karbonmonoksit içeren karışımın inspirasyondan sonra alveoldeki konsantrasyonu kapiller kana geçmesi nedeniyle hızla düşer. Difüzyona uğrayan karbonmonoksit volümü inspire edilen gaz volümünün başlangıç ve bitiş karbonmonoksit konsantrasyonlarından hesaplanır.

3.3. İstatistik

İstatistiksel analizler; Windows ile uyumlu SPSS 11.5 (SPSS for Windows 11.5, Chicago, IL) programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde alındı. Verilerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Üçlü karşılaştırmalar için tek tönü varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve gruplar arası karşılaştırmalarda post-hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda ise bağımsız Student's t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Chi-square testi ile değerlendirildi. Kullanılan testlerde çift yönlü değerlendirmeler yapıldı ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 kişiden birinci grup 40 diyabetik mikroalbuminürik hastanın yaş ortalaması $48,2\pm 6,1$ (33-55) olup, 20'si kadın, 20'i erkekti. İkinci grup 40 diyabetik normoalbuminürik hastanın yaş ortalaması $47,5\pm 5,8$ (32-55) olup 20'si kadın, 20'i erkekti. Üçüncü grup 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması $45,7\pm 5,9$ (34-55), 20'si kadın, 20'i erkekti. Olguların ortalama diyabet süresi mikroalbuminürik grupta $5,6\pm 5,6$ yıl (1-20), normoalbuminürik grupta $4,45\pm 3,9$ yıl (1-19) idi. DM tedavisi olarak mikroalbuminürik grupta 29 (%72.5) hasta, normoalbuminürik grupta 34 (%85) hasta oral antidiyabetik tedavisi görmekteydi. Mikroalbuminürik grupta 11 (%27.5) hasta, normoalbuminürik grupta 6 (%15) hasta insülin tedavisi görmekteydi.

Mikroalbuminürik olguların 9'ünde (%22.5) retinopati, 8'inde (%20) nöropati saptanırken, normoalbuminürik olguların 7'sinde (%17.5) retinopati, 5'inde (%12.5) nöropati saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri

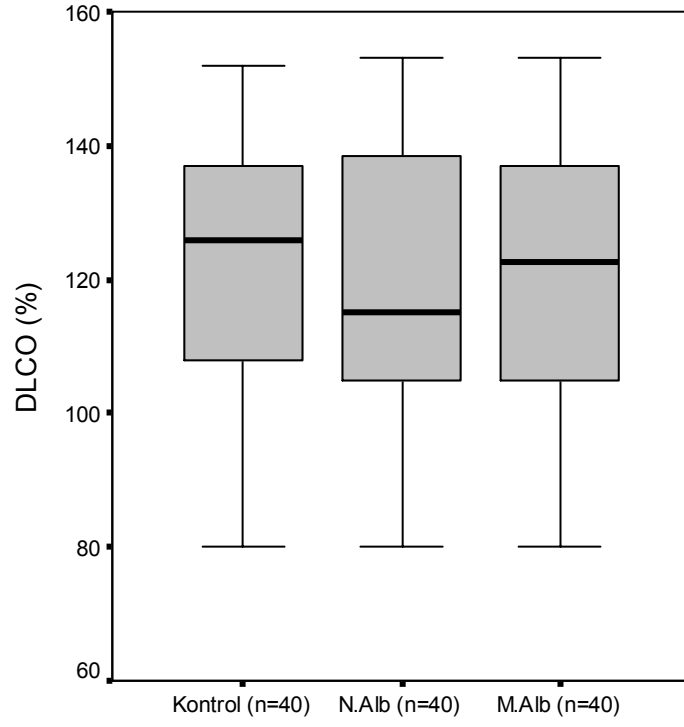
	Mikroalbuminürik (n=40)	Normoalbuminürik (n=40)	p değeri
İnsülin (uIU/ml)	18,0±19,5	13,7±10,8	0,220
c-peptid (ng/ml)	2,9±1,4	3,1±1,7	0,691
DM Süresi (yıl)	5,6±5,6	4,45±3,9	0,301
HbA1c (%)	9,2±2,5	9,4±2,3	0,734
İnsülin kul (Var/yok)	11/29	6/34	0,137
Retinopati (Var/yok)	9/31	7/33	0,389
Nöropati (Var/yok)	8/32	5/35	0,271

DM'li olgular ve kontrol grubu arasında DLCO % da anlamlı farklılık saptanmadı. Mikroalbuminürik grup ve normoalbuminürik DM'li olgular arasında da DLCO % değerleri benzerdi (Tablo 10). Mikroalbuminürik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı olmayan bir azalma görüldü.

