

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSTA SERUM VEGF DÜZEYLERİ
İLE KAN BASINCI, ALBÜMİNÜRİ, SİTOKİNLER VE SERUM
KREATİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ercan REŞİTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem içerisindeki tüm katkıları ve uzmanlık tezimin yazılmasındaki hoşgörüsü ve yardımlarından dolayı hocam Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı' ya,

Sağladığı olanaklar ile uzmanlık eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan Prof. Dr. Hikmet Akkız' a,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları kliniğı hemşire ve personeline,

Yoğun asistanlık eğitimim süresince desteğini yanımda hissettiğim aileme teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Ercan Reşitoğılu

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması.....	3
2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	4
2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.4. Diyabetes Mellitusun Tanısal Kriterleri.....	6
2.2. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	6
2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	7
2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	8
2.2.2.1. Diyabetik Nefropati.....	8
2.2.2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	9
2.2.2.1.2. Evreleri, Klinik Özellikleri ve Klinik Seyri.....	9
2.2.2.1.3. Muayene ve Tanı.....	11
2.2.2.1.4. Patoloji.....	12
2.2.2.2. Diyabetik Retinopati.....	12
2.2.2.2.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati(NPDR).....	13

2.2.2.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDR).....	13
2.2.2.2.3. VEGF ve Diyabetik Retinopati.....	13
2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezinde Hipertansiyonun Rolü.....	14
2.4. VEGF Sistemi.....	15
2.4.1. VEGF Ailesi.....	15
2.4.2. Normal Böbrekte VEGF Ekspresyonu.....	16
2.4.3. VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi.....	17
2.4.4. VEGF ve Diyabetik Nefropati.....	18
2.5. Sitokinler.....	20
2.5.1. Genel Özellikler.....	20
2.5.2. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α).....	21
2.5.3. İnterlökin -1.....	21
2.5.4. İnterlökin- 6.....	22
2.5.6. İnterlökin -10.....	22
2.6. Ekokardiyografi.....	23
2.7. Hs-CRP.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	62

TABLO LİSTESİ

Tablo no:	Sayfa no:
Tablo 1: Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	6
Tablo 2: Diyabetik nefropatinin evreleri.....	10
Tablo 3: 2003 Mayıs JNC 7 hipertansiyon sınıflaması.....	14
Tablo 4: Normal Ekokardiografik ölçümler.....	24
Tablo 5: VEGF ve sitokinlerin gruplar arasında karşılaştırılması.....	27
Tablo 6: Kan basıncı ve EKO bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması.....	27
Tablo 7: Yaş, BMI, DM süresi ve AKŞ'nin gruplar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: Biyokimyasal değerlerin gruplar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 9: Serum VEGF ortalama değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 10: Diyabetik retinopatinin gruplara göre dağılımı.....	30
Tablo 11: Serum VEGF ve diyabetik retinopati varlığı arasındaki ilişki.....	30
Tablo 12: Grup 1 ile grup 2' nin karşılaştırılması.....	30
Tablo 13: Grup1 ile grup 3'ün karşılaştırılması.....	34
Tablo 14: Grup 1 ile grup grup 4' ün karşılaştırılması.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:	Sayfa no:
Şekil 1. VEGF' nin glomerulogenezde S-shape evresinde ilk saptanması.....	16
Şekil 2. Vasküler endotelde VEGF izoformlarının hareketlerinin şematik gösterimi.....	18
Şekil.3. Diyabetik böbrek hastalığının fizyopatogenezinde büyüme faktörleri /sitokinler, intraselüler faktörler, metabolik faktörler ve hemodinamik faktörler arasındaki ilişkinin şematik resmi.....	20
Şekil 4. Gruplar arasında VEGF' nin box-plot grafiksel gösterimi.....	29
Şekil 5. Grup 1 ve grup 4 arasında serum VEGF' nin box-plot grafiksel gösterimi.....	29
Şekil 6. Gruplar arasında İL-1' nin box-plot grafiksel gösterimi.....	31
Şekil 7. Gruplar arasında hs-CRP' nin box-plot grafiksel gösterimi.....	32
Şekil 8. Gruplar arasında diyastolik kan basıncının box-plot grafiksel gösterimi.....	33
Şekil 9. Gruplar arasında serum kreatinin box-plot grafiksel gösterimi.....	33
Şekil 10. Gruplar arasında TNF- α ' nin box-plot grafiksel gösterim.....	34
Şekil 11. Gruplar arasında sistolik kan basıncının box-plot grafiksel gösterimi.....	34
Şekil 12. Grup 2' de serum VEGF ile HbA1c arasındaki korelasyon.....	36
Şekil 13. Grup 3' de serum VEGF ile HbA1c arasındaki korelasyon.....	37
Şekil 14. Grup 4' de serum VEGF ile HbA1c arasındaki korelasyon.....	37
Şekil 15. Grup 2' de VEGF ile İVS arasındaki korelasyon.....	38
Şekil 16. Grup3' te BMİ ile İL-6 arasındaki korelasyon	38
Şekil 17. İL-6 ile hs-CRP arasındaki korelasyon.....	39

KISALTMALAR LİSTESİ

VEGF	: Vasküler endotelyal growth factor
RNA	: Ribonükleik asit
TGF- β	: Transforming growth factor-beta
DM	: Diabetes Mellitus
İL-1	: İnterlökin-1
İL-6	: İnterlökin-6
İL-10	: İnterlökin-10
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
Hs-CRP	: High sensitivity C-reaktif protein
UAE	: Urine albumin excretion (idrarla albumin atılımı)
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)
ICA	: Adacık Hücresi Antikoru (İslet-Cell Antibodies)
Anti-GAD	: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
LADA	: Erişkinlerin Geç Otoimmün Diyabeti
MODY	: Gençlerin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti
NO	: Nitrik Oksit
NFκB	: Nükleer Faktör kappa-B
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Ang II	: Anjiyotensin II
AGE	: İleri Glikozillenme Ürünleri (Advanced Glycosylation End products)
GFH	: Glomerül Filtrasyon Hızı
BUN	: Kan Üre Azotu

BKİ	: Beden kitle indeksi
AKŞ	: Açlık kan şekeri
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
HDL	: High- density lipoprotein
DR	: Diyabetik Retinopati
HRE	: Hypoxia-response element (Hipoksi yanıt elementi)
HIFs	: Hypoxia-inducible factor-1 (Hipoksi ile indüklenebilen faktör-1)
OLETF	: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
NCEP ATP	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
EURODIAB	: European Diabetes Prospective Complications Study Group
NHANES	: Third National Health and Nutrition Examination Survey
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitusta Serum VEGF, Albüminüri, Sitokinler, Kan Basıncı Ve Serum Kreatinin Arasındaki İlişki.

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar diyabette erken mortalite ve morbititenin en önemli nedenidirler. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde rol oynayan etkili çok fonksiyonlu bir sitokindir. Biz tip 2 Diyabetes mellitusta diyabetik nefropatili ve retinopatili hastalarda serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve proinflatuvar sitokinlerin olası ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya yaş ortalamaları $56 \pm 8,8$ yıl olan 31' i erkek, 38'i kadın olan toplam 69 birey alındı. Diyabet süresi $8,5 \pm 5,8$ yıl idi. Hastalar kontrol (grup 1, n=12), normoalbüminürik diyabet (grup 2, n=23), mikroalbüminürik diyabet (grup 3, n=21), makroalbüminürik diyabet (grup 4, n=13) olarak dört gruba ayrıldı. Serum vasküler endotelial büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü- α , İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve İnterlökin-10 konsantrasyonları elisa yöntemi ile ölçüldü. Buna ek olarak biyokimyasal ölçümler, hastaların albümin kreatinin oranı, göz muayenesi, ekokardiyografik ölçümler ve hastaların kan basınçları ölçüldü.

Biz 3 grupta serum vasküler endotelial büyüme faktörü artmış bulduk (grup 2 [$132,3 \pm 112,2$], $p < 0,098$, grup 3 [$155,1 \pm 33,8$], $p < 0,074$, grup 4 [$428,2 \pm 118,7$], $p < 0,066$). Ancak serum vasküler endotelial büyüme faktörü değerleri albüminürinin derecesi ile ilişkili değildi. Serum vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri retinopatili hastalarda retinopatisi olmayanlara göre yüksekti ($200,3 \pm 180,6$ ng/l, n=34, $p = 0,048$). Her 3 grup' ta serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve HbA1c arasında pozitif korelasyon vardı (grup 2, $r = 0,784$ $p < 0,001$, grup3 $r = 0,758$, $p < 0,001$, grup 4 $r = 0,563$). Grup 3 ve grup 4' te İnterlökin-1 düzeylerinde artış tespit ettik (grup 3, $p = 0,053$, grup 4, $p < 0,01$). Buna ek olarak, grup 3' te İnterlökin-1 ve HbA1c arasında pozitif bir korelasyon vardı (grup 3 $p < 0,001$, $r = 0,782$). Kontrol ile karşılaştırıldığında her 3 grupta tümör nekroz faktörü- α seviyelerinde önemli bir artış gözlemledik (grup 2 $< 0,01$, grup 3 $p < 0,01$, grup 4 $p < 0,01$).

Bu sonuçlar diyabetik nefropatili hastalarda dolaşan serum vasküler endotelial büyüme faktörü yüksekliğiyle mutlak bir ilişkisi yoktu. Glisemik kontrol serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve sitokin seviyelerini etkiliyor. Mikrovasküler komplikasyonlar, diyabetik nefropatili hastaların serumlarında vasküler endotelial büyüme faktörü konsantrasyonlarında göze çarpan artışla ilişkilidir.

Anahtar sözcükler: Vasküler endotelial büyüme faktörü, diyabetik nefropati, sitokinler, diyabetik retinopati

ABSTRACT

The Relationship Between Serum VEGF, Albuminuria, Cytokines, Blood Pressure And Serum Kreatinin In Type 2 Diabetic Patients

Diabetic microvascular complications are the major causes of morbidity and early mortality in diabetes. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a potent multifunctional cytokine which plays a key role in the pathogenesis of diabetic microvascular complications. We examined the possible association of the serum vascular endothelial growth factor and pro inflammatory cytokines with diabetic nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes patients.

In this study we analyzed 31 male and 38 female, total 69 individuals in the average age of $56 \pm 8,8$ years. Diabetes duration was $8,5 \pm 5,8$ years. Patients are separated into four groups; control (group 1, n=12), normoalbuminuric diabetic (group 2, n=23), microalbuminuric diabetic (group 3, n=21), macroalbuminuric diabetic (group 4, n=13). Serum vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor- α , interleukin-1, interleukin-6 and interleukin-10 concentrations were measured by elisa technique. In addition, biochemical measures, albumin to creatinine ratio (ACR) of the patients, eye check-up, ecocardiographic measures, blood pressure of patients were measured.

We found that serum vascular endothelial growth factor is increased in three groups (group 2 [$132,3 \pm 112,2$], $p < 0,098$, group 3 [$155,1 \pm 33,8$], $p < 0,074$, group 4 [$428,2 \pm 118,7$], $p < 0,066$). However, serum vascular endothelial growth factor concentration was not related to the degree of albuminuria. Serum vascular endothelial growth factor level in patients with retinopathy ($200,3 \pm 180,6$ ng/l, n=34, $p = 0,048$) was elevated as compared to those without retinopathy ($126,2 \pm 107,1$ ng/l, n=35). There was a positive correlation between HbA1c and serum vascular endothelial growth factor in three groups (group 2 $r = 0,784$, $p < 0,001$, group 3 $r = 0,758$, $p < 0,001$, group 4, $r = 0,056$). We determined an increase in the amount of interleukin-1 in group 3 and group 4 (group 3 $p = 0,053$, group 4 $p < 0,01$). Moreover, there was a positive correlation between HbA1c and serum interleukin-1 in group 3. We observed an important increase in the amount of tumor necrosis factor- α in three groups compared to controls (group 2 $p < 0,01$, group 3, $p < 0,01$, group 4, $p < 0,01$).

The results suggested that patients with diabetic nephropathy are not necessarily associated with an elevation of circulating serum vascular endothelial growth factor concentration. Glycaemic control influences vascular endothelial growth factor and cytokines serum levels. Microvascular complications is associated with marked increase of vascular endothelial growth factor concentrations in the serum of patients with diabetic nephropathy.

Key Words: Vascular endothelial growth factor, diabetic nephropathy, cytokines, diabetic retinopathy

1. GİRİŞ

Diyabetik nefropati; sürekli proteinüri, hipertansiyon glomerüler fonksiyonda azalma ve kardiyovasküler morbitide ile karakterize bir hastalıktır¹. Türkiye’de diyabet prevalansinin %7,2 olduğu bilinmektedir ve bu ülkede son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabettir². Hiperglisemi, intraglomerüler hipertansiyon ve genetik yatkınlığın diyabetik nefropatinin gelişme ve ilerlemesinde kilit rolü olduğu kabul edilir. Yine de diyabetik nefropatinin kesin mekanizması net olarak açıklanamamıştır¹. Yakın zamanda ki kanıtlar, endotel hücre mitojeni gibi davranan ve mikrovasküler geçirgenliğe aracılık eden VEGF’nin diyabetik nefropatinin gelişiminde rol oynadığını işaret etmektedir³. VEGF ve iki tip reseptörü (VEGFR- 1 ve 2) böbrekte eksprese edilir⁴ Artmış renal VEGF mRNA ve glomerüler VEGF immünreaktivesi, OLETF sıçanlarında rapor edilmiş⁵. Farelerde yüksek glukoz ve TGF- β ’nin VEGF’nin böbrekteki ana yapım yeri olan podositlerden VEGF mRNA düzeyini artırdığı gösterilmiş⁶. VEGF’ye karşı nötralizan antikorların diyabet ilişkili hiperfiltrasyonu durdurduğu ve streptozosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda idrar albümin atılımındaki artışı yavaşlattığı gösterilmiş⁷. Hipoksi, artmış glukoz konsantrasyonu, Anjotensin II, birçok büyüme faktörü sitokinlerin, VEGF’yi uyardığı gösterilmiştir⁸. Chiarelli ve arkadaşları 2000 yılında, prepubertal ve pubertal tip 1 DM ‘li çocuklarda, plazma VEGF düzeyinin arttığını göstermişlerdir⁹. Benzer şekilde, Havind, Tarrow, Oestergard ve Parving, nefropatisi olan Tip 1 DM’ li erkeklerde, VEGF düzeyinin arttığını göstermişlerdir¹⁰. Bu bulgular VEGF’nin diyabetik nefropatinin patogenizinde yer aldığına işaret edebilir. Fakat VEGF sisteminin Tip2 DM’ de ki potansiyel rolüne ait çok az in vivo kanıt vardır. Albüminürisi olan hastalar da, serum VEGF konsantrasyonları yükselmiş bulunsa da, albüminüri ve diğer mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olup olmadığı net değildir. Mikrovasküler komplikasyonlarda, VEGF nin önemini netleştirmek için, çalışmalar, Tip 2 DM’li hastalarda, serum ve idrar VEGF düzeyinin diyabetik nefropati ve retinopatinin derecesi ile ilişkili olup olmadığı üzerine yoğunlaşmıştır^{9,11}.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, diyabetik nefropati ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Endotelial, mezengial, glomerüler ve tübüler epitelyal hücreler proinflamatuvar sitokinleri sentezleyebiliyor. Bu moleküller

önemli renal etkilere sahiptir. İL-1, matriks sentezi ve mezengial hücrelerin aşırı gelişmesine neden olmakta ve vasküler endotelde geçirgenliği artırmaktadır^{12,13}. İL-6, mezengial ve podosit hücrelerde endotelial geçirgenliği, fibronektin üretimini artırarak ve mezengial hücre gelişimini uyararak ekstraselüler matriks dinamiğini etkilemektedir^{14,15}. Deneysel araştırmalar, diyabetik ratlarda TNF- α mRNA ekspresyonunda önemli bir artışı gösterdi^{16,17}. TNF- α önemli renal hasara neden olabilen epitelyal, mezengial ve glomerüler hücrelere toksik olan bir sitokindir¹⁸. Glomerülün protein geçirgenlik bariyerinde TNF- α 'nın zararlı etkisi; inflamatuvar hücrelerin etkisinden veya hemodinamik faktörlerdeki değişikliklerden bağımsızdır. TNF- α ; diyabetik nefropatinin başlangıcı boyunca meydana gelen önemli renal değişiklikler, renal hipertrofi ve sodyum retansiyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir¹⁹. İL-10 inflamatuvar cevabın ana düzenleyici sitokindir. İL-10 *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda T helper 1 ve T helper 2 hücrelerinin her ikisinin sitokinlere cevabını ve çoğalmalarını inhibe eden bir role sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte İL-10' un Tip2 DM ve metabolik sendromda üretim kapasitesinin azaldığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır^{19,20}.

Bu çalışmada diyabetik komplikasyonların gelişiminde etkili olduğu düşünülen VEGF ve sitokinlerin rolü ile diyabetik nefropatinin seyri üzerine olan etkilerini araştırdık. Diyabetik nefropati gelişmeden önce saptanabilmesinde labaratuvar verisi olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus glukoz ve diğer enerji veren moleküllerin bozulmuş metabolizması ile uzun dönemde vasküler ve nöropatik komplikasyonların oluşumuyla karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabet, ortak tetikleyici faktörün hiperglisemi olduğu değişik patolojik mekanizmalarla oluşan bir grup bozukluğun birleşiminden meydana gelmektedir. Sebebinden bağımsız olarak hastalık insülin eksikliği olarak isimlendirilen hormonal bozukluk ile ilişkilidir. İnsülin eksikliği total, parsiyel veya birlikte bulunan insülin rezistansı açısından bakıldığında, göreceli olarak bulunabilir. Diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır²¹.

2.1.2. Epidemiyoloji

Bilinen en eski hastalıklardan olan DM, 20.yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olup, 21. yüzyılda da sorun olmaya adaydır. Türkiye’de, diyabet epidemiyolojisi konusunda gerçekleştirilmiş kapsamlı ve iyi yorumlanmış çalışmalardan birisi de TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmanın 2004 verilerine göre; Tip 2 DM’ün yıllık insidansi binde 9,04 hesaplandı. Başlangıçta diyabet prevalansı %6,3, bozuk açlık glukozu %5 düzeyinde bulunmuştu. Ortalama 4,1 yıl izlenen kohortta, bu süre sonunda %3,7 diyabetik, %3,6 oranında bozuk glukoz toleransı ortaya çıktı²². TURDEP çalışması Türkiye’de diyabet prevalansının %7,2, bozulmuş glukoz toleransının %6,7 olduğunu yayınlamıştır². ABD’de yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı %7,8 dir. ABD’de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir²³.

2.1.3. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

Diyabetes mellitusun en son kabul edilen teşhis kriterleri ve sınıflandırması ADA (American Diabetes Association)’nın 2000 yılında yayınlanan raporlarına göre yapılmaktadır²¹.

DM' nin etyolojik sınıflandırılması

Tip 1 DM

Otoimmün kökenli

İdiopatik

Tip 2 DM

İnsülin rezistansı ön planda

İnsülin sekresyon defekti ön planda

Diğer spesifik tipler

Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler

İnsülin etkisindeki genetik defektler

Egzokrin pankreas hastalıkları

Endokrinopatiler

İlaç yada kimyasal ajanlar

Diğerleri

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, olguların çoğunda 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlılık olmaktadır. Günümüzde genel popülasyondaki % 0,5-1 görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en önemli ciddi kronik hastalıktır. Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıdır.

Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikörler (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (% 65-85) saptanır. Otoantikörlerin çoğu IgG tipindedir. Bu hastalarda islet hücrelerine karşı otoantikörlerden başka daha az sıklıkla insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikrobakteriyal ısı şoku proteini-65, 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı da otoantikörler saptanmıştır.

Pankreas beta hücre kitlesinin hasarlanması ve % 80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatic glukoz üretimi regüle edilememektedir. Klinik semptomatik hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi

düşüktür. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil insülin rezistansı da vardır. Hipergliseminin düzeltilmesi ile metabolik asidoz, ketozis geçmekte ve endojen insülin sekresyonu yeniden olmaktadır. Bu esnada ekzojen insülin gereksinimi dramatik bir şekilde azalmaktadır. Balayı fazı olarak bilinen bu dönem 1 yıl ve daha fazla sürebilmektedir. Ancak klinik başlangıçtan 10 yıl sonra bütün beta hücrelerinin harabiyeti ile mutlak insülin eksikliği olmaktadır²⁴.

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalıktır. Karaciğer ,kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip 2 DM, genellikle 30 yaşından sonra görülmekteyse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır (% 80-90). Aile öyküsü önemlidir .Tek yumurta ikizlerinde görülme oranı % 90'ın üzerindedir. Tip 2 DM'nin alt grubu olarak kabul edilen MODY "Maturity onset Diabetes of the Young" tipi diyabette otozomal geçiş belirlenmiştir. Genellikle 25 yaş öncesinde görülen monogenik, beta hücre fonksiyon defekti sonucunda oluşan bu tip diyabette gençlerde hafif hiperglisemiyle seyretmekte ve ketozise dirençli görülmektedir.

Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Diyabetik ketoasidoz koması şiddetli infeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda sıklıkla görülen koma türü, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır.

Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı dahada ilerlemiştir ve insülin ve insülin seviyesi yüksektir ancak postprandial hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile aşikar DM meydana gelmektedir²⁴.

2.1.4. Diyabetes Mellitusun Tanısal Kriterleri

1. Diyabet semptomları (susama, idrar miktarında artış, açıklanamayan kilo kaybı) ile birlikte random plazma glukozunun 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ve üstünde olması.
2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl (7,0 mmol /L) ve üzerinde olması.
3. Standart 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.

Bu üç kriter diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden değerlendirerek oluşturdukları son önerilerdir. Aşağıda 3 kriterden biriyle tanı konabilir (tablo 1), ancak daha sonraki bir gün bu 3 kriterden biriyle doğrulanmalıdır. Yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş glukoz toleransına bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose =IFG) denilmektedir. Bozulmuş açlık glukozu gece açlığı takiben AKŞ' nin 100-126 mg/dl arasında olmasıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 2.saat glukozunun ≥ 140 mg/dl - 199 mg/dl arasında olmasıdır²⁵.

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri ²⁵

	Normal Glukoz toleransı	Bozuk Glukoz toleransı	Diyabetes Mellitus**
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	<100	100-125	≥ 126
Glukoz yüklemesi sonrası 2. saat değeri*	<140	≥ 140 -199	≥ 200

*Test öncesi 3 gün en az 150-200 gr karbonhidratlı diyet verilen kişi gece yarısından sonra 300cc su içerisinde çözülmüş 75 gr glukoz verilmelidir.

**Açlık kan şekeri 126mg/dl ve üzerinde sonraki bir gün doğrulanırsa tanı diyabetes mellitustur²⁵.

2.2. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetes mellitus (DM), insülinin kısmi veya tam eksikliği sonucu hiperglisemi ile seyreden ve özellikle retina ve renal glomerül başta olmak üzere çeşitli dokularda diyabete özel mikrovasküler değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Retinopati, nefropati ve nöropati diyabetli hastalarda ortaya çıkan yaygın mikrovasküler

komplikasyonlar triadıdır. Diyabetes mellitus makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır²⁵.

2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetes mellitus sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu değil aynı zamanda lipid ve protein metabolizması bozukluğudur. Diyabette, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL oranı artışı, VLDL kolesterol artışı ile karakterizedir²⁶. Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasında, geniş çapta kabul edilmiş ve kanıtlanmış güçlü bir ilişki bulunmaktadır. NCEP ATP III klavuzunda, diyabet yüksek risk faktörü olarak kabul edilmiş ve diyabetik hastaların, artmış 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskine sahip oldukları belirtilmiştir²⁷. Kardiyovasküler ölüm riski, diyabeti olanlarda olmayanlara göre 4 kat fazla olarak izlenmektedir²⁸. Tip 2 DM li hastaların yaklaşık % 60-80' i kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerden kaybedilmektedir. UKPDS çalışmasında, oral hipoglisemik ajanlarla sağlanan iyi glisemik kontrolün, tip 2 DM' li hastalarda kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, daha agresif glisemik kontrolün, miyokard infarktüs riskinde % 16 azalmaya neden olduğu belirtilmiştir²⁹.

Diyabetiklerdeki koroner arter hastalığının patofizyolojik mekanizmasında inflamasyon ve artmış protrombotik durum anahtar rolü oynar³⁰. DM' de koagulasyon ve fibrinolitik sistemde değişiklikler olur ve bunlar protrombotik bir durum oluşturur. Platelet aktivitesi ve koagulasyon ve fibrinolitik sistemde değişiklikler olur ve bunlar protrombotik bir durum oluşturur. Platelet aktivitesi ve koagulasyon faktörleri artar, fibrinolitik sistem bozulur. Diyabetiklerdeki artmış trombojenite, aterogenezin yoğunluğunda ve restenozda önemli rol oynar³¹. DM de plateletler daha büyüktür, glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin sayısı ve tromboksan A2 yapımı artmıştır. Fibrinojen seviyeleri ile vWF aktivitesi artarken antitrombin III ve endojen heparin gibi antitrombotik faktörlerde azalmıştır³⁰. Uzun süreli hiperglisemi, hiperinsülinemi ve artmış yağ asitleri endotelde olumsuz metabolik değişikliklere neden olmakta ve bu durum aterosklerozun gelişiminden yıllar öncesinde ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli hiperglisemi serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına ve dolayısıyla artmış oksidatif strese neden olmakta, bunun sonucu olarak da endotelde nitrik oksid yapımı azalırken, endotelin ve anjiyotensin II yapımı artmakta (vazokonstriksiyon ve düz kas

hücre büyümesine neden olmakta), trombotik faktörler aktive olmaktadır. Artmış oksidatif stres ve hiperglisemi ile indüklenen ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE), fonksiyon bozukluğuna uğrayan endotelde inflamatuvar moleküllerin üretimine ve kemotaktik faktörlerin ekspresyonuna neden olarak, subendotelde monosit migrasyonuna neden olmaktadır. Ardından makrofajların düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) fagosite etmesi ve köpük hücrelerinin oluşumu, dolayısıyla ateroskleroz gerçekleşmektedir. Ayrıca dokularda biriken AGE, vasküler permabilite artışına, kalınlaşmış elastik olmayan damar yapısı oluşumuna neden olur. AGE'ler, matriks proteinlerinin plazma proteinlerine bağlanmasını artırarak, lipoproteinlerin dokudan uzaklaştırılmasını azaltır. Diyabetik hastalardan alınan aterom plak örneklerinde, lipidden zengin, makrofaj infiltrasyonunun ve trombozun daha yoğun olduğu gözlenmiş, bu durum diyabetiklerde plak rüptürü ve tromboz riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmüştür³².

2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Küçük kan damarları, kapiller ve prekapiller arterioller tutar ve kapiller bazal membranın kalınlaşması ile kendini gösterir. Retina damarlarını tutarak retinopatiye ve böbreklerde ise diyabetik nefropatiye neden olur. Kalpteki küçük damarları da bozarak miyokardiyopati sonucu kardiyomegali ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve retinopatidir¹¹.

2.2.2.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, renal replasman tedavisine başlayan hastalarda başlıca böbrek hastalığı nedenidir ve tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %40'ını etkiler. Esas olarak kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırır ve idrarla albumin atılımında (UAE) diğer renal hastalıklara bağlı olmayan artış şeklinde tanımlanır. Diyabetik nefropatinin evreleri: mikroalbuminüri (UAE > 20 µg/dak ve 199 ≥ µg/dak) ve makroalbuminüri (UAE ≥ 200 µg/dak). Hiperglisemi, kan basıncı artışı ve genetik predispozisyon diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörleridir. Serum lipidlerinde artış, sigara içme alışkanlığı ve diyetle protein miktarı ve kaynağı da risk faktörleri olarak rol oynamaktadır. Tip 1 diyabette mikroalbuminüri muayenesi tanıyı takiben 5. yılda başlayarak her yıl yapılmalıdır veya puberte veya metabolik kontrolün zayıf

olduğu durumlarda daha erken başlanmalıdır. Tip 2 diabetik hastalarda, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır. Mikro ve makroalbuminürlü hastalar özellikle retinopati ve makrovasküler hastalık varsa değerlendirilmelidir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda iyi metabolik kontrol (HbA1c <7%), hipertansiyon tedavisi (proteinüri >1,0 g/24 saat ve serum kreatinin yüksek ise, <130/80 mmHg veya <125/75 mmHg) renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ilaç kullanımı ve dislipidemi tedavisi (LDL kolesterol <100 mg/dl) mikroalbuminüriyi önlemede, nefropatinin daha ileri evrelere ilerlemesini geciktirmede ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmada etkin stratejilerdir³³.

2.2.2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabetik nefropati renal replasman tedavisine başlanan hastalarda kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenidir ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkilidir. Diyabetik nefropati klasik olarak proteinüri (>0.5 g/24 saat) varlığı şeklinde tanımlanır. Bu evre aşikar nefropati, klinik nefropati, proteinüri veya makroalbuminüri olarak kabul edilir. 1980'lerin başında Avrupa'daki çalışmalarda genellikle konvansiyonel metodlarla tayin edilemeyen idrarda düşük miktarda albumin varlığı, tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda ileride proteinüri gelişiminin habercisidir. Renal tutulumun bu evresi mikroalbuminüri veya başlangıç nefropatisi olarak tanımlanır³⁴.

EURODIAB sonuçlarına göre tip 1 diabetli hastalarda kümülatif mikroalbuminüri insidansı 7,3 yılda % 12,6, Danimarka'daki bir çalışmaya göre 18 yıllık izlemde yaklaşık % 33'dür³⁵. UKPDS sonuçlarına göre Tip 2 diabette mikroalbuminüri insidansı yılda % 2 ve tanıdan sonra 10 yıllık prevalans %25' dir³⁶.

2.2.2.1.2. Evreleri, Klinik Özellikleri Ve Klinik Seyri

Diyabetik nefropati, idrarla albumin atılım (UAE) değerlerine göre evrelere ayrılmıştır (tablo1)³⁷. UAE değerlerinin normoalbuminürik sınırları içinde diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalık riskinin başladığını öne süren çok sayıda veri mevcuttur. Bazal UAE değeri medyanın (2,5 mg/24 saat) üzerinde olan tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbuminüri veya makroalbuminüri gelişimi daha sıktır. 10 yıllık izlemede, UAE değeri >10 µg/ dak olan tip 2 diabetli hastalarda diyabetik nefropati risk 29 kez daha yüksektir. Tip 1 diabetli hastalar için de benzer sonuçlar geçerlidir. Bu da UAE ile ilişkili riskin kan basıncı düzeylerinde olduğu gibi sürekli olduğunu

göstermektedir. Bu nedenle, mikroalbuminüri için kabul edilen UAE değerinden daha düşük değerlerin kullanılması gerekmektedir³³.

Mikroalbuminüri, makroalbuminüri için risk faktörü olmakla birlikte, hastaların tümü bu evreye ilerlemez ve bazı hastalar da normoalbuminüriye geri dönebilir. 1980'lerde yapılan ilk çalışmalarda mikroalbuminürik tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık %80'inin 6-14 yıl içinde proteinüriye dönüştüğü gösterilmiştir. Daha yeni çalışmalarda, mikroalbuminürik hastaların sadece %30-45'inin 10 yılda proteinüriye dönüştüğü bildirilmiştir. Bu durum olasılıkla glisemi ve kan basıncının daha yoğun şekilde kontrol altında tutulmasına bağlıdır.

Evreler	Glomerüler Filtrasyon	Albüminüri	Kan Basıncı	Tanı sonrası yıllar
Renal hiperfonksiyon	Yükselmiş	Yok	Normal	Tanı anında
Sessiz evre	Yüksek/Normal	Yok	Normal veya yükselmekte	5-15
Mikroalbüminüri	Normal	20-200 µg/dk 30-300 mg/gün	Artmış	10-15
Makroalbüminüri	Azalmış	>200 µg/dk >300 mg/gün	Artmış	-
Renal yetmezlik	Azalmış	Ağır	Artmış	15-30

Gerçekten de, mikroalbuminürik tip 1 diyabetik hastalarda yapılan yeni bir çalışmada hastaların %56'sından daha fazlasında UAE'de % 50 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalma primer olarak mikroalbuminürinin kısa sürmesine, HbA1c'nin %8'in altında olmasına, sistolik kan basıncının <115 mmHg ve lipid profilinin (total kolesterol <198 mg/dl ve trigliseridler <145 mg/dl) olmasına bağlıdır³³.

2.2.2.1.3. Muayene ve Tanı

Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik nefropati araştırılmasına tanı sırasında başlanmalıdır; çünkü bu hastaların % 7' sinde mikroalbuminüri mevcuttur. Tip 1 diyabetli hastalarda ilk muayeneye tanıdan 5 yıl sonra başlanması önerilmektedir. Ancak, bu grupta 5 yıldan önce mikroalbuminüri prevalansı özellikle glisemisi ve lipid profili iyi kontrol edilmeyen ve normal-yüksek kan basıncı olan kişilerde %18'e ulaşmaktadır. Ayrıca, puberte de mikroalbuminüri için bağımsız bir risk faktörüdür. Dolayısıyla, tip 1 diyabette mikroalbuminüri taraması diyabet tanısından 1 yıl önce ve pubertenin başlamasından sonra yapılmalıdır. Mikroalbuminüri yoksa, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette muayene her yıl tekrarlanmalıdır³³.

Diyabetik nefropati muayene ve tanısında ilk basamak spot idrar örneğinde albuminüriyi ölçmektir. İdrar örneği sabah idrarı veya herhangi bir zamanda alınmış idrar olabilir. Bu metod hassas ve kolay bir metod olup American Diabetes Association tarafından önerilmektedir³⁸. 24 saatlik ve zamanlı idrar toplamak zordur ve toplamaya veya zamanın kaydına bağlı hatalara açıktır. Spot idrarda albumin sonuçları idrar albumin konsantrasyonu (mg/L)^{39,40} veya idrar albumin/kreatinin oranı (mg/g veya mg/mmol) şeklinde ifade edilir^{38,40,41}. Test sonuçlarını albumin konsantrasyonu şeklinde ifade etmek idrarın dilüsyon/konsantrasyonundan etkilenebilmekle birlikte, kesin sonuç verir ve albumin/kreatinin oranı hesaplanmasına göre daha ucuzdur³⁹. Herhangi bir zamandaki idrar örneğinde 17 mg/L cutoff değerinin mikroalbuminüri tanısı için sensitivitesi % 100, spesifisitesi % 80'dir⁴². Bu değer European Diabetes Policy Group⁴⁰ tarafından önerilen 20 mg/L cutoff değerine yakındır. UAE'deki günlük değişimler nedeniyle, tüm anormal testler 3-6 ay içinde alınan 3 idrar örneğinin 2'sinde doğrulanmalıdır^{38,41}.

UAE'yi artırdığı bilinen durumlarda (üriner enfeksiyon, hematüri, akut ateşli hastalık, aşırı egzersiz, kısa süreli aşırı hiperglisemi, kontrolsüz hipertansiyon ve kalp yetmezliği) muayene yapılmamalıdır⁴³.

UAE ölçümü diyabetik nefropati tanısı için çok önemli olmakla birlikte, bazı tip 1 veya tip 2 diyabetik hastalarda UAE normal ancak glomeruler filtrasyon hızında (GFR) azalma görülebilmektedir^{44,45}. Tip 1 diyabetli hastalarda bu durum uzun süreli diyabeti, hipertansiyonu ve/veya retinopatisi olan kadın hastalarda daha sıktır⁴⁴. NHANES III'de mikroalbuminürisi ve makroalbuminürisi ve retinopatisi olmayan tip 2

diyabetli hastalarda GFR düşüklüğü (<60 ml/dak/1,73 m²) gözlenmiştir⁴⁶. Renal biyopsi yapılmamış olmakla birlikte bu gözlem olasılıkla klasik diyabetik glomerulosklerozdan ziyade renal parenkimal hastalığa bağlıdır. Bu çalışmalar, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda normoalbuminürinin GFR'deki azalmayı engellemediğini göstermektedir. Bu nedenle, diyabetik nefropati muayenesinde GFR ve UAE rutin olarak tayin edilmelidir³³.

2.2.2.1.4. Patoloji

Diyabet böbrek yapısında özgün değişikliklere yol açar. Klasik glomeruloskleroz glomerüller bazal membranda genişleme, difüz mezenkimal skleroz, hiyalinoz, mikroanevrizmalar ve hiyalen arteriyoskleroz ile karakterizedir. Tübüler ve interstisyel değişiklikler de mevcuttur. Proteinüri gelişen hastaların % 40-50'sinde Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen aşırı mezenkimal genişlemeler veya noduler mezenkimal genişleme görülür. Tip 2 diyabetli mikroalbuminüri ve makroalbuminürik hastalarda tip 1 diyabetik hastalara kıyasla yapısal heterojenite daha fazladır³³.

Elektron mikroskopik olarak incelediğinde, glomerüler lezyonların GFR ve UAE'ye ve diyabetin süresine, glisemik kontrolün derecesine ve genetik faktörlere bağlı olduğu görülür. Normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve proteinürik tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda mezenkimal genişleme ile birlikte glomerüler bazal membran kalınlaşması mevcuttur³³.

2.2.2.2. Diyabetik Retinopati

Çalışma yaşındaki erişkinlerde körlüğün ana nedeni olan diyabetik retinopatinin başlıca özellikleri retinal neovaskülarizasyon ve maküla ödemidir. Tipik mikroanjyopatik lezyonlar retinopatiji oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopati gelişimine birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin katkısı olduğu düşünülmektedir. Vasküler büyüme ve hiperpermeabilitede rol oynayan moleküler ve hücrel olayların belirlenmesi diyabete bağlı retinal mikrovasküler komplikasyonlarda anjiojenik büyüme faktörü ve vasküler permeabilite faktörü (VEGF)'nin tanınmasını sağlamıştır. Böylece, VEGF diyabetik retinopatinin tedavisinde önemli bir hedefi oluşturmaktadır^{21,47}.

Diyabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif DR olarak iki grupta incelenir.

2.2.2.2.1. Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

Basit veya background retinopati olarak adlandırılır. Prevalansı yaşla artar ve 25-30 yılın sonunda hastaların % 90'ında lezyon vardır. Damarlarda kasılma, dilatasyon, kıvrıntılar, noktasal retinal kanamaları mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar, sert yada yumuşak eksudalar vardır²¹.

