TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK NEFROPATİ VE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Feride Pınar ALTAY

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2013

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Feride Pınar Altay	**Tarih:** 20 / 5 / 2013
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Diyabetik Nefropati ve D Vitamini Arasındaki İlişki			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Ali Rıza UYSAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkan V.

Prof.Dr.Nurşen DÜZGÜN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Ve Metabolizma H. Bilim Dalı
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, değerli fikirleri ile çalışmamıza yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ'ye teşekkür ederim.

Ayrıca hastaların temininde yardımcı olan Uzm. Dr. Berna İmge AYDOĞAN'a, birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarı sorumlusu Uzm. Sema KARAGÖL'e, testlerin gerçekleştirilmesinde emeği geçen Şehnaz AKALIN'a, laboratuvar çalışanlarına ve istatiksel değerlendirmelerin yapılması ve yorumlanması aşamasında yardımcı olan Zeynep GENÇTÜRK'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili aileme minnettarım.

Ayrıca bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek sağlayan Ankara Tıplılar Vakfı'na katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Feride Pınar ALTAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **İİ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİİ**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **Vİİİ**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **İX**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 Diabetes Mellitus **3**
2.1.1 Tanımı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması 3
2.1.1.1 Epidemiyolojik Özellikler 3
2.1.1.2 Sınıflandırma 4
2.1.2 Diabetes Mellitus Tanısı 8
2.1.3 Diabetes Mellitus Tedavisi 9
2.1.4 Diabetes Mellitus Komplikasyonları 11
2.1.4.1 Akut metabolik komplikasyonlar 11
2.1.4.2 Kronik dejeneratif komplikasyonlar 11

2.2 Diyabetik Nefropati **15**
2.2.1 Patogenez 16
2.2.1.1 Metabolik Faktörler 16
2.2.1.2 Hemodinamik faktörler 18
2.2.1.3 Hücre içi sinyal yolakları 20
2.2.1.4 Büyüme faktörleri 21
2.2.1.5 Sitokinler 22
2.2.1.6 Oksidatif stres 23
2.2.1.7 Genetik 23
2.2.2 Patoloji 24
2.2.3 Risk faktörleri 24
2.2.4 Klinik 25
2.2.5 Tedavi 27
2.2.5.1 Erken Dönem tedavisi 27
2.2.5.2 Geç Dönem Tedavisi 27
2.2.5.3 Komplikasyonların Tedavisi 27

2.3 D vitamini **28**

2.3.1 D vitamini Kaynakları 28
2.3.2 D vitamini metobolizması 28
2.3.3 D vitamininin fonksiyonu 29
2.3.4 D vitamini düzeyleri 30

2.4 D Vitamini ve Diyabetik Nefropati 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 35

3. 1 Hasta Değerlendirmesi 35

3.2 Biyokimyasal Ölçümler 36

3.3 İstatistiksel Değerlendirme 38

4. BULGULAR 39

5. TARTIŞMA 48

ÖZET 54

KAYNAKÇA 58

EKLER 70

KISALTMALAR

ACE **:** Anjiotensin Konverting Enzim

ACEİ **:** Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü

ADA **:** Amerikan Diyabet Derneği

ADH **:** Antidiüretik Hormon

AGE **:** İleri Glikasyon Ürünleri

AGT **:** Anjiotensinojen

AGN **:** Aminoguanidin

ANG **:** Anjiotensin

ANP **:** Atrial Natriüretik Peptid

APG **:**Açlık Plazma Glukozu

ARB **:** Anjiotensin Reseptör Blokörü

BAG **:** Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT **:** Bozulmuş Glukoz Toleransı

CDC **:** Birleşik Devletler Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

DAG **:** Diaçilgliserol

DCCT **:** Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması

DKA **:** Diyabetik Ketoasidoz

DM **:** Diabetes Mellitus

DN **:** Diyabetik Nefropati

DNA **:**Deoksiribo nükleik asit

DPP4İ **:** Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

EGF : Epidermal büyüme faktörü

FABP **:** Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

FGF **:** Fibroblast büyüme faktörü

GAD **:** Glutamik Asit Dekarboksilaz

GFAT **:** Glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz

GFR **:** Glomerüler filtrasyon hızı

GH **:** Büyüme Hormonu

GIP **:** Gastrik inhibitör polipeptit

GLP **:** Glukagon benzeri polipeptit

GLUT **:** Glukoz taşıyıcı tip 4

HbA1c **:** Hemoglobin A1c

HDL **:** Yüksek dansiteli lipoprotein

HHS : Hiperosmolar hiperglisemik sendrom

HLA **:** İnsan Lökosit Antijen

HPLC **:** Yüksek Performanslı Likid Kromatografi

IAA **:** İnsülin otoantikor

ICA **:** Adacık Hücre antikoru

IGF **:** İnsülin Büyüme Faktörü

IL **:** İnterlökin

LDL **:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

MAPK **:** Mitojen Aktive Protein Kinaz

NaCl **:** Sodyum klorür

NADPH **:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz

NCEP **:** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NGSP **:** Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

NPH **:** Nötral Protamin Hagedorn

NPR **:** Nonproliferatif Retinopati

OGTT **:** Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI **:** Plazminojen Aktivatör inhibitörü

PAS **:** Periyodik Asit Shift

PKC **:** Protein Kinaz C

PPARγ **:** Proliferatif Aktive Edici Reseptör Gamma

RAS **:** Renin Anjiotensin Sistemi

RANKL **:** Nükleer faktör kappa-B ligand'ın reseptör aktivatörü

SDBY **:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TND **:** Türk Nefroloji Derneği

Tg **:** Trigliserid

TGF **:** Transforming büyüme faktörü

TNF **:** Transforming nekroz faktörü

TURDEP **:** Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

VDR **:** Vitamin D reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Glukoz homeostazisi, diabetes mellitus etyolojik sınıflaması ve glisemi evreleri(29). 5
Şekil 2.2. Diyabetik nefropatinin patogenezinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimi (35). 16
Şekil 2.3. Renin anjiyotensin sistemi (2). 19
Şekil 2.4. Hiperglisemi, RAS ve Proteinüri ilişkisi. 20
Şekil 2.5. Diyabetik nefropatinin doğal seyri (35). 26
Şekil 2.6. D vitamini metabolizması. 29
Şekil 2.7. Diyabetik nefropati gelişiminde aktif D vitamininin etkileri (77). 32
Şekil 2.8. Kompansatuar renin artışı ve D vitamin tarafından inhibisyonu (2). 33
Şekil 4.1. Mikroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay D vitamini değişimleri. 42
Şekil 4.2. Mikroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin değişimleri. 43
Şekil 4.3. Mikroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda protein değişimleri. 43
Şekil 4.4. Makroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay D vitamini değişimleri. 45
Şekil 4.5. Makroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin değişimleri. 45
Şekil 4.6. Makroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda protein değişimleri. 46

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması (29). 4
Tablo 2.2. Diyabet tanı kriteleri (29). 9
Tablo 2.3. İnsülin tipleri ve etki profilleri (23, 28). 10
Tablo 4.1. Hastaların başlangıç demografik özellikleri, kan basınçları ve ilaç kullanımları. 39
Tablo 4.2. Başlangıç hasta biyokimyasal değerleri. 40
Tablo 4.3. Mikroalbüminüri grubuna ait bazal ve altıncı ay klinik parametreler..... 41
Tablo 4.4. Makroalbüminüri grubunda bazal ve altıncı ay klinik parametrelerin değerlendirilmesi. 44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitaminleri hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür (1). Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadırlar. D vitaminin en önemli etkileri kalsiyum ve fosforun plazma düzeylerini düzenlemektir.

D vitamininin kalsiyum metabolizması dışında pek çok fonksiyonu üzerinde çalışmalar devam etmektedir. D vitamininin kalsiyum metabolizması dışındaki ilişkilendirildiği durumlar otoimmün hastalıklar, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar, diyabet, nörolojik hastalıklar, enfeksiyonlar ve kas hastalıklarıdır.

D vitamini renin anjiotensin sistemi'nin (RAS) negatif endokrin kontrolünde rol alır (2). RAS diyabetik nefropati (DN) patogenezinde önemli bir etkendir. RAS'ın aşırı aktivasyonu renal ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olur (2).

Diyabetik farelerde intrarenal renin ve anjiotensinojen seviyeleri artmış bulunmuştur (3, 4). İntrarenal RAS'ın diabetes mellitusta (DM) hipergliseminin indüklediği böbrek hasarında anahtar rol oynadığı bilinir (5). İnvitro çalışmalarda hipergliseminin mezengial hücreler ve podositlerde renin anjiotensin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (6-8). Böbrekteki anjiotensin (ANG) II böbrekteki çoklu yolaklar ile glomerüler permeabiliteyi arttırarak, oksidatif stresi indükleyerek, proinflamatuar ve profibrotik faktörlerin ve ekstrasellüler matriksin sentezini başlatarak, renal hasarın progresyonunu sağlar (9, 10).

Aktif D vitamini RAS'ın hız kısıtlayıcı enziminin ekspresyonunu azaltır, anjiotensinojenin azalmasına neden olur. D vitamini eksikliği renin ekspresyonunda artışa ve RAS aktivasyonuna neden olur ki bu da renal hasarın nedenidir (2). Dolaşımdaki $1,25(OH)_2D$ ile plazma renin aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir (11, 12). $1,25(OH)_2D$ renin gen ekspresyonunun negatif endokrin regülatörüdür (13). $1,25(OH)_2D$ vitamin D reseptörü (VDR)'ye bağlanır ve RAS aktivasyonunu ve dolayısıyla mezengial hücre proliferasyonunu inhibe eder . Fibrozisi, transforming büyüme faktörü beta 1 (TGF β1)'i indirekt olarak inhibe ederek önler. $1,25(OH)_2D$ glomerülosklerоz ve tübülointerstisyel fibrosisi azaltır (14).

VDR si olmayan farelerin böbreklerinde renin ekspresyonunda upregülasyon olması nedeniyle hiperreninemi gelişmiştir (13). Renin upregülasyonu plazma renin aktivitesinin artışı ve plazma ANG II seviyesinde artışla sonuçlanır.

Kronik hiperglisemi DN patogenezinde ana etkendir. D vitaminin insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı üzerine etkisi bilinmektedir. D vitamini beta hücrelerini alfa hücrelerinden daha fazla etkiler (14, 15). D vitamini glukoz stimülasyonuna yanıt olarak insülin sekresyonunu arttırarak etki eder.

D vitamini eksikliği olan farelerde insülin sekresyonunun azalmış olduğu(16) ve D vitaminin tek doz subkutan enjeksiyonundan sonra bozulmuş glukoz toleransının ve insülin sekresyonunun önemli ölçüde düzeldiği saptanmıştır (17).

Sistemik inflamasyon insülin direnci ile etkili bulunmuştur (18). Obezite ve Tip 2 diyabet inflamatuar reaksiyonu arttırır(18). D vitamini insülin direncini immünmodülatuar ve anti inflamatuar etkiler ile azaltır. D vitamini eksikliği olan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve ya DM olan hastalara D vitamini replasmanı yapılması ile insülin sekresyonu, glukoz toleransı ve hemoglobinA1c (HbA1c) değerlerinde iyileşme gözlenmiştir (19, 20). Çalışmalarda HbA1c'deki iyileşmenin mikroalbüminüri gelişimini azalttığı gösterilmiştir (21, 22).

D vitamininin gerek RAS üzerindeki etkileri ile gerekse glisemik kontrol üzerindeki etkileri ile DN tedavisinde yararlı etkileri olabilir.

Bu çalışmanın amacı D vitamini ve diyabetik nefropati arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Tanımı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (23).

2.1.1.1 Epidemiyolojik Özellikler

Tüm dünyada son 20 yılda diyabet prevalansı dramatik bir şekilde artmıştır. 1985 de 30 milyon olan diyabetli hasta sayısı, 2010 da 285 milyon'a ulaşmıştır (24).

Bugünki artış trendine bakıldığında Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) verilerine göre 2030 da 438 milyon insanın diyabet olacağı tahmin edilmektedir (25).

Birleşik Devletler Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) 2010 verilerine göre diyabetin 25.8 milyon insanı (birleşik devletler populasyonunun %8.3'ünü) etkilediği belirtilmiştir. Tanı alan 18,8 milyon, tanı almayan 7 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir. (26).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) II'de ülkemizde diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı ve son 12 yılda %90 arttığı saptanmıştır (27). Diyabet hem mortalitenin hem de erken disabilitenin önemli bir nedenidir; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de, erişkin nüfustaki körlüğün, son dönem böbrek hastalığının ve non travmatik ekstremite amputasyonlarının başlıca nedenidir. Diyabet kardiyak, serebral ve periferik vasküler hastalık riskini 2-7 kat arttırır ve neonatal mortalite ve morbidite ile obstetrik mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindendir. Bunun yanında, gelişmekte olan deliller hipergliseminin ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi ile çoğu diyabet komplikasyonlarının

önlenebileceğini göstermiştir. Diyabette klinik sonuçlar hastalığın erken teşhisi ve tedavisi ile direkt ilişkilidir (28).

2.1.1.2 Sınıflandırma

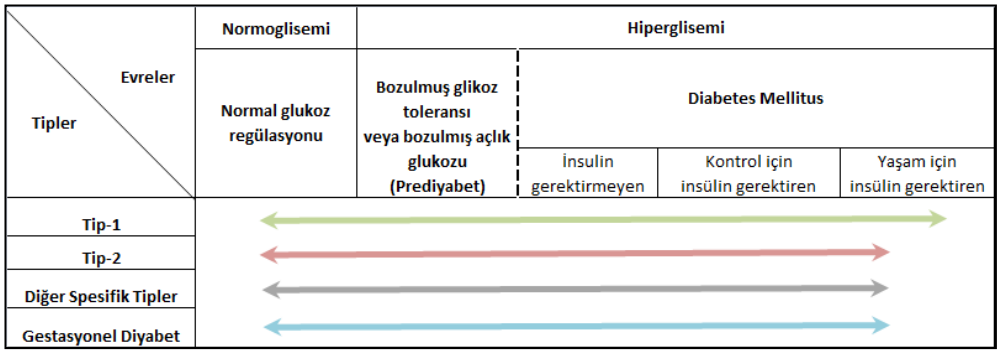
Amerikan Diyabet Derneği' nin (ADA) DM ile ilgili sınıflandırması Tablo 2.1'de belirtilmiştir (29).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması (29).

I	Tip 1 diyabet (β hücre destrüksiyonu, sıklıkla bunun sonucunda mutlak insülin eksikliği)	
	A. İmmün aracılı	
	B. İdiopatik	
II	Tip 2 diyabet (Rölatif insülin eksikliğinin eşlik ettiği insülin direncinin baskın olduğu durumdan insülin direncinin eşlik ettiği sekresyon defektinin baskın olduğu duruma kadar olan aralığı içerebilir).	
III	Diğer spesifik tipler	
	A. β-hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar 1. Kromozom 12, HNF-1α(MODY3) 2. Kromozom 7, glukokinaz(MODY2) 3. Kromozom 20, HNF-4α(MODY1) 4. Kromozom 13,insülin promoter faktör-1(IPF-1;MODY4) 5. Kromozom 17, HNF-1β(MODY5) 6. Kromozom 2,neuroD1(MODY6) 7. Mitokondriyal DNA 8. Diğerleri B.İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar 1. Tip A insülin direnci 2. Leprekanuzum 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğerleri C.Ekzokrin pankreas hastalıkları 1. Pankreatitler 2. Travma/pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik Fibrozis 5. Hemakromatozis 6. Fibrokalkülöz pankreopati 7. Diğerleri D.Endokrinopatiler 1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3.Glukagonoma 4.Feokromasitoma 5.Hipertiroidizm 6.Somatostatinoma 7.Aldosteronoma 8.Diğerleri	E. İlaç ve kimyasal maddeye bağlı 1.Vacor 2.Pentamidin 3.Nikotinik asit 4.Glukokortikoidler 5.Tiroid hormonu 6.Diazoksit 7.β-adrenerjik agonistler 8.Tiyazidler 9.Dilantin 10.γ-interferon 11.Diğerleri F.Enfeksiyonlar: 1.Konjenital rubella 2.Sitomegalovirüs 3.Diğerleri G.İmmün aracılı nadir diyabet formları 1.Stiff-man sendromu 2.Anti insülin reseptör antikorları 3.Diğerleri H.Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar 1.Down sendromu 2.Klinefelter sendromu 3.Turner sendromu 4.Wolfram sendromu 5.Friedreich ataksi 6.Huntington koresi 7.Laurence-Moon-Biedl sendromu 8.Myotonik distrofi 9.Porfiri 10.Prader-Willi sendromu 11.Diğerleri
IV	Gestasyonel diabetes mellitus	

Diabetes mellitus (DM) klinik olarak dört alt gruba ayrılır: Tip 1, primer olarak pankreas β hücre destrüksiyonu ile ve mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir; Tip 2, insülin rezistansı ve rölatif insülin eksikliği ile karakterizedir; diğer spesifik tipler ve gestasyonel diabetes mellitus. Bu klinik kategorilere ek olarak, normal glukoz homeostazisi ile kesin diyabet arasındaki metabolik durumları tanımlamak için prediyabetin iki formu (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanımlanmıştır.Hem bozulmuş açlık glukozu (BAG) hem de bozulmuş glukoz toleransı (BGT) hallerinde ileride DM gelişme ihtimali önemli ölçüde artmıştır ve bu iki durum hastalığın doğal seyrinin bir parçasıdırlar (28).

Glukoz homeostazisi, diabetes mellitus etyolojik sınıflaması ve glisemi evreleri Şekil 2.1'de belirtilmiştir (29).