Tablo 10. Grupların demografik, DLCO % ve diğer laboratuvar özellikleri

	Mikroalbuminürik (n=40)	Normoalbuminürik (n=40)	Kontrol (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	48,2±6,1	47,5±5,8	45,7±5,9	0,160
Cinsiyet (K/E)	20/20	20/20	20/20	1
Vücut Kitle İndeksi (Kg ^m ²)	26,7±2,3	26,7±1,8	25,8±1,9	0,064
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	119,3±7,6	118,2±5,5	118,1±8,9	0,754
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	75,5±4,6	76,0±4,3	75,6±6,9	0,913
Glukoz (mg/dl)	191,7±92,2	197,3±82,4	88,5±8,5	<0,001
Üre (mg/dl)	30,3±7,8	27,9±7,3	26,8±7,8	0,125
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,15	0,84±0,15	0,82±0,12	0,946
Total Protein (g/dl)	7,5±0,5	7,3±0,4	7,4±0,3	0,322
Albumin (g/dl)	4,4±0,4	4,5±0,3	4,4±0,3	0,427
Hemoglobin (g/dl)	14,4±1,4	14,5±1,4	14,1±1,2	0,295
İdrar m.alb/kre. (mg/gün)	101,1±80,1	10,3±4,7	9,9±5,6	<0,001
DLCO (%)	121±21	117±22	122±19	0,497

DLCO % ile tablo 9-10 bakılan diğer parametrelerden herhangi biri ile korelasyon bulunmadı. Her üç grubun DLCO % değerleri şekil 5 'te gösterilmiştir



Şekil 5. Her üç grubun DLCO (%) değerlerinin grafiksel gösterimi

5. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sık görülen aterosklerozun ve diyabete özgü komplikasyonların temelinde vasküler hasarlanma, vasküler hasarlanmanın temelinde de insülin direnci ile sıkı birliktelik gösteren endotel disfonksiyonu yatmaktadır. Tip 2 diabetli hastalarda akciğerlerdeki olası alveolo-kapiller membran etkilenmesinin diabetik nefropati seyrinde görülen aşikar mikroalbuminürinin gelişmesinde erken belirteç olabileceğini düşündük. Bu düşünceden hareketle biz bu çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile DLCO arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

DM'nin solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda akciğer volümlerinde (FEV₁, FVC ve bazı çalışmalarda TLC'de) azalma ve hafif restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir(116-130). DM'de bağ dokusu proteinlerinin (kolajen ve elastinin) nonenzimatik glikozilasyonu ve lizil oksidaz aktivitesindeki artış ile çapraz bağ oluşumunun artması sonucu akciğer parankiminde aşırı birikerek, akciğer elastisitesi ve kompliyansının azaldığı ve hafif interstisyel fibrozise benzer değişikliklerin olduğu belirtilmektedir (115,117).

Yirmi tip 2 diyabetik olguda (yaş ortalaması 49.5±3.7, diyabet yaşı 10.8±3.7) yapılan bir çalışmada, FEV₁, VC, FEV₁/FVC, PEF ve FEF%25.75 değerleri sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak daha düşük bulunurken, FVC ve FEV₁/VC değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. DM'li olgularda restriktif solunum paterni geliştiği belirtilmiştir (119).

Eklem hareket kısıtlılığı olan tip 1 DM'li çocuk ve gençlerde yapılan 2 çalışmada azalma görülürken, bir çalışmada FEV₁, TLC, FRC ve RV değerlerinde de önemli derecede azalma izlenmiştir (119,120). Tip 1 DM'de eklemlerde oluşan hareket kısıtlılığı ile birlikte akciğer volümlerinde görülen azalmanın, diyabette genel kollajen metabolizması bozuklukluğu sonucu olduğu düşünülmüştür. Seksen sekiz tip 1 DM'li çocukta (6-17 yaş),

kontrol grubuna göre FEV₁/ FVC oranının normal olmasına karşın, FVC'de azalma saptanmıştır. Diyabetin süresi ya da glisemik kontrol ile ilişki bulunmamıştır(121).

