

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DIABETİK NEFROPATİYE GENETİK YATKINLIKTA  
ADDUCİN GLY460TRP, ACE I/D VE AGT M235T GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Enver SANCAKDAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Necip İLHAN**

**ELAZIĞ  
2010**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

.....

**DEKAN**

Bu tez; Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Nevin İLHAN

\_\_\_\_\_

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Necip İLHAN

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Nevin İLHAN

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Necip İLHAN

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Ferit GÜRSU

\_\_\_\_\_

*Çok Değerli;  
Anneme, Babama ve Kızlarım  
Ayşenur  
Azranur  
Elifnaz ve  
Sevgili Eşime...*

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında gerekli her türlü desteği ve yardımı benden esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Necip İLHAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında ve eğitimim süresince yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, ve Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN'a teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ayrıca Biyokimya Anabilim Dalında görevli bütün personele teşekkür ederim.

Özellikle tez çalışmam sırasında bilgisini ve yardımını esirgemeyen Parazitoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Salih KUK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, bugüne kadar her konuda beni destekleyen başta annem, babam ve eşim olmak üzere tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasını 1543 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) fonuna teşekkür ederim.

## ÖZET

Diabetes mellitus (DM), yaşam boyu sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları ile yaşam kalitesini azaltan morbiditesi ve mortalitesi yüksek kronik metabolik bir hastalıktır. WHO'a göre, yaklaşık 170 milyon DM hastası bulunmaktadır. DM sıklığındaki ve yaşam süresindeki artışa bağlı DNP sıklığı da artmaktadır. Diyabetiklerin %20-40'ında proteinüri ve bunların %10-50'sinde SDBY gelişmektedir.

Genetik, polyol yolu aktivasyonu, PKC aktivasyon, ekstrasellüler matriks bozuklukları ve RAAS aktivasyonu DNP gelişiminde etkilidir. ACE I/D polimorfizminden I-alleli, AGT M235T'den T-alleli ve ADD G460W'den W-allel varlığının DNP'ye yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda diyabetli kişilerin, DNP'ye gidişlerinde, AGT M235T, ACE I/D ve ADD G460W polimorfizmlerinin etkisini incelemek amaçlanmıştır. Kontrol grubu olarak 100 DM'li hasta, çalışma grubu olarak 194 nefropatili hasta incelendi.

ACE I/D polimorfizminin DD genotipi %54.0 (p=0.003) ve D alleli %69.0 (p<0.0001) diyabetik grupta, nefropatili grupta ise ID, II genotipi sırası ile 78(%40.2) ve 51(%26.3) (p=0.003) ve I alleli %46.4 (p<0.0001) ile I allelinin varlığı nefropati ile ilişkiliydi. Gruplar arasında AGT M235T ve ACE I/D polimorfizminin birlikteliğinde; genotipler arasında anlamlılık yokken(p=0.055), M/D allelleri ( %42) diyabetik; T/I allelleri ( %28.1) nefropatik grupta anlamlıydı (p=0.004). Tek başına ADD G460W polimorfizminde GG (%77.3) ve WW (%7.7) genotiplerinin (p=0.025) nefropatiye yatkın olabileceği, ACE I/D birlikteliğinde; diyabetik grupta DD/GG (%45); DNP'li grupta ID/GG (%29.9) ve II/GG ( %19.6) birlikteliği anlamlıydı (p=0.006). D/G ( %64) allelleri diyabetik; I/G allelleri ise (%36.6) DNP'li grupta anlamlıydı (p=0.003).

Sonuç olarak; diyabetik hastalarda nefropatiye olan yatkınlıkta; ACE-ADD birlikteliğinde II-ID/GG genotip ile I/G allellerinin ve ACE-AGT birlikteliğinde ise TT/ID genotipi ile T/I allellerinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** DM, Diyabetik Nefropati, ACE I/D polimorfizmi, AGT M235T polimorfizmi, ADD G460W polimorfizmi

## ABSTRACT

### THE ROLE OF ADDUCIN GLY4460TRP, ACE I/D AND AGT M235T GENE POLYMORPHISMS ON THE GENETIC PREDISPOSITION TO DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetes mellitus is a metabolic disease with a high incidence of morbidity and mortality lowering the quality of life with acute and chronic complications and it needs to be followed up and treated throughout the lifespan. There are 170 million diabetes mellitus patients according to the WHO. Concordant with the frequency of DM and the increase in the length of life frequency of DNP is also increased. 20%-40% of the diabetic patients end up with proteinuria and in 10%-50% among these patients SDBY is developed.

Genetic, polyol route activation, PKC activation, extracellular matrix deterioration and RAAS activation are effective on the development of DNP. The I allele of the ACE I/D polymorphism, AGT M235T's T allele and ADD G460W's W allele presence are purported to present a predisposition to DNP. In our study we aimed to investigate the effect of the AGT M235T, ACE I/D and ADD 460W polymorphisms in the development of DNP in patients with diabetes mellitus. The study group consisted of 194 patients with Diabetic nephropathy and the control group contained 100 DM patients.

In the diabetic group the DD genotype of the ACE I/D polymorphism was 54 (54.0%) ( $p=0.003$ ) and the D allele was 69.0% ( $p<0.0001$ ) and in the nephropathy group II genotype of the ID were 78 (40.2%) and 51 (26.3%) ( $p=0.003$ ) and the I allele was 46.4 ( $p<0.0001$ ) respectively and the presence of the I allele was associated with the presence of nephropathy. There was no significance between the genotypes in the presence of a coexistence of AGT M235T and ACE I/D polymorphisms between the groups ( $p=0.055$ ) the MD alleles (42%) demonstrated significance in the diabetic and the T/I alleles (28.1) demonstrated significance in the nephropathy group ( $p=0.0004$ ). In the ADD G640W polymorphism on its own, subjects having GG (77.3%) and WW (7.7%) genotypes ( $p=0.025$ ) might have been predisposed to nephropathy however when in combination with the ACE I/D, the presence of the DD/GG (45%) in the diabetic group and the presence of the ID/GG (29.9%) and II/GG (19.6%) combination in the DNP group were statistically

significant ( $p=0.006$ ). The D/G (64%) alleles were significant in the diabetic and the I/G (36.6) alleles were significant in the DNP groups respectively ( $p=0.003$ ).

As a conclusion we think that the II-ID/GG genotype and the I/G alleles in the presence of the ACE-ADD combination and TT/ID genotype and T/I alleles in the ACE-AGT combination may be effective in the predisposition of the diabetic patients to nephropathy.

**Key Words:** DM, Diabetic nephropathy, ACE I/D polymorphism, AGT M235T polymorphism, ADD G460W polymorphism.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b>	viii
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	x
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	xi
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	xii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1. 1. Diabetes Mellitus	1
1. 1. 1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	2
1. 1. 2. Klinik Evreler	3
1. 1. 3. Etiyolojik Tipler	4
1. 1. 3. 1. Tip 1 Diabetes Mellitus	4
1. 1. 3. 2. Tip 2 Diabetes Mellitus	6
1. 1. 3. 3. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri	7
1. 1. 3. 3. 1. Gestasyonel Diabetes Mellitus	7
1. 1. 3. 3. 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı	8
1. 1. 3. 3. 3. Bozulmuş Açlık Glukoza	8
1. 1. 4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	9
1. 1. 5. Diyabetik Nefropati	9
1. 1. 5. 1. Diyabetik Nefropatinin Klinik Seyiri	10
1. 1. 5. 2. Diyabetik Nefropatinin Evreleri	11
1. 1. 5. 3. Diyabetik Nefropati için Risk Faktörleri ve Fzyopatolojisi	12
1. 1. 5. 4. Mikroalbuminüri	17
1. 1. 5. 5. Tarama ve Tanı	21
1. 1. 5. 6. Korunma	22
1. 1. 5. 7. Tedavi	22
1. 2. Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi	24
1. 2. 1. Renin	24
1. 2. 2. Anjiotensinojen	24
1. 2. 3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim	25

1. 2. 4. Anjiotensin-II	25
1. 2. 5. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeyinin Genetik Regülasyonu	26
1. 3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim I/D, Anjiotensinojen M235T ve $\alpha$ -Adducin G460W gen polimorfizmlerinin Nefropatik Etkileri	28
1. 3. 1. Anjiotensin Dönüştürücü enzim gen polimorfizmi ve Diyabetik Nefropati	28
1. 3. 2. Anjiotensinojen Gen Polimorfizmi ve Diyabetik Nefropati	30
1. 3. 3. Alfa-Adducin ve Diyabetik Nefropati	31
<b>2.GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	34
2. 1. Hasta ve Kontrol Grupları İçin Bireylerin Seçimi	34
2. 1. 1. Örneklerin Hazırlanması	34
2. 2. DNA İzolasyonu ve Genotiplendirme	34
2. 2. 1. DNA izolasyonu	34
2. 2. 2. ACE I/D Gen bölgesinin Çoğaltılması için PZR	35
2. 2. 2. 1. ACE I/D Gen Polimorfizminin Tespiti	35
2. 2. 3. AGT M235T Gen bölgesinin PZR İle Çoğaltılması	36
2. 2. 3. 1. AGT M235T Gen Polimorfizminin Tespiti	36
2. 2. 4. Alfa-ADD G460W Gen bölgesinin PZR İle Çoğaltılması	36
2. 2. 4. 1. Alfa-ADD G460W Gen Polimorfizminin Tespiti	36
2. 3. Biyokimyasal Ölçümler	37
2. 4. Biyoistatistiksel Değerlendirme	37
<b>3. BULGULAR</b>	38
3. 1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve RFLP ile Adducin, Anjiotensinojen ve Anjiotensinojen konvertin enzim gen polimorfizmi Genotiplendirme bulguları	39
<b>4. TARTIŞMA</b>	53
<b>5. KAYNAKLAR</b>	59
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	77

## TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> Glisemik bozuklukların etiyolojik tipleri ve evreleri	3
<b>Tablo 2.</b> Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması	5
<b>Tablo 3.</b> Diğer spesifik diyabet tipleri	6
<b>Tablo 4.</b> Diabetes mellitus tanı kriterleri ve glisemi evreleri	9
<b>Tablo 5.</b> Diabetes mellitusun komplikasyonları	10
<b>Tablo 6.</b> Üriner albümin atılma kategorilerinin tanımları	18
<b>Tablo 7.</b> Üriner albümin hızını etkileyen faktörler	19
<b>Tablo 8.</b> Mikroalbüminürik hastalarda HbA1c ile diyabetik nefropati gelişimi ilişkisi	20
<b>Tablo 9.</b> Kreatinin Klirensi ve Cockcroft-Gault formülü	22
<b>Tablo 10.</b> Diyabet ve diyabetik nefropatili hasta gruplarının klinik ve biyokimyasal değerleri	39
<b>Tablo 11.</b> DM ve DNP'li gruplara göre Adducin, Anjiotensinojen ve Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi genotip ve allellerin dağılımı	43
<b>Tablo 12.</b> DM ve DNP'li gruplarda ACE ve ADD genotip ve allel birlikteliği	44
<b>Tablo 13.</b> DM ve DNP'li gruplarda AGT ve ADD genotip ve allel birlikteliği	44
<b>Tablo 14.</b> DM ve DNP'li gruplarda AGT ve ACE genotip ve allel birlikteliği	45
<b>Tablo 15.</b> DM ve DNP'li hasta gruplarının genel özelliklerinin ACE genotiplerine göre dağılımı	47
<b>Tablo 16.</b> DM ve DNP'li hasta gruplarının genel özelliklerinin ACE allellerine göre dağılımı	48
<b>Tablo 17.</b> DM ve DNP grupların genel özelliklerinin AGT genotiplerine göre dağılımı	49
<b>Tablo 18.</b> DM ve DNP grupların genel özelliklerinin AGT allellerine göre dağılımı	50
<b>Tablo 19.</b> DM ve DNP'li grupların genel özelliklerinin ADD genotiplerine göre dağılımı	51
<b>Tablo 20.</b> DM ve DNP'li grupların genel özelliklerinin ADD allellerine göre dağılımı	52