Şekil 2.1. Glukoz homeostazisi, diabetes mellitus etyolojik sınıflaması ve glisemi evreleri(29).

Tip 2 Diyabet

Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %90-95'inde tip 2 diyabet vardır (29). Tip 2 diyabette insülin direnci ve rölatif insülin yetmezliği vardır. Hastalarda insülin seviyeleri çevresel glukoz konsantrasyonu ve insülin direncine göre yeterli değildir. Tip 2 diyabetin gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin de rolü vardır.

Patogenez

Genetik

Tip 2 diyabet belirgin ailesel yatkınlık gösterir, ancak klasik Mendeliyan kalıtım göstermez, bu da hastalığın ya genetik defektlerin kombinasyonundan ya da yatkınlık oluşturan genlerin ve predispozan çevresel faktörlerin aynı anda

bulunmasından kaynaklandığına işaret eder. Tip 2 diyabetin aday poligenik gen mutasyonları, insülin genini kodlayan bölgedeki peroksizom proliferatif aktive edici reseptör gamma (PPARγ), β hücresi adenozin trifosfat duyarlı potasyum kanalı, intestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2 (FABP2), calpain 10 ve β adrenerjik mutasyonlarını kapsar (28).

İnsülin Sekresyonu

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve aşikar diyabete progresyonun nedeninin insülin sekresyon kapasitesindeki progresif kayıp olduğu açıktır. Tip 2 diyabet aşikar olduğunda, tip 2 diyabetiklerdeki açlık insülin seviyeleri genellikle normal veya artmıştır, ancak beraberinde bulunan hipergliseminin derecesine göre bu değer azdır. İnsülin sekresyon defekti açlık hiperglisemisinin ciddiyeti ile koreledir. İnsülin sekresyon defektinin altta yatan nedeni muhtemelen multifaktöriyeldir (28).

İnsülin Direnci

İnsülin direncinden sorumlu mekanizma tam anlaşılamamıştır. Çalışmalar, bozulmuş mitokondriyal fonksiyonların ve sonuç olarak serbest yağ asitlerinin insülin duyarlı dokularda birikiminin katkı sağlayabileceğini desteklemektedir. İnsülin direnci ile ilgili erken çalışmalar insülin reseptör defekti üzerine yoğunlaşmıştır. Her ne kadar az sayıda hastada insülin reseptörleri anormal olsa da daha distal 'postreseptör' yollarındaki defektler insülin direncinde daha büyük rol oynarlar.İnsülin direncinin diğer bir yönü kas hücrelerindeki hücre yüzeylerinde azalmış Glukoz Taşıyıcı Tip 4 (GLUT 4) translokasyon kabiliyetidir. Obezite, özellikle üst vücut ve abdominal obezite, insülin direnci ve diyabet ile ilişkilidir. İntraabdominal visseral yağ depoları, periferik yerleşimli yağlara göre daha yüksek lipolitik hıza sahiptir ve insülin dirençleri daha fazladır. Sonuçta dolaşan serbest yağ asitlerinin artması karaciğer ve kasta yağ depolarını arttırır ve insülin direncini kötüleştirir (28).

Adiposit Kökenli Hormon ve Sitokinler

Önceleri metabolik olarak dingin olduğu ve sadece yağ depoladıkları düşünülen adipositlerin günümüzde, insülin duyarlılığını etkileyen metabolik olarak aktif hormonlar ürettiği bilinmektedir. Örnek olarak leptin, hipotalamusa etki ederek tokluğu ve enerji üretimini uyarır ve glukoz metabolizmasını hızlandırır. Diğer yağ kaynaklı hormon olan adiponektin, adipozite ve insülin direnci düzeyi ile ters orantılı olacak şekilde dolaşımda bulunur. Obez farelere adiponektin verilmesi, geçici, doz bağımlı, insülinden bağımsız kan glukozu düşüşüne neden olur; aynı zamanda insülin duyarlılığını arttırır. Adipositlerden kaynaklanan faktörlerin(resistin, anjiotensinojen, interlökin 6, tümör nekrosis faktör α (TNF α), transforming büyüme faktörü β (TGF β), plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI 1)) insülin direnci, diyabet ve diyabetin komplikasyolarını nasıl yaptığı bilimsel çalışmaların aktif konusudur ancak şu an yeterli düzeyde açıklanamamaktadır (28).

Glukotoksisite ve Lipotoksisite

Hipergliseminin kendisi glukoza beta hücrelerinin cevabını bozar ve insülin direncini arttırır. Glukotoksisitenin geriye döndürülmesi kısır döngüyü kırabilir ve aynı zamanda hiperglisemiyi azaltabilir. Dolaşan lipidler de glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir, artmış serbest yağ asitleri hepatik glukoneogenezi arttırır, kas glukoz metabolizmasını inhibe eder ve pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonlarını bozabilir. Glukotoksisite de olduğu gibi lipotoksisitenin de geri döndürülmesi metabolik kontrolü hızla düzeltebilir ve istenen tedavi sonuçlarını sağlayabilir (28).

Klinik

Tip 2 diyabet insülin direnci ve rölatif insülin sekresyon yetersizliğinin olması durumunda ortaya çıkar. Hastalarda endojen insülin sekresyon kapasitesi bir miktar vardır. Ancak insülin seviyeleri çevresel glukoz konsantrasyonu ve insülin direncine göre yeterli seviyede değildir. Dolayısıyla klinik seyir sinsidir. Hastalar ya silik semptomlara sahiptirler yada asemptomatiktirler. Poliüri, polidipsi, halsizlik ile başvurabilirler. Akut komplikasyonlar ciddi stres haricinde nadiren gelişir. Tanı sıklıkla rutin laboratuar çalışmalarında hiperglisemi ve glukozüri saptanması ile

belirlenir. Hastalarda tip 2 diyabet tanı konulmazdan uzun yıllar önce başlamıştır. Bu nedenle hastalar diyabet komplikasyonları ile de başvurabilirler. Çoğunlukla hastalar ileri yaşta, obez ve aile öyküsü bulunan kişilerdir.

2.1.2 Diabetes Mellitus Tanısı

Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomların varlığında DM tanısı hemen akla gelmelidir. Bu gibi vakalarda rastgele plazmadan alınmış glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması tanıyı kesinleştirir. Tanının doğrulanması için doğrulayıcı testlere gerek yoktur, tedaviyi geciktirebilir.

Sekiz saat açlık sonrası plazma glukoz ölçümü bu açıdan en elverişli yöntemdir. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. İki ayrı ölçümde 126 mg/dl ve üzerindeki açlık plazma glukoz değerleri saptanması ile kesin diyabet tanısı konulur.

Alternatif olarak 75 g. oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılabilir. OGTT bir gecelik açlık sonrası , suda çözünmüş anhidröz glukozun hastaya içerilmesi ile yapılır. Yüklemeden 2 saat sonra plazma glukozunun 200 mg/dl veya üzerinde olması ile tanı konulur. OGTT yapılacak hastalar ideal olarak sigara kullanmamalı ve test öncesi en az 3 gün karbonhidratlardan serbest diyet tüketmelidir.

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle glikozillenmiş HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Ancak son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c' nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. ABD'de tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yönteminin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

Diabetes Mellitus tanısı için geçerli olan ADA 2012 tanı kriterleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Diyabet tanı kriteleri (29).

Diyabet Tanı Kriterleri
1. A1C ≥ %6.5 (Testin NGSP sertifikalı ve DCCT'ye standardize edilmiş bir yöntemi kullanan laboratuvarda yapılması önerilir.), veya
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl(7.0 mmol/l)) En az 8 saatlik açlık sonrası, veya
3. OGTT'de 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl(11.1 mmol/l) WHO'nun önerdiği şekilde 75 g suda çözülmüş anhidröz glukoz eşdeğeri ile yapılması önerilir, veya
4. Hiperglisemi klasik semptomları veya hiperglisemi krizi olan hastalarda rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl(11,1 mmol/l)
Not: Hipergliseminin semptomatik olmadığı durumlarda kriter 1-3 tekrar testi ile doğrulanmalıdır.

2.1.3 Diabetes Mellitus Tedavisi

Diabetes mellitus tedavisi yaşam şeklinde değişiklikleri ve insülin veya oral antidiyabetik tedaviyi gerektirir. Kısa dönemde, diyabet tedavisinin amaçları, optimal metabolik kontrol ve hastanın kendini klinik olarak iyi hissetmesini sağlamaktır. Uzun dönemli amaç ise, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların önlenmesidir.

Çoğu tip 2 diyabetli hastada diyet ve egzersiz metobolik kontrolü sağlamak için yeterli olmaktadır. Eğer hasta asemptomatik ve hiperglisemi hafif ise başlangıçta farmakolojik ajan kullanımından kaçınılmalı, bir kaç aydan sonra hedef glukoz düzeylerine ulaşılamamış ise non farmakolojik tedavide ısrarcı olunmamalıdır.

1.Hasta Eğitimi

2.Diyet

3.Egzersiz

4.Medikal Tedavi

a.Oral antidiyabetik ilaçlar

İnsülin salgılatıcı(sekretogog) ilaçlar

Sülfonilüreler

Sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcı ajanlar

İnsülin duyarlılaştırıcı(sensitizer) ilaçlar

Biguanidler

Tiazolidindionlar

Alfa glukozidaz inhibitörleri

İnsülinomimetik ilaçlar

Amilin analogları

İnkretin bazlı ilaçlar

İnkretinmimetikler(glukagon benzeri peptid-1 agonistleri:GLP-1A)

İnkretin arttırıcı ilaçlar(Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri:DPP4-İ)

b.İnsülin tedavisi

İnsülin Tedavisinin endikasyonları

1. Tip 1 diyabetli hastalar
2. Oral antidiyabetiklere cevap vermeyen tip 2 diyabetli hastalar
3. Akut metabolik komplikasyon gelişmiş olanlar
4. Gebelik(Diyabetli gebe ya da gestasyonel diyabet)
5. Cerrahi,stres, travma ve enfeksiyon halleri
6. Kronik dejeneratif komplikasyonlar
7. Pankreatektomi geçirenler (30).

ABD ve ülkemizde insan insülini ve insülin analogları kullanılmaktadır. İnsülin tipleri ve etki profilleri Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. İnsülin tipleri ve etki profilleri (23, 28).

İnsülün Tipi	Jenerik Adı	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Hızlı etkili	Lispro Glulisin Aspart	10-15 dk	30-90 dk	3-5 s
Kısa Etkili	Regüler (Kristalize)	30-60 dk	2-4 s	5-8 s
Orta Etkili	Nötral Protamin Hagedorn (NPH) Lent	1-3 s	8 s	12-16 s
Uzun Etkili	Ultralent Glargine Detemir	4-6 s 2-4 s 1s	6-16 s - -	~ 24 s >30 s ~ 24 s

İnsülin rejimleri

Konvansiyonel bir yada iki doz insülin ile yapılan tedavi yöntemidir.

İntensif multiple doz yada sürekli insülin infüzyonu şeklinde yapılan tedavi yöntemidir.

2.1.4 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

2.1.4.1 Akut metabolik komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz(DKA)

Daha çok tip 1 diyabette görülür. Enfeksiyon travma ve diğer stres durumları gibi presipitan faktörlerin varlığında tip 2 diyabette de gelişebilir. Agresif tedaviye rağmen %5 mortalite oranları devam etmektedir (28).

Hiperosmolar hiperglisemik sendrom(HHS)

Daha çok tip 2 diyabette görülür. Agresif tedaviye rağmen %15 gibi yüksek mortalite oranları devam etmektedir (28). Daha önce hiperosmolar nonketotik koma olarak adlandırılan metabolik durum, iki noktayı vurgulamak üzere hiperosmolar hiperglisemik sendrom olarak yeniden adlandırılmıştır.

1. Ketoz ve asidoz değişen derecelerde HHS'de de bulunabilir.
2. Kognitif durumlarda değişiklikler koma olmadan da olabilir.

HHS'li hastaların %10'u aşikar koma halinde gelmektedir.

Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Özellikle insülinle tedavi edilen diyabetik hastalarda görülür.

Plazma glukoz düzeyleri 65-70 mg/dl ve altına indiğinde erken hormonal değişiklikler başlar. Kan glukoz düşüklüğündeki semptomların nedeni otonomik aktivite ve beyin fonksiyonlarındaki değişikliklerdir.

2.1.4.2 Kronik dejeneratif komplikasyonlar

İnsülin ve antibiyotiklerin kullanımından sonra akut komplikasyonlardan ölüm azalmış ve kronik komplikasyonların önemi atmıştır.

Makrovasküler hastalık (Ateroskleroz)

Diyabetli hastalarda ateroskleroz riski yüksektir. Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar için artmış risk vardır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Tip 2 diabetli hastalarda koroner arter hastalığı riski 2-4 kat artmıştır. Diyabetli olgularda ayak bacak amputasyonları 5 kat daha sık görülür.

Diyabetli hastalarda ateroskleroz riskini arttıran başlıca etkenler hiperinsülinemi, hiperglisemi, artmış serbest yağ asitleri, hipertrigliseridemi, LDL artışı, HDL düşüklüğü, LDL reseptör aktivitesinin azalması, LDL'nin glikasyonu ve oksidasyonu, artmış trombosit agregasyonu ve adezyonu, endotele bağımlı vazodilatasyonun azalması, plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeylerinin yüksekliğidir (30).

Çalışmalar tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini arttırabileceğini ortaya koymuştur (31-33). İleri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir (23).

Korunma ve tedavi

Uygun glisemik regülasyonun yanında hipertansiyonun, obezitenin, dislipideminin, insüline direncin ve hiperinsülineminin düzeltilmesi önemlidir.

Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati diyabetli hastaların %50' sini etkiler.

Tip 1 ve tip 2 diyabette görülen diyabetik nöropatinin klinik özelliklerinin benzemesi komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin önemli rolü olduğunu düşündürmüştür. Diyabetik nöropatinin halen etyopatogenezi aydınlatılamamıştır. Bu konu ile ilgili başlıca öne sürülen mekanizmalar; Metabolik bozukluklar (sinir hücresinde glukoz, fruktoz ve sorbitol artışı, sinir hücresinde bir hücre zarı bileşeni olan myoinositolün azalması, akson proteinlerinin sentezinde ve naklinde azalma, bozulmuş myelin sentezi, azalmış sinir Na-K-ATPaz aktivitesi, glikojen birikimi, sinirde lipid metabolizması bozukluğu, aminoasitlerin protein yapımına katılımında

azalma) ve hipoksi ile iskemidir (kapiller bozukluklar,kan akışında değişiklik,nöron oksijen içeriğinde azalma,nöron laktat içeriğinde artma) (30).

Distal Simetrik Polinöropati

Diyabette en sık görülen nörolojik sendromdur. Tüm somatik sinirleri kapsayabilmekle beraber genelde ayak ve ellerdeki distal sensorimotor sinirleri tutar. Daha çok duyu sinirleri etkilenmiştir; Hastalık hem küçük myelinli olmayan C fibrillerini (ağrıyı ve ısıyı iletir) ve hem de daha büyük myelinli dokunma, vibrasyon ve propriyosepsiyonu taşıyan Aδ/Aβ sinirlerini etkiler. Erken dönemde distal nöropatili hastaların çoğu asemptomatiktir, vibrasyon hissi, hafif dokunma iki nokta diskriminasyonu ve termal sensitivitenin kaybı muayenede hafiftir. Semptomatik olduklarında hastalar tipik olarak eldiven çorap tarzında uyuşma ve karıncalanmadan yakınırlar. Ağrı sıklıkla çeşitli derecelerde eşlik eder. Hastalığın ileriki evrelerinde ciddi duyu kaybı, el ve ayaklarda küçük kas kaybı, duyu ataksisi ve nöropatik artropati gelişir (28).

Fokal Diyabetik Nöropati (Mononöropati)

Fokal diyabetik nöropatiler tipik olarak ağrı ile prezente olurlar ancak, motor kayıp ve anormal derin tendon refleksleri bulunabilir. En sık okulomotor, median, radiyal ve lateral popliteal sinirler etkilenir. Ağrılı radikülopati bir ya da daha fazla spinal kök dağılımında olabilir. Genelde 6-8 hafta sürer, kronik olma ihtimali düşüktür. Sıkışma sendromu da diyabetiklerde sıktır, sık sıkışma yerleri median (karpal tünel sendromu), ulnar, radiyal, lateral popliteal, peroneal ve plantar sinirler gibi alt ekstremite sinirleridir (28).

Proksimal Motor Nöropati(Diyabetik Amyotrofi)

Polinöropati olarak sınıflandırılsa da özel bir durumdur. Yaşlı tip 2 diyabetli hastaları etkiler. Klasik olarak uyluk ve kalçada ağrı ile başlar, sonra proksimal kaslarda güç kaybı ile devam eder (28).

Otonom nöropati

Sempatik ve parasempatik sistemleri değişik kombinasyonlarda etkiler. Kardiyovasküler sistem etkilenir, ortostatik hipotansiyon, senkop, aritmiler, sessiz myokard enfarktüsü, ani ölüm görülebilir. Gastrointestinal sistem etkilenir, gastroparezi, yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma, konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit, alınan gıdaların absorbsiyonunda gecikme görülür. Genitoüriner

sistem etkilenir, mesane atonisi, inkontinans, erektil disfonksiyon görülebilir. Sudomotor sistem etkilenir, ekstremitelerde terleme azlığı, postprandiyal göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde terleme ve flushing görülebilir. Hipogliseminin farkına varamama durumu gelişir, hipoglisemiye kontrregülatuar hormon yanıtı bozulur (28).

Tedavi

Tedavi öncelikle sıkı glisemi kontrolüdür. Semptomatik tedavide trisiklik antidepresanlar, selektif seratonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, zayıf opiyatlar, lokal kremler kulanılmaktadır.