Ramirez'in çalışmasında, standart insülin tedavisi (günde 2 kez insülin enjeksiyonu yapılan) ve yoğun insülin tedavisi gören (subkütan insülin pompası olan) tip 1 DM'li 2 grup 6 yıl süreyle izlenmiştir. Standart tedavi gören grubun HbA_{1c} düzeyi daha yüksek bulunmuş, FVC ve DLCO değerlerinde ise hafif düzeyde azalma saptanmıştır. Yoğun insülin tedavisi gören grupta ise, solunum fonksiyon parametrelerinde değişiklik saptanmamıştır. DM'de uzun dönemde normoglisemiye yakın değerlerin sağlanmasının, solunum fonksiyon bozukluğunun önlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (123).

Niishihura ve arkadaşları DM'li olgularda PaO₂ düzeyini kontrol grubundan 4 mmHg daha yüksek bulmuşlardır(124).

Cooper ve arkadaşları, tip 1 DM'li 35 hastada (yaş ortalamaları 24 ve 49 olan 2 ayrı grupta) maksimum inspiratuar basınç ve maksimum ekspiratuar basınç değerleri açısından kontrol grubuna göre farklılık bulmamışlardır (125). T. Wanke ve arkadaşları, yaş ortalaması 33±12 olan, 36 tip 1 DM'li hastada inspiratuar vital kapasite, inspiratuar kas gücü transdiyafragmatik basınç (Pdi) ve maksimum solunum kapasitesi (MVV) ölçümlerini kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır (128).

DM'de iskelet kası ve kalp kası tutulumunu bildiren birçok araştırma mevcuttur. Bu hastaların el kaslarında periferik ve otonom nöropati ile ilişkili olarak bazı atrofik değişiklikler görülmüştür. iskelet kaslarında glukoz transportunun bozulması, mikroanjyopati, polyol yolu aktivitesinde ve Ca²⁺ tutulu-mundaki bozukluklar etkili faktörler olarak düşünülmektedir. Kas fonksiyonlarındaki bozulmanın mikroanjyopati sonucunda da gelişebileceği belirtilmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda fiziksel aktiviteye yanıt olarak yeni iskelet kası kapilleri oluşumunun daha az olduğu gözlenmiştir (128). DM'li hastaların iskelet kası kapillerlerinde alveoler kapiller bazal laminadan 5 kat daha fazla birikim olduğu gösterilmiştir (112).

Lange ve arkadaşlarının, 20 yaşın üzerinde (yaş ortalaması 55-60) olan 11 763 kişinin tarandığı geniş kapsamlı kesitsel çalışmasında, 284 kişide anket yoluyla tip 1 ve tip 2 DM saptanmış, ankette DM olduğunu bildirmeyen 107 kişide ise plazma glukoz konsantrasyonu >11.1 mmol/l bulunmuş ve yeni DM tanısı konmuştur. Tedavi gören olgular, insülinle tedavi edilenler ve oral hipoglisemik ajanlar ve/veya diyetle tedavi edilenler olmak üzere iki altgruba ayrılmışlardır. Bütün yaş gruplarındaki olgularda solunum

fonksiyonlarında hafif bozulma görülmüştür. Solunum fonksiyon bozukluğu insülin tedavisi gören olgularda daha belirgin bulunmuştur. Bilinen DM'si olmayan olgularda bile, kan şekeri yüksekliği ile FEV₁ ve FVC'deki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(129).

Tip 2 diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu olan 139 olguda solunum fonksiyonları ile DM arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak 10 yıl ve daha uzun süreli DM'si olan hastalarda FEV₁ ve FVC daha düşük bulunmuştur(130). Bazı çalışmalarda ise diyabetik olguların akciğer volümleri normal bulunmuştur(131-138).

