

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETE BAĞLI SON DÖNEM BÖBREK
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA GLUKOZ
REGULASYONU**

Dr. Vehbi DEMİRCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM

DİYARBAKIR-2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETE BAĞLI SON DÖNEM BÖBREK
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA GLUKOZ
REGULASYONU**

Dr. Vehbi DEMİRCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof.Dr.M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof.Dr.Ali Kemal KADİROĞLU, Prof.Dr.Alpaslan Kemal TUZCU, Prof.Dr.Orhan AYYILDIZ, Prof.Dr. Kendal YALÇIN, Prof.Dr.Muhsin KAYA, Prof.Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç.Dr.M.Ali KAPLAN, Doç. Dr.Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç.Dr.Zülfikar YILMAZ, Yrd.Doç.Dr. Faruk KILINÇ, Yrd.Doç.Dr.Zuhat URAKÇI,Yrd.Doç.Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç..Dr.Mazhar Müslüm TUNA, Uz.Dr.Zafer PEKKOLAY, Uz. Dr. Hikmet SOYLU, Uz.Dr.Abdullah KARAKUŞ, Uz. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm.Dr.Belma Balsak TURAL, Uz.Dr.Hüseyin KAÇMAZ, Uz.Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm.Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm.Dr.Bahattin GÖKDEMİR' e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Yrd.Doç.Dr. Yaşar YILDIRIM'a, Uzm.Dr. Ali Veysel KARA'ya ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları A.B.D, Radyoloji A.B.D öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugüne kadar her zaman yanımda olan,destek veren ve başarımda büyük katkıları olan canım eşim KÜBRA'ya teşekkür ederim.

DİYARBAKIR -2016

Dr. Vehbi DEMİRCAN

ÖZET

Amaç: Diyabetes Mellitusa bağlı Son Dönem Böbrek Yetmezliği gelişen hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için iyi bir şeker regülasyonunun sağlanması gerekir. Ancak böbrek yetmezlikli hastalarda dörtlü ve mix insülin tedavilerinin artan yan etkiler nedeniyle kullanımı sıkıntılıdır. Çalışmamızda mevcut protokollerle etkin tedavi yapılabilen hastalarda hipoglisemi ve semptomlarının hangi sıklıkla görüldüğünü araştırdık.

Materyal Metod: Bu araştırmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Ocak 2013-Ağustos 2015 tarihleri arasında yatan DM'ye bağlı Evre 5 kronik böbrek hastalığı olan 89 hasta alındı. Çalışma grubumuz 4'lü yoğun insülin tedavisi ve 2'li konvansiyonel insülin tedavisi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1, 46 grup 2, 43 hastadan oluşturuldu. Yoğun insülin tedavisi(YİT) olarak dörtlü insülin alan hastalarla, geleneksel insülin tedavisi(GİT) olarak mix insülin tedavisi alan hastaları karşılaştırdık. Tedavi sonrası HgA1c seviyesi %7'nin altına getirilen hastalarda hipoglisemi ($kş < 70$) ve hipoglisemik skalaya göre semptomlar değerlendirildi.

İstatistik Analiz: Çalışmada analiz SPSS 18 ile yapıldı. Gruplar arasındaki sonuçlar Ki kare ve student t testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 89 hasta dahil edildi. Hastalarda etkin tedavi aralığı sağlandı. Dörtlü insülin tedavisi alan grupta HbA1c 6.83, mix insülin tedavisi alan grupta da 6.95 bulundu ($p > 0,05$). Dörtlü insülin alan grupta 27 hastada(%58,7), mix insülin alan grupta 14 hastada(%32,6) hipoglisemi tespit edildi. Dörtlü insülin alan grup lehine hipoglisemi anlamlı izlendi ($p:0,013$). Hipoglisemi gelişen hastalarda konfüzyon, terleme, uyuşukluk, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, bulanık görme ve acıkma daha fazla görüldü.

Sonuç: Kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabetes mellitus olup diyabetin ve diğer komplikasyonların kontrolü için iyi bir glisemik kontrol şarttır. Tedavide en etkin yaklaşım insülin tedavisi olmakla beraber insülinin eliminasyonun böbrekler

yoluyla olmasından dolayı tedavi sıkıntılıdır. Artan hipoglisemi ve semptomlar sık sık insülin dozunu ayarlamayı gerektirmektedir. Etkin tedavi sağlanan hastaların HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Bununla beraber grup1'deki hastalarımızda daha fazla hipoglisemi atakları ve ataklar esnasında hipoglisemik skala ile yapılan testte konfüzyon, terleme, uyuşukluk, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, bulanık görme ve acıkma gibi hipoglisemik semptomlar daha fazla görüldü. Mevcut bulgularla diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların artan hipoglisemi riski sebebiyle 4 'lü yoğun insülin tedavisi ile takibinin daha sıkıntılı olacağı görüşündeyiz. Etkin tedavi aralığına çekilebilen hastalarda 2'li geleneksel tedavi daha tolere edilebilir görünmektedir. Bu hasta grubunda hipoglisemi atakları daha az görüldü. Ancak bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ABSTRACT

Aim: A good glucose regulation is needed to decrease mortality and morbidity in patients with End Stage Renal Disease (ESRD) due to diabetes mellitus. But this regulation is difficult in ESRD patients due to increased side effects of intensive and mixt insülin therapies in this population. In our study; we investigated frequencies of hypoglycemia and its symptoms in patients effectively treated with current insülin regimes.

Materials and methods: 89 patients with stage 5 chronic kidney disease due to diabetes mellitus who were hospitalized in Dicle University Faculty of Medicine Nephrology Clinic between january 2013 and august 2015 were retrospectively examined. Patients were divided into two groups according to insülin therapy modality as intensive insülin therapy (group 1, 46 patients) and conventional insülin therapy (group 2, 43 patients). Patients whose HbA1c levels under %7 after treatment were evaluated according to hypoglycemia (blood glucose<70 mg/dl) and symptoms assesed by neuroglycopenic scale.

Statsitically analysis: The data were analyzed using the statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, Illinois) software, version 18. Chi-square and student t test were used to compare groups.

Results: 89 patients were enrolled to this study. Effective therapeutic range was achieved in patients. HbA1c were 6.83% and 6.95% in group 1 and group 2 respectively ($p>0,05$). There was statsitically significant difference between groups according to hypoglycemia which was observed in 27 patients (58.7%) and in 14 patients (32.6%) respectively in group 1 and group 2 ($p:0.013$). Symptoms such as confusion, sweating, drowsiness, slurred speech, tachycardia, decreased concentration, tremor, blurred vision and hunger were more detected in patients who develop hypoglycemia.

Conclusion: Diabetes mellitus is the most common cause of chronic kidney disease and a good glycemic control is needed to control diabetes mellitus and other

complications in this patient group. Although insulin is the most effective approach in the treatment, it is troublesome because of the elimination through the kidneys. Hypoglycemia and related symptoms requires frequent adjustment of insulin dose. Therefore, we compare intensive insulin therapy and conventional insulin therapy in this patient group. We think intensive insulin therapy is more troublesome due to increased hypoglycemia risk according to current findings. Conventional insulin therapy can be better in patients who achieve effective glycemic control. However, we think that there is a need for more long-term follow –up studies in this area.



ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
Tablolar	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER:	2
2.1.DİYABETES MELLİTUS	2
2.1.1.Tanım:	2
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3.Epidemiyoloji.....	3
2.1.4.Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması.....	4
2.1.5.Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2007 (26)	4
2.1.6.Tip 2 Diabetes Mellitus Taraması	6
2.1.7.DM Tanı Kriterleri (ADA 2011)	8
2.1.8.Diabetes Mellitus' un komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılması.....	8
2.1.9.Diyabetik Nefropati	9
2.1.10.Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi.....	11
2.1.11.Diyabetik Nefropati Seyri	11
2.1.12.Diyabetik Nefropati Patogenezi.....	12
2.2.Metabolik Faktörler	14
2.2.1.Glikozilasyon	14
2.2.2.Poliyol Yolağı	15
2.2.3.Protein Kinaz C (PKC)	16
2.2.4.Hemodinamik Faktörler	16
2.2.5.Sitokinler.....	17
2.2.6.Diyabetik nefropatide klinik evreler	18
2.2.7.Tip 2 Diabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi.....	19
2.2.8.İnsülinin Yapısı ve Fonksiyonları	19
2.2.9.İnsülin Türleri	19

2.2.10.İnsülin Komplikasyonları.....	20
2.3.TANI VE KLİNİK BULGULAR.....	20
2.3.1.Akut hipoglisemi semptomları.....	21
2.3.2.Sınıflama.....	21
2.4.HAZIRLAYICI FAKTÖRLER.....	21
2.5.TEDAVİ VE KORUNMA	22
2.5.1. Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa.....	22
2.5.2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hastaya	23
2.5.3. Korunma	23
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY).....	23
2.6.1.Kronik böbrek yetmezliği insidansı ve epidemiyolojisi	24
2.6.2.Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri	24
2.6.3.Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi yöntemleri	26
3.MATERYAL VE METOD	27
3.1.	28
3.2.Biyokimyasal Tetkikler ve Diğer Ölçümler:	28
3.3.İstatistiksel inceleme:	28
4.BULGULAR:.....	28
5.TARTIŞMA VE SONUÇ:	36
6.KAYNAKÇA.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

A2: Anjiotensin 2

ACE: Anjiotensinojen Converting Enzim

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)

AGE: İleri glikozilasyon Son Ürünü

Chromatography (Yüksek Performanslı Likid Kromatografi)

CMV: Sitomegalovirus

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

DNA: DeoksiriboNükleikAsit

ECM: Extra Celuler Matriks

EGF: Extraceluler Growth Faktör

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerular Filtration Range

GİT: Geleneksel İnsülin Tedavisi

HBA1C: Hemoglobin A1 C

HDL: High Density Lipoprotein

HNF: Hepatosit Nükleer Faktör

HPLC: High Performance Liquid

IFG: Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)

IGF: Intraceluler Growth Faktör

IGT: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)

INF: İnterferon

KB: Kan Basıncı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KH: Karbonhidrat

KŞ: Kan Şekeri

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NF: Nükleer Faktör

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PDGF: Platelet Derivated Growth Factor

PG: Plazma Glukozu

PKC: Protein Kinaz C

PKOS: Polikistik Over Sendromu

RAS: Renin Anjiotensin Sistemi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TGF: Tumor Growth Factor

TND: Türk Nefroloji Derneği

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

WHO: World Helath Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

YİT: Yoğun İnsülin Tedavisi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tip 1 diyabetik nefropatinin seyri

Şekil 2. Diabetes mellitusda böbrek değışiklikler

Şekil 3. Diyabetik nefropati patogenezi



TABLÖLAR

Tablo 1. ABD’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı

Tablo 2. Türkiye’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı

Tablo 3. İnsülin tedavisinin yaş ile karşılaştırılması

Tablo 4. Hipoglisemi saptanan hastalarda ortalama yaş

Tablo 5. Hipogliseminin cinsiyet ile karşılaştırılması

Tablo 6. Diyabet süresinin insülin tedavisi ile karşılaştırılması

Tablo 7. Dörtlü ve mix insülinin hipoglisemi üzerine etkileri

Tablo 8. İnsülin tedavilerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Hipoglisemide görülen nöroglükopenik semptomlar

Tablo 10. Dörtlü ve mix insülin tedavisinde görülen nöroglükopenik semptomlar

Tablo 11. İnsülin tedavi şeklinin etkinliği

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), ülkemizde ve dünyada son yıllarda sıklığı hızla artan ciddi komplikasyonlara neden olan kronik bir hastalıktır. Zamanla gelişen bu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle hastalığın takibi ve tedavisi oldukça zor olmaktadır. Diyabetik Nefropatide bu komplikasyonlardan biri olup DM prevalansındaki artış ve daha iyi tedavi seçenekleri sebebiyle sıklığı giderek artmaktadır (1). Diabetik nefropati temel olarak sıkı bir kan şekeri ve kan basıncı regülasyonu ile tedavi edilmeye çalışılsa da diabetik nefropatili hastalarda özellikle ilerleyen dönemlerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir. Öyle ki DM ülkemizde ve tüm dünyada SDBY'nin en sık nedenidir (2,3,4,5,6).