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Şekil 1.</b> Diyabetik nefropatinin patogenezi	13
<b>Şekil 2.</b> AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü	14
<b>Şekil 3.</b> RAS Aktivasyonu	26
<b>Şekil 4.</b> Renin anjiotensin aldosteron sistemi	27
<b>Şekil 5.</b> İnsan ACE geni ve PCR ile genotipleme	28
<b>Şekil 6.</b> ACE I/D polimorfizmi genotiplerinin görünümü. 1, 2 ve 7 numaralar I/D genotipi; 3,4 ve 5 numaralar D/D genotipi; 6 numara ise I/I genotipi.	40
<b>Şekil 7.</b> AGT M235T polimorfizm PZR ürününün kesim öncesi 165 bç'de görüntüsü	40
<b>Şekil 8.</b> AGT M235T polimorfizminin RFLP sonrası görüntüsü. 1 ve 2 numaralar homozigot TT; 3 ve 4 numaralar heterozigot MT; 5,6 ve 7 numaralar ise homozigot MM gonotipleri	41
<b>Şekil 9.</b> ADD G460W polimorfizminin RFLP öncesi görüntüsü	41
<b>Şekil 10.</b> ADD G460W polimorfizminin RFLP sonrası genotiplerinin görünümü. 1, 2 ve 5 numaralı görüntüler GG genotipi; 3 ve 6 numaralar WW genotipi; 4 ve7 numaralar ise GW genotipini göstermektedir	42

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACE</b>	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)
<b><math>\alpha</math>-ADD</b>	: Alfa-Adducin
<b>ADD</b>	: Adducin
<b>ACE-İ</b>	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>AGE</b>	: Glukolizasyon ürünü
<b>AGT</b>	: Anjiotensinojen
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ARB</b>	: Anjiotensin II tip 1 reseptör blokleri
<b>AT-I</b>	: Anjiotensin I
<b>AT-II</b>	: Anjiotensin II
<b>AT1</b>	: Anjiotensin II tip 1 reseptörü
<b>AT2</b>	: Anjiotensin II tip 2 reseptörü
<b>BP</b>	: Baz Çifti
<b>BPA</b>	: Böbrek plazma akımı
<b>CAGE</b>	: Kimostatin duyarlı AT II sentetaz
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>D</b>	: Delesyon
<b>DKB</b>	: Diastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DNP</b>	: Diabetik Nefropati
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>GFR</b>	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
<b>GLUT-4</b>	: Glukoz transport protein-4
<b>G460W</b>	: Glisin 460 Triptofan
<b>HbA1c</b>	: Glikolize Hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HNF</b>	: Hepatik Nükleer Faktör
<b>HT</b>	: Hipertansiyon

<b>I</b>	: İnsersiyon
<b>IDDM</b>	: İnsulin bağımlı Diabetes Mellitus Tip 1
<b>IFG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>IGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>kD</b>	: Kilo Dalton
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>KKH</b>	: Koroner Kalp Hastalığı
<b>MHS</b>	: Milan Hipertansif Rat
<b>MNS</b>	: Milan Normotansif Rat
<b>MODY</b>	: Gençlerde görülen erişkin başlangıçlı diyabet (Maturity onset diabetes of the young)
<b>M235T</b>	: Metionin235Treonin
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Redükte form)
<b>NIDDM</b>	: İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus Tip 2
<b>NSAİİ</b>	: Non Steroid Anti inflamatuar İlaç
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PKA</b>	: Protein Kinaz A
<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>RFLP</b>	: Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>TBE</b>	: Tris-Borik Asit- EDTA
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TGF-1Beta</b>	: Transformin Büyüme Faktörü
<b>t-PA</b>	: Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1. GİRİŞ

### 1. 1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 170 milyon DM hastası bulunmaktadır. Diyabetiklerin sayısının, 2030 yılına kadar 370 milyona yükseleceği ön görülmektedir (2). DM sıklığındaki ve yaşam süresindeki artışa bağlı olarak diyabetik nefropati (DNP) sıklığı da giderek artmaktadır (3). Diyabetiklerin %20-40'ında proteinüri ve bunların %10-50'sinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBY nedenleri arasında DNP %45'lik oranla birinci sırayı almaktadır (5). Ülkemizde de DNP insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre 1991 yılında SDBY nedenleri arasında % 4,5'lik payı olan DNP, 2004 yılından itibaren birinci sıraya yükselmiş, 2005 yılı verilerine göre, SDBY nedeniyle diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda %25,3, son yıl içinde diyaliz uygulanmaya başlanan hastalar içinde % 27,2'lik oranla DNP en sık nedendir (6). Mekanizması tam aydınlatılmamış olan DNP gelişiminden, öncelikle glukoz ve metabolitleri sorumlu tutulmaktadır (3, 7). Genetik yatkınlık, polioli yolu aktivasyonu, protein kinaz-C aktivasyon (PKC) artışı, ekstrasellüler matriksin biyokimyasal bozuklukları ve renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu DNP gelişiminde etkilidir (8, 9). Günümüze kadar yapılmış olan birçok ailesel çalışma, diyabetin gelişmesinde ailesel genetik bağlantıyı ortaya koymuştur (10-14).

Geniş, randomize, prospektif çalışmalar ve meta analizlerde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve Anjiotensin-II-Tip 1 (AT-II) reseptör blokerleri (ARB)' nin diyabetik ve nondiyabetik nefropatili hastalarda proteinüriyi azalttığı, SDBY gelişimini yavaşlattığı gözlenmiştir (15, 16).

Glisin yerine Triptofanın geçtiği (G460W)  $\alpha$ -adducin (ADD) polimorfizimi tek başına ya da renin anjiotensin sistemi (RAS) ile birlikte böbrek hastalığının SDBY'ne ilerlemesinde rol oynayabilir. Muhtemelen RAAS genleri arasındaki anjiotensinojen polimorfizmi T alleli (235T) hipertansiyonla ilişkili ve

anjiotensinojen düzeylerini artırmaktadır (17). Plazma renin aktivitesi ve tuz yüklemesine kan basıncının cevabında ADD ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genlerinin sinerjik etkisi Barlas ve ark. (18) tarafından dikkate değer olarak bulunmuştur. Üç gen arasındaki ilişki analiz edildiğinde ADD-GG homozigotlarında ve ACE-II (İnsersiyon, I) genotipinin SDBY'ne ilerlemede koruyucu rolü olduğu bulunmuştur. Sonuçta, ACE tipinin böbrek hastalığının ilerlemesindeki tanımlanmış etkisi GG varlığında artarken, WW veya WG-ADD genotipi varlığında kaybolmaktadır. Diğer taraftan ADD ve anjiotensinojen (AGT) fenotipi arasında hiçbir etki tanımlanamazken, böbrek hastalığının ilerlemesinde ACE polimorfizmi ve AGT-MM genotipi arasındaki pozitif etkileşimin varlığı gösterilmiştir (19).

### **1. 1. 1. Diabetes Mellitus'un Tanımı**

Diabetes mellitus, insülin etkisinin ya da insülin salgılanmasının veya her ikisinin bozukluğunun meydana getirdiği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemi olarak tanımlanır. DM; uzun dönemde çeşitli organlarda (gözler, böbrekler, kalp, kan hücreleri) hasarlar, fonksiyon bozuklukları ve yetersizlikler ile seyreder. Sonuçta DM sıklıkla rutin kan veya idrar glukoz testinin normal olmayan sonuçlarından ya da komplikasyonun varlığından dolayı tespit edilir. Bazı durumlarda diyabet, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) veya gebelikte görülen glukoz intoleransı gibi örneklerde olduğu gibi kolaylıkla fark edilebilir. Bazı kişilerde diyabet gelişme olasılığı glukoz tolerans anomalilerinden önce de tanımlanabilir (20).

Tip 1 DM gelişim aşamasında, adacık hücre ya da diğer antikorlar gibi immunolojik parametreler, klinik hastalıktan aylar veya yıllarca önce saptanabilir (21). Bazı ailelerde belirli diyabet tipleriyle bağlantılı gen mutasyonları olabilir, örneğin genç ve erken yetişkin diyabetine neden olan hepatik nükleer faktör (HNF) geni ya da glukokinaz genindeki varyasyonlar bu mutasyonlara örnek verilebilir (22).

DM'a, bir çok spesifik nedenlere rağmen etiyolojik ve patolojik olarak net bir tanı koymak oldukça zordur. DM, Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki etyopatogenetik kategoriye ayrılır (23, 24). Fakat gruplar arasındaki heterojeniteye bakılırsa bu gruplama kesin ayırım oluşturmamaktadır.

Spesifik nedenleri tanımlanabilen ve giderek artan diyabet çeşitlerinden dolayı, yeni klinik sınıflandırma 1997'de Amerikan Diabetes Assosiaton (ADA)



ihtiyaç duyarlar (27). Gestasyonel diyabetliler, genellikle doğumdan sonra bozulmuş glukoz toleransı (IGT) periyodunu takiben, değişken normoglisemik ve farklı periyotlarda olabilirler. Sonraki gebeliğinde de gestasyonel diyabetin tekrar etme olasılığı vardır. Gestasyonel diyabeti olanlarda, hamile olmadıkları zaman içinde de birkaç yıl içinde diyabet gelişebilir, bu nedenle normoglisemi de olsa bu kadınlar Tip 2 diyabet riskine sahip olarak tanımlanmıştır (28).

IGT, metabolik olarak, normal glukoz homeostazisi ile diyabetikler arasındaki evrededir ve bunlar IGT veya bozulmuş açlık glukozu (IFG) olarak sınıflanır (23, 24). IGT ve IFG birlikte oluşmalarına rağmen aynı anlamda değildir ve glukoz regülasyonunun farklı anomalilerini gösterebilirler. Bozulmuş glukoz regülasyonunun bu evrelerinden birine sahip bireyler diyabet gelişiminde yüksek riske sahiptirler (29-31). IGT'ye OGTT ile tanı konulabilir. IFG, diyabet tanısı için gerekli olandan düşük, fakat normal glukoz toleransında bulunandan yüksek olan açlık glukoz konsantrasyonuna karşılık gelir. IGT ya da IFG tespit edilen vakalar genellikle normal ya da hafif yükselmiş glukozile hemoglobin seviyelerine sahiptirler (32).

