TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA ÜRİNER PDGF-BB (PLATELET KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ) DÜZEYİNİN DİYABETİK NEFROPATİ ERKEN TANISINDAKİ ÖNEMİ VE DİYABETİK NÖROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Dr. Selin Merih URLU

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Abdullah UYANIK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2014

İÇİNDEKİLER

ONAY III

KISALTMALAR IV

ÖZET V

ABSTRACT VII

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

3. MATERYAL VE METOD 39

4. BULGULAR 41

5. TARTIŞMA 47

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 54

KAYNAKLAR 56

ONAY

‘Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Üriner PDGF-BB (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü) Düzeyinin Diyabetik Nefropati Erken Tanısındaki Önemi ve Diyabetik Nöropati Arasındaki İlişkisi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 14.08.2012 tarih ve 10 no’lu oturumun 3 no’lu bendinde görüşülmüş olup, Dr.Selin Merih Urlu’nun tez yöneticiliğini Doç.Dr.Abdullah Uyanık’ın yürütmesi kararı alınmıştır.

‘Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Üriner PDGF-BB (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü) Düzeyinin Diyabetik Nefropati Erken Tanısındaki Önemi ve Diyabetik Nöropati Arasındaki İlişkisi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimler Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 24.12.2013 tarih ve 7 no’lu oturumunda görüşülmüş ve 46 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Üriner PDGF-BB (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü) Düzeyinin Diyabetik Nefropati Erken Tanısındaki Önemi ve Diyabetik Nöropati Arasındaki İlişkisi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.12.2013 tarih ve 8 no’lu kararı ile Etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

KISALTMALAR

PDGF-BB	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü- BB
DM	: Diyabetes Mellitus
EMG	: Elektromiyografi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GTB	: Glukoz Tolerans Bozukluğu
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
DCTT	: Diyabet Kontrol Ve Komplikasyonları Çalışması
AGE	: İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-α
TGF-β	: Tümör Büyüme Faktörü-β
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
USRDS	: Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistem
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör-γ
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
APC	: Aktive Protein C
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Üriner PDGF-BB (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü) Düzeyinin Diyabetik Nefropati Erken Tanısındaki Önemi ve Diyabetik Nöropati Arasındaki İlişkisi

Amaç: Diyabetik nefropati, diyabetes mellitusun major mikrovasküler komplikasyonu olup morbidite ve mortalitenin artışında en önemli nedendir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda ve Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni diyabetes mellitustur. Bu nedenle diyabetik nefropati geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenebilmesi için bilim; erken tanı ve taramada yeni yöntemler geliştirme çabasındadır. Amaç, bugün kullanılan belirteç olan mikroalbuminüriden hastalığın tanısını daha erken gösterecek bir belirtecin saptanmasıdır. Tip 2 diyabetes mellitusta üriner PDGF-BB düzeyinin nefropati gelişme riski ile korele olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada diyabetik nefropati erken tanısındaki üriner PDGF-BB'nin yeri ve diyabetik nöropati ile üriner PDGF-BB arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Genel Dahiliye Polikliniğine, Endokrinoloji Polikliniğine ve Nefroloji Polikliniğine başvuran Tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış, araştırmayı kabul eden, kronik renal yetmezlik, kronik obstruktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı gibi eşlik eden kronik sistemik hastalığı olmayan, 54 diyabetes mellituslu hasta ve 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Diyabetes mellituslu hastalar üriner mikroalbumin (MA) seviyelerine göre 3 gruba [normoalbuminürik grup; üriner mikroalbumin seviyesi <30 mg/gün, mikroalbuminürik grup; üriner MA seviyesi 30-300 mg/gün, makroalbuminürik grup; üriner MA seviyesi >300mg/gün], diyabetik nöropati varlığına göre 2 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda üriner PDGF-BB, mikroalbumin, HDL, LDL, Trigliserid, Kolesterol, HbA1c seviyeleri çalışıldı. Vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus süreleri, yaş, cinsiyet kaydedildi. Diyabetik nöropati yönüyle elektromiyografi yapıldı.

Bulgular: Normo, mikro, makroalbuminürik gruplar arasında üriner PDGF-BB düzeyi yönüyle yapılan karşılaştırmada istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi

(p>0.05). Üriner PDGF-BB düzeyi ile diyabetes mellitus süresi, yaş, vücut kitle indeksi, HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserid, HbA1c seviyeleri arasında da istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05). Ancak mikroalbumin düzeyi ile diyabetes mellitus süresi, yaş, HbA1c seviyesi, vücut kitle indeksi, Trigliserid, LDL düzeyleri arasındaki fark anlamlı tespit edildi (p<0.05). Tip 2 diyabetes mellituslu diyabetik nöropatisi olan hastalarda; nöropati varlığı ve üriner PDGF-BB karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.000)

Sonuç: Diyabetik nefropatinin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilecek üriner PDGF-BB bu çalışmada anlamlı saptanmamıştır. Sonuç olarak üriner PDGF-BB mikroalbumin ile karşılaştırıldığında mikroalbumine alternatif bir test olabileceğini gösterir bulgular elde edilmemiştir. Üriner PDGF-BB'nin diyabetik nefropatide erken tanı ve terapötik hedef olarak kullanılabilmesi için daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada literatürde önceden araştırılmamış olan, diyabetik nöropati ve üriner PDGF-BB arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş olup, bu hususta ileride yapılacak olan çalışmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, üriner PDGF-BB

ABSTRACT

Importance of Urinary PDGF-BB (Platelet-derived Growth Factor) in Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy and the relation between Diabetic Neuropathy in Patients with Type II Diabetes Mellitus

Purpose: Diabetic nephropathy is the major microvascular complication of Diabetes Mellitus and it is the most important reason for the increase of morbidity and mortality. The most important reason of end stage renal failure is Diabetes Mellitus in developed countries and Turkey. Therefore, scientists are in the pursuit of developing new early diagnosis and screening methods to determine the individuals in high risks of developing diabetic nephropathy. The purpose is to determine a better indicator that would present the early diagnosis of the disease than microalbuminuria, an indicator used in today's science world. There are existing studies correlating that PDGF-BB level has the risk of developing nephropathy in type II diabetes mellitus. In this study, the point of urinary PDGF-BB in the early diagnosis of diabetic nephropathy and the relation between diabetic neuropathy and urinary PDGF-BB were investigated.

Material and Method: 20 healthy volunteers and 54 diabetic patients diagnosed with type II diabetes mellitus, accepting to participate in the research, free of chronic systematic diseases such as chronic renal failure, chronic obstructive lung disease and coronary artery disease, and having consulted to General Internal Diseases Polyclinic, Endocrinology Polyclinic and Nephrology Polyclinic of Atatürk University Medical Faculty Internal Diseases Department were included in the study. Patients with diabetes mellitus were divided into 3 groups according to their levels of urinary microalbumin (MA) [normoalbuminuric group; microalbumin level is <30 mg/day, microalbuminuric group; urinary MA level is 30-300 mg/day, macroalbuminuric group; urinary MA level is >300 mg/day]; and into 2 groups according to the existence of diabetic neuropathy. PDGF-BB, microalbumin, HDL, LDL, Triglyceride, Cholesterol, HbA1c levels were analyzed on each groups. Body mass index, their diabetes mellitus span, age and gender were recorded. Electromyography was done in the aspect of diabetic neuropathy.

Findings: No significant difference was determined in the comparison of normo, micro, macroalbuminuric groups in terms of urinary PDGF-BB level ($p>0.05$). No significant difference was also determined between the urinary PDGF-BB level and diabetes mellitus span, age, body mass index, HDL, LDL, Cholesterol, triglyceride levels ($p>0.05$). However, it was determined that there was a significant difference between microalbumin level and diabetes mellitus span, age, HbA1c level, body mass index, triglyceride, and LDL levels ($p<0.05$). On comparing the existence of neuropathy and urinary PDGF-BB in type II diabetics, it was determined that there was a significant difference between them ($p<0.000$).

Results: It was not determined in this study that urinary PDGF-BB which would be used in early diagnosis of diabetic nephropathy as a biomarker was significant. As a result, findings indicating that urinary PDGF-BB would be an alternative test to microalbumin when compared to microalbumin were obtained. More clinical studies are needed to be done in order to determine whether urinary PDGF-BB can be used as therapeutic target and in early diagnosis of diabetic nephropathy. It is thought that as the relation which has not been analyzed before in the literature between diabetic neuropathy and urinary PDGF-BB was found to be significant in this study, the results of this study will guide the future studies about this subject.

Key Words: Type II diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, urinary PDGF-BB

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

2000 yılında dünya üzerinde 150 milyon olan diyabetes mellituslu hasta sayısının, 2025 yılında 300 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyabetes mellitus prevelansı 65-74 yaşları arasındaki şahıslarda zirve yapmaktadır. Diyabetes mellitusu olanların yaklaşık % 25-40'ına tanı konulamamaktadır. Ülkemizde de DM oldukça yaygındır. 1997-1998 yıllarında 24788 kişi ile yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışmasında (TURDEP) toplumun % 7,2'sinin DM'lu olduğu ve bunlardan %2,3'ünün hastalığından haberdar olmadığı saptanmıştır (2). Şehirleşmenin artması ve endüstrinin gelişmesi tip 2 DM prevelansında artışa neden olacaktır. Diyabetes mellituslu hasta sayısının ve komplikasyonlarının artması gelecekte halk sağlığını tehdit eden en önemli konulardan birisi olacaktır (3).

Tip 2 DM, üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir. Bunlar insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimidir. Diyabetes mellitus akut ve kronik komplikasyonları olan bir hastalıktır (4).

Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonlar ise hastalık sürecinde hipergliseminin derecesi ve süresi ile orantılı olarak diyabetin damar dışı ve damar sisteminde ve dolayısıyla bütün organ sistemlerinde yarattığı olumsuz etkilerdir. Bu değişiklikler organ disfonksiyonu yaratarak diyabetik hastalarda morbidite yaratmakta ve artmış mortaliteye neden olmaktadır (4).

Diyabetik nefropati diyabetin major mikrovasküler komplikasyonu olup morbidite ve mortalitenin artışında en önemli nedenidir (5). Gelişmiş ülkelerin çoğunda, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve artmış kardiyovasküler hastalık ile birliktedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyaliz tedavisi gören veya böbrek nakli yapılmış olan

hastaların %30'undan fazlasında SDBY nedeni diyabetik nefropatiye bağlı bulunmuştur, yine SDBY tanısını yeni almış olguların %40'ında ise DM ile ilişki saptanmıştır (6). Türk Nefroloji Derneği 2011 yılı Türk böbrek kayıt sistemi raporunda yeni hemodiyaliz tedavisine başlanmış hastaların %39'unda, yeni periton diyaliz tedavisine başlanmış olan hastaların %27'sinde, mevcut hemodiyaliz hastalarının %32'sinde, transplantasyon hastalarının %8'inde primer etioloji diyabetes mellitus olarak tespit edilmiştir.

Diyabetik nefropati dünya genelinde diyabetes mellitusun en ciddi komplikasyonlarından biridir. Bu nedenle diyabetik nefropati geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenebilmesi için bilim, erken tanı ve taramada yeni yöntemler geliştirme çabasındadır. Amaç, bugün kullandığımız belirteç olan mikroalbuminüriden daha erken hastalığın tanısını gösterecek bir belirtecin saptanmasıdır. Tip 2 diyabetes mellitusta üriner PDGF-BB düzeyinin nefropati gelişme riski ile korele olduğunu saptanyan çalışmalar mevcuttur. Aşikar tip 2 diyabetik nefropatilerin biyopsilerinde PDGF-BB mRNA ekspresyonunda artış saptanmıştır. PDGF-BB'nin hem diyabetik nefropatide erken tanı sağlayacak biyobelirteç olabilmesi, hem de PDGF-BB'ye yönelik geliştirilebilecek spesifik antagonistlerle diyabetik nefropati tedavisinde yeni bir yol açacağını umarak; biz de çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların üriner PDGF-BB düzeyi ile nefropati, nöropati arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Diyabetes Mellitus ortak özelliği hiperglisemi olan ve başta karbonhidratlar olmak üzere, birçok metabolik bozukluğu içine alan heterojen bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, nontravmatik alt ekstremite amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen nedeni DM'dur. DM, giderek artan sıklığıyla, dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday gibi görünmektedir (7).

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. Dünya populasyonunun %5-7'sini etkilemektedir. 2000 yılında 171 milyon olan hasta sayısının 2030'da 366 milyona ulaşması beklenmektedir (8). Dünyada her iki diyabet tipi artış göstermekle birlikte, tip 2 DM artışı çok daha fazla olmaktadır. Bu durum inaktivite ve obezite artışına bağlıdır (7).

Hem tip 1 hem de tip 2 DM'un görülme sıklığı yaşanılan bölgelere göre önemli değişiklikler göstermektedir. Örneğin, tip 1 DM en fazla İskandinav ülkelerinde görülmektedir (Finlandiya'da yılda 35/100.000). Pasifik çevresinde bu oran daha düşüktür (Japonya ve Çin'de yıllık tip 1 DM oranı 1-3/100.000 dolaylarındadır). Kuzey Avrupa ve ABD'de tip 1 DM sıklığı yılda 8-17/100.000 dolaylarındadır. Farklı coğrafyalarda tip 1 DM sıklığının farklı olmasında etnik HLA değişikliklerinin rolü vardır (7).

Tip 2 DM ve bunu potansiyel taşıyan GTB sıklığı en yüksek düzeylerine bazı Pasifik adalarında çıkmaktadır, Hindistan ve ABD'de orta düzeyde yükseklik vardır,

Rusya ve Çin'de nispeten az görülmektedir. Bu değişkenlik hem genetik hem de çevresel etkenlere bağlıdır. Aynı coğrafyada yaşayan farklı etnik kökenlerde DM sıklığı da farklılıklar göstermektedir (7).

En son 2000 yılında, yakın zamanda yayınlanan Türkiye Epidemiyolojisi çalışmasında 20 yaş üzeri 24788 kişi üzerinde yapılan çalışmaya göre Türkiye'de tip 2 DM prevelansı %7.2 ve GTB prevelansı ise %6.7 olarak saptanmıştır (3).

2.1.2 Sınıflaması

Diyabet bilinen patolojik ve etiyolojik mekanizmalara göre dört ana grupta sınıflandırılır: tip 1, tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet (9).

I. Tip 1 Diyabet (β hücre harabiyeti, genellikle mutlak insülin yetmezliğine sebep olur.)

A. İmmun-kaynaklı, Tip 1a
B. İdiyopatik, Tip 1b

II. Tip 2 Diyabet (Belirgin insülin direncine eşlik eden rölatif insülin yetersizliğinden, belirgin sekresyon defektine eşlik eden minimal insülin direncine kadar değişen yelpazede defekt söz konusudur.)

III. Diğer özel tipler

A. Pankreatik β hücresinin otozomal dominant genetik defektleri
B. Pankreatik β hücresinin diğer genetik defektleri
C. İnsülin etkisinde genetik defektler
D. Neonatal diyabet
E. Ekzokrin pankreas hastalıkları
F. Endokrinopatiler
G. İlaç veya kimyasal maddelere bağlı diyabet
H. İnfeksiyonlar

İ. İmmun aracılı diyabetin nadir formları

J. Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) (Gebelikte gelişen veya ilk kez gebelikte tanınan insülin direncidir.) (9).

2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Dolaşımdaki insülinin neredeyse tamamen yok olduğu, plazma glukagonunun arttığı ve pankreatik β hücresinin tüm insülinojenik uyarılara cevapsız kaldığı katabolik bir hastalıktır (9).

Tip 1 Diyabetes Mellitus pek çok üçüncü dünya ülkesinde neredeyse duyulmamış olup, en yüksek insidans İskandinav ülkeleri gibi en iyi sağlık sistemine sahip ülkelerde görülmektedir. Bu durum, kirli çevrenin, artmış enfeksiyon oranlarının (özellikle parazitik hastalıklar) ve daha fazla antijene maruz kalmanın, tip 1 diyabet riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (9).

Tip 1 diyabetin %95'inden fazlası otoimmuniteye bağlı oluşurken (tip 1a), %5'den azı idiyopatik olarak ortaya çıkar (tip 1b). Tip 1 diyabet tanısı konan hastaların çoğunda tanı esnasında dolaşımda β hücre proteinlerine karşı antikorlar saptanır: Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asid dekarboksilaz 65 antikoru (GAD), tirozin fosfataz IA2 antikoru (ICA512) ve çinko transporter 8 antikoru (ZnT8). Bu otoreaktif antikorların, çoğunlukla daha hiperglisemi oluşmadan, hatta dekatlar önce saptanabiliyor olması, otoimmun sürecin uzun olabileceğinin kanıtıdır. Her ne kadar, Tip 1 diyabeti predikte etmede ve teşhiste faydalı olsa da, β hücresi proteinlerine karşı antikorlar direk olarak β hücresi hasarı yapmazlar. Aksine bunu yapan hücresel immun sistem olup; T lenfositler, adacıklara infiltre olur (insülitis adı verilen süreç) ve β hücrelerini harabiyete uğratır. Teşhis sırasında Tip 1 diyabetli hastanın adacıklarında yaygın olarak sitotoksik ve yardımcı T lenfosit infiltrasyonu görülür (9).