DM'ye bağlı son dönem böbrek yetmezliğinde geliştikten sonrada artan kardiovasküler risk nedeniyle diabetik komplikasyonların iyi tedavi edilmesi gerekir (7,8,9). Etkin tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmak dışında hastanın yaşam kalitesini artırmak için de gereklidir. Bu da öncelikle iyi bir kan şekeri regülasyonu ile sağlanabilir. Bilindiği gibi böbrekler insülin yıkımında önemli rol oynayan bir organdır (10,11). Bu nedenle diyabetik kronik böbrek hastalarında kullanılacak tedavide hipoglisemi riski daha fazladır. Hipoglisemi riskindeki artış ve hipoglisemi semptomlarının hasta performansını etkilemesi nedeniyle tedavide kullanacağımız insülinin dozunu, tedavi seçeneklerini ve hedeflerini belirlemek zor olabilir. Bu yüzden hangi tedavi seçeneğinin daha iyi olduğu tartışmalıdır. Tedavide daha az hipoglisemi görülmesi ve hipoglisemi semptomların görülüp görülmediği önemlidir. Bizde etkin bir tedavi ile HbA1c değerini 7'nin altında tutmayı başardığımız hastalarda çoklu insülin kullanımı ile konvansiyonel tedavinin farkını görmeye çalıştık. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olmayan popülasyonda bu iki tedavi rejiminin birbirlerine üstünlüğünü karşılaştıran bir çok çalışma olmakla beraber KBY'li popülasyonda bu konu ile ilişkili literatürde çok az çalışma vardı.Hastaları hipoglisemi sıklığı dışında hipoglisemik skala ile semptomları açısından da değerlendirdik. Artan hipoglisemi atakları mortaliteyi artırır. Gerek hipoglisemi gerekse hipoglisemik semptomlar nedeniyle tedavide karşılaştığımız zorlukların

hangi tedavi rejiminde daha fazla olduğunu görerek bu hastalarda daha optimal bir tedavi bulmaya çalıştık. Bu nedenle hastalarımızı çoklu ve konvansiyonel tedavi alanlar olmak üzere iki gruba ayırdık. 3 ay ve daha uzun süreli tedavi ile hedef HbA1c düzeyine ulaşıldıktan sonra hipoglisemi ve semptomları sorgulanarak gruplar karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım:

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluktan kaynaklanan hiperglisemi, glikozüri ve buna eşlik eden birçok klinik ve laboratuvar bulgusu ile karakterize kronik progresif bir metabolik hastalıktır (12,13). İnsülinin hedef dokulardaki eksik etkisine bağlı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar meydana gelir (14). Klinik bulgular klasik olarak poliüri, polifaji, polidipsi, zayıflama ve bazen de bulanık görme gibi semptomlardır. Diyabetes Grekçe’de ‘sifon’ anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe bal anlamına gelmekte olan ‘mel’ sözcüğünden üretilmiştir (15). DM’nin etkileri çeşitli organlarda uzun süreli hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetersizliği içerir. DM’nin uzun vadedeki etkileri progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) olarak 2 grupta incelenebilir. Hastalığa bağlı morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir (16). Toplumların çoğunda son dönem böbrek yetersizliği, körlük, travma dışı amputasyonların en önemli nedeni diyabettir (17). Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Birçok ülkede diyabet ölüme neden olan hastalıklar arasında 5. sıradadır (18).

2.1.2.Tarihçe

Diyabetes Mellitus hakkındaki bilgiler milattan önceki yıllara uzanmaktadır. M.Ö. 1500 yıllarında Mısır Ebers papirüslerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık tanımlanmıştır (19). Bu belgelerde bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir. M.Ö. 150 yıl önce, Kapadokya’da Areteus, ilk defa “diabetes” adını kullanmıştır (20,21). M.S. 9. y.y.’de İslam hekimi Razi ve 10-11. y.y.’de İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir (21,22). 1674 yılında Thomas Willis, idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle hastalığa Diabetes Mellitus (Mellitus: Bal) adını vermiştir (19). 1777-1778’de Pool ve Cawley kimyasal olarak idrarda glukoz varlığını kanıtlamışlar. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu Fehling, 1850 yılında tarif etmiştir. 1869 yılında Paul Langerhans pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır (19). 1889’da Oskar Minkowski, deneyleri ile Diabetes Mellitus’da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamıştır (16,19). 1910’da Jean de Meyer tarafından diyabetiklerde pankreasa ait salgıda azalma olduğu gösterilmiştir. Kanadalı diyabetli bir çocuğa 1922’de enjekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek kan glukoz düzeyini düşürdüğü, glukozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. 1921 yılında insülin Banting ve Best tarafından keşfedilmiş, 1922 yılında Leonard Thompson tarafından ilk kez insanda kullanılabilmiştir (23). 1964 yılında insülin molekülü sentez edilmeye başlanmıştır (24). İnsülinin moleküler yapısı 1955’te Sanger tarafından gösterilmiş ve bu buluşu kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır. Steiner, 1967’de insülin prekürsörü olan proinsülini, 1980’de Bell insülin genini göstermişlerdir. Freychetin ve Cuatrecasas 1985’de insülin reseptör genini klonlamışlardır (25). 1983’de ilk biyosentetik insan insülini üretilip, kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.3.Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütünün (WHO) öngörülerine göre 2000 yılında tüm dünyada 171 milyon olan diyabetli sayısı 2030 yılında 366 milyona ulaşacaktır. Yine WHO’ya göre 2004 yılında hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlar sonunu 3.4 milyon kişinin hayatını kaybettiği bilinirken, sağlık teknolojisindeki tüm gelişmelere ve

diyabet konusunda toplumun daha da bilinçlenmesine rağmen bu sayı 2030 yılında ikiye katlanacaktır (26). Ülkemizde de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın saha işbirliği ile 2010 yılında gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'na göre 1998 de % 7 olan erişkin diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde çıkmıştır. Bu sonuçlar Diabetes Mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır (27). Diyabetin her iki tipi de Türkiye'de ve Dünya'da yukarıdaki belirtildiği şekilde artmasına rağmen özellikle tip 2 diyabet obesitenin artışına, fiziksel aktivenin azalmasına paralel olarak daha hızlı bir artış göstermektedir (26).

2.1.4.Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırması

2.1.5.Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2007 (26)

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

A. İmmün aracılı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 Diabetes Mellitus

III. Diğer özel tipler

-Beta hücrelerinin genetik hastalıkları

- MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 α)
- MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
- MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 α)
- MODY 4 (Kromozom 13, IPF-1)
- MODY 5 (Kromozom 17,HNF 1 β)
- MODY 6 (Kromozom 2, Neuro D1)
- Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu
- Diğerleri
- İnsülin etkisinin genetik defektleri
- Tip A insulin rezistansı

- Leprechaunism
- Rabson-Mandenhall Sendromu
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri
- Pankreas hastalıkları
- Pankreatit
- Travma /pankeratektomi
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalkuloz Pankreatopati
- Diğerleri
- Endokrinopatiler
- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri
- İlaçlar ve kimyasal madde etkileri
- Vakor
- Pentamidin
- Nikotinik Asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid Hormonu
- Diazoksit
- β -adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- α -INF

- Diğerleri
 - İnfeksiyonlar
- Konjenital Rubella
- CMV
- Diğerleri
 - İmmün mekanizmalar
- Anti-insulin reseptör antikorları
- “Stiff man” sendromu
- Diğerleri
 - Diğer genetik sendromları
- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi Sendromu
- Diğerleri

IV. Gestasyonel Diabet

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Taraması

Tip 2 diyabet taraması için bireylerin risk faktörlerine göre incelenmesi gerekmektedir. Tip 2 diyabet için risk faktörleri değiştirilebilenler (obezite, sedanter yaşam, sigara, alkol, liften fakir gıdalarla beslenme, doymuş yağ tüketimi) ve değiştirilemeyenler (yaş, cinsiyet, genetik faktörler, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü, etnik köken, düşük doğum ağırlığı) olarak ikiye ayrılır. Bu risk faktörlerine göre değerlendirme yapıldıktan sonra aşağıdaki durumlarda tip 2 diyabet taraması yapılmalıdır.

a-) Asemptomatik bireylerde aagıdaki risk faktörlerinin varlığı halinde herhangi bir yaşta tarama yapılabilir

- I. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- II. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- III. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- IV. Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB 140/90mmHg)
- V. Dislipidemikler (HDL-kolesterol 35 mg/dl veya trigliserid 250mg/dl)
- VI. Daha önce bozulmuş açlık glikozu (IFG) veya bozulmuş glikoz toleransı (IGT) saptanan bireyler
- VII. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- VIII. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- IX. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- X. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- XI. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- XII. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- XIII. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

b-) Risk faktörü taşımayan asemptomatik bireylerde ise tarama 45 yaından itibaren yapılmalıdır. Eger tarama sonucunda normal plazma glikoz değerleri saptanırsa test 3 yılda bir tekrar edilmelidir.

Tip 2 diyabet taraması için riskli bireylerde açlık plazma glikozunun kullanılması önerilmektedir. Eger açlık plazma glikozu 100 mg/dl ve üzerinde saptanırsa 75 gram glikoz ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılması ADA tarafından önerilmektedir.

2.1.7.DM Tanı Kriterleri (ADA 2011)

1. HbA1C $\geq$ %6.5.

HbA1C testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) ile sertifikalandırılmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir yöntemle çalışılmalıdır

2. En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz seviyesinin, 126 mg/dl' ye eşit veya yüksek saptanması

3. WHO nun belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması

4. Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması Yukarıdaki kriterlerden birinin bulunması durumunda diyabet tanısı konur. İlk 3 kriterden biri ile birlikte belirgin hiperglisemi semptomlarının bulunmaması durumunda bu kriterlerden biri farklı bir günde tekrarlanmalıdır (28).

Glukoz hemostazı açlık kan şekeri göre üç kategoriye ayrılır.

1. AKŞ ' nin 100 mg/dl den düşük olduğu seviyeler "normal"

2. AKŞ ' nin 100-125 mg/dl arasında olduğu seviyeler "bozulmuş açlık glukozu"

3. AKŞ ' nin 126 mg/dl ve üzerinde olduğu seviyeler "diyabet"

OGTT de 2. saat kan şekeri seviyelerinde ise değerlendirme ;

1. 140 mg/dl den düşük olduğu seviyeler "normal"

2. 140-199 mg/dl arasında olduğu "bozulmuş glukoz toleransı"

3. 200 mg/dl ve üzeri olduğu seviyeler "diyabet" şeklinde yapılır.

ADA bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose) ve bozulmuş glukoz toleransını (IGT, impaired glucose tolerance) prediyabet olarak tanımlanmaktadır.

2.1.8.Diabetes Mellitus' un komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılması

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz

- Hiperosmolor non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diabetes Mellituslu hastaların doku ve organlarında çeşitli metabolik, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde ciddi olabilir. Zamanında müdahale edilmeyen durumlarda stupor, koma, hatta ölüme neden olabilir (29). Kronik komplikasyonun gelişme riski genellikle hiperglisemi süresine bağlı olarak artmaktadır. Tip 2 DM hastalarının çoğu uzun ve semptomsuz bir hiperglisemi dönemi geçirdikleri için, tanı konduğunda sıklıkla kronik komplikasyonlardan bir veya daha fazlası gelişmiş olabilir (30).