Patogeneze yönelik olarak, aldoz redüktaz inhibitörleri, alfa lipoik asit kullanılmaktadır.

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati tip 1 diyabetlilerin tanıdan 10 yıl sonra %60, 20 yıl sonra %95'inde gelişir. Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %10-15'i ileride kör olacaklardır. Tip 2 diyabette körlük insidansı az olsa da hastalığın yüksek prevalansı ciddi görme kaybı olan hastaların daha yüksek sayıda olmasına neden olmuştur.

Amerika'da 24-74 yaş arası bireylerde başlıca körlük nedenidir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan beş yıl sonra, tip 2 diyabette tanı anında göz muayenesi önerilmektedir (28).

Non Proliferatif Diyabetik Retinopati

Retinopati ile ilişkili en erken patolojik değişiklikler, hafif non proliferatif diyabetik retinopati (NPR) olarak adlandırılır. Hafif NPR ilk bulguları, sıklıkla kapiller oklüzyon alanlarının olduğu bölgelerde olan mikroanevrizmalardır. Takibinde artmış vasküler permeabilite nedeniyle retinal nokta hemorajileri, sert eksudalar oluşur. Yumuşak eksuda ve ya pamuk ipliği noktaları olarak bilinen sinir tabakası enfarktları görülür. Görme keskinliği genellikle etkilenmemiştir. Yüksek riskli proliferatif retinopatiye ilerleme 5 yılda %15 civarındadır.

Orta dereceli NPR, intraretinal mikrovasküler retinopati ile karakterizedir, venöz kalibrasyonda değişiklikler, boncuklaşma, artmış kapiller dilatasyon ve permeabiliteyi kapsar.

Ciddi ve çok ciddi NPR, progresif retinal kapiller kaybı ve iskemisini kapsar. Bununla birlikte geniş hemorajilerin, eksudaların ve mikroanevrizmaların gelişmesini kapsar (28).

Proliferatif Diyabetik Retinopati

Proliferatif diyabetik retinopati (PR) neovaskülarizasyonu, retinal yüzeyin iç tabakası veya optik noktada yeni kan damarları ve fibröz doku oluşumunu kapsar. İleriki aşamalarda vitröz cisimciğin de invazyonu ile yüksek riskli PR gelişir. Bu son basamakta neo vasküler yapıların kontraksiyonu ve fibrozisi, körlüğün en önemli belirleyicileri olan retinal yırtılma ve kanamaya neden olur (28).

Maküler Ödem

Makülaya vasküler sızıntıdan olur. Retinopatinin herhangi bir evresinde olabilir. Tip 2 diyabette daha sıktır, görme kaybının önemli bir nedenidir.

Tedavi

Tedavi öncelikle sıkı glisemi kontrolüdür. Ciddi NPR ve PR panretinal fotokoagulasyon ile tedavi edilirler. Laser yapılamayan hastalarda kriyoterapi ve vitrektomi gerekebilir. Maküler ödem fokal fotokagulasyonla tedavi edilir.

2.2 Diyabetik Nefropati

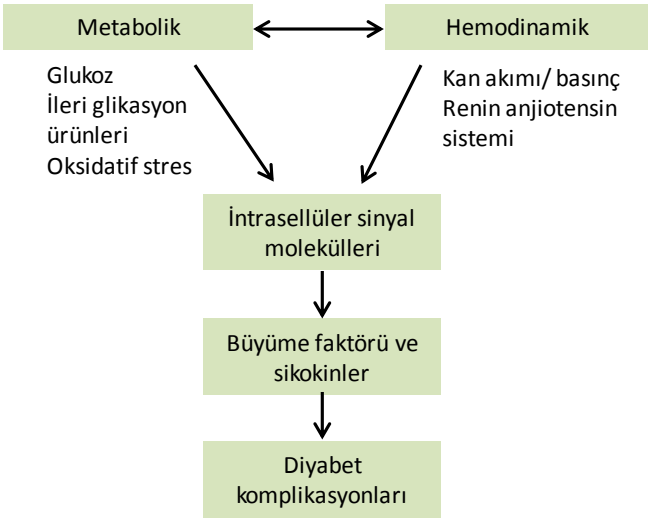
ABD'de ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önemli nedenidir. Diyabet ile ilişkili mortalite ve morbiditenin temel sebebidir. Diyabetli hastalarda hem mikroalbüminüri hem de makroalbüminüri artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (24). Tip 1 diyabetli hastaların %30-35, tip 2 diyabetli hastaların %20'sinde diyabetik nefropati gelişir. Tip 2 diyabetli hastalar son dönem böbrek yetmezliği için tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunu oluştururlar. Bu durumun hastaların yaşam süresinin uzaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (28).

Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması (UKPDS)'de tip 2 diyabetli hastalarda tanıdan sonraki 10.yılda mikroalbüminüri %25, makroalbüminüri %5, kreatinin yüksekliği (>2 mg/dl), renal replasman tedavisi ihtiyacı %0.8 bildirilmiştir. Aynı çalışmada mikroalbüminüriden makroalbüminüriye, makroalbüminüriden kreatinin yüksekliğine veya renal replasman tedavisi ihtiyacına ilerleme sıklığı sırası ile %2, %2,8, %2,3 dür (21).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği(TND) 2009 verilerine göre diyaliz tedavisi alan hastalar arasında DM %35 ile SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (34).

2.2.1 Patogenez

Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi diyabetik nefropatinin patogenezi de kronik hiperglisemi ile ilişkilidir. Tam olarak tanımlanmasa da diyabetik nefropati patogenezinde hipergliseminin tetiklediği metabolik, hemodinamik, genetik faktörler ile çeşitli intrasellüler sinyal molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler sorumlu tutulmuştur. Şekil 2.2 diyabetik nefropatinin patogenizinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimini göstermektedir.



Şekil 2.2. Diyabetik nefropatinin patogenezinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin etkileşimi (35).

2.2.1.1 Metabolik Faktörler

Hiperglisemi

Hiperglisemi glomerüler ve mezengial hücrelerdeki etkilerinden dolayı diyabetik nefropati gelişiminde çok önemlidir. Hiperglisemi mezengial hücrelerde çoğalma ve hipertrofi, matriks üretiminde artış ve bazal membran kalınlaşması ile kendini gösterir.

Kötü glisemik kontrolün diyabetik nefropati ile ilişkili olduğundan şüphe yoktur. HbA1c seviyesi mikroalbüminürik ve makroalbüminürik hastalarda

normoalbüminürisi (36) olan hastalardan daha yüksektir ve iki longitudinal çalışmada glisemik kontrol ile normoalbuminürili normotensif tip 1 diyabetli hastalarda mikroalbüminürinin gelecekteki gelişimi tahmin edilmiştir (37, 38).

Çalışmalar, insan ve deneysel diyabetlilerde optimal glisemik kontrolün renal koruyucu etkilerilerini göstermiştir. Hayvanlarda yapısal glomerüler değişiklikler ve albuminüri normogliseminin ya adacık hücre transplantasyonu yada yoğun insulin tedavisi ile korunması ile önlenebilir veya etkilenen böbreğin nondiyabetik bir hayvana nakli ile tersine çevrilebilir (39-41). Tip 1 diyabetli 1441 hastada diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişim riski üzerinde, yoğun ve konvansiyonel insülin tedavisinin etkilerini karşılaştıran bir çalışmada HbA1c'de sürekli iyileşmenin diabetik nefropati gelişim riskini azalttığı saptandı (21). Benzer olarak diğer bir çalışmada ise yeni tip 2 diyabet tanısı konulmuş hastalarda mikroalbüminürinin önlenmesinde glisemik kontrolün etkili olduğu görülmüştür (22).

Diyabetik nefropatinin patogenezi için hipergliseminin gerekli olduğunu gösteren sağlam bulgular vardır. Hiperglisemiyi diyabetik böbrek hastalığının fonksiyonel ve yapısal bozukluklarını birbirine bağlayan mekanizmalar açığa kavuşturulmuştur (42).

Nonenzimatik Glikozilasyon

Dolaşım ve dokudaki proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Glikozilasyon başlangıçta geri dönüşümlü olan erken glikasyon ürünlerini, daha sonra geri dönüşümlü olmayan ileri glikasyon ürünlerini (AGE) oluşturur. Bu ürünlerin glomerül bazal membran ve matriks oluşumunda etkileri vardır. AGE'ler kollajene bağlanarak renal ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunurlar. AGE'ler DN gelişimine neden olan sitokin, hormon ve serbest radikal düzeylerinde artışa neden olmaktadırlar.

İnsan ve deneysel diyabetlilerde AGE'ler renal glomerül ve tubüllerde toplanırlar. Bu olay spesifiktir çünkü normal böbreklerde veya glomerülonefritli ve diyabeti olmayan böbreklerde oluşmaz (43). Diyabetli hayvanlarda AGE'lerin böbrekte toplanması albüminüri gelişimi, mesangial genişleme ve glomerüler bazal membranda kalınlaşma ile paraleldir. Ayrıca AGE oluşumu için bir inhibitör olan

aminoguanidin(AGN) kullanımı AGE'lerin böbrekte toplanmasını, albüminüri ve mesangial genişlemeyi azaltır (44).

Polyol Yolağı

İntrasellüler glukoz aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşmektedir. Sorbitol artışı glomerüler ve tübüler hücrelerde myoinositolü ve NA-K-ATP az aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulmasına ve hücrenin şişmesine neden olur. Sorbitolün fruktoza dönüşmesi ile oluşan fruktoz da doku hasarına yol açar. Sorbitolün artması ile NADPH azalır ve glutatyon mekanizması bozularak serbest oksijen radikalleri artar; sonuç olarak doku hipoksisi ve vasküler hasar belirginleşir (42, 45).

Glukotoksisite

Klinik çalışma sonuçları göstermiştirki, hiperglisemi diyabetik böbrek hastalığında kilit rol oynar. Böbrek hücreleri ve izole glomerül üzerinde yapılan çalışmalar yüksek glukoz konsantrasyonlarının direk olarak extracellular matriks deposizyonunu değiştirdiğini doğrular. Mesangial hücrelerde yüksek glukoz konsantrasyonları hücre hipertrofisini indükler ve gen expresyonunu artırır (42).

2.2.1.2 Hemodinamik faktörler

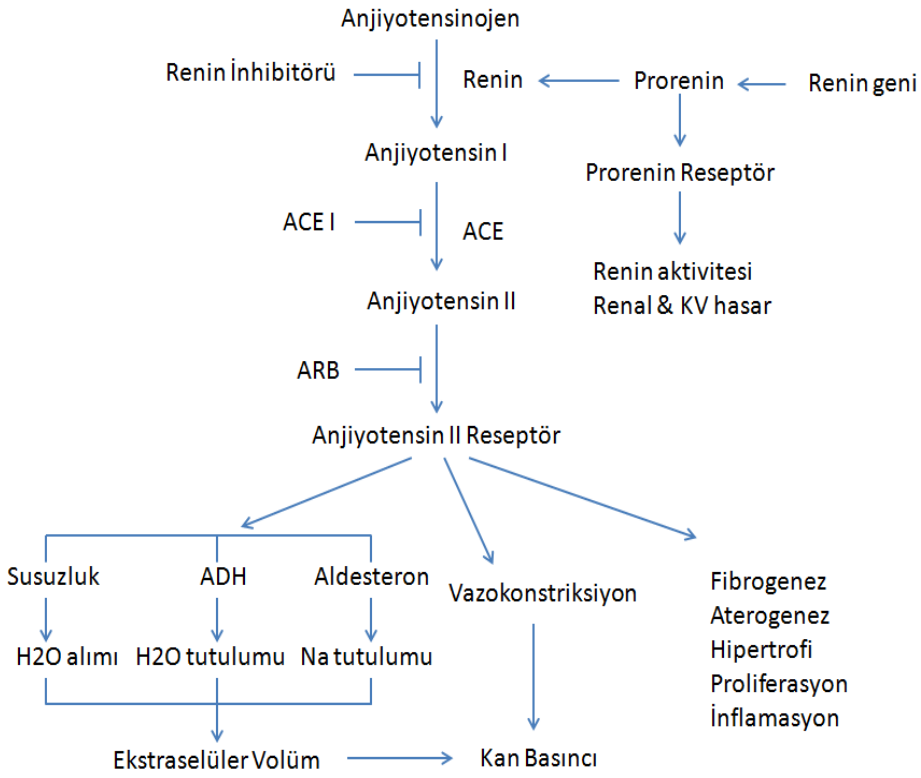
Hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon afferent ve efferent arteriollerdeki direncin düşmesine bağlı olarak gelişir. Afferent arterioldeki direnç azalması daha fazladır. Bu otoregülasyonun bozulmasına bir çok etken katkıda bulunur (45).

Renin anjiotensin sistemi(RAS)

RAS diyabetik nefropati patogenezinde önemli bir etkendir. RAS bir çok komponent içeren endokrin düzenleyici bir kaskaddır. RAS'ın ilk hız kısıtlayıcı basamağı renindir. Renin jukstaglomerüler hücrelerden salınan bir aspartyl proteazdır. Reninin substratı baskın olarak karaciğerde üretilen anjiotensinojen (AGT)'dir. Renin AGT'yi anjiotensin(ANG) I'e çevirir. ANG I'de anjiotensin konverting enzim (ACE) ile ANG II'ye çevrilir. ACE damarlarda bulunan endotelyal hücrelerden salınır. ANG II RAS'ın ana komponentidir. ANG II kuvvetli potent bir

vazokonstriktördür. Damardaki düz kas hücreleri üzerinde vazokonstriksiyonu arttırarak etki eder. Dolayısıyla periferik rezistansı arttırır. ANG II hipotalamustan antidiüretik hormon (ADH) salınımını stimüle eder. Bu da böbrekten su retansiyonunu ve ekstrasellüler volümü arttırır. Sonuç olarak ANG II SSS de susama hissini arttırır ve su alımını teşvik eder (2). RAS kaskadının aktivasyonu volüm genişlemesine ve periferik direncin artmasına neden olur. Dolayısıyla sistemik RAS'ın aktivasyonu hipertansiyon gelişimine neden olur (47, 48). Kan basıncı kontrolüne ilave olarak ANG II'nin fibrogenezi, inflamasyonu, hücre hipertrofisini ve proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir (49-51).

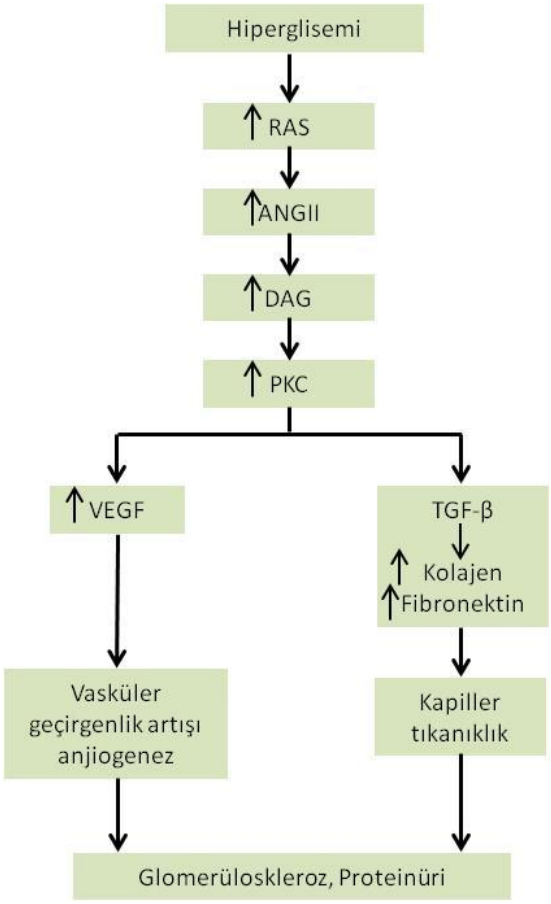
Şekil 2.3'de RAS görülmektedir (2).



Şekil 2.3. Renin anjiyotensin sistemi (2).

Sistemik RAS'a ilave olarak RAS'ın komponentleri beyin, kalp, vasküler sistem, böbrek ve üreme sistemi gibi bir çok dokuda bulunmuştur (52). İntrarenal RAS'ın DM'de hipergliseminin indüklediği böbrek hasarında anahtar rol oynadığı bilinir (5). Diyabetik hastalarda hiperglisemi böbrek glomerüllerinde, renal damarlarda RAS'ı aktive eder. Vazoaktif hormonlardan olan ANG II meydana

gelir. ANG II, diaçilgliserol (DAG) ve protein kinaz c (PKC)'yi aktive eder. DAG ve PKC kontraktil proteinleri ve sitokinleri aktive eder (TGF beta, VEGF). Bu aktivasyon sonucunda bir yandan ekstrasellüler matrikste kollajen 4, fibronektin birikimi artarken, diğer yandan fibrotik durum artarak glomerüloskleroz, vasküler permeabilite artması, proteinüri ile birlikte diyabetik nefropati gelişir (5). Şekil 2.4 Hiperglisemi, RAS ve proteinüri ilişkisini göstermekteir.



Şekil 2.4. Hiperglisemi, RAS ve Proteinüri ilişkisi.

2.2.1.3 Hücre içi sinyal yolakları

Protein Kinaz C(PKC)

PKC hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini içeren bir dizi işlemi etkiler. PKC aktifleşmesi, glomerüler hiperfiltrasyona neden olan vazodilatör prostanoidlerin salınımını arttırmaktadır. TGF-β1 in aktive olması ile PKC mezengial hücrelerde hücre dışı matriks oluşumunu arttırabilmektedir (45).