2.2.2.2.2. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Diyabetik retinopatinin en ciddi komplikasyonudur. Vitreus kanama, retinal dekolman, körlük riski yaratır. PR'nin başlangıcından itibaren 5 yılda Tip 1 DM de % 40, Tip 2 DM de % 60 körlük görülür. Bu devrede ince yeni frajil damarlar oluşmaya başlar ve retina yada vitreus jeli ile retina arasında yapışıklar olur. Glial proliferasyonla vitreal sıvının traksiyonu, kanama veya retinal dekolmana neden olur. Göz içi basıncı artırabilir ve glokom oluşabilir. Bazen proliferatif değişiklikler olmaksızın kapiller sızıntı sonrasında maküler ödem ve görme kayıpları olabilir²¹.

2.2.2.2.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Diyabetik Retinopati

Çalışma yaşındaki erişkinlerde körlüğün ana nedeni olan diyabetik retinopatinin başlıca özellikleri retinal neovaskülarizasyon ve maküla ödemidir. Diyabetik retinopatinin halen kullanılan tedavisi, lazer fotokoagülasyon yoluyla vasküler patolojiyi hedeflemektedir. Bu yaklaşım nöral dokuda hasar yaparak önemli zıt etkilere yol açabilmektedir ve her zaman etkin değildir. Vasküler büyüme ve hiperpermeabilitede rol oynayan moleküler ve hücresele olayların belirlenmesi diyabete bağlı retinal mikrovasküler komplikasyonlarda anjiyogenik büyüme faktörü ve vasküler permeabilite faktörü (VEGF)'nin tanınmasını sağlamıştır. Böylece, VEGF diyabetik retinopatinin tedavisinde önemli bir hedefi oluşturmaktadır. VEGF ve reseptörlerini doğrudan inhibe eden ajanlar önemli ölçüde ümit vericidir; ancak patolojik anjiyogenezi bloke etmede etkinlikleri tümüyle kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, VEGF ekspresyonunu kontrol eden ve etkilerine aracılık eden moleküler olayları daha iyi anlamak diyabetik retinopatinin tedavisinde daha hassas terapötik hedeflerin tanımlanması için önemlidir⁴⁷.

2.3. Diyabetik Nefropati Patogenezinde Hipertansiyonun Rolü

Diyabetik hastada hipertansiyon, koroner, serebral ve periferik vasküler yatağı etkileyen büyük damar aterosklerotik hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Büyük damar hastalığı insidansı hem tip 1 hemde tip 2 diyabetikler için dramatik olarak artmıştır. Hipertansiyon, nefropati ve retinopati gibi diyabetik mikroanjiopatik komplikasyonların progresyonunuda hızlandırır⁴⁸.

Tablo 3. 2003 Mayıs JNC 7 hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Stage 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Stage 2 Hipertansiyon	≥160	≥ 100

Tip 2 DM'ta hipertansiyon, diyabetik olmayan popülasyona kıyasla iki kat daha sıktır. Hipertansiyon prevalansının artmasının nedeni var olan insülin rezistansına bağlı olabilir; ki insülin rezistansının sonuçlarından bir tanesi böbreğin intrinsik natriüretik kapasitesinin bozulmasıdır. Bunun ötesinde, hipertansiyon kontrolünün, özellikle ACE inhibitörleri veya ARB blokörleri kullanımı ile olduğunda, diyabetik nefropati progresyonunu yavaşlattığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir^{49,50}.

Tip 1'te hipertansiyonun gelişimi iyi tanımlanmıştır⁵¹. Tip 1 diyabetin ilk yıllarında hipertansiyon, sağlıklı kontrollerden daha sık değildir. Nefropatinin başlangıç evresine (mikroalbüminüri), kontrollere kıyasla kan basıncında hafif ama sürekli bir yükselme eşlik eder. Aşırı diyabetik nefropatinin gelişmesi ile birlikte hipertansiyon bir kuraldır ve hipertansiyonun şiddeti böbrek fonksiyonlarının derecesi ile ters orantılıdır. Serum kreatinini yükselmeye başladığı zaman hipertansiyon prevalansı % 90'nın üzerindedir. Bunun aksine, Tip 2 diyabeti olan hastalarda hipertansiyonun doğal seyri daha az tahmin edilebilir karakterdedir. Hastaların önemli bir kısmında nefropati başlamadan çok önce esansiyel hipertansiyonun birlikteliği söz konusudur. Hipertansiyonun diyabetik nefropati progresyonunda önemli bir rolü olduğunu düşündüren çeşitli

deneysel ve klinik gözlemler vardır. Hipertansiyonun, var olan renal hemodinamik bozuklukların şiddetini artırıp glomerüler kapiller akış ve basıncı daha da yükselterek diyabetik renal hasarı hızlandırdığı düşünülmektedir. Kötü glisemik kontrol, afferent arteriolde vazodilatasyona yol açarak yükselmiş sistemik kan basıncının glomerüle daha fazla yansımaya izin verir. Nefropati geliştirecek diyabetik hastalarda hipertansiyon prevalansı ve ortalama kan basıncı, nefropati geliştirmeyecek diyabetik hastalardan daha yüksektir. Bunun yanında ebeveynlerinde hipertansiyon öyküsü olan tip 1 diyabetiklerde nefropati riski üç kat yüksektir; bu esansiyel hipertansiyon için kalıtsal yatkınlığın nefropati riskini artırdığını göstermektedir⁵². Aşkar diyabetik nefropatisi olan hastalarda yapılan çok değişkenli analizde, GFH'da daha hızlı kaybın yüksek diyastolik kan basıncı ile daha çok bağıntılı olduğu bulunmuştur. Aksine HbA1c ile değerlendirilen kan şekeri kontrol düzeyi GFH'daki değişim ile, en azından aşkar nefropatisi olan bu hastalarda bağıntılı değildir⁵³.

Streptozosin ile diyabet oluşturulmuş fare modelinde Goldblattın iki böbrek / tek klips hipertansiyonun etkilerine ilişkin bir çalışmada, yüksek sistemik basınca maruz kalan klipslenmemiş böbrekte şiddetli nefropati gelişimi gözlenirken, yüksek sistemik basınçtan korunan klipsli böbrekte nefropati gelişmemektedir⁵⁴. Glomerüler bazal membran kalınlaşması ve nodüler Kimmelstein-Wilson lezyonları, yalnız yüksek arteriyel basınca maruz kalan ve renal arteri açık böbrekte bulunmuştur⁵⁵.

2.4. VEGF Sistemi

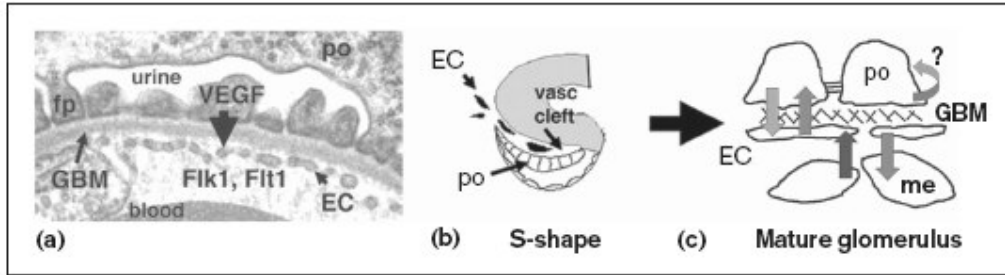
2.4.1. VEGF Ailesi

VEGF ailesi, VEGF-A,-B,-C,-D,-E ve plasenta büyüme faktörü içerir. VEGF, insanlarda, 121, 145, 165, 189 ve 206 aminoasidin, homodimerik glikoproteini olarak en azından 8 ayrı formda bulunur. Farelerde ise 1 aminoasit eksiktir^{56,57}. VEGF endotelial hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını uyarır, vasküler geçirgenliği artırır, endotelde bağımlı vazodilatasyonu yürütür, fizyolojik ve patolojik anjiogeneizde kardinal rol oynar ve lökosit kinetiğini düzenler^{57,58}. Fsm benzeri tirozin kinaz 1 ve fetal karaciğer kinaz 1/KDR olarak bilinen, en iyi tanımlanmış 2 VEGF reseptörü (VEGF-1 VEGF-2), yüksek affiniteli transmembran transmembran tirozin kinaz reseptörleridir⁵⁷. Suda çözünen fsm benzeri tirozinkinaz (VEGF-1'in kesilmiş bir varyantı), dolaşımda VEGF'yi bağlayarak, VEGF bulunabilirliğini düzenler⁵⁹. VEGF yapımı, TGF-beta,

PDGF, İGF-1 gibi birçok büyüme faktörü ve sitokin ile düzenlenir^{56,57}. VEGF, NOS₃'ün endotel hücrelerindeki ekspresyonu ve NO'nun yapımını artırır⁶⁰.

2.4.2 Normal böbrekte VEGF ekspresyonu

VEGF ve iki VEGFR'nin tamamı normal böbreğin glomerül ve tübüllerinde eksprese edilir^{59,61,64}. Fare ve insan mezengial hücre kültürleri, VEGF-121, VEGF-165 ve VEGF-189'nun mRNA'sı ile VEGF proteinini eksprese eder^{64,65}. Fare ve insan böbreğinde, VEGF mRNA ve/veya proteini, glomerül podositlerde, distal tübüllerde, toplayıcı kanallarda ve daha az olarak bazı proksimal tübüllerde saptanmıştır^{59,61,63,66}. İnsan glomerülünde, farklı paternlerde VEGF ekspresyonu belirlenmiştir.



Şekil 1. VEGF'nin glomerulogenezde S-shape evresinde ilk saptanması a) Fenestre edilmiş endotel hücreleri(EC), glomerul bazal membranı (GBM) ve podositlerden oluşan glomerul filtrasyon bariyerinin elektron mikroskopik görünümü. Podositler (po) VEGF'nin bütün izoformlarını eksprese eder. Birbirine bitişik özellikte olan endotel hücreleri VEGF'nin reseptörlerini (Flk1, Flt1) eksprese eder. b) Podosit öncülleri glomerulogenezin S-shape evresinde ilk defa ortaya çıkarlar. Podositler VEGF ekspresyonu yaparken diğer taraftan endotel hücreleri VEGF reseptörlerini eksprese edip kapiller yatağı oluşturmak için vasküler aralığa (vasc cleft) göç ederler. c) kapiller boşluk, matur glomerül ve podositler VEGF eksprese etmeye devam ederler. Parakrin VEGF sinyali podositlerden komşu endotel hücrelerine doğru oluşur. Endoteliumdan karşıt sinyaller podositlerin farklılaşması için gereklidir. Podositler içerisinde VEGF sinyali için otokrin bir bağ olup olmadığı şu anda açık değildir. VEGF aracılı endotel hücre göçü glomerül içine mezengiyal hücre(ME) göçü için gereklidir⁷².

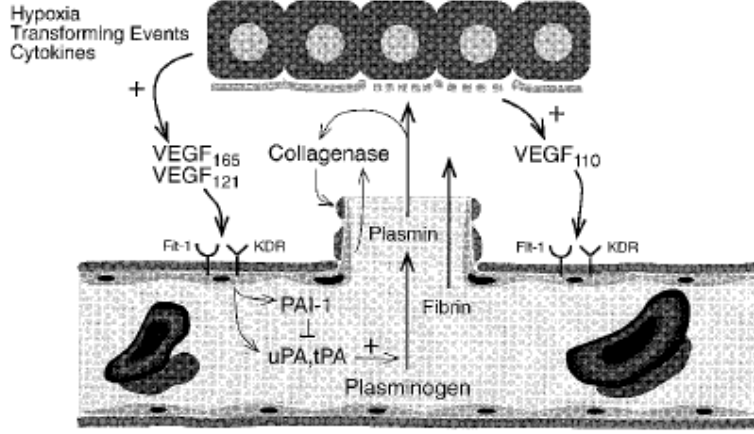
Fakat en sıklıkla, 3 sık izoform olan VEGF-121, 165 ve 189 eksprese edilmiştir⁵⁹. VEGFR-1 ve VEGFR-2, fare ve insan mezengial hücre kültürlerinde^{67,69} ve fare tübüler epitel hücre kültürlerinde eksprese edilmiştir⁷⁰. Fakat insan podosit kültüründe tanımlanmış ve üretilmemiştir⁷¹. Fare böbreğinde, VEGFR primer olarak glomerüler epitel hücrelerinde, fakat ayrıca distal kıvrımlı tübüler, toplayıcı kanallar ve intertisyal hücrelerde eksprese edilirler, VEGFR-1 daha yaygın olarak proksimal ve distal tübüllerde tespit edilmiştir^{61,70}. İnsan böbreğinde, VEGFR-1 ve VEGFR-2, baskın

olarak preglomerüler ve postglomerüler epitel hücrelerinde lokalizedirler^{62,63,68}. İnsan glomerülünde VEGFR-1, VEGFR-2, suda çözünen VEGFR-1 ve nörofilin-1'in ekspresyonu heterojendir^{59,71}. Nörofilin-1, tüm böbrek, tek glomerül, insan glomerüler podosit kültürü ve mezengial hücrelerde tespit edilmiştir^{67,68}. VEGF'nin glomerulogenezde S-shape evresinde ilk saptanması yukarıdaki şekilde görülmektedir.

2.4.3. VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

VEGF endotel hücre farklılaşması ve daha önceden mevcut olan damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesi için gereklidir. Buna ek olarak, VEGF 'nin hücrenin yaşaması ve ciddi stres durumunda çoğalma olması için yaşamsal faktör olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Hipoksi; hem *in vivo* hem *in vitro* ortamda VEGF geninin ekspresyonunda ana düzenleyicidir ve VEGF gen transkripsiyonunu indüklemektedir (şekil 2). VEGF geninde 28 bp hipoksi yanıt elementi (HRE) transkripsiyonun başlangıç bölgesinin 1 kb karşısında yer almaktadır. Hipoksi durumunda VEGF geninin transkripsiyon aktivasyonu hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 (HIF-1alfa/beta)'in bu elemente bağlanması aracılığı ile olmaktadır. HIF-1alfa alt grubu oksijene hassas alt kısmıdır. Bunun aksine hipoksiye yanıt olarak VEGF'nin düzenlenmesinde transkripsiyon aktivasyonu tek mekanizma değildir. mRNA'daki stabilite artışı önemli transkripsiyonel komponenttir. Hipoksi VEGF gen transkripsiyonunu ve VEGF mRNA gen transkripsiyonunu ve VEGF mRNA stabilizasyonunu indüklemektedir. Hipoksinin yanısıra birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü VEGF mRNA'nın değişik hücrelerde ekspresyonunda düzenleyici olabilir. Birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü değişik hücre tiplerinde VEGF-mRNA ekspresyonunu düzenleyebilir. Epidermal büyüme faktörü, TGF-beta veya keratinosit büyüme faktörü VEGF gen ekspresyonunda belirgin bir indüksiyon ile sonuçlanır. IL-1 α ve PGE₂ kültürdeki sinovyal fibroblastlar VEGF ekspresyonunu indüklemekte ve bu da inflamasyondaki anjiogenezde bu tür inflamasyon mekanizmalarının katkıda bulunduğunu desteklemektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün kültür ortamında kolorektal kanser hücrelerinde VEGF-mRNA ve protein indüksiyonu yaptığı gösterilmiştir. TSH ve ACTH 'da *in vitro* ortamında VEGF gen ekspresyonunu indükleyebilmektedir. VEGF, renin ve AT-2 tarafından düzenlenmektedir. VEGF' nin ACE ekspresyonunu ve AT-2 üretimini uyardığıda bilinmektedir. Birçok çalışma AT-2'nin bir çok hücre tipinde

VEGF ekspresyonunun güçlü uyararı olduğunu göstermesine rağmen, birkaç çalışmada AT-2 ve VEGF arasında zıt bir ilişki olduğunu göstermiştir.^{73,74,75}



Şekil 2. Vasküler endotelde VEGF izoformlarının hareketlerinin şematik gösterimi. Çeşitli uyarılar farklı hücre tiplerinden VEGF izoformlarının(VEGF-121, VEGF-165) salınımına neden olurlar. Bu proteinler yeni çıkmış hücreler içeren vasküler endotelde plazminojen aktivatörleri(PA), plazminojen aktivator inhibitör I-1 (PAI-1) ve intertisyel kollejenazın induksiyonu ve aynı zamanda plazma proteinlerinin ekstravazasyonu gibi karmaşık etkilere neden olabilirler. Plasmin ekstraselüler matrikse bağlı bulunan VEGF'nin salınımına neden olur. Plasmin prokollejenazı aktive eder. PAI-1'in aktivasyonu PA'nın aktivasyonunu inhibe ederek negatif düzenleyici bir adım oluşturur⁷⁶.

2.4.4 VEGF ve Diyabetik Nefropati

Birkaç çalışma gösterdi ki hiperglisemi farklı hücre tiplerinde VEGF'nin üretimini artırıyor⁷⁷. VEGF mRNA ve protein ekspresyonu böbreğin tübüloepitelyal ve glomerüler hücrelerde yüksek glikoz seviyelerine maruz kaldıktan sonra artırılmaktadır^{78,79}. Buna ek olarak, VEGF'nin upregulasyonu ve onun reseptörleri diyabetik ratların böbreğinde gösterildi^{80,81}. OLETF ratlarında yapılan çalışmada renal ve glomerüler VEGF mRNA immünreaktivitesinin 9. haftadan 68. haftaya kadar geçen sürede artmış olduğu rapor edildi. Hiperglisemide artmış VEGF ekspresyonunun yanısıra, diyabetik nefropatide VEGF'nin potansiyel patofizyolojideki rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Hiperglisemi, VEGF geni ve protein ekspresyonunu hipergliseminin zararlı etkilerinin ana mediyatörlerinden biri olarak tanınan protein kinaz C aracılığıyla farklı hücre tiplerinde uyarır^{79,82,83}. PKC'nin inhibisyonu ve down regülasyonu hiperglisemi ile artırılan VEGF üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir⁸⁴. PKC ve VEGF arasındaki bağlantı, oral verilen PKC β inhibitörlü bir çalışmayla daha çok desteklendi. PKC β inhibisyonu sadece VEGF'nin uyardığı artmış

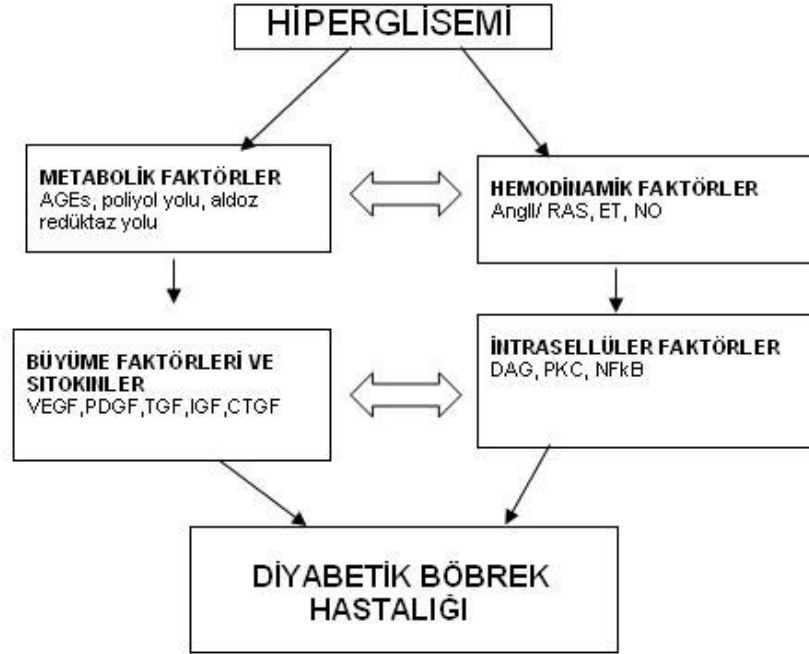
retinal geçirgenliği azaltmasıyla ilgili değil aynı zamanda streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda mikroalbuminürinin yavaşlatılması ile de ilişkiliydi^{85,86}.