2.1.9.Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati mikroanjiopati sonucu böbrekte oluşan hasarlanmaya verilen genel isimdir (31) ve diyabete bağlı gelişen morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (32). Diyabetin yüksek orandaki sıklığına ve diyabetlilerin kardiyovasküler kaynaklı ölüm oranının azalmasına (33,34) bağlı olarak tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebi haline gelmiştir. Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastaların % 40 ını da diyabetliler oluşturur (35,36,37,38,39). Son yıllarda diyabetik nefropati hastalarındaki bu dramatik artış obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetteki epidemik artışla paralel gitmektedir. Diyabetik nefropati (DN) gelişimi için risk faktörleri; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü, ve renin-anjiyotensinaldesteron aksını etkileyen gen

polimorfizmi gibi genetik faktörlerdir (40). Tip 1 diyabet hastalarında hiperglisemi ilk on yılda ortaya çıktığı ve gürültülü başlangıç nedeniyle hastalık tanısı erken dönemde koyulduğu için hiperglisemi, hastalık gelişiminde tek sorumlu olarak kabul edilirken, tip 2 diyabette hiperglisemi genellikle kırklı yaşlardan sonra başlar ve bu döneme kadar böbrekler yaş (glomeruloskleroz için başlı başına bir nedendir), arteriyel hipertansiyon, obesite, dislipidemi, sigara gibi diğer faktörlere maruz kalmıştır (41). Diyabet hastalarında herhangi başka bir nedene bağlı böbrek hastalığı olmadan 6 aylık dönem içinde idrarda en az iki kere varlığı saptanan kalıcı proteinüri diyabetik nefropati lehine güçlü bir bulgudur (42). Albumin diyabetik nefropatide idrarda atılan ana proteindir ve idrarda 300 mg/gün (300 mg/g kreatinin) den yüksek olması proteinüri veya makroalbuminüri olarak tanımlanır (43,44,45). Tip 1 ve 2 diyabette diyabetik nefropatinin gelişimi benzer şekilde olur. Ancak tip 1 diyabet tanısı semptomların çarpıcılığı nedeniyle erken dönemde koyulabilirken ve nefropati açısından izlenebilirken, tip 2 diyabet hastaları yıllarca tanı almadan yaşayabilir ve ilerlemiş diyabetik nefropati ile karşımıza çıkabilir. Nefropatide etkin müdahale stratejileri hastalığın gelişimini yavaşlattığı için sistematik tarama programları geliştirilmiştir. Diyabetik nefropati gelişimi belirli bir süreç içinde olduğu için ve tip 1 DM hastalarında tanı diyabet hastalığı başladığı dönemde koyulduğu için tarama 5 yıllık bir süreden sonra her sene yapılmaya başlanabilir. Prepubertal dönem mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi için uygun bir zemin oluşturmaktadır, klinik değerlendirme yapılırken yaklaşım hastanın durumu da göze alınarak yapılmalıdır. Ancak tip 2 diyabette yukarıda belirtildiği gibi hastalığın başlama zamanı belirsiz olduğu için ise taramaya tanı konduğu zaman başlanması, ilk taramada mikroalbuminüri saptanmadığı durumda mikroalbumin testinin her sene tekrarlanması önerilmektedir (46). Diyabet hastalarında mikroalbuminüri ve makroalbuminüri sadece SDBY için değil ayrıca kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından da yüksek risk oluşturur (26,28,30,48). Tip 2 diyabetli yaşlı hasta gruplarında önceki yıllarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm olasılığı yüksek olduğundan erken safhadaki nefropatilerin SDBY liğine ilerlemesi daha az sıklıkla olmaktaydı. Fakat son zamanlarda koroner arter hastalığının tedavi yaklaşımlarındaki ilerleme, tip 2 diyabet hastalarının sağ kalım sürelerinin böbrek yetmezliği gelişecek kadar uzamasını sağlamıştır (28). Mikroalbuminüri DM da düşük prediktif değere

sahiptir çünkü bu hastalar çoğunlukla yaşlıdır ve mikroalbuminürileri çoğunlukla arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliğine bağlı gelişmiştir. Bu sebeple diyabetik nefropati gelişme riski yüksek diyabet hastalarında ilave markerlara acilen ihtiyaç vardır (40). Diyabetik nefropati kesin tanısı halen renal biyopsi ile koyulmaktadır. Ancak bu invazif yöntemin uygulanmadığı durumlarda makroalbuminüri ile birlikte diyabetik retinopatinin bulunması tanıyı güçlendirmektedir. Tip 1 diyabette diyabetik nefropatiye retinopati % 90 dan fazla oranda, tip 2 diyabetli hastalarda hastaların % 60 ına eşlik eder (49).

2.1.10.Diyabetik Nefropati Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletlerinde 1997 yılında son dönem böbrek yetmezliği tedavisine başlanan hastaların % 42'sinde neden diabetes mellitus iken ülkemizde 1995 -1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek yetmezliği hastalarının % 14-18'inde diyabetik nefropati vardır. Türk nefroloji derneği kayıtlarında, 2004 yılında renal replasman tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli olguların %21,3'ünün diyabetik nefropatili olduğu görülmektedir (50). Toplum çalışmalarında tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğu izlenmektedir (51).

2.1.11.Diyabetik Nefropati Seyri

Tip 2 diyabetli hastaların tanısından kısa bir süre sonra daha yüksek bir oranında mikroalbuminüri ve aşikar nefropati bulunur. Çünkü diyabet tanı konulmadan önce de yıllardır mevcuttur ve aynı zamanda biyopsi çalışmaları ile gösterildiği üzere albuminürinin varlığı diyabetik nefropati varlığı için daha az özgün olabilir. Tip 1 diyabetiklerde nefropati başlangıcı için tanıdan sonra belirli bir süre geçmesi gerekmektedir (şekil 1).

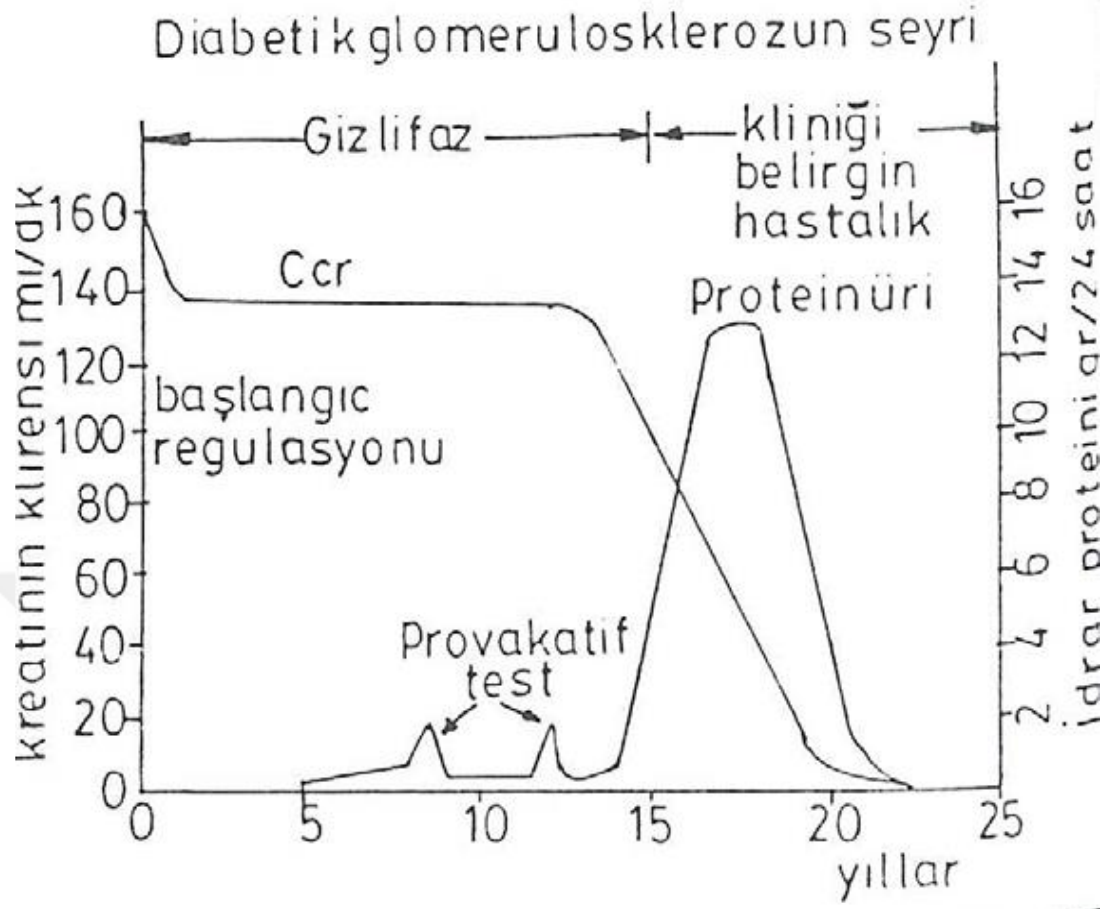
Tip 2 diyabette normoalbuminürik olanlarla kıyaslandığında mikroalbuminürik olanlarda kardiyovasküler riskin 2-3 kat arttığı ve proteinürik hastalarda bunun 10 kat olduğu bildirilmektedir. UKPDS'de 1998 yılında normoalbuminürikler için kardiyovasküler risk % 0.7, mikroalbuminüri olanlarda %2.0, proteinüriklerde %

3.5 ve artmış serum kreatinin olanlarda veya renal replasman tedavisi alanlarda %12.1 idi (52,53).

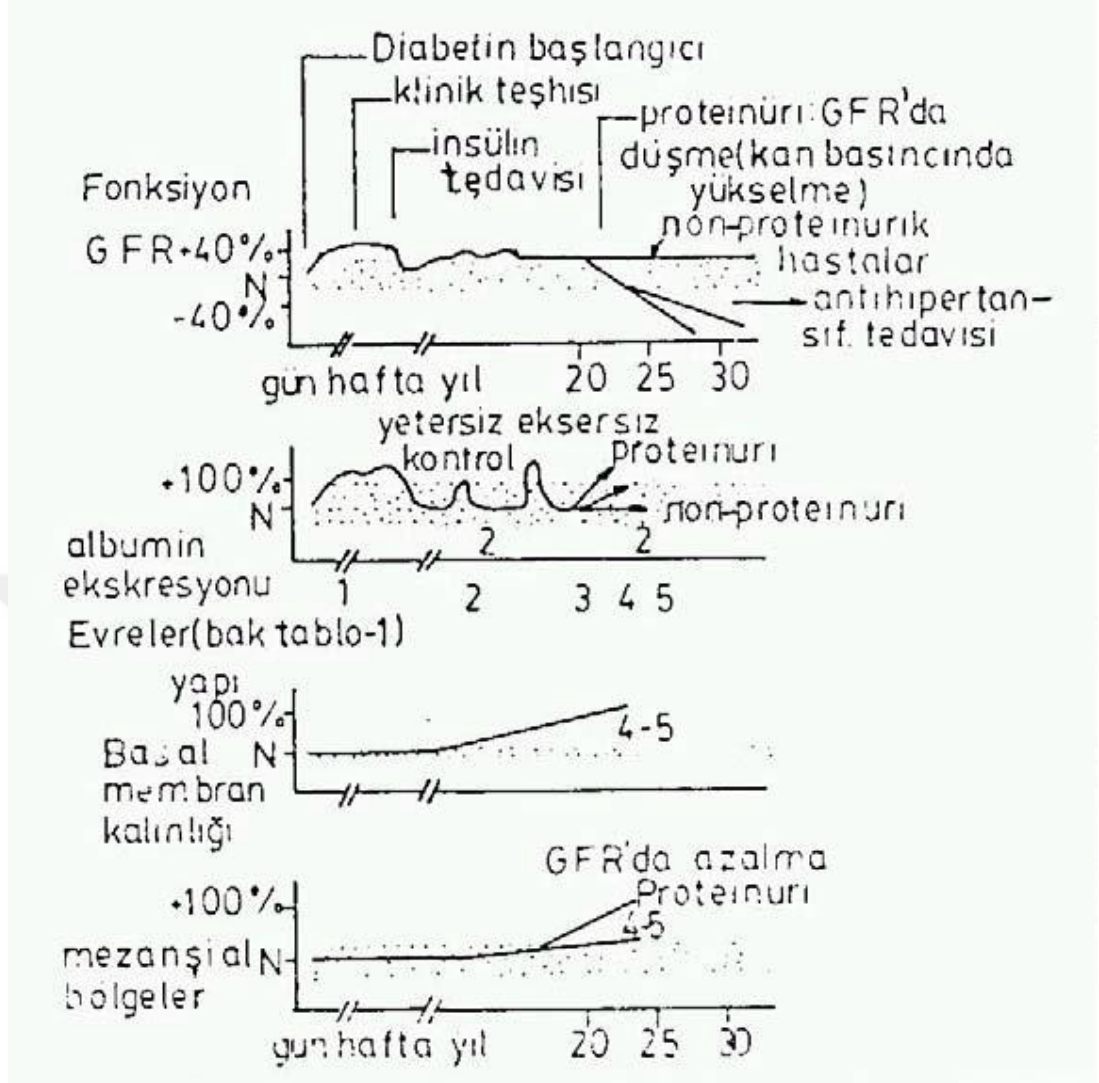
Özgün müdahaleler olmaksızın mikroalbuminürlü Tip 2 diyabetik hastaların % 20-40'ı aşırı nefropatiye ilerler fakat yaklaşık yalnızca %20'si SDBY (son dönem böbrek yetmezliği)'ye ilerlemiş olacaktır. Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ı SDBY'ye ilerler (54,55,56). GFR (glomerüler filtrasyon hızı) düşmeye başlayınca GFR'deki düşüş hızı yine kişiden kişiye değişiklik gösterir, fakat genelde Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastaları arasında büyük ölçüde bir farklılık olmayabilir (şekil 1,2). Ancak Tip 2 diyabetik yaşlı nüfusta koroner arter hastalığı nedeniyle erken yaşta yüksek ölüm riski, nefropatinin SDBY'ye ilerlemesini önleyebilir (54,55).