Fuso ve arkadaşları, 20 tip 1 diyabetik olguda oturur pozisyonda ölçülen difüzyon kapasitesini normal bulmuşlardır (136). Normal kişilerde sırtüstü pozisyonda DLCO, DLCO/VA ve Vc'de (pulmoner kapiller kan volümü) artış görülürken, diyabetik olgularda değişiklik olmamıştır. DM'de mikroanjiyopati nedeniyle bazal laminanın kalınlaşması ve pulmoner kapillerlerin sertleşmesi ile kapillerlerin esnekliği azalmaktadır. Bu testin DM'li olgularda pulmoner mikroanjiyopati ve vasküler hasarı erken dönemde saptamada faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Birçok çalışmada diyabetik mikroanjiyopatisi olan olgularda difüzyon kapasitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Weir ve arkadaşları, mikroanjiyopatisi (retinopati ve proteinürisi) olan tip 2 DM'li olgularda DLCO/VA'da azalma saptamışlardır (131). Mori ve arkadaşları, mikroanjiyopatisi (nefropati) olan ve insülin tedavisi gören tip 2 DM'li hastalarda, diyabetin süresi ile ilişkili olarak DLCO %'de azalma olduğunu belirtmişlerdir (132). Bazı çalışmalarda da DM'li hastaların difüzyon kapasitesi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (133,137). Bazı çalışmalarda ise, tip 2 diyabetik olgularda solunum fonksiyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (137,138).

N. Kebapçı ve arkadaşları tip 2 diyabetik olgularda proteinüri düzeyi ile DLCO % arasında, Ljubik ve arkadaşları DLCO/VA ile güçlü negatif korelasyon saptamışlardır (140,141).

DM'de alveolo-kapiller membran permeabilitesinin Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi ile değerlendirildiği 2 çalışmada, DM'li olgularda alveoler klirensinDTPA'nın yarılanma ömrünün (T_{1/2}) uzadığı ve epitelyal permeabilitenin azaldığı saptanmıştır (116,144). Caner ve arkadaşlarının, 33 diyabetik olguda yaptığı çalışmada komplikasyonları olan 13 olgunun ortalama T_{1/2}'si 133±46,9 dakika, komplikasyonsuz olgularda T/2 93.6±21.2 dakika, kontrol grubunda ise 91,9±18.2 olarak bulunmuştur (116). DM'de hiperglisemi ile bağ dokusu

proteinlerinin (kollajenin) artmış nonenzimatik glikozilasyonu ile alveol duvarında, kapillerde ve interstisyumda aşırı birikimi sonucu alveoler epitelyal ve kapiller bazal laminanın kalınlaşması ve pulmoner mikroanjiyopatiye bağlı olarak, alveolo-kapiller membran permeabilitesi ve DLCO'nun azaldığı düşünülmektedir. Tc-99m DTPA klirensinin, DM'de oluşan akciğer hasarının erken dönemde saptanmasında yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bu olguların istirahatte asemptomatik olmalarına karşın, egzersiz toleranslarında azalma olabileceği düşünülmüştür.

Uchida ve arkadaşları, DM'li 10 olguda akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile solunum fonksiyon parametrelerini incelemişlerdir. Ventilasyon sintigrafisinde 10 mCi Xe-133 kullanılmıştır. Beş olguda bilateral üst, orta lob ve lingulada segmental ya da subsegmental perfüzyon defektleri izlenmiş, bu olguların 2'sinde DLCO'da azalma görülmüştür. Bir olguda tek nefes imajında ventilasyon defekti izlenmiştir. Ventilasyon perfüzyon bozukluğu saptanan olguların DM süresinin uzun olması (ortalama 10.5 yıl), retinopati insidansı'nın yüksek (%80) olması ve ventilasyon defektlerinin perfüzyon defektlerinden daha hafif olması nedeniyle, pulmoner mikroanjiyopatinin varlığı düşünülmüş, DM'de kolajen ve elastinin glikozilasyon sonucunda değişimi ile küçük hava yolu hastalığı ve pulmoner mikroanjiyopati oluşumunun ilişkili olabileceği belirtilmiştir (145).

Arı ve arkadaşlarının 25 tip 2 DM ve 10 kontrol grubunda yaptıkları incelemede DM'li olgularla kontrol grubu arasında ve mikroanjiyopatisi olan olgularda DLCO, DLCO % ve DLCO/VA değerlerinde anlamlı farklılık görmemişler. Ancak HbA_{1c} değeri %8'in üzerinde olan ve metabolik kontrolü iyi olmayan olguların DLCO ve DLCO % değerleri daha düşük saptamışlar ($p<0.05$). Bu hastalarda DM süresinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir(146).