Prorenin

Prorenin reseptörleri podositlerde ve mezengiumda yer alırlar. Bu reseptörlerin baskılanmasını Ras bağımlı olan ve olmayan hücre içi uyarılarla gerçekleştirirler. Prorenin özgül doku reseptörüne bağlanarak mitojen aktive protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna neden olur. Prorenin reseptör baskılanmasının MAPK aktivasyonunu engellediği ve anjiotensin aktivitesinde artışa rağmen nefropati gelişiminin engellendiği görülmüş (53). Çocuk ve adolesanlarda artmış plazma prorenin aktivitesinin diyabetik nefropati gelişimi için risk faktörü olduğu gözlenmiş (54, 55). Renin ve prorenin ANGII'den bağımsız olarak intrasellüler MAPK aktivasyonunu tetiklerler. Renin ve prorenin ile mezengial hücredeki reseptörler stimüle olunca profibrotik bir faktör olan TGF-β sentezi olur (56). Dolaşımında yüksek prorenin bulunan farelerde yüksek kan basıncı olmamasına rağmen vasküler hasar ve diyabetik renal komplikasyonlar geliştiği görülmüştür (57).

2.2.1.4 Büyüme faktörleri

Transforming Büyüme Faktörü β1

TGF-β hücre proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks proteinlerinin metabolizmasını düzenleyen ve hücreler arası haberleşmeden sorumlu karmaşık bir sistemin çok fonksiyonlu proteinidir. Üç isoform halde bulunur TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 ve bunlardan TGF-β1 en iyi karekterize olan ve büyük oranda böbrekte bulunan isoformdur. Glomerül ve proximal tübül hücreleri TGF-β1 üretirler ve tüm TGF-β isoformlarına bağlanan tip I ve tip II TGF-β reseptörlerini eksprese ederler (58, 59).

In vitro, hem glomerülar mesangial hücreler hem de tübüler epitelial hücreler TGF-β1'e cevap olarak kollajen, fibronektin ve laminin sentezini artırırlar. İn vivo, sağlıklı memelilerde TGF-β1 glomerulosklerozve proteinüriyi indükler (60-62).

TGF-β1'in diyabetik nefropatinin patogenezinde yüksek değerlerde bulunduğu bilinmektedir. İnsan ve deneysel diyabetlilerde, glomerüllerde ve tübüllerde TGF-β1 gen ekspresyonu ve protein salgılanımı artar (63, 64). Diyabetik farede TGF-β1 blokajı önemli ölçüde tip IV kollajen ve fibronektini azaltır, glomerül hipertrofisini, glomerulosklerozu ve renal yetmezliği önler (65, 66).

Bağ dokusu Büyüme Faktörü (CTGF)

Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) birçok sklerotik durumda fazlaca bulunan yeni bir siktokindir (67). CTFG normal böbrekte minimal seviyede iken, insan ve deneysel diyabetik nefropatide mesengiumda önemli ölçüde indüklenir. (68, 69). Mezengial matriks genişlemesi ve glomerüloskleroz patogenezinin önemli bir faktörüdür (70).

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)

IGF-1 büyüme hormonu regülasyonu altında bir spesifik reseptöre (IGF-1) bağlanan potent mitojenik bir polipeptiddir (71). Diyabetli hastalarda dolaşan IGF-1 seviyeleri normal ya da biraz azalmıştır (72). Deneysel çalışmalarda böbreğin IGF-1 içeriği artmıştır. IGF'nin Diyabetik böbrekte erken glomerüler bozuklukların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (70).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

Beş farklı izoformları olan homodimerik glikoproteinlerdir. Kompansatuar artış gerektiren hallerde bowman kapsül epitelinden ve sağlıklı glomerüllerde podositlerden salınır. Vasküler permeabilite üzerinde etkilidir. Podositlerde eksprese edilen, glomerül geçirgenliğini arttıran ve glomerül hasarına yol açan VEGF diyabetik nefropati ve proteinüriden sorumlu tutulmaktadır. ANGII tarafından serbestleştirilir. ANGII reseptör blokerleri ile yapılan bir çalışmada diyabetik deneklerde VEGF gen ve protein ekspresyonunun hem de proteinürinin azaldığı gösterilmiş (70).

Epidermal büyüme faktörü (EGF)

Büyüme sürecini hızlandıran bu faktör distal tübüllerde sentezlenir ve idrar ile atılır. EGF diyabette renal hipertrofi nedenlerinden biri olarak kabul edilir (70).

2.2.1.5 Sitokinler

Patagonezde rol alan başlıca sitokinler interlökin 1 β (IL,1β), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), nükleer faktör- λB (NF- λB)'dir.

2.2.1.6 Oksidatif stres

Nefronun metabolizması sırasında oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar antioksidan enzimler tarafından dengede tutulmaktadır. Reakif oksijen radikalleri hücre zarı fosfolipidlerinin peroksidasyonu, proteinlerin oksidasyonu, renal vasokonstriksiyon ve DNA hasarında rol alırlar. Hiperglisemide çoğu mitokondri içinde oluşturulan oksijen radikalleri artmaktadır (45).

2.2.1.7 Genetik

Diyabetik nefropatide genetiğin rolü olduğu bilinmekle birlikte hangi genler ile ilişkili olduğu net olarak bilinmemektedir. Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada proteinürisi olmayan ebeveynlerin diyabetli çocuklarında %14.3 nefropati saptanırken, bir ebeveyni albüminürik olan çocukların %22.9'unda, iki ebeveyn albüminürik ise %45.9 unda nefropati geliştiği görülmüştür. Yine ebeveynlerden birinde yüksek kreatinin değeri olan ailenin çocuklarında yüksek kreatinin görülme oranı %11.7 iken, normal kreatinin değerlerine sahip ebeveynlerin çocuklarında bu oranın %1.5 olduğu gözlenmiştir (73).

Diyabetik hastaların ne kadar kötü tedavi edilirse edilsinler, bir kısmında diyabetik nefropati görülmemesi genetik faktörlerin katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Daha çok üzerinde durulan genler ACE ve ANG II reseptör (AT2) gen bölgelerinin polimorfizmleridir. Hemodinamiyi etkileyen genetik faktörler (IGF-1 ve cyclin geni, kinin reseptör gen polimorfizmi, ACE gen polimorfizmi, AT2 geni, endotelin 1 ve endotelin 1 reseptörü geni, nitrik oksit sentetaz gen polimorfizmi, ANP geni), hiperglisemiyi etkileyen ve hipergliseminin etkilediği genetik faktörler (AGE reseptör geni, aldoz redüktaz kodlayan gen, büyüme faktörlerine ait genler, PKC kodlayan genler, sitokinler ile ilişkili genler), sellüler ve moleküler yapı değişikliği ile ilgili genetik faktörler (nefrin, megalin, kübilin genetiği, galektin 3 genetiği), lipid metabolizması, insülin direnci, oksidatif stres, koagulasyon sistemi ile ilişkili genetik faktörler sorumlu tutulmaktadırlar (70).

2.2.2 Patoloji

Böbrekteki patolojik değişiklikler mikroalbüminüri başlamadan ortaya çıkmaktadır. Diyabetik glomerüloskleroz, glomerüllerdeki izole bazal membran kalınlaşması, yaygın glomerüloskleroz ve nodüler glomerülosklerozu içerir.

Glomerül bazal membran kalınlaşması

Diyabetik mikroanjiopatinin erken lezyonudur.

Diffüz glomerüloskleroz

Mezengial boşluğun tümüyle artmış mezengial matriks ile doldurulmasını ifade eder. Her zaman bazal membran kalınlaşması olaya eşlik eder.

Nodüler glomerüloskleroz

Diffüz glomerüloskleroz zemininde görülür. Özelliği matriks maddesinde nodüler kümelenmelerin olmasıdır. Ayrıca nodüllerin içinde mezengial hücreler sayıca artmıştır, periferik kapiller kıvrımlarda mikroanevrizmalar görülebilmektedir. Işık mikroskobisinde mezengium kaynaklı, düzgün sınırlı, PAS pozitif ve eozinofilik görünümlü diabetik nefropati için patognomonik' Kimmelstiel Wilson nodülü' görülür. Bu nodülün görülme oranı % 12-46 arasındadır.

Diyabetik böbrekte glomerüler değişikliklere odaklanılmış olmasına rağmen yeni çalışmalar böbreğin diğer bölgelerinde de değişiklik olduğunu göstermiştir. Bu bölgeler tübüller, interstisyum, medulla ve papilladır (35).

2.2.3 Risk faktörleri

Diyabetik nefropati için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

Hastalığın süresi : Hastalık süresi arttıkça diyabetik nefropati görülme oranı artar.

Hipergisemi : Kötü glisemik kontrolü olan hastalarda diyabetik nefropati gelişimi daha olasıdır. Kontrollü klinik çalışmalar bu ilişkiyi göstermiştir (74).

Hiperlipidemi: Artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir dolayısı ile artmış diyabetik nefropati riski ile ilişkilidir.

Hipertansiyon : Prospektif çalışmalar hipertansiyon ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Diyabetin erken döneminde esansiyel hipertansiyon görülmesi glomerülosklerozu ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırır (74).

Irk: Siyah ırkta, meksika kökenli amerikalılarda ve Pima yerlilerinde diyabetik nefropati sıklığı ve şiddeti beyaz ırka göre artmıştır (74).

Yaş: Diyabetin başlangıç yaşı ile ilişki tam olarak ortaya koyulmamıştır (74).

Genetik yatkınlık : Genetik yatkınlık diyabetik nefropatinin insidansı ve şiddeti için önemli bir etken olabilir (74).

Obezite : Diyabetik hastalarda obezitenin artmış kronik böbrek hastalığı riski ile birlikteliği bildirilmiştir.Ayrıca diyet ve kilo verme ile proteinüride azalma ve böbrek işlevinde düzelme olabilir (74).

Sigara: Sigara diyabetli hastalarda birçok yan etkiye sahiptir. Albüminüride artış, son dönem böbrek yetmezliği riskinde artış ve diyaliz başlandığında azalan yaşam süresi bu etkilerden bazılarıdır (74).

2.2.4 Klinik

Diyabetik nefropati klinik seyiri 5 evreden oluşur.

Evre 1- Hipertrofi ve Hiperfiltrasyon Dönemi

Böbrek ve glomerül büyüktür. Hiperglisemiye bağlı hiperfiltrasyon vardır. Hiperfiltrasyona bağlı glomerüler filtrasyon hızı artmıştır.

Evre 2- Sessiz Dönem

Bazal membran kalınlaşması ve renal hipertrofi vardır. Normal sınırlarda albüminüri vardır.

Evre-3-Mikroalbüminüri Dönemi

Altı aylık bir süre içerisinde en az iki defa ölçümde albüminürinin 24 saatlik idrarda 30-299 mg/gün veya spot idrarda 30-299 ug/mg kreatinin aralığındaki

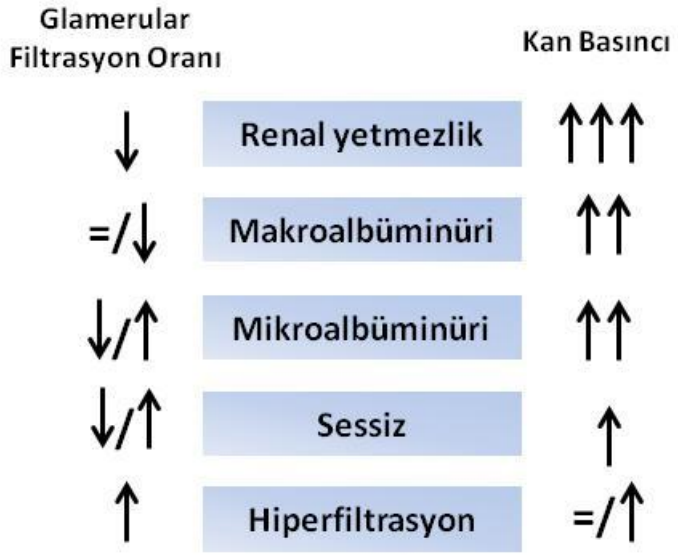
değerlerde saptanması mikroalbüminüri olarak tanımlanır. Ağır egzersiz ve enfeksiyon gibi durumlarda mikroalbüminüri daha belirgin hale gelir. Bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme vardır. GFH yüksek veya normaldir. Makrovasküler hastalıkların habercisidir. Hastaların %50'sinden fazlasında hipertansiyon vardır.

Evre-4-Makroalbüminüri Dönemi

Makroalbüminüri albüminürinin 24 saatlik idrarda ≥300 mg/gün veya spot idrarda ≥300 ug/mg kreatinin olarak saptanmasıdır. Spot idrar tetkiklerinde proteinüri saptanabilir. Hastalığın seyri bu evreden sonra geri dönüşümsüz bir hal almıştır ve hipertansiyon artık hastalığın seyrinin bir parçasıdır. Artan proteinüri ile birlikte kontrolsüz hipertansiyon ve hiperglisemi varlığı hastalığın üremi evresine geçişini hızlandırır. Yaygın interkapiller glomerüloskleroz vardır. GFH azalmaya başlar.

Evre 5-Üremi Dönemi

Ensık doktora başvurulan evredir. Bu evrede proteinüri nefrotik düzeydedir. GFH hızla azalmaktadır ve ortalama 3 yıl içerisinde SDBY gelişmekte ve renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Belirgin glomerüloskleroz vardır. Şekil 2.5 diyabetik nefropatinin doğal seyrini göstermektedir.



Şekil 2.5. Diyabetik nefropatinin doğal seyri (35).

2.2.5 Tedavi

2.2.5.1 Erken Dönem tedavisi

Diyabetin erken dönemlerinde mikroalbüminüri gelişmeden önce iyi glisemik kontrol çok önemlidir. DCCT tip 1 diyabetlilerde ortalama 6.5 yıl takipte, intensif tedavinin mikroalbüminüriyi %39, makroalbüminüriyi % 54 azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde tip 2 diyabetlilerde yapılan ve 9 yıllık takibi olan UKPDS çalışmasında, glisemik kontrol intensif tedavi grubunda mikroalbüminüriyi %24, makroalbüminüriyi % 33 azaltmıştır (21, 22).

Normotansif normoalbüminürik tip 2 diyabetli hastalarda, ACE inhibitörleri(ACEİ)'nin mikroalbümin üretimini geciktirdiği bildirilmiştir. ACEİ'ler ve ARB'ler ile yapılan çalışmalar her iki ilacın da hem proteinüri hem de glomerüler filtrasyon hızını azalttığını göstermektedir. Diyabetik hastalarda bu ilaçlar önerilmektedir.

2.2.5.2 Geç Dönem Tedavisi

Öncelikli tedavinin hedefi glisemik kontroldür. Diğer bir hedef kan basıncı kontrolüdür. Kan basıncının azaltılması ile glomerüler basıncın azaltılması tedavinin amacıdır. Diyette protein kısıtlaması mikroalbüminüride 0.8-1.0 g/kg/gün, makroalbüminüride <0.8 g/kg/gün önerilir (29). Lipid kontrolü hem renal hem de kardiyovasküler komplikasyonlar açısından önemlidir. Son dönem böbrek yetmezliği yaklaştıkça yaklaşım nondiyabetik üremik hastalardaki gibi olmalıdır. SDBY tedavi alternatifleri hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek, pankreas ile böbrek transplantasyonudur.

2.2.5.3 Komplikasyonların Tedavisi

Bakteriüri ve pyelonefrit riski diyabetli hastalarda otonom mesane disfonksiyonu, bozulmuş organ perfüzyonu ve glukozüri nedeniyle artmıştır.

Papiller nekroz ve renal arter stenozu artmıştır. Kontrast maddelere bağlı nefrotoksisiteye duyarlılık artmıştır.

2.3 D vitamini

D vitaminleri hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür (1). Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadırlar. D vitamini vücutta üretilebilmesi ve üretildiği yer dışında başka bölgelerde etki gösterebilmesi nedeni ile de günümüzde bir hormon olarak tanımlanmaktadır. D vitaminin en önemli etkileri kalsiyum ve fosforun plazma düzeylerini düzenlemektir (1).

2.3.1 D vitamini Kaynakları

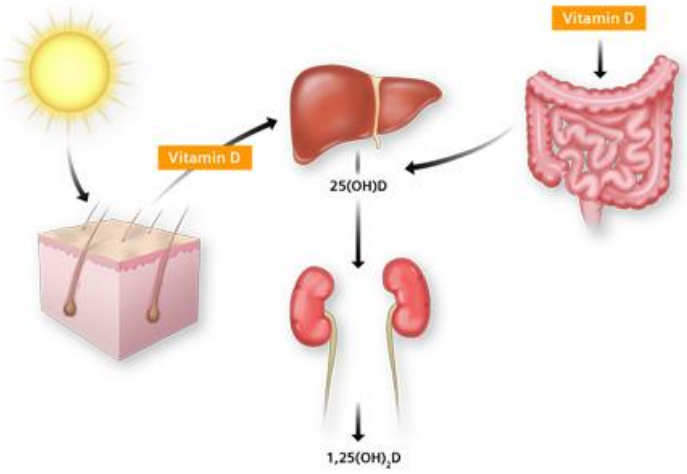
D vitamini diyetle alınabilmekte ve endojen olarak yapılabilmektedir.

Bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (D3 vitamini) diyetle alınan D vitamini kaynaklarıdır.

Kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterol endojen D vitamini öncülüdür. İnsanlarda güneş ışığına maruz kalan dermis ve epidermiste kolekalsiferole dönüşür. D vitamini sadece sınırlı güneş ışığı alan kişilerde diyetsel bir gereksinimdir (1).