Diğer önemli konu VEGF ve NO arasındaki ilişkidir. VEGF, endotel hücrelerde eNOS'un upregulasyonu ve aktivasyonuyla VEGF'nin anjiogenik, vasküler geçirgenlik ve hemodinamik etkilerini kullanır^{87,88}. VEGF blokajı diyabetik glomerülde eNOS'un upregülasyonunu önlediği, böylece VEGF; glomerüler kapiller endotel hücrelerde kendi reseptörlerine bağlandığı ve bu hücrelerde eNOS ekspresyonunu artırdığı iddiası desteklenmektedir⁸⁹. Bununla birlikte VEGF-NO arasındaki aks bozulduğunda deneysel ratlarda hiperglisemi ile meydana gelen mikrovasküler disfonksiyonu önlediği gösterilmiştir⁹⁰.

Diyabetik böbrekte VEGF'nin ekspresyonu sadece hipergliseminin etkisiyle değil aynı zamanda haftalar ve aylar boyunca diyabetik dokuda biriken AGEs 'nin etkilerinde bađlıdır⁹¹. AGEs' ler invivo ve invitro ortamda VEGF ekspresyonunu aktive ettiği gösterilmiştir. Diyabetik nefropatinin patogeneziyle ilgili birtakım sitokin⁹² ve anjiyotensin II gibi faktörlerin VEGF ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir⁸⁸. Son zamanlarda anti VEGF antikorlarının diyabetik ratlarda glomerüler hipertrofi, albuminüri, hiperfiltrasyon gibi erken renal fonksiyon bulgularını düzelttiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır⁸⁹. Diyabet protein kinaz C aktivasyonu ilerlemiş glikosilasyon son ürünü, sitokin ve büyüme faktörlerinin up-regülasyonu, reaktif oksijen türlerinin artışı ve renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması gibi çeşitli patolojik değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin tümünün renal VEGF yapımını artırdığı bilinmektedir. Özetle, pek çok uyarıcı birlikte ve tek başına etki ederek diyabetik böbrekte VEGF yapımını artırabilmektedir^{88,92}.

2.5. Sitokinler

Tip 2 diabetüs mellitüste kronik inflamasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır, ama pro inflamatuvar faktörlerin yağ dokusundan sentezlenip salındığı bilinmektedir. Son çalışmalar mikrovasküler diyabetik komplikasyonların gelişiminde proinflamatuvar faktörlerin önemli bir olduğunu göstermektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar diabetik nefropatinin inflamasyon bulguları sergilediğini göstermiştir⁹³. Şekil 3' te sitokinler ve büyüme faktörlerinin diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkisi görülmektedir⁹⁴.



Şekil 3. Diyabetik böbrek hastalığının fizyopatogenezinde büyüme faktörleri /sitokinler, intraselüler faktörler, metabolik faktörler ve hemodinamik faktörler arasındaki ilişkinin şematik resmi. AGEs: advanced glycation end product, AngII:AngiotensinII, RAS:Renin angiotensin sistem, ET:Endotelin, NO:Nitric oksit, VEGF: vasküler endotelial growt factor, PDGF: Platelet-derived growth factor, TGF- β :Transforming growth factor beta, CTGF:Connective tissue growth factor; NFkB:nuclear factor-kappa B⁹⁴

2.5.1. Genel Özellikler

Sitokinler hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan hormon benzeri protein ve ya glikoproteinlerdir. Hem doğal, hem de spesifik inflamatuvar yanıtta immün sistem hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenleyen, hematopoesis, yara iyileşmesi gibi bir çok biyolojik olayda önemli görevler üstlenen moleküllerdir. 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır.

İL-1, İL-6 ve TNF-alfa'nın santral inflamatuvar sitokinler olduğu ve diyabetik hastalarda miktarlarının artan komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir⁹⁵. Diyabetik nefropati üzerine sitokinlerin etkisi henüz kesin olarak ortaya konulmuş olmayıp yapılan bazı deneysel çalışmalarda önemli etkilerinin olduğuna yönelik veriler vardır. Senatorski ve arkadaşları diyabetik nefropatili olgularda üriner TGF-beta ve İL-6 düzeyinin

diyabetik nefropati gelişimiyle belirgin olarak arttığını ve nefropatinin saptanmasında iyi bir prognostik faktör oldukları yorumunu yapmışlardır⁹⁶.

2.5.2. Tümör Nekroz Faktör (TNF)

TNF-alfa immün, metabolik ve inflamatuvar olaylara neden olan bir sitokindir. TNF-alfa 157 aminoasitten oluşan bir polipeptid molekülüdür. Hem membrana bağlı, hemde salınmış iki formu vardır ve her ikisinde aktiftir. TNF- α 'nın iki tip reseptörü vardır: tip 1 (TNFRI) ve tip 2 (TNFRII). TNF sistemi insülin direnci sendromunun birkaç parçasının patogenezinin de baskın bir rol alan TNFRII' nin neden olduğu farklı hücrel mekanizmalarla etki eder. Son çalışmalar göstermiştir ki, TNFRII geninde ki mutasyonlar tip 2 DM patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır⁹⁷. Tip2 DM ve onun mikrovasküler komplikasyonlarında; TNF- α 'nın büyümeyi uyarma, sitotoksikite ve anjiyogenez gibi önemli fonksiyonları vardır. İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 aktivasyonu ile immün yanıtı yönetir. TNF- α 'nın kardiyak fonksiyon üzerine etkisi salınım miktarına ve süresine bağlıdır. Yüksek TNF- α seviyeleri sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kardiyomyopati ve akciğer ödemi ve dolayısıyla konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir. İnsülinin indüklediği glukoz utilizasyonunu glukoz transportörü olan GLUT 4 sentezini inhibe ederek azaltır. Kanseri, endotoksemi, travma veya TNF'nin arttığı herhangi bir durumda periferik insülin rezistansı görülür. Karaciğerde lipogenezi ve VLDL yapımını artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur^{97,98}.

2.5.3. İnterlökin 1

İL-1 başlıca makrofaj hücreleri tarafından üretilmektedir. İL-1 nöroendokrin ve metabolik fonksiyonları etkiler. İL-1 in sistemik etkileri; ateş, nötrofillerin salınımının artışı, hipotansiyon, hepatik akut faz reaktanı olarak, insülin miktarında artıştır. İn vitro koşullarda, İL-1; lenfokinlerin (İL-2, İL-3, İL-4 and İL-6) miktarında artış, vasküler konjesyon ve pıhtı oluşumuna yol açan endotelial faktör olarak etki eder. İL-1 histamin salınımını ve euzonofil, nötrofil ve bazofillerden granül salınımını artırır. İL-1 hücrelerde araziidonik asit metabolitlerinde dramatik bir artış yaparak prostoglandin E2 sentezinde artışa neden olur⁹⁶.

İL-1 alfa ve İL-1 beta olmak üzere iki formu vardır. İnsan pankreas adacık hücrelerinin yüksek glukozu uzun süre maruz kalmasının, bu hücrelerden İL-1 beta

yapımını uyardığı, bununda NF-kB (nuclear factor-kB) aktivasyonu ve Fas sinyalinin up regülasyonuna yol açtığı ve sonuçta otokrin apoptozu tetiklediği yakın zamanda öne sürülmüştür. İL-1 intraglomerüler mikrosirkülatur anormalliklerin gelişimi gibi, mezengial matriks ve hücre proliferasyonuna katılmakta ve vasküler permabiliteyi artırmaktadır⁹⁴.

2.5.4. İnterlökin- 6

İL-6 immün sistem dışı çoğu hücrede ve immünregulasyonda anahtar bir rol oynayan pleotropik bir sitokindir. İL-6; İL-11, oncostatin M, lösemi inhibitör faktör, cardiotrophin-1 ve cardiotrophin –like sitokinleri içeren İL-6 sitokin familyasına aittir. İL-6 nın gp130 ve İL-6R alfa adında iki reseptörü vardır. İL-6; immün sistemin çoğu hücresinde, endotelial hücreler, iskelet ve düz kas hücreleri, yağ hücreleri, beta adacık hücreleri, hepatositler, mikroglial hücreler, astrositler başlıca olmak üzere bir çok hücrede üretilmektedir⁹⁹.

Bazı çalışmalarda İL-6 nın tip 2 DM’ te artmış oranlarda bulunmuştur ve hipofiz bezinden ACTH üretiminin stimülasyonu gibi diyabetojenik role sahiptir. Ek olarak insülin direnci sendromunun özellikleri olan hastalarda İL-6’ nın artmış olduğu görülmüştür. Tip 2 DM’ de proinflatuvar sitokinlerin üretiminin kaynağı ve salınmış miktarları bilinmemektedir¹⁰⁰.

2.5.6. İnterlökin -10

İL-10 immün sistemin regülasyonunda kritik bir rol oynayan anti inflamatuvar bir sitokindir. İL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini güçlü bir şekilde inhibe eder ve makrofaj ve lenfositler aracılığı ile oluşan güçlü inflamatuvar yanıtı işlemez duruma getirme özelliğine sahiptir. İL-10 inflamatuvar cevapta ana regülatuar sitokindir. T helper 1 ve T helper 2 hücrelerinin sitokinlere cevabını ve proliferasyonunu inhibe eder¹¹². Van Exel ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 DM ve metabolik sendrom ile, azalmış İL-10 üretimi arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada serum LDL, trigliserid, total kolesterol, glukoz ve HbA1c değerlerinde azalmaya karşılık, İL-10 üretiminde artma görülmüştür. İL-10 T-hücreleri, B-hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından üretilir ve genetik kontrol altındadır¹⁰².

IL-10'un biyolojik etkisi oldukça karmaşıktır. IL-10 etkisini antijen spesifik T hücre proliferasyonunu azaltarak, Naturel Killer (NK) hücrelerinin IL-2'ye yanıt olarak INF- γ üretimini engelleyerek ve monositlerin IL-4 ve INF- γ ' ya yanıt olarak MHC sınıf II reseptör sunmasını engelleyerek gösterir. IL-10 humoral immüniteden sorumlu yardımcı T hücreleri TH2 tarafından salındığından ve hücresele immüniteden sorumlu T hücreleri TH1'lerin INF- γ gibi sitokinlerinin üretimini engellediğinden T hücre çapraz düzenleyici faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak IL-1 reseptör antagonisti, çözülmüş TNF- α reseptörü ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü gibi bir çok antiinflamatuvar proteinin sunumunu artırır. Bu kadar immün sistem inhibisyonu etkisine rağmen IL-10 aynı zamanda B lenfositleri üzerinde MHC sınıf II reseptör sunumunu artırıcı ve T hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlayıcı etkiye sahiptir¹⁰³.

2.6.6. Ekokardiyografi

Ultrasonografik olarak kalp yapı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. EKG'den sonra klinik değerlendirmede ikinci en önemli araçtır. İki boyutlu görüntü sağlar ancak günümüzde değişik hesaplama ve ölçümlerle üç boyutlu EKO ölçümleri yapılabilmektedir. Dopler EKO'nun kullanımıyla kan akımlarının saptanması mümkün olmuştur. Böylece görüntü yanında kalbin fizyolojisi ile ilgili bilgiler elde edilmektedir. EKO da kalbin duvar kalınlıkları, enjeksiyon fraksiyonu, kapak yapı ve fonksiyonları incelenebilmektedir. EKO ölçümü sonucu kullanılan klinik parametrelerden bazıları tablo 3' te gösterilmiştir¹⁰⁴.

2.7. Hs-CRP

Tip 2 diyabetiklerde ateroskleroza bağlı mikrovasküler ve makrovasküler lezyonlar daha sık görülmektedir. Hs-CRP, geni 1. kromozomun uzun kolunda bulunan, 5 çeşit alt birimden oluşan, 125000 molekül ağırlıklı bir proteindir. Karaciğerde IL-6'nın denetimi altında hepatositlerde sentezlenir ve akut faz yanıtının önemli mediyatörlerinden birisidir. Yaklaşık 50 saat gibi bir sürede en yüksek plazma seviyesine ulaşır ve 6-7 gün sonra normale döner. Hs-CRP inflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olmasının yanı sıra infeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum bu proteinin düzeylerinde artışa yol açabilir. Sitokinler hs-CRP yapımını uyarırlar ve sitokin düzeyleri ile miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalıklarından ölümler arasında ilişki

bulunmuştur. Yine obezlerde hs-CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Hs-CRP'nin diyabet hastalarında, gizli myokardiyal iskeminin varlığına bakılmaksızın, majör klinik bulgular açısından iyi bir ön belirleyici olarak kullanılabilceği düşünölmüştür^{105,106,107}.

Tablo 3- Normal Ekokardiografik ölçümler¹⁰⁴

LVIDd	37-56mm
LVIDs	25-41mm
IVS	6-11mm
PW	6-11mm

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınan hastalar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Endokrinoloji ve Nefroloji Polikliniklerine başvuran hastalardan seçildi. 57 tip 2 DM tanısı almış hasta ve 12 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde bir anormallik tespit edilmeyen hastalardan seçildi. Hastalar 39 bayan ve 30 erkekten oluşuyordu. 40 yaş üstü, serum kreatinin değeri 2,5 altında, üriner albümin atılımı olan hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların antiproteinürik, insülin tedavisi almıyor olmalarına dikkat edildi. Nondiyabetik veya obstrüktif renal hastalığı olanları dışlamak için; mikroskopik veya makroskopik hematuri, glomerulonefrit ve nefrolitiazis varlığı ve öyküsü, tek veya çift taraflı atrofik böbreği olanlar; karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, hematolojik, neoplastik ve inflamuar hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan 4 grup oluşturuldu. Kontrol grubu (grup1, n=12), normoalbuminürik hastalar (idrar albümin/kreatin oranı (ACR) <30 mg/gr olan, grup 2, n=23), mikroalbuminürik hastalar (ACR 30-300 mg/gr, grup 3, n=21), makroalbuminürik hastalar (ACR>300 mg/gr, grup 4, n=13) şeklinde 4 gruba ayrıldı. İdrarda albümin ölçümü ortalama 2 hafta sonra tekrarlandı ve yapılan ölçümlerden yüksek olan değerler dikkate alındı.

Hastalar, en az 5 dakika dinlendirildikten sonra oturur vaziyette, sağ koldan uygun manşon ile ölçüldü ve kaydedildi. Hipertansiyon; sistolik >140 mmHg ve/veya diyastolik > 90mmHg olarak tanımlandı. Diyabetik retinopati ve evresi aynı hastanede çalışan bir oftalmolog tarafından değerlendirildi. Background, preproliferatif ve proliferatif retinal değişiklikleri olan hastalar retinopatisi var şeklinde değerlendirildi.

Hastaların serumlarında açlık kan şekeri (AKŞ), glikolize hemoglobin (HbA1c), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (İL-10), yüksek sensitiveli C reaktif protein (Hs-CRP), compleman 3(C3), compleman 4 (C4), antinükleer antikor (ANA), deoksiribonükleik asit antikor (antiDNA), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, serum kreatinin, hemoglobin (hb), beyaz küre (Wbc), kan üre azotu (BUN) ve HbA1c ölçüldü.

Hastalardan sabahları, EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alındı, 1500 devirde 15 dakika santirfuj yapıldı, daha sonra -20 C' de çalışılana kadar saklandı. Örnekler toplandıktan sonra serum örnekleri çözülerek Biosource immunoassay kit (Catalog #KHG0112/KHG0111) kullanılarak ELISA yöntemi ile serum VEGF₁₆₅ düzeyleri ölçüldü.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), İnterlökin 1(İL-1), İnterlökin 6 (IL-6) ve İnterlökin 10 (IL-10) için 5 cc kan örneği alındı; ölçümler Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarında Immunotech (Fransa) marka kit kullanılarak mikro ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların Kardiyoloji polikliniğinde Acuson Sequoia C 256 marka renkli dopler ekokardiyografi (EKO) ile 3,5 mHz' lik prob kullanılarak Teicholz yöntemiyle transtorasik ölçümler yapıldı. Bu ölçümlerde sol ventrikül diyastol sonu çap (LVIDd), sol ventrikül sistol sonu çap (LVIDs), interventriküler septum duvar kalınlığı (IVS), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümleri yapıldı.

Hastaların kreatin klerensi (Crcl), Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizinde BMİ, yaş, kan basıncı düzeyi, EKO ölçüm bulguları, laboratuvar değerleri ile serum VEGF düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak üzere parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı. Gruplar arası univariate karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testine başvuruldu. Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Science) 11,5 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları $56 \pm 8,8$ yıl olan 30 erkek, 39 bayan olmak üzere toplam 69 hasta alındı. Hastaların diyabetik olanların ortalama süreleri $8,5 \pm 5,8$ yıl idi. Beden kitle indeksleri ortalama $29,7 \pm 4,1$ kg/m² idi. Hastalar kontrol grubu (grup 1), normoalbuminürik grup (grup 2), mikroalbuminürik grup (grup 3) ve makroalbuminürik grup (grup 4) şeklinde 4 gruba ayrıldı. Grupların yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid, LDL, total kolesterol, LDL kolesterol ve WBC arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 5. VEGF ve sitokinlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup1 (n:12)	Grup2 (n:23)	Grup3 (n:21)	Grup4 (n:13)	p
VEGF	110,6±106,5	132,3±112,2	155,1±33,8	428,2±118,7	0,079
İL-1	2,06±0,26	4,50±1,46	13,33±19,26	8,27±4,05	0,019
TNF- α	1,71±0,30	13,20±3,09	6,51±1,52	5,30±1,52	<0,001
İL-6	1,85±0,21	4,55±1,99	9,75±2,89	5,72±3,11	<0,001
İL-10	4,61±1,32	4,13±1,32	4,79±2,14	4,80±1,64	0,54

Tablo 6. Kan basıncı ve EKO bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup1 (n:12)	Grup2 (n:23)	Grup3 (n:21)	Grup4 (n:13)	p
Sistolik KB	125,00±14,45	133,91±10,54	146,66±13,81	157,17±14,06	<0,001
Diyastolik KB	75,41±9,40	80,21±6,98	87,61±8,00	94,58±12,33	<0,001
Ejeksiyon fraksiyon	68.25±1.35	67.69±2.70	63.25±6.25	60.09±7,75	<0,001
LVIDd	41,08±3,69	41,89±4,97	46,16±6,36	47,66±6,22	0,001
LVIDs	28,25±1,51	28,19±2,41	31,33±7,03	35,01±8,19	0,003
İVS	7,70±0,58	8,30±0,66	10,32±1,80	11,79±2,25	<0,001

Tablo 7. Yaş, BMI, DM süresi ve AKŞ'nin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup1 (n:12)	Grup2 (n:23)	Grup3 (n:21)	Grup4 (n:13)	p
Yaş	59,00±6,52	55,56±9,15	56,83±9,25	56,83±9,25	0,713
BMI	27,29±1,90	29,97±4,62	29,8±4,01	28,84±4,21	0,101
DM süresi (yıl)	0,0	6,52±2,48	12,14±3,43	14,75±4,15	<0,001
AKŞ	86,50±10,04	176,82±78,40	238,95±129,69	250,50±109,92	<0,001

Tablo 8. Biyokimyasal değerlerin gruplar arasında karşılaştırılması

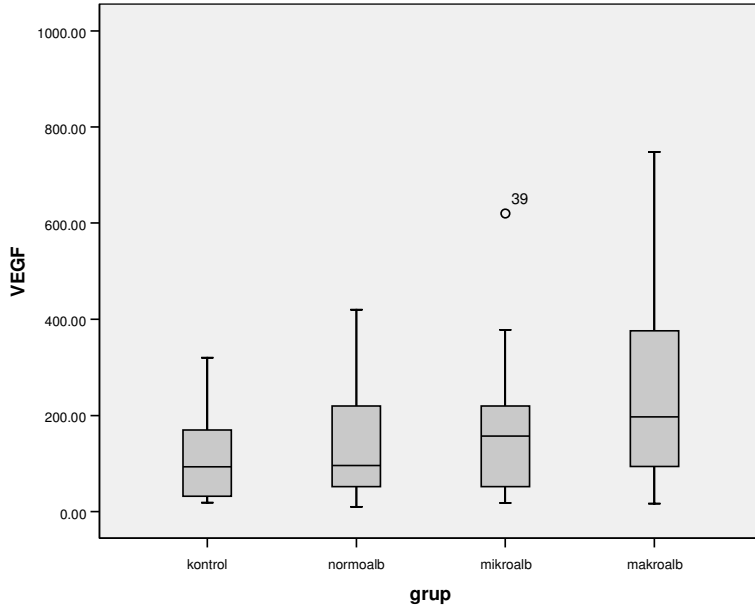
	Grup1 (n:12)	Grup2 (n:23)	Grup3 (n:21)	Grup4 (n:13)	p
HbA1c	6,15±1,16	8,42±1,83	9,63±2,35	10,56±1,64	<0,001
Hs-CRP	4,30±1,99	6,81±4,88	13,49±11,11	55,32±32,58	<0,001
Serum Cr	0,76±0,14	0,82±0,18	1,19±0,50	1,75±0,45	<0,001
CrCl	124,92±13,01	118,13±14,62	84,32±13,95	60,21±12,93	<0,001
BUN	15,75±5,15	14,78±5,79	22,80±8,31	35,16±13,83	<0,001
Hb	14,84±0,31	13,71±0,85	12,93±2,00	11,10±1,48	<0,001
WBC	6308,3±1568,7	7020,0±1776,1	8323,80±2256,3	9958,3±2457,8	0,251
Üriner albumin	6,12±3,91	8,98±5,14	52,42±12,42	682,21±209,12	<0,001

Her 4 grupta, serum VEGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,079, tablo 9, şekil 4).