Tip 1 diyabetli bir bireyin aile üyelerinde yaşam boyu Tip 1 diyabet gelişme riski artmıştır. Ailesel birliktelik gözlenen Tip 1 diyabet hastalarının en az yarısında, neden olarak 6. Kromozomun kısa kolundaki major histokompabilite lokusunda(HLA) yer alan genler suçlanmaktadır. Bunlardan en önemlileri, HLA Class II molekülleri DQ ve DR'yi kodlayan genlerdir. Her ne kadar bu veriler, tip 1 diyabet riskinde genetiğin katkısının güçlü olduğunu gösterse de; genetik, tip 2 diyabette daha büyük role sahiptir. Çevresel etkenler de tip 1 diyabet riskinde önemli role sahiptir. Tip 1 diyabet riskini arttıran çevresel faktörler arasında virüsler (kabakulak, konjenital rubella, koksaki virus B4), toksik kimyasal ajanlar ve diğer tahrip edici sitotoksinler sayılabilir (9).

Tip 1 diyabet hastaları, hiperglisemi ve hiperketonemi ile ilişkili semptom ve bulgularla kendini gösterirler. Olayın akut oluşu ve insülin eksikliğinin ağırlığına bağlı olarak gelişen katabolik durum, ozmotik ve ketotik aşırılığının düzeyini belirler (9).

2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Daha önceleri insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabetes mellitus olarak isimlendirilen tip 2 diyabet hastalarında; insülin direnci mevcut olup, tip 1 diyabet hastalarında görülen insülinin tam yokluğundan ziyade, rölatif eksikliği söz konsudur. Tip 2 diyabet çok sayıda genetik ve çevresel etkenin neden olduğu heterojen bir grup bozukluktur. Rölatif insülin eksikliği ya da insülin üretimi ile insülin ihtiyacı arasında uyumsuzluk vardır (9).

2007-2025 yılları arasında 18 yılda yaşa göre düzeltilmiş toplam prevalansın tip 2 diyabet için %6'den %7.3'e ve GTB için %7.5'ten %8'e artacağı öngörülmektedir. 2007 ve 2025 kıyaslandığında mutlak artış 20-79 yaş aralığında diyabetin 246 milyondan 380 milyona; GTB'nun 308 milyondan 418 milyona ulaşacağına işaret etmektedir. Ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı için 1958 ve 2010 yıllarında epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. 20 yaş üzerinde 26.000 bireye uygulanan 75 g. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) sonrası diyabetes mellitus prevelansı 1998 yılında %7.2 iken, 12 yıl sonrasında %90 artışla %13.7 olarak saptandı. Günümüzde DM'lu sayısı 6.5 milyona ulaşmıştır (8).

Hücre reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (1).

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur (Beden kitle indeksi BKİ>25 $kg/m^{2)}$. Başlangıçta diyabetik ketoasidoza yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde diyabetik ketoasidoz görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (1).

2.1.2.2.1. Tanı

2009'da Uluslararası Expert Komitesi'nde diyabetin tanı kriterine hemoglobin A1c değerinin % 6,5 ve üzerinde olması da dahil edildi ve 2010 yılında ADA tarafından desteklendi.

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) son olarak 2012 yılında DM için önerdiği tanı kriterleri şu şekildedir (10) :

1. En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması
2. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması

3. Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonun ≥ 200 mg/dl olması.

4. HbA1c ≥ % 6,5

Bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır. Eğer açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında ise OGTT yapılması önerilmektedir (10).

2.1.2.2.2. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonlar ise hastalık sürecinde hipergliseminin derecesi ve süresi ile orantılı olarak diyabetin damar dışı ve damar sisteminde ve dolayısıyla bütün organ sistemlerinde yarattığı olumsuz etkilerdir. Bu değişiklikler organ disfonksiyonu yaratarak diyabetik hastalarda morbidite yaratmakta ve artmış mortaliteye neden olmaktadır (3).

Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılır. Diyabetin en önemli mortalite ve morbidite nedeni vasküler komplikasyonlardır. Vasküler komplikasyonlar da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak 2 gruba ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar kapiller ve prekapiller arteriyoller gibi en küçük kan damarlarının hastalığı olup, kapiller bazal membranın kalınlaşmasıyla oluşur ve retinopati, nöropati, nefropati gibi diyabete özgü değişikliklere sahne olan tablolar yaratırlar (9). Diyabet ivmelenmiş aterosklerotik makrovasküler hastalık ile birliktedir ve makrovasküler hastalık kalbi besleyen damarlar (koroner damarlar), beyin (serebrovasküler hastalık) ve özellikle alt ekstremite arterlerini etkileyen (periferik damar hastalığı) ve diyabetli olmayan hastalarda da görülen makrovasküler hastalığın, daha yaygın ve daha çabuk ilerleyen bir şeklidir (3).

Epidemiyolojik veriler ve DCTT (Diabetes Controls and Complications Trials) gibi prospektif müdahele çalışmaları, kronik diyabetik komplikasyonların gelişiminde glukozun merkezi rolünü doğrulamıştır. Glukoz ile oluşan komplikasyonlar için dört oluş mekanizması ileri sürülmüştür. Artmış poliyol yolağı, artmış hücre içi ileri

glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşumu, protein kinaz C aktivasyonu ve artmış hekzosamin yolağı. Glukozun hücre içi otooksidasyonu, AGE öncüleri olarak adlandırılan hücre içi dikarbonillerin (glioksal, 3-deoksiglukozon, metilglioksal) üretimine neden olur. Bu öncüler, hedef dokularda hücre içi ve hücre dışı proteinler ile matriks komponentlerini modifiye ederek hasara neden olur. Hücre içi proteinlerin modifikasyonu hücre fonksiyonunu değiştirebilir. Hücre dışı matriks proteinlerinlerindeki değişimler, diğer matriks proteinleri ve bileşenleri ile anormal reaksiyonlara neden olur. Değişen plazma proteinleri endotel, mezengium ve makrofaj reseptörlerine bağlanarak interlökin-1, IGF-1, TNF-α, transformıng growth faktör-β (TGF-β), makrofaj koloni stimule edici faktör, granülosit-makrofaj stimule edici faktör, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), trombomodulin, doku faktörü, vasküler hücre adezyon molekülü1 (VCAM 1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) içeren sitokin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonuna neden olur. VEGF'nin indüksiyonu, diyabete bağlı vasküler hiperpermeabilite ile ilişkili bulunmuştur (6). Yine diyabetik proliferatif retinopatide VEGF'ün arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda vasküler düz kas hücrelerinde hipergliseminin artan PDGF-β reseptör ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ve PDGF-BB aracılı vasküler düz kas hücrelerinin göçünü, büyümesini ve DNA sentezini arttırdığı gösterilmiştir (11). Sonuç olarak diyabette uzamış hiperglisemi bir çok mekanizma ile vasküler inflamasyonu düzenleyerek, büyüme faktörleri ve sitokinlerin gen ekspresyonlarını degistirerek, trombosit ve makrofaj aktive ederek diyabetik vasküler komplikasyonların gelisiminde önemli rol oynamaktadır (12).

2.1.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati başlangıçta tedrici GFH (Glomerüler filtrasyon hızı) azalmasının izlendiği ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanan ilerleyici proteinüri ile birlikte olan glomerüler hiperfiltrasyonla karakterizedir.

Gelişmiş ülkelerin çoğunda önde gelen son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni olan diyabetik nefropati ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve artmış kardiyovasküler hastalık ile birliktedir (13).

Ülkemizde Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'nın sonuçlarına göre 2010 yılı tip 2 diyabet prevelansı %7.2, TURDEP-II çalışmasında ise Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabetin bu denli yaygınlaşması, diyabete bağlı kronik komplikasyonların görülme hızında ciddi artışla sonuçlanmaktadır. Diyabetik nefropati hastalığın en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet tedavisindeki gelişmelerle bu hastaların yaşam süresinin de uzamasıyla, giderek artan sayıda diyabetik hasta son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle tedavi görmektedir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre, ülkemizdeki hemodiyaliz hastalarının %24.3'ünün böbrek yetmezliği nedeni diyabetik nefropatidir (2).

2.1.3.1. Epidemiyoloji

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı diyabetin 20-25 yılları arasında dökümente edilmektedir. Diyabetik nefropatinin epidemiyolojisi tip 1 diyabette oldukça iyi çalışılmıştır. Yakın geçmişteki çalışmalar bugünkü tedavi stratejilerinin tip 1 diyabet insidans ve ilerlemesini azalttığını göstermiştir. İsveç'de yayınlanan bir çalışma diyabetin 25. yılındaki albuminüri sıklığına bakıldığında belirgin azalma izlendiğini göstermektedir. 1961-1965 yılları arasında tanı alan olgularda proteinüri sıklığı %30 iken, 1966-1970 yılları arasında bu oran %8.5, 1971-1975 arasında bu oran %13 dür. Gelişmiş glisemik kontrol, kan basıncının daha iyi kontrolü ve azalmış sigara içme prevelansı azalmış nefropati insidansı ile birliktedir (13).

Tip 1 diyabette azalmış nefropati insidansının aksine tip 2 diyabete eşlik eden nefropati insidansı son 50 yılda artmıştır. 5000 tip 2 diyabetik hastayı içeren UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışması şu sonuçlara ulaşmıştır; 10 yıllık takipte mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve artmış serum kreatinin düzeyleri (>2mg/dl) sıklığı sırası ile %25, %5 ve %8 civarındadır. Tanıdan mikroalbuminüriye, mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ve makroalbuminüriden kreatininin artışına ya da diyalize yıllık ulaşma hızları sırası ile %2, %2.8 ve %2.3 civarındadır (2).

Pima Kızılderilileri, Japonlar ve Afrika kökenli Amerikalılar gibi beyaz olmayan tip 2 diyabetikler arasında nefropati insidansı tip 1 diyabetiklere benzerdir. Buna karşın yaşlı beyaz tip 2 diyabetiklerde diyabetik nefropati insidansı beyaz olmayanlardan düşüktür (13).

Pek çok popülasyon bazlı büyük çalışmada tip 2 diyabete bağlı SDBY insidansında etnik ve ırksal farklılıklar saptanmıştır. Diyabete bağlı SDBY en yüksek insidansı Amerikan yerlilerinde rapor edilmiş, bunu İspanyol ve Afrika kökenli Amerikalılar izlemiştir (13).

2.1.3.2. Diyabetik Nefropatinin Risk Faktörleri

2.1.3.2.1. Arteriyel hipertansiyon

Diyabetik nefropati gelişimi açısından temel bir risk faktörüdür ve hastalığın ilerleyişi ile ilişkili en iyi bilinen faktördür. Tip 1 diyabette mikroalbuminüri gelişene kadar bu normaldir. Ancak bazı çalışmalar nefropati gelişen hastaların normoalbuminürik dönemde daha yüksek kan basıncına sahip olduklarını göstermiştir. Tip 2 diyabette birçok hastada tanı anında hipertansiyon mevcuttur ve bunlarda nefropati riski daha yüksektir. Bu nedenle tip 1 diyabette hipertansiyon varlığı, gelişen nefropatinin özelliğidir. Tip 2 diyabette ise nefropatiyi başlatıcı ya da arttırıcı faktör olabilir (14). Unıted Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sonuçlarına göre sıkı kan basıncı kontrolü (144/82 mmHg) sıkı olmayan kontrole göre (154/87 mmHg) mikroalbuminüri riskini %29 azaltır (15).

2.1.3.2.2. Sigara

Sigaranın nefropatinin başlaması ve ilerlemesi üzerinde temel bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Böbrek yetmezliği olan ve sigara içen diyabetiklerdeki filtrasyon kaybı sigara içmeyen diyabetik hastaların iki katı olarak hesaplanmıştır (15).

2.1.3.2.3. Hiperglisemi

Hem tip 1 hem de tip 2 DM'de mikroalbuminüri gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. UKPDS çalışmasında, HbA1c'de her %1'lik azalmanın mikroanjiopatik komplikasyonlarda %37 azalma sağladığı görülmüştür. Diabetes Control and Complications Trial (DCTT) çalışmasında, hedef HbA1c düzeyine ulaşılan (HbA1c %7) tip 1 DM'li olgularda, mikroalbuminürik evreye geçiş %35-45 azalmıştır (15).

2.1.3.2.4. Dislipidemi

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hiperlipideminin, diyabetli hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Ravid ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli 574 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada, yüksek kolesterol düzeyinin yüksek düzeylerde mikroalbuminüri insidansı ile ilişkili olduğunu doğrulanmıştır (15).

2.1.3.2.5. Aşırı Protein Atılımı

Proteinüri inflamatuar yolaklar aracılığıyla glomerüler hasarı tetikleyerek diyabetik nefropati progresyonuna neden olabilir. 24 saatte 2 gramdan fazla proteinüri, son dönem böbrek hastalığı riskinde artış ile ilişkilidir (15).

2.1.3.2.6. Diyet

Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda doymamış yağ asitlerinin alımının doymuş yağ asitlerinden fazla olmasının nefropatide gerilemeye sebep olduğu gösterilmiştir. Uygulanan diyetin %20'sinden fazlasının protein içermesi albuminüri ile ilişkili olarak saptanmıştır (15).

2.1.3.2.7. Genetik Yatkınlık

Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette nefropatinin bazı ailelerde daha çok görülmesi genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. SDBY gelişme riski

etnik kökene göre de değişmektedir. Bir çalışmada diyabete bağlı SDBY hastaları arasında Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre belirgin risk artışı dikkati çekmiştir. Bir başka çalışmada anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genotipi potansiyel bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu gendeki delesyon varyantları açısından homozigot olanlarda nefropatinin daha hızlı seyrettiği öne sürülmektedir (15).

2.1.3.2.8. Cinsiyet

Tip 1 DM'lilerde diyabetik nefropati gelişme riski erkek/kadın oranı 1.7/1.0'dır. Tip 2 DM'lilerde erkek/kadın oranı 5/1'dir.

2.1.3.3. Patogenez

2.1.3.3.1. Genetik faktörler

Diyabetik nefropati riski güçlü bir şekilde poligenik faktörlerle belirlenmekte ve sadece tip 1 veya tip 2 DM'lu hastaların sadece %30-40'ında nefropati gelişmektedir (16). Diyabetik nefropatide ailesel kümelenme hem tip 1 hem de tip 2 diyabette rapor edilmiştir. 1. derece akrabasında diyabetes mellitus ve diyabetik nefropati olan tip 1 diyabetli hastada nefropati gelişme riski %83 iken; 1. Derece akrabasında nefropatinin eşlik etmediği diyabetes mellitusu olan hastada bu oran sadece % 17 dir (16). Tip 2 diyabetli Pima yerlilerinde ailesel kümelenme iyi dökümente edilmiş olup, nefropatili tip 2 diyabetiklerin çocuklarında albumin ekskresyon oranının artmış olduğunun gözlenmesi de ailesel baskınlığı akla getirmektedir.

Diyabetik nefropatinin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde modifiye edici genlerin rolü öne sürülmüştür. Deneysel modeller ve gen zincirlerinin analizi sonucunda diyabetik böbrek hastalığına yol açtığı düşünülen bazı aday genler belirlenmiştir. Bu çalışmaların tümündeki problem; diyabetik nefropatinin gelişmesinde birçok genlerin rolü olduğu düşünülmesine rağmen basit mandellian genetiğinin buraya uyarlanamamış olmasıdır. ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) gen polimorfizmi bunlar arasında en çok dikkat çekeni olmuştur (17). Bu enzimle çeşitli polimorfizmlerde diyabetik nefropati gelişiminin ve ACE inhibitörüne yanıtın değiştiği saptanmıştır. Tip 1 diyabeti

olan 1300 hastanın 17 yıllık takibini içeren DCTT/EDIC çalışmasında, enzim geninde delesyon alleli görülenlere göre insersiyon/insersiyon polimorfizmi olanlarda aşikar proteinüriye gidiş daha azdır. Ayrıca bu kişilerde ACE inhibitörüne yanıtın delesyon alleli olanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (18). Diyabette endotel fonksiyon bozukluğu mevcuttur ve bu durum bozulmuş vasküler nitrik oksit sentezi ile ilişkilidir. Genetik analiz çalışmaları, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) polimorfizmleri ile nefropati arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir, nitekim tip 2 diyabeti olan Pima yerlilerinde bu durum bildirilmiştir ve diyabetik nefropatisi olan diğer topluluklara ait bazı çalışmalarda da eNOS polimorfizmi olduğu gösterilmiştir. Diğer genlerden bazıları, AGE reseptörleri (RAGE), glukoz transporter Glut 1, plasminogen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), transforming growth faktör-β (TGF-β), homosistein metabolizması ile ilişkili enzim metilentetrahidrofolat redüktaz, atrial natriüretik peptid, RANTES (aktivasyonu regüle eden faktör, T hücre ekspansiyonu yapan ve sekrete ettiren) süperoksit dismutaz, lipoprotein lipaz, decorin, VEGF ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR-γ) çalışmaların bazılarında etkili faktörler olarak bulunmuştur (17). Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama 2 (PPARG2) ile ilgili yapılan çalışmalarda 'Pro12Ala' polimorfizmi artmış insülin duyarlılığı ve azalmış diyabetik nefropati riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Diyabetik nefropatide sorumlu geni bulmak için geniş genom analizleri yapılmıştır. Tip 2 diyabeti olan kardeşlerde, diyabetik nefropatiye yönelik genom taraması tamamlanmış iki çalışma bulunmaktadır. Birincisi Pima yerlilerinde yapılmış; kromozom 3, 7, 9 ve 20'de dört adet odak saptanmıştır. Diğeri ise Afrika kökenli Amerikalılarda yapılmış, kromozom 3, 7 ve 18' de diyabetik nefropatiyle ilişkili çeşitli genetik odaklar saptanmıştır. Tip 2 diyabeti olan Türk ailelerde yapılan kısmi bir genom analizinde, kromozom 18 ile bağlantı bulunmuştur. Fin halkında yapılan tip 1 diyabetik nefropatiye spesifik genom analizinde ise kromozom 3'e işaret edilmektedir (18).