### **1. 1. 3. Etiyolojik Tipler**

WHO ve ADA tarafından tavsiye edilen DM'un etiyolojik sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmektedir. Bu sınıflandırma; daha önce önerilen sınıflandırma olan insüline bağımlı diyabet ve insülden bağımsız diyabet sınıflandırmasından oldukça farklıdır. Daha önceki sınıflandırmada bu terimler yanlış kullanılıyordu ve iyi sınıflandırılmış hastalar da etiyolojik karakteristiklerinden ziyade tedavi ihtiyaçlarına göre sınıflandırılmış oluyordu. Tip 1 ve tip 2 diyabet terimleri (arap rakamları ile) DM' un genel formları için uyarlanmıştır (20).

#### **1. 1. 3. 1. Tip 1 Diabetes Mellitus**

Tip 1 diyabet,  $\beta$ -hücre yıkımının olduğu hastalık formudur. Hayatta kalmak için insülin gerekmektedir. Tip 1 diyabetli hastalar, klinik olarak hastalığın açıkça ortaya çıkmasından önce metabolik olarak normaldirler. Fakat bazı otoantikörlerin varlığı sayesinde  $\beta$ -hücre yıkımının süreci daha erken gözlenebilir. Bunlar genellikle  $\beta$ -hücre yıkımına sebep olan otoimmün sürece etki eden anti-glutamik asit dekarboksilaz, anti-adacık hücre ya da anti-insülin antikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu antikörlerin bir veya birkaçına sahip bireyler Tip 1A, immun

aracılı Tip 1 diyabet olarak alt gruplara ayrılabilir (23, 24). Tip 1A diyabet, spesifik haplotiplerle ya da insan lokosit antijeni kompleksinin DQ-A ve DQ-B lokusundaki allellerle sıkı bir ilişki göstermektedir (33).

**Tablo 2.** Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.

---

**I. Tip 1 Diabetes Mellitus:**

---

$\beta$  hücre yıkımı genellikle mutlak insülin yetmezliğine neden olur.

A. Otoimmün

B. İdiopatik

---

**II. Tip 2 Diabetes Mellitus:**

---

Belirgin insülin direnci yanında, göreceli insülin eksikliği ile belirgin insülin sekresyon bozukluğu yanında, göreceli insülin direnci arasında değişebilir.

---

**III. Diğer Spesifik Tipler (Tablo 3.'de)**

---

A.  $\beta$  hücre fonksiyonunun genetik defektleri

B. İnsülin etkisindeki genetik defektler

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

D. Endokrin hastalıklar

E. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı gelişen diyabet

F. Enfeksiyonlara bağlı gelişen diyabet

G. Otoimmüniteye bağlı nadir diyabet formları

H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar

---

**IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus**

---

Özellikle beyaz olmayanlarda, Tip 1 diyabet, herhangi bir otoimmün hastalığın belirtisi olmaksızın, otoimmün antikorların yokluğunda oluşabilir. Tip 1 diyabetin bu formu, progresif seyirli, tekrarlayan ketozis atakları, ketozisin engellenmesi ve hayatta kalım için insüline gereksinim duyan hiperglisemi ile karakterizedir. Bu tip bireyler Tip 1B veya idiyopatik diyabet olarak sınıflandırılır (34).

**Tablo 3.** Diğer spesifik diyabet tipleri.

<b>β hücre fonksiyonu genetik defektleri</b>	<b>Ekzokrin pankreas hastalıkları</b>
20. kromozom, HNF4α (MODY1) 7. kromozom, glukokinaz (MODY2) 12. kromozom, HNF1α (MODY3) 13. kromozom, IPF1 (MODY4) 17. kromozom, HNF3β (MODY5) Mitokondrial DNA, A3243G mutasyon Diğerleri	Fibrokalkuloz pankreatopati Pankreatit Travma/pankreatektomi Neoplazi Kistik fibrozis Hemokromatozis Wolcott-Rallison sendromu Diğerleri
<b>İnsülin etkisinin genetik defektleri</b>	<b>Endokrinopatiler</b>
Tip A insülin rezistansı Leprechaunism Rabson-Mendenhall sendromu Lipoatrofik diyabet Diğerleri	Cushing sendromu Akromegali Feokromositoma Glukagonoma Hipertiroidizm Somatostatinoma Diğerleri
<b>Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar</b>	<b>İlaç veya kimyasal nedenler</b>
Down sendromu Friedreich ataxia Huntington hastalığı Klinefelter sendromu Lourence-Moon-Biedl sendromu Myotonik distrofi Porphyria Prader-Willi sendromu Turner sendromu Wolfram sendromu Diğerleri	Nikotik asit Glukokortikoidler Tiroid hormonu α-adrenerjik agonistler β-adrenerjik agonistler Tiazidler Fenitoin Pentamidin Pyriminil İnterferon-α
<b>İmmün aracılı diyabetin nadir formları</b>	<b>İnfeksiyonlar</b>
İnsülin otoimmün sendrom Anti-insülin reseptör antikorları Stiff-man sendromu Diğerleri	Konjenital rubella Cytomegalovirus

HNF4α; hepatik nükleer faktör 4α, MODY; maturity onset diabetes of the young, HNF 1α; hepatik nükleer faktör 1α, IPF1; insülin promoting faktör 1, HNF3β; hepatik nükleer faktör 3 β.

### 1. 1. 3. 2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM en yaygın görülen diyabet formudur. İnsülinin etkisinde veya insülin salınmasında bozukluk ile karakterizedir. Diyabetin bu türünün spesifik etyolojisi bilinmemesine rağmen, β-hücrelerinde otoimmün yıkım meydana gelmez. Hastalar, genellikle yaşamları süresince hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaç

duymaz, fakat sonunda çoğu glisemik kontrol için insüline gereksinim duyarlar. Diyabetin bu formu, diyabetin seyri süresince progresif  $\beta$  hücre yetersizliğine bağlıdır (35).

Sıklıkla uzun yıllar tanı konmaz, çünkü hiperglisemi yavaş gelişir ve erken evrelerde diyabetin klasik semptomlarını oluşturacak şiddette değildir. Böyle hastalar makro ve mikro vasküler komplikasyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. İnsülin seviyesi normal veya artmış olabilir, fakat insülin direncinden dolayı kan glukoz seviyesinin kontrolü yetersizdir. Bu nedenle bu hastalar insülin düzeyi yetersizliğinden ziyade etkisinde yetersizlik ile bağlantılıdırlar. İnsülin direnci, kilonun azalması veya farmakolojik tedavi ile gliseminin normalleşmesi sonucu düzelebilir (20).

Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Güçlü bir ailesel bütünlük içerir, bu nedenle tip 2 diyabetli anne/babaya veya kardeşe sahip kişiler (obezite, HT, dislipidemisi olan bireyler ve GDM olan kadınlar) büyük risk altındadırlar (20). Tip 2 diyabetin sıklığı ırklar ve etnik gruplar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Latin Amerikalılar, Polinezya Asya-Hindistan, veya Afrika-Amerikan kuşağındaki kişiler, Avrupa kökenlilere göre daha yüksek risk altındadırlar. Ayrıca hastalık yetişkinlerde görülür. Avrupa kökenli olmayan kişilerde başlama yaşı daha erken olma eğilimindedir (36).

### **1. 1. 3. 3. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri**

Diyabetin diğer spesifik tiplerinin nedenleri ve sınıflaması Tablo 3'de gösterilmektedir. Bunlar spesifik monogenetik defektlerle ilişkili değişik diyabet tipleridir ve  $\beta$  hücre fonksiyonlarında genetik defekt ile karakterizedir. Bunların çoğu erken yaşlarda hiperglisemi ve kalıtımın otozomal dominant oluşuyla karakterizedir. Bunlar çoğunlukla geç çocukluk veya erken erişkinlik çağında oluşan diyabet (MODY=maturity onset diabetes of the young) olarak bilinirler. Çok sayıda spesifik genetik defekt tespit edilmiştir. Bunlar, HNF4 $\alpha$  (MODY1), glukokinaz (MODY2), HNF1 $\alpha$  (MODY3), insülin promoting faktör-1 (MODY4) ve HNF3 $\beta$  genleri (MODY5)'i içermektedir (22).

### **1. 1. 3. 3. 1. Gestasyonel Diabetes Mellitus**

GDM, gebelik döneminde başlayan veya ilk olarak gebelikte teşhis edilen hiperglisemi ile birlikte seyreden karbonhidrat intoleransıdır (23, 24). Bu tanımlama

daha önce tanımlanmamış glukoz intoleransını veya gebelik öncesi diyabet olasılığını ortadan kaldırmaz. Gebelikleri öncesi diyabet olduğunu bilen hamile kadınlar, GDM olarak kabul edilmezler. Gebeliğin 24-28. haftasında GDM testi uygulanacak kadınlar; 25 ve üstü yaşlardaki kadınlar, kilolu kadınlar, diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik grupta olan kadınlar, diyabetik birinci derece akrabalığı olan kadınlar, anormal glukoz intoleransı hikayesi olan kadınlardır (37).

ADA tarafından GDM' de tanısal değerler için 100 gr veya 75 gr oral glukoz kullanımı tavsiye edilirken (37), WHO bir tek standart, bir gecelik açlıktan sonra 75 gr OGTT'yi tavsiye etmektedir. 250-300 mL su içinde 75 gr glukoz ağız yolu ile verilir, 2. saat sonunda plazma glukoz ölçümü yapılır (24). Plazma glukozu 2. saatinde 140 mg/dL veya daha yukarı ( $\geq 7,8$  mmol/L) veya açlık plazma glukoz değerleri 126 mg/dL ve yukarı ( $\geq 7,0$  mmol/L) değere sahip ise GDM olarak kabul edilmektedir (20).

### **1. 1. 3. 3. 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı**

Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT), bozulmuş glukoz regülasyonunun bir safhasıdır. IGT, glukoz toleransının, olması gereken seviyenin üstünde fakat diyabetin beklenen tanısal seviyesinden düşük olduğu kişilerde görülmektedir (23, 24). IGT, açlık glukoz konsantrasyonunun temelinde dayandırılarak tanımlanamaz, bu tür bireylerin kategorize edilmesinde OGTT'ne ihtiyaç duyulur. Hepsisi olmasa da IGT'li kişiler diyabet gelişimi açısından yüksek riske sahiptirler (38).

### **1. 1. 3. 3. 3. Bozulmuş Açlık Glukozu**

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG), bozulmuş glukoz homeostazisinin bir aşamasıdır. Bu kategori 1997 ADA ve 1999 WHO sınıflamasında; AKŞ'i normalden yüksek fakat diyabetliler için tanısal değer altındaki bireyleri tanımlamak için kullanıldı. Diyabetin tanısı için AKŞ'i 126 mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L)'ye düşürülür iken bu değer IFG için, 110-125 mg/dL (6,1-7 mmol/L) olarak belirlendi (23, 24).