2.1.12.Diyabetik Nefropati Patogenezi

Glukoza bağımlı yollar renal hasar oluşturmada kilit bir rol oynarlar. Bu, artmış glikozilasyonu ya da protein kinaz C gibi hücre içi çeşitli ikincil habercilerin biyokimyasal yollarının aktivasyonunu içerir. Bu yollar daha sonra MAP kinazları, NF-kappa B veya renal hasarı indükleyen çeşitli sitokinleri aktive ederler. Burada özel önemi olan, hem metabolik hem hemodinamik faktörlerin şekil 3'de de görüldüğü üzere diyabette renal hasarı oluşturmada benzer yolları etkilemesidir (57,58)



Şekil 1. Tip 1 diyabetik nefropatinin seyri (54)

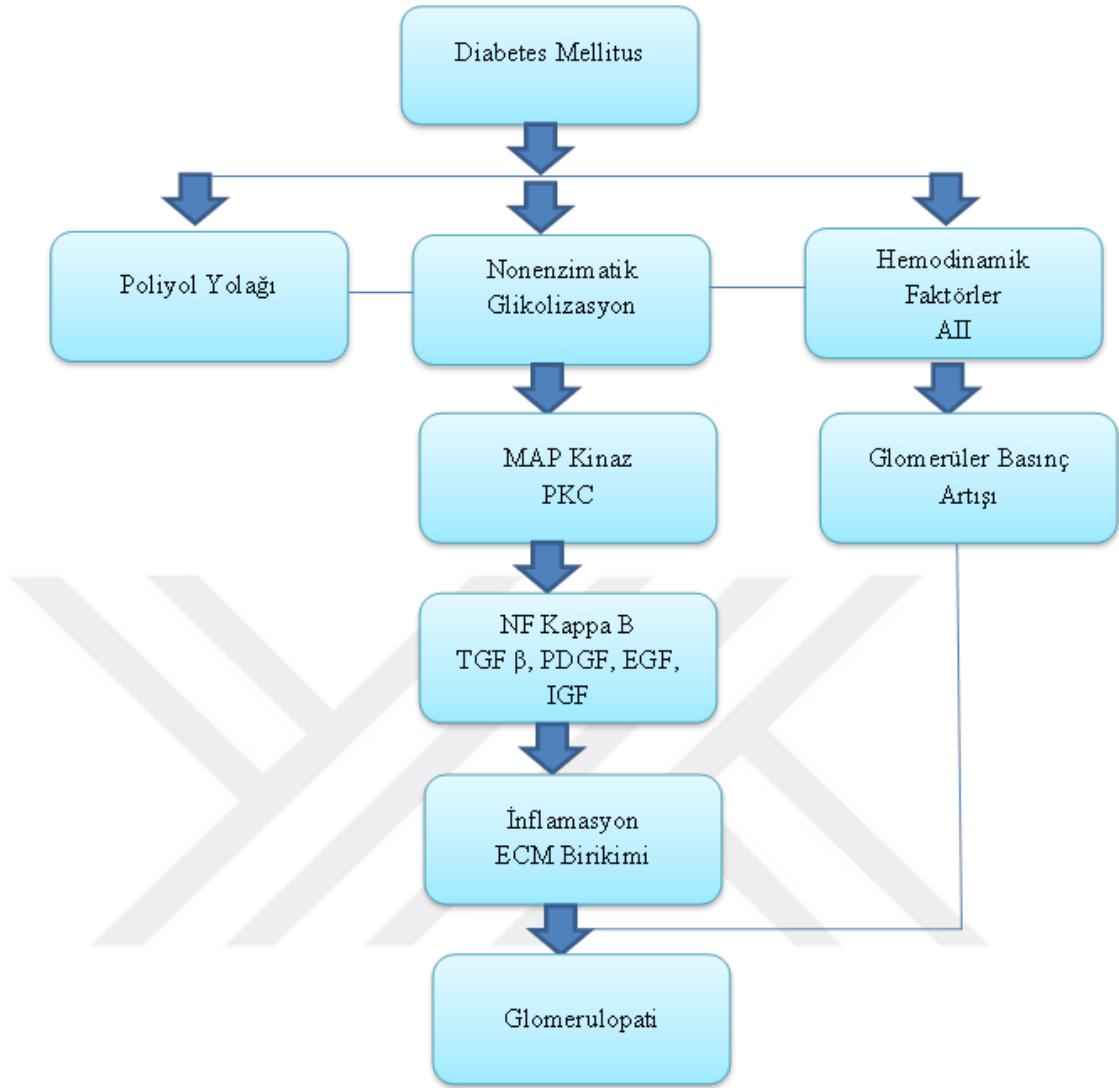


Şekil 2.Diabetes mellitusda böbrek değişiklikleri (54)

2.2.Metabolik Faktörler

2.2.1.Glikozilasyon

Diyabet kronik hiperglisemi durumu olduğundan diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda glukozla bağımlı süreçlerin yer alması muhtemeldir. İleri glikozilasyon sürecinde glukozla lipidler ve proteinler arasında ileri glikozillenmiş son ürünlerin (AGE) oluşumuna yol açan, kendiliğinden oluşan, enzimatik olmayan bir reaksiyon vardır. Henüz özellikleri tam olarak belirlenememiş bu ürün ailesinin diyabetik böbrekte biriktiği gösterilmektedir (59).



Şekil 3. Diyabetik nefropati patogenezi

2.2.2.Poliyol Yolağı

Diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda ayrıntılı olarak araştırılmakta olan diğer metabolik yolak poliyol yolağıdır. Bu yolakta glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole indirgenir. Sorbitol birikimi myoinozitolün azalması ve hücrel yükseltgenme-indirgenme potansiyelindeki değişikliklerle ilişkilidir. Poliyol yolağının araştırılmasında galaktozla beslenen ratlar kullanılmaktadır ve streptozotosin ile renal hasarlanmış diyabetik ratlarda gözlenenlere benzer bazı renal hemodinamik anormalliklere sahip oldukları gösterilmektedir. Bu, renal perfüzyon

basıncındaki bir artışa cevaben bu ratlarda afferent arteriolün konstriksiyon yeteneğinde bir kaybı içermektedir (60).

2.2.3. Protein Kinaz C (PKC)

PKC hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini içeren bir seri işlevi etkileyen serin-treonin kinazlarının bir ailesidir. Diyabetik glomerüllerde PKC aktivitesinin arttığı bildirilmektedir. PKC'nin betaII izoformunun oral olarak etkin bir inhibitörü, LY 333531, geliştirilmektedir. Bu bileşiğin diyabetik ratlarda hiperfiltrasyon ve albüminüriyi içeren çeşitli böbrek işlevlerinin değişimini önlediği bildirilmektedir. Gerek başlangıç halindeki gerekse aşık nefropatideki rolü klinik olarak araştırılmaktadır (61,62)

2.2.4. Hemodinamik Faktörler

Diyabetik nefropati diyabetik glomerüle iletilmesi muhtemel sistemik hipertansiyonla sık olarak bir aradadır. Çalışmalar deneysel diyabette sistemik hipertansiyon olmasa bile glomerül içi basınçta bir artış olduğunu göstermektedir. Bu afferent arteriyolün efferente kıyasla olan nisbi dilatasyonu ile ilişkilidir.

Bir dizi vazoaaktif maddenin bu renal hemodinamik anormalliklerin gelişiminde özel bir şekilde yer aldığı kabul edilmektedir. Anjiotensin II; afferent ve efferent arteriyoller tonüs, mezengial kontraksiyon, proksimal tübül solüt transportu üzerine olan etkileri de içeren bir dizi faaliyete sahiptir. Diyabetik böbrekte renin anjiotensin sisteminin çeşitli öğelerinin aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, diyabetik böbrek AII' ye karşı artmış duyarlılığa sahiptir. Bu bulgular diyabetik nefropatide ACEI kullanımı için bir temel sağlamaktadır. AII'nin oluşumunu inhibe ederek etki gösteren bu sınıf ilaçlar şimdi diyabetik nefropatide geniş olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar sadece AII oluşumunu engellemek için faaliyet göstermezler aynı zamanda bradikinin adlı vazodilatörün yıkımını da engellerler.

AII'nin pek çok hemodinamik etkisi olmasına rağmen kısa süre önce bu hormonun hemodinamik olmayan etkilerinin böbrek hastalığında anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu, renal sitokin üretimi üzerine doğrudan etkilerini ve makrofajlar gibi çeşitli böbrek kaynaklı olmayan böbrek hücrelerinin ortama toplanmasını içerir.

Muhtemeldir ki, AII'nin hemodinamik etkilerine ilaveten bu etkiler ACEI ve AII antagonistleri gibi RAS'ni kesintiye uğratan ajanlarla bloke edilir (63).

2.2.5.Sitokinler

Diyabetik nefropati sadece bir dizi renal işlevsel anormallikleri içermez, aynı zamanda mihenk noktası hücre dışı matriks birikimi olan patolojik değişiklikleri de içerir.

Böbrekte hücre dışı matriks TGF beta gibi skleroz yapmaya eğilimli büyüme faktörlerini içeren bir dizi sitokinlerin yanı sıra tip IV kollajen gibi bir dizi yapısal proteinlerden de oluşur. Bu büyüme faktörünün diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmektedir. TGF beta karşıtı antikorların uygulanması diyabetle ilişkili renal hipertrofiyi önler. Antikorlar yolu ile TGF beta'nın blokajını içeren daha uzun süreli çalışmalar bu yaklaşımın diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikimini de önlediğini öne sürmektedir. Bu büyüme hormonunun rolü AII ve AGE gibi kabul görmüş diyabetik nefropati medyatörlerinin bu sitokinin ifadesini artırdıklarını işaret eden hem in vitro hem de in vivo bulgularca daha da ileri bir şekilde öne sürülmektedir. AII'nin mesengial hücrelerde TGF beta yoluyla kollajen IV üretimini teşvik ettiği in vitro olarak gösterilmektedir. Diyabette, bir hayvan modeli olan subtotal nefrektomi modelinde ACEI ya da AII reseptör antagonizmi ile AII'nin in vivo inhibisyonunun TGF beta1 gen ifadesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedaviler sadece hücre dışı matriks birikiminin azalmasına yol açmaz, glomerüler ve tubulointerstisyel hasarın azalmasına ve böbrek işlevlerinin korunmasına da yol açar.

AII'yi TGF beta ve renal hasara bağlayan bu yolak deneysel diyabetik nefropatide de gösterilmektedir. Endotelin gibi diğer vazoaaktif hormonlar da TGF beta'yı uyarabilir. Çoğu çalışmanın TGF beta'nın matriks sentezini önlemedeki rolü üzerine odaklaşmasına rağmen bu sitokin aynı zamanda matriks yıkımını da engeller. Gerçekten diyabetik böbrekte matriks yıkımının azaldığı, bunun muhtemelen TGF beta'nın bu biyolojik faaliyeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (64,65).