2.3.2 D vitamini metobolizması

D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif değildirler. İki ardışık hidroksilasyon reaksiyonu ile vücutta aktif D vitaminine çevrilirler. Dolaşımda D vitamini bir alfa globulin olan vitamin D bağlayıcı proteinle taşınır. Kolekalsiferol , vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır ve karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksi kolekalsiferol ($25\text{-}OHD_3$)'e dönüşür. $25\text{-}OHD_3$ plazmada en fazla bulunan D vitaminidir ve vitaminin başlıca depolanma formudur. $25\text{-}OHD_3$ böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ($1,25(OH)_2D_3$)'e dönüşür. $1,25(OH)_2D_3$ D vitaminin aktif şeklidir. Şekil 2.6'da D vitamini metabolizması görülmektedir.



Şekil 2.6. D vitamini metabolizması.

Fazla aktif D vitamini varlığında 1 alfa hidroksilasyon azalır. 24 hidroksilaz enziminin salınımı artmaktadır. Böylece 24,25 dihidroksikolekalsiferol denilen inaktif form oluşur.

Parathormon (PTH) ve düşük serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri 1 alfa hidroksilasyonu ve dolayısıyla aktif D vitaminini arttırmaktadırlar. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23 aktif D vitamini yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek $1,25(OH)_2D_3$' ü inaktif formuna çevirmektedir (75).

D vitamini reseptörleri intrasellüler reseptörlerdir. Bir çok dokuda bulunmaktadırlar.

2.3.3 D vitamininin fonksiyonu

$1,25(OH)_2D_3$'ün genel fonksiyonu yeterli plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir. Bu fonksiyonu kemik, barsak ve böbrekler üzerinden etki ederek gösterir. $1,25(OH)_2D_3$ kalsiyum ve fosforun barsaklardan emilimini arttırır. $1,25(OH)_2D_3$ PTH sentez ve salınımını arttırır. PTH varlığı ile kemikten kalsiyum ve fosfat serbestleşmesini uyarır. $1,25(OH)_2D_3$ RANKL (nükleer faktör kappa-B ligand'ın reseptör aktivatörü) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL proteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek proteoklastların osteoklastlara dönüşümün sağlamaktadırlar. Böylece kemik rezorpsiyonu artmaktadır (75). $1,25(OH)_2D_3$ böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.

D vitaminin yukarıdaki kalsiyum metabolizması dışında pek çok fonksiyonu üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

D vitamininin kalsiyum metabolizması dışındaki ilişkilendirildiği durumlar otoimmün hastalıklar, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, nörolojik hastalıklar, enfeksiyonlar ve kas hastalıklarıdır.

2.3.4 D vitamini düzeyleri

Kişide D vitamini düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için $25OHD_3$ düzeyine bakılmalıdır. Çünkü $25OHD_3$ yarı ömrü 2-3 hafta olan dolaşımdaki formdur.$1,25(OH)_2D_3$ ideal ölçüm için uygun değildir. Dolaşımdaki düzeyleri $25OHD_3$ ye göre 1000 kat düşük ve yarı ömrü 4-6 saatdir. Hastada vitamin D yetersizliği varsa barsaklardan kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, PTH salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı olarak $1,25(OH)_2D_3$ yapımı artmaktadır. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen $1,25(OH)_2D_3$ seviyeleri artmış ya da yüksek bulunur (75).

$25OHD_3$ 20 ng/ml'den küçük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 mg/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi olarak belirlenmiştir. D vitamini 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak değerlendirilir.

2.4 D Vitamini ve Diyabetik Nefropati

RAS diyabetik nefropati patogenezinde önemli bir etkendir. RAS'ın aşırı aktivasyonunu renal ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olur. Diyabetik farelerde intrarenal renin ve anjiotensinojen seviyeleri artmış bulunmuştur (3, 4). İntrarenal RAS'ın diabetes mellitusta hipergliseminin indüklediği böbrek hasarında anahtar rol oynadığı bilinir (5). İnvitro çalışmalarda hipergliseminin mezengial hücreler ve podositlerde renin anjiotensin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (6-8). Böbrekteki ANG II böbrekteki çoklu yolaklar ile glomerüler permeabiliteyi arttırarak, oksidatif stresi indükleyerek, proinflamatuar ve profibrotik faktörlerin ve ekstrasellüler matriksin sentezini başlatarak, renal hasarın progresyonunu sağlar (9, 10).

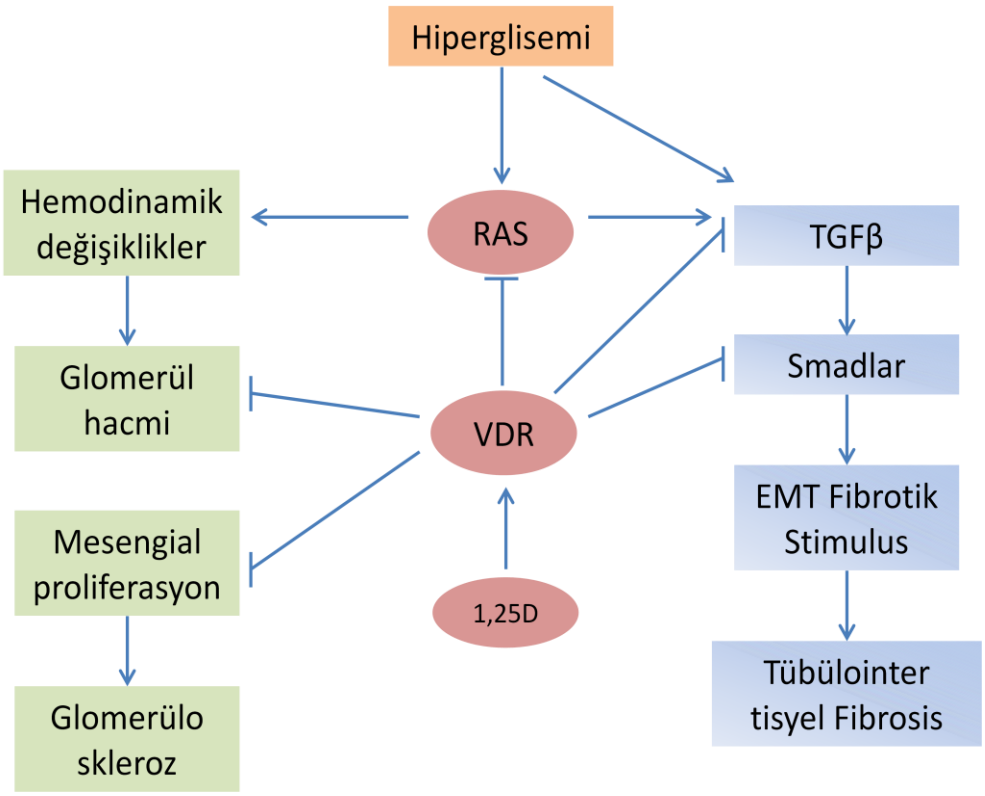
Çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalar göstermiştir ki D vitamini eksikliği ve yetersizliği renal ve kardiyovasküler hastalıkların artış riski ile ilişkili

bulunmuştur. $1,25(OH)_2D_3$ renin ve RAS'ın hız kısıtlayıcı enziminin ekspresyonunu azaltır, AGT azalmasına neden olur. D vitamini eksikliği renin ekspresyonunda artışa ve RAS aktivasyonuna neden olur ki bu da renal hasarın nedenidir. D vitaminin RAS'ı baskılayarak renal ve kardiyovasküler sistemi koruyacağı tahmin edilmektedir. Vitamin D analogları renal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabilirler (2).

Dolaşımdaki $1,25(OH)_2D_3$ ile plazma renin aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir (11, 12). $1,25(OH)_2D_3$ renin gen ekspresyonunun negatif endokrin regülatörüdür (13).

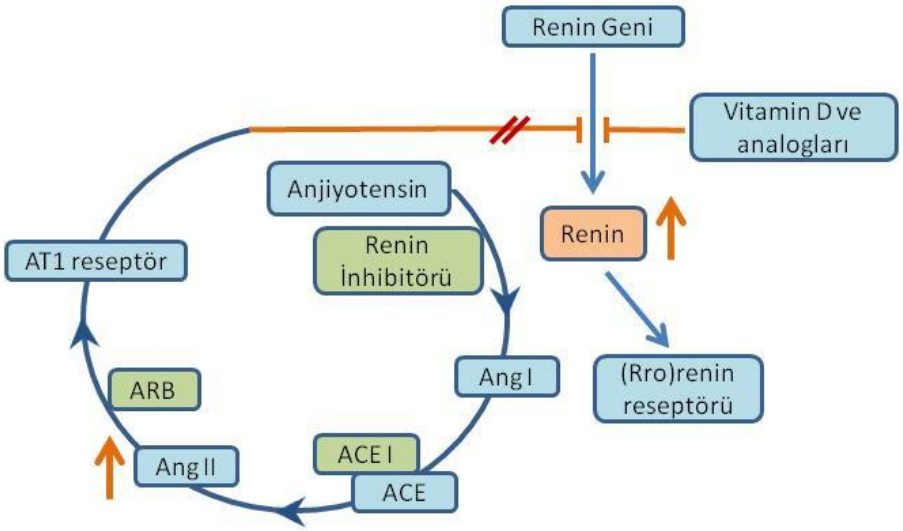
VDR si olmayan farelerin böbreklerinde renin ekspresyonunda upregülasyon olması nedeniyle hiperreninemi gelişmiştir (13). Renin upregülasyonu plazma renin aktivitesinin artışı ve plazma ANG II seviyesinde artışla sonuçlanır. Yine VDR mutant farelerde (1α hidroksilaz için gereken CYP27b1 eksik) hipertansiyon, hiperreninemi, ve kardiyak hipertrofi gelişmiş. Bu bozukluklar sadece ACEİ ve ARB ile değil, beraberinde $1,25OHD_3$ verilmesi ile düzelmiştir (76). $1,25OHD_3$ sentezi inhibe edilmiş farelerde böbrekte renin ekspresyonu artmış. Diğer taraftan aktif D vitamini ile tedavi edilen farelerde renin ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır (5). Diyabetik VDR si olmayan farelerde ciddi albüminüri, glomerüloskleroz gelişmiştir (76). Glomerül bazal mambranda kalınlaşma izlenmişitir. VDR'si olmayan farelerde fibronektin artmış, nefrin azalmış bulunmuştur. VDR'si olmayan farelerde renin, anjiotensin, TGF β1, CTGF artmakta ve renal hasar gelişmektedir. $1,25(OH)_2D_3$ VDR ye bağlanır ve RAS aktivasyonunu ve dolayısıyla mezengial hücre proliferasyonunu inhibe eder . Fibrozisi TGF β1'i indirekt olarak inhibe ederek önler. $1,25(OH)_2D_3$ glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrosisi azaltır (77).

Şekil 2.7 diyabetik nefropati gelişiminde aktif D vitamininin etkilerini göstermektedir.



Şekil 2.7. Diyabetik nefropati gelişiminde aktif D vitamininin etkileri (77).

Diyabetik nefropatide kullanılan birinci grup ilaçlar ACEİ, ARB, renin inhibitörleri RAS'ı inhibe etmekte kullanılmışlardır. Bu ilaçlar ile glomerüloskleroz progresyonunun, tübülointerstisyel fibrosisin ve proteinürinin azaldığı gösterilmiştir (78-81). Bu ilaçlarda görülen ana problem kompansatuar renin artışına neden olmalarıdır (82). Renin aktivitesindeki artış ANG I ve ANG II seviyerlerinde artış olmakta bu da dolaylı olarak RAS inhibisyonunun etkinliğinde azalmaya yol açmaktadır. ACEİ alan hastalarda başlangıçta daha düşük ANG II düzeyleri olmasına rağmen ilerleyen dönemde çoğu zaman ANG II düzeylerinin bazal seviyeye ulaştığı görülmüştür (83, 84). Renin üretimindeki negatif feed back inhibisyondaki aksama renin üretiminde artışa neden olur. Bu problem ARB'ler ve aliskirende de görülür (85). $1,25(OH)_2D$ renin gen ekspresyonunun negatif endokrin regülatörüdür (13). Şekil 2.8'de kompansatuar renin artışı ve D vitamin tarafından inhibisyonu görülmektedir.



Şekil 2.8. Kompansatuar renin artışı ve D vitamin tarafından inhibisyonu (2).

Renin ve prorenin ile mezengial hücredeki reseptörler stimüle olunca profibrotik bir faktör olan TGF β sentezi olur (56). Dolaşımda yüksek prorenin olan farelerde yüksek kan basıncı olmamasına rağmen vasküler hasar ve diyabetik renal komplikasyonların geliştiği görülmüş (57).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan analizlerde daha düşük kalsitriol konsantrasyonlarının diyabet, yüksek idrar albümin/kreatinin oranları ve düşük GFR ile yüksek oranda korele olduğu saptanmıştır (85). Preklinik modellerde vitamin D'nin selektif aktivatörü olan paracalcitol ile albüminüri azaltılmış, kronik böbrek hastalığına progresyon yavaşlatılmış ve serum elektrolitlerinde minimal değişiklik saptanmıştır(11, 12). Diyabetik nefropatide paracalcitol ve ARB kombinasyonu ile renal renin ekspresyonunda azalma ile, glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısında korunma, albüminüri gelişimi ve glomerülosklerozda azalma gözlenmiştir (86). Evre 2-3 kronik böbrek hastalarında paracalcitol alan grupta plasebo alan gruba göre proteinüride belirgin azalma olduğu gözlenmiş (87). Sonuç olarak $1,25(OH)_2D_3$ RAS'ın negatif endokrin kontrolünde anahtar role sahiptir.

Kronik hiperglisemi diyabetik nefropati patogenezinde ana etkendir. D vitaminin insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı üzerine etkisi bilinmektedir. D vitamini alfa hücrelerini beta hücrelerinden daha fazla etkiler (14, 15). D vitamini glukoz stimülasyonuna yanıt olarak insülin sekresyonunu arttırarak etki eder.

D vitamini eksikliği olan farelerde insülin sekresyonunun azalmış olduğu (16) ve D vitaminin tek doz subkutan enjeksiyonundan sonra bozulmuş glukoz toleransının ve insülin sekresyonunun önemli ölçüde düzeldiği saptanmıştır (17). İnsülin sekresyonu ve sentezi üzerinde D vitaminin etkisi kalsiyum seviyesinden bağımsız bulunmuştur (88).

Sistemik inflamasyon insülin direnci ile etkili bulunmuştur (18). Obezite ve tip 2 diyabet inflamatuar reaksiyonu arttırır (18). D vitamini insülin direncini immünmodülatuar ve anti inflamatuar etkiler ile azaltır. Vitamin D eksikliği sıklıkla obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir (89, 90). D vitamini eksikliği olan obez kişilerde parathormon seviyelerinde artış görülmüştür (91, 92). PTH seviyelerinde artış insülin duyarlılığını azaltabilir (19, 93). Hiperparatiroidizm insülin duyarlılığında azalmayla ve bozulmuş glukoz toleransında ve diyabet prevalansında artışla ilişkilidir.

D vitamini eksikliği olan BGT ve DM'li hastalara D vitamini replasmanı yapılması ile insülin sekresyonu, glukoz toleransı ve HbA1c değerlerinde iyileşme gözlenmiştir (19, 20). Çalışmalarda HbA1c'deki iyileşmenin mikroalüminüriyi azalttığı gösterilmiştir (21, 22).

D vitamini gerek RAS üzerindeki etkileri ile gerekse glisemik kontrol üzerindeki etkileri ile diyabetik nefropati tedavisinde yararlı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne Temmuz 2011-Şubat 2013 tarihleri arasında başvuran tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısı ile takip edilen evre 3 veya 4 diyabetik nefropatisi olan 81 hasta dahil edilmiştir. Altı aylık takibi tamamlanamayan 18 hasta çalışmadan çıkarılarak 38'i (% 60.7) kadın, 25'i (% 39.7) erkek olmak üzere toplam 63 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Diabetes mellitus tanısı olan ve en az iki ölçümde 24 saatlik idrarda mikroalbümin ≥ 30 mg/gün
2. Yaş ≥ 18
3. HbA1c ≤ 8 mg/dl
4. Gönüllü olma
5. GFR ≥ 30

Çalışmaya dahil olmama kriterleri:

1. Diabetes mellitus tanısı olan ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin<30 mg/gün
2. Yaş < 18
3. HbA1c > 8
4. Gönüllü olmama
5. GFR < 30

3. 1 Hasta Değerlendirmesi

Tip 2 Diyabet tanı kriteri olarak, ADA kriterleri göz önüne alınmıştır. İlk adım olarak hastaların anamnezleri alındı. Hastaların 6 aylık takip süresince fizik muayeneleri kaydedildi. Kan basınçları 15 dakikalık istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sessiz bir odada aynı sfingomanometre ile ölçüldü ve sonuçlar sistolik

ve diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksi kilo(kg)/boy^2(m^2) formülü ile hesaplandı. Hastalarınn bazal ve altıncı ayda APG, TPG, HbA1c, açlık insülin, kreatinin, ALT, Ca ,P, alb, PTH, D vitamini, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, sistatin c, NT-proBNP, 24 saatlik idrarda mikroalbümin, protein, kreatinin ölçümleri yapıldı.

Hastalar toplamda 2 gruba ayrıldı. 24 saatlik idrarda mikroalbümin değeri 30 ile 300 mg arasında olan hastalar mikroalbüminüri grubuna, 24 saatlik idrarda mikroalbümin değeri 300 mg ve üzerinde olanlar makroalbüminüri grubuna alındı.

D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastalara oral 300000 IU D_3 vitamini replasmanı yapıldı. D vitamini düzeyi normal olan hastalara replasman yapılmadı.

3.2 Biyokimyasal Ölçümler

Açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu hekzokinaz yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

HbA1c HPLC yöntemiyle ARKRAY cihazında çalışılmıştır.

Açlık insülin Belçika'da üretilen DIAsource marka INS-IRMA kit ile RİA yöntemiyle çalışılmıştır.