Fakat 2003'de 100-125 mg/dL (5,6-7 mmol/L) olarak değiştirildi. IFG ve IGT populasyonun değişik alt grupları olarak tanımlandı (39). Açlık plazma glukoz konsantrasyonu 100-125 mg/dL (5,6-7 mmol/L) olan bireyler, şimdi IFG'ye sahip kişiler olarak düşünülmektedir (40). Eğer bir OGTT yapılırsa, bu kişilerin bazılarında IGT olacağı, bazılarının da diyabet olacağı görülebilir (2. saat sonunda plazma glukoz konsantrasyonu  $\geq 200$  mg/dL veya  $\geq 11,1$  mmol/L) (Tablo 4) (20).

**Tablo 4.** Diabetes mellitus tanı kriterleri ve glisemi evreleri

	Glukoz konsantrasyonu, mg/dL (mmol/L)	
	Kapiller tam kan	Venöz plazma
<b>Diabetes Mellitus</b>		
Açlık	≥110 (≥6,1)	≥126 (≥7,0)
Glukozdan 2 saat sonra	≥200 (≥11,1)	≥200 (≥11,1)
<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı</b>		
Açlık	<110 (<6,1)	<126 (<7,0)
Glukozdan 2 saat sonra	140-199 (7,8-11,0)	140-199 (7,8-11,0)
<b>Bozulmuş Açlık Glisemisi</b>		
Açlık	Uygulanamaz	100-125 (5,6-6,9)
Glukozdan 2 saat sonra	<140 (<7,8)	<140 (<7,8)

#### **1. 1. 4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları**

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Kronik dejeneratif komplikasyonlar, en ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturur. Uzun süre diyabeti olan olgularda tüm damarlarda bozukluklar gelişir. Değişiklikler hem kapiller ve arteriollerini yapan vasküler hücreleri, hem de bunların bazal membranlarını tutar. Bütün mikrovasküler yapılar tutulmuş olmasına karşın, klinik olarak ancak retina, renal glomerüller ve büyük sinirlerde patoloji ortaya çıkar (20). DM komplikasyonları Tablo 5’de gösterilmiştir.

#### **1. 1. 5. Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati (DNP) olarak adlandırılan klinik sendrom; persistan albüminüri (günde 300 mg’dan fazla albümin ekskresyonudur), kan basıncında yükselme, glomerul filtrasyon hızında (GFR) progresif azalma ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile karakterizedir (41). İlk defa 1936’da Kimmelstiel ve ark. (42) tarafından tanımlanan diyabetik nefropati diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hastaların %35’i SDBY geliştirerek diyaliz ve renal transplantasyon gerektirirler. SDBY en önde gelen nedeni olan DNP “sessiz epidemisi” olarak adlandırılmaktadır. DM hastalarındaki SDBY sıklığı giderek

artmaktadır. ABD’de yeni SDBY olgularının yaklaşık % 40’ından DNP sorumludur. Tip 1 ya da Tip 2 DM’lu hastaların yaklaşık % 20-30’unda nefropati ortaya çıkmaktadır (41).

**Tablo 5.** Diabetes mellitusun komplikasyonları.

<b>Akut komplikasyonlar</b>
1. Diyabetik ketoasidoz koması (DKA)
2. Hiperosmolar nonketotik koma (HONKK)
3. Hipoglisemi ve hipoglisemi koması
4. Laktik asidoz koması
<b>Kronik komplikasyonlar</b>
1. Diyabetik nöropati
2. Diyabetik retinopati
3. Diyabetik nefropati
4. Diyabetik ayak
5. Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon

### **1. 1. 5. 1. Diyabetik Nefropatinin Klinik Seyiri**

Tip 1 DM’de nefropati insidansı, diyabetin 15. yılında maksimuma ulaşır. İnsidans erkeklerde ve diyabeti 15 yaşından önce başlayanlarda daha yüksektir. Mikroalbuminüri ortaya çıkan tip 1 diyabetiklerin; % 80’ninde 10-15 yıl içinde klinik nefropati geliştiği görülmektedir. Klinik nefropati gelişenlerin 10 yıl içinde % 50’si, 20 yıl içinde ise % 75’den fazlası SDBY’ne ilerlemektedir. Tip 2 DM’de ise DNP mikroalbuminürisi olan tip 2 diyabetlilerin % 20-40’ında klinik nefropatinin geliştiği görülmektedir. Klinik nefropati gelişenlerin 20 yıl içinde sadece % 20’si SDBY’ne ilerlemektedir (43).

DNP’nin en erken bulgusu GFR artışıdır. Tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra GFR düşmeye başlar. Bu dönemi mikroalbuminüri izler ( $\geq 30$  mg/gün ya da  $20 \mu\text{g}/\text{dk}$ ). Başlangıçtan 10–15 yıl sonra, HT’nun da eşlik ettiği, klinik albuminüri dönemine ulaşılır ( $\geq 300$  mg/gün ya da  $\geq 200 \mu\text{g}/\text{dk}$ ). Belirgin nefropati oluştuktan sonra, tedavisiz olgularda GFR her yıl yaklaşık 1–24 mL/dk azalır. Eş zamanlı olarak, kan basıncı ve albuminüri artar ve hastaların % 40–50’de nefrotik sendrom gelişir. Tip

2 DM hastalarının daha büyük bir bölümünde, tanı konmadan uzun yıllar önce DM'nin başlamış olması nedeniyle, başlangıçta mikroalbuminüri ve belirgin nefropati saptanabilmektedir (41).

### **1. 1. 5. 2. Diyabetik Nefropatinin Evreleri**

Böbreklerde diyabete bağlı erken fizyolojik değişiklikler olarak; artmış GFR, büyümüş böbrekler ve geniş glomeruluslarla birlikte olan hiperfiltrasyon bulguları vardır. Bu bozukluklar iyi bir diyabet kontrolü ile düzeltilebilir. Diyabetik nefropatinin normal böbrek fonksiyonundan SDBY kadar giden evreleri vardır. Mogensen ve Christensen (44) tarafından diyabetik hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır.

**Evre 1: Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi:** Bu dönemde glomerül filtrasyon değeri (GFR) % 20-40 ve böbrek plazma akımı (BPA) ise % 9-14 oranında artmış olarak bulunur. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

**Evre 2: Sessiz Dönem:** Bu dönemde GFR değerlerindeki artış devam etmekte, idrarda albuminüri normal sınırlar içinde bulunmaktadır. Kan basıncı ise çoğu kez normaldir. Klinik olarak birinci devreden ayrılamayan bu devrede böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur. Glomerül bazal membranında kalınlaşma, mezangium hacminde artış izlenir.

**Evre 3: Mikroalbuminüri-Başlangıç Dönemi:** Bu dönem diyabetin başlangıç'ından 6-15 yıl sonra açığa çıkar. Bu dönemde GFR yüksek veya normal sınırlara inmiş olabilir. İdrardaki albumin miktarı 20-200 mg/dk (30-300 mg/24 saat) arasındadır. Bazal membran kalınlaşması, mezangium hacminde artış ve filtrasyon yüzeyinde kalınlaşma izlenir.

**Evre 4: Aşık Nefropati Dönemi:** Bu dönemde 500 mg/gün ve daha fazla proteinüri vardır. Her yıl proteinüri miktarında % 15-40'lık artış izlenir. Öte yandan GFR'de yıllık 10-20 ml/dk geriye dönüşümsüz azalma ortaya çıkar.

**Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği:** Bu dönemde kronik renal yetmezlik gelişmiştir. Aşık proteinüri geliştikten ortalama 7 yıl sonra hastalarda renal replasman tedavisi gerekli hale gelmektedir.

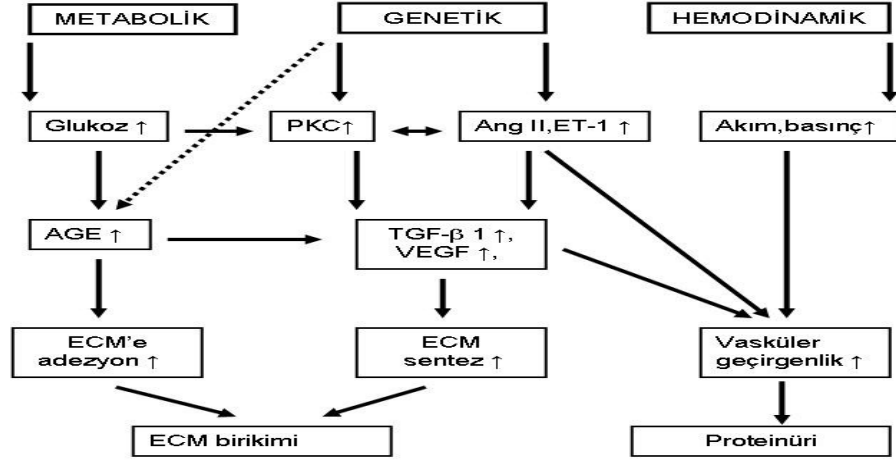
DNP, erken renal hipertrofik değişikliklerden başlayarak, renal damarlar, glomerüller, interstisyumu ve tübüllerin ilerlemiş yapısal bozukluklarının ileri

dönemlerine kadar olan süreci kapsayan bir tablodur (45). Tip 1 DM vakalarının % 30-40'ında, hastalık başladıktan sonra 15-20 yıl içinde proteinüri ve progresif renal yetmezlik gelişmektedir. Bu hastalarda klinik proteinüri geliştiğinde yeterli renal destek tedavisi uygulanmadığı takdirde ortalama yaşam süresi 7 yıl olup, prognoz kötüdür (46). DNP ile ilgili çalışmalar daha çok Tip 1 vakalar üzerinde yoğunlaştırılmış olmasına rağmen. Tip 2 DM vakalarında da renal yetmezlik ve nefropati gelişebilmektedir (47). Diyabetik vakalar içinde Tip 2 vakaları % 80-90 oranında olup, gelişen SDBY'liği olan hastalar içinde önemli bir yer tutmaktadır (48). Güncel çalışmalarda bulunan insidans muhtemel metabolik kontroldeki gelişmelere ve özellikle de hipertansif ilaç kullanımına bağlı olarak daha düşüktür (49). Tip 2 diyabetin prevalansı, Tip 1 diyabete 10 misli fazla olup, SDBY'liği Tip 2'de Tip 1'in 1/10'u kadardır (50). Başka bir deyişle her iki diyabet tipinde eşit sayıda üremik hasta olduğu söylenebilir. Yapılan bazı seri çalışmalarında diyaliz uygulanan diyabet hastalarında Tip 2 DM oranının % 32 ile % 90 arasında değiştiği bildirilmiştir (51, 52).

Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi DNP gelişimini etkileyen risk faktörleridir. DNP gelişiminde etkili faktörler Şekil 1'de gösterilmiştir (53). Glisemik kontrol bozukluğu, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyetdeki yüksek protein, albüminüri varlığı, sigara kullanımı prognozu kötüleştirmektedir (54). Genetik yatkınlık varlığında, hemodinamik ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim DNP gelişimini kolaylaştırmaktadır (8). DNP patogeneğinde, glukozun direkt toksik etkileri, polioll yolu aktivasyonu, protein-lipit-lipoprotein-aminoasitlerin glukozilasyonu ve ileri glukozilasyon ürünlerinin oluşumu, oksidatif stres, çeşitli büyüme faktörlerinin artmış aktivitesi ve renin anjiotensin aldosteron sistemi rol oynamaktadır. DNP gelişimi için hiperglisemi gerekli olsa da yeterli değildir; bazı hastalarda kötü glisemik kontrol olmasına rağmen nefropati gelişmez. Bu durum patogeneşte diğer faktörlerin de rolünü ortaya koymaktadır (55).

### **1.1. 5. 3. Diyabetik Nefropati için Risk Faktörleri ve Fizyopatolojisi**

**Hiperglisemi;** Normal glukoz düzeyi sağlandığında mikroanjiyopatik lezyonların engellenmesi, diyabetik nefropatide görülen bazal membran kalınlaşması, mezangium genişlemesi olan bir hayvan böbreği histolojisinin normal hayvana



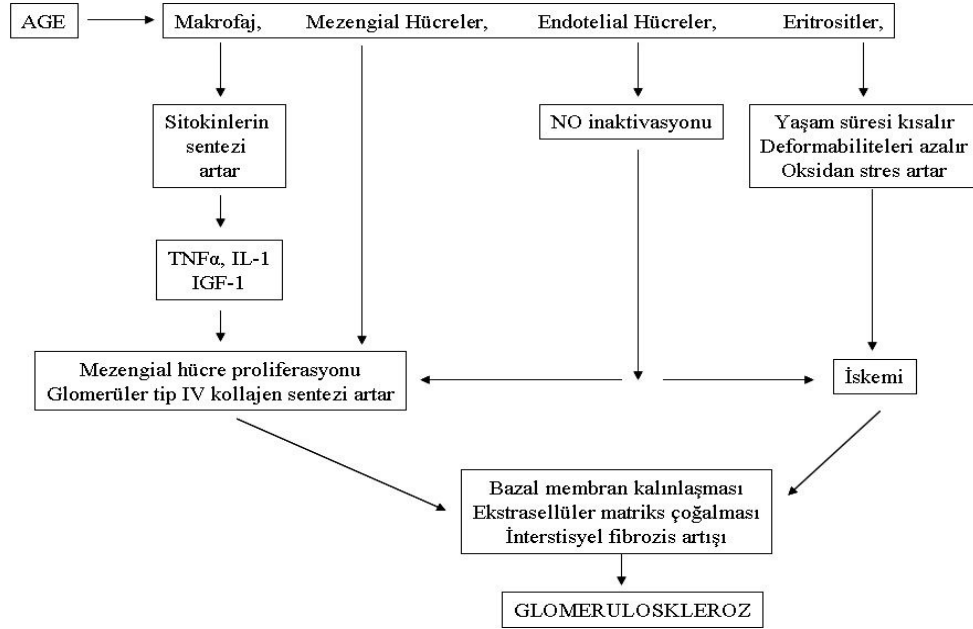
Şekil 1. Diyabetik nefropatinin patogenezi.

transplante edilince düzelmesi; fizyopatolojide hipergliseminin önemini göstermektedir (56). Gliseminin kötü kontrolü, mikroalbuminüriyi artırarak erken dönemde DNP ilerlemesine neden olmakta, geç dönemde hipertansiyonun ortaya çıkmasıyla nefropati kötüleşmektedir. Gerek Tip 1, gerekse Tip 2 DM'de hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (57). Glukoz, hücelere doğrudan toksik etkiye sahiptir. Hücre çoğalmasına, böbrekte ekstraselüler matriksin artmasını gösteren kollajen fibronektin-laminin artışına yol açar. Mezengial hücreler daha az heparan sülfat sentez eder ve bazal membrandaki negatif elektrik yükünün azalmasına ve albuminürinin artmasına neden olmaktadır (56).

**Nonenzimatik glukozilasyon;** glukoz ile dolaşımdaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir reaksiyondur; sonuçta geç glukozilasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar (58). Bu reaksiyon, diyabetlilerde normal kişilere göre en az iki kat fazladır ve bu son ürün AGE'ler doku hasarına neden olmaktadır (Şekil 2) (56).

**Poliol Yolu;** Renal glomerüler ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolü ve  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 'az aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve non-enzimatik glukozillenmeye daha uygun olan fruktozun artmasına yol açarak, doku hasarına neden olur. Ayrıca sorbitolün artması ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) azalır ve glutatyon metabolizması bozularak, serbest oksijen radikalleri artar. Bu da vasküler hasarı artırır ve nitrik

oksit'in (NO) vasodilatatör yanıtını azaltır, sonuçta doku hipoksisi artmaktadır (56).



**Şekil 2.** AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü.

**Protein kinazlar;** Hücrelerin uyarılara yanıtını, gelişme hızını, deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezini, hormonlara siklik adenozin monofosfat (cAMP) yanıtını artırır. Diyabette, hipergliseminin bu mekanizmanın fazla çalışmasına neden olması sonucunda mezengial matris artışı, bazal membran kalınlaşması, kollajen sentezi artışı, vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır (56). ACE inhibitörü ramiprilin diaçil gliserol ve protein kinaz C aktivitesini ve albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir (59).

**Ekstrasellüler matrisin biyokimyasal bozuklukları:** Hücre dışı matris ve glomerul bazal membran yapı elemanlarından biri de kollajendir. Diyabette kollajen artışı vardır ve bu artış insülin ile önlenabilir. Ayrıca, glomerul bazal membran yapısında yer alan glukozaminoglikan heparan sülfatın azaldığı saptanmıştır. Heparan sülfat, sialik asit ile birlikte glomerüller kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlar. Diyabette saptanan heparan sülfat ve sialik asit azalmaları ile glomerül kapiller duvarının negatif yükü azalır ve erken dönem nefropati patogenezinde ve filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde rol oynar. Proteinler tubuluslara ve mezengiuma geçerek sonuçta fibrozis artışına yol açmaktadır (56, 58).

**Hemodinamik faktörler:** Diyabetin erken evrelerinde renal kan akımında ve glomeruler hidrostatik basınçta artma olduğu saptanmıştır. Bu durum, harap edici bazı proteinlerin ve makromoleküllerin kan damar duvarına ve mezengiuma filtrasyonuna yol açar. Ayrıca, mezengial ve bazal membran komponentlerinin sentezini uyarmaktadır. Daha sonra kapiller zayıflık başlar, fibrozis artar ve glomeruloskleroz gelişmesine neden olmaktadır (58).

**Ailesel ve genetik faktörler:** Hiperglisemi, nefropati gelişiminde en önemli risk faktörüdür (60). Ancak, uzun süreli iyi kontrole rağmen nefropati gelişmesi nedeniyle, genetik faktörlerin de önemli olabileceği ve hipertansiyona genetik predispozisyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Nefropatili diyabetlilerin diyabetli kardeşlerinde % 83, nefropatisiz diyabetlilerin diyabetli kardeşlerinde ise %17 oranında nefropati saptanmıştır. Proteinürisiz diyabetlilerin diyabetli çocuklarında %14, anne ve babadan birinde proteinüri varsa çocuklarında %23, her ikisinde de proteinüri varsa çocuklarında % 46 belirgin proteinüri olduğu saptanmıştır (41). Kan şekeri uzun yıllar yüksek seyreden Tip 1 diyabetli hastaların sadece %40'ında nefropati gelişmesi, genetik faktörlerin de önemli olabileceğini göstermektedir (57).

Bazı genler; çeşitli enzim, hormon, sitokin, büyüme faktörü, lipid ve yapısal komponentlerin üretim ve fonksiyonunu düzenlemektedir. DNP gelişimine yatkınlık yaratabilecek aday genlerden bazıları AGT, ACE, AT-II-tip 1 reseptör, nitrik oksit sentaz, endotelin-1, apolipoprotein E, aldoz redüktaz, erken glukozilasyon son ürün reseptörü, perlecan, nefrin ve TGF-1 $\beta$  genleridir (61). En çok üzerinde durulan ACE gen polimorfizminin, DNP ve retinopati ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (3, 62, 63). Ülkemizde, Tip 2 diyabetiklerle yapılan bir çalışmada, söz konusu genin insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi ile DNP ve retinopati gelişimi arasında bağlantı bulunamamıştır (62).

**Na-Li karşılıklı transport sistemi:** Hücre membranlarında değişime yol açan, %89 oranında genetik etki altında çalışan Na<sup>+</sup>-Li pompa sistemi, esansiyel hipertansiyon ve komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1 ve tip 2 diyabette de, bu sistem aktivitesi ile nefropati arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu sistem ile özellikle metabolik kontrolün kötü olması, diğer faktörlerle birlikte nefropati gelişme riski artmaktadır (55).

**Na-H antiport sistemi:** Ekstraselüler Na<sup>+</sup> ile intraselüler H<sup>+</sup> iyon değişimini sağlayan sistemdir. Nefropatili Tip 1 diyabetlilerde yüksek bulunmuş ve bu kişilerde HT belirlenmiş ve hiperglisemi ile aktivitesinde artma tespit edilmiştir (55).

**İnsülin direnci:** Azalmış insülin duyarlılığının, metabolik ve hemodinamik etkilerin katkısı ile nefropati için risk oluşturduğu düşünülmektedir. İnsülin reseptör geni, Tip 1 diyabetli ve hızlı nefropati gelişimi olanlarda yüksek bulunmuştur. Mikroalbuminürinin Tip 1 ve Tip 2 diyabette insülin direncine eşlik ettiği gösterilmiştir (55).

**Hipertansiyon:** Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda anormal üriner protein atılımı ile hipertansiyon oluşumu arasındaki ilişkinin farklı olduğunu belirtmek önemlidir. Tip 1 diyabetli hastalarda SKB ve DKB yükselmeleri ancak mikroalbuminüri ile kendini gösteren nefropati gelişiminden sonra olmakta iken, Tip 2 diyabetli hastaların ise, SKB artışı nefropati gelişmeden öncede bulunmaktadır (64). Kan basıncı düzeyi aynı zamanda proteinüri gelişimini doğrudan etkilemektedir. Arteriyel kan basıncındaki büyük değişiklikler karşısında glomerüler perfüzyon basıncını ve GFR'yi normal sınırlar içinde tutabilme yeteneği, Tip 1 DM ve nefropatili olan hastalarda ve ayrıca Tip 2 DM olan hipertansiflerde bozulmuştur. Ek olarak distal tübüler sıvıdaki artmış sodyum konsantrasyonu, gittikçe artan düzeyde terapötik bir hedef haline gelen RAAS'ini stimüle etmektedir. Anjiotensin-II (AT-II); vazokonstrüktif etkilerine ek olarak, ilerleyici renal hasara daha da fazla yardımcı olan mitojenik ve fibrojenik özelliklere de sahiptir. Ayrıca, efferent glomerüler arteriyolün vazokonstrüksiyonuna neden olur, bu da glomerüler kapiller basıncı yükseltebilir (65).