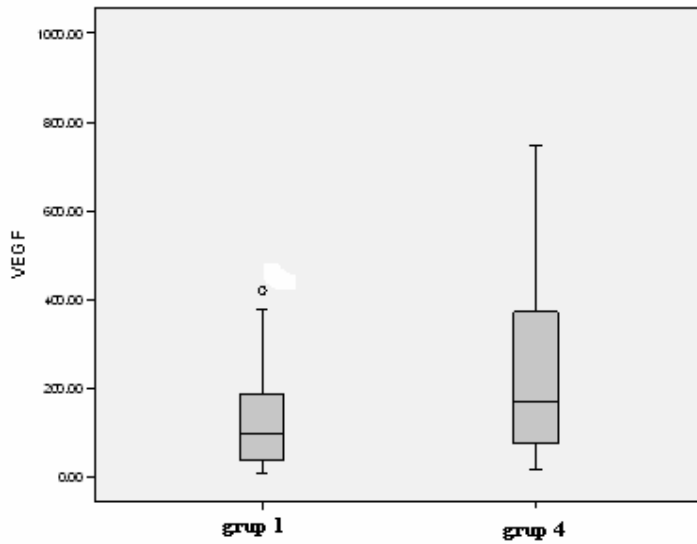
Tablo 9. Serum VEGF ortalama değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

VEGF	n	Ortalama değerler
Grup 1	12	110,6±106,5
Grup 2	23	132,3±112,2
Grup 3	21	155,1±33,8
Grup 4	13	428,2±118,7
p değeri		0,079

Serum VEGF, grup 1 ve grup 4 arasında karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,066$, şekil 5).



Şekil 4. Gruplar arasında VEGF' nin box-plot grafiksel gösterimi



Şekil 5. Grup1 ve grup 4 arasında serum VEGF' nin box-plot grafiksel gösterimi.

Hastalar diyabetik retinopati olanlar ile olmayanlar şeklinde ayrıldı. 34 hastada diyabetik retinopati vardı, 35 hastada diyabetik retinopati yoktu (tablo 10).

Tablo 10: Diyabetik retinopatinin gruplara göre dağılımı

	Grup1 (n=12)	Grup (n=23)	Grup 3(n=21)	Grup 4 (n=13)
DR hasta sayısı	0	2	19	13

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda serum VEGF değerinin DR olmayanlara göre anlamlı oranda arttığı görüldü ($p=0,048$, tablo 11). Diyabetik retinopati ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($p<0,001$).

Tablo 11: Serum VEGF ve diyabetik retinopati varlığı arasındaki ilişki

	Diyabetik retinopati	Hasta sayısı	Ortalama	Standart sapma	p
Serum VEGF	Var	34	200.3375	180.67984	0,048
	Yok	23	126.2833	107.12557	

Grup1 ile grup 2 karşılaştırıldığında İL-1, TNF- α , İL-6 ve HbA1c arasında anlamlı bir fark görüldü ama serum VEGF ve İL-1 arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 12).

Tablo 12: Grup 1 ile grup 2' ün karşılaştırılması

	Grup1 (n:12)	Grup2 (n:23)	P
VEGF	110,6 \pm 106,5	132,3 \pm 112,2	0,98
İL-1	2,06 \pm 0,26	4,50 \pm 1,46	0,94
TNF- α	1,71 \pm 0,30	13,20 \pm 3,09	<0,01
İL-6	1,85 \pm 0,21	4,55 \pm 1,99	<0,01
HbA1c	6,15 \pm 1,16	8,42 \pm 1,83	<0,05

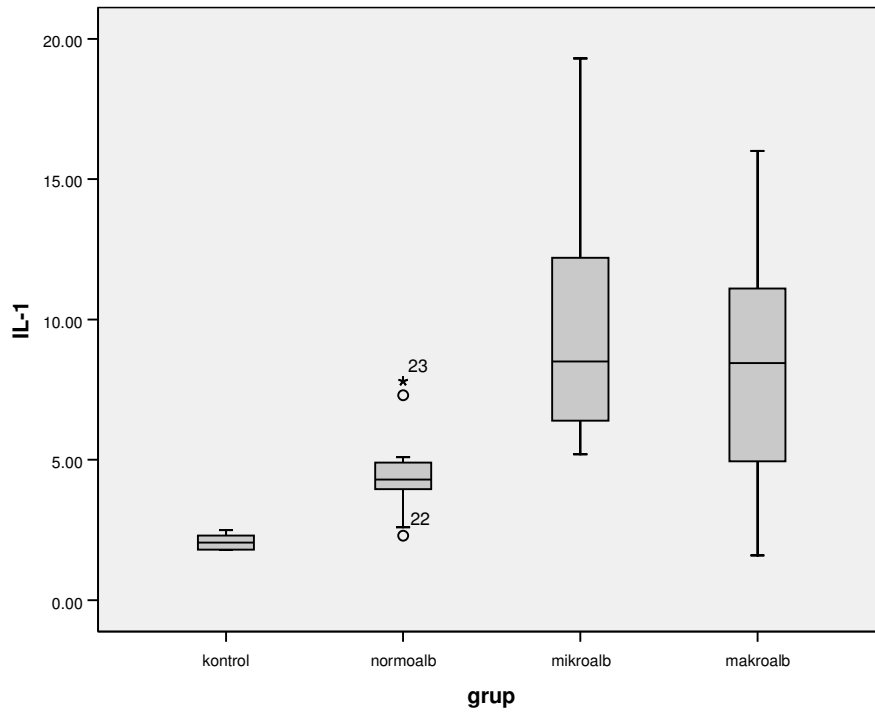
Kreatin klerensi, BUN düzeyi ve serum kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (tablo13, sırasıyla $p<0,001$, $p=0,008$, $p=0,031$). Aynı şekilde grup 4'te de istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (tablo14, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler tablo13' te gösterildi.

24 saatlik idrar albümin düzeyinin kontrollere göre grup 3 ve grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla tablo 13, $p<0,01$ ve tablo 14, $p<0,01$).

Hs-CRP' nin kontrol grubuna göre grup 3 ve grup 4' te istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla tablo 13, $p<0,01$ ve tablo 14, $p<0,001$, şekil 7).

Hb değeri kontrol grubuna göre sadece grup 4' te istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu (tablo 14, $p<0,01$).

Kan basıncı (sistolik ve diyastolik) düzeyi kontrol grubuna göre hem grup 3 hem de grup 4' te istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla tablo 13, $p<0,01$ ve tablo 14, $p<0,001$).



Şekil 6. Gruplar arasında İL-1' nin box-plot grafiksel gösterimi

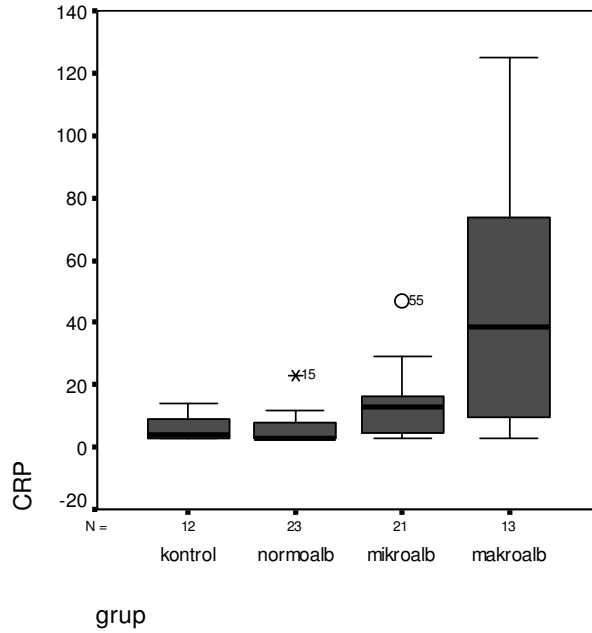
HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre diğer 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$, tablo 12, tablo 13, tablo 14).

EKO ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; EF düzeyi kontrol grubuna göre grup 4' te istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu (tablo14, $p=0,001$). İVS kontrol grubuna göre grup3 ve grup 4' te istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu(sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, tablo13, tablo14). LVİDs özellikle grup 4'te anlamlı düzeyde yüksek bulundu (tablo 14, $p=0,048$) aynı şekilde LVİDd' de grup 4' te anlamlı düzeyde yükseklik bulundu(tablo 14, $p=0,042$).

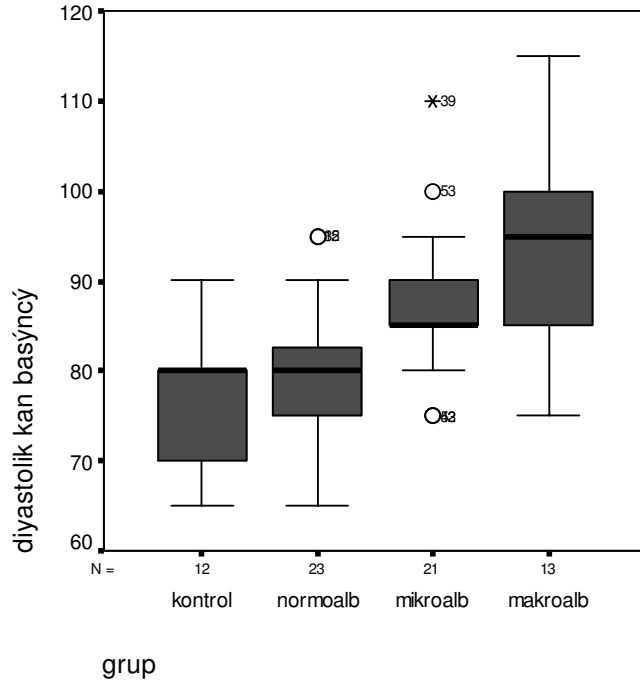
Serum kreatinin düzeyleri grup 3 ve grup 4' te kontrol ve grup 1'e göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$).

TNF- α kontrol grubuna göre her 3 grupta artmış olduğu görüldü; özellikle grup 2 de en yüksek olduğu görüldü(sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$ tablo 12, tablo13, tablo14, şekil 10).

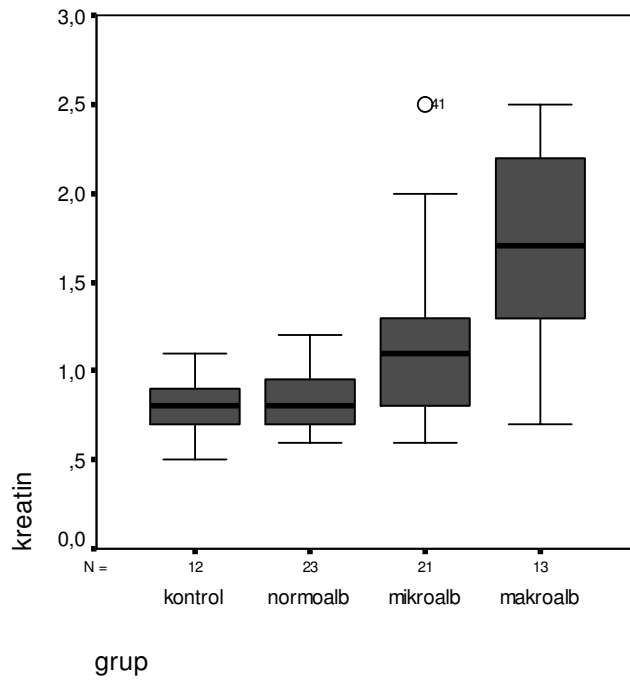
İL-1 düzeyi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p=0,019$, $p=\text{şekil 6}$).



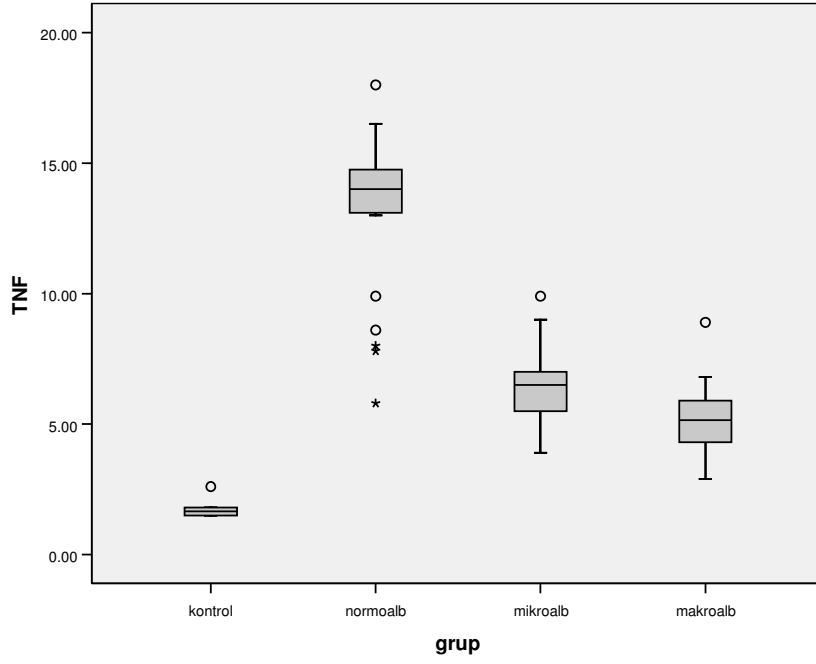
Şekil 7. Gruplar arasında hs-CRP' nin box-plot grafiksel gösterimi



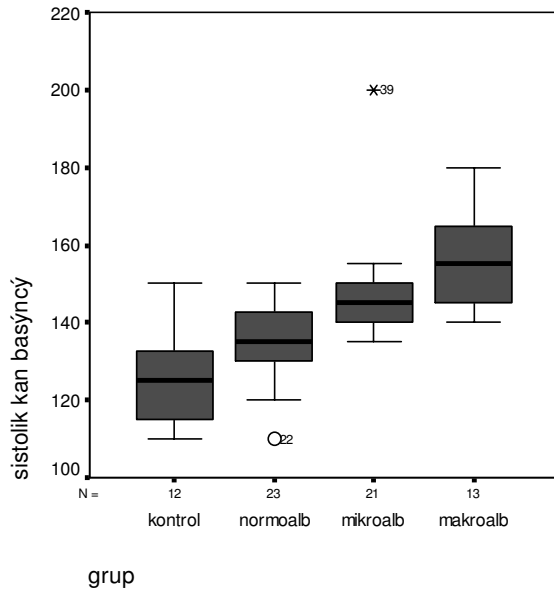
Şekil 8. Gruplar arasında diyastolik kan basıncının box-plot grafiksel gösterimi



Şekil 9. Gruplar arasında serum kreatininin box-plot grafiksel gösterimi



Şekil 10. Gruplar arasında TNF- α ' nin box-plot grafiksel gösterim



Şekil 11. Gruplar arasında sistolik kan basıncının box-plot grafiksel gösterimi

Tablo13 Grup 1 ile grup grup 3' ün karşılaştırılması.

	Grup1 (n:12)	Grup3 (n:21)	P
VEGF	110,6±106,5	155,1±33,8	0,074
İL-1	2,06±0,26	13,33±19,26	<0,001
TNF- α	1,71±0,30	6,51±1,52	<0,01
İL-6	1,85±0,21	9,75±2,89	<0,01
HbA1c	6,15±1,16	9,63±2,35	<0,001
HsCRP	4,30±1,99	13,49±11,11	<0,01
Kan Cr	0,76±0,14	1,19±0,50	<0,05
CrCl	124,92±13,01	84,32±13,95	<0,01
BUN	15,75±5,15	22,80±8,31	<0,05
AKŞ	86,50±10,04	238,95±129,69	<0,01
Sistolik KB	125,00±14,45	146,66±13,81	<0,01
Diyastolik KB	75,41±9,40	87,61±8,00	<0,01
LVIDd	41,08±3,69	47,16±7,36	<0,05
LVIDs	28,25±1,51	32,33±7,03	0,279
İVS	7,70±0,58	10,32±1,80	<0,01
ESR	8,00±3,41	24,33±15,60	<0,05
Üriner albumin	6,12±3,91	52,42±12,42	<0,01

Grupların ayrı ayrı karşılaştırılmasından sonra elde edilen verilerin ilişkisini incelemek için korelasyon testleri yapıldı.