Kreatinin jaffe hız yöntemiyle Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

ALT enzimatik olarak Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Kalsiyum potansiyometri yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Fosfor fosfomolibdat yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Albümin bromheksal moru reaktifi kullanılarak bikromatik dijital bitiş noktası metodolojisi yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Parathormon kemoluminisans yöntemi ile Beckman Coulter DXI-800 cihazında çalışılmıştır.

D vitamini HPLC yöntemi ile Shimadzu LC-20 AT cihazında çalışılmıştır.

Total kolesterol Kolesterol oksidaz yöntemiyle Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

LDL kolesterol homojen yöntemle Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

HDL kolesterol homojen yöntemle Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Trigliserid trinder reaksiyonu yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Yirmi dört saatlik idrarda mikroalbümin nefelometrik yöntem ile Siemens BN II nefelometri cihazında ölçüldü.

Yirmi dört saatlik idrarda protein piraganol kırmızı ile bir zamanlı bitiş noktası yöntemiyle Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Yirmi dört saatlik idrarda kreatinin jaffe hız yöntemiyle Beckman Coulter DXC 800 cihazında çalışılmıştır.

Sistatin C Çek Cumhuriyeti'nde üretilen BioVendor marka kit kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır

NT-proBNP Çin Halk Cumhuriyeti'nde üretilen Uscn marka kit kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde aşağıdaki eşitliklerden yararlanılmıştır.

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml /dk)}: \frac{\text{idrar kreatinini(mg /dl)x idrar hacmi(ml)}}{\text{Kan kreatini(mg /dl) x 1440}}$$

$$\text{GFR}_{\text{MDRD}}\left(\frac{\text{ml /dk}}{1.73\text{m}^2}\right): 186 \text{ x Serum kreatinin}^{-1.154} \text{ x yaş}^{-0.203} \text{ x (0.742 eğer kadın ise)}$$

$$\text{GFR}_{\text{C.ock Croft}}(\text{ml /dk}): \frac{(140 - \text{yaş}) \text{ x kilo(kg) x (0.85 eğer kadın ise)}}{72 \text{ x serum kreatinin(mg /dl)}}$$

İnsülin direnci değerlendirmek amacıyla aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır.

$$\text{HOMA IR}: \frac{\text{APG(mg /dl) x insülin (µU / ml)}}{405}$$

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS 15.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (en küçük-en büyük), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Zamana göre değişim dağılım normal ise paired testi ile, dağılım normal değilse wilcoxon testi araştırıldı.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Mikroalbümünüri değişimini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 38'i kadın, 15'i erkek toplam 63 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 57.92 ± 9.8 yıldı. Mikroalbüminüri grubuna 54 hasta, makroalbüminüri grubuna 9 hasta dahil edildi. Takibi tamamlanamayarak çalışmadan çıkarılan 18 hastanın 15'i mikroalbüminüri, 3'ü makroalbüminüri grubuna dahil edilmişti. Çalışmaya devam edilen her iki grup için hastaların başlangıç demografik özellikleri, kan basınçları ve ilaç kullanımları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların başlangıç demografik özellikleri, kan basınçları ve ilaç kullanımları.

Değişkenler	Mikroalbüminüri	Makroalbüminüri	p değeri
Cinsiyet (K/E)	54(31/23)	9(8/1)	AD
Yaş	57.30±9.97	61.67±8.74	AD
SKB (mmHg)	130(109-170)	140(125-160)	AD
DKB (mmHg)	80(60-100)	80(70-100)	AD
VKİ (kg/m^2)	31.95(22.60-49.90)	36.30(25.40-44.30)	AD
OAD	51	7	AD
İnsulinTed.	11	6	0,009*
ACEİ	17	4	AD
ARB	28	5	AD
CaBlk	15	2	AD
ASA	16	5	AD
Statin	22	7	AD
Fenofibrat	1	2	AD
Sigara	12	1	AD

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca(En Küçük-En Büyük), AD: Anlamlı değil, *: Anlamlı

Tablo 4.1'de görüldüğü üzere her iki grup arasında demografik özelllikler ve kan basıncı değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Her iki grupta ilaç kullanımları bakımından insülin tedavisi dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Makroalbüminüri grubunda insülin kullanım oranının mikroalbüminüri grubuyla kıyaslandığında fazla olduğu tespit edimiştir (p=0.009).

Tablo 4.2. Başlangıç hasta biyokimyasal değerleri.

Değişkenler	Mikroalbüminüri	Makroalbüminüri	p değeri
HbA1c (%)	6.7(5.3-8.2)	7.6(6-8)	AD
APG (mg/dL)	117(72-227)	136(93-210)	AD
TPG (mg/dL)	173,5(83-363)	217(150-323)	**0.01***
Açl.İnsulin (µIU/mL)	13(2.2-61.8)	11.1(5.8-28.8)	AD
LDL (mg/dL)	112.5(53-238)	99(75-187)	AD
HDL (mg/dL)	42(26-68)	42(33-64)	AD
TG (mg/dL)	128.5(35-489)	146(91-331)	AD
Kr (mg/dL)	0.85(0.45-1.87)	0.89(0.62-1.39)	AD
ALT (U/L)	19(8-70)	21(17-38)	AD
D Vitamini (µg/L)	16.25(3.7-66.4)	10.2(5.8-14.8)	**0.022***
Ca (mg/dL)	9.4(8.5-10.2)	9.6(9.3-10.4)	AD
P (mg/dL)	3.71±0.56	3.64±0.35	AD
Alb (g/dL)	4.08±0.27	3.92±0.15	AD
PTH (pg/mL)	52.5(1-203.8)	62(22.6-154.7)	AD
Sistatin C (mg/L)	1.26±0.38	1.61±0.41	**0.017***
NTproBNP (pg/mL)	89.3(40-1772.3)	88.5(44.5-1312)	AD
Mikroalbümin24 (mg/24s)	65(30.5-283.2)	684.8(307.4-1804)	**0.000***
Protein24 (mg/24s)	173.5(40-432)	624(435-2419)	**0.014***
Kreatinin24 (mg/dL)	50.92(21.66-148.32)	43.04(31.6-134.4)	AD
Kr.Kl (mL/dk)	114.12±37.37	93.9±32.1	AD
GFR_{MDRD} (mL/dk)	91.57±25.67	73.8±21.44	AD
$GFR_{Cock\ Croft}$ (mL/dk)	101.5(34.71-286.36)	88.45(48.57-207.01)	AD
HOMAIR	3.92(0.54-20.91)	3.34(1.78-11.1)	AD

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca(En Küçük-En Büyük), AD: Anlamlı değil, *: Anlamlı

Hastaların başlangıç biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında D vitamini, TPG, sistatin c ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin, protein değerleri dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Makroalbüminüri grubunda D vitamini değerleri mikroalbüminüri grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlenmiştir (p=0.022). Sistatin c makroalbüminüri grubunda mikroalbüminüri grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.017). TPG'nin makroalbüminüri grubunda

anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.01). Tablo 4.3'de mikroalbüminüri grubuna ait bazal ve altıncı ay klinik parametrelerin değerlendirilmesi verilmiştir.

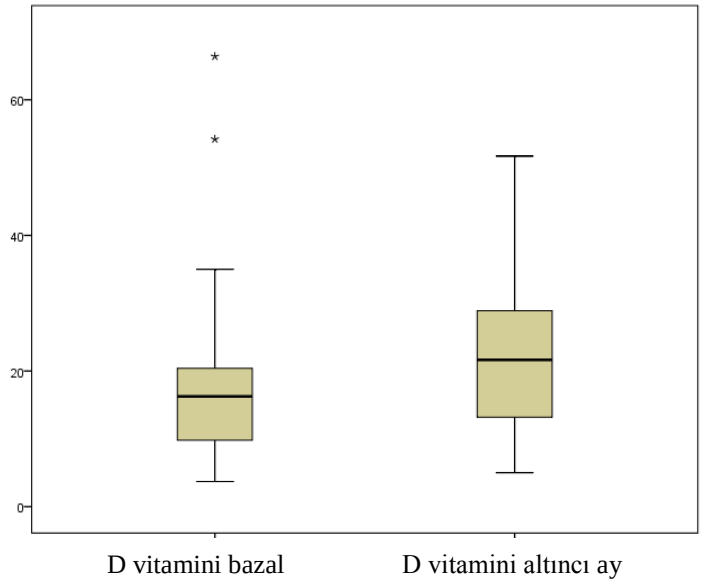
Tablo 4.3. Mikroalbüminüri grubuna ait bazal ve altıncı ay klinik parametreler.

Mikroalbüminüri	Bazal	Altıncı ay	p değeri
Cinsiyet (K/E)	54(31/23)	54(31/23)	AD
SKB (mmHg)	130(109-170)	125(100-190)	AD
DKB (mmHg)	80(60-100)	80(60-100)	AD
VKİ (kg/m^2)	31.95(22.60-49.90)	31.3(21.7-49.3)	AD
HbA1c (%)	6.7(5.3-8.2)	6.8(5.3-9.5)	AD
APG (mg/dL)	117(72-227)	124.5(84-277)	AD
TPG (mg/dL)	173,5(83-363)	168(83-385)	AD
Açl.İnsulin (µIU/mL)	13(2.2-61.8)	13,85(5.1-41.1)	AD
LDL (mg/dL)	112.5(53-238)	109(49-179)	AD
HDL (mg/dL)	42(26-68)	43(26-75)	**0.036***
TG (mg/dL)	128.5(35-489)	131(40-767)	AD
Kr (mg/dL)	0.85(0.45-1.87)	0.82(0.48-1.82)	AD
ALT (U/L)	19(8-70)	20(11-54)	AD
D Vitamini (µg/L)	16.25(3.7-66.4)	21.65(5-51.7)	**0.006***
Ca (mg/dL)	9.4(8.5-10.2)	9.3(8.6-10.2)	AD
P (mg/dL)	3.71±0.56	3.53±0.58	**0.019***
Alb (g/dL)	4.08±0.27	4.01±0.46	AD
PTH (pg/mL)	52.5(1-203.8)	42.3(1-202)	**0.001***
Sistatin C (mg/L)	1.26±0.38	1.27±0.47	AD
NTproBNP (pg/mL)	89.3(40-1772.3)	97.95(43.5-618.7)	AD
Mikroalbümin24 (mg/24s)	65(30.5-283.2)	37.4(5-259)	**0.001***
Protein24 (mg/24s)	173.5(40-432)	124.5(33-595)	**0.013***
Kreatinin24 (mg/dL)	50.92(21.66-148.32)	60.09(10-145)	AD
Kr.Kl (mL/dk)	114.12±37.37	113.42±46.16	AD
GFR_{MDRD} (mL/dk)	91.57±25.67	89.68±24.81	AD
$GFR_{Cock\ Croft}$ (mL/dk)	101.5(34.71-286.36)	99.04(37.69-264.92)	AD
HOMAIR	3.92(0.54-20.91)	3.96(1.07-14.21)	AD

Ortalama±Standart Sapma, Ortanca(En Küçük-En Büyük), AD: Anlamlı değil, *: Anlamlı

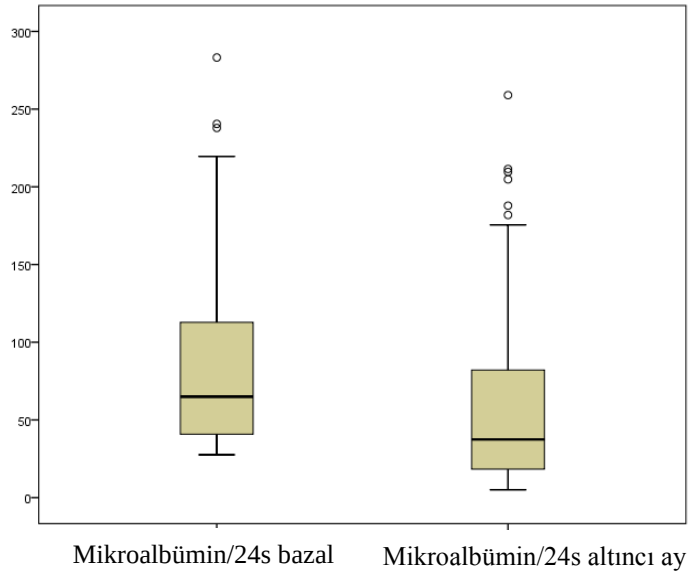
Tablo 4.3'de gösterildiği üzere mikroalbüminüri grubunda bazal ve altıncı ay klinik parametlerin değişimleri değerlendirildiğinde D vitamini, 24 saatlik idrarda mikroalbümin, 24 saatlik idrarda protein, HDL, PTH ve P değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Şekil 4.1'de Mikroalbüminüri grubunda D vitamininin bazal ve altıncı ay değişimleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere mikroalbüminüri grubunda altıncı ay D vitamini değerlerinde, bazale göre anlamlı artış saptanmıştır (p=0.006).



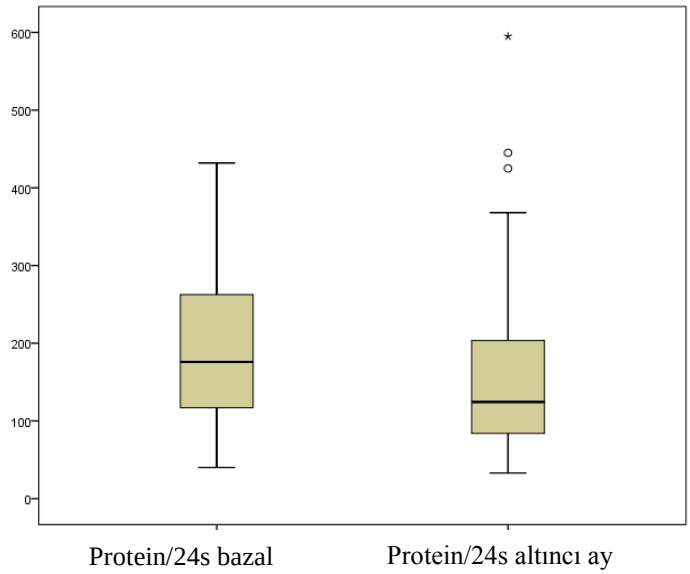
Şekil 4.1. Mikroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay D vitamini değişimleri.

Şekil 4.2'de Mikroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerlerinin bazal ve altıncı ay değişimleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere mikroalbüminüri grubunda altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.001).



Şekil 4.2. Mikroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin değişimleri.

Şekil 4.3'de Mikroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda protein değerlerinin bazal ve altıncı ay değişimleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere mikroalbüminüri grubunda altıncı ay 24 saatlik idrarda protein değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.013).



Şekil 4.3. Mikroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda protein değişimleri.

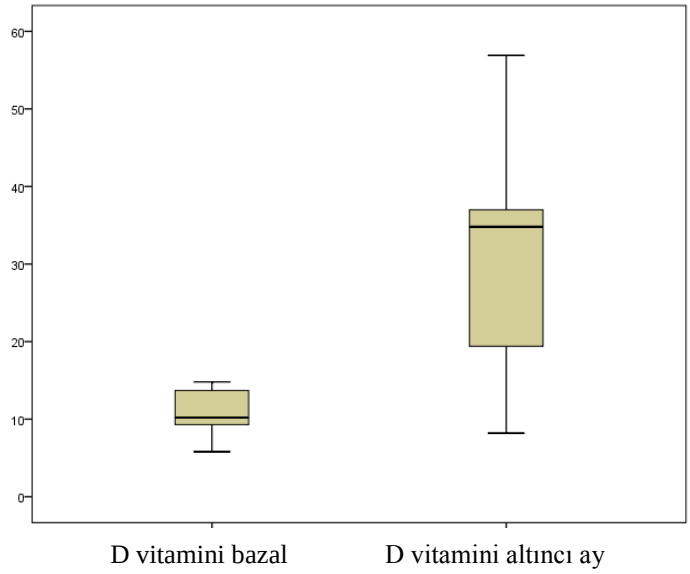
Mikroalbüminüri grubunda altıncı ay HDL kolesterol değerlerinde bazale göre anlamlı artış saptanmıştır (p=0.036). Mikroalbüminüri grubunda altıncı ay PTH ve P değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.001, p=0.019).

Tablo 4.4. Makroalbüminüri grubunda bazal ve altıncı ay klinik parametrelerin değerlendirilmesi.