Güvener ve arkadaşlarının 25 tip 2 DM ve 12 kontrol grubunda yaptıkları incelemede basit spirometrik testlerin sonuçları her iki grupta benzer olduğunu fakat DLCO'nun diyabet süresi, yaş ve albüminüri ile anlamlı azaldığını gözlemlenmişler. Alveolokapiller membran üzerinde DM'nin olumsuz etkilerinin olduğu ve DLCO'nun mikroalbuminüride erken belirteç olabileceğini belirtmiştir (147).

Mikroalbuminüri nefropatinin erken dönem bir bulgusudur. Nefropari gelişen hastanın birçoğunda sitemik mikrovasküler değişikliklerin de bir göstergesi olarak retinopati ve nöropati de görülmektedir. Bunun yanısıra birçok çalışmada DLCO ve akciğerde solunum

fonksiyon parametrelerinde değişiklikler saptanmıştır. Bizim çalışmadaki amacımızda erken dönemde akciğer fonksiyonlarında bir değişiklik olup olmadığı ve eğer varsa bu değişiklikleri DLCO ve SFT ile belirleyip belirleyememektir. Ne varki DLCO ile gruplar arasında fark saptamadık. Bunun řu nedenleri olabilir : 1) Diyabet sürelerinin az olması 2) DLCO'nun bu konuda etkinliği. Biyopsi ile mikrovasküler komplikasyonlar gösterilebilirdi. Ancak bunun post-mortem çalışmalar gerekmektedir. Zira DLCO'da fonksiyonel bozukluğa yol açmayan değişikliklerin tedavi hususunda bir etkisi olmayacaktır.

Sonuç olarak Bizim çalışmamızda da mikroalbuminürik olgularla kontrol grubu arasında, mikroalbuminürik olgularla normoalbuminürik olgular arasında ve normoalbuminürik olgularla kontrol grubu arasında DLCO (%) değerinde anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.497$). Tüm diyabetik olgularla kontrol grubu arasında da DLCO (%) değerinde sonuçlar benzerdi ($p=0.566$). Ancak mikroalbuminürik hastalar ile kontrol grubu arasında DLCO (%)'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir azalma izlendi. Bu azalma normoalbuminürik gruba karşı izlenmedi.

6. SONUÇ

Tip 2 DM'nin tüm dünyada epidemik boyutlara varan yaygın bir halk sağlığı problemidir. Gelişmiş toplumlarda körlük, travma dışı amputasyonlar ve son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedenidir. Diyabetin genel sağlık sistemine büyük bir yük oluşturup ve özellikle komplikasyonlu bir diyabetlinin tedavi maliyeti komplikasyonu gelişmemiş bir diyabetli hastaya göre üç kat daha yüksektir. Burada tetkik, takip ve tedavi maliyetlerinden kaynaklanan direk maliyetler yanında; kişinin iş verimliliğinin azalması, yaşam süresinin kısalması ve hasta yakını meşguliyetinden kaynaklanan indirek maliyetleri de dikkate almak gerekir. Hastalığın yalnızca ABD'deki yıllık maliyetinin 130 milyar olduğu göz önüne alınırsa bu hastalardaki risk azaltıcı yöntemlerin ivedilikle alınması zorunluluğunun olduğu rahatlıkla söyleyebiliriz.

DM'de diyabetin süresi ve metabolik kontrolün derecesine bağlı olarak solunum sisteminin daha az oranda etkilendiği düşünülmektedir. Diyabetik mikroalbuminürik hastalarda akciğer difüzyon kapasitesinde hafif anlamlı olmayan düzeyde azalma geliştiği saptanmıştır. Bu hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, yaşam tarzı değişikliğinin uygulanması, kan basıncının kontrol altında tutulması prokoagülan duruma karşı önlem, lipit profilinin düzeltilmesi kadar önemli olan bir tedavi hedefinin de albuminüri olup, özellikle de 30 mg/24 saat in altında tutulması son derece hayatidir. Sıkı glisemik kontrol sağlanarak (HbA_{1c}'nin %7'nin altında tutulması) DM'nin diğer kronik mikrovasküler komplikasyonları ile birlikte solunum fonksiyon bozukluğunun az miktarda da olsa önlenebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, diyabetin komplikasyonlarının erken dönemlerinde yani böbreklerde mikroalbuminüri gelişmişken akciğerlerde mikrovasküler değişiklik olduğunu düşünmüyoruz, eğer varsa da bu değişikliğin nedeni fonksiyonel kapasitedeki değişiklikler olmadığı ve bunun da tedaviye yönelik bir katkı sağlamayacağını düşünüyoruz