AGE ürünlerinin dışarıdan verilmesi böbrekte TGF beta'yı içeren bir dizi sitokini artırır. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar diyabetik damarlarda TGF

beta1, kollajen ve AGE ürünlerinin arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmış ve diyabetik damarlardaki artmış TGF beta1 gen ifadesinin ileri glikozilasyon inhibitörü aminoguanidin uygulanması ile önlenebildiği gösterilmiştir.

PDGF, EGF ve IGF'yi de içeren bir dizi diğer sitokinlerin de diyabetik böbrekte düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Vazoaktif hormonlar ve glukoz türevi ürünlerce de etkilenen bu sitokinlerin rolü tam olarak belirlenememiştir (66).

2.2.6.Diyabetik nefropatide klinik evreler

Hastalığın gelişimi beş evrede olur

Evre 1: Diyabetin başlangıcında glomerular hiperfiltrasyon ve hipertrofi bulunur. Her iki belirtide insulin tedavisinin veya metabolik kontrol altında birkaç hafta içinde geri dönüşümü olabilen bulgulardır. (4,8)

Glomerular Hiperfiltrasyon (GHF) : GFR nin 150 mL/dak üzerinde olmasıdır. Beraberinde nefromegali bulunması diyabetik nefropatinin ilk bulgusudur. Tip 1 diyabette her iki bulguda tanı koyulduğunda mevcut bulunur. GHF hiperglisemi ile provoke olur, insulin infüzyonu ile geriler.

Evre 2: Böbrekte yapısal değişiklikler geliştiği halde henüz mikroalbuminüri yoktur, normalbüminüri vardır. Bu dönem diyabetin var olma süresinden bağımsızdır. Kontrolsüz hiperglisemi nefropati gelişimine sebep olur. (4,8)

Evre 3: Yeni başlayan diyabetik nefropati vardır. Devamlı mikroalbuminüri bu evrenin en karakteristik belirtisidir. Yapısal hasar ilerlemekte fakat GFR değişmeden kalmaktadır. (4,8)

Evre 4: Aşkar nefropati ve persistan proteinüri ile karakterizedir. Serum kreatinini normal veya hafif artmıştır. Tedavi olmadığı durumlarda GFR hızlı bir şekilde düşer. Bu evrede hipertansiyon, GFR düşüşle artış gösterir. Bu nedenle kan basıncının sıkı kontrolü DN nin ilerlemesini önlemekte önemlidir. Aşkar nefropati sıklıkla ciddi retinopati, nöropati, ve periferik ve koroner vaskülopati ile birlikte (4,8) Klinik düzeyde proteinüri gelişmesini takiben %80 den fazla hastada glomerüler filtrasyon hızı düşer, son dönem böbrek yetmezliğine ilerler Bir kere GFR düşmeye başladığı zaman bu düşüş kişiden kişiye değişiklik gösterir fakat genel anlamda tip 1 ile tip 2 hastalarında ciddi anlamda farklar olmaz. (8,28).

Evre 5: GFR de belirgin düşüklükle karakterizedir. SDBY gelişir. Proteinürinin başlangıcından itibaren 5 ile 20 sene içinde yaklaşık olarak da 7 sene içinde ortaya çıkar. (4,8)

2.2.7.Tip 2 Diabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi

2.2.8.Insülinin Yapısı ve Fonksiyonları

İnsülin geni 11. kromozomda yer alır. İnsülin; pankreas beta- hücrelerinde sentez edilen protein yapısında, anabolik karakterde bir hormondur. Sentezin ilk aşamasında preproinsülin adı verilen, 86 aminoasit içeren tek zincirli polipeptitten sonraki aşamada proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin oluşturulur. Tek zincir yapısında olan proinsülinde 31 aminoasitlik bir fragman olan connecting peptid (C-peptid) ayrılır. Geriye kalan çift sarmal spiral çeklini alarak insülin molekülünü oluşturur. İnsülin sekresyonunun ana uyarıcısı glikozdur. İnsülin salınımı pulsatil özellik gösterir. Yaklaşık her 10 dakikada bir küçük sekreteruar pikler mevcuttur ve bunlara 80-150 dakikalık daha geniş pikler eşlik etmektedir. Başlıca etkisi karacigerden glikoz çıkışını kontrol etmek olan bu insülin salınımına bazal insülin denir. Öğünler ya da sekresyonu sağlayan diğer uyarılarla ortaya çıkan, etkisi 2-3 saat sürdükten sonra bazal seviyeye dönen insülin salınımına ise bolus (prandiyal) insülin olarak tanımlanır (67). Tip 2 diyabetli bireylerde insülin tedavisine başlama endikasyonları; oral antidiyabetiklerin kan şekeri kontrolünde yetersiz kalması, gebelik, diyabetik ayak yarası, diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi diyabetik aciller, operasyon hazırlığı, oral antidiyabetik tedavileri tolere edemeyen veya oral antidiyabetik tedavi için kontrendikasyon sebebi durumu olan hastalar, oynak (brittle) diyabet, kronik böbrek ve karaciger yetmezliği, mevcut diyabete özgü komplikasyonlarda progresyonun izlenmesi gibi pek çok klinik durumu içermektedir.

2.2.9.Insülin Türleri

Günümüzde etki profillerine göre; hızlı etkili (analog), kısa etkili (regüler; kristalize), orta etkili (Nötral Protamin Hagerdon; NPH) ve uzun etkili insülinler

vardır. Ayrıca kısa, hızlı etkili ve orta etkili insülinleri bir arada bulunduran mikst formlar da vardır.

2.2.10.İnsülin Komplikasyonları

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. İnsülin kullanımına bağlı gelişen en sık yan etki hipoglisemidir. Hipogliseminin sık görülmesinin nedenleri ise; ana ve ara öğün atlanması, fazla doz insülin yapılması, öğün zamanlamasının yanlış yapılması, plan dışı aşırı efor sarf edilmesi, insülin ihtiyacının artmasına sebep olan durumlar ortadan kalktıktan sonra doz azaltımının yapılmamasıdır. Özellikle son dönem böbrek yetmezliği vakaları diyalize girdikleri günlerde hipoglisemi riski fazladır. Nadir olarak hipoglisemiye diyabet dışı sistemik bir hastalık (addison hastalığı, hipotiroidi, hipopituitarizm vs.) da neden olabilir. Hipoglisemi epizodu atlatıldıktan sonra hipoglisemiye neden olan faktör veya faktörler araştırılmalı ve düzeltilmelidir. (68)

İnsülin kullanan bir hastanın tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması kaçınılmazdır. Bu nedenle insülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir.

2.3.TANI VE KLİNİK BULGULAR

Genel olarak hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Ancak pek çok diyabetli 50 mg/dl'nin altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrine Society) 2009 yılı rehberinde diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

2.3.1.Akut hipoglisemi semptomları

Adrenerjik ve nöroglikopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır.(69)

1. Adrenerjik belirti ve bulgular

Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.

- . Titreme
- . Soğuk terleme
- . Anksiyete
- . Bulantı
- . Çarpıntı
- . Acıkma

2. Nöroglikopenik belirti ve bulgular

Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.

- . Baş dönmesi
- . Baş ağrısı
- . Konsantre olamama
- .Konuşmada güçlük
- . Halsizlik
- . Konfüzyon

2.3.2Sınıflama

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir.Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiye hasta kendi kendine tedavi edebilir. Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir. Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur.(69)

2.4.HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Başlıca nedenler:

- . Aşırı doz alımı (yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz ilaç alımı, yemek-egzersiz zamanlamasında uyumsuzluk)
- . İnsülin biyoyararlılığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorpsiyon artışı, anti-insülin antikorları, kronik renal yetersizlik)
- . İnsülin duyarlılığının artması (kontr-regülatuar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menstrüasyon)
- . Yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme)
- . Alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu artıran OAD tedavisine başlanması, ve/ veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, oral antidiyabetik olmayan, ancak sulfonilüre etkisini veya insülin salınımını artıran ilaçların kullanımı)
- . Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemik ataklar çeşitli organlarda aşağıda özetlenen morbiditelere neden olabilir:
 1. Beyin: Psikolojik (kognitif fonksiyon bozukluğu, otomatizm, davranış veya kişilik bozuklukları) ve nörolojik (koma, konvulziyon, fokal tutulum, hemipleji, ataksi, koreoatetoz, dekortikasyon) bozukluklar
 2. Kalp: Miyokard infarktüsü, aritmiler
 3. Göz: Vitrea kanaması, proliferatif retinopatide ağırlaşma
 4. Diğer: Trafik, ev veya iş kazaları, hipotermi

2.5.TEDAVİ VE KORUNMA

2.5.1. Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa

- .15-20 g glukoz (tercihen 3-4 glukoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 ml meyve suyu ya da limonata) oral yolla verilir.
- . Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalıdır.
- . Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1 saat içinde yemek programı yoksa ek olarak 15-20 g kompleks KH alınmalıdır.(69)

2.5.2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hastaya

. Parenteral tedavi uygulanmalıdır.

. Glukagon injeksiyonu: Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; i.v., i.m., hatta s.c. uygulanabilir. Ancak sulfonilüreye bağlı hipoglisemilerin tedavisinde insülin sekresyonunu artıracak için glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir. Hastane koşullarında ise hastaya i.v. 75-100 ml %20 (veya 150-200 ml %10) dekstroz uygulanır.

2.5.3. Korunma

. Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra nedenleri gözden geçirilmeli, gerekiyorsa eğitim tekrarlanmalıdır.

. Özellikle uzun etkili klasik sulfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan tip 2 diyabetli, yaşlı hastaların 24-48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir.

. Hipoglisemi semptomlarını hissedememe (hypoglycemia unawareness): Uzun süreli diyabet, sıkı glisemik kontrol, yoğun alkol alımı, tekrarlayan gece hipoglisemileri hipogliseminin ön belirtilerini hissedememe durumuna yol açabilir. Bu sebeple çocuk ve yaşlı hastalarda, ileri dönemde nefropati ve otonom nöropati olgularında sıkı glisemik kontrol hedeflerinden kaçınılmalıdır. Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalarda glisemik kontrol birkaç hafta süre ile gevşetildiğinde sorun büyük ölçüde düzelmektedir.(69)

2.6.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) çeşitli organ ve sistemlere ait bozukluklarla seyreden bir tablodur. Çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. KBY glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolikendokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır. GFR'deki azalmanın süresi 3–6 aydan daha uzundur (70). GFR 5–10 ml/dakikaya inince SDBY'den bahsedilir ve hastalar diyaliz, böbrek

transplantasyonu gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.(71) GFR, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBY'ni ABY'den ayırır.(71) Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir.(70)

2.6.1.Kronik böbrek yetmezliği insidansı ve epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerülonefrit, diyabet, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstüriktif üropati ve interstisiyel nefritler vardır.. Kronik böbrek yetmezliği günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. KBY, hem dünyada hem de ülkemizde oldukça fazla görülen bir sağlık sorunudur. Dünyada çeşitli ülkelerde 1997 verilerine göre KBY'nin yıllık insidansı milyon nüfus başına Almanya'da 163, İngiltere'de 87, ABD'de 262 ve Japonya'da 210'dur. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2000 yılı verilerine göre, ülkemizde KBY insidansı milyon nüfus başına 118,5 hasta olup, toplam KBY hastalarının sayısı 19 015'dir. Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya SDBY tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 SDBY hastasının bulunduğu belirlenmiştir. TND kayıtlarına göre Türkiye'de 25 000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir. SDBY prevalansı, 60–75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık % 8 artmıştır.(2)

2.6.2.Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD'de KBY'nin %40,3'ünü diyabetes mellitus, %27,1'sini hipertansiyon ve %12'sini glomerülonefrit oluşturmaktadır.(72) ABD'de görülen KBY'nin nedenleri ve insidansı Çizelge 2. 2' de özetlenmektedir.

Türkiye’de KBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler TND tarafından elde edilmiştir. TND–2004 Registry raporuna göre 2004 yılı içinde KBY saptanan olguların etiyolojik dağılımı Çizelge 2. 3’de belirtilmektedir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda KBY’ne götüren ilk üç neden diyabet, glomerulonefrit ve hipertansiyon olarak bulunmuştur.(73) Özellikle son yirmi yılda KBY’nin etiyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Hâlbuki geçmişte KBY’ye götüren en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etiyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi, özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite, etiyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır.