Makroalbüminüri	Bazal	Altıncı ay	p değeri
Cinsiyet (K/E)	9(8/1)	9(8/1)	AD
SKB (mmHg)	143.13±15.7	142.11±13.9	AD
DKB (mmHg)	80.63±10.15	77±10.78	AD
VKİ (kg/m^2)	35.21±5.56	35.43±5.55	AD
HbA1c (%)	7.24±0.70	7.75±1.07	AD
APG (mg/dL)	135.22±32.89	158.78±61.5	AD
TPG (mg/dL)	229±59.2	228.6±108.9	AD
Açl.İnsulin (µIU/mL)	15.48±8.76	21.02±13.6	AD
LDL (mg/dL)	108±34.42	103.44±37.9	AD
HDL (mg/dL)	44.66±9.48	45.11±13.82	AD
TG (mg/dL)	187.77±93.6	197.77±104.7	AD
Kr (mg/dL)	0.95±0.28	1.04±0.27	AD
ALT (U/L)	23.66±6.78	23±11.67	AD
D Vitamini (µg/L)	10.9±3.19	31.37±14.9	**0.004***
Ca (mg/dL)	9.67±0.389	9.57±0.48	AD
P (mg/dL)	3.64±0.35	3.32±0.64	AD
Alb (g/dL)	3.92±0.15	3.81±0.16	AD
PTH (pg/mL)	62(22.6-154.7)	50.8(27.2-165.7)	AD
Sistatin C (mg/L)	1.61±0.41	1.53±0.27	AD
NTproBNP (pg/mL)	88.5(44.5-1312)	145.2(54.3-1339.6)	AD
Mikroalbümin24 (mg/24s)	684.8(307.4-1804)	460(17.9-952.6)	**0.021***
Protein24 (mg/24s)	624(435-2419)	575(66-1650)	**0.028***
Kreatinin24 (mg/dL)	43.04(31.6-134.4)	41.67(31.37-93.3)	AD
Kr.Kl (mL/dk)	93.9±32.1	90.42±29.86	AD
GFR_{MDRD} (mL/dk)	73.8±21.44	65.66±17.71	**0.028***
$GFR_{Cock\ Croft}$ (mL/dk)	103.36±50.28	93.52±42.32	**0.046***
HOMAIR	3.34(1.78-11.1)	7.17(1.54-19.93)	AD

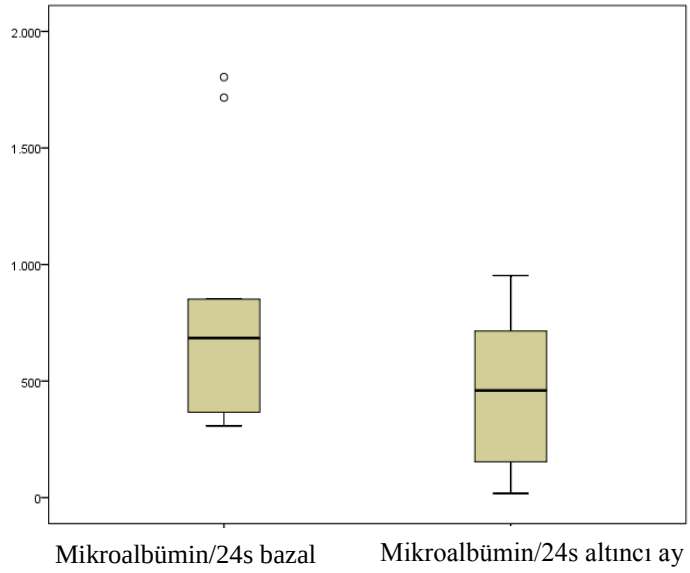
Ortalama±Standart Sapma, Ortanca(En Küçük-En Büyük), AD: Anlamlı değil, *: Anlamlı

Şekil 4.4'de Makroalbüminüri grubunda D vitamini değerlerinin bazal ve altıncı ay değişimleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere makroalbüminüri grubunda altıncı ay D vitamininde bazale göre anlamlı artış saptanmıştır (p=0.004).



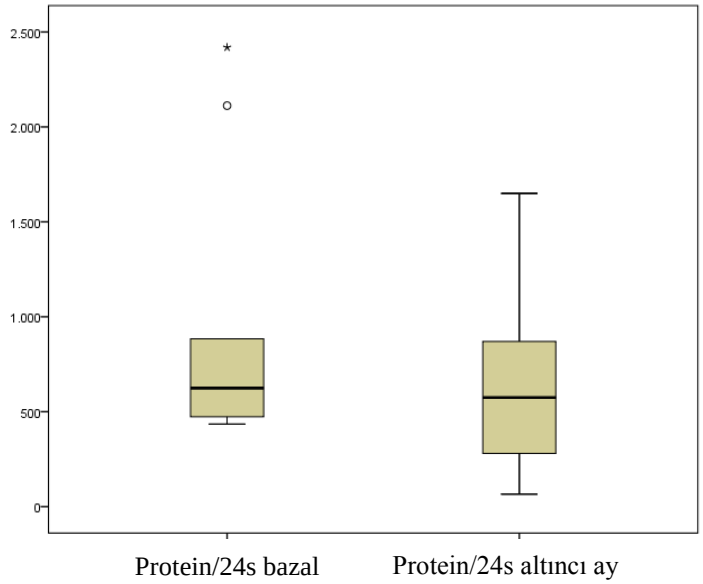
Şekil 4.4. Makroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay D vitamini değişimleri.

Şekil 4.5'de Makroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerlerinin bazal ve altıncı ay değişimleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere makroalbüminüri grubunda altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.021).



Şekil 4.5. Makroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin değişimleri.

Şekil 4.6'da Makroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda protein değerlerinin bazal ve altıncı ay değişimleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere makroalbüminüri grubunda altıncı ay 24 saatlik idrarda protein değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.028).



Şekil 4.6. Makroalbüminüri grubu bazal ve altıncı ay 24 saatlik idrarda protein değişimleri.

Makroalbüminüri grubunda altıncı ay GFR_{MDRD} ve $GFR_{Cock\ Croft}$ değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla p=0.028, p=0.046). Makroalbüminüri grubunda D vitamini yükselişi daha belirgin olmasına karşın, makroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbümin değişiminin daha az olduğu gözlendi.

Her iki grupta bazal ile altıncı ay yüzde değişimler arasında yapılan korelasyon analizinde D vitamininin yüzde değişimi ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinin yüzde değişimleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Mikroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbümin için r=0.175, p=0.207, 24 saatlik idrarda protein için r=0.076, p=0.594 olarak saptandı. Makroalbüminüri grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbümin için r=-0.200, p=0.704, 24 saatlik idrarda protein için r=-0.179, p=0.702 olarak saptandı.

Regresyon analizinde 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerine etkisi olabilecek sigara kullanımı, HbA1c, LDL, HOMA-IR ve VKI değerlendirildi. 63 hastada yapılan regresyon analizinde 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerini hastanın sigara kullanımının 123.68 kat (beta katsayısı:.0.269) arttırdığı saptandı. HbA1c'nin 1 birim artmasının 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerini 48.9 kat (beta katsayısı: 0.246) arttırdığı saptandı. LDL, HOMA-IR ve VKI ile ilişki saptanmadı.

Hastalar D vitamini değeri altıncı ayda 20'nin altında ve üzerinde olmalarına göre ayrıldıklarında yüzde değişim 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Mikroalbüminüri grubunda yüzde değişim 24 saatlik idrarda mikroalbümin için p=0.224, yüzde değişim 24 saatlik idrarda protein için p=0.804 olarak tespit edildi. Makroalbüminüri grubunda yüzde değişim 24 saatlik idrarda mikroalbümin için p=0.857, yüzde değişim 24 saatlik idrarda protein için p=0.548 bulundu.

5. TARTIŞMA

Temmuz 2011-Şubat 2013 tarihleri arasında çalışma kapsamında altı aylık takibi tamamlanan 63 hastanın 54'ü mikroalbüminüri, 9'u makroalbüminüri grubuna dahil edilmiştir. Çalışma gruplarında Bölüm 3.1'de belirlenen klinik parametrelerin bazal ve altıncı ay değişimleri değerlendirilmiştir. Her iki grupta altıncı ay D vitamini değerlerinin, bazal değerlere göre anlamlı olarak artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, her iki grupta altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinin bazal değerlere göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Mikroalbüminüri grubunda bazal ve altıncı ay klinik parametrelerin değişimleri değerlendirildiğinde D vitamini, 24 saatlik idrarda mikroalbümin, 24 saatlik idrarda protein, HDL, PTH ve P değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Mikroalbüminüri grubunda altıncı ay D vitamini değerlerinde bazale göre anlamlı artış belirlenmiştir (ortanca değerler bazal: 16.25 µg/L, altıncı ay: 21.65 µg/L, p=0.006). Altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla ortanca değerler bazal: 37.4 mg/24s, altıncı ay: 65 mg/24s, p=0.001; bazal: 124.5 mg/24s, altıncı ay: 173.5 mg/24s, p=0.013). Bu sonuçlar göz önüne alındığında D vitamini ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu düşünülmüştür.

Yan Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir (94). 800 IU kolekalsiferol replasmanı yapılan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, replasman alan grupta tedavinin erken evrelerinde mikroalbüminüri seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada makroalbüminürisi olan hastalarda bazal D vitamini değerlerinin mikroalbüminüri ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da bazal D vitamini değerleri benzer şekilde makroalbüminüri grubunda daha düşüktür.

Zhang ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmada bir gruba ARB ve D vitamini analogları (kombinasyon tedavisi), diğer gruba sadece ARB tedavisi verilmiştir. Kombine tedavi alan grup, yalnız ARB tedavisi alan grup ile

karşılaştırıldığında kombine tedavi anlamlı olarak daha iyi albuminüri azalmasını sağlamıştır (95). VITAL çalışmasında da hayvan modellerinde yapılan çalışmalara benzer olarak RAS inhibitörü ve paricalcitol ile yapılan kombine tedavi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (96). Kim ve arkadaşlarının yaptığı yüksek doz D vitamini replasmanı ile yapılan bir çalışmada proteinüride anlamlı azalma saptanmıştır (97).

Yaptığımız çalışmada mikroalbüminüri grubunda altıncı ay HDL kolesterol değerlerinde bazale göre anlamlı artış saptanmıştır (p=0.036). Bir çok çalışmada D vitamini ile HDL kolesterol arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir. D vitamini HDL kolesterolün ana komponenti olan apolipoprotein A1'in yeterli seviyede üretilmesi için gerekli temel maddedir (98). D vitamini insülin duyarlılığını arttırarak indirekt olarak lipid metabolizmasını etkileyebilir (99).

Altıncı ay PTH ve P değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla p=0.001, p=0.019). D vitamindeki artış PTH değerlerinde azalma ile sonuçlanmıştır.

Daha az hasta sayısına sahip olan makroalbüminüri grubunda da (n=9) benzer sonuçlar elde edilmiştir. Altıncı ay D vitamini değerlerinde bazale göre anlamlı artış saptanmıştır (ortanca değerler bazal: 10.9 µg/L, altıncı ay: 31.37 µg/L, p=0.004). Altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla ortanca değerler bazal: 460 mg/24s, altıncı ay: 684.8 mg/24s, p=0.021; bazal: 575 mg/24s, altıncı ay: 624 mg/24s, p=0.028).

Makroalbüminüri grubunda altıncı ay GFR_{MDRD}, $GFR_{Cock\ Croft}$ değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla p=0.028, p=0.046). Kreatinin klirenslerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. 24 saatlik idrarda mikroalbümin atılımındaki azalmanın makroalbüminüri grubunda daha az olmasının nedeninin GFR'deki azalma olabileceği düşünülmüştür.

Makroalbüminüri ve mikroalbüminüri grupları başlangıç sistatin c değerleri arasında anlamlı fark görülmüştür (p=0.017). Makroalbüminüri grubunda sistatin c değeri mikroalbüminüri grubundan anlamlı olarak yüksekti. Mikroalbüminüri grunbunda da sistatin c düzeyleri normalden yüksekti. Kreatinin düzeylerinde ise her iki grupta anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu bize sistatin c'nin mikroalbüminüriyi ön gören bir tetkik olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Willems ve arkadaşları sistatin c'nin yeni gelişen diyabetik nefropatinin tespitinde kreatinine göre daha duyarlı bir parametre olduğunu göstermiştirler (100). Jeon ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise tip 2 diyabeti olan normoalbüminürik hastalarda erken renal hasarı gösteren kullanışlı bir belirteç olduğu saptanmıştır (101). Lopez ve arkadaşları diyabetli hastalarda serum sistatin c seviyelerinin vasküler ve renal hasarı erken teşhis edebileceğini göstermişlerdir (102). Ancak bu çalışmaları desteklemeyen çalışmalarda sistatin c'nin kreatininden üstün olmadığı da gösterilmiştir (103).

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroalbüminürisi olan hastalarda serum sistatin c seviyesinin yükseldiği ancak serum kreatinin ve β2-mikroglobulin seviyesinde önemli bir artış olmadığı saptanmıştır. Erken evre diyabetik nefropatinin teşhisinde serum sistatin c seviyelerinin serum kreatinin ve serum β2-mikroglobulinden daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (104).

Albüminüri ve GFR diyabeti olan hastalarda mortaliteyi arttıran risk faktörleridir. Yapılan bir çalışmada Sistatin c kullanılarak belirlenen GFR'nin, kreatinin kullanılarak hesaplanan GFR'den mortaliteyi belirlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir (105).

Yapılan korelasyon analizinde her iki grupta da yüzde değişim D vitamini ile yüzde değişim 24 saatlik idrarda mikroalbümin arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda 63 hastada yapılan regresyon analizinde hastanın sigara kullanımının 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerini 123.6 kat (beta katsayısı:0.269) arttırdığı saptandı. Benzer olarak Gambaro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik nefropati gelişimi için sigara içilmesi bir risk faktörü olarak bulunmuştur (106). Kathryn ve arkadaşlarının yaptığı çalışma diyabet tanısına kadar içilen sigara miktarının (paket/yıl) HbA1c, yaş, kan basıncı ve diyabet süresi kontrol altında iken mikroalbüminüri prevalansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (107). Chakkarwar tarafından yapılan çalışmada sigara kullanımının oksidatif stresi, TGFβ upregülasyonunu, glikozilasyon son ürünlerini arttırdığı belirtilmiştir. Bunların glomerül bazal membranda kalınlaşma, mezengial genişlemeye, glomerülosklerozda ve interstisyel fibrosiste artışa bu da sonuç olarak diyabetik nefropatiye neden olduğu gösterilmiştir (108).

Beer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabeti olan mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda, komplikasyonları olmayan hastalara göre NT-proBNP seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir (109). Diyabetli hastalarda koroner kalp hastalığı ve nefropati ile yükselmiş plazma NT-proBNP değerlerinin bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Danış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer olarak NT-proBNP'nin diyabetik nefropatinin teşhisinde kullanışlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmada NT-proBNP değerleri makroalbüminürisi olan diyabetik hastalarda mikroalbüminüri ve normoalbümiürisi olan hastalara göre yüksek saptanmıştır (110).

Çalışmamızda makroalbüminüri ve mikroalbüminüri grubunda NT-proBNP değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0.953). Bunun nedeninin makroalbüminüri grubundaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yine çalışmamızda koroner arter hastalığı öyküsü olan hastaların (stent ve/veya bypass, n=13) NT-proBNP değerleri koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.11). Koroner arter hastalığı öyküsü olan ve olmayanlarda ortanca değerler sırasıyla 124.6 pg/mL ve 84.9 pg/mL olarak saptanmıştır. Mikroalbüminüri grubunda KAH öyküsü olan (n=9) ve olmayan hastalardaki NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.072). Ortanca değerler sırasıyla 368.2 pg/mL ve 86.4 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Makroalbüminüri grubunda KAH öyküsü olan (n=4) ve olmayan hastalardaki NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.730). Ortanca değerler sırasıyla 92.05 pg/mL ve 61.20 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Koroner arter hastalığı öyküsü olan grupta koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlara göre NT-proBNP değerleri daha yüksekti ancak anlamlı farklılık yoktu. Bunun proteinüri ile NT-proBNP'nin yükselmiş olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Tarnow ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda yükselmiş NT-proBNP değerleri kardiyovasküler mortalite için güçlü bir prediktör olarak saptanmıştır (111). Hamano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mikroalbüminüriden bağımsız olarak koroner kalp hastalığının teşhisine yönelik NT-proBNP değerinin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (112).

Çalışmamızda yapılan regresyon analizinde HbA1c'nin 1 birim artmasının 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerini 48.9 kat (beta katsayısı:0.246) arttırdığı saptandı. Patogenezdeki hipergliseminin önemli rolü nedeni ile çalışmamızda HbA1c seviyelerini kontrol altında tutarak D vitaminin etkisi değerlendirilmiştir.

Tip 1 diyabetli 1441 hastada diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişim riski üzerinde, yoğun ve konvansiyonel insülin tedavisinin etkilerini karşılaştıran DCCT çalışmasında da HbA1c'de sürekli iyileşmenin diabetik nefropati gelişim riskini düşürdüğü saptanmıştır (21). Benzer olarak UKPDS çalışmasında ise yeni tip 2 diyabet teşhisi konulmuş hastalarda mikroalbüminürinin önlenmesinde glisemik kontrolün etkili olduğu görülmüştür (22).

HbA1c seviyesi mikroalbüminürik ve makroalbüminürik hastalarda normoalbüminürisi olan hastalardan daha yüksektir (36). Regresyon analizinde 24 saatlik idrarda mikroalbümin atılımını etkileyen diğer parametreler olan LDL, HOMA-IR ve VKI ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Diyabetli hastalarda hem mikroalbüminüri hem de makroalbüminüri artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (24).

D vitamini RAS'ın negatif endokrin kontrolünde rol alır (2). RAS diyabetik nefropati patogenezinde önemli bir etkendir. RAS'ın aşırı aktivasyonu renal ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olur (2).

Diyabetik farelerde intrarenal renin ve anjiotensinojen seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (3, 4). İntrarenal RAS'ın diabetes mellitus'ta hipergliseminin indüklediği böbrek hasarında anahtar rol oynadığı bilinir (5). İnvitro çalışmalarda hipergliseminin mezengial hücreler ve podositlerde renin anjiotensin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (6-8). Böbrekteki anjiotensin (ANG) II böbrekteki çoklu yolaklar ile glomerüler permeabiliteyi arttırarak, oksidatif stresi indükleyerek, proinflamatuar ve profibrotik faktörlerin ve ekstrasellüler matriksin sentezini başlatarak, renal hasarın progresyonunu sağlar (9, 10).

Aktif D vitamini vitamin D reseptörü'ne bağlanır ve RAS aktivasyonunu dolayısıyla mezengial hücre proliferasyonunu inhibe eder. Fibrozisi, TGF β1'i indirekt olarak inhibe ederek önler ve glomerülosklerozve tübülointerstisyel fibrosisi azaltır (14).