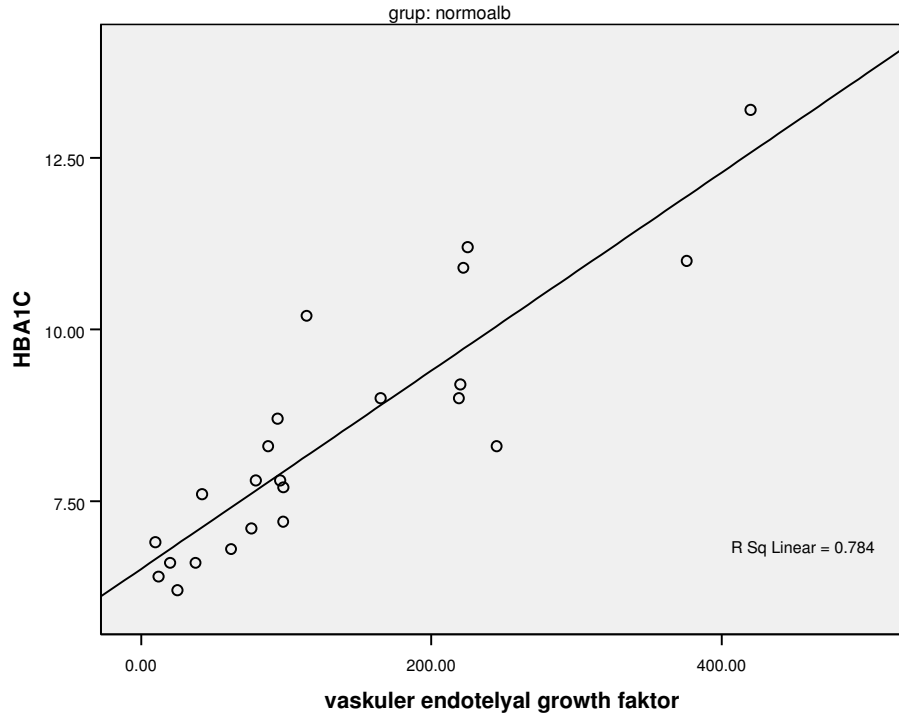
Grup 2, grup 3 ve grup 4'te HbA1c ile serum VEGF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla grup 2' de $p<0,001$, $r=0,784$ grup 3' de $p<0,001$, $r=0,758$, grup 4' te $p<0,001$, $r=0,563$, şekil 11,12,13).

Normoalbuminürik (grup 2) grubu içerisinde serum VEGF ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$, şekil 11).

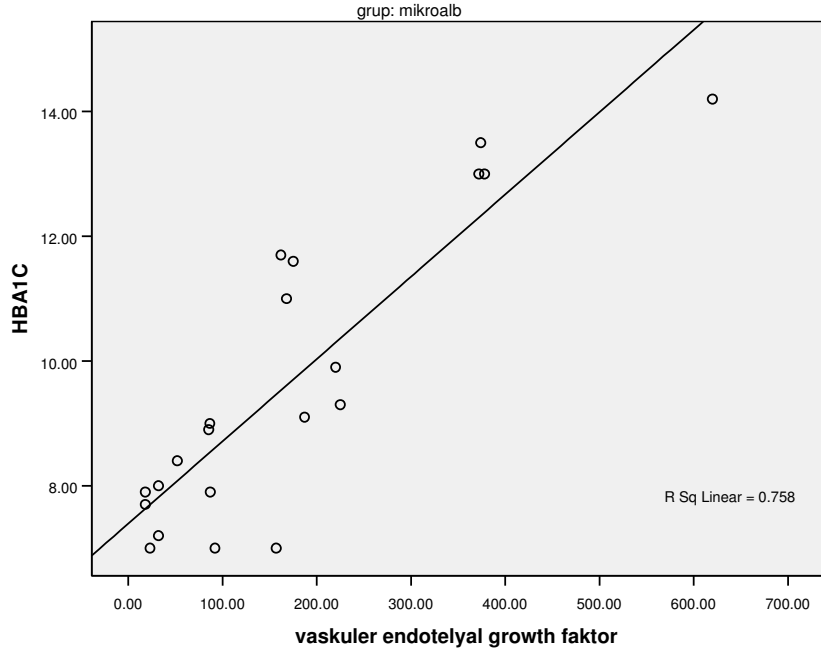
Mikroalbuminürik grup içerisinde serum VEGF ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$, şekil 12). İL-1 ile serum VEGF arasındada istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$). İL-1 ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$, $r=0,782$). Serum VEGF ile İVS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,031$, $r=0,065$, şekil 14). İL-6 ile BMİ arasında istatistiksel olarak anlamlı

pozitif korelasyon bulundu($p=0,043$, $r=0,197$, şekil15). İL-6 ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0,029$, $r=0,226$, şekil 16).

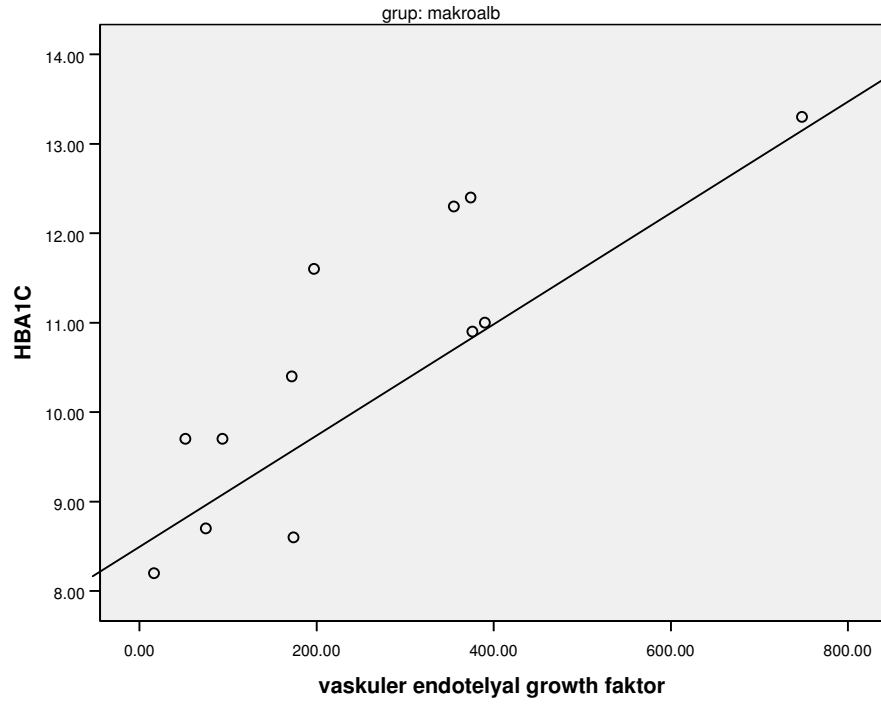
Makroalbuminürik (grup 3) grup içerisinde serum VEGF ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$, şekil 13). Serum VEGF ile İL-1 arasındada istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p=0,035$) Makroalbuminürik grupta serum kreatinin ile hemoglobin arasında negatif korelasyon bulundu ($p=0,029$).



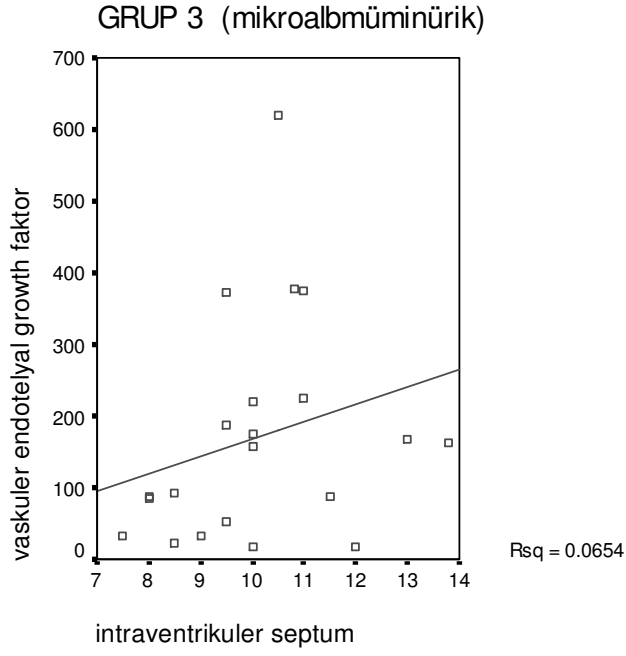
Şekil 12. Grup 2’de serum VEGF ile HbA1c arasındaki korelasyon



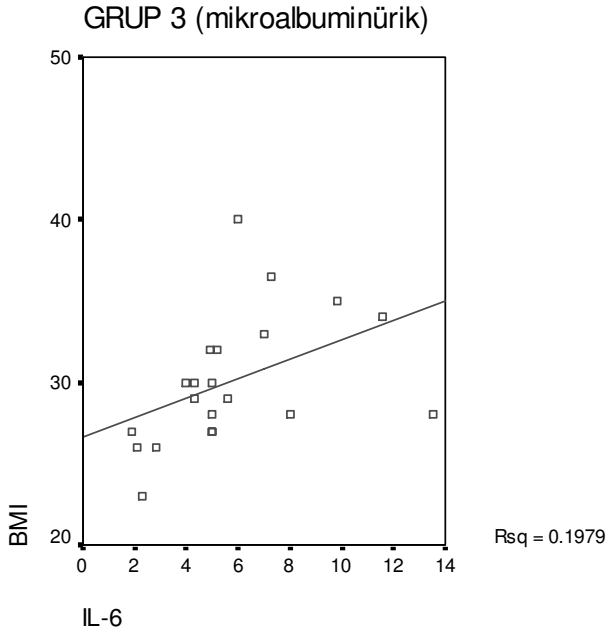
Şekil 13. Grup 3'de serum VEGF ile HbA1c arasındaki korelasyon



Şekil 14. Grup 4'de serum VEGF ile HbA1c arasındaki korelasyon



Şekil 15. Grup 3' de VEGF ile İVS arasındaki korelasyon

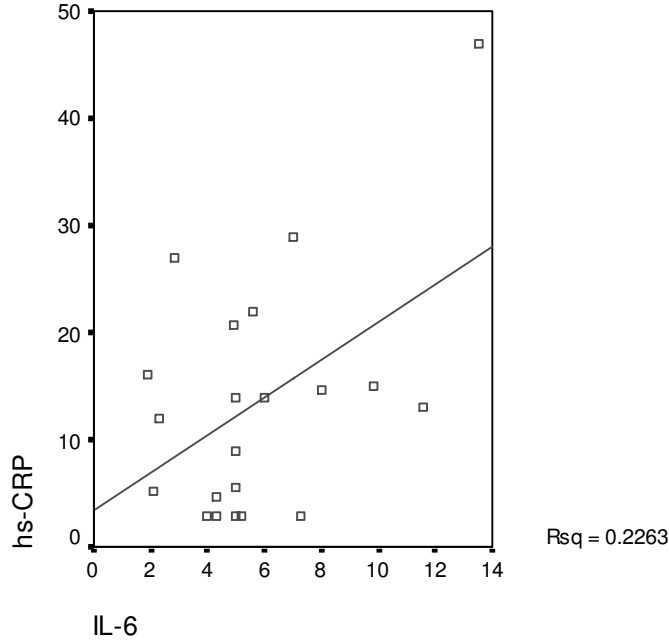


Şekil 16. Grup3'te BMİ ile İL-6 arasındaki korelasyon

Tablo 14: Grup1 ile grup 4'ün karşılaştırılması

	Grup1 (n:12)	Grup4 (n:12)	P
VEGF	110,6±106,5	428,2±118,7	0,66
İL-1	2,06±0,26	8,27±4,05	<0,01
TNF- α	1,71±0,30	5,30±1,52	<0,01
İL-6	1,85±0,21	5,72±3,11	<0,01
HbA1c	6,15±1,16	10,56±1,64	<0,001
HsCRP	4,30±1,99	55,32±32,58	0,001
Kan Cr	0,76±0,14	1,75±0,45	<0,01
CrCl	124,92±13,01	60,21±12,93	<0,01
BUN	15,75±5,15	35,16±13,83	<0,01
Hb	14,84±0,31	11,10±1,48	<0,01
AKŞ	86,50±10,04	250,50±109,92	<0,01
Sistolik KB	125,00±14,45	157,17±14,06	<0,001
Diastolik KB	75,41±9,40	94,58±12,33	<0,001
LVIDd	41,08±3,69	47,66±5,22	<0,05
LVIDs	28,25±1,51	35,01±9,19	<0,01
IVS	7,70±0,58	11,79±2,25	<0,01
ESR	8,00±3,41	42,02±18,23	<0,01
Üriner albumin	6,12±3,91	682,21±239,12	<0,01

GRUP 3 (mikroalbuminürik)



Şekil 17. İL-6 ile hs-CRP arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

Diyabet mikrovasküler ve makrovasküler yapıları etkileyen komplikasyonlara sahip yaygın görülen bir hastalıktır. On yıl önce, diyabetik komplikasyonlara yol açan faktörlerle ilgili çalışmalar ilginç bir ikilemi ortaya çıkarmıştır. Diyabetli hastalarda hem mikrovasküler yetersizlikler hem de mikrovasküler proliferatif hastalıklar görülebilmekte ve hatta bazen her ikisi birden görülmektedir. Mikrovasküler hastalığın tedavisindeki gelişmeler çeşitli diyabetik komplikasyonların tedavisinin ümit verici olduğunu göstermektedir¹⁰⁸. Diyabet protein kinaz C aktivasyonu (genellikle hiperglisemiye cevabın ana mediyatörü), ilerlemiş glikosilasyon son ürünü, sitokin ve büyüme faktörlerinin (transforming büyüme faktörü- β gibi) up-regülasyonu, reaktif oksijen türlerinin artışı ve renin-anjiotensin sisteminin uyarılması gibi çeşitli patolojik değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin tümünün renal VEGF yapımını arttırdığı bilinmektedir. Özetle, pek çok uyarıcı birlikte ve tek başına etki ederek diyabetik böbrekte VEGF yapımını artırabilmektedir. VEGF makromoleküllere karşı vasküler permeabiliteyi artırması ve monosit kemotaksisini ve doku faktörü yapımını uyarması nedeniyle, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde yer almaktadır. VEGF'nin glomeruler permeabiliteyi düzenlemedeki rolü tanımlanmamış olmakla birlikte, çeşitli klinik ve deneysel bulgular VEGF'nin glomeruler permeabilite değişikliklerinde rolü olduğunu göstermektedir¹⁰⁹.

Bizim çalışmamızda serum VEGF düzeyleri ile albüminürinin derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p=0,079$). Benzer çalışmalarda Wasada, Kawakara, Katsumari, Nasure ve Omari tip 2 DM'li Japon hastalarda plazma VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlar. Bunun aksine, ölçülebilir plazma VEGF düzeyini albüminürinin derecesi ile arttırdığını tespit ettiler¹¹⁰. Aynı şekilde Chaturvedi ve arkadaşları, VEGF düzeylerinin albümin atılımı veya ACE inhibisyonu ile korele olmadığını gösterdi¹¹¹. Shulman ve arkadaşları VEGF ekspresyonunun diyabetik nefropatide sklerotik glomerüller ve matriks nodülleri ile dolu alanlarda azaldığını gözlemlemişler¹¹². Bir diğer gözlemlerde diyabetik hastalarda; podositlerde VEGF gen üretiminin ve protein yapımının arttığı şeklinde^{4,64}. Benzer çalışmalarda; komplikasyonu olmayan veya mikroalbuminürik hastalarla karşılaştırıldığında

makroalbüminirik hastalar daha yüksek VEGF değerlerine sahiptir¹¹³. Fakat diğer çalışmalarda, Tip 1 DM' li hastalarda mikroalbüminüri veya makroalbüminüri olsun veya olmasın VEGF düzeyleri benzer bulunmuş^{111,113,114}.

Serum ve plazma VEGF' nin albüminüri ile ilişkisine ait birçok deneysel kanıt mevcuttur. VEGF ve VEGFR' nin artmış renal üretimi streptozosin ile diyabet oluşturulmuş fare modelinde gösterilmiştir⁴. Glomerüler podosit, distal tübül ve toplayıcı kanallarda diyabetin ortaya çıkmasından 3 hafta sonra gözlenen VEGF mRNA ve proteindeki artış, diyabetin 32. haftasına kadar devam etmiş. Bunun tersi olarak, glomerüler ve peritübüler endotel hücreleri ve intestinal hücrelerde VEGFR2 mRNA' daki erken artış gecici olup, 32. haftadan sonra gözlenmedi⁴. Aynı şekilde ZDF sıçanlarında renal VEGF mRNA düzeyleri diyabetin erken dönemlerinde 7. aya kadar yükselmiştir, 9. ayda yani glomerulosklerozun baskın olduğu zaman renal VEGF mRNA düzeyleri azalmıştır¹¹⁵. Bizim çalışmamızda son evrede (kontrol grubu ile karşılaştırıldığında) serum VEGF artışı anlamlı artış göstermedi (p=0,066), aynı zamanda çalışmamızda serum kreatinin değerleri 2,5 mg/dl' ye kadar alındı. Bu grup 4' te diğer evrelere göre glomerulosklerozun arttığını ve serum VEGF yapım kapasitesinin düştüğünü düşündürebilir. Aşkar nefropatide podositlerde VEGF üretiminde artış beklenmesine rağmen grup 4' te anlamlı artış yoktu. Grup 4' te CrCl (60,21±12,93) ve serum VEGF arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık.

VEGF ile albüminüri ilişkisine yönelik birçok klinik çalışma mevcuttur. Örnek olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, tip 1 DM' li hastalarda, artmış^{11,116} veya değişmemiş^{113,114} serum ve plazma VEGF düzeyleri bulunmuştur. Birçok çalışma dolaşımdaki VEGF düzeyleri ile metabolik kontrol parametreleri veya diyabetik nefropatinin ağırlığı arasında bir korelasyon bulmayı amaçlamıştır. Bazı çalışmalarda VEGF düzeyleri ile glisemik kontrol, diyabetik nefropatinin derecesi veya UAE derecesi arasında korelasyonlar tespit edilmiştir^{9,11}. Bizim çalışmamızda serum VEGF ve HbA1c arasında korelasyon mevcuttu. Fakat böyle bir korelasyon diğer çalışmalarda gözlenmemiştir^{111,113,114,117}. Biz çalışmamızda albüminüri ile serum VEGF arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık ve bu vaka sayımızın azlığına bağlı olabileceği gibi grup 4' te artmış glomerulosklerozada bağlı olabilir.

İçinde diyabetik nefropatinde olduğu farklı böbrek hastalıkları olan hastalarda renal biyopsi örneklerinde VEGF ekspresyonunu inceleyen 2 çalışma vardır

^{116,117}. Glomerüler VEGF ekspresyonu çok hafif sklerotik değişiklikleri olan hastalarda en yüksek iken ^{112,118}, (özellikle glomerüler podositlerde) artan skleroz ile azalmış veya kaybolmuřtur¹¹². Benzer şekilde aşıkar diyabetik nefropatisi olan hastaların biyopsilerinde VEGF ekspresyonu sklerotik glomerülerde azalmış veya kaybolmuştur ⁶⁴. Tübülointertisyel hücrelerde VEGF ve VEGF mRNA aşıkar diyabetik nefropatisi olan tip 2 diyabetik mellitüslü hastalarda daha düşüktür ¹¹⁹. Bizim vakamızda hastaların CrCl grup4' te diğer gruplara göre anlamlı düşüktü (CrCl:60,21±12,93). Eğer çalışmaya alınan aşıkar proteinürisi olan hastalar daha yüksek CrCl olan hastalar seçilseydi serum VEGF düzeyi daha yüksek beklenebilirdi bu bize son evrede glomeruloskleroza bağlı VEGF üretimi yapan podositlerin azaldığını gösterebilir.