Tablo 1. ABD’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı(72)

Hastalık	İnsidansı
Diyabet	40,3
Hipertansiyon	27,1
Glomerulonefrit	12,9
İnterstisyel nefrit	4,2
Kistik/herediter/konjenital	3,4
Tümör	1,7
Diğer nedenler	2,9
Etiyolojisi belirsiz	7,5

Tablo 2. Türkiye’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı (73)

Hastalık	İnsidansı
Diyabet	22,8
Hipertansiyon	18,1
Glomerulonefrit	14,2
Polikistik böbrek hastalığı	4,9
Kronik interstisyel nefrit	4,5
Ürolojik hastalıklar (taş, obstrüksiyon vb.)	6
Renal amiloidoz (Primer veya sekonder)	2,1

Bilinen diğer nedenler	5,5
Nedeni bilinmeyen	22

2.6.3.Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi yöntemleri

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyondur (70). Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimi esasına dayalı bir tedavi seklidir (71). Sıvı ve solütler konsantrasyonunun düşük olduğu alana yani genellikle hastanın kanından diyalizata doğru hareket ederler (74). Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın deliklerinden kolayca geçerken, proteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler geçemez. Bu nedenle proteine bağlı solütler de uzaklaştırılmaz. Membranın porlarından geçebilen sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır (75). Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Konsantrasyon farkı, molekül büyüklüğü ve membran direnci difüzyonu etkileyen başlıca parametrelerdir (75). Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferi ile birlikte porlardan geçebilen solütler de taşınır (71). Diyaliz iki membran aracılığı ile uygulanabilir. Bunlar; sentetik bir membran aracılığıyla hemodiyaliz ve periton aracılığıyla diyalizdir. Diyaliz tedavisinin uygulanması gerektiği durumlar; ABY, KBY, hiperpotasemi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipervolemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, metabolik alkaloz, hiponatremi ve yüksek doz ilaç alımı ve diğer zehirlenmeler olarak sıralanabilir (71,75).

3.MATERYAL VE METOD

Bu araştırmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Ocak 2013-Ağustos 2015 tarihleri arasında yatan DM'ye bağlı Evre 5 kronik böbrek hastalığı olan hastalar alındı. Çalışma grubumuz 4'lü yoğun insülin tedavisi ve 2'li konvansiyonel tedavi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Mevcut tedavi protokolleri ile en az 3 aylık takip sürecinde HbA1c değeri 7 nin altına çekilebilen hastalarda hipoglisemi ve nöroglukopenik skala ile semptomların varlığı ve şiddeti değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan yoğun insülin tedavisi (4'lü insülin) alanlar Grup1'i, konvansiyonel ikili insülin tedavisi alanlar ise Grup2'yi oluşturdu. Çalışmaya alınan hastalarda en az üç aylık tedavi süresince hedef HbA1c değerine ulaşmaya çalışıldı. Bu hedefe ulaşılan hastalarda verilen tedaviye bağlı olarak hipoglisemi (Kan şekeri<70) gelişme sıklığı ve n hipoglisemik skalaya göre hipoglisemi semptomlarının varlığı ve şiddeti değerlendirildi. Bu skala, konfüzyon, terleme, uyuşukluk, halsizlik, baş dönmesi, sıcaklık, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, çift görme, bulanık görme, acıkma, bulantı, endişe, yorgunluk, dilde karıncalanma ve baş ağrısı içermekte ve semptomlar şiddetine göre 1 den 7 ye kadar derecelendirilmektedir. V.McAulay ve arkadaşlarının Diyabetlilerde Hipoglisemi Semptomları adlı çalışmalarındaki skala referans alındı. Burada hastaların hipoglisemi ve semptomları açısından farklı değerlendirmeleri olduğu ve kimileri hipoglisemiye dışardan yardım gerektirecek kadar bilinç kaybı olarak tanımlarken kimileri farklı tanımlar bunun için bir standartizasyon getirmek için anket şeklinde bir skala geliştirilmiştir (76).

Hastalar 3 aylık takip sürecinde rutin bakılan HgbA1c değeri hastane kayıt sisteminden (Probel) takip edildi. Çalışmanın sonucuna göre Hbalc değeri 7'nin altında olan hastalarda insülin tedavisine göre nöroglukopenik semptomlara bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar; oral antidiyabetik almayan hemodinamisi stabil, İkili konvansiyonel ve dörtlü intensiv tedavi alan diyabetik son dönem böbrek yetmezliği olan hastalardan oluşturuldu.

3.1.Biyokimyasal Tetkikler ve Diğer Ölçümler:

HbA1c; Agilent 1100 otomatik cihazı kullanılarak High performance liquid chromatography (HPLC) metoduyla hesaplandı. BioSystems S.A. kitleri kullanıldı. Bu yöntemle HbA1c'nin normal değeri %4,4- 5,7 arasındadır.

Glukoz: DM tanılı hastalara rutin 4*1 kan şekeri takibi clever check marka strip ve cihaz yapılmaktadır.

Hemoglobin:Flow sitometre Cell Dyn Ruby cihazı

3.2.İstatiksel inceleme:

Veriler Ki- kare ve student- t testi kullanılarak analiz edildi. Analizler SPSS 18.0 programı ile yapıldı.

4.BULGULAR:

Grup 1'de 46 grup 2'de 43 hasta bulunmaktaydı. Çalışma grubunu oluşturan 89 hastanın 61'i kadın 28'i erkektir. Hastaların ortalama yaşı 60,2 idi. Bu değer grup 1'de 58,4 grup 2'de 62 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak bakıldığında erkeklerde hipoglisemi daha yüksek oranda bulundu.

Çalışmada diyabetik nefropati zemininde son dönem böbrek yetmezliği gelişen 89 hasta vardı. Tedavi rejimlerine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Dörtlü insülin tedavisi alan 46 hasta grup 1, ikili mix insülin alan 43 hasta grup 2'yi oluşturdular. Takiben hastaların en az 3 aylık tedavi ile 2011 ADA kriterlerine göre HbA1c için bu popülasyonda hedef kabul edilen 7 ve altına ulaşılması hedeflendi. Bu hedefe ulaşılan dolayısıyla etkin tedavi alan hastalarda tedaviye bağlı hipoglisemi gelişmesi ve nöroglükopeni semptomları arandı. Açlık kan şekeri değerleri monitorize edilerek tedavi modalitesine göre hipoglisemi sıklığı araştırıldı. Nöroglükopeni semptomları ve şiddeti nöroglükopeni skalası ile hastalar sorgulandı. Bu skala semptomların şiddetine göre 1 den 7 ye kadar derecelendirilen içinde konfüzyon, terleme, uyuşukluk, halsizlik, baş dönmesi, sıcaklık, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, çift görme, bulanık görme, acıkma, bulantı, endişe, yorgunluk, dilde karıncalanma ve baş ağrısı bulunan bir değerlendirme olup hastalar buna göre puanlandırıldı.

Hastaların demografik ve klinik çalışma verileri analiz edilerek aşağıdaki tablolarda verildi.

Tablo 3. İnsülin tedavisinin yaş ile karşılaştırılması

	Tedavi	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Yaş	Dörtlü insülin	46	58,4565	10,95994	1,61596
	Mix insülin	43	62,0465	8,67661	1,32317

46 dörtlü insülin 43'ü mix insülin kullanmak üzere toplam 89 hasta ele alındı. Tablo 3'de dörtlü insülin kullanan hastaların yaş ortalaması 58.45 iken mix insülin kullanan hastaların yaş ortalaması 62.04 olduğu görülmektedir. Buna göre dörtlü insülin kullanan hastaların yaş ortalaması mix insülin kullanan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. Hipoglisemi saptanan hastalarda ortalama yaş

	Hipoglisemi	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Yaş	Yok	48	60,7234	7,54610	1,10071
	Var	41	59,6000	12,55307	1,98481

Hastaların 48 inde hipoglisemi görülmezken 41 inde hipoglisemi görülmüştür. Hipoglisemi görülmeyen hastaların yaş ortalaması 60.72, hipoglisemi görülenlerin yaş ortalaması 59.60 olduğu Tablo 4' de görülmektedir. Buna göre hipoglisemi görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortalamasının birbirine yakın olduğu saptanmıştır.

Tablo 5. Hipogliseminin cinsiyet ile karşılaştırılması

		hipoglisemi		Toplam
		Yok	var	
Cinsiyet	Kadın	35	26	61
		57,4%	42,6%	100,0%
	Erkek	13	15	28
		46,4%	53,6%	100,0%
Toplam		48	41	89
		53,9%	46,1%	100,0%

Tablo 5'de hipoglisemi cinsiyet değişkenine göre incelenmiştir. Buna göre 61 kadın hasta 28 erkek hasta bulunmaktadır. Kadın hastaların 26'sında hipoglisemi görülürken 35'inde görülmemiştir. Erkek hastalarda ise 15'inde hipoglisemi görülmüş 13'ünde ise görülmemiştir. Bu tabloya göre erkek hastalarda hipoglisemi olma oranı kadın hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. Diyabet süresinin insülin tedavisi ile karşılaştırılması

	Tedavi	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata
Yıl	Dörtlü insülin	46	23.86	1.22	.18
	Mix insülin	43	23.93	1.47	.22

Tablo 6' da dörtlü insülin kullanan hastaların diyabet süresi 23,86 olup mix insülin kullananlarda ise bu süre ortalama olarak 23,93 olduğu tespit edilmiştir. Diyabet süresi her iki grupta benzer olduğu Tablo 6' da görülmektedir.

Tablo 7. Dörtlü ve mix insülinin hipoglisemi üzerine etkileri

		Hipoglisemi		
		Yok	var	Toplam
Tedavi	mix insülin	29	14	43
		67,4%	32,6%	100,0%
	dörtlü insülin	19	27	46
		41,3%	58,7%	100,0%
Toplam		48	41	89
		53,9%	46,1%	100,0%

Tablo 7'de tedaviye göre hipoglisemi görülme oranları incelenmiştir. Mix insülin tedavisi alan 43 hastanın 14'ünde hipoglisemi görülmektedir. Bu oran mix insülin tedavisi alan hastalarda %32,6'dır. Dörtlü insülin tedavisi alan 46 hastanın 27'sinde hipoglisemi görülmekte olup bu oran dörtlü insülin tedavisi alan hastalarda %58,7'dir. Bu tabloya göre iki farklı insülin tedavi modalitesi alan hastalar karşılaştırıldığında dörtlü insülin tedavisi alan hastalarda hipoglisemi görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 8. İnsülin tedavilerinin karşılaştırılması

Hipoglisemi	n	x	ss	sd	T	P
mix insülin	43	.32	.47	87	-2.533	.013
dörtlü insülin	46	.58	.49			

Tablo 8'deki analiz sonuçları mix insülin tedavisi alan hastaların dörtlü insülin tedavisi alan hastalara göre hipoglisemi bakımından anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($t(87) = -2.533$, $p < 0.05$, $r = 0.6$). Tablo 8 ve Tablo 7' ye göre dörtlü insülin tedavisi alan hastalarda hipoglisemi daha sık görüldüğü söylenebilir.

Tablo 9. Hipoglisemide görülen nöroglikopenik semptomlar.(Mc Aulay sklasına göre)

	Hipoglisemi	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Konfüzyon	Yok	48	2,8750	,76144	,10990
	Var	41	5,1951	,40122	,06266
Terleme	Yok	48	2,4583	,50353	,07268
	Var	41	5,3902	,86250	,13470
Uyuşukluk	Yok	48	3,0833	,87113	,12574
	Var	41	3,6341	,85896	,13415
Halsizlik	Yok	48	5,1042	1,27562	,18412
	Var	41	5,5610	1,04997	,16398
Baş dönmesi	Yok	48	2,4792	,89893	,12975
	Var	41	2,3902	,99695	,15570
Sıcaklık	Yok	48	2,6250	1,02366	,14775
	Var	41	2,7317	1,04939	,16389
Konuşmada güçlük	Yok	48	1,9583	,45934	,06630
	Var	41	4,2683	,44857	,07006
Çarpıntı	Yok	48	1,8542	,41203	,05947
	Var	41	4,2195	,41906	,06545
Konsantrasyon azalması	Yok	48	2,1042	,83129	,11999
	Var	41	2,6098	1,02172	,15957
Titreme	Yok	48	2,7917	1,21967	,17604
	Var	41	3,3171	1,17130	,18293
Çift görme	Yok	48	1,8750	,76144	,10990
	Var	41	1,9268	,68521	,10701
Bulanık görme	Yok	48	2,3958	,73628	,10627

	Hipoglisemi	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Acıkma	Var	41	4,7561	,48890	,07635
	Yok	48	3,6667	,55862	,08063
Bulantı	Var	41	6,7073	,46065	,07194
	Yok	48	3,3750	,95928	,13846
Endişe	Var	41	3,1463	1,13051	,17656
	Yok	48	5,1667	1,47797	,21333
Yorgunluk	Var	41	4,6341	1,66967	,26076
	Yok	48	6,5625	,76926	,11103
Dilde karıncalanma	Var	41	6,4878	,67535	,10547
	Yok	48	1,7500	,95650	,13806
Baş ağrısı	Var	41	1,9024	,88896	,13883
	Yok	48	1,6667	,63021	,09096
Hba1c	Var	41	1,8780	,81225	,12685
	Yok	48	6,9525	,44273	,06390
Hgb	Var	41	6,8373	,64124	,10015
	Yok	48	10,0021	1,52936	,22074
	Var	41	9,9439	1,90710	,29784

Tablo 9'da dörtlü ve mix insülin tedavisi alan hastalarda hipoglisemi semptomu oluşan ve oluşmayan şeklinde sınıflandırılıp nöroglikopenik semptomlar karşılaştırılmıştır. Bu tabloya göre hipoglisemi gelişenlerde konfüzyon, terleme, uyuşukluk, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, bulanık görme ve acıkma daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Tablo 10. Dörtlü ve mix insülin tedavisinde görülen nöroglukopenik semptomlar (Mc Aulay sklasına göre)

	Tedavi	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Yaş	mix insülin	43	62,0465	8,67661	1,32317
	dörtlü insülin	46	58,4091	11,14663	1,68042

Konfüzyon	mix insülin	43	3,7674	1,23128	,18777
	dörtlü insülin	46	4,1087	1,38609	,20437
Terleme	mix insülin	43	3,4419	1,51661	,23128
	dörtlü insülin	46	4,1522	1,65955	,24469
Uyuşukluk	mix insülin	43	3,2326	,89542	,13655
	dörtlü insülin	46	3,4348	,91049	,13424
Halsizlik	mix insülin	43	5,4651	1,05444	,16080
	dörtlü insülin	46	5,1739	1,30477	,19238
Baş dönmesi	mix insülin	43	2,3721	1,00055	,15258
	dörtlü insülin	46	2,5000	,88819	,13096
Sıcaklık	mix insülin	43	2,4186	,98156	,14969
	dörtlü insülin	46	2,9130	1,02905	,15172
Konuşmada güçlük	mix insülin	43	2,7442	1,13585	,17321
	dörtlü insülin	46	3,2826	1,29380	,19076
Çarpıntı	mix insülin	43	2,5814	1,21953	,18598
	dörtlü insülin	46	3,2826	1,20486	,17765
Konsantrasyon azalması	mix insülin	43	2,1163	,98099	,14960
	dörtlü insülin	46	2,5435	,88711	,13080
Titreme	mix insülin	43	2,7209	1,24069	,18920
	dörtlü insülin	46	3,3261	1,13636	,16755
Çift görme	mix insülin	43	1,7907	,77331	,11793
	dörtlü insülin	46	2,0000	,66667	,09829
Bulanık görme	mix insülin	43	3,2326	1,34230	,20470
	dörtlü insülin	46	3,7174	1,31086	,19328
Acıkma	mix insülin	43	4,6744	1,56936	,23933
	dörtlü insülin	46	5,4348	1,57271	,23188
Bulantı	mix insülin	43	3,3256	1,16947	,17834
	dörtlü insülin	46	3,2174	,91683	,13518
Endişe	mix insülin	43	4,9767	1,42241	,21692
	dörtlü insülin	46	4,8696	1,73344	,25558
Yorgunluk	mix insülin	43	6,6047	,58308	,08892

	dörtlü insülin	46	6,4565	,83550	,12319
	mix insülin	43	1,6279	,84581	,12898
Dilde karıncalanma	dörtlü insülin	46	2,0000	,96609	,14244
	mix insülin	43	1,7209	,62965	,09602
Baş ağrısı	dörtlü insülin	46	1,8043	,80608	,11885
	mix insülin	43	6,9537	,50612	,07718
Hba1c	dörtlü insülin	46	6,8357	,57954	,08545
	mix insülin	43	9,7512	1,50386	,22934
Hgb	dörtlü insülin	46	10,1848	1,86380	,27480

Tablo 10' da tedavi şekline göre nöroglukopenik semptomlar karşılaştırılmıştır. Bu tabloya göre dörtlü insülin alan hastalarda konfüzyon, terleme, sıcaklık, konuşmada güçlük, çarpıntı, titreme, çift görme, bulanık görme, acıkma ve dilde karıncalanma daha fazla görülmektedir.

Tablo 11. İnsülin tedavi şeklinin etkinliği

HbA1c	N	x	ss	sd	T	P
mix insülin	43	6.95	.50	87	.329	.743
dörtlü insülin	46	6.83	.57			

Tablo 11 deki analiz sonuçları mix insülin tedavisi alan hastaların dörtlü insülin tedavisi alan hastalara göre HbA1c değeri bakımından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($t(87)=0.329$, $p>0.05$, $r=0.01$). Bir önceki tabloda da hemoglobin değerinin mix insülin alan hastalarda 9.7, dörtlü insülin alanlarda 10.1 olduğu ve aynı şekilde anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ:

Diyabetes mellitus (DM) en sık görülen metabolizma hastalığı olup hiperglisemi, glikozüri ve buna eşlik eden birçok klinik ve laboratuvar bulgusu ile karakterize kronik progresif bir hastalıktır (12,13). İnsülinin hedef dokulardaki azalan etkisine bağlı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar meydana gelir (14). Klinik bulgular klasik olarak poliüri, polifaji, polidipsi, zayıflama ve bazen de bulanık görme gibi semptomlardır. DM'nin etkileri çeşitli organlarda uzun süreli hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetersizliği içerir. DM'nin uzun dönemdeki etkileri progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) olarak 2 ana grupta incelenebilir. Komplikasyonlar aynı zamanda hastalığın etkin tedavi edilmediği durumlarda morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir (16) Bu yüzden yeryüzünde bir çok toplumda son dönem böbrek yetersizliği, körlük, travma dışı amputasyonların en önemli nedeni diyabettir (17).

Diyabetik nefropati mikroanjyopati sonucu böbrekte oluşan hasarlanmaya verilen genel isimdir (31) ve diyabete bağlı gelişen morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (32). Diyabetin yüksek orandaki sıklığına ve diyabetlilerin kardiyovasküler kaynaklı ölüm oranının azalmasına (33,34) bağlı olarak tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebi haline gelmiştir. Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastaların % 40 ını da diyabetliler oluşturur (38,39).

Nefropati gelişiminde glukoza bağımlı yolaklar hasar oluşturmada kilit bir rol oynarlar. Bu, artmış glikozilasyonu ya da protein kinaz C gibi hücre içi çeşitli ikincil habercilerin biyokimyasal yolaklarının aktivasyonunu içerir. Bu yolaklar daha sonra MAP kinazları, NF-kappa B veya renal hasarı indükleyen çeşitli sitokinleri aktive ederler. Burada özel önemi olan, hem metabolik hem hemodinamik faktörlerin şekil 3'de de görüldüğü üzere diyabette renal hasarı oluşturmada benzer yolakları etkilemesidir (57,58). Bu yolakların progresyonunu engellemede kan şekerinin regülasyonu anahtar rol oynar (56). Buda en iyi şekilde parenteral insülin tedavisi ile başarılabilir. Etki profillerine göre; hızlı (analog), kısa (regüler; kristalize), orta

(Nötral Protamin Hagerdon; NPH), uzun etkili insülinler ve bunların karışımları kullanılabilirle beraber diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel hipoglisemi riskidir.

Kronik böbrek yetmezliği gelişen diyabet hastalarda etkin kan şeker regülasyonu, var olan diğer komplikasyonlardan dolayı etkin bir şekilde devam etmelidir. Oral antidiyabetiklerin kullanılmadığı bu popülasyonda insülin tedavisini uygulamak insülinin böbrekler yoluyla eliminasyonundan nedeniyle oldukça zordur. Hipoglisemi nerdeyse kaçınılmazdır ve en korkulan komplikasyonlardan biridir. Bu nedenle sıklıkla doz ayarlaması gerekmektedir. Literatürde daha önce kritik hastalarda glukoz regülasyonu ve insülin rejimlerinin etkileri ile ilgili çalışmalar olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmalar daha çok yoğun bakım hastalarında yapılmıştır. Bizde özellikle bu hasta popülasyonunda hangi insülin tedavisinin glukoz regülasyonunu daha iyi sağladığı ve hangisinde daha az hipoglisemi ve nöroglükopenik semtomlar bulunduğuna baktık. Bu konuda literatürü taradığımızda Berghe ve arkadaşlarının 2001 yılında çoğu kardiyak cerrahiden sonra yoğun bakıma kabul edilen 1548 hastada yapılan çalışmasında (bir grup hastaya yoğun insülin tedavisi (YİT) diğer gruba geleneksel insülin tedavisi (GİT) verilmiş) yoğun insülin tedavisi alan grupta glukoz regülasyonu sağlanmış ve mortalite %8'den %4,6'ya düşmüştür. Ancak çalışmada hipoglisemi ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır (77). Berghe ve arkadaşlarının 2006 yılında hem cerrahi (1548 hasta) hem de klinik yoğun bakım (1200 hasta) hastalarında yaptığı daha geniş bir çalışmada YİT grubunda mortalitenin değişmediği ve bu hasta grubunda daha sık hipoglisemiye rastlandığı görülmüştür. Hipoglisemi görülen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (78). Brunkhorst ve arkadaşlarının 2008 yılında çok merkezli 537 sepsisli hastada yaptığı çalışmada, intensive insülin tedavisi alan grupta görülen ciddi hipoglisemiden dolayı çalışma sonlandırılmıştır. Intensive insülin tedavisi alan grupta glukoz daha iyi regüle edilmiş ancak mortalite ve morbidite konvansiyonel insülin alan grupla benzer gelmiş. Hipoglisemi<40 mg/dl kabul edilmiş. Intensive grupta %17 konvansiyonel grupta %4 hipoglisemi gelişmiş, $p<0,001$ olarak tespit edilmiş (79). Başka bir çalışma Preiser ve arkadaşları tarafından 2009 yılında medikal ve cerrahi yoğun bakımlarından alınan 1750 hasta

çalışılmış. Çalışmada drop outlar sonrası 542 hastaya yoğun insülin tedavisi, 536 hastaya ise geleneksel insülin tedavisi verilmiş. Çalışma sonucunda kan şekeri düzeyleri ve mortalite benzer gelmiş ancak yoğun insülin tedavisi alan grupta hipoglisemi daha yüksek oranda tespit edilmiş ($p<0,0001$)(80). Yoğun insülin tedavisinin daha sık hipoglisemiye neden olduğu gösteren bir başka çalışmada, 3054 intensive insülin tedavisi alan grup, 3050 konvansiyonel insülin tedavisi alan grup olmak üzere toplam 6104 kritik hastadan oluşan NICE-SUGAR çalışmasında yoğun bakımda ve mekanik ventilatörde kalma süresi ve renal replasman tedavisi ihtiyacı benzer olan hastalarda intensive insülin tedavisi alan grupta hipoglisemiden dolayı (bu çalışmada hipoglisemi 40 mg/dl kabul edilmiş) mortalite daha yüksek bulunmuş (81).

Griesdale ve arkadaşlarının 2009 yılında 26 merkezli 13567 hasta ile yapılan çalışmada intensive insülin tedavisi alan grupta konvansiyonel insüli alan gruba göre mortalite daha yüksek tespit edilmiş. 14 merkezde hastalarda intensive insülin alan grupta hipoglisemi daha yüksek oranda tespit edilmiş (82).