7.KAYNAKLAR

1. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA 2003; 290: 1884-1890.
2. Budzikowski A. Obesity, diabetes and hypertension: a growing epidemic. Cardiol Rev 2003; 20: 9-10.
3. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 801-815.
4. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. Circulation 1993; 87: 67-76.
5. Burant CF. Tip 2 diabetin tıbbi tedavisi, 5. baskı, ADA. Port City Pres, 2004; 100.
6. Karşıdağ K. Diabetin kronik komplikasyonları. İç Hastalıkları Kitabında. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A (editörler). Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007; 551-559.
7. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptors and protein kinase C in diabetic rats: effects of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. 1997; 46: 1950-1957.
8. Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. Am J Kidney Dis 1992; 20: 533-547.
9. Kodolova IM, Lysenko IV, Saltykov BB. Change in the lung in diabetes mellitus. Arkh Pathol, 1982; 44: 35-40.
10. Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. Am Rev Respir Dis, 1983; 128: 125-131.
11. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. Chest, 1986; 90: 670-675.
12. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries:

quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*, 1979; 120: 973-983.

13. Erelel M, Kılıçaslan Z. Solunum fonksiyon testleri. *Akciğer Hastalıkları Kitabında*. Arseven O (editör). Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 93-99.

14. Demir T. Difüzyon testi. *Akciğer Fonksiyon Testleri Fizyolojiden Klinik Uygulamaya Kitabında*. Yıldırım N (editör). Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2004; 146-153.

15. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı Tanısı ve Sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 51-62.

16. Williams G, Pickup JC. *Diyabet El Kitabı Karşıdağ K* (çeviri editörü). Üçüncü baskı Sigma Publishing Yayıncılık İstanbul 2004; 6-13.

17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 15-35.

18. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practise Recommendations 2003.

19. World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus: WHO Technical Report Series 727. WHO, Geneva, 1985.

20. *Diabetes in America*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995.

21. Fagan TC, Deedwaqnia PC. The cardiovascular dysmetabolik syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 77-82.

22. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al. And The TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.

23. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.

16. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21: 3-6.

17. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.

18. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.

19. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282: 1433-1439.
20. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of tip 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
21. Weyer C, Bogardus C, Mott D et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of tip 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
22. Pratley R, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 929-945.
23. Gloyn A. The genetics of diabetes:a progress report. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 246-250.
24. Shatten B, Smith G, Kuller L et al. Riskfactors for the development of type 2 diabetes among men enrolled in the usual care group of the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes* 1993; 16: 1331-1338.
25. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of tip 2 diabetes mellitus : results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
26. Auwerx J, Mangelsdorf D. X-ceptors, nuclear receptors for metabolism. In: Stemme S, Olsson AG, editors. *Atherosclerosis XII*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2000;21-39.
27. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones:leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.
28. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
29. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
30. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and tip 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 14-23.
31. Burant CF. Tip 2 diabetin tibbi tedavisi, Beşinci baskı, ADA. Port City Pres, 2004; 100.
32. Molitch ME. Complications in diabetes mellitus and implications for nutrition therapy. Im *Handbook of Diabetes Medical Nutritonal Therapy*. ASPPEN Publication, 1996; 15-30

33. Ceriolla A. The emerging role of postprandial hyperlycaemic spikes in pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
35. Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, et al. Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 1950-1957.
36. Folli F, Saad MJ, Velloso L et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-139.
37. Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention delays progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
38. Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.
39. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999, 84: 489-497.
40. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224.
41. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptors and protein kinase C in diabetic rats: effects of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. 1997; 46: 1950-1957.
42. Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
43. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
44. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
45. Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 201-221.

46. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1245-1251.
47. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169-182.
48. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JJ et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
49. Lim SC, Cabellero AE, Smakowski P et al. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999; 22: 1865-1870.
50. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy : Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527-1532.
51. Pilote L, Miller DP, Califf RM et al. Determinants of the use of coronary angiography and revascularization after thrombolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1198-1205.
52. Naruse K, King G. Effect of diabetes on endothelial function. In: Veves A, ed. *Diabetes and cardiovascular disease*. Totowa: Humana Pres Inc. 2001: 45-64.
53. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO and redox stres. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 2.
54. Harrison DG, Cai H. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiol Clin* 2003; 21: 289-302.
55. Wung BS, Cheng JJ, Shyue SK et al. NO modulates monocyte chemotactic protein1 expression in endothelial cells under cyclic strain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1941-1947.
56. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 785-96.
57. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60: 2041-55.
58. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-51.

59. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *DiabetMed* 1998; 15(Suppl 4):551-6.
60. Ibrahim HAA, Vora JP. Diabetic nephropathy. *Bail-Here's Clin EndocMetab* 1999; 13; 239-64.
61. The Epidemic of diabetes mellitus in the ESRD population, 2001. Available at URL: http://www.usrds.org/2001_pres/html_talks/2001
62. Marso SP. Diabetic nephropathy. In: Marso SP, ed. *The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. 1st ed. London: Remedica Group; 2003. p. 113-27.
63. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *NEng J Med* 1993; 329: 977-86.
64. Berger M, Monks D, Wanner C, Linder TH. Diabetic nephropathy: an inherited disease or just a diabetic complication? *Kidney BloodPres Res* 2003; 26: 143-54.
65. Pettitt DJ, Saad MF, Benneth PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438-43.
66. Earle K, Walker J, Hill Q, Viberti GC. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin dependent diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 1992; 326: 673-7.
67. Keller C, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2627-35.
68. Feehally J. Ethnicity and renal disease: questions and challenges. *Clin Med* 2003; 3: 578-82.
69. Marre M-Mode, Bernadet P, Gallois Y, Savanger F, Tham-Tam G, Hallab M. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-8.
70. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramon ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
71. Arima S, Ito S. The mechanisms underlying altered vascular resistance of glomerular afferent and efferent arterioles in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1966-9.
72. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F8-15.

73. van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev EndocrMetab Disord* 2004; 5: 237-48.
74. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1374-82.
75. Chang W, Dimitriadis E, Allen T, Dunlop ME, Cooper M, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 225-31.
76. Pederson M, Christiansen J, Mogensen C. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 months of aldose reductase inhibition. *Diabetes* 1991; 40: 527-31.
77. Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications: protein kinase C beta inhibition. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 456-65.
78. Brosius FC 3rd. Trophic factors and cytokines in early diabetic glomerulopathy. *Exp Diabetes Res* 2003; 4: 225-33.
79. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Zeeuw D, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1427-30.
80. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF- β as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S55-7.
81. Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, et al. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8 Suppl 3): S259-63.
82. Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8 Suppl 3): S241-5.
83. Clare-Salzler MJ, Crawford JM, Kumar V. Pankreas. Diabetes mellitusün morfolojisi ve geç komplikasyonları. *Robbins Temel Patoloji*. 7. Baskı. (Çvr ed. Çevikbaş U). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti; 2003. p. 650-1.
84. Özata M, Yöner A, Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık ;2006 ;360-3
85. Mogensen CE, Cooper ME. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med* 2004; 21:4-17.

- 86.Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
- 87.Dikow R, Ritz E. Cardiovascular complications in the diabetic patient with renal disease: an update in 2003. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1993-8.
- 88.Trevisan R, Dennis J, Warram JM. Pathogenesis of diabetic nephropathy In: Pickup C, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 1-21
- 89.Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R, et al. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2003; 16: 487-99.
- 90.Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004; 164: 125-30.
- 91.Inzucchi SE, *Diabetes Mellitus El Kitabı 6*. Baskı (Çev. Edr: Demiriz İŞ, Demiriz B.) Nobel Tıp Kitap Evleri 2009 ; 334.
92. Klein R, Klein BE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch ophthalmol* 1984;102:527-32
93. Arden GB. The absence of diabetic retinopathy in patient with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment. *BR J ophthalmol* 1997; 81:27-30
- 94.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
- 95.United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 96.Wang PH, Chalmers TC. Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on the late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-9.
- 97.Nosadini R, Tonolo G. Relation ship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S1-5.

98. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Comment in: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
99. Wade VL, Gleason BL. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1278-82.
100. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492-9.
101. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: is there a winner? *JTW Soc Nephrol* 2004; 15: 1358-60.
102. Abbott K, Basta E, Bakris GL. Blood pressure control and nephroprotection in diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 431-8.
103. Lane JT. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F442-50.
104. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-8.
105. Brenner BM, Goper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
106. Bakris GL, Coopley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
107. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, et al. Reduction albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1891-5.
108. Prabhakar SS. Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 333-44.

109. Stein G, Fiinfstiick R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva UrolNefrol* 2004; 56: 289-303.
110. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S25-9.
111. Matas AJ, McHugh L, Payne WD, et al. Long term quality of life after kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 233-42.
112. Vracko R, Thorning D, Huang T.W. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries :quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:973-83.
113. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. *Chest* 1986; 90:670-75.
114. Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:125-31.
115. Sandler M. Is the lung a target organ in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990;150:1385-8.
116. Caner B, Uğur Ö, Bayraktar M, et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med* 1994;35:204-6.
117. Lange P, Groth S, Mortensen J, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity:a five year follow-up study. *Eur Respir J.* 1990;3:288-92.
118. Turaçlar UT, Candan F, Sümer H. Tip 2 diyabetik hastalarda solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:54-7.
119. Shnapf BM. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:930-2.
120. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C. Skin, joint and pulmonary changes in type 1 diabetes mellitus. *AJDC* 1986;140:420-3.
121. Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RDG. Reduced vitalcapacity in insulin dependent diabetes. *Diabetes* 1987;36:324-26.
122. Bell D, Collier A, Matthews DM, et al. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes* 1988;37:829-31.
123. Ramirez LC, Nogare AD, Hsia C. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *TheAm J of Med* 1991;91:371-6.

124. Cavan DA, Parkes A, O'Donnell MJ. Letter to the editor. *Respiratory Medicine* 1991; 85: 257-8.
125. Cooper BG, Taylor R, Alberti KGM, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respiratory Medicine* 1990;84:235-39.
126. Schnack C, Festa A, D'Assie AS, et al. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:395-400.
127. Asanuma Y, Fujiya S. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;95-101.
128. Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:97-100.
129. Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989;2:14-9.
130. Connor EB, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. *Diabetes Care* 1996;19(12):1441-4.
131. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, et al. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax* 1988;43:725-6.
132. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Internal Medicine* 1992;31:189-93.
133. Schernthaner G. Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116:544-46.
134. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:223-9.
135. Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, Oklek K. Pulmonary complications of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173-6.
136. Fusco L, Cotroneo P, Basso S. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1996;110:1009-13.
137. Çelik P, Özmen B, Yorgancıoğlu A, Özmen D. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. *Turkish J of End and Metab* 1999;1:5-10.
138. Genç H, Müftüoğlu O, Kayatürk N. Diabetes mellitusta akciğer fonksiyonları. *Türk Diyabet Yıllığı* 1988-1989;295-305.

- 139.Hancox B, Whyte K, Akciğer fonksiyon Testleri El Kitabı (Çevr. Edtr. Ülker T.) And Yayıncılık 1. Baskı;2004; 49-54
- 140.Kebapçı N, Erginel S, Akalın A. Diabetes mellitusta pulmoner vasküler patolojinin karbon monoksit difüzyonu ile değerlendirilmesi, diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi. XX. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 1997;35.
- 141.Ljubic S, Metelko Z, Car N, et al. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. Chest 1998;114:1033-5.
- 142.Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. Thorax 1989;44:251-7.
- 143.Crapo RO, Campbell EJ. Aging of the respiratory system. In Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 1st volume, 3rd ed. Mc Graw-Hill Companies, International edition. 1998;255
- 144.Tsai SC, Kao CH, Lee JK, Wang SJ. Evaluation of alveolar integrity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus using Tc-99m DTPA and HMPAO radioaerosol inhalation lung scintigraphies. Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih 1996;12:12-7.
145. Uchida K, Takahashi K, Isogai Y et al. The findings of ventilation and perfusion scintigrams in patients with diabetes mellitus. Respir Res 1988;7.
146. Arı G. ve Arkadaşları Tip2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Solunum Fonksiyon Testi ve İnhalasyon Perfizyon Sintigrafisi Toraks Dergisi, 2002;3(3):257-265
147. Güvener N. ve Arkadaşları Tip2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Alveolar Gaz Değişimi, Endocrine Journal 2003; 50;663-667