2.1.3.3.2. Hemodinamik Değişiklikler

Hiperfiltrasyon erken DM'da sıktır ancak iyi glisemik kontrol ile düzeltilebilir. Sistemik kan basıncı normal olsa da, glomerüler hipertansiyon varlığı, diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar. Glomerüler filtrasyondaki artış glukoz

bağımlı etki ile çeşitli vazoaktif mediatörler aracılığıyla (insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), transforming büyüme faktörü beta (TGF-β1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), nitrik oksit (NO), prostaglandin ve glukagon) afferent arteiolde dilatasyonu sonucu oluşur. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve düşük proteinli diyetle glomerüler hipertansiyonun engellenmesi, böbrekte koruyucu etki yapar (16),(2).

Diyabetik nefropatideki renal hasar sadece hemodinamik bozukluklara (hiperfiltrasyon, hiperperfüzyon) bağlı gelişmemektedir. Mesela mekanik stresteki artma mesengial hücrelerdeki spesifik glukoz transportırında artma ile mesengial hücrelere glukoz girişini arttırmaktadır ve mesengial matrikste artış, glomerüler bazal membranda kalınlaşma, glomerülosklerozla ilişkilidir. Mekanik stres sadece mezenjial matriksin artışını sağlamaz, yıkımını sağlayan enzimlerin aktivasyonunu azaltır. Mekanik stres, skleroza neden olan transforming büyüme faktör üretiminde de artışa sebebiyet verir. Stres glukoz ve anjiotensin II'nin etkilerini, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve hücreler arası adezyon molekülü-1 üretimini arttırır. Anjiotensin II mezenjial hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziye, TGF-β1, konnektif doku büyüme faktörü, interlökin-6, MCP-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinlerde artışa neden olur (2),(16).

Aynı zamanda tübüler anormallikler de mevcuttur (Tübüler sodyum reabsorbsiyonunda artma gibi). Hiperfiltrasyon postglomerüler kapillerde kolloid osmotik basıncı arttırmakta ve böylece proksimal tübüllerde sodyum reabsorbsiyonu arttırmaktadır. Hiperglisemi varlığında glukoz-sodyum kotransporter aktivasyonu ve proximal sodyum reabsorbsiyonu artmaktadır. Sonuç olarak hipertrofik proksimal tubuler büyüme ve sodyum reabsorbsiyonunda artışa neden olan anjiotensin II nin bir rolü olduğu görülmektedir (16).

2.1.3.3.3. Renal Hipertrofi

Renal büyüme diyabetin erken dönemlerinde görülmektedir. Glomerüler genişleme mezengial hücre sayısında ve kapiller loop sayısında artış ile ilişkili olup, böylece filtrasyon yüzey alanında genişleme meydana gelmektedir. Hayvan

çalışmalarında hiperglisemiden kaçınmanın renal hipertrofiyi önlediği gösterilmiştir. Plazma glukoz seviyesindeki artış böbrekte IGF-1, epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet derived büyüme faktörü (PDGF), VEGF, TGF-β gibi büyüme faktörlerinin stimülasyonu ile hipertrofiye neden olmaktadır. Hipergliseminin indüklediği hipertrofinin moleküler mekanizması ise p27 gibi hücre siklus inhibitörü indüklenmesini içermektedir. TGF-β protein sentezini stimüle etmekte ancak hücre proliferasyonunu ve bölünmesini hücre siklus inhibitörlerinin indüksiyonu üzerinden önlemektedir. Glukoz, ileri glikasyon son ürünleri(AGEs) ve anjiotensin II mezengial hücreler, podosit ve tübüler epitelyal hücrelerde TGF-β üretimini stimüle etmektedir. Hiperglisemi ayrıca latent TGF-β'nın potent aktivatörü olan trombospondin ekspresyonunu da indüklemektedir. Diyabetik farelerde TGF-β nötralizan antikorlar ile yapılan tedavide diyabet ilişkili renal hipertrofide ve ekstrasellüler matriks birikiminde azalma, renal fonksiyonlarda korunma elde edilmiştir; ancak proteinüri üzerindeki etkisi az olduğu tespit edilmiştir (16).

2.1.3.3.4. Mesengial genişleme ve nodül formasyonu

Diyabetik nefropatinin karakterize özellikleri mezengial genişleme, nodüler diyabetik glomerüloskleroz (asellüler Kimmelstiel-Wilson lezyon) ve diffüz glomerülosklerozdur. Mesengial genişleme glukoz ve ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ile ilişkilidir. Deneysel modellerde sıkı glisemik kontrol veya aminoguanidine gibi AGE inhibitörleri kullanımı ile mezengial değişiklikler büyük ölçüde engellenmiştir. Bu etkiler muhtemelen TGF-β aracılığıyla gerçekleşmiştir (16).

2.1.3.3.5. İnflamasyon ve diyabetik nefropati

İnflamatuar proçes ve immun hücreler diyabetik nefropati gelişimine ve progresyonununa yol açmaktadır. Monosit-makrofajlar ve aktive T lenfositler tarafından glomerüler ve interstisyel infiltrasyon hem insan böbrek biopsilerinde hem de diyabetik nefropatili hayvan modellerinde gözlemlenmiştir. Kemokinler ve reseptörleri, özellikle monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1/CCL2) ve aynı zamanda adezyon moleküllerinin bu duruma katkıda bulunduğu görünmektedir (16).

2.1.3.3.6. Proteinürinin altta yatan mekanızması

Proteinüri, diyabetik nefropatide böbrek fonksiyon kaybının güçlü ve bağımsız bir prediktörüdür (15). Podositler proteinüri oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Diyabetik nefropatilerin biopsilerinde proteinüri derecesi ile podosit patolojisi özellikle podosit çıkıntılarının genişliği arasında korelasyon dökümente edilmiştir. Permeabilite kontrol protein nefrinin ekspresyonu diyabetik nefropatilerde düşük tespit edilmiştir. Nefrinin transkripsiyonu anjiotensin II tarafından baskılanmakta ve RAS inhibitörleri ile eski haline dönmektedir. Ek olarak diyabetik nefropatide, podositlerdeki apoptozis anjiotensin II ve TGF-β gibi birçok faktör tarafından tetiklenmektedir. Ayrıca AGE'nin indüklediği neurofilin 1 supresyonu ile podosit migrasyonu azalmakta, bazal membranda erozyona uğramış alanlarda podosit sağ kalımı önlemekte, böylece sineşi formasyonu ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gelişmektedir (16).

Aktive protein C (APC) endoteliyal trombomodulin tarafından regüle olmaktadır ve diyabetik farelerde azalmış olarak saptanmıştır. Diyabetik nefropatide trombomodulin bağımlı APC formasyonu podosit apoptozisini inhibe etmektedir. Podosit kültürlerine adiponektin eklenmesi albumin permeabilitesini azaltmakta ve podosit disfonksiyonuna neden olmaktadır. Çünkü metabolik sendrom veya tip 2 diyabetiklerde adiponektin seviyesi düşük saptanmış olup, adiponektin eksikliği proteinüriye daha fazla katkıda bulunabilir (16).

2.1.3.3.7. Tubuluinterstisyel Fibrozis ve Tubular Atrofi

Tubuluinterstisyel patoloji diyabetik nefropatinin erken döneminde görülür ve prognoz ile koreledir. TGF-β ve anjiotensin II gibi mediatörlerin etkisi altında tübüler hücrelerin fenotipi değişmekte ve fibroblasta dönüşmektedir. Yüksek glukoz konsantrasyonu ve AGEs de bu proçesi ayrıca stimüle etmektedir.

Klinik çalışmalarda sağlanan deliller sonucunda ılımlı anemi (hb<13.8g/dl) diyabetik nefropati progresyonunu arttırmaktadır. Aneminin eritropoetin (EPO) ile erken tedavisi diyabetik nefrotiye gidişi yavaşlatabilmektedir. Anemi muhtemelen renal hipoksiye neden olmakta, dahası hipoksi afferent ve efferent arteriollerdeki progresif

hyalinozis ve peritübüler kapiller kaybı nedeniyle daha da artmaktadır. Kronik renal hasarın deneysel modellerinde hipoksi interstisyel fibrozisi agreve etmekte önemli bir faktördür , kısmen de TGF-β ve VEGF gibi faktörlerin indüksiyonu etkili olmaktadır. Tübüler epitel hücrelerin fibroblastlara değişimi sellüler hipoksi ile stimüle olmaktadır. Büyüme faktörü ve sitokinlerin indüksiyonu hipoksi indükleyici faktör-1 aracılığıyla olmakta, anjiotensin II de bunu agreve edebilmektedir (16).

2.1.3.3.8. Hiperglisemi ve Diyabetik Nefropati

Sıkı glisemik kontrolün diyabetik nefropati gelişimindeki rolünün kanıtları aşağıda sıralanmıştır.

- Çalışmalar iyi glisemik kontrol ile (HbA1c ortalama %7 olarak) Tip 1 diyabetes mellituslu deneğin sadece %9'unun (önceki prevelansının % 40) 25 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği geliştireceğini öngörmektedir.

- Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) Tip 1 DM'lu hastalarda sıkı glisemik kontrol ile normoalbuminüriden mikroalbuminüriye ve diğer mikrovasküler komplikasyonların, özellikle retinopatiye progresyonda kaydadeğer bir azalma olduğunu göstermiştir.

- İzole pankreas transplantasyonu sonrası geçen 10 yıllık öglisemi ile diyabetik glomerülosklerozun regresyonu arasında ilişki saptanmıştır.

- UKPDS (United Kingdom Diabetes Prospective Study) Tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini %0.9 azaltmanın, nefropatiyi içeren mikrovasküler komplikasyon gelişiminde riski gerilettiğini göstermiştir.

- ADVANCE çalışmasında 11140 Tip 2 DM'lu hasta intensif glukoz kontrol ya da standart glukoz kontrol grubu olarak randomize seçilmiştir. 5 yıllık takip sonunda intensif grupta HbA1c seviyesi %6.5 ve standart terapi grubunda %7.3 saptanmıştır. İntensif glukoz kontrolünün belirgin renal olayların azalmasında ve yeni başlangıçlı

mikroalbuminüri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmada intensif glukoz kontrol ile makrovasküler olaylar arasında anlamlı ilişkili saptanamamıştır (16).

Diyabetik nefropatinin gelişimindeki anahtar, pek çok farklı yolla etkisini gösteren hiperglisemidir. İlk olarak glukoz doğrudan hücresel toksisiteye sahiptir, hücrenin büyümesini, gen ve protein ekspresyonunu değiştirerek ekstrasellüler matriksi (ESM) ve büyüme faktörü oluşumunu artırır. İkinci olarak, hiperglisemi oksidatif ve glikolizasyon ürünleri gibi metabolik son ürünlerin yapımını indirekt yöntem ile artırır (13).

Brownlee hipergliseminin diyabetik nefropatiyi içeren komplikasyonlara nasıl yol açtığına dair mekanızma öne sürmüştür. İntrasellüler glukoz konsantrasyonunun artması trikarboksilik asid siklusunda glukoz oksidasyonunu stimüle etmekte, böylece daha fazla elektron donorü (NADH, FADH2) siklusa itilmektedir. Kritik eşik aşılıp, elektronlar moleküler oksijene aktarıldığında süperoksit oluşmakta ve bu fazla üretilen mitokondrial süperoksit diyabetik nefropatide yer alan 4 yolu aktive ettiğini öne sürmüştür (16).

2.1.3.3.9. Protein Kinaz C Yolu

En az 10 yapısal ilişkili isoformdan oluşan protein kinaz C (PKC) serine-threonine kinaz ailesinden olup, proliferasyon, gen ekspresyonu, hücre farklılaşması, hücre göçü ve apopitozisi içeren farklı pek çok hücresel fonksiyonu düzenler. İn vitro çalışmalar PKC'nin yüksek glukoz konsantrasyonu ile karşılaşan vasküler dokuda ve glomerül mesengial hücrede aktive olduğunu göstermiştir. Aktive PKC sitokin ECM ve vazokonstriktör endotelin-1 üretimini artırır. Bu değişiklikler bazal membran kalınlaşması, vasküler oklüzyon ve artmış geçirgenliğe katkıda bulunur. Deneysel diyabetde kullanılan pek çok PKC inhibitörü (PKC-β isoformları inhibe eden Ruboxistaurin mesylate gibi) umut vaadeden sonuçlar sağlamıştır (13).

2.1.3.3.10. İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri

Sağlıklı koşullarda, glukoz gibi azalan şekerler proteinlerdeki serbest aminoasid grupları ile reversibl nonenzimatik bağlar kurarak Schiff baz bileşikleri vasıtası ile küçük miktarda stabil Amadori ürünleri (HbA1c gibi) oluşturur. Yaşlılıkda proteinlerin glukoz ile spontan geri dönüşsüz değiştirilmesi ile biyolojik olarak heterojen bir aile, kimyasal olarak çapraz bağlanma niteliğine sahip reaktif bileşikler olan ilerlemiş glikasyon son ürünlerini(AGE) oluşturur. İn vitro koşullarda kültürdeki glomerüler ve mesengial hücrelerde, glikolize olmuş albumin ve AGE zengin proteinlerin Tip IV kollajen ve TGF-β1 ekspresyonunu güçlendirdiği ve protein kinaz C (PKC) aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (13).

Diyabetik nefropatili hastaların serumlarında AGEs konsantrasyonu artmıştır. Ayrıca diyabetik glomerülde immonohistokimyasal olarak tespit edilmiştir. AGE, makrofaj ve mesengial hücreleri içeren çeşitli hücre tiplerini bağlamaktadır. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre hipertrofisi, ekstrasellüler matriks sentezi, epitelden mezenkime dönüşüm ve NOS inhibisyonu gibi birçok hücresel etkilere aracılık etmektedirler. İn vivo ortamda AGEs enjeksiyonu albuminüri ve glomerulosklerozu indüklemektedir. AGE'nin podositler üzerinde apoptozis ve nefrin sentezinin supresyonu ile hipertrofiyi indükleme gibi temel etkileri mevcuttur. Çeşitli bağlanma bölgeleri arasında, en önemli model olarak tanımlanan reseptör RAGE (AGE için reseptör) dir. Tubuler hücreler ve podositlerde yer alır. Podositler üzerindeki RAGE anjiotensin II tarafından stimüle edilir. Bu etki sartanlar tarafından yok edilemez (16). AGE inhibitörleri ve AGE çapraz bağ kırıcıları deneysel hayvanlarda diyabetik nefropatiyi düzeltebilirler (13).

2.1.3.3.11. Poliol Yolu

Diyabetik komplikasyonlarda poliollerin rolü sorbinil, tolrestat ve ponalrestat gibi aldoz redüktaz inhibitörleri ile birlikte değerlendirilmektedir. Aldoz redüktaz (AR) enzimi lipid peroksidasyonundan kaynaklanan pek çok toksik aldehit bileşiğini inaktif alkole çevirir.

AR poliol yolunda hız sınırlayıcı enzim olup glukozun sorbitole indirgenmesini kolaylaştırır. Sorbitol dehidrogenaz nikotinamid adenin dinükleotidi kullanarak sorbitolü fruktoza dönüştürür. Hiperglisemide, glukoz glukoz-6-fosfat yolu satüre olduğunda, artan glukoz poliol yoluna girer, aldoz redüktaz aktive olur ve sorbitol birikimi gerçekleşir. Mesengial hücrelerde yapılan deneylerde, artmış glukoz transporter 1 ekspresyon ve aktivitesi, sorbitol birikimi ve PKC-α protein düzey artımı yaratmakta, matriks protein sentezi stimüle olmaktadır (13).

Aldoz redüktaz inhibitörleri diyabetik kataraktın önlenmesinde, diyabetik nöropatinin gelişmesinde veya stabilizasyonunda umut verici tedavi ajanları olmuştur. Ayrıca aldoz redüktaz inhibitörleri hiperfiltrasyonu azaltmakta, insan ve deneysel diyabet modellerinde orta derecede albuminüriyi geriletmektedir. Ancak deneyimler sonucunda hipersensitif reaksiyonlar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle aldoz redüktaz inhibitörleri ile tedavi hayal kırıklığı yaratmıştır (13).

2.1.3.3.12. Heksozamin Yolu

Intrasellüler glukozun büyük bir kısmı glikolitik yolda metabolize edilmekle birlikte, bir miktar fruktoz-6-fosfat hekzosamin yoluna yönlendirilmekte ve N-asetilglukozamin konsantrasyonu artmaktadır. Bu glukozamin posttranslasyonal 0-bağlantılı glikasyon aracılığıyla Sp1 aktivitesi gibi, belirli transkrispsiyon faktörlerini modifiye etmektedir. Takibinde Sp1 TGF-β ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 gibi anahtar mediatörlerin transkripsiyonunu artırmaktadır (16).

2.1.3.3.13. Renin-Anjiotensin–Aldosteron Sistemi ve Diyabetik nefropati

Tip 1, Tip 2 diyabetik hastalarında ve çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, ACE inhibitörleri veya ARB ile diyabetik nefropatiye progresyonunun geciktiğini göstermiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda plazma renin aktivitesinin düşük olmasına rağmen, ekstrasellüler volumdeki ve sodyum absorbsiyonundaki artıştan dolayı RAS aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu durum intrarenal RAS aktivasyonunun Diyabetik nefropati gelişimindeki kritik rol olasılığını artırmıştır. Ayrıca deneysel modellerde lokal RAS aktivasyon bölgeleri olarak glomerül

(podosit,mesengialve endotel hücreleri), renal damarlar ve tubuler hücreler tanımlanmıştır (16).