2012 yılında 6026 hasta ile yapılan NICE SUGAR çalışmasında 2714(%45) hastada orta derecede hipoglisemi tespit edilmiş. Bu hastaların 2237'si intensive insülin alan gruptaki hastalardan oluşmuş. 223 hastada ciddi hipoglisemi tespit edilmiş ve bu hastaların yine 208'i intensive insülin alan gruptan oluşmuş (83).

Can ve arkadaşlarının 2013 yılında 20 yoğun bakım hastasıyla yaptığı çalışmada; 10 hastaya yoğun insülin tedavisi (YİT), 10 hastaya geleneksel insülin tedavisi (GİT) verilmiş. YİT grubunda, kan transfüzyon ihtiyacı ile sabah 06 ve gün içi minimum ve maximum kan şekeri düzeyi GİT grubundan daha düşük bulunmuş ($p<0,05$). Yoğun insülin tedavisi ile YB mortalitesi %20, hastane mortalitesi %30 azalmasına karşın bu azalmalar anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada YİT grubunda, YB ve hastanede kalma süreleri, inotrop ve renal replasman tedavisi gereksinimi, hiperbilirubinemi, dolaşım sistemi enfeksiyonu sıklığının daha az olduğu tespit edilmiştir. Ancak bunların istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık taşımadığı saptanmıştır (84).

Çalışma grubunu diyabete bağlı kronik böbrek yetmezliği olan hastaların oluşturduğu çalışmamızda hastalar en az üç ay takip edildi. Hastalardan HbA1c <7

olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalarımız intensive insülin tedavisi olarak dörtlü insülin alan, konvansiyonel insülin tedavisi olarak mix insülin alan toplam 89 hastadan oluştu. Grup 1'de dörtlü insülin alan 46 hasta, grup 2'de mix insülin alan 43 hasta yer aldı. Hipoglisemi kan şekeri <70 olarak kabul edildi. Hipoglisemi skalası McAulay ve arkadaşlarının yaptığı Diyabetlilerde Hipoglisemi Semptomları çalışmasından alındı.

Dörtlü insülin tedavisi alan 46 hastanın yaş ortalaması 58.4, mix insülin tedavisi alan 43 hastanın yaş ortalaması 62.04 olarak tespit edildi. Dörtlü insülin tedavisi alan grupta diyabet süresi 23.8 iken mix insülin tedavisi alan grupta 23.9 olarak tespit edildi. Dörtlü insülin tedavisi alan grupta HbA1c 6.83, mix insülin tedavisi alan grupta da 6.95 bulundu. $p:0,743$ olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Dörtlü insülin alan grupta 27 hastada(%58,7), mix insülin alan grupta 14 hastada(%32,6) hipoglisemi tespit edildi. Dörtlü insülin alan grup lehine hipoglisemi anlamlı izlendi($p:0,013$). Hipoglisemi gelişen hastalarda konfüzyon, terleme, uyuşukluk, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, bulanık görme ve acıkma daha fazla görüldü.

Sonuç olarak Diyabetik nefropati nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarımızda diyabetin diğer komplikasyonlarının sınırlandırılması ve etkin kan şekeri regülasyonu için yapılması gereken insülin tedavisinde etkin tedavi hedefine ulaştığımızda intensive insülin tedavisi alan hasta grubunda hipoglisemi atakları daha sık izlendi. Hipoglisemi gelişenlerde nöroglikopenik semptomlardan konfüzyon, terleme, uyuşukluk, konuşmada güçlük, çarpıntı, konsantrasyon azalması, titreme, bulanık görme ve acıkma daha sık görülen semptomlardı. Literatürde konu ile ilgili çalışma bulunmamakla beraber artan diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hasta popülasyonu nedeniyle daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6.KAYNAKÇA

- 1-Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. Kidney International 2001;60:2041–55
- 2- Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2003, İstanbul:Art Ofset;2004.
- 3- Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2008. İstanbul:Art Ofset;2009
- 4-Ana M. Blazquez-Medela, Jose M. Lopez-Novoa, Carlos Martinez-Salgado. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Current Diabetes Reviews. Volume 6, Issue 2, pp.68-87 (20), March 2010
- 5- A.O. Phillips and R. Steadman. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. Histology and Histopathology, 17: 247-252, 2002.

- 6-. Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(12): 1900-1902, 2000.
- 7- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 10 (Suppl. 12): 195–203: 2009.
- 8-. Gábor L. Kovács. Diabetic Nephropathy. *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*. eJIFCC 20/01 2009
- 9- Enyu Imai, Hideaki Nakajima, and Jun-Ya Kaimori. Albumin turns on a vicious spiral of oxidative stress in renal proximal tubules. *Kidney International*, vol. 66: pp. 2085–2087, 2004
- 10- Akyol, 2000
- 11 -Avcı, 2008
- 12- İç Hastalıkları, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Güneş kitapevi, 2003; S:2279-2291 2)
- 13- Başkal N. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. Edit: Erdoğan G. Koloğlu *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. MN Medikal&Nobel 2.baskı 2005: 342-349.
- 14- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S:5-20
- 15- Sodeman WA, Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease, Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara 1992 Cilt 2
- 16-** Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3,1996
- 17-** Batkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5 th ed. Black Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel 2.baskı 5 th ed.
- 18-- Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri *Journal of Internal Medical Sciences* 2007, 3(3): 1-15
- 19- Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15.
- 20- Yılmaz M.T: Editörden *Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi* 1997; 1:3.
- 21 -Hatemi H: Diabetes Mellitus'un tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 7: 497–499.
- 22- Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3,1996

- 23- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843
- 24- Satman prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 3
Internal Medical Sciences 2007, 3(3): 1-15
- 25- Pahor M, Psaty PM, Furberg CD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patient with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1998; 348: 883-893
- 26- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008
- 27- Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması 13 Ekim 2010)
- 28-ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, volume 34, supplement 1, january 2011
- 29- Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd Edition. Vol. 1. John Wiley and Sons, td.England 2005
- 30- Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis and management of type 2 diabetes. 2nd Edition. *Handbooks in Health Care Co.*, Pennsylvania, 2005.)
- 31- Ana M. Blazquez-Medela, Jose M. Lopez-Novoa, Carlos Martinez-Salgado. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. *Current Diabetes Reviews*. Volume 6, Issue 2, pp.68-87 (20), March 2010
- 32- Caroline Jane Magri, Stephen Fava. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *European Journal of Internal Medicine* (20): pp. 551–555, 009
- 33- A.O. Phillips and R. Steadman. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histology and Histopathology*, 17: 247-252, 2002
- 34- Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(12): 1900-1902, 2000
- 35- A.O. Phillips and R. Steadman. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histology and Histopathology*, 17: 247-252, 2002.

- 36- Barry M. Brenner. Brenner Rector's the Kidney. 7th Edition. Vol 2. Saunders, 2004.
- 37- M. Daroux, G. Prévost, H. Maillard-Lefebvre, C. Gaxatte, V. D. D' Agati, A. M. Schmidt, É. Boulanger. Advanced glycation end-products: Implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes & Metabolism*, 36: pp. 1-10, 2010.
- 38- Scott C. Thomson, Volker Vallon and Roland C. Blantz. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol*. vol. 286: pp. F8–F15, January 2004.
- 39- Zachary T. Bloomgarden, MD. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, (vol. 31 – no. 4): pp. 823-827, April 2008
- 40- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008
- 41- Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(12): 1900-1902, 2000
- 42- Mary A. Williamson, L. Michael Snyder (editors). *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. 9th edition. Wolter Kluwer Health, Lippincott Williams Wilkins, 2011
- 43- Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd Edition. Vol. 2. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005.
- 44- Pedro Romero-Aroca, Isabel Mendez-Marin, Marc Baget-Bernaldiz, Juan Fernandez-Ballart, Ester Santos-Blanco. Review of the Relationship between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Current Diabetes Reviews*, Volume 6, Issue 2, pp.88-101 (14), March 2010.
- 45- Enyioma N. Obineche and Abdu Adem. Update in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Diabetes & Metabolism*, 13: 1-9, 2005
- 46- ADA. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, Vol 25, Supp 1, January 2002
- 47- Gábor L. Kovács. Diabetic Nephropathy. *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*. eJIFCC 20/01 2009..

- 48- Enyu Imai, Hideaki Nakajima, and Jun-Ya Kaimori. Albumin turns on a vicious spiral of oxidative stress in renal proximal tubules. *Kidney International*, vol. 66: pp. 2085–2087, 2004.
- 49- Barry M. Brenner. *Brenner Rector's the Kidney*. 7th Edition. Vol 2. Saunders, 2004
- 50- Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. *Her yönüyle diabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;337-402
- 51- Ş. İmamoğlu, Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, *Diabetes Mellitus 2009 3. Baskı*, Deomed. Ağustos 2009, s: 395-411
- 52- UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*. 1998; s: 352:837–853
- 53- UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) *BMJ*. 1998; s:317:703–713
- 54- San A., Gök H: Diyabet ve Böbrek. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni Türkiye Klinikleri Dergisi* 4(1) s:21-29, 1984
- 55- Tonbul H. Z., San A., Selçuk Y., Onuk M. D., Tekin S. B.:The prevalence of microalbuminuria in patients with Type-I and Type-II diabetes.
- 56-The Scientific and Technological Research Council of Turkey (Tübitak), *Nature-Turkish Journal of Medical Sciences*. (1993), 301-306
- 57- Alvin C. Powers, *Diabetes Mellitus*; Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo editors, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17. baskı, s: 2109-2138.
- 58- Silvio E. Inzucchi, Robert S Sherwin, *Diabetes Mellitus*; Lee Goldman, D. A. Ausiello editors; *Cecil Medicine*, 23. baskı, s: 887-891, s: 1727-1760.)
- 59- Zenji Makita, M.D., Steven Radoff, Ph.D., Elliot J. Rayfield, M.D., Zhi Yang, Ph.D., Edward Skolnik, M.D., Vera Delaney, M.D., Eli A. Friedman, M.D., Anthony Cerami, Ph.D., and Helen Vlassara, M.D., *Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy N. Engl. J. Med.* 1991; 325:836-84

- 60-Marjorie Dunlop, Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy *Kidney International* (2000) 58, s:3–12;
- 61-Ha H, Kim KH Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C., *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1999 Sep;45(2-3) s:147-51.
- 62- Noh H, King G.L. ,The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int. Suppl.* 2007 Aug;(106): s:49-53.
- 63- R. W. Schrier and H. Holzgreve, Hemodynamic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy *Journal of Molecular Medicine* Volume 66, Number 8, s:325-331
- 64-. Brenda B. Hoffman Potential Role of TGF- β in Diabetic Nephropathy *Mineral Electrolyte Metab.* 1998;24 s:190-196
- 65- Robyn G. Langham, Transforming Growth Factor- β in Human Diabetic Nephropathy Effects of ACE inhibition, *Diabetes Care* December 2006 vol. 29 no. 12 s:2670-2675
- 66- . Juan F. Navarro-González The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy . *J. Am. Soc. Nephrol.* 19: s:433-442, 2008
- 67- Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, et al. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science* 1977; 195:177.
- 68- Altun B. *Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. Nobel Tıp Kitabevleri.* 1. baskı. 2011. S.151-152
- 69- TEMD 2015
- 70- Akoğlu, 1996
- 71- Akpolat, 2001
- 72- US Renal Data System, 2005
- 73-Türk Nefroloji Derneği, 2004.
- 74- Levy, 2002
- 75- Akçiçek, 1996
- 76-V.McAulay, I. J. Deary and N. M. Frier. Departman of Diabetes, Royal infomary and Department of Psychology, University of Edinburg 2001
- 77- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-1367

- 78- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
- 79- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. German Competence Network Sepsis (SepNet). *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
- 80- praiser jc, Devos P, Ruiz Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Ioannidis M, Stecher A, Chiolere R: A prospective randomised multi centre controlled trial on tight glucose control by intensive insülin therapy in adult intensive care unit : the glucontol study. *intensive Care Med* 2009, 35:1738-1748
- 81- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. NICESUGAR Study Investigators. *N Engl J Med* 2009 ;360:1283-1297.
- 82- Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-827
- 83- Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-1118.
- 84- Özlem Selvi Can, Melek Tulunay, Mehmet Oral, Necmettin Ünal Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2013, 66 (1)