Üzerinde en fazla çalışılan diyabetik mikrovasküler komplikasyonlardan biride diyabetik retinopatidir. Körlüğe neden olan bu hastalığın etiyolojisi ve tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışmada proliferatif evrelerde, hastaların plazma ve vitröz sıvısında VEGF düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir^{3,120}. Buna ilaveten, diyabetik retina örneklerinde VEGF-A ve üç reseptörünün ekspresyonunda artış olduğu da gösterilmiştir ^{121,122}. IGF-1 ve reseptörü gibi diğer büyüme faktörlerinin de VEGF ile birlikte neovaskülarizasyon artışına katkıda buldukları gösterilmiştir ¹²³. Ayrıca, retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada, retinopatinin etyolojisinde VEGF'nin hipoksik ekspresyonunun önemli olduğu hipotezi doğrulanmıştır ¹²⁴. Diğer önemli nokta, VEGF ve reseptör antagonistlerinin hayvan modellerinde retinopatiyi azalttıklarının gösterilmesidir^{125,126}. VEGF'nin permeabiliteyi indükleme fonksiyonu diyabetik retinopatinin morbiditesine büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır ^{85,127}.

Diyabetik retinopati ile ilgili bu bilgilere paralel olarak çalışmamızda hastalarımızı diyabetik retinopatisi olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayırdık. diyabetik retinopati olan grupta serum VEGF düzeyleri olmayan gruba göre anlamlı yüksekti (p=0,048). Aynı zamanda diyabetik retinopati ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (p<0,001). Bu sonuçlar ışığında kronik hiperglisemi ve sonucunda artmış VEGF diyabetik retinopati gelişimine neden olabilir. Bu bulgularımızı destekleyen diğer çalışmalar şulardır; Aiello ve arkadaşları, diyabetik retinopati tanısı almış hastaların plazma ve vitröz sıvısında VEGF düzeyinin yüksek olduğunu göstermiřtir³. Diyabetik retinopati mevcut olgularda retina ve oküler sıvılarda VEGF düzeylerinde artış için temel stimulusun retinal hipoksi ve iskemi olduğu kabul

edilmektedir. VEGF aynı zamanda DR'nin erken dönemlerinin gelişiminde de rol aldığı birçok deneysel çalışmayla ortaya konmuştur. Artan VEGF düzeyleri vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak, retinopati oluşumuna katkıda bulunur. Diyabetik olgularda retinopati gelişmeden önceki dönemde de VEGF düzeylerinin yüksek bulunduğu saptanmıştır¹²⁴. Non-diyabetik deney hayvanlarının gözlerine VEGF enjekte edildiğinde nonproliferatif diyabetik retinopatide ana değişiklikler olduğu gösterilmiştir. DR oluşmadan önce diyabetik olgularda retinal kan akımının anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. VEGF üretimini stimüle eden en önemli faktörün hipoksi olduğu bilinmektedir. Ancak hipoksi dışında da VEGF üretimini uyaran pek çok sitokin ve metabolit (glukoz, AGEs, IGF-1 ve anjiotensin II)'inde diyabetik olgularda artan düzeyde olduğu bilinmektedir^{124,128}. Hogeboom van Buggenum ve ark. diyabetik retinopati hastalarda vitreus sıvısında VEGF seviyesinin normalden yüksek bulmuşlar ve anjiotensin II inhibitörü (enalapril) alan proliferatif diyabetik retinopati hastalarda retinal VEGF üretiminin azaldığı tespit edilmiş¹²⁹. Ozaki ve ark.'ları, PTK787, PKC412 gibi potent VEGF reseptör kinaz inhibitörlerinin diyabetik retinopati ve diğer iskemik DR'lerin tedavisinde (erişkinlerde) etkin bir rol oynadığını rapor etmişlerdir¹²⁶. Deneysel diyabetik hayvan modellerinde diyabetik retinopatinin başlangıcında retinal VEGF ekspresyonunun artış gösterdiği, eksojen intraoküler VEGF uygulanan non-diyabetik hayvanlarda diyabetik retinopatiyi taklit eder tarzda retinal patolojilerin olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, retinopatinin en erken evrelerinden itibaren VEGF ekspresyonunun arttığı ve olayın gelişim ve progresyonundan sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır¹³⁰.

Çalışmamızda kontrol, mikroalbuminürik, makroalbuminürik gruplarda serum VEGF değeri ile HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. VEGF-A'nın düzenlenmesi üzerine yayımlanan makalelerde, VEGF-A düzeyinin oksijen, demir ve glikoz dahil pek çok iskemik ajanlara ileri derecede sensitif olduğu gösterilmiştir^{131,132}. Bu düzenleme çeşitli düzeylerde gerçekleşir: 1) İskemi VEGF-A mRNA stabilitesini artırır^{133,134} 2) İskemi hipoksi ile indüklenebilen transkripsiyon faktörleri aracılığı ile transkripsiyonu artırır¹³⁵. VEGF-A'nın glikoz tarafından regülasyonu diabetteki tüm mikrovasküler komplikasyonları açıklayabilir mi? National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases tarafından yürütülen 10 yıllık diyabet ve komplikasyonlarının kontrolü ile ilgili çalışmaların sonuçları, glikoz düzeylerini

normale yakın tutmaya yönelik yoğun tedavilerin retinopati, nefropati ve nöropatinin başlamasını ve ilerlemesini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir¹³⁶. Bu sonucumuzu destekleyen çalışmalar; Kakizawa ve ark. sağlıklı kontrol grubuna göre kötü glisemik kontrol yapılmış diyabetik hastalarda plazma VEGF seviyelerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve hem açlık kan şekeri hemde HbA1c ile plazma VEGF arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiş. Bu çalışmanın sonucunda kötü glisemik kontrol, diyabette hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlarla sonuçlanan artmış plazma VEGF seviyelerine neden olmaktadır. İyi glisemik kontrol ile sonuçlanan kısa dönem tedaviyle plazma VEGF seviyeleri düzeltilebilir ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda yarar sağlayabilir¹³⁷. Capriani ve ark. hipertansif ve tip 2 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre plazma VEGF seviyeleri yüksek tespit etmişler ama bu anlamlı derecede değil. Diyabetik grupta GFR anlamlı derecede düşük tespit edilmiş ama HbA1c ile plazma VEGF arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmemişler¹³⁸. Bu sonuçlarla diyabetin seyri sırasında kötü glisemik kontrol VEGF sentezinin artışına neden olarak vasküler permabilitede artışa neden olur ve albüminüri gelişimine neden olabilir.

TNF- α , İL-1 ve İL-6 gibi sitokinler; kemotaksis başta olmak üzere inflamatuvar yanıtın başlatılması ve idamesinde önemli etkileri olan sitokinlerdir. Diyabetik nefropatinin gelişiminde ve diyabetin tüm komplikasyonlarında bu mediyatörlerin aracı ve düzenleyici rolleri vardır¹⁷. Dalla vastra ve ark. Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve İL-6 gibi akut faz markırlarının serum seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmiştir¹⁴. Navarro ve ark. TNF- α , İL-1 ve İL-6 ile üriner albümin arasında anlamlı birilişki tespit etmişler ve hastalara enalapril ve pentoksifilin vermişler daha sonra hastalarda üriner sitokin düzeylerinin ve üriner albümin düzeyinin azaldığını tespit etmişler¹⁷.

Çalışmamızda normoalbüminürik grupta diğer gruplara kıyasla serum TNF düzeylerinde anlamlı artış tespit ettik ($p < 0,001$). Bu sonuç bize albüminürinin henüz görülmediği hastalarda, TNF- α 'nın artışı bize diyabetik nefropati gelişiminde önemli değişikliklerin bu evrede olduğunu göstermektedir. Normal ratlara oranla diyabetik ratlarda TNF- α mRNA üretiminin önemli derecede arttığı deneysel araştırmalarla gösterilmiştir. TNF- α , glomerüler, mezengiyal ve epitelyal hücrelere toksiktir ve önemli derecede renal hasara neden olabilir^{139,140}. Navarro ve arkadaşları, makroalbüminüri,

mikroalbuminüri ve normoalbuminürik diyabetli hastalarda serum TNF- α ile albüminüri arasında anlamlı bir ilişki buldular. Aynı zamanda üriner TNF- α ve serum TNF- α arasında da anlamlı bir ilişki tespit etmişler¹⁷. Benzer bir çalışma Kalantarina ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada albüminüri gelişiminden önce TNF- α 'nın idrarda ve kanda önemli oranda arttığını bildirmişlerdir¹⁴¹. Hasegawa ve ark. proinflamatuvar sitokinlerin diyabetik nefropatinin gelişimine katkıda bulunduğunu öne sürdü. Önceki çalışmalar, TNF- α mRNA seviyelerinin diyabet gelişiminden uzun dönem sonra (24 ve 52. haftalar) diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre artış olduğunu gösterdi¹⁴². Bunun aksine Dipetrillo ve Gesek, TNF- α mRNA'nın diyabet oluşturulmuş ratlarda diyabet gelişimden sonra 10 gün kadar erken bir sürede diyabetik ratlardan izole edilmiş proksimal tübüllerde artmış olduğunu gösterdi¹⁴³. Nakamura ve ark. diyabetik ratların glomerüllerinde TNF- α mRNA' da 4 hafta sonra 2 kat, 12 hafta sonra 3 kat gibi önemli bir artış buldu¹⁶. Sonuç olarak TNF- α 'nın mikroalbuminüri gelişmeden yükselmeye başlaması veya hemen öncesinde önemli düzeyde yüksek olması renal hasar yapıcı etkisini ve proteinüri oluşturabilme hipotezini kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubuna karşılaştırdığımızda diğer 3 grupta İL-1' in anlamlı düzeyde arttığını ve en fazla artışın mikroalbuminürik grupta olduğunu tespit ettik. Albüminüri ile olan bu artış İL-1' in proteinüri ile ilişkisini göstermektedir. Mikroalbuminürik grupta İL-1 ile HbA1c ($p < 0,001$) ve serum VEGF ($p = 0,018$) arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Kötü glisemik kontrol ve mikroalbuminüri ile olan bu artış İL-1' in kronik hiperglisemi sonucu giderek arttığını ve proteinüriye neden olduğunu söyleyebiliriz. Bizi destekleyen diğer çalışmalar; Sassy-Prigent ve ark. diyabetik ratlarda diyabetin başlangıcından sonra 1. gün glomerüllerde İL-1'in seviyelerinde önemli derecede artış tespit etti¹⁴⁴. Royall ve ark. İL-1'in vasküler geçirgenliği artırdığını ve mezengiyal hücrelerde ve matriks sentezinde artışa neden olarak intraglomerüler mikrosirkülasyon anormalliğinin gelişimine neden olduğunu bildirmişlerdir¹².

Diyabetik nefropatinin klinik gelişimi çeşitli evrelere ayrılabilir. Birinci evrede glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi mevcuttur. İkinci evrede ise glomerüler hiperfiltrasyonun yanısıra glomerüler bazal membran kalınlaşması ve tubuler hipertrofiye tabloya eşlik eder. Üçüncü ve dördüncü evrelerde glomerüloskleroz, GFR azalması, mikroalbuminüri ve hipertansiyon tabloya hakim olur. Beşinci evre üremi ile

karakterize son dönem böbrek hastalığıdır. Dolayısıyla birinci ve ikinci evre nefropatinin erken teşhisinde glomerüler filtrasyonun (GFR) incelenmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızda, mikroalbuminürik grupta ortalama CrCl değeri normoalbuminürik gruba göre anlamlı derecede düşüktü($p<0,001$). Makroalbuminürik hastaların ortalama CrCl değeri ise hem mikroalbuminürik($p<0,001$), hem de normoalbuminürik ($p<0,001$) gruptan düşüktü. John ve arkadaşları da çalışmamıza benzer şekilde tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda GFR'yi mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda normoalbuminüriklere göre anlamlı derecede azalmış bulmuşlardır¹⁴⁵. Biz çalışmamızda CrCl'ini proteinürinin derecesi ile azaldığını tespit ettik. Bu bize diyabetik nefropatinin takibinde CrCl'nin uyarıcı bir belirteç şeklinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı grup 3 ve grup 4' te kontrol grubununa göre anlamlı yüksekti(her ikisi için $p<0,01$, $p<0,01$). Çalışmamızda hipertansiyon görülme oranı, grup 2'de % 56,5, grup 3'te % 100, grup 4'te % 92,3 idi. Çalışmamızda aynı zamanda nefropatinin derecesi arttıkça ekokaryografik bulguların anormal değerlerin dışına çıktığını tespit ettik. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup 3' te LVIDd ve İVS anlamlı olarak artmıştı(sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 4'te LVİDs, LVIDd ve İVS anlamlı olarak artmıştı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$). Diyabetik hastalar kardiyovasküler hastalık için en yüksek morbitide ve mortaliteye sahiptir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat fazladır. Tip 2 diyabetiklerin % 70'i hipertansiftir. Tip 2 diyabetiklerde % 10'nunda tanı anında mikroalbuminüri ve % 50-60'ında hastada hipertansiyon bulunmaktadır¹⁴⁶. Tabloya mikroalbuminüri de eklendiğinde oran %90'lara çıkmaktadır¹⁴⁷. Mikroalbuminüri, halen diyabetik nefropatinin en erken bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu devrede alınacak önlemler nefropatinin gelişmesini önleyebilir ve bu geri dönüş de mümkündür. DCCT ve UKPDS çalışmaları diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde metabolik kontrolün çok önemli olduğunu göstermiştir^{29,148}. Buna karşılık bunlar ve diğer çalışmalar makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde metabolik kontrolün mikrovasküler komplikasyonlardaki kadar etkin olduğunu gösterememiştir. Özellikle tip 2 diyabetiklere bakıldığından yaş ve erken gelişen ateroskleroz nedeniyle mortalite ve

morbiditenin primer sorumlusu makrovasküler komplikasyonlar olarak görülmektedir. Şu halde hastayı sadece nefropati, retinopati için değil hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık nedeniyle çok sıkı ve yakın takip etmek gerekmektedir. Tek başına metabolik kontrolün yetersiz olduğunun iyice anlaşılmasından sonra komplikasyonların önlenmesi amacıyla özellikle hipertansiyon kontrolü çok büyük önem kazanmıştır.

Çalışmamızda; mikroalbuminürik evrede İL-6 ve BMİ arasında anlamlı korelasyon tespit ettik($p=0,043$) , bunun yanında İL-6 ile hs-CRP arasında anlamlı korelasyon tespit ettik($p=0,029$) ve grup 3 ve grup 4' te hs-CRP'nin kontrol grubuna göre anlamlı arttığını tespit ettik(sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$). Bu sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar; inflamasyonun aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynadığı yönünde yoğun kanıtlar bulunmaktadır. Pearson ve ark. proinflamatuvar sitokinlerden, İL-6 veya TNF- α 'ya yanıt olarak ortaya çıkan akut faz reaktanlarının devam eden ateroskleroz sürecinin izlenmesi için kullanılmasını önermektedir¹⁴⁹. Bertin ve ark. hs-CRP, İL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğerde üretildiğinden, inflamasyon belirteçlerinden biri olarak kabul etmekte ve bununla birlikte obezite durumunda ise hs-CRP inflamasyonun yokluğunda adipozitlerden aşırı miktarlarda salgılanan İL-6 ve TNF- α gibi sitokinler nedeniyle yükseldiğini belirtmiştir¹⁵⁰. Navarro ve ark. ve Festa ve ark. çalışmalarında; serum hs-CRP ile diyabetik mikroanjiyopati arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda, tip 2 diyabetli hastalarda nefropatinin erken dönemlerinde serum hs-CRP düzeyleri ile idrar albumin atılımı arasında bağımsız bir ilişki tespit etmişler^{17,151}. Saraheimo ve ark. yaptıkları bir çalışmada mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olgularda hs-CRP'nin normoalbuminürik gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik bulmuşlar. Abümin atılım hızıyla hs-CRP'nin pozitif korelasyonunu saptamışlar ve diyabetik nefropatili olgularda düşük yanıtı bir inflamatuvar sürecin olduğu yorumunu yapmışlar¹⁵². Biz çalışmamızda mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupta hs-CRP değerlerini yüksek bulduk, aksine normoalbuminürik grupta anlamlı bir yükseklik yoktu. Grup 3 ve grup 4'te anormal ekokardiyografik bulguların geliştiğini yanı kardiyovasküler komplikasyonların geliştiğini tespit ettik..Hs-CRP'nin kardiyovasküler komplikasyonlarda da yükseldiğini biliyoruz. Uzun süreli ve sürekli olarak yüksek plazma glukoz düzeylerine maruz kalan diyabetik hastaların çoğunda hastalık hem

mikroanjiyopati hemde makroanjiyopati komplike durumdadır. Bu hastalarda aynı zamanda hipertansiyon sıklığıda yüksektir. Bu nedenle, diyabetik hastalarda serum hs-CRP düzeylerinin yorumlanması açısından hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların varlığı yada yokluğu göz önünde bulundurulmalıdır. Makroalbuminürik grupta serum kreatinin ile hemoglobin arasında negatif korelasyon tespit ettik($p=0,029$). Diyabetik nefropatinin ileri safhalarında glomeruloskleroz gelişmekte ve eritropoetin yapımı azalmakta ve anemi gelişmektedir ve bunun önemli göstergelerinden biri serum kreatininin yükselmesidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma serum VEGF düzeyleri tip 2 diyabetik nefropatide mikroalbuminüri ve makroalbuminüri ile ilişkisinin olmadığını ortaya koyuyor.
2. Serum VEGF ile kötü metabolik kontrolün bir göstergesi olan HbA1c yüksekliği arasında bir ilişki tespit ettik. Bu sonuç hiperglisemik ortamın serum VEGF artışına neden olduğunu göstermektedir.
3. Diyabetik retinopatinin gelişmesinde VEGF önemli bir rol oynayabilir.
4. Proinflamatuvar sitokinler olan İL-1, İL-6 ve TNF- α 'nın mikroalbuminüri ve proteinüri oluşumunda rol oynadığını tespit ettik.
5. Diyabetik nefropatinin ileri evrelerinde hastaların kan basıncının diyabetin erken evrelerine göre daha yüksek olduğunu tespit ettik.
6. Beden kitle indeksi artıkça İL-6'nin serum seviyeleri artmaktadır. Bu obesitenin inflamasyonu tetiklediği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak bu çalışma serum VEGF'nin diyabetik nefropatinin oluşumunda erken bir belirteç olarak kullanılamayacağını göstermiştir. Aksine proinflamatuvar sitokinler diyabetik nefropatinin oluşumunda erken bir belirteç olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. **Borch-Johnsen K, Kreiner S.** Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *British Medical Journal*, 294, **1987**; 1651– 1654.
2. **Satman et al.** Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. **2002**;25(9):1551-6.
3. **Aiello L Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD et al.** Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New England Journal of Medicine*, **1994**; 331,1480– 1487.
4. **Cooper M, Vranes D, Youssef S, Stacker SA, Cox AJ et al.** Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes*,**1999**; 48, 2229– 2239.
5. **Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, Atsumi T, Miyoshi et al.** Suppression of transforming growth factor and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor,OPB- 9195. *Diabetologia*,**1999**; 42, 579– 588.
6. **Cruz MC.** Effects of high glucose and TGF- β 1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. *Kidney Int*, **2002**; 62: 901–913.
7. **De Vriese A,Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W et al.** Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2002**; 12, 993–1000.
8. **Flyvbjerg A.** Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia*, **2001**; 43, 1205– 1223.
9. **Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, Tumini S, Mezzetti A et al.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabetic Medicine*, **2001**; 17, 650– 656.
10. **Hovind P, Tarnow L, Oestergaard PB, Parving HH, et al.** Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney International*, **2001**; 57, S56– S61.

11. **Abdel Aziz MY, Ben Gharbia O, Mohamed K, Muchaneta EC, El Nahas AM.** VEGF and diabetic microvascular complications. *Nephrol DialTransplant*, **1997**;24: 1538.
12. **Royall JA Berkow RL, Beckman JS, Cunningham MK, Matalon S et al .** Tumor necrosis factor and interleukin 1 increase vascular endothelial permeability. *Am J Physiol*, **1989**; 257: L339–L4
13. **Melcion C, Lachman L, Killen PD, Morel-Maroger L, Striker GE. et al.** Mesangial cells, effect of monocyte products on proliferation, and matrix synthesis. *Transplant Proc*, **1982**; 14: 559–564
14. **Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoj AM et al.** Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, **2005**; 16: S78–S82
15. **Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T.** Biological and clinical aspect of interleukin 6. *Immunol Today*, **1990**; 11: 443–449
16. **Nakamura T Fukui M, Ebihara I.** mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes*, **1993**; 42: 450–456
17. **Navarro JF, Milena FJ, Mora C, Leon C, Claverie F et al.** Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int Suppl*, **2005**; (99):S98-102.
18. **Ortiz A, Gonzalez-Cuadrado S, Bustos C .** Tumor necrosis factor as a mediator of glomerular damage. *J Nephrol*, **1995**; 8: 27–34.
19. **Dipetrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA.** Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*, **2003**; 284: F113–F121
20. **Sohn MH, Song JS, Kim KW, Kim ES, Kim KE et al.** Association of Interleukin-10 A-592C and T-819C Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus. *American society for histocompatibility and immunogenetics*, **2006**; 66,1258-1263.
21. **Lee Coldman, Dennis Ausiello.** *Cecil Textbook of Medicine* ,22nd Edition, **2006**.
22. **Onat A.** Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among turks, and impact on coronary heart diseases. *Anadolu Kardiyol Derg*, **2004**; Sep;4(3):236-45. Review.
23. **Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. et al.** Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, **2001**;414(6865):782-7. Review
24. **Gürbüz Erdoğan .** *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik* 2. baskı, **2005**.

25. **Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA.** Current Medical Diagnosis and Treatment 44th. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2007.
26. **Beckman JA, Creager MA, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002;15;287(19):2570-81. Review.
27. **Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2004;4;44(3):720-32. Review.
28. **Nesto RW.** Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med*, 2004; 8;116 Suppl 5A:11S-22S. Review.
29. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 12;352(9131):837-53.
30. **Roffi M, Topol EJ.** Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2004; 25(3):190-8. Review.
31. **Beatt KJ, Morgan KP, Kapur A.** Revascularisation in diabetics with multivessel coronary artery disease. *Heart*, 2004; 90(9):999-1002. Review.
32. **Klein L, Gheorghiade M.** Coronary artery disease and prevention of heart failure. *Med Clin North Am*, 2004; 88(5):1209-35. Review.
33. **Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML et al.** Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes care*, 2005; 28:176-188 .
34. **Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE et al.** Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int*, 2001; 60:219-227.
35. **Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I et al.** Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*, 2004; 328:1105-1108.
36. **Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA et al.** Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003; 63:225-232.
37. **Massry GS and Glasscock's RJ.** Textbook of Nephrology 4th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

38. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*, **2004**; 27 (Suppl.1):S79–S83.
39. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, de Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio worthwhile? *Diabetes Care*, **1999**; 22:1599–600.
40. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes. *Diabet Med*, **1999**; 16:416–730.
41. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*, **2003**; 42: 617–622.
42. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, **1997**; 20:516–519.
43. Mogensen CE. Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*, **1995**; 18:572–581.
44. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more advanced diabetic lesions. *Diabetes*, **2003**; 52:1036–1040.
45. Mac Isaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2004**; 27:195–200.
46. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, **2003**; 289:3273–3277.
47. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets*, **2005**; 6(4):511–24. Review.
48. Barnett AH. Diabetes and hypertension. *Br Med Bull*, **1994**; 50 (No:2):397–107
49. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. Renoprotective effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, **1993**; 329:1456–1462
50. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF et al. The losartan renal protection study-rationale, study design and baseline characteristics of RENALL. *J Renin Angiotensin Aldo System*, **2000**; 1:329–335.
51. Morgensen CE, Christensen CK. Blood pressure changes and renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* **7,1992**; II64–II73.

52. **Viberti GC, Earle K.** Predisposition to essential hypertension and the development of diabetic nephropathy, **1992**; Oct;3(4 Suppl):S27-33.
53. **Dillon JJ.** The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis*,**1993**; Dec;22(6):798-80269.
54. **Mauer SM, Steffes MW, Azar S, Sandberg SK.** The effects of Goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes*,**1978**; Jul;27(7):738-44.
55. **Beroniade VC, Lefebvre R, Falardeau P.** Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis: recurrence of an experiment of nature. *Am J Nephrol*, **1987**;7(1):55-9.
56. **Robinson CJ, Stringer SE.** The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*, **2001**; 114:853–865.
57. **Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, **1999**; 13: 9–22.
58. **Ferrara N, Gerber HP.** The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol*, **2000**; 106:148–156 402.
59. **Whittle C, Gillespie K, Harrison R, Mathieson PW, Harper SJ.** Heterogeneous vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform mRNA and receptor mRNA expression in human glomeruli, and the identification of VEGF148 mRNA, a novel truncated splice variant. *Clin Sci (Lond)*, **1999**; 97:303–312
60. **Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ.** VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*, **1998**; 274:H1054–H1058
61. **Lenz T, Gauer S, Weich HA, Haak T, Bergner R et al.** Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor, Flt-1, are not correlated to erythropoietin in diabetics with normal or reduced renal function. *Nephrology (Carlton)*, **2005**; Feb;10(1):84-9.
62. **Simon M, Rockl W, Hornig C, Grone EF, Theis H et al.** Receptors of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in fetal and adult human kidney: localization and [125I]VEGF binding sites. *J Am Soc Nephrol*,**1998**; 9:1032–1044.
63. **Simon M, Grone HJ, Jöhren O, Kullmer J, Plate KH, Risau W, Fuchs E.** Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol*, **1995**; 268:F240–F250.
64. **Cha DR, Kim NH, Yoon JW, Jo SK, Cho WY, Kim HK, Won NH.** Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*, **2000**; 77:S104–S112.

65. **Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H.** Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int*, **1993**; 44:959–966.
66. **Kretzler M, Schroppe B, Merkle M, Huber S, Mundel P et al.** Detection of multiple vascular endothelial growth factor splice isoforms in single glomerular podocytes. *Kidney Int Suppl*, **1998**; 67:S159–S161.
67. **Amemiya T, Sasamura H, Mifune M, Kitamura Y, Hirahashi J et al.** Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int*, **1999**; 56:2055–2063.
68. **Thomas S, Vanuytsel J, Gruden G, Rodriguez V, Burt D et al.** 2000 Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium *in vitro* and in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*, **2000**; 11:1236–1243.
69. **Trachtman H, Futterweit S, Franki N, Singhal PC.** Effect of vascular endothelial growth factor on nitric oxide production by cultured rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **1998**; 245:443–446
70. **Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA.** Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, **2000**; 278:F905–F915
71. **Harper SJ, Xing CY, Whittle C, Parry R, Gillatt D et al.** Expression of neuropilin-1 by human glomerular epithelial cells *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sci (Lond)*, **2001**; 101:439–446
72. **Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw D.** The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int*, **2004**;65(6):2003-17. Review.
73. **Kim B, Goligorsky MS.** Role of VEGF in kidney development, microvascular maintenance and pathophysiology of renal disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **2003**; 18:65-75.
74. **Huang E, Arany Z, Livingston DM, Bunn HF.** Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its subunit. *J Biol Chem*, 1996; 271:32253-32259.
75. **Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S.** Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer. *Circ Res*, **1995**; Sep;77(3):638-43.
76. **Ferrara N, Davis-Smyth T.** The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*, **1997**; Feb;18(1):4-25.
77. **Sone H, Kawakami Y, Okuda Y et al.** VEGF is induced by long-term high glucose concentration and up-regulated by acute glucose deprivation in cultured bovine retinal pigmented epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **1996**; 221:193-198.

- 78. Kim BS, Chen J, Weinstein T, Noiri E et al.** VEGF expression in hypoxia and hypoxia and hyperglycemia Reciprocal effect on branching angiogenesis in epithelial-endothelial co-cultures. *J Am Soc Nephrol*, **2002**; 13:2027-2036.
- 79. Hoshi S, Nomato K, Kuromatsu J et al.** High glucose induced VEGF expression via PKC and ERK in glomerular podocytes *Biochem Biophys Res Commun*, **2002**; 290:177-184.
- 80. Cooper ME, Vranes D, Youssef S et al.** Increased renal expression of VEGF and its receptor VEGF-2 in experimental diabetes. *Diabetes*, **1999**; 48:2229-2239.
- 81. Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S et al.** Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor. OFB-9195. *Diabetologia*; **1999**; 42:579-588.
- 82. Williams R, Gallacher B, Patel H et al.** Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. *Diabetes*, **1997**; 46:1497-1503.
- 83. Uchida K, Uchida S, Nitia S et al.** Glomerular endothelial cells in culture Express and secrete VEGF *Am J Physiol*, **1994**; 266:F81-F88.
- 84. Cha DR, Kim NH, Yoon JW et al.** Role of VEGF in diabetic nephropathy . *Kidney Int*, **2000**; 58:S104-S112.
- 85. Alello LP, Bursell SE, Clemont A et al.** VEGF-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective- β isoform-selective inhibitor. *Diabetes*, **1997**; 46:1473-1480.
- 86. Ishii H, Jisousek M, Koya D et al.** Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*, **1996**; 272:728-731.
- 87. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R et al.** Nitric oxide synthase lies downstream from VEGF-induced but not basic fibroblastic growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest*, **1997**; 99:2625-2634.
- 88. Hood JD, Meninger CJ, Ziche M et al.** VEGF up-regulates eNOS message protein and NO production in human endothelial cells *Am J Physiol*, **1998**; 274:H1054-H1058.
- 89. Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al.** Antibodies against VEGF improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol*, **2001**; 12:993-1000.
- 90. Tilton RG, Kawamura T, Chang KC et al.** Vascular dysfunction induced by elevated glucose levels in rats is mediated by VEGF. *J Clin Invest*, **1997**; 99:2192-2202.

91. **Bello-Reuss E, Holubec K, Rajarman S et al.** Angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, **2001**; 60:37-45.
92. **Frank S, Hubner G, Breier G et al.** Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. *Jol Chem*, **1996**; 270:12607:12613.
93. **Juan F. Navarro, Carmen Mora.** Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant*, **2005**; 20: 2601–2604.
94. **Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg AA.** From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. *Endocrine Reviews*, **2004**; 25(6):971–1010.
95. **Senatorski G, Paczec L, Kropiewnicka E et al.** Cytokines in noninvasive diagnostics of diabetic nephropathy progression. *Pol merkuriusz Lek*, **2002**; 13(supply 1) :28-32.
96. **Douglas D.** Inflammatory Cytokines Tied to Risk of Type 2. *Diabetes* ,**2003**;52:812-817.
97. **J. Vendrell, M. Broch, J. M. Fernandez-Real et al.** Tumour necrosis factor receptors (TNFRs) in Type 2 diabetes. Analysis of soluble plasma fractions and genetic variations of TNFR2 gene in a case-control study, **2005**; *Diabet. Med.* 22, 387–392.
98. **Bristow MR.** Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. *Circulation*, **1998**; 97: 1340-1341.
99. **T. Hirano.** The biology of interleukin-6. *Chem Immunol*, **1992**; 51, 153-80.
100. **John C. Pickup, Gary D. Chusney, Stephen M.** Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor a and blood cytokine production in type 2. *Diabetes. J.C. Pickup et al. / Life Sciences* 67 (2000) 291D300.
101. **Yih C, Chien H, Chuan Y et al.** Association of Interleukin-10 A-592C and T-819C Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus. *Human Immunology*, **2005**; 66, 1258–1263.
102. **van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJM et al.** Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, **2002**; 51:1088.
103. **Del Prete G, DeCarli M, Almerigogna F et al.** Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol*, **1993**; 150:353.
104. **Fuster V. Hurst's the heart. The Echocardiogram.** 10.edition. New york, McGraw Hill, **1988**.

- 105. Torremocha F, Hadjadj S, Carrie F et al.** Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial ischemia: prospective follow-up study of primary prevention in 72 diabetic patients. *Diabetes Metab*, **2001**; 27(1):49-57.
- 106. Visser M, Bouter M, McQuillan GM et al.** Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, **1999**; 282:2131-5.
- 107. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML et al.** Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **1999**; 19(8):1996-91.
- 108. Benjamin LE.** Glucose, VEGF-A, and diabetic complications. *Am J Pathol*, **2001**; Apr;158(4):1181-4. Review.
- 109. Cha DR, Kang YS, Han SY, Jee YH, Han KH et al.** Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *J Endocrinol*, **2004**; Oct;183(1):183-94.
- 110. Wasada, T., Kawahara, R., Katsumori, K., Naruse, M., & Omori, Y.** Plasma concentration of immunoreactive vascular endothelial growth factor and its relation to smoking. *Metabolism*, **1998**; 47, 27–30.
- 111. Chaturvedi N, Fuller JH, Pokrast F, Rottiers R, Papazoglou N et al.** Circulating plasma vascular endothelial growth factor and microvascular complications of Type 1 diabetes mellitus: the influence of ACE inhibition. *Diabetes UK. Diabet Med*, **2001**; 18: 288–294.
- 112. Shulman K, Rosen S, Tognazzi K, Manseau EJ, Brown LF.** Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* **1996**; 7: 661–666.
- 113. Diamant M, Hanemaaijer R, Verheijen JH, Smit JW, Radder JK et al.** Elevated matrix metalloproteinase-2 and -9 in urine, but not in serum, are markers of type 1 diabetic nephropathy. *Diabet Med*, **2001**; 18:423–424.
- 114. Malamitsi A, Sarandakou A, Tziotis J, Dafogianni C, Bartsocas CS.** Serum levels of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res*, **1998**; 44:873–875.
- 115. Hovind P, Tarnow L, Oesterg Hoshi S, Shu Y, Yoshida F et al.** Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest*, **2002**; 82:25–35.
- 116. McLaren M, Elhadd TA, Greene SA, Belch JJ.** Elevated plasma vascular endothelial cell growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients. *Clin Appl Thromb Hemost*, **1999**; 5:21–24.
- 117. Brausewetter F, Jehle PM, Jung MF, Boehm BO, Brueckel J et al.** Microvascular permeability is increased in both types of diabetes and correlates differentially with serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Horm Metab Res*, **2001**; 33:713–720.

- 118. Grone HJ, Simon M, Grone EF.** Expression of vascular endothelial growth factor in renal vascular disease and renal allografts. *J Pathol*, **1995**; 177:259–267.
- 119. Bortoloso E, Del Prete D, Gambaro G, Dalla Vestra M, Sailer A.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in diabetic nephropathy: expression studies in biopsies of type 2 diabetic patients. *Ren Fail*, **2001**; 23:483–493.
- 120. Peer J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E.** Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, **1996**; 80:241–245.
- 121. Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM et al.** Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2000**; 41:2115–2119.
- 122. Smith G, McLeod D, Foreman D, Boulton M.** Immunolocalisation of the VEGF receptors FLT-1, KDR, and FLT-4 in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, **1999**; 83:486–494.
- 123. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X et al.** Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*, **1999**, 5:1390–1395.
- 124. Marsh S, Nakhoul FM, Skorecki K, Rubin A, Miller BP et al.** Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor is markedly decreased in diabetic individuals who do not develop retinopathy. *Diabetes Care*, **2000**; 23:1375–1380.
- 125. Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, Yamada H, Yamada E et al.** Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol*, **2000**; 156:697–707.
- 126. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R.** Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1996**; 93:4851–4856.
- 127. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H et al.** Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res*, **1995**; 27:48–52.
- 128. Frank RN.** Vascular endothelial growth factor, its role in retinal vascular proliferation. *The New England Journal of Medicine*, **1994**; 331:1519–1520.
- 129. Hogeboom IM, Polak BC, Reichert-Thoen JW, de Vries-Knoppert WA, van Hinsbergh VW** Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*, **2002** ;45(2):203-9.
- 130. Duh E, Aiello LP.** Vascular endothelial growth factor and diabetes. *Diabetes*, **1999**;48:1899-1906.

131. Dor Y, Keshet E. Ischemia-driven angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*, **1997**; 7:289–294.
132. Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol*, **1995**; 268:C1362–C1368.
133. Levy AP, Levy NS, Goldberg MA. Hypoxia-inducible protein binding to vascular endothelial growth factor mRNA and its modulation by the von Hippel-Lindau protein. *J Biol Chem*, **1996**; 271:25492–25497.
134. Gnarr JR, Ward JM, Porter FD, Wagner JR, Devor DE. Defective placental vasculogenesis causes embryonic lethality in VHL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**; 94:9102–9107.
135. Semenza GL. Transcriptional regulation by hypoxia-inducible factor-1. *Trends Cardiovasc Med*, **1996**; 6:151–157.
136. Kim NH, Jung HH, Cha DR, Choi DS. Expression of vascular endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells. *J Endocrinol*, **2000**; 165:617–624.
137. Kakizawa H, Itoh M, Itoh Y, Imamura S, Ishiwata Y. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism*, **2004**; May;53(5):550-5.
138. Cipriani R, Sensi M, Gabriele A, Gatti A, Mandosi E et al. The impairment of renal function is not associated to altered circulating vascular endothelial growth factor in patients with Type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Nutr Metab*, **2004**; 17(2):90-4.
139. Bertani T, Abbate M, Zoja C, et al. Tumor necrosis factor induces glomerular damage in rabbit. *Pathol*, **1989**; 134: 419–430.
140. Navarro JF, Mora-Fernandez C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev*, **2006**; 17(6):441-50.
141. Kalantarinia K, Awad AS, Siragy HM. Urinary and renal interstitial concentrations of TNF-alpha increase prior to the rise in albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int*, **2003** ;64(4):1208-13.
142. Hasegawa G, Nakano K, Manabu S et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int*, **1991**; 40: 1007–1012.
143. Di Petrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*, **2003**; 284:F113–F121.
144. Sassy-Prigent C, Heudes D, Mandet C, et al. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, **2000**; 49: 466–475.

- 145. John L, Mathews P, Oommen R.** Glomerular filtration rate in Indian non-insulin-dependent diabetics at various stages of albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*, **1994**; 23: 121-125.
- 146. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F et al.** Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, **1996**; Dec;39(12):1569-76.
- 147. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH.** Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*, **1994**; Nov;17(11):1247-51.
- 148. Chrischoldm DJ.** The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). A milestone in diabetes management. *Med J Aust*, **1993**; 6-20;159(11-12):721-3.
- 149. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO.** Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: *A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.* *Circulation*, **2003**;28;107(3):499-511.
- 150. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G et al.** Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, **2000**; 26(3):178-82.
- 151. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP et al.** Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study.* *Kidney Int*, **2000**; 58(4):1703-10.
- 152. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH.** Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, **2003**; 46(10):1402-7.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : **Ercan REŞİTOĞLU**

Doğum Tarihi ve Yeri : **16/ 02 / 1976 - Mersin**

Medeni Durumu : **Bekar**

Adres : **Mahfesiğmaz Mah. 29 sok. No:E3 bl. K:8 D:27
Seyhan-ADANA**

Telefon : **0-322-2337653**

E.mail : **resitoglu@yahoo.com**

Mezuniyet : **Ç.Ü.T.F.**

Yabancı Diller : **İngilizce**