Yüksek glukoz seviyeleri mezengial ve tübüler hücrelerden renin ve anjiotensinojen salımını artırır. Bu da lokal Angiotensin II artışına ve otokrin, parakrin yolaklarla çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin artışına neden olur. Angiotensin II lokal artışı nefrin salınışının da azalmasına neden olur. Prorenin, renin öncüsüdür ve diyabetik nefropatili hastalarda prorenin düzeylerinin belirgin arttığı saptanmıştır. Prorenin/renin reseptörlerinin aktivasyonu fibrotik sitokinlerde artışa neden olur. Hücre yüzeyinden lokal anjiotensin sentezi artar. Anjiotensin reseptörlerinin doğrudan uyarılmasıyla klasik yoldan Anjiotensin II üretiminde artışa neden olur. Prorenin aktivasyonunun bu yolaklarla diyabetik nefropati patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (16).

2.1.3.3.14. Ürik asit

Deneysel ve klinik çalışmalar ürik asitin hipertansiyon ve böbrek hastalığı gelişiminde katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Ürik asit mitojen-aktive kinazları (p38 ve ERK) ve nükleer transkripsiyon faktörleri (NF-κβ ve aktivatör protein 1) uyarır ve renal hücrelerde PDGF bağımlı proliferasyon, siklooksijenaz-2 bağımlı tromboksan üretimi, MCP-1 ve C-reaktif protein sentezi, ve anjiotensin II'nin stimülasyonu ile sonuçlanır (16).

2.1.3.4. Patoloji

Diyabete bağlı böbrek hastalıklarının büyük kısmını tip 2 diyabetli hastalar oluştursa da, böbrek patolojisine ait çalışmalar tanının erken konmasının da etkisiyle çoğunlukla tip 1 diyabetik hastalarda yapılmıştır. Diyabet toplumda sık olduğundan, bu hastaların bir kısmında kronik böbrek hastalığı, diyabet dışındaki nedenlerle de gelişebilir. Bu nedenle tanı için şart olmasa da, biyopsi ile diyabete bağlı böbrek hastalığı gösterilen hastalara ‘’diyabetik nefropati’’, biyopsi yapılmaksızın tanı konulan hastalara ise ‘’diyabete bağlı böbrek hastalığı’’ terminolojisinin kullanılması önerilmektedir.

Diyabetik nefropatinin klinik seyri en iyi tip 1 diyabette tanımlanmış olup, Tip 1 diyabetin tanısı erken konabildiğinden böbreklerin etkilenmesine dair çalışmalar daha çok bu hastalarla yapılmıştır. Tip 1 diyabetik hastalarda nefropatinin gelişimi beş evrede incelenmektedir (2).

Evre 1: (Glomerüler hiperfiltrasyon ve böbrek büyüklüğü): Tip 1 diyabetin başlangıcında GFH normalin üzerinde olup %140'ları bulabilir. Tip 1 diyabetin karakteristiği olan böbrek büyüklüğü ve glomerüler hiperfiltrasyonu tam olarak açıklayan tek bir patogenez yoktur. Ögliseminin sağlanmasından sonra her iki anormalliğin düzelmesi renal büyüme ile hiperfiltrasyon arasında ilişki olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. İntensif insülin tedavisi hiperglisemiyi normale getirmekte ve glomerüler hiperfiltrasyonu düzeltmektedir; GFH insülin tedavisinin başlanmasından sonra 8 gün içinde azalmaya başlamakta ve insülin tedavisinden sonra 3 ay daha düşmeye devam etmektedir. Hastaların önemli kısmında ise (%25-40) insülin tedavisi altında normal kan şeker düzeylerine ulaşıldığı halde GFH yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu alt grup başlangıçta GFH azalması gösterip daha sonra klinik nefropati progresyonu göstermektedir. Yani tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda da glomerüler hiperfiltrasyon tanımlanmıştır ve proteinüri gelişimi ile pozitif korelasyon göstermektedir (13).

Evre 2: (Erken glomerüler lezyon): Glomerüler mesengial matriksin genişlemesi ve glomerüler bazal membranın kalınlaşması tip 1 diyabetin başlamasından 2-5 yıl sonra başlar ve yıllarca direnir. Morfolojik değişikliklerin bu döneminde geçici ve tekrarlayan mikroalbuminüri renal tutulumunun yegane kanıtıdır. Nondiyabetik donörlerden diyabetik donörlere takılan böbreklerden yapılan çalışmalar tip 2 diyabetteki erken glomerüler değişiklikler konusunda bilgi sağlar. Bu alıcı böbreklerden yapılan biyopsilerde nakilden 3-5 yıl sonra mesengial matriks genişlemesi ve GBM kalınlaşması gibi benzer bulgular izlenir. Tip 1 diyabette bu değişiklikler fonksiyone pankreas transplantasyonunun sağladığı öglisemiyi takiben 10 yıl sonra geri döner. GFH tayini ve renal biyopsi rutin olarak yapılmadığı için evre 1 ve evre 2 diyabetik nefropati genellikle sinsi seyirlidir. Eğer biyopsi yapılır ise evre 1 ve evre 2'de erken mesengial ve bazal membran anormallikleri izlenir.

Evre 3: (mikroalbuminürik evre): Mikroalbuminüri standart yatak başı testler ile saptanamayan artmış üriner albumin ekskresyonu (UAE) (30-300 mg/24 saat veya 20-200 μg/dakika) olarak tanımlanır. 24 saatlik ya da gece boyunca idrar toplanmasına dayalı testler mikroalbuminürinin belirlenmesi için referans standart niteliği taşır. Kişiler arasındaki değişebilirlik nedeni ile proteinüride geçici yükselmeler sıklıkla olabilir. O nedenle 3-6 ay boyunca yapılacak 3 ölçüme dayanmalıdır. Alınan 3 örnekten ikisinde albuminüri miktarı 20-200 μg/ dakika arasında olmalıdır. Üriner enfeksiyon, ağır egzersiz, yüksek proteinli diyet, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalıklar mikroalbuminürinin belirlenmesinde karışıklık yaratabilir. O nedenle bu durumların varlığında ertelenmelidir. Mikroalbuminüri makroalbuminüri için bir risk faktörü olmasına karşın, bu evredeki tüm hastalar makrolbuminüri geliştirmezler. Bazıları normoalbuminüriye geri dönebilir. Erken çalışmalarda mikroalbuminürik tip 1 diyabetik hastaların % 80'inin 5-15 yıllık bir periyodda proteinüriye geçiş yaptıkları gösterilmiştir. Daha yeni çalışmalarda mikroalbuminürik hastaların %30-45'inin 10 yıllık süreçte proteinüriye geçiş yaptıkları gösterilmiştir. Bu değişiklik daha yoğun glisemik ve kan basıncı kontrol startejileri ile ilgili olabilir. (13).

Evre 4: (Klinik nefropati-makroalbuminüri): Mikroalbuminüriden sonra yıllar içinde, değişebilir bir sürenin sonunda, GFH o yaş ve cins için normal sayılan değerlerin altına iner ve proteinüri dipstickle saptanabilir düzeye gelir. Albumin ekskresyonunun 300 mg /günü aşması olarak tanımlanan proteinüri diyabetik nefropatinin üniversal bulgusudur. Bir kez aşikar nefropati gelişince, kan basıncı yükselir, GFH'ında ml/dakika cinsinden mutlak azalma ile değerlendirilen ilerleyici azalma gerçekleşir. Çok yönlü regresyon analizi yüksek bazal albuminüri, sistolik kan basıncı, HbA1c, ağır sigara içimi ve diyabetik retinopati varlığının artmış GFH azalma hızı ile birlikte olduğunu göstermiştir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet de aşikar nefropati gösteren alt grupta proteinüri süre ile ilişkilidir. Bu evre hastalığın başlangıcından 15-20 yıl sonra gelişir. Nefrotik sendrom sıktır ve girişim yapılmazsa, böbrek fonksiyonlarında artan bozulma ile birliktedir. Diyabetik nefropatinin azotemik fazına ulaşmış diyabetik hastaların tamamına yakınında floresein anjiyografi ile bakıldığında birlikte retinopati vardır. İlerlemiş renal hastalıklı bir olguda diyabetik retinopati yokluğu diyabetik nefropati tanısı konusunda şüphe uyandırmalıdır. Diyabetik hastaların diyabetle ilgisiz

böbrek hastalığı açısından nondiyabetik hastalar ile eşit risk taşıdığı akılda tutulmalıdır. (13).

Evre 5 : (Son dönem böbrek hastalığı): Diyabet tanısından genellikle 20-30 yıl sonra gelişen bu komplikasyona, çoğunlukla diğer komplikasyonlar da eşlik eder. GFH düştükçe üremik belirti ve bulgular aşikar hale gelir ve renal replasman tedavisi gerekebilir (13).

Diyabetik böbrekte ana patolojik değişiklik ESM (ekstrasellüler matriks) bileşenlerinin aşırı yapımı ve yıkım azalmasıdır. Bu onların bazal membran ve glomerülerün mesengial bölgesinde toplanması sonucunu doğurur. Karakteristik diyabetik lezyonlar; diffüz ve nodüler glomerüloskleroz, afferent ve efferent hiyalen arteirosklerozdur. Bazal membran kalınlaşmasını takiben gelişen mezengial matriks genişlemesi, nodüler glomerüloskleroza (Kimmelstiel-Wilson nodülleri) neden olur. Nodüllerde, diyabetin süresi ile ilişkili artış olur ve glomerüler yumakta, segmental ve lokalize veya global yer alabilir. Bu nodüller patognomik değildir ve membranoproliferatif glomerülonefrit, monoklonal immunglobulin birikimi hastalığı, amiloidozis, fibriller glomerülopati gibi çeşitli durumlarda da görülebilir (2),(13).

Afferent ve efferent hiyalen arteriosklerozis diyabetik nefropatide sıktır ve efferent arterioskleroz diyabete özgüdür ve hipertansif nefropatiden ayrımında önemlidir. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi de glomerülosklerozun şiddeti ile ilişkili görülür. Akut pyelonefrit ve papiller nekroz da diyabetik hastalarda izlenebilir (2).

İmmun flöresan mikroskopisinde genellikle, tubüler ve glomerüler bazal membranda albumin ve immunglobulin (Ig) G lineer şekilde az veya orta derecede boyanır. Sklerotik glomerüllerde Ig M ve C3 için boyanma olabilir. Diyabetik nefropatide ilk bulgu olan ve hastalığın ilerlemesiyle artan, glomerüler bazal membranda difüz kalınlaşma elektron mikroskopisinde izlenir. Hücre dışı matriks birikiminin ve mezengial hücrelerin artışıyla değişken derecelerde mezengial genişleme görülebilir. Podosit sayısında azalma ve ayaksı çıkıntılarda yaygın silinme görülür. Sklerotik nodüllerde mezengial fibriller görülebilir (2).

2.1.3.5. Tanı, Tarama ve Biyobelirteçler

Tip 1 diyabette mikroalbuminüri (spot idrarda ya da 24 saatlik idrarda) testi tanıyı takiben 5. yılda başlayarak her yıl yapılmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda nefropati taraması, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır. Diyabetik nefropatinin en erken göstergelerinden biri mikroalbuminüri olduğu için taramada ilk adım idrarla albumin atılımına bakmaktır. Klinik pratikte spot idrarda albumin/kreatinin oranına bakılması önerilmektedir. Mümkünse sabah ilk idrar tercih edilmeli, çünkü 24 saatlik protein atılımı ile en iyi korelasyon gösteren bu örnektir. Mümkün değilse herhangi bir zamanda alınan spot idrar da kabul edilebilir. Albumin atılımında günden güne farklılık olduğundan 3-6 ay içerisinde 3 kez ölçüm yapılması ve bu ölçümlerin ikisinde mikroalbumin tespitiyle tanı konulması önerilmektedir. Hematüri, akut sistemik hastalıklar ve ateş, ağır fiziksel aktivite, zayıf glisemik kontrol, kontrol edilmemiş arteriyel hipertansiyon ve dekompanze kalp yetmezliği gibi idrarda albumin atılımını arttıracak durumlarda tarama yapılmamalıdır. İdrarda albumin atılımı ölçümünün mümkün olmadığı durumlarda hassas bir yöntem olmamakla birlikte tarama amacıyla spot idrarda dipstick ile protein ölçümü kullanılabilir. Dipstick ile +1 ve üzerinde proteinüri tespit edilirse 3 ay içinde kantitatif olarak ölçüm doğrulanmalıdır. İki hafta ara ile yapılan iki ya da daha fazla kantitatif değerlendirmede pozitiflik saptanan hastalar nefropati açısından değerlendirilmelidir. Tarama testleri pozitif olarak çıktığında 24 saatlik idrar bakılması şimdiye kadar altın standart olarak değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sabah alınan spot idrar örneklerinde de bu ölçümlerin yapılabileceğini göstermektedir (15).

Diyabetik nefropati taramasında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) rutin olarak hesaplanmalıdır. Böbrek fonksiyonunu en iyi gösteren indeks GFR düzeyidir. GFR ölçümleri serum kreatinin konsantrasyonları, yaş, cinsiyet, vücut yüzeyi gözönünde bulundurularak formüle edilir. GFR, Cockcroft-Gault formülü; (Kreatinin Klirensi(ml/dk)) =(140-yaş)x ağırlık/72xkreatinin(kadınlardax0.85) ile hesaplanır. Levey formülü; Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) çalışmasından gelen bilgilere dayanmakta olup daha karmaşık ve zor bir hesaplamadır. Son dönem yapılan çalışmalarda diyabetiklerde kronik böbrek hastalığı tanı ve evrelemesinde MDRD formülünün Cockcroft-Gault formülüne göre daha hassas olduğu gösterilmiştir. Genç

bireyler için referans değerleri 90-130 ml/dk/1.73 cm²'dir. Bu değerler yaşla birlikte azalır ve 50 yaşından itibaren her dekatta 10 ml/dk azalır. GFR düzeyi böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasında iyi bir belirteç olmasının yanında komplikasyon risklerini göstermede de önemlidir (15).

DM sık görüldüğünden, diğer nedenlere bağlı da böbrek etkilenmesi göreceli olarak sıktır. Bu nedenle atipik klinik bulguları olan, seçilmiş hastalarda düşünülen patolojiye göre uygun değerlendirme testleri kullanılmalıdır (15). Diyabetik hastalarda şu durumlarda diğer nedenlere bağlı böbrek hastalığı açısından değerlendirme yapılması, değerlendirmeden sonra teşhis hala netlik kazanmamışsa böbrek biyopsisi yapılması önerilir (2).

- Özellikle proteinürisi olan tip 1 diyabetik hastalarda retinopatinin olmaması (retinopatinin olmaması tip 2 diyabetiklerde nefropatiyi dışlamaz) (13).

- 5 yıldan az süredir tip 1 diyabeti olan hastalarda, ani ya da hızlı proteinüri gelişmesi, atipik gelişim göstermesi (Öncesinde mikroalbuminüri olmadan nefrotik sendrom gelişmesi gibi) (13).

- Makroskopik hematürinin eşlik etmesi, aktif glomerülonefriti gösteren idrar sediment varlığı (dismorfik eritrositler, akantositler...) (13).

- Böbrek fonksiyonlarında hızlı azalma veya anlamlı proteinüri olmadan böbrek disfonksiyonunun olması (13).

2.1.3.5.1. Diyabetik nefropatinin gen ve protein belirteçleri

Diyabetik nefropati dünyadaki hızla artan biyobelirteç belirleme çalışmalarında önemli yer tutmaktadır. Diyabetik nefropati geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenebilmesi için, bilim yeni erken tanı ve tarama yöntemleri geliştirme çabasındadır. Amaç, bugün kullandığımız belirteç olan albuminüriden daha erken hastalığın tanısını gösterecek bir belirtecin saptanmasıdır. Albuminürinin hastalık belirteci olarak iki sorunu vardır: Birincisi; mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin

zayıf bir öngörücüsüdür, yani mikroalbuminüri saptanan her bireyde nefropati gelişmemektedir. İkincisi; makroalbuminüri hastalığın kuvvetli bir öngörücüsü olmasına karşın bu evrede hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini engellemek mümkün değildir (18).

Geniş genetik çalışmalar (Family Investıgatıon of Nehropathy and Diabetes, FIND), Genetics of Kidneys in Diabetes (CoKindD)), diyabetik nefropati ile ilişkili genetik polimorfizmleri belirlemek için yürütülmektedir. Tip 2 diyabeti olan kardeşlerde diyabetik nefropatiye yönelik genom taraması birincisi Pima yerlilerinde yapılmış olup, kromozom 3, 7, 9 ve 20'de dört adet odak saptanmıştır. Diğeri ise Afrikalı Amerikalılarda yapılmış, kromozom 3, 7 ve 18 'de diyabetik nefropati ile ilişkili çeşitli genetik odaklar saptanmıştır. Anjiotensin dönüştürücü enzimle (ACE) çeşitli polimorfizmlerde diyabetik nefropati gelişiminin ve ACE inhibitörüne yanıtın değiştiği saptanmıştır (18).

Aldoz redüktaz geninde AC dinükleotidinin artmış tekrarında hem Tip 1 hem Tip 2 diyabetiklerde artmış diyabetik nefropati riski bildirilmiştir. Ayrıca genin başlatıcı bölgesinde yer alan bir polimorfizmde (C106T) Tip 1 ve Tip 2 diyabetik nefropatide tanımlanmıştır. Kötü glisemik kontrolü olan Finli tip 2 diyabetiklerde erken dönemde mikroalbuminüri gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmüştür (18).

Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama 2 (PPARG2), grubundaki enzimler arasında adiposit dokuda en hakim olanıdır. Adiposit dokuda ekspresyonu ile, glukoz dengesinde ve adipositlerin diferansiyasyonunda sorumlu olan genleri düzenler. PPARG2 geni bu nedenle obezite/tip 2 diyabet, son dönemde de diyabetik nefropatide aday gen olarak düşünülmüştür. Bu genle ilgili yapılan çalışmalarda ''Pro12AIa'' polimorfizmi artmış insülin duyarlılığı ve azalmış diyabetik nefropati riskiyle ilişkilendirilmiştir (18).

SLC2A1 glukoz taşıyıcısı, glomerüler, mezengial, endotelyal hücrelerle podositlerde en yaygın olarak bulunan glukoz taşıyıcısıdır. SLC2A1 genin Xbal negatif alleli homozigot olduğunda artmış diyabetik nefropati bildirilmiştir (18).

2.1.3.5.2. Diyabetik nefropatinin üriner belirteçleri

Plazmanın modifiye bir ultrafilratı olan idrarda plazmaya göre 1000 kat daha az oranda, çoğunlukla da düşük moleküler ağırlıklı proteinler yer alır. Albuminden önce diyabetik nefropatiyi öngörebilecek, idrarda düşük miktarlarda bulunan bu proteinler üzerine birçok araştırma yapılmıştır.

Diyabetik nefropatinin üriner belirteçlerine bakacak olursak Mima ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Smad1 adlı proteinin mezenjiyal genişlemede önemli rolü olduğunu göstermiştir. Sonrasında Smad1 seviyesinin, daha sonraki dönemlerde oluşan mezengial genişlemeyle korele olup olmadığını incelemişlerdir. Mikroalbuminüri ile mezengial genişleme arasında bir ilişki gösterilemezken, Smad1 ve mezengial genişleme arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Tip 4 kollajen glomerüler ekstrasellüler matriksin asıl yapıtaşıdır. Watanabe, çalışmasında diyabetik mikroalbuminürik hastaların idrarlarında tip 4 kollajenin artmış olduğunu göstermiştir. Beraberinde diyabetik olmayan ama mikroalbuminürisi olan diğer hastalarda ise idrar tip 4 kollajen seviyeleri artmamıştır. Bu çalışma tip 4 kollajenin diyabet için spesifik olduğunu göstermiştir. Ancak tip 4 kollajen, sadece mikroalbuminüri varlığında tespit edilebilmektedir. Bu nedenle idrarda tip 4 kollajen diyabetik nefropatinin erken biyobelirteci olma özelliğini kaybetmektedir. Fakat Japon Diyabetik Nefropati Birliği, artmış idrar tip 4 kollajeni, diyabetik nefropatinin erken tanısının beş kriterinden biri olarak kabul etmektedir (18).

Adipositlerden salınan bir adipositokin olan adiponektin, obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabette serumda azalır. Koshimura ve arkadaşları tip 2 diyabetik makroalbuminürisi olan hastaların idrarlarında artmış adiponektin olduğunu tespit etmişlerdir. Adiponektin seviyesi, idrar albumin düzeyi ve serum adiponektin düzeyi ile korele bulunmuştur (18).

Podositler glomerüler filtrasyon bariyerinin anahtar yapısal hücreleridir. Glomerül yapısındaki değişimi erken dönemde göstermede podosit ve podosit spesifik proteinleri idrarda göstermek yine nefropatinin erken tanısında kullanılabilecek üriner

protein belirteçidir. Gerçekte idrarda podositler sadece mikro ve makroalbuminürisi olan diyabetik hastalarda görülür; sağlıklı kişilerde, mikroalbuminürisi olmayan tip 2 diyabetiklerde ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda görülmez. Nefrin, son dönemde tanımlananan podosit spesifik bir proteindir. Diyabetik olmayanların idrarında bulunmaz. Patari ve arkadaşlarının tip 1 diyabetiklerde yaptıkları çalışmada, normoalbuminürik diyabetiklerin %30'unda, mikroalbuminüriklerin %17'sinde, makroalbuminüriklerin %28'inde, yeni mikroalbuminüri geliştirenlerin %28'inde idrarda nefrin tespit edilmiştir (18).

İleri glukozillenmiş son ürünler, şekerlerin fizyopatolojik bir işlemle lipid ve protein gruplarına eklenmesiyle oluşur. Böbreklerin ileri glukozillenmiş son ürünlerin yıkımında önemli rolü olduğu düşünüldüğünden, idrarda ileri glukozillenmiş son ürünlerin varlığı tanısal test olabilmesi nedeniyle çalışılmıştır. Ancak ileri glukozillenmiş son ürünler sağlıklı kişilerin %15'inde tespit edilip, mikroalbuminürisi olanların %15'inde tespit edilemediğinden, tanısal bir testin sağlaması gereken duralılığı/özgülllüğü sağlayamamaktadır (18).

Artan kanıtlar büyüme faktörlerinin diyabetik nefropatiyi başlatma ve progressif fibrozisde katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (19). Diyabetik nefropatinin patogenezinde rol alan çeşitli büyüme faktörleri bulunmaktadır. TGF-β, konnektif doku büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü, GH ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi. Son zamanlarda aşikar diyabetik nefropatili Tip 2 Diyabetes Mellitus hastaların renal biopsisinde PDGF-BB (Platelet kaynaklı büyüme faktörü-BB) mRNA ekspresyonunda artış saptanmıştır (20, 21). PDGF'ün izoformu olan PDGF-BB diyabetik nefropati ile ilişkisi yönüyle günümüzde en çok çalışılan büyüme faktörüdür. Bir çok yabancı çalışmada PDGF-BB ekspresyonunun diyabetik nefropatide yüksek olduğu, diyabetik nefropatiyi başlatma ve progresyonunda önemli rol oynadığı, bu etkisinide TGF-β aracılığı ile fibrozise neden olarak yaptığı öne sürülmüştür (22). PDGF-BB fibrojenik etkisi olan TGF-β sentezini indüklemekte ve diyabette renal hipertrofi gelişiminde ve ekstrasellüler matriks birikiminde anahtar rol oynamaktadır (23, 24).

2.2. PDGF(Platelet kaynaklı büyüme faktörü)

PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü) tam kanda bulunur ve plateletlerden köken alır. Plateletlerin alfa granülleri en önemli depo yeridir. PDGF'nin disülfid bağı ile bağlı, yapısal olarak benzer α ve β polipeptid zincirlerini içeren homo ya da heterodimer şeklinde PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB izoformları, hücresel etkilerini gösterdikleri protein kinaz reseptörü PDGF-α ve PDGF-β 2 grup reseptörü tanımlanmıştır (24). PDGF'nin α ve β zincirinin her ikisi de prekürsör molekülller olarak sentezlenir ve NH2 terminalinden proteolitik işleme tabi olur. İnsan plateletleri doğal olarak hem α hem de β zincirlerini sentezleyebilmektedir. PDGF'nin α ve β zincir genleri sırasıyla 7. ve 22. kromozomlarda yer alır. PDGF sentezleyen tüm hücre çeşitleri hem α hem de β zincirini oluşturur. Fakat zincirlerin sentezi transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel aşamada bağımsız olarak düzenlenir.

PDGF izoformları hedef hücreler üzerindeki etkilerini yapısal olarak ilişkili iki protein kinaz reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Hücre dışında her reseptör 5 adet immunglobulin benzeri bölgeler içerir. Hücre içinde ise bir tirozin kinaz parçası bulunur.PDGF-AA αα reseptör homodimerlerini, PDGF-AB αα homodimerlerini, αβ reseptör heterodimerlerini ve PDGF-BB de α ve β reseptörlerinin her üç dimerik kombinasyonlarını uyarır.Bu üç dimerik PDGF reseptörünün (PDGFR) iletileri örtüşür fakat tamamen aynı hücresel sinyalleri aktarmazlar.Alfa ve beta reseptör homodimerlerinin her ikisi de güçlü mitojenik sinyalleri iletirler (25).

2.2.1. PDGF'nin Organ Etkileri

PDGF reseptör aktivasyonu hücre büyümesini uyarır, aktin filament sistemini düzenler, kemotaksisi uyarır, hücrenin direk olarak PDGF konsantrasyonunun yoğun olduğu bölgeye hareket etmesini sağlar (26). PDGF fibroblast, osteoblast, düz kas hücresi ve mezengial hücreler için potent mitojendir (27).

PDGF ve/veya PDGF reseptörleri inhibisyonuyla yapılan çalışmalar PDGF ve reseptörlerinin embriyolojik gelişim sırasında önemli rolleri olduğunu göstermektedir.

İnhibisyon oluşturulan farelerin embriyogenez sırasında ya da perinatal dönemde öldüğü tespit edilmiştir.

PDGF ligand ve reseptörlerinin zamansal ve mekansal ekspresyon analiz çalışmaları, PDGF'nin otokrin ve parakrin uyarı yoluyla MSS gelişiminde önemli rolü olduğunu işaret eder. En erken ve güçlü ekspresyonu olfaktör sistemde saptanmıştır. Bu bulgular PDGF'nin nörotropik bir faktör olarak gösterilmesiyle uyumludur. Gelişmekte olan omurilikte PDGF α reseptör pozitif hücrelerin oligodentrosit prekürsörü olduğu tespit edilmiş ve tüm olgun oligodentrositlerin bu hücrelerden köken aldığı saptanmıştır. PDGF-α reseptörü bu hücreler için bir belirteç olarak kullanılır. PDGF artışı oligodentrosit kompartmanında artışa ve apoptozis hızında bir azalmaya yol açar.İn vitro periferik sinir sistemindeki myelinizan schwann hücreleri, PDGF-β reseptörleri sentezler ve PDGF-BB'ye cevap olarak artmış bir proliferasyon gösterirler. Bu hücrelerde PDGF, cAMP oluşumunu arttıran ajanlarla sinerjik etki gösterir.cAMP'nin en önemli etkisi β reseptör ekspresyonunun arttırmasıdır. Bu gözlemler PDGF'nin periferal sinir sistemi gelişiminde ve devamında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Rat dopaminerjik nöron kültürülerinde, PDGF'nin nöroprotektif ve nörotropik etkisi gösterilmiştir. Bu hücrelerde PDGF reseptörü tespit edilmiştir.Böylece rat dopaminerjik hücrelerinde olduğu gibi insan dopaminerjik hücrelerine PDGF-BB eklenmesi, hücre canlılık süresini ve tirozin hidroksilaz pozitif hücrelerde nörit oluşumunu arttırmıştır (25).

PDGF reseptörleri kapiller endotel hücrelerinde de eksprese edilirler. PDGF'nin damar oluşumunu arttırıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etki VEGF ve bFGF'e göre daha zayıftır (25).

PDGF uyarısı azalmış platelet agregasyonu ile sonuçlanır. PDGF yönüyle zengin insan plateletleri α reseptörleri içermelerine rağmen β reseptörlerini taşımazlar. Ayrıca PDGF reseptörleri platelet prekürsörü megakaryositler üzerinde de gösterilmiştir. Trombinin indüklediği platelet agregasyonu sonrası, alfa granüllerden PDGF salınımı gerçekleşir ve buna PDGF α reseptör aktivasyonu eşlik eder. Bu etki PDGF antikorları ile engellenebilir. Belirtilenler plateletlerden salgılanan PDGF'nin platelet agregasyon kontrolünde otokrin bir geribildirim rolünün olduğuna işaret eder (25).

Bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, transplantasyon sonrası tıkayıcı bronşiolit, histiositozis X, kömür işçisi pmönokonyozu, hipoksik pulmoner hipertansiyonu izleyen fibrozis, yüksek konsantrasyonda oksijene maruziyet ve asbestoz maruziyetinin de dahil olduğu akciğer fibrozisinin diğer formlarında PDGF aşırı ekspresyonu saptanmıştır (25).

PDGF yara iyileşmesinde rolü olan birçok hücre çeşidinde etkilidir. Fibroblastların ve düz kas hücrelerinin kemotaksisini bölünebilirliliğini arttırır. Nötrofillerin ve makrofajların kemotaksisini artırır. Makrofajların iyileşme sürecinin çeşitli dönemlerinde diğer büyüme faktörlerini üretmeleri ve salgılamaları için stimüle ederler. Ayrıca PDGF'nin fibronektin, kollajen, proteoglikanlar ve hiyalüronik asit gibi birçok matriks molekülünün üretimini arttırdığı gösterilmiştir. PDGF fibroblastlar tarafından kollejenaz üretimini ve sekresyonunu uyarır. Bu yara iyileşmesinde yeniden yapılanma fazında bir rolünün olabileceğini gösterir. Klinik çalışmalarda PDGF-BB'nin dekübit ülserde iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir. İyileşen insan yara bölümlerinin analizi, PDGF-BB'nin fibroblast çoğalmasını ve farklılaşmasını artırdığını göstermiştir. PDGF-BB'nin özellikle diyabetikler gibi azalmış yara iyileşme kapasitesi olan hastalarda yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (28).

PDGF sağlıklı yetişkinlerin arterlerinde düşük seviyelerde ekspresse edilirken aterosklerozun karakteristiği olan inflamatuvar-fibroproliferatif cevapla birlikte ekspresyonu artar. PDGF'nin aterosklerotik lezyonlardaki rolü düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göçünü uyarmak, çoğalmalarını sağlamak ve bu bölgede matriks molekül üretimini artırmak olabilir.

PDGF aşırı aktivasyonu birçok farklı hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Glioblastom ve sarkomların ilerlemesinde, PDGF genellikle tümör hücre büyümesinde otokrin uyarılar oluşturur. Ek olarak PDGF'nin parakrin stromal hücre uyarısı, tümördeki değişik hücre tiplerinin büyüme dengesinde önem taşır. Ateroskleroz, akciğer fibrozisi, karaciğer fibrozisi ve myelofibrozisi kapsayan birçok fibrotik koşullarda PDGF aşrırı aktivitesi gösterilmiştir. Bu nedenle potent ve spesifik PDGF antagonistleri klinik kullanım için uygun olabilir (25).

2.2.2. PDGF ve Renal sistem üzerine etkileri

Diyabetik nefropati dünya genelinde diyabetin en ciddi komplikasyonudur. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengial genişleme diyabetik nefropatinin histopatolojik özellikleridir. Glomerüloskleroz ve renal fonksiyonlarda azalma ile mezengial genişleme korele olduğundan, mezengial genişleme diyabetik nefropatinin kritik lezyonudur. Lupus nefriti, Ig A nefropatisi, kronik allograft nefropatisi ve proliferatif glomerülonefritte rapor edilen PDGF upregülasyonu nedeniyle, insan böbreğinde PDGF ile yapılan çalışmalar mezengial hücre proliferasyonu üzerindeki rolüne fokuslanmıştır (12).

IgA nefropatisi dünyada en sık görülen primer glomerüler hastalık olup, son dönem böbrek yetmezliğine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Boor ve arkadaşları IgA nefropatili hastalarda spesifik olarak plazma PDGF-DD seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu da plazma PDGF-DD seviyeleri IgA nefropatisi için faydalı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ostendorf ve arkadaşları Thy1.1 glomerülonefrit gelişim sürecinde PDGF-DD plazma seviyelerinde belirgin artış tespit etmiş olup, özellikle akut mezengioproliferatif fazda PDGF-DD nötralizan antikor verilen ratlarda glomerüler patoloji ve böbrek fonksiyonlarında güçlü iyileşme saptamışlardır. Bu bulgular PDGF-BB, PDGF-DD ve PDGFR-β ligandlarının mezengioproliferatif glomerülonefrit patogenezinde kritik rol aldığını ve terapötik ajan olarak kullanılabileceklerinin göstergesi olmuştur (29).

Matsuda ve arkadaşları mesengial proliferatif glomerülonefritli hastaları normal glomerülle karşılaştırmışlar, PDFG-BB ve PDGFR-β ekpresyonunun mesengioproliferatif glomerülonefritli hastalarda belirgin artmış olduğunu rapor etmişlerdir (21). PDGF-B serisi biyolojik etkisini her iki PDGF reseptörünü kullanarak gösterir ve mezengial hücre proliferasyonunda PDGF-A' dan daha güçlü bir faktördür (30). PDGF-BB diyabetik nefropati ile ilişkili PDGF izoformu olup, son zamanlarda diyabetik nefropatide araştırılmıştır.

Normal böbrek dokusunda PDGF ve PDGF reseptör ekspresyonu düşüktür, fakat glomerülonefritli hastalarda bununla birlikte hayvan modellerinde ekspresyonu

yüksektir (31). PDGF-BB nin normal ratlara infüzyonu orta düzeyde mezengial proliferasyona neden olmuştur. PDGF aşırı aktivitesi tübülointerstisyel fibrozis gibi böbreğin diğer fibrotik durumları ile ilişkilidir, PDGF-BB tübointerstisyel proliferasyon ve kollajen üretiminde artış yapmaktadır (22). Nakamura ve arkadaşları diyabetik ratlarda glomerüler PDGF-A ve PDGF-B mRNA seviyeleri çalışmışlardır. PDGF-B mRNA ekspresyonunun diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermişlerdir. Fakat PDGF-A seviyelerinde diyabetik rat ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark ortaya konulamamıştır. Bu sonuçlar PDGF-A ve PDGF-B arasında biyolojik etkiler açısından farkı açıklamaktadır (21).

Çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı glomerüler hastalıklarda tubülointerstisyel hasar renal fonksiyonunun önemli bir belirleyicisi olarak giderek kabul görmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı veya kreatinin klirensi, glomerüler hasar olanlardansa tübulointerstisyel hasar endeksleriyle daha fazla koreledir. Büyüme faktörlerinin glomerülonefritlerde ekstrasellüler matriks akümülasyonu için önemli bir mediatör oldukları kanıtlanmıştır. Deneysel glomerülonefritlerde TGF-β, PDGF ve Fibroblast büyüme faktörünün ekstrasellüler matriks birikimine neden oldukları gösterilmiştir. Ancak büyüme faktörlerinin tübulointerstisyel fibrozisin progresyonundaki rolleri tam anlaşılmış değildir. Ratlarda antikor ilişkili tübulointerstisyel nefrit modelinde TGF-α, TGF-β ve PDGF-BB mRNA ekspresyonunda üç katlık bir artış saptanmıştır. Gariptir ki PDGF-A mRNA ekspresyonunda değişiklik saptanmamıştır (32).

PDGF in vitro düz kas hücreleri ve fibroblast için kemotaktik olup bu nedenle tübulointerstisyel fibrozisin önemli bir mediatörü olabilir. Ayrıca in vitro ortamda PDGF tip V kollajen ve hyaluronat sentezini arttırırken, fibroblastlar tarafından sülfatlanmış glikozaminoglikanları azaltır. PDGF-AA değil de PDGF-BB infüzyonu, hücrelerin myofibroblasta dönüşmesiyle in vivo renal tübulointerstisyel fibroblast çoğalmasını tetikler. İlginç bir şekilde, süren PDGF-BB verilmesine rağmen PDGF-BB'ye karşılık olarak çoğalma kendi kendiyle sınırlıdır. Hücresel çoğalmanın tavan yaptığında apoptozisin görülmesi, tubulointerstisyel hiperplaziye karşılık olarak apoptotik hücre ölümünü tetkikleyen faktörlerin aktif hale getirildiğini göstermektedir. Spesifik antagonistlerle PDGF-BB gibi büyüme faktörlerini hedeflemek tübulointerstisyel hastalıkların tedavisi için terapötik strateji sağlayabilir (32).

2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik olguların yaşam kalitesini azaltan ciddi bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati proksimal veya distal sinirler ile duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturur (33).

2.3.1. Epidemiyoloji

Türkiye'de erişkin nüfustaki diyabet prevelansı son on yılda yaklaşık iki kat artarak %13.7 düzeyine ulaşmıştır.

Türkiye'de diyabetik hastalardaki nöropatik ağrı görülme sıklığını araştıran TURNEP Çalışması'nın sonuçlarına göre erişkin diyabetlilerde %16 oranında diyabete bağlı nöropatik ağrı görülmektedir (33).

Uluslararası verilerde diyabetik nöropati prevelansı %10-90 arasında değişen oranlarda bildirmektedir. Diyabetik nöropati prevelansı referans hastane taramalarında %30, toplum taramalarında ise %10-20 dolaylarındadır. Diyabetik nöropati insidansının ise yılda yaklaşık %2 olduğu bilinmektedir. Hipergliseminin derecesi ve süresi, nöropati gelişimi için bir risk faktörüdür, ciddi metabolik kontrol ile nöropati gelişimi önlenebilir veya geciktirilebilir. HbA1c değerlerinin her %1'lik artışında nöropati gelişme riskinin de yaklaşık %10-15 oranında arttığı bilinmektedir. İlave risk faktörleri VKİ (Vücut kitle indeksi) artışı ve sigaradır. Kardiyovasküler hastalık varlığı, yüksek trigliseridler ve hipertansiyon da diyabetik periferik nöropati ile ilişkilidir. Hastaların yarısında her gün sürekli ağrı olurken, diğer yarısında ise geceleri ağrı şiddetinin arttığı bilinmektedir. Nöropatik ağrı diyabetik hastaların yaşam kalitesinin azalmasına neden olur. Çalışma hayatı, uyku düzeni ve yaşamdan zevk almaları olumsuz olarak etkilenir. Nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların %35'inde anksiyete, %28'inde ise depresyon gelişir. Yaşam kalitesi üzerindeki bu önemli etkisine rağmen, nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların %25-39'unun ağrılarına yönelik tedavi almadığı belirlenmiştir (33).

2.3.2. Sınıflama

Diyabetik nöropatilerde tutulumun dağılımı, nöropatinin başlangıç şekli ve seyri, klinik patolojik özellikler heterojen olduğu için değişik sınıflamalar yapılmıştır. Klinik tutulumun dağılımına göre jeneralize, fokal-multifokal nöropatiler ya da simetrik ve asimetrik nöropatiler, başlangıç şekline göre akut ve kronik nöropatiler olarak sınıflandırılmıştır (34).

2.3.3. Tanı Yöntemleri

Tip 2 diyabetik hastalar tanıdan itibaren, tip 1 diyabetik hastalar ise tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir kez nöropati yönünden değerlendirilmelidir. Nöropati tanısında ilk basamak nörolojik muayenedir. Muayenede vibrasyon, pozisyon, dokunma ve ısı duyusu, otonom fonksiyonlar, kuvvet ve derin tendon refleksleri değerlendirilir. Diyabetik nöropati tanısında 'kantitatif duyusal test' kullanılabilir. EMG ile nöropati varlığı, derecesi, dağılımı, tutulumun aksonal ve/veya demiyelinizan özellikleri saptanır (34).

2.3.4. Patogenez ve Biyobelirteçler

Diyabetik nöropati gelişiminden farklı patogenetik mekanizmlar sorumlu tutulmaktadır. Poliyol yolağının aktivasyonunun artması; sorbitol ve fruktoz birikimine, myoinozitol ve Na-K ATPaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Prostaglandin ve esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler sinirlerin membran yapısının değişimine yol açar. Reaktif oksijen oluşumunun ve protein kinaz C sinyal iletim yolağındaki aktivasyonun artması, iskemi ve hipoksi ile sonuçlanan endonöral mikrovasküler değişikliklere yol açar. Damar ve sinir proteinlerinde nonenzimatik glikolizasyon son ürünlerinin oluşumu ve nörotrofik faktörlerdeki azalma diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (33).

Nöropati gelişiminde subklinik inflamasyonun yeri diğer mikrovasküler komplikasyonlar kadar belirgin değildir. Bu nedenle nöropatide biyobelirteçler olabilecek moleküllerle ilgili yapılan çok fazla çalışma yoktur. Küçük bir çalışmada tip

2 diyabetiklerde nöropatisi olan hastalarda TNF-α düzeyleri artmış bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise C-reaktif protein (CRP) diyabetik nöropati gelişminde bağımsız bir öngörücü olarak saptanmıştır (18).

Isı şok protein 27 (HSP27), küçük ısı şok protein ailesine ait bir proteindir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların görüldüğü dokularda HSP27 ekspresyonu artar. Bir çalışmada tip 1 diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile serum HSP27 arasındaki ilişki incelenmiş, distal simetrik polinöropatisi olanlarda yaş ve albumin atılımından bağımsız olarak HSP27 seviyesinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (18).

Yapılan çalışmalarda PDGF'nin periferal sinir sistemi gelişiminde ve devamında önemli rol oynayabileceğini ortaya konulmuştur. İn vitro periferik sinir sistemindeki myelinizan schwann hücreleri, PDGF-β reseptörleri sentezler ve PDGF-BB'ye cevap olarak artmış proliferasyon gösterirler (35).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Vaka Seçimi

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları A.D Genel Dahiliye polikliniğine, Endokrinoloji polikliniğine ve Nefroloji polikliniğine başvuran Tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış, aşağıdaki kriterleri karşılayan 54 diyabetik hasta ve 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik komitesinden onay alındı ve çalışmaya katılan kişiler bilgilendirilerek onamları alındı. Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, prospektif bir çalışma olarak planlandı.

- Kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, koroner arter hastalığı, arteriyel hipertansiyon, dekompanse kalp yetmezliği gibi eşlik eden kronik hastalığının olmaması
- Akut enfeksiyon tablosu (özellikle diyabetik ayak gibi), hematüri, akut sistemik hastalıklar , ağır fiziksel aktivite, ateş olmaması
- Diyabetik ilaçlar dışında testi etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsünün olmaması (antihipertansif ilaçlar dahil)
- Son 6 ay içerisinde alkol, sigara kullanım öyküsünün olmaması
- Diyabet dışında başka hastalıklara sekonder albuminüriyi ekarte etmek amaçlı mikro-makroalbuminürik grupta retinopati varlığı arandı.

Hastalar üriner mikroalbumin seviyelerine göre normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik ve sağlıklı olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplardan HbA1c, Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, kreatinin, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, üriner PDGF-BB seviyesi çalışıldı. Diyabetik retinopati yönüyle fundus muayenesi için Göz hastalıkları polikliniğine, diyabetik nöropati yönüyle EMG (elektromiyografi) yapılması için Nöroloji polikliniğine konsultasyon istendi. Çalışmaya katılanların kilo, boy, vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet, kaç yıllık diyabet tanısı olduğu kaydedildi. Üriner PDGF-BB seviyesi için alınan idrar örnekleri 2000

rpm'de 10 dakika boyunca santrifüje edildi. Takibinde 2 ml kadar eppendorf tüplerine alınan örnek, PDGF-BB seviyesi ölçülene kadar -70 derecede dondurularak saklandı.

Çalışmada istenilen biyokimyasal LDL (düşük dansiteli lipopretein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), TG (trigliserid), total kolesterol, serum kreatinin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim dalında spektrofotometrik metod kullanılarak Beckman Coulter au 5800 cihazında firmaya ait orjinal ticari kitler kullanılarak ölçüm yapıldı. HbA1c (Glikolize hemoglobin) HPLC yöntemi ile Bio-Rad D-10 cihazı kullanılarak ölçüm yapıldı. 24 saatlik idrarda mikrolbumin turbidimetrik yöntemle çalışıldı. Üriner PDGF-BB RayBio® Human PDGF-BB ELİSA kiti ile çalışıldı. RayBio® Human PDGF-BB ELİSA kiti serum, plazma, hücre kültür ve idrarda PDGF-BB'nin kantitatif ölçümü için invitro enzim bağlı immunosorbent bir tahlildir. Elektrofizyolojik incelemelerde Nihon Cohden EMG-EP cihazı kullanıldı.

3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS IBM 20 (Statistical Package for Social Sciences), bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik için kategorik veriler sayı ve yüzde (n, %), numerik veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Verileri analiz etmek için Kruskal Wallis testi, Student T testi, Tukey analizi, Spearman Korelasyon analizi, Ki Kare testi kullanıldı. Değerlendirmeler yapılırken $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 74 kişi değerlendirmeye alınarak tek merkezli, prospektif, kesitsel çalışma yapıldı. Hastalar üriner mikroalbumin seviyelerine göre 3 gruba ayrıldı. 1. grup 24 saatlik idrarda mikroalbumin seviyesi <30mg/gün olan 20 normoalbuminürik tip 2 DM'lu hasta, ortalama yaşları 57.6 ± 8.5 olan, 3 erkek 17 kadından oluşuyordu ve ortalama diyabetes mellitus süreleri 4.5 ± 2.6 yıl idi. 2. Grup üriner mikroalbumin seviyesi 30-300mg/gün olan 20 mikroalbuminürik tip 2 DM'lu hasta, ortalama yaşları 58.3 ± 8.3 olan, 7 erkek 13 kadından oluşuyordu ve ortalama diyabetes mellitus süreleri 6.8 ± 6 yıl idi. 3. Grup üriner mikroalbumin seviyesi >300 mg/gün olan 14 makroalbuminürik tip 2 DM'lu hasta, ortalama yaşları 55.9 ± 11.8 olan, 6 erkek 8 kadından oluşuyordu ve ortalama diyabetes mellitus süreleri 8.5 ± 2.7 yıl idi. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşan ortalama yaşları 55.5 ± 4.2 olan 12 kadın, 8 erkekten oluşmaktaydı. Gruplardaki kadın dağılım oranının yüksek olması kadınların vücut kitle indeksinin erkeklere oranla daha yüksek olması ve obezite ile tip 2 diyabetes mellitus arasındaki ilişkiden kaynaklanmakta olduğu düşünüldü.

Tablo 4.1. Grupların yaş, diyabetes mellitus süresi, vücut kitle indeksi, Trigliserid, Kolesterol, HDL, LDL, HbA1c düzeyi, mikroalbumin seviyesi, üriner PDGF-BB seviyesi ortalamaları ve karşılaştırılması

	SAĞLIKLI	NORMOALBÜMİNÜRİK	MİKROALBÜMİNÜRİK	MAKROALBÜMİNÜRİK	p
Yaş	55,5 ± 4,2	57,6 ± 8,5	58,3 ± 8,3	55,9 ± 11,8	,000
Diyabetes mellitus süresi (yıl)	0,00 ± ,00	4,5 ± 2,6	6,8 ± 6,08	8,50 ± 2,7	,000
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	24,4 ± 3,3	32,3 ± 3,4	30,4 ± 3,26	32,5 ± 6,1	,000
Trigliserid düzeyi (mg/dl)	146,4 ± 94,3	154,9 ± 63,5	248,7 ± 176,1	355,9 ± 206,7	,000
Kolesterol düzeyi (mg/dl)	178,1 ± 35,4	205,9 ± 55,7	204,9 ± 48,3	268,6 ± 83,8	,000
HDL Düzeyi (mg/dl)	48,1 ± 9,5	47,2 ± 9,7	44,7 ± 10,7	52,86 ± 15,561	,235
LDL Düzeyi (mg/dl)	114,9 ± 26,0	144,5 ± 50,9	137,9 ± 35,2	178,7 ± 53,2	,001
Hba1c Düzeyi (%)	5,1 ± ,25	7,5 ± 1,94	8,6 ± 2,63	10,1 ± 2,08	,000
Mikroalbüminüri Seviyesi (mg/l)	1,00 ± ,000	6,4 ± 5,3	95,9 ± 55,1	1515,6 ± 3008,8	,004
Üriner PDGF-BB Seviyesi (pg/ml)	2,9 ± ,65	2,6 ± ,36	2,8 ± ,60	2,9221 ± ,37783	,173

p : Gruplar arasındaki anlamlılık değeri

Gruplar arasında yaş, diyabetes mellitus süresi, vücut kitle indeksi, Trigliserid, Kolesterol, HDL, LDL, HbA1c düzeyi, mikroalbumin seviyesi, üriner PDGF-BB seviyesi karşılaştırılmadan önce her parametre için histogram grafiği ile dağılımlarına bakıldı. HbA1c düzeyi, DM süresi, LDL ve Trigliserid seviyeleri gruplar arasında eşit dağılmadığı için Kruskal Wallis testi uygulandı. Diğer parametreler için Tukey istatiksel analizi kullanıldı.

HbA1c düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında makroalbuminürik grupta 10.1 ±2.08 ile normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruba göre daha yüksek HbA1c düzeyleri olduğu görüldü. Gruplar arasında HbA1c düzeyi Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). (Tablo 4.1).

Gruplar arasında diyabetes mellitus süreleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). Ancak makroalbuminürik grup (8.5 ± 2.7) ile mikroalbuminürik grup (6.8 ± 6.0) arasında DM süresi yönüyle belirgin bir fark saptanmadı. Bu durum makroalbuminürik gruptaki hastaların DM tanısının geç konulduğunu göstermektedir (Tablo 4.1).

Grupların Kruskal Wallis testi ile LDL düzeyi yönüyle karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). En yüksek LDL seviyelerinin makroalbuminürik grupta olduğu, mikroalbuminürik ve normoalbuminürik grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. (Tablo 4.1).

Trigliserid düzeyi gruplar arasında Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). Makroalbuminürik grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında trigliserid düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Gruplar arasında HDL düzeyi, Kolesterol düzeyi, Vücut kitle indeksi ve üriner PDGF-BB düzeyinin karşılaştırılması

Grup no	Grup no	HDL p	Kolesterol p	Vücut kitle indeksi p	PDGF-BB p
NORMOALBÜMİNÜRİK	MİKROALBÜMİNÜRİK	,896	1,000	,445	,338
	MAKROALBÜMİNÜRİK	,486	,010	,997	,305
	SAĞLIKLI	,994	,402	,000	,208
MİKROALBÜMİNÜRİK	NORMOALBÜMİNÜRİK	,896	1,000	,445	,338
	MAKROALBÜMİNÜRİK	,174	,009	,413	,996
	SAĞLIKLI	,775	,435	,000	,992
MAKROALBÜMİNÜRİK	NORMOALBÜMİNÜRİK	,486	,010	,997	,305
	MİKROALBÜMİNÜRİK	,174	,009	,413	,996
	SAĞLIKLI	,629	,000	,000	1,000
SAĞLIKLI	NORMOALBÜMİNÜRİK	,994	,402	,000	,208
	MİKROALBÜMİNÜRİK	,775	,435	,000	,992
	MAKROALBÜMİNÜRİK	,629	,000	,000	1,000

Gruplar arasında vücut kitle indeksi Tukey istatiksel analizi ile karşılaştırıldığında normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik grupların birbirleri arasında anlamlı fark saptanmazken, sağlıklı grupla karşılaştırıdığında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). (Tablo 4.2.)

Gruplar arasında Tukey istatistiksel analizi ile kolesterol düzeyi karşılaştırıldığında normoalbuminürik grupla makroalbuminürik grup ve mikroalbuminürik grupla makroalbuminürik grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Ancak mikroalbuminürik ve normoalbuminürik grubun sağlıklı grupla kolesterol düzeyi yönüyle karşılaştırıldığında anlamla fark tespit edilmedi. (Tablo 4.2.)

Gruplar Tukey testi ile HDL düzeyi yönüyle karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Sağlıklı grupla karşılaştırıldığında da anlamla fark tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo 4.2.)

Gruplar Tukey testi ile üriner PDGF-BB seviyesi yönüyle karşılaştırıldı. Normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik, sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo 4.2.)

Tablo 4.3. Gruplarda diyabetes mellitus süresi, HbA1c seviyesi, mikroalbuminüri düzeyi, üriner PDGF-BB seviyesi, vücut kitle indeksi, trigliserid düzeyi, yaş, HDL, LDL, kolesterol düzeylerinin korelasyon tablosu

			Diyabetes mellitus süresi (yıl)	Hba1c Düzeyi (%)	Mikroalbüminüri Seviyesi (mg/l)	Üriner PDGF-BB Seviyesi (pg/ml)	Vücut kitle indeksi (kg/m2)	Trigliserid düzeyi (mg/dl)	Yaş	HDL Düzeyi (mg/dl)	Kolesterol düzeyi (mg/dl)	LDL Düzeyi (mg/dl)
Spearman's rho	Diyabetes mellitus süresi (yıl)	Korelasyon	1,000	,749**	,768**	-,041	,438**	,361**	,695**	,035	,413**	,460**
		ρ(anlamlılık)	.	,000	,000	,726	,000	,002	,000	,770	,000	,000
	Hba1c Düzeyi (%)	Korelasyon	,749**	1,000	,769**	,022	,498**	,437**	,621**	-,042	,425**	,438**
		ρ(anlamlılık)	,000	.	,000	,854	,000	,000	,000	,722	,000	,000
	Mikroalbüminüri Seviyesi (mg/l)	Korelasyon	,768**	,769**	1,000	,114	,494**	,462**	,581**	-,032	,415**	,433**
		ρ(anlamlılık)	,000	,000	.	,332	,000	,000	,000	,783	,000	,000
	Üriner PDGF-BB Seviyesi (pg/ml)	Korelasyon	-,041	,022	,114	1,000	-,077	,034	-,053	,078	,067	,081
		ρ(anlamlılık)	,726	,854	,332	.	,516	,771	,652	,511	,573	,491
	Vücut kitle indeksi (kg/m2)	Korelasyon	,438**	,498**	,494**	-,077	1,000	,335**	,429**	-,118	,322**	,383**
		ρ(anlamlılık)	,000	,000	,000	,516	.	,004	,000	,315	,005	,001
	Trigliserid düzeyi (mg/dl)	Korelasyon	,361**	,437**	,462**	,034	,335**	1,000	,284*	-,373**	,465**	,493**
		ρ(anlamlılık)	,002	,000	,000	,771	,004	.	,014	,001	,000	,000
	Yaş	Korelasyon	,695**	,621**	,581**	-,053	,429**	,284*	1,000	,008	,344**	,379**
		ρ(anlamlılık)	,000	,000	,000	,652	,000	,014	.	,946	,003	,001
	HDL Düzeyi (mg/dl)	Korelasyon	,035	-,042	-,032	,078	-,118	-,373**	,008	1,000	,314**	,156
		ρ(anlamlılık)	,770	,722	,783	,511	,315	,001	,946	.	,006	,183
	Kolesterol düzeyi (mg/dl)	Korelasyon	,413**	,425**	,415**	,067	,322**	,465**	,344**	,314**	1,000	,912**
		ρ(anlamlılık)	,000	,000	,000	,573	,005	,000	,003	,006	.	,000
	LDL Düzeyi (mg/dl)	Korelasyon	,460**	,438**	,433**	,081	,383**	,493**	,379**	,156	,912**	1,000
		ρ(anlamlılık)	,000	,000	,000	,491	,001	,000	,001	,183	,000	.

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Gruplar arasında yapılan spearman korelasyon analizinde korelasyon katsayısı 0.8 olarak kabul edildi. Yapılan korelasyon analizinde mikroalbumin seviyesi ile Diyabetes mellitus süresi, HbA1c, Trigliserid, Kolesterol, LDL seviyesi, Vücut kitle indeksi, yaş arasında anlamlı korelasyon saptandı. Mikroalbumin seviyesi ile üriner PDGF-BB, HDL seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Üriner PDGF-BB'nin değişkenler ile aralarında korelasyon saptanmadı. (Tablo 4.3.)

Gruplara aynı zamanda elektromyelografi yapıldı ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalar nöropatisi olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılarak üriner PDGF-BB, HDL, LDL, Trigliserid, Kolesterol seviyeleri, diyabetes mellitus süresi, vücut kitle indeksi, yaş, mikroalbumin seviyeleri karşılaştırıldı. 54 diyabetik hastanın 38'i kadın 16'sı erkekti. Kadınların % 48'inde diyabetik nöropati mevcutken, erkeklerin % 38'inde diyabetik nöropati mevcuttu.

Tablo 4.4. Gruplar arasında nöropati varlığı ile yaş, diyabetes mellitus süresi, vücut kitle indeksi, trigliserid, HDL, LDL, Kolesterol seviyesi, HbA1c seviyesi, Mikroalbuminüri seviyesi, üriner PDGF-BB arasındaki ilişki

	Nöropati Varlığı	N	Ortalama	Std. Sapma	p
Diyabetes mellitus süresi (yıl)	YOK	30	6,00	3,227	,369
	VAR	23	7,13	5,763	
Yaş	YOK	30	55,63	9,309	,124
	VAR	23	59,65	9,193	
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	YOK	30	31,63	4,359	,902
	VAR	23	31,78	4,369	
Trigliserid düzeyi (mg/dl)	YOK	30	252,07	182,287	,714
	VAR	23	234,35	160,904	
Kolesterol düzeyi (mg/dl)	YOK	30	232,20	69,175	,226
	VAR	23	209,43	63,982	
HDL Düzeyi (mg/dl)	YOK	30	47,90	11,669	,882
	VAR	23	47,39	12,992	
LDL Düzeyi (mg/dl)	YOK	30	156,30	50,362	,422
	VAR	23	145,30	47,097	
Hba1c Düzeyi (%)	YOK	30	8,6000	2,27611	,84
	VAR	23	8,7348	2,65358	
Üriner PDGF-BB Seviyesi (pg/ml)	YOK	30	2,5690	,41848	,000
	VAR	23	3,0652	,43651	
Mikroalbüminüri Seviyesi (mg/l)	YOK	30	573,16	2116,788	,50
	VAR	23	263,91	628,785	

Gruplar arasında nöropati varlığı ile diğer değişkenler arasında student T testi uygulandı. Nöropati ile yaş, diyabetes mellitus süresi, vücut kitle indeksi, trigliserid, HDL, LDL, kolesterol seviyeleri, HbA1c seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmazken, üriner PDGF-BB ile ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). (Tablo 4.4)

5. TARTIŞMA

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. Dünya populasyonunun %5-7'sini etkilemektedir ve 2000 yılında 171 milyon olan hasta sayısının 2030'da 366 milyona ulaşması beklenmektedir (8). Dünyada her iki diyabet tipi artış göstermekle birlikte, tip 2 DM artışı çok daha fazla olmaktadır. Diyabetes mellituslu hasta sayısının ve komplikasyonlarının artması gelecekte halk sağlığını tehdit eden en önemli konulardan birisi olacaktır (3). Diyabet maliyeti yüksek bir hastalıktır. Bu maliyetin %75'i diyabetin kendisinden çok, uzun dönemde gelişen komplikasyonlarına gider. 2002 yılında USA'da diyabetin ekonomik tahmini yükü 132 biliondur. Direk maliyetlerin %75'i diyabetin uzun dönem vasküler komplikasyonlarına bağlıdır ve kaynakların %90'ı tip 2 diyabete harcanır (8).

Diyabetin en önemli mortalite ve morbidite nedeni vasküler komplikasyonlardır. Diyabetik nefropati diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet tedavisindeki gelişmelerle DM'lu hastaların yaşam süresi uzamasıyla son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle tedavi gören hasta sayısı artmıştır. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizdeki hemodiyaliz hastalarının %24.3'ünün böbrek yetmezliği nedeni diyabetik nefropatidir (2). Bu nedenle diyabetik nefropati dünyadaki hızla artan biyobelirteç belirleme çalışmalarında önemli yer tutmaktadır. Diyabetik nefropati geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenebilmesi için bilim, yeni erken tanı ve tarama yöntemleri geliştirme çabasındadır. Amaç, bugün kullandığımız belirteç olan albuminüriden daha erken hastalığın tanısını gösterecek bir belirtecin saptanmasıdır. Son zamanlarda diyabetik nefropatinin erken biyobelirteçleri (gen, protein gibi) üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Ancak henüz kolay uygulanabilir, spesifik, maliyeti etkin, mikroalbuminüriden daha hassas bir test bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda literatür ışığında diyabetik nefropatide mikroalbuminüriden daha hassas olduğunu düşündüğümüz, kolay uygulanabilir bir test olan üriner PDGF-BB'i ele aldık. Üriner PDGF-BB'nin erken tanıdaki önemini araştırdık, terapötik hedef olabilirliliğini tartıştık. Aynı zamanda diyabetik nöropatiye sekonder gelişen diyabetik yaraların

iyileşmesinde yeri olan PDGF-BB'yi literatürde daha önce yapılmamış bir çalışma olarak, diyabetik nöropati ile PDGF-BB arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Artan kanıtlar büyüme faktörlerinin diyabetik nefropatiyi başlatma ve progressif fibrozise katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (19, 36). Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengial genişleme diyabetik nefropatinin histopatolojik özellikleridir. Lupus nefriti, Ig A nefropatisi, kronik allograft nefropatisi ve proliferatif glomerülonefritte rapor edilen PDGF upregülasyonu nedeniyle, insan böbreğinde PDGF ile yapılan çalışmalar mezengial hücre proliferasyonu üzerindeki rolüne fokuslanmıştır (12).

PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü) tam kanda bulunur ve plateletlerden köken alır. Plateletlerin alfa granülleri en önemli depo yeridir. PDGF'nin disülfid bağı ile bağlı, yapısal olarak benzer α ve β polipeptid zincirlerini içeren homo ya da heterodimer şeklinde PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB izoformları, hücresel etkilerini gösterdikleri protein kinaz reseptörü PDGF-α ve PDGF-β 2 grup reseptörü tanımlanmıştır (24). PDGF'ün izoformu olan PDGF-BB diyabetik nefropati ile ilişkisi yönüyle günümüzde en çok çalışılan büyüme faktörüdür. Bir çok yabancı çalışmada PDGF-BB ekspresyonunun diyabetik nefropatide yüksek olduğu, diyabetik nefropatiyi başlatma ve progresyonunda önemli rol oynadığı, bu etkisini de TGF-β aracılığı ile fibrozise neden olarak yaptığı öne sürülmüştür (22). Ancak PDGF-BB ile klinik kanıtlar onun diyabetik nefropati patogenezindeki rolünü açıklamada sınırlı olmasına rağmen son zamanlarda diyabetik nefropatideki PDGF-BB ekspresyonu üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Nakagawa ve arkadaşları streptozosin ile indüklenmiş diyabetik ratların glomerüllerinde PDGF-BB ve PDGF-β için yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada, PDGF-BB ve PDGF-β protein ekspresyonunun belirgin artığını bulmuşlardır (37). Uehara ve arkadaşları tip 2 diyabetik hastaların böbrek dokusunda PDGF ve PDGFR mRNA pozitif hücrelerin yüzdesinin normal böbrek dokusuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir (21). Langham ve arkadaşlarının diyabetik nefropatili hastaların renal biyopsisinde yaptıkları çalışmada glomerülde ve tubulointerstsiyel kompartmanda PDGF-A ve PDGF-B glikoprotein ekspresyonu artmış saptamışlardır.

Tubulointerstisyumda yapılan PDGF-A immunoboyamada glomerüler ve tübüler epitel hücrelerinde lokalize tespit edilirken, PDGF-B immunoboyamasında ekstrasellüler, peritübüler, interstisyel ve periglomerüler fibrozisde lokalize saptanmıştır. Bu şekilde PDGF-BB'nin diyabetik böbrek hastalığında karakterize progresif fibrozis gelişiminde potansiyel rol oynadığını göstermişlerdir (20). İlginç olarak hipergliseminin makrofaj, mesengial hücre ve vasküler endotel hücrede protein kinaz C sinyal yolağının aktivasyonu ile PDGF-BB ve PDGFR-β ekspresyonu artırdığı öne sürülmüştür (12). Guillausseau ve arkadaşları diyabetik hastalarda PDGF salımınının artabileceğini, bunu da diyabetik anjiopatide gözlenen hücre proliferasyonu ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üriner PDGF-BB düzeyini makroalbuminürik grupta mikroalbuminürik gruba göre daha fazla artmış olarak tespit etmişler, ancak iki grup arasında belirgin bir fark saptayamamışlardır. Fagerudd ve arkadaşları da uzun süre 104 insülin bağımlı diyabetes mellitus hastası (52 normoalbuminürik, 24 mikroalbuminürik ve 28 makroalbuminürik) ve 30 kişi kontrol grubunda üriner PDGF-BB ekskresyonu çalışmışlar ve mikro-makroalbuminürik grup ile normoalbuminürik grup arasında anlamlı fark ortaya koymuşlardır. Bu durumun olası mekanızması diyabetik nefropatinin erken döneminde PDGF-BB sekrete eden mesengial hücre proliferasyonunun hakim olması, ilerleyen dönemlerde ise ekstrasellüler matriks birikiminin ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasının ağırlıklı olarak saptanmasıdır. Bu nedenle erken dönem diyabetik nefropatide üriner PDGF-BB ekskresyonu geç döneme göre daha fazla saptanmaktadır (22). Sahar Saad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, üriner albumin ile üriner PDGF-BB pozitif korele saptanırken, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon saptanmıştır (12). Tüm bunlar üriner PDGF-BB ölçümünün üriner albumin ekskresyonundan daha erken diyabetik nefropatinin yapısal değişiklikleri için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve erken renal yetmezliğin sensitif bir biyobelirteçi olabileceğini göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda mikro ve makroalbuminürik grup arasında belirgin bir fark olmadığından diyabetik nefropatinin progresyon takibinde anlamlı olamayacağı sonucu çıkmaktadır.

Tang ve arkadaşları günlük PDGF-BB verilen ratlarda doz bağımlı tubülointerstisyel hücre proliferasyonu ve fibrozisi geliştiğini göstermiş, tubülointerstisyel hiperplazi ve fibrozisde önemli bir mediatör olabileceğini öne sürmüşlerdir (38). Wang ve Hirschberg diyabetik nefropatide patolojik değişikliklerde PDGF-BB'nin yer aldığı, proteinürinin indüklediği renal interstisyel fibrozis ve renal yetmezliğin progresyonunda artış rapor etmişlerdir.

TGF-β diyabetiklerde renal hipertrofi gelişimi ve ekstrasellüler matriks birikiminde anahtar rol oynamaktadır. TGF-β güçlü fibrojenik etkilerini hem matriks sentezi hem de matriks degradasyonunu engelleyerek gösterir (22). PDGF-BB diyabetik nefropatideki fibrozisi TGF-β aracılığıyla yapar ve TGF-β da PDGF-BB tarafından indüklenmektedir. Fraser ve arkadaşları PDGF-BB'nin tubüler hücrelerde TGF-β ekspresyonunu artırabileceğini doğrulamışlardır (22). Vietz ve arkadaşları irbesartan gibi anjiotensin reseptör bloker kullanımı renin-anjiotensin sistemini direk blokaj ile glomerüler PDGF-BB ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışma üriner PDGF-BB ekspresyonu ölçümü klinisyene terapötik stratejiyi izleme açısından da yardımcı olabileceğini göstermiştir (12).

Suzuki ve arkadaşları diyabetik nefropati gelişimi esnasındaki PDGFR-β sinyal oluşumunun mekanizmasını incelemişlerdir. Bu çalışma için diyabetik nefropatinin özelliklerini gösteren, yüksek plazma glukoz seviyesine ulaşan pankreasın beta hücrelerine spesifik Ca^{+2} /calmodulin bağımlı protein kinaz II α'nın mutant formu transgenik fareler üretmişlerdir. Bu transgenik farelerde PDGFR-β delesyonunun diyabetik nefropati üzerindeki etkilerini 10. ve 16. haftalarda değerlendirmişlerdir. Transgenik farelerde HbA1c ve plazma glukoz konsantrasyonları 4. haftada yükselmiştir. Diyabetik nefropatinin belirleyicileri olan üriner albumin/kreatinin oranında, böbrek ağırlığı/vücut ağrılığına oranında ve mezengial alan/glomerüler alan oranındaki artış 16. haftada gözlemlemişlerdir. Postnatal PDGFR-β gen delesyonu anlamlı biçimde glukoz konsantrasyonlarını etkilemeden üriner albumin/kreatinin oranını ve mezengial alan/glomerüler alan oranını azaltmış olarak saptamışlardır. Bu çalışmada PDGFR-β silinmesi kan glukozunu ve kan basıncı seviyelerini etkilememiş ve bu sonuçlar ışığında PDGFR-β sinyalinin silinmesinin diyabetik nefropatiyi kan

glukozunda ya da kan basıncındaki değişikliklerin indirekt mekanizmaları aracılığıyla iyileştirmediğini göstermişlerdir (39).

Bu sonuçların ışığında PDGF-BB sinyalini veya ekspresyonunu azaltacak sistemler diyabetik nefropati gelişimini önlemek veya diyabetik nefropatiye progresyonunu duraklatmak için araştırılmalıdır. Bu çalışmalar ışığında PDGF glomerüler hastalıklarda terapötik hedef olabilir. Aslında PDGF günümüzde kullanılan terapilere aracılık etmektedir. Mikofenolat mofetil (MPA) transplantasyon ve lupus nefritinde başarılı olarak kullanılan immunsupresif bir ajandır. Son çalışmalarda kültür mesengial hücrelerde mikofenolat mofetil ile yapılan tedavide hücre proliferasyonu inhibe olmuş olup, bu inhibisyonunun PDGF-BB ve erken büyüme response gene-1'in baskılanması aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. Mikofenolatın terapötik etkisi PDGFR-β aracılığı ile olabilir. Tirozin kinaz inhibitörleri glomerüler hastalıklar için umut verici tedavi ajanları olmuştur. Tirozin kinaz inhibitörleri deneysel indüklenen glomerülopatilerde (farelerdeki diyabetik nefropati, lupus nefriti...) PDGFR sinyalinin inhibisyonu ile iyileşme göstermiştir. Bu bulgulara parelel olarak son çalışmalarda imatinibin PDGF yolağından bağımsız olarak B lenfosit gelişiminin inhibisyonu, koloni stimule edici faktör sinyalinde ve glomerüler makrofaj infiltrasyonunu azaltarak terapötik etkilerini gösterdiği öne sürülmüştür (29)

Biz de bu çalışmada normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik grupların üriner PDGF-BB seviyelerini kendi aralarında ve sağlıklı grupla karşılaştırdık. Çalışma sonucunda üriner PDGF-BB yönüyle normo-mikro-makroalbuminürik gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Sağlıklı grupta üriner PDGF-BB'nin yüksek bulunması testin sağlaması gereken duyarlılık/özgüllüğü sağlayamadığı görüldü. Bu çalışma literatürdeki diğer çalışmalara göre antitez vasfında idi. Çalışmanın temellerini sağlamlaştırmak adına, önceden kanıtlanmış olan mikroalbumin seviyesi ile diyabetes mellitus süresi, HbA1c seviyesi, vücut kitle indeksi, hiperlipidemi gibi değişkenler ile karşılaştırılmalar yapıldı. Mikroalbuminüri ile HbA1c arasındaki ilişki iki büyük ve kapsamlı çalışma olan UKPDS ve DCTT çalışmalarında gösterilmiştir. Mesela UKPDS (United Kingdom Diabetes Prospective Study) de tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini %0.9 azaltmanın, nefropatiyi içeren mikrovasküler komplikasyon gelişiminde riski

gerilettiğini göstermiştir. Bir başka çalışmada da hipertansiyonu olmayan mikroalbuminürisi olan tip 2 diyabetlilerde simvastatin tedavisiyle 1 yıl sonunda albuminüri % 25 azaldığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da mikroalbumin seviyesi ile HbA1c düzeyinin, vücut kitle indeksinin, diyabet süresinin, LDL, Trigliserid, kolesterol düzeyinin anlamlı olarak çıkması yapılan çalışmada yöntem ve örneklem olarak hata payının olmadığını gösterir nitelikteydi. Üriner PDGF-BB'nin HbA1c, LDL, Kolesterol, Trigliserid, HDL, Diyabetes Mellitus süresi ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark mevcut değildi. Çin'de ve diğer yabancı ülkelerde de HbA1c ve üriner PDGF-BB arasında korelasyon rapor edilmemiştir (22). Üriner PDGF-BB'nin gruplar arasında anlamsız çıkması, bu biyobelirteçle ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini gösterdi.

Sahar Saad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda LDL-kolesterol ile üriner PDGF-BB pozitif korele saptanmıştır. Nishida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL ve trigliserid yüklü lipoproteinlerin (çok düşük dansiteli lipoprotein ve ara dansiteli lipoprotein) mezengial hücrelerde proliferasyona, okside olmuş LDL'nin de mezengial hücrelerde sitotoksik etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir. Bu etkiler interlökin-6, tümör nekroz faktör alfa, TGF-β ve PDGF aracılığı ile oluyor olabilir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trigliserid, total kolesterol, LDL ile üriner PDGF-BB düzeyi pozitif koreleasyon gösterirken, HDL ile negatif korelasyon saptamışlardır. HbA1c ile üriner PDGF-BB arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde üriner PDGF-BB ile HbA1c, kolesterol, LDL, HDL arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Dolayısıyla aralarında korelasyon bulunmamaktadır.

Diyabetik nöropati önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve nontravmatik ekstremite amputasyonlarının % 50-75'inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etiyolojisindeki en önemli nedendir (40). Diyabetik ayak, duysal nöropati nedeniyle kör ve sağır bir klinik tablodur. Bu nedenle diyabetik nöropatinin erken saptanması ve tedavisi diyabetin önemli bir komplikasyonunu ortadan kaldıracaktır.

Nöropati gelişiminde subklinik inflamasyonun yeri diğer mikrovasküler komplikasyonlar kadar belirgin değildir. Bu nedenle nöropatide biyobelirteçler

olabilecek moleküllerle ilgili yapılan çok fazla çalışma yoktur. Literatürde diyabetik nöropatilerde üriner PDGF-BB düzeyi üzerine çalışma yapılmamıştır. Daha çok yara iyileşmesinde ve diyabetik nöropatiye sekonder diyabetik ayak yaralarında PDGF-BB çalışılmıştır. Mesela Robson ve arkadaşları kronik nöropatik ekstremite diyabetik ülserlerin topikal rekombinant insan PDGB-BB (becaplermin) kullanımını tanıtmıştır (27). Biz de literatürde ilk olacak diyabetik nöropatisi olan ve olmayan tip 2 diyabetik hastalarda üriner PDGF-BB düzeyi; nöropati ile LDL, HDL, Trigliserid, HbA1c seviyesi, diyabet süresi, mikroalbumin seviyesi arasındaki ilişkiyi çalışmamızda ele aldık. Çalışmamız sonucunda üriner PDGF-BB ile nöropati varlığı arasında anlamlı ilişki saptanırken, yaş, diyabetes mellitus süresi, vücut kitle indeksi, trigliserid, HDL, LDL, kolesterol seviyeleri, HbA1c seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Mevcut sonuç itibariyle diyabetik nöropatide PDGF-BB'nin erken biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı daha kapsamlı yapılacak olan çalışmalar ile belirlenebilecektir. Bizim çalışmamızın ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanatindeyiz.

Mikroalbuminüriye alternatif olabilecek, erken tanı ve tedavi yönüyle kullanılabilecek üriner PDGF-BB'nin çalışmamızda yeterli duyarlılık/özgüllüğü sağlayamadığını gördük. Çalışmamız sonucunda mikroalbuminüri halen diyabetik nefropatide uygulanabilirliliği, duyarlıklık/özgüllüğü en yüksek olan, maliyet etkin ve klinisyene terapötik stratejiyi izleme yönüyle fayda sağlayabilen bir testtir. Üriner PDGF-BB'nin diyabetik nefropatideki yeri için daha kapsamlı çalışmalar devam etmelidir. Diyabetik nöropatideki yeri hususunda da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları A.D Genel Dahiliye polikliniğine, Endokrinoloji polikliniğine ve Nefroloji polikliniğine başvuran Tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış, 54 diyabetik hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllünün diyabetik nefropati ve nöropatinin erken tanısı yönüyle üriner PDGF-BB düzeyleri araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

1. Normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik gruplar üriner PDGF-BB düzeyi yönüyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Sağlıklı kontrol grubunda da üriner PDGF-BB seviyesi anlamlı derecede yüksek tespit edildi. (>1 pg/ml)

2. Üriner PDGF-BB seviyesi ile diyabetes mellitus süresi, yaş, HbA1c seviyesi, HDL, LDL, Trigliserid, Kolesterol düzeyleri, Vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Ancak üriner PDGF-BB seviyesi ile nöropati varlığı arasında anlamlı fark tespit edildi.

3. Mikroalbumin seviyesi ile Diyabetes mellitus süresi, HbA1c, Trigliserid, Kolesterol, LDL seviyesi, Vücut kitle indeksi, yaş arasında anlamlı korelasyon saptandı. Mikroalbumin seviyesi ile üriner PDGF-BB, HDL seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; Üriner PDGF-BB mikroalbuminüriye alternatif bir test olarak bakıldığında maliyetinin yüksek olması, sağlıklı grupta da yüksek olarak tespit edilmesi (duyarlılık/özgüllüğün düşük olması), gruplar arasında anlamlı fark ve diğer değişkenlerle korelasyonunun olmaması, halen mikroalbuminürinin altın standart test olma özelliğini koruduğunu göstermekteydi. Ancak çalışma esnasında diyabetik hastaların makroalbuminürik evreye geçtiklerinde evre 2-3 kronik renal yetmezlik gelişmiş olduğu görüldü. Bu nedenle makroalbuminürik evrede olupta renal yetmezliği olmayan hasta grubunu bulmak oldukça güç oldu. Ayrıca mikroalbumin diyabet dışında başka durumlarda da yükselebileceğinden diyabetik retinopatisi olmayan hastalarda

diyabetik nefropati tanısı koymakta biyopsi yapılmadan ekartasyon aşamaları açısından vakit kaybı oluşturmaktaydı. Her ne kadar üriner PDGF-BB bizim çalışmamızda anlamlı çıkmasada mikroalbumininürinin yukarıda belirtilen dezavantajlarından dolayı bu hususta daha kapsamlı çalışmalar bir an önce yapılmalı ve diyabetik nefropatide erken tanı, terapötik hedefler ve tedavi stratejilerini takip edebileceğimiz yeni biyobelirteçler mutlaka araştırılmalıdır.

Diyabetik ayak gelişiminde önemli risk faktörü olan diyabetik nöropatinin erken tanınması ve tedavisi diyabetin önemli bir komplikasyonunun ortadan kaldırılmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızda diyabetik nöropati ile üriner PDGF-BB arasında anlamlı ilişki saptanması sonucunda bu hususta ileride daha fazla çalışmanın yapılacağı kanaatindeyiz. Ancak çok merkezli ve çok sayıda diyabetik hasta üzerinde yapılacak olan çalışmaların fayda vereceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Miki Matbacılık: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği; 2014. s.15-25.

2. Arık N, Dilek M. Diyabetik Nefropati. İçinde: Arık N, Dilek M, (yazarlar). Nefroloji. 2. Baskı Karakter Color İstanbul; 2008. s.277-86.

3. Arslan M, Sözen T. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi, Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, (yazarlar). İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. s.2078-144.

4. Jameson L. Diabetes Mellitus. İçinde: Biberoğlu K, (yazar). Principles of Internal Medicine. 17 ed. Nobel Matbacılık: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s.2275-305.

5. Molnár M, Wittmann I, Nagy J. Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2000;6(5): p.929-36.

6. Inzucchi S, Sherwin R. Tip 2 Diabetes Mellitus. Içinde: Ünal S, (yazar). Cecil Medicine. Ayrıntı Basımevi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. s. 1748-60.

7. Yönem A. Diabetes Mellitus Fizyoloji, Tanımlama, Sınıflama, Etiyopatogenez, Klinik Özellikler. Içinde: Özata M, (yazar). Metabolizma ve Diyabet. Euromat Entegre Matbacılık: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. s. 543-64.

8. Bilous R, Donelly R. Diyabetin toplum sağlığı değerlendirmeleri. Içinde: Dinççağ N, (yazar). Diyabet El Kitabı. İstanbul Tıp Kitabevi 2013. s. 16-22.

9. Masharani U, German MS. Pankreatik hormonlar ve Diabetes Mellitus. Içinde: Gardner D, Shoback D, (yazarlar). Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. s. 587-90.

10. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes care. 2011;34(Suppl 1):S11-61.

11. Inaba T, Ishibashi S, Gotoda T, Kawamura M, Morino N, Nojima Y, et al. Enhanced expression of platelet-derived growth factor-beta receptor by high glucose. Involvement of platelet-derived growth factor in diabetic angiopathy. Diabetes. 1996 Apr;45(4): p.507-12.

12. Bessa SS-E-D, Hussein TA, Morad MA, Amer AM. Urinary Platelet-Derived Growth Factor-BB an Early Marker of Nephropathy in patients with Tip 2 Diabetes;An Egyptian study. İnforma healtcare. 2012: p.670-5.

13. Woredekal Y, Friedman EA. Diyabetik Nefropati. Içinde: Arık N, (yazar). Lange Nefroloji ve Hipertansiyon. Güneş Tıp Kitabevleri 2009. s. 483-91.

14. Bilous R, Donelly R. Diyabetik Nefropati. Içinde: Dinççağ N, (yazar). Diyabet El Kitabı. İstanbul Tıp Kitabevleri 2013. s. 119-28.

15. Uçan B, Delibaşı T. Diyabet ve Böbrek. Türkiye Klinikleri. 2013: s.50-7.

16. Ritz E, Wolf G. Pathogenesis, Clinical Manifestations, anda Natural History of Diabetic Nephropathy. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J, editors. Comprehensive Clinical Nephrology 2011. p. 359-83.

17. Bazari H. Böbrek ve Genitoüriner Sistem. Içinde: Goldman L, Ausiello D, (yazarlar). Cecil Medicine. 23.baskı Güneş Tıp Kitabevi ;2011: s. 805-947.

18. Aydın K, Gürlek A. Diyabetin Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlarında Biyobelirteçlerin Yeri. İç hastalıkları dergisi. 2013;20: s.65-71.

19. Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. Endocrine reviews. 2004 Dec;25(6): s.971-1010.

20. Langham RG, Kelly DJ, Maguire J, Dowling JP, Gilbert RE, Thomson NM. Over-expression of platelet-derived growth factor in human diabetic nephropathy.

Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003 Jul;18(7): p.1392-6.

21. Uehara G, Suzuki D, Toyoda M, Umezono T, Sakai H. Glomerular expression of platelet-derived growth factor (PDGF)-A, -B chain and PDGF receptor-alpha, -beta in human diabetic nephropathy. Clinical and experimental nephrology. 2004 Mar;8(1): p.36-42.

22. Wang Q-y, Guan Q-h, Chen F-q. The changes of platelet-derived growth factor-BB(PDGF-BB) in T2DM and its clinical significance for early diagnosis of diabetic nephropathy. Diabetes Research and Clinical Practice. 2009: p.166-70.

23. Nowak M, Wyczalkowska-Tomasik A, Wlodarczyk Z, Paczek L. The role of the kidney in the systemic elimination of interleukin 6, platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. Cytokine. 2012 Aug;59(2): p.258-63.

24. Claesson-Welsh L. Platelet-derived growth factor receptor signals. The Journal of biological chemistry. 1994 Dec 23;269(51): p.32023-6.

25. Alpcan H. Bozulmuş Glikoz Toleransı Olan ve Tip II Diyabet Tanılı Kişilerde Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Düzeyi Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]: Atatürk Üniversitei Tıp Fakültesi; 2013.

26. Demoulin J, Almendras B, Montano C. Platelet-derived Gowth Factors and Their Receptors in Normal and Malignant Hematopoiesis American Journal of Blood Research. 2012: p.44-5.

27. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes & development. 2008 May 15;22(10): p.1276-312.

28. Papanas N, Maltezos E. Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Clinical Interventions in Aging. 2008: p.233-40.

29. Nakagawa T, Inoue H, Sasahara M. Platelet Derived Growth Factor and Renal Disease. Current Opinion. 2012: p.80-5.

30. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2008 Jan;19(1): p.12-23.

31. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. Physiological reviews. 1999 Oct;79(4): p.1283-316.

32. Tang W, Ulich T, Lacey D, Hill D, Qi M, Kaufman S, et al. Platelet-Derived Growth Factor BB Induces Renal Tubulointerstitial Myofibroblast Formation and Tubulointerstitial Fibrosis. American Journal of Pathology. 1996: p.1169-79.

33. Erbaş T, Tan A, Ertaş M, Hepgüler S, Kiraz S. Diyabetik Nöropatik Ağrı. Içinde: Tan E, editor. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Klavuzu. Gang Reklam Tanıtım ve Yayıncılık 2013. s. 27-30.

34. Şener U. Diyabetik Nöropatiler. Türkiye Klinikleri. 2013: s.38-46.

35. Weinmaster G, Lemke G. Cell-specific cyclic AMP-mediated induction of the PDGF receptor. The EMBO journal. 1990 Mar;9(3): p.915-20.

36. Chiarelli F, Gaspari S, Marcovecchio ML. Role of growth factors in diabetic kidney disease. Hormone and metabolic research 2009 Aug;41(8): p.585-93.

37. Nakagawa H, Sasahara M, Haneda M, Koya D, Hazama F, Kikkawa R. Immunohistochemical characterization of glomerular PDGF B-chain and PDGF beta-receptor expression in diabetic rats. Diabetes Res Clin Pract. 2000 May;48(2): p.87-98.

38. Tang WW, Ulich TR, Lacey DL, Hill DC, Qi M, Kaufman SA, et al. Platelet-derived growth factor-BB induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial fibrosis. The American journal of pathology. 1996 Apr;148(4): p.1169-80.

39. Suzuki H, Usui I, Oya T, Kanatani Y, Yamazaki Y, Fujisaka S, et al. Deletion of platelet derived growth factor receptor-B improves diabetic nephropathy in Ca /calmodulin-dependent protein kinase II (Thr286Asp) transgenic mice. Diabetologia. 2011: p.2953-62.

40. Yeşil S, Akıncı B. Diyabetik Nöropati. Içinde: Özata M, (yazar). Endokrinoloji Metabolizma Ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. s. 609-20.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Üriner Pdgf- BB (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü) Düzeyinin Diyabetik Nefropati Erken Tanısındaki Önemi ve Diyabetik Nöropati Arasındaki İlişkisi

Dr. Selin Merih URLU

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 27.08.2010
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 06.09.2014
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 17.11.2014
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Abdullah UYANIK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof .Dr. Fuat ERDEM
Jüri üyesi : Prof. Dr. Habib BİLEN
Jüri üyesi : Doç. Dr. Abdullah UYANIK
Jüri üyesi : Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

KASIM-2014
ERZURUM