**Glomerüler Hiperfiltrasyon:** Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde, doğal insülin direnci sonucu yükselmiş bulunan insülin, glomerüler hipertrofiyi alevlendirebilir ve hafifçe yükselen glukoz ise glomerüler hiperfiltrasyona neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, glomerüler kapillerlerdeki plazma akım hızında, hidrolik basınçta ve intraglomerüler basınçtaki artış doğrudan glomerülosklerozun gelişiminden sorumlu olmaktadır (66).

**Sigara alışkanlığı:** Sigara içimi primer hipertansiyonda, diyabette, primer glomerüler hastalıklarda, böbreği tutan sistemik hastalıklarda ve kronik hemodiyaliz hastalarında veya böbrek transplantasyonu sonrasında böbrek dokusuna zarar vererek

son dönem böbrek yetersizliğine gidişi hızlandırmaktadır (67). Sigara bir oksidan ajan olarak TGF- $\beta$ 1 aracılığı ile diyabetik nefropatinin patogeneğinde rol oynamaktadır (68).

**Dislipidemi:** Proteinürisi olan DNP'li hastalarda aterojenik özellik taşıyan lipid fraksiyonlarının artması ile birlikte bu tablo aterosklerotik vasküler komplikasyonlarla bütünleşmektedir (69, 70). Dislipidemi çeşitli büyüme faktörleri aracılığı ile mezengiyal matriksin genişlemesine ve diyabetik nefropatinin ilerleyici özellik kazanmasına yol açacak patolojik süreçlerde rol almaktadır. Ayrıca diyabetik nefropatide AT-II ve lipid nefrotoksitesinin potansiyel etkileşimi bulunmaktadır; Doğrudan oksidatif stresi ve okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerini çoğaltmaktadır. Glomerül kapillerindeki permeabilityyi arttırmakta ve glomerüler makro molekül kaçışını hızlandırmaktadır. Birçok sitokin ve kemokinleri kodlayan genlerin ekspresyonlarını arttırarak böbrek dokusunda lipid yüklü makrofaj infiltrasyonuna, ekstrasellüler matriks birikimine ve sonunda böbrek hasarına yol açmaktadır (71).

**Diyetteki protein:** Günlük diyetle protein içeren yiyecekler glomerül hiperfiltrasyonu hızlandırarak diyabetik nefropatinin progresyonuna neden olabildiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi; yüksek protein diyetinin GFR'yi ve böbrek hacmini artırdığını; ancak, albüminüriye etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (72). Tip 1 diyabette, protein alımının azaltılması ile mikroalbuminüri sıklığının gerilediği ve ilerlemesinin yavaşladığı gösterilmiştir (73).

**İrk:** Pima kızılderilileri, Amerikada yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler ve Karayibliler'de diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha fazladır (73).

**Cinsiyet:** Tip 1 DM'de erkeklerde 1.7 kat, Tip 2 DM'de erkeklerde 5 kat fazladır (73).

**Diyabetin başlama yaşı:** 11-20 yaş arasında ortaya çıkan Tip 1 DM'li hastalarda risk daha fazladır. Ayrıca testosteron ve prorenin düzeyleri ile glomerül hipertrofisi ilişkili bulunmuştur (73).

**Diyabetin süresi:** Nefropati ilk 5 yılda nadirdir. 14-16 yıllık diabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapmaktadır (74).

#### 1. 1. 5. 4. Mikroalbuminüri

İdrarla 24 saatte atılan albümin miktarının 30 mg kadar (<20

mikrogram/dakika) olması normal kabul edilir ve bu, idrardaki toplam protein miktarının %10'a varan bir bölümünü oluşturabilir. İdrar albümin atılımına göre tanımlamalar Tablo 6'da görülmektedir (75).

**Tablo 6.** Üriner albümin atılma kategorilerinin tanımları

<b>Katagori</b>	<b>Nokta idrar*</b> (mg/mmol)	<b>24 saatlik İdrar</b> (mg/gün)	<b>Belirli</b> (µg/dk)	<b>saatlerde</b>
<b>Normal</b>				
Erkek	<2.5	<30	<20	
Kadın	<3.5	<30	<20	
<b>Mikroalbuminüri</b>				
Erkek	2.5-30	30-299	20-199	
Kadın	3.5-30	30-299	20-199	
<b>Makroalbuminüri</b>				
Erkek ve Kadın	≥30	≥300	≥200	

\*Albumin/Kreatinin oranı (mg/mmol)

Üriner albümin atılımının sürekli olarak 20-200 µg/dk veya 30-300 mg/24 saat sınırları içinde bulunması olarak tanımlanır. Bu değer hiperglisemi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, üriner enfeksiyon, aşırı egzersiz gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Mikroalbuminürinin varlığının Tip 1 DM'ta nefropatiye ilerleme oranında artış ve Tip 2 DM'ta mortalite artışı (esas olarak kardiyovasküler hastalık nedeniyle) ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (76). Araştırmalar mikroalbuminürisi olan hastaların %80'inden fazlasının 10 yıl içerisinde klinik nefropati dönemine geçtiğini göstermiştir (77, 78). Mikroalbuminüriden DNP'ye ilerleme hızı Tip 1 DM için yılda %4, Tip 2 DM için yılda %4,7' dir. Tip 1 DM'de mikroalbuminüriden DNP'ye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır (79). Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu GFR artışıdır. Tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra GFR düşmeye başlar. Bu dönemi mikroalbuminüri izler (≥30 mg/gün ya da 20 µg/dk). Başlangıçtan 10-15 yıl sonra, hipertansiyonun da eşlik ettiği, klinik albuminüri dönemine ulaşılır (≥ 300 mg/gün ya da ≥ 200 µg/dk). Belirgin nefropati oluşuktan sonra, tedavisiz olgularda GFR her yıl yaklaşık

1–24 mL/dk azalır. Eş zamanlı olarak, kan basıncı ve albüminüri artar ve hastaların % 40–50’de nefrotik sendrom gelişir.

Diyabet süresi 20 yılı geçen Tip 1 diyabetiklerde DNP oluşma olasılığı çok düşüktür. Tip 2 DM hastalarının daha büyük bir bölümünde, tanı konmadan uzun yıllar önce DM’nin başlamış olması nedeniyle, başlangıçta mikroalbüminüri ve belirgin nefropati saptanabilir (41). Mikroalbüminürinin erken diyabetik nefropatinin bir belirleyicisi ve bunun ardından ileride gelişebilecek klinik nefropatinin önceden habercisi olduğunun gösterilmesinden sonra diyabetik nefropatinin ilerleyişinin yavaşlatılmasına yönelik çabalar artarken, şimdi birçok klinik çalışma erken diyabetik nefropatinin geri çevrilmesine, hatta hiç oluşmadan önlenmesi amaçlanmaktadır (77). Mikroalbüminüri ve proteinüri gelişimini ilişkilendiren bazı bulgular mevcuttur. Her yıl, mikroalbüminürisi olan hastaların yaklaşık % 4’ünde proteinüri gelişecektir ve mikroalbüminüri varlığı açık nefropati geliştirme riskini % 42 artırmaktadır (80). Albümin atılım hızı belirtilen bir dizi fizyopatolojik faktörden ve başka faktörlerden etkilenebilir (Tablo 7).

**Tablo 7.** Üriner albümin hızını etkileyen faktörler

<b>Etkileyen Faktörler</b>	<b>Etkileri</b>
Ayakta durma	Artar
Egzersiz	Artar
Diürez Artışı	Artar
Protein Alımı	Artar
Günün saati	Gündüz artar
Vücut Kitle İndeksi	Kesin değil artabilir
Yaş	Kesin değil artabilir
Cinsiyet	Kesin değil, Erkeklerde artabilir
İlaç(ACE-İ, NSAİİ)	Azaltır
Konjestif Kalp Yetmezliği	Artar
Ateş	Artar
İdrar yolu enfeksiyonu	Artabilir

Ayrıca gündüz albümin atılım hızı değeri gece değerinden yaklaşık %25 daha yüksek iken, bir günden diğerine %40-50 oranında bir biyolojik değişkenlik gösterebilir. Dolayısıyla, herhangi bir mikroalbüminüri tanımında olası bütün karışıklık etmenleri göz önünde bulundurulmalı ve idrar toplama koşulları standartlaştırılmalıdır (81, 82).

Gece boyunca belirli saatler arasında idrar toplanması durumunda teorik olarak bu faktörlerin bir bölümünün etkisi en aza indirilebilir ve bu yaklaşım geleneksel yirmi dört saatlik idrar toplama yönteminden daha basit ve daha kolay olabilir. Genellikle mikroalbüminüri tanısı koyabilmek için, üç ile altı ayı aşmayan bir zaman dilimi içinde en az üç örnekten ikisinde albümin atılım hızı değerinin mikroalbüminüri atılım aralığı içinde olması gerektiği konusunda görüş birliği bulunmaktadır. İnatçı mikroalbüminürisi olan normotansif Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalar üzerinde yapılan randomize klinik çalışmalar Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) inhibitörlerinin üriner albümin atılım hızını azalttığını ve klinik olarak açık diyabetik nefropatiye doğru ilerlemeyi geçiktirdiğini, hatta önleyebildiğini göstermektedir (83-85). Gözlemsel ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, glukoz seviyesinin yüksekliğinin, mikroalbüminüri başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tip 1 ve Tip 2 DM’li hastalarda yapılan çalışmalarda, iyi glisemik kontrol ile mikroalbüminürinin dolayısıyla da DNP’nin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, mikroalbüminüri ve retinopati için eşik HbA1c değeri %8 olarak gösterilmiştir (Tablo 8) (86).

**Tablo 8.** Mikroalbüminürik hastalarda HbA1c ile diyabetik nefropati ilişkisi

HbA1c(%)	n	Proteinüriye ilerleme hızı (.../100 insan yılı)	Mikroalbüminüriden proteinüriye ilerleme üzerine HbA1c’nin etkisi (CI%95)
<8.0	85	1,3	1,0
8,0-8,9	57	5,1	4,2(1,2-14,4)
9,0-9,9	64	4,2	3,2(0,9-11,2)
≥10	68	6,7	5,5(1,6-18,7)

### 1. 1. 5. 5. Tarama ve Tanı

Diyabetik nefropati taraması Tip 2 diyabetiklerde tanı zamanından itibaren başlatılmalıdır, çünkü bu hastaların ~% 7'sinde tanı zamanında mikroalbuminüri mevcuttur. Tip 1 diyabetikler için ise ilk taramanın tanıdan 5 yıl sonra yapılması önerilmektedir. Bu grupta 5 yıldan önceki mikroalbuminüri görülme prevalansı %18'e varabilir. Mikroalbuminüri en sık glisemik kontrolü ve lipid kontrolü kötü, kan basıncı düzeyleri normal-yüksek olan kişilerde ortaya çıkmaktadır.

Diyabetik nefropatiyi saptamak için birkaç yöntem kullanılmaktadır:

1) Sabah spot idrar örneğinde albümin ölçümü; bu yöntem ADA tarafından önerilmektedir, uygulaması kolaydır. Spot idrar analizinde albümin ölçümleri üriner albümin konsantrasyonu (mg/L) ya da üriner albümin-kreatinin oranı (mg/g ya da mg/mmol) olarak ifade edilebilir.

2) 24 saatlik ve zamanlamalı idrar toplama zahmetli bir iştir.

Tüm anormal testler 3 ile 6 ay arasında toplanan üç örneğin en az ikisinde doğrulanmalıdır (87).

Alternatif Testler:

1) Özgün üriner albümin atılımının ölçülemediği durumlarda, yarı kantitatif idrar stripleri ile ölçümler yapılabilir.

2) Proteinüri için idrar stripi gibi kalitatif bir test kullanmak ya da spot idrar örneğinde kantitatif protein ölçümü yapılmalıdır

Proteinüri tanısı için idrar test stripi ile pozitif sonuç elde edilmesi ya da üriner protein konsantrasyonunun >430 mg/L olmasının duyarlılığı her iki test için de %100 ve özgüllüğü sırasıyla % 82 ve % 93'tür. Anormal sonuçlar 24 saatlik idrarda ölçülen total protein ile doğrulanmalıdır. Değerlerin 500 mg/24 saat üzerinde olması proteinüri tanısını doğrular (87). Diyabetik nefropatinin uygun biçimde taranması için GFR'ye mutlaka bakılmalıdır. Bunun için Cockcroft-Gault denklemi veya kreatinin klirensi hesabı kullanılabilir (Tablo 9). Bu formül eğer kadın için uygulanacaksa 0,85 ile çarpılmaktadır (87, 88). GFR referans aralığı 80–130 mL/dk/1,73m<sup>2</sup> (genç bireylerde). 50 yaştan sonra 10 yılda bir ~10 mL/dk azalmaktadır (87).

**Tablo 9.** Kreatinin Klirensi ve Cockroft-Gault formülü

$$\text{Kreatinin klirensi(mL/dk)} = \frac{[140 - \text{yaş(yıl)}] \times \text{Beden ağırlığı(kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}}$$

$$\text{Kreatinin klirensi(mL/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin(mg/dL)} \times \text{Günlük idrar hacmi(mL)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dL)} \times 1440}$$

### **1. 1. 5. 6. Korunma**

Diyabetik nefropatiden korunmanın yolları hastalığın oluşumunda ve ilerleyişinde rolü bulunan faktörleri ortadan kaldırmak veya etkilerini hafifletmektir. Hastaların kalıtsal yapılarını değiştirmek şimdilik mümkün olmadığından mevcut fenotipik etmenlerle mücadele edilmesi gerekmektedir. Diyabetik nefropatiden korunmada diyet en başta gelir. Yüksek proteinli diyet; özellikle kırmızı et tüketimi ile oksidatif stres sürecini arttıran ve hızlandıran besinler özellikle kızartılmış kırmızı etler, sebzeler ve kızartma yöntemi ile hazırlanmış tatlılar kısıtlanmalı veya hiç önerilmemelidir. Ayrıca diyetten proteinli ve fosforlu yiyeceklerin kısıtlanması GFR’de düşme eğilimi gösteren hastalarda olumlu etkilerde bulunur (89, 90). İkinci önemli etken arter basıncıdır. Mikroalbuminürinin yeni başladığı erken evrelerde arter basıncının kontrol altında tutulması böbrek hasarında duraklama ve hatta gerileme meydana getirebilmektedir (91).

Diyabetik nefropatili hastaların çoğunun plazmasında lipoprotein düzeylerindeki bozuklukları yansıtan LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid artışı ve HDL-kolesterol azalışı gibi dislipidemi bulguları saptanır. Bu lipidler; sitokin, kemokin, reaktif oksijen tipleri aracılığı ile glomerüler ve tübülointerstisyel hasara yol açmaktadır (70, 92). Bu nedenlerden dolayı bu bireylerde diyetlerinde doymuş yağ asitlerinin oranını en aza indirmek, omega 3 ve 5 gibi yağ asitlerinin diyetlerine eklenmesini artırmak ve bunlardan zengin yiyecekleri tercih etmek gerekmektedir (92).

### **1. 1. 5. 7. Tedavi**

Mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati) önlemek için % 6,5-7’lik HbA1c düzeyleri önerilmektedir, ancak sıkı glukoz kontrolünün

ateroskleroza önlediği yönünde giderek artan bulgular mevcuttur. Diyabet hastalarında kolesterol düzeylerinde genelde yükselmeler olduğundan LDL-K < 100 mg/dL, koroner kalp hastalığı (KKH) varlığında 70 mg/dL, HDL-K > 40 mg/dL ve trigliseridlerin < 150 mg/dL düzeyinde olması önerilmektedir. Ayrıca normal kabul edilen 140/90 mmHg kan basıncının diyabetiklerde 130/80 mmHg düzeylerinde tutulması gereklidir, çünkü Optimal Hipertansiyon Tedavisi (HOT: Hypertension Optimal Treatment) çalışması, 80 mmHg düzeyine yönelik olarak tedavi edilen diyabet hastalarında kardiyovasküler koruma ve diastolik kan basıncı arasında doğal bir ilişki olduğunu açıkça ortaya koymuştur (93, 94). Proteinürik ileri böbrek hastalığı olan kişilerde renal koruma için 125/75 mmHg'lik kan basıncı düzeylerinin daha yüksek kan basıncına kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (95).

Tedavinin amacı, mikroalbuminüriden aşıkâr nefropatiye ilerlemenin önlenmesi ve aşıkâr nefropatili hastalarda da böbrek fonksiyonunun azalmasının ve kardiyovasküler olayların ortaya çıkışının önlenmesidir (87). Diyabet hastalarının katıldığı, diyet proteininin kısıtlanmasının etkinliğine ilişkin çalışmalar, yüksek protein ve fosfor alımı ile karşılaştırıldığında, protein ve fosfor kısıtlamasının (0,6 gr protein/kg vücut ağırlığı/gün ve 500–1000 mg fosfor/gün) GFR düşme hızını azalttığı ve kan basıncını düşürdüğu gösterilmiştir (96).

Bir antihipertansif ajan seçmeden önce hedeflerin farkında olmak gerekir. Bu hedef sadece kan basıncını 130/80 mmHg'nın altına düşürmeyi değil aynı zamanda böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmayı ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmayı da kapsamalıdır. İlk klinik çalışmalar, ACE inhibitörlerinin kan basıncından bağımsız böbrek koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir ve bu etkinin proteinürideki azalmalarla ilişkili olduğu varsayılmaktadır (66). Ancak veriler bu olguyu sadece 3. evre veya daha ileri nefropatisi olan hastalarda desteklemektedir. Bu aynı zamanda bir meta analizle de desteklenmiştir; ne var ki aynı meta analiz >75 mL/dk GFR'si olan hastalarda, ACE inhibitörlerinin sadece kan basıncını düşürücü etki ile bağlantılı olarak böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatma konusunda fayda sağladığı da göstermiştir. Bir yandan bu meta analiz pek çok sorun içerirken, diğer yandan proteinürisi olan kişilerde diyabetik böbrek hastalığı progresyonu konusunda ACE-İ yararlı olabileceği fikrini de desteklemektedir (97).

## **1. 2. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi**

Böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve organlar ile ilgili hastalıklarının fizyopatolojisinde anahtar bir rol oynayan RAAS'i; plazma, kalp ve böbrekleri içeren birçok dokuda AT-II'nin oluşumu ile sonuçlanan enzimatik reaksiyonları içerir. Renin; renal afferent arteriollerin jukstaglomerüler hücrelerinden salınır ve karaciğerden sentezlenip salınan anjiotensinojene etki ederek inaktif bir decapeptid olan anjiotensin-I (AT-I) oluşturur. Peptidaz aktivitesi olan ACE; AT-I'i, RAS'de santral düzenleyici rol oynayan bir oktapeptid olan AT-II'e dönüştürmektedir (98, 99).

AT-II, damar düz kaslarında kasılmaya neden olup bundan dolayı sistemik vasküler rezistansı artırır, aldosteron sekresyonunu sitümüle ederek böbreklerde sodyum reabsorpsiyonunu artırır, renal tübüloglomerüler feed-back mekanizmasına kritik bir düzenleyici olarak etki etmektedir (100). AT-II oluşumu için ACE'den bağımsız alternatif bir yol da mevcuttur. Doku plazminojen aktivatörleri, katepsin G gibi enzimler ile anjiotensinojen direk olarak AT-II'e dönüşebilmektedir (101).

### **1. 2. 1. Renin**

Aspartil proteaz enzim olan renin 40 kD ağırlığında ve 1.kromozomda lokalizedir (102). Karaciğerde yapılan anjiotensinojenin, decapeptid olan AT-I'e dönüşümünü sağlayan renin (103), esas olarak afferent arteriyol jukstaglomerüler hücrelerinde ve daha az olarak da düz kas hücrelerinde sentezlenir (104). Beyin, adrenal bezler, testisler, karaciğer ve damar duvarında mRNA bulunması reninin böbrek dışında da sentezlendiğini düşündürmektedir (105).

### **1. 2. 2. Anjiotensinojen**

Anjiotensinojen geni kromozom 1q42-43 üzerinde lokalize, yaklaşık 13 kb uzunluğunda ve 5 ekzon, 4 intron içerir (106). Bir alfa<sub>2</sub>-globulin olan 50-100 kiloDalton (kD) molekül ağırlığındaki AGT'nin plazma yarı ömrü 4-16 saattir. Hipertansiflerde (HT) ve normotensif olan çocuklarında, kan basıncı (KB) ve plazma renin düzeyiyle ilişkili olarak dolaşımdaki anjiotensinojen düzeyinde % 24-30'a varan bir artış olmaktadır (107). Bazı çalışmalarda, anjiotensinojen gen polimorfizminin (T235) HT'lilerdeki KB ile pozitif ilişki göstermesi, AGT'nin, HT gelişiminde rol aldığını düşün düşündürmektedir (108).

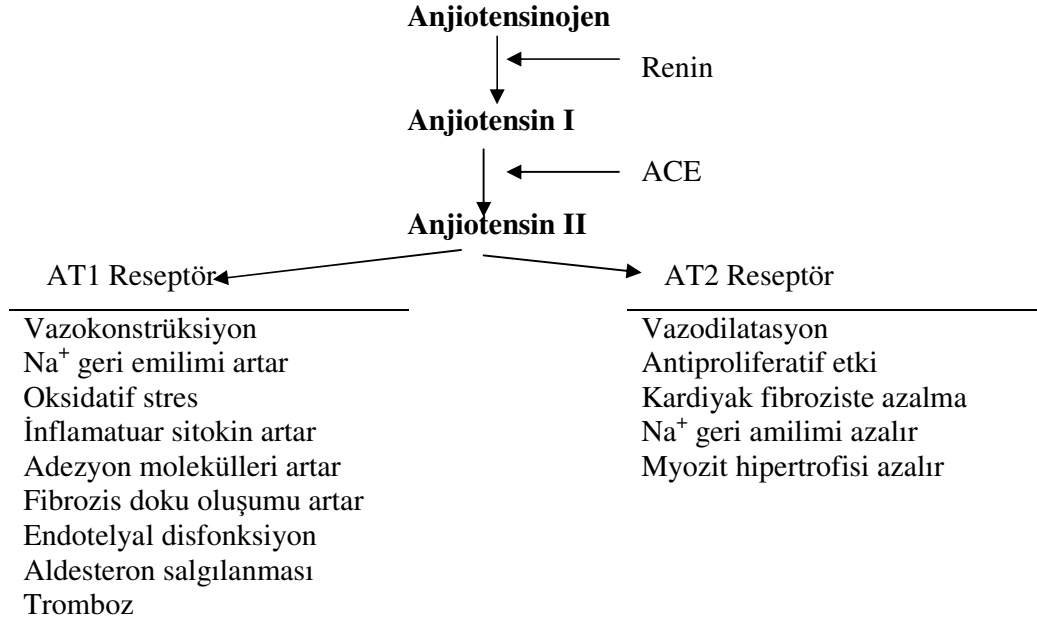
### **1. 2. 3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim**

Endotel hücrelerinin plazma membranı üzerinde bulunan ve çinko metalopeptidaz enzimi olan ACE, AT-I'in AT-II'ye dönüşümünde ve bradikinin yıkımında da rol aldığı için, RAAS ve kallikrein-kinin sisteminde kilit görev yapar. 17. kromozomda gen lokalizasyonu olan ACE'nin, iki ayrı mRNA ile kodlanan iki formu vardır. Yüksek molekül ağırlıklı (170 kD) ACE, endotel, epitel, nöronal hücrelerde, düşük moleküler ağırlıklı (90 kD) formu ise germinal hücrelerde bulunur. Membran ektoenzim olan ACE'nin %10'u plazmada serbest halde, % 90'ı dokularda hücre membranına bağlı şekilde bulunur. Organizmadaki dağılımı yaygın olan ACE, plazma kalp ve adrenal bezlerde yüksek konsantrasyondadır. Fizyolojik koşullarda en yüksek ACE etkinliği akciğer endotelinde, daha az olarak da sağ atriyumda bulunur. Bu nedenle, dolaşımdaki AT-I'in % 90'ı akciğerlerde AT-II'ye dönüşür. Genetik olarak dokudaki ACE aktivitesinin kaybedilmesiyle hipotansiyon gelişmesi, dokudaki ACE etkisinin plazmadakine oranla daha güçlü olduğunu göstermektedir (109). Ayrıca, plazma ve dokudaki ACE' nin farklı fonksiyonları olduğu, plazmadaki ACE'nin akut etkilerden, dokudaki ACE'nin kronik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, HT'lilerde ACE gen polimorfiziminin (I/D) olduğu, ACE aktivasyonunun D allel homozigotlarda en yüksek, I allel homozigotlarda en düşük, I/D heterozigotlarda orta düzeylerde olduğu gösterilmiştir (110). İnsanlarda ilk gösterilen ACE homologu ACE-2'dir. Genetik olarak ACE-2'nin azaltılmasıyla miyokard kontraktilesinde defekt ve AT-II'de artış olması, ACE-2'nin kardiyak fonksiyonlarda önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, ACE dışı enzimlerle anjiyotensinojenden direkt olarak ve AT-I'den AT-II oluşturulmaktadır (Şekil-3)(109).

### **1. 2. 4. Anjiotensin-II**

RAAS'ın biyolojik etkilerinden sorumlu esas moleküldür. AT-I'den ACE aracılığıyla oluşur. Bununla birlikte, AT-II oluşumunda renin ve ACE dışında yollar da mevcuttur. AGT'den doku plazminojen aktivatörü (t-PA) , katepsin G ile doğrudan veya AT-I'den katepsin G, kimostatin duyarlı AT-II sentetaz, kimaz aracılığıyla indirekt yoldan da AT-II oluşabilmektedir (105, 111, 112). Mekanik gerilim, türbülans ve fiziksel hasar gibi değişik uyarılarla, özellikle damar endotelinde, bu alternatif yollar aktive olmaktadır (113, 114).

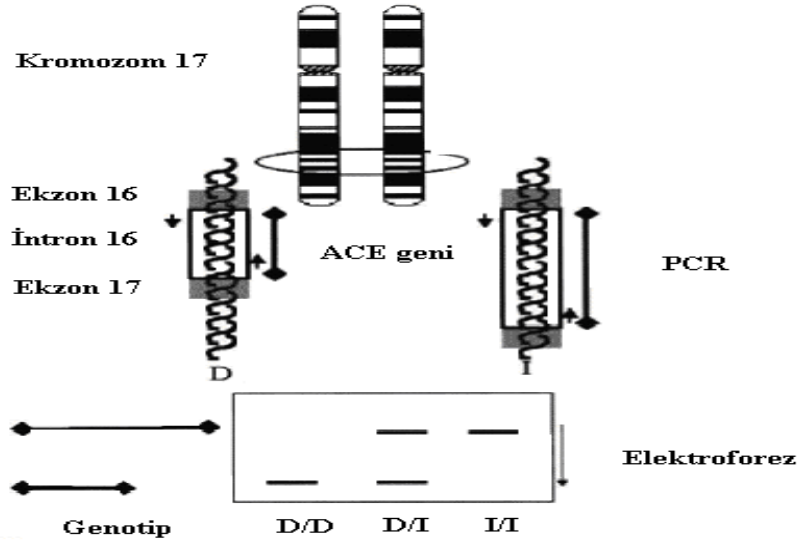




**Şekil 4.** Renin anjiotensin aldosteron sistemi

1990 yılında da Rigat ve ark. (124) tarafından Southern Blot ve ACE komplementer DNA'sı kullanılarak ACE geninde 16. intron da 287 baz çiftlik Alu tekrar bölgesinin olması (İnsersiyon, I) veya olmaması (Delesyon, D) polimorfizmi olarak tanımlanmıştır. Yapılan aile çalışmalarında bu uzunluk polimorfizminin analizi ile iki allelin mendelyan bir kalıtım izlediği gösterilmiştir. Bu polimorfizm serum ACE düzeylerinin total değişkenliğinin yaklaşık % 45'ini açıklamaktadır. Allellerin kodominant olması ve plazma ACE düzeyleri üzerine katkı göstermeleri yanı sıra, D alleli için homozigot olanlarda enzimin yüksek düzeyleri, I alleli için homozigot olanlarda en düşük ve heterozigot bireylerde ise ara bir düzey görülmüştür (124, 125).

ACE düzeyinin endotelyal ekspresyonunun aslında bu polimorfizme göre değiştiği bildirilmiştir. I/D polimorfik bölgesi pratik olarak ACE ekspresyonunu etkileyen tek faktör olarak bilinmektedir. Fakat promotor bölgede lokalize bazı genetik varyantların ACE düzeyi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (123). AT-II'nin dolaşımdaki ve dokudaki düzeyleri; AT-I'in düzeylerine ve doku ACE aktivitesi ile



**Şekil 5.** İnsan ACE geni ve PCR ile genotipleme

diğer serin-proteazların aktivitelere bağlıdır. ACE; endotel hücrelerinin yüzeyinde ve epitel hücrelerin birçok tipinde membran bağımlı bir enzim olmasının yanı sıra plazmada da bulunur. Plazma ACE'nin hücre orijini açık değildir fakat endotel hücrelerinin ACE'yi sekrete ettiği öne sürülmüş ve bu plazma enziminin vasküler endotelden köken alabileceği tahmin edilmiştir (126).

Normal bireylerin büyük bir kısmında plazma ACE düzeyinin kişiden kişiye değişebildiği, hatta bazen 5 kat farklı sonuçların bulunduğu, ancak aynı bireyden tekrarlayan ACE ölçümlerinin sabit olduğu gösterilmiştir (127). Genetik analiz sonuçları, plazma ACE düzeyinin ailesel olarak belirlendiğini göstermiş ve major bir genin plazma ACE düzeyinin bireyler arası değişkenliği etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (125). Bundan dolayı artmış bir gen ekspresyonunun, DD genotipi ile ilişkili olarak AT-II'nin oluşumunu düzenleyerek erken iskemik olaylara yatkınlık yarattığı düşünülmektedir (128).

### **1. 3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim I/D, Anjiotensinojen M235T ve $\alpha$ -Adducin G460W gen polimorfizmlerinin Nefropatik Etkileri**

#### **1. 3. 1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi ve Diyabetik Nefropati**

ACE gen polimorfizmi sentezlenen proteinin primer yapısını etkilemediği

halde bazen protein miktarını etkileyebilir. Promotor bölgedeki polimorfizm genin transkripsiyon hızını etkilerken, ekson-intron kesilme bölgesindeki polimorfizm o bölgenin enzim tarafından tanınmasını zorlaştırabilir (129).

Diyabetik nefropati oluşumunda hiperglisemi ve hiperglisemiye bağlı olarak oluşan patolojiler öne çıkmaktadır ve önemlidir. Ancak kötü glisemik kontrole rağmen bazen hastalarda diyabetik nefropati gelişmemektedir (130). Bu durum hastalığın gelişiminde başka patolojilerin varlığını düşündürür. Buradan hareketle yapılan çalışmalarda gen polimorfizmlerinin özellikle de renin-anjiyotensin sistem elemanlarının polimorfizmlerinin önemli olabileceği ileri sürülmüştür (130, 131). Her 2 tip diyabette'de nefropati oluşumunda rol oynayan genlerden birinin ACE geni olduğu çeşitli çalışmalar da gösterilmiştir (132-137). 1997 yılında yayınlanan bir meta analizde, toplam 49959 bireyde D alleli prevalansı %54 saptanmıştır. DD, ID ve II genotip sıklıkları sırasıyla % 30.5, % 47 ve % 22.5 olarak belirtilmiş, ayrıca ırkın, D ve I alel sıklıklarının esas belirleyicilerinden biri olduğu tespit edilmiştir. Beyaz ırkta D alleli prevalansı % 56.2 iken, bu değer siyah ırkta daha yüksek % 60.3, Asyalılarda ise daha düşük % 39.1 bulunmuştur (138). ACE, glukoz metabolizmasını önemli derecelerde etkileyen bir enzimdir. Vücutta ACE inhibisyonu yolu ile ACE aktivitesinde meydana gelen azalmalar neticesinde iskelet kaslarına glukoz alınımı, hücrelerde insülin duyarlılığı, glukozun glikojen şeklinde depolanımı artmaktadır. Ayrıca glukoz transportunda aracı molekül olan GLUT-4 sentezi ve hücrede glikolizde görevli heksokinaz enzim aktivitesinde de artış meydana gelmektedir (139, 140). Bu sebeple düşük ACE aktivitesi glukoz metabolizmasını düzenlerken, ACE aktivitesindeki artışlar ise glukoz metabolizması için olumsuz etkilere neden olmaktadır. DM'li hastalarda, özellikle de diyabetik nefropatili hastalarda ACE aktivitesi daha fazla artmış olarak tespit edilmiştir (