Kronik hiperglisemi DN patogenezinde ana etkendir. D vitaminin insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı üzerine etkisi bilinmektedir. D vitamini beta hücrelerini alfa hücrelerinden daha fazla etkiler ve glukoz stimülasyonuna yanıt olarak insülin sekresyonunu arttırarak etki eder (14, 15).

D vitamini eksikliği olan farelerde insülin sekresyonunun azalmış olduğu (16) ve D vitaminin tek doz subkutan enjeksiyonundan sonra bozulmuş glukoz toleransının ve insülin sekresyonunun önemli ölçüde düzeldiği saptanmıştır (17).

D vitamini eksikliği olan BGT ve ya DM olan hastalara D vitamini replasmanı yapılması ile insülin sekresyonu, glukoz toleransı ve HbA1c değerlerinde iyileşme gözlenmiştir (19, 20). Yapılan çalışmalarda HbA1c'deki iyileşmenin mikroalüminüri gelişimini azalttığı gösterilmiştir (21, 22).

Yapılan çalışmalarda gösterilen D vitamininin RAS ve glisemik kontrol üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında, D vitamininin diyabetik nefropati üzerinde yararlı etkileri olabileceği düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak çalışmamızda D vitamini ile diyabetik nefropati arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Sonuç olarak mikroalbüminüri ve makroalbüminüri grubunda D vitamininin yükselmesi ile 24 saatlik idrarda mikroalbüminde ve proteinde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar D vitamini replasmanının antiproteinürik etkisiyle diyabetik nefropati tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

ÖZET

DİYABETİK NEFROPATİ VE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş: Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. D vitamininin RAS ve glisemik kontrol üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda; D vitamininin diyabetik nefropati ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın amacı, diyabetik nefropati ve D vitamini arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya tip 2 DM tanısı ile takip edilen evre 3 veya 4 diyabetik nefropatisi olan, 81 hasta ile başlanmış, 38'i (% 60.7) kadın, 25'i (% 39.7) erkek toplam 63 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmaya dahil olma kriterleri; tip 2 DM tanısına ek olarak, en az iki ölçümde 24 saatlik idrarda mikroalbümin ≥30 mg/gün, yaş≥18, HbA1c ≤ 8 mg/dl, GFR≥30 olmasıdır. Hastalardan mikroalbümin değeri 30-299 mg/24s olanlar mikroalbüminüri grubuna, ≥300 mg olanlar makroalbüminüri grubuna dahil edilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastalara oral 300000 IU D_3 vitamini replasmanı yapılmıştır. Her iki grupta bazal ve altıncı ay D vitamini değerleri ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Beraberinde tip 2 DM ve DN ile ilşkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Mikroalbüminüri ve makroalbüminüri grubunda altıncı ay D vitamini değerlerinde bazale göre anlamlı artış belirlenmiştir (sırasıyla p=0.006, p=0.004). Her iki grupta altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla mikroalbüminüri grubu için p=0.001, p=0.013; makroalbüminüri grubu için p=0.021, p=0.028). Bu sonuçlar göz önüne alındığında D vitamini ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu düşünülmüştür.

Sonuç: Her iki grupta altıncı ay D vitamini değerlerinin, bazal değerlere göre anlamlı olarak artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, her iki grupta altıncı ay 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve protein değerlerinin bazal değerlere göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda D vitamini replasmanının antiproteinürik etkisi nedeniyle diyabetik nefropati tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, D vitamini, mikroalbüminüri.

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF VITAMIN D WITH DIABETIC NEPHROPAHTY

Objective: Diabetic nephropathy is the most important cause of end stage renal failure. Vitamin D was thought to be associated with diabetic nephropathy, based on studies related to effects of Vitamin D on RAS and glisemic control. The aim of this study is to define association between Vitamin D and diabetic nephropathy.

Methods: The study has been initiated with total of 81 patients with history of both Type 2 DM and stage 3 or 4 diabetic nephropathy, but completed with 38 female (60.7 %), 25 male (39.7 %) a total of 63 patients. Inclusion criteria is microalbumin ≥30 mg/day in 24h urine, which is obtained at least at two measurements, age≥18, HbA1c ≤ 8 mg/dl and GFR≥30 in addtion to Type 2 DM diagnoss. Patiants having microalbumin of 30-299 mg/24h were included in microalbuminuria group, whereas ≥300 mg included in macroalbuminuria group. Oral dose of 300000 IU Vitamin D_3 replacement has been given to patients having Vitamin D deficency and insufficiency. In both groups, the association between baseline & sixth month Vitamin D value and microalbumin & proten in 24 h urine has been studied. Clinical and biochemical parameters that can be related to Type 2 DM and DN were evaluated, too.

Results: Significant increase at sixth month Vitamin D values compared with baseline value has been found in both microalbuminuria and macroalbuminuria groups (p=0.006, p=0.004, respectively). Significant decrease at sixth month microalbumin and protein at 24h urine values compared with baseline value has been found in both microalbuminuria and macroalbuminuria groups (microalbuminuria group p=0.001, p=0.013; macroalbuminuria group p=0.021, p=0.028, respectively).

A beneficial effect of Vitamin D on microalbumin and protein at 24h urine was thought when considering these results.

Conclusion: In both groups significant increase at sixth month Vitamin D values compared with baseline value has been observed. On the other hand, significant decrease at sixth month microalbumin and protein at 24h urine values compared with baseline value has been found again in both groups. In line with these findings of this study, Vitamin D replacement is thought to be beneficial for diabetic nephropathy treatment because of its antiproteinuric effect.

Key words: Diabetic nephropathy, vitamin D, microalbuminuria.

KAYNAKÇA

1. Champe PC. Lipincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
2. Li YC. Vitamin D and the Renin-Angiotensin System. Vitamin D. Third ed: Elsevier B.V; 2011. p. 707-23.
3. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. The American journal of physiology. 1993;265(4 Pt 2):F477-86.
4. Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ, Wehbi G, Imig JD, Navar LG, et al. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. Kidney international. 2000;58(6):2320-30.
5. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2003;14(6):274-81.
6. Durvasula RV, Shankland SJ. Activation of a local renin angiotensin system in podocytes by glucose. American journal of physiology Renal physiology. 2008;294(4):F830-9.
7. Vidotti DB, Casarini DE, Cristovam PC, Leite CA, Schor N, Boim MA. High glucose concentration stimulates intracellular renin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. American journal of physiology Renal physiology. 2004;286(6):F1039-45.
8. Yoo TH, Li JJ, Kim JJ, Jung DS, Kwak SJ, Ryu DR, et al. Activation of the renin-angiotensin system within podocytes in diabetes. Kidney international. 2007;71(10):1019-27.
9. Fryer RM, Rakestraw PA, Nakane M, Dixon D, Banfor PN, Koch KA, et al. Differential inhibition of renin mRNA expression by paricalcitol and calcitriol in C57/BL6 mice. Nephron Physiology. 2007;106(4):p76-81.
10. Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2005;96(1):59-66.

11. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Annals of internal medicine. 1986;105(5):649-54.
12. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. American journal of hypertension. 1990;3(12 Pt 1):903-5.
13. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. The Journal of clinical investigation. 2002;110(2):229-38.
14. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. The Journal of clinical investigation. 1984;73(3):759-66.
15. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. Diabetologia. 1986;29(3):142-5.
16. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980;209(4458):823-5.
17. C. Cade AWN. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. Endocrinology. 1987;120(4):8.
18. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. European cytokine network. 2006;17(1):4-12.
19. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. International journal of clinical practice. 2003;57(4):258-61.
20. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C, Olukoga AO, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. Postgraduate medical journal. 1994;70(824):440-3.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2

diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.

22. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The New England journal of medicine. 1993;329(14):977-86.
23. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2011.
24. Dan L. Longo et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed: McGraw-Hill; 2011.
25. Federation ID. 2013; http://www.idf.org/.
26. Prevention CfDCa. 2013; http://www.cdc.gov/.
27. Grubu TÇ. TURDEP-II Çalışması 2010.
28. Lee Goldman DA. Cecil Medicine: Elsevier & Saunders; 23. Baskı.
29. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
30. Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji. ANTIP A.Ş.2003.
31. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2545-59.
32. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2560-72.
33. Duckworth WC, McCarren M, Abraira C, Trial VAD. Glucose control and cardiovascular complications: the VA Diabetes Trial. Diabetes care. 2001;24(5):942-5.
34. Türk Nefroloji Derneği (TND). http://www.tsn.org.tr/.
35. Henry M. Kronenberg SM, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Williams Textbook of Endocrinology: Saunders. 1936 p.

36. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. Diabetes. 1990;39(2):245-9.
37. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1999;16(11):918-25.
38. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1995;332(19):1251-5.
39. Lee CS, Mauer SM, Brown DM, Sutherland DE, Michael AF, Najarian JS. Renal transplantation in diabetes mellitus in rats. The Journal of experimental medicine. 1974;139(4):793-800.
40. Mauer SM, Steffes MW, Sutherland DE, Najarian S, Michael AF, Brown DM. Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. Diabetes. 1975;24(3):280-5.
41. Rasch R. Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. Albumin excretion. Diabetologia. 1980;18(5):413-6.
42. C. Ronald Kahn GCW, George L. King, Alan C. Moses, Robert J. Smith, Alan M. Jacobson. Joslin’s Diabetes Mellitus
43. Makino H, Shikata K, Hironaka K, Kushiro M, Yamasaki Y, Sugimoto H, et al. Ultrastructure of nonenzymatically glycated mesangial matrix in diabetic nephropathy. Kidney international. 1995;48(2):517-26.
44. Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. Diabetes. 1991;40(10):1328-34.
45. Gürler İliçin, Gültekin Süleymanlar, Serhat Ünal. İç Hastalıkları 3. baskı, 2012.

46. James LR, Ingram A, Ly H, Thai K, Cai L, Scholey JW. Angiotensin II activates the GFAT promoter in mesangial cells. American journal of physiology Renal physiology. 2001;281(1):F151-62.
47. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. The American journal of cardiology. 2006;98(1):121-8.
48. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet. 2007;369(9568):1208-19.
49. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2002;22(8):1257-66.
50. Phillips MI, Kagiyama S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. Current opinion in investigational drugs. 2002;3(4):569-77.
51. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. Kidney international. 2006;70(11):1914-9.
52. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiological reviews. 2006;86(3):747-803.
53. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, et al. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2006;17(7):1950-61.
54. Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1990;323(16):1101-6.
55. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, Sochett EB, Chatzilias A, Cotter BR, et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. Kidney international. 1994;46(4):1154-9.
56. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. Kidney international. 2006;69(1):105-13.

57. Veniant M, Menard J, Bruneval P, Morley S, Gonzales MF, Mullins J. Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. The Journal of clinical investigation. 1996;98(9):1966-70.
58. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. The New England journal of medicine. 1994;331(19):1286-92.
59. Ziyadeh FN, Han DC. Involvement of transforming growth factor-beta and its receptors in the pathogenesis of diabetic nephrology. Kidney international Supplement. 1997;60:S7-11.
60. Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD. Pathology of recombinant human transforming growth factor-beta 1 in rats and rabbits. International review of experimental pathology. 1993;34 Pt B:43-67.
61. Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T, Imai E. Glomerulosclerosis induced by in vivo transfection of transforming growth factor-beta or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. The Journal of clinical investigation. 1993;92(6):2597-601.
62. Kopp JB, Factor VM, Mozes M, Nagy P, Sanderson N, Bottinger EP, et al. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF-beta 1 develop progressive renal disease. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1996;74(6):991-1003.
63. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1993;90(5):1814-8.
64. Iwano M, Kubo A, Nishino T, Sato H, Nishioka H, Akai Y, et al. Quantification of glomerular TGF-beta 1 mRNA in patients with diabetes mellitus. Kidney international. 1996;49(4):1120-6.
65. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. Diabetes. 1996;45(4):522-30.

66. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000;97(14):8015-20.
67. Goldschmeding R, Aten J, Ito Y, Blom I, Rabelink T, Weening JJ. Connective tissue growth factor: just another factor in renal fibrosis? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2000;15(3):296-9.
68. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2000;11(1):25-38.
69. Wahab NA, Yevdokimova N, Weston BS, Roberts T, Li XJ, Brinkman H, et al. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of diabetic nephropathy. The Biochemical journal. 2001;359(Pt 1):77-87.
70. Sevim Büyükdevrim, Mihriban Davutoğlu. Diyabetik Nefropati: Turgut Yayıncılık; 2005.
71. Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. Diabetologia. 2000;43(10):1205-23.
72. Chestnut RE, Quarmby V. Evaluation of total IGF-I assay methods using samples from Type I and Type II diabetic patients. Journal of immunological methods. 2002;259(1-2):11-24.
73. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1990;33(7):438-43.
74. Bakris GL. Overview of Diabetic Nephropathy. 2012.
75. Belkız Öngen CK, Zuhal Parıldar. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi Türk Klinik Biyokimya Derg. 2008:23-31.

76. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. Kidney international. 2008;74(2):170-9.
77. Klaus G. Renoprotection with vitamin D: specific for diabetic nephropathy? Kidney international. 2008;73(2):141-3.
78. Andersen S, et al. Reno-protective effects of angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. Kidney international Supplement. 2000; 57:601-6.
79. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The New England journal of medicine. 2001;345(12):861-9.
80. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2001;345(12):851-60.
81. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The New England journal of medicine. 2008;358(23):2433-46.
82. Muller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006;1(2):221-8.
83. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. Journal of clinical pharmacology. 1993;33(1):40-5.
84. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, Jimenez W, Orus J, Heras M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. European heart journal. 2000;21(1):53-7.
85. Azizi M, Menard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Riviere A, Vaidyanathan S, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a

combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2004;15(12):3126-33.

86. Deb DK, Sun T, Wong KE, Zhang Z, Ning G, Zhang Y, et al. Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes. Kidney international. 2010;77(11):1000-9.

87. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. Hypertension. 2008;52(2):249-55.

88. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2003;17(3):509-11.

89. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. Nutrition journal. 2008;7:4.

90. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. Obesity surgery. 2008;18(2):145-50.

91. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(7):4119-23.

92. Saxe AW, Gibson G, Gingerich RL, Levy J. Parathyroid hormone decreases in vivo insulin effect on glucose utilization. Calcified tissue international. 1995;57(2):127-32.

93. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary

hyperparathyroidism. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2002;19(11):958-61.

94. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. PloS one. 2012;7(11):e50510. Epub 2012/12/05.

95. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(41):15896-901. Epub 2008/10/08.

96. Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9752):1543-51. Epub 2010/11/09.

97. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-beta1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Kidney international. 2011;80(8):851-60. Epub 2011/08/13.

98. Parikh S, Guo DH, Pollock NK, Petty K, Bhagatwala J, Gutin B, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. Diabetes care. 2012;35(5):1133-8. Epub 2012/03/14.

99. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. Prog Lipid Res. 2011;50(4):303-12. Epub 2011/06/07.

100. Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. Clin Biochem. 2009;42(1-2):108-10. Epub 2008/11/06.

101. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. J Korean Med Sci. 2011;26(2):258-63. Epub 2011/02/03.
102. Lopez Gomez JM, Sacristan Enciso B, Mico M, Arias Meneses F, de Sande Medel F, Alejo S. Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of vascular and renal damage in early stages. Nefrologia. 2011;31(5):560-6. Epub 2011/10/01.
103. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. Am J Kidney Dis. 2001;38(2):310-6. Epub 2001/08/02.
104. Suzuki Y, Matsushita K, Seimiya M, Yoshida T, Sawabe Y, Ogawa M, et al. Serum cystatin C as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Chem Lab Med. 2012;50(10):1833-9. Epub 2012/10/24.
105. de Boer IH, Katz R, Cao JJ, Fried LF, Kestenbaum B, Mukamal K, et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. Diabetes care. 2009;32(10):1833-8. Epub 2009/07/10.
106. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab. 2001;14(6):337-42. Epub 2002/02/21.
107. Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Smoking and microalbuminuria: a case-control study in African-Americans with type 2 diabetes. Diabetes care. 2002;25(1):243-5. Epub 2002/01/05.
108. Chakkarwar VA. Smoking in diabetic nephropathy: sparks in the fuel tank? World J Diabetes. 2012;3(12):186-95. Epub 2013/01/10.
109. Beer S, Golay S, Bardy D, Feihl F, Gaillard RC, Bachmann C, et al. Increased plasma levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetic patients with vascular complications. Diabetes Metab. 2005;31(6):567-73. Epub 2005/12/17.

110. Danis R, Ozmen S, Arikan S, Gokalp D, Alyan O. Predictive value of serum NT-proBNP levels in type 2 diabetic people with diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2012;95(3):312-6. Epub 2011/10/25.
111. Tarnow L, Gall MA, Hansen BV, Hovind P, Parving HH. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in type 2 diabetes. Diabetologia. 2006;49(10):2256-62. Epub 2006/08/29.
112. Hamano K, Abe M, Komi R, Kobayashi S. N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for predicting silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus independent of microalbuminuria. Diabetes Metab Res Rev. 2010;26(7):534-9. Epub 2010/09/03.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik nefropati ve D vitamini arasındaki ilişki		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sevim Güllü		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐		
		FAZ 2 ☐		
		FAZ 3 ☐		
		FAZ 4 ☐		
		BE/BY ☐		
		DİĞER ☐	Diğer ise belirtiniz:	
		İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☐	Belirtiniz:	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ / ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.06.2011	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:33-725	Tarih: 11 Temmuz 2011
	Prof.Dr.Sevim Güllü'nün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KURULU BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
DEĞERLENDİRME KURULU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ	
DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Cihan Yurdaydın	Gastroenteroloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Tanju Özçelikay	Eczacı-Farmakolog	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Cem Atbaşoğlu	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Hakan Uncu	Genel Cerrahi	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	YURTDIŞINDA
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	TOPLANTIDA
Prof.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı-Emekli	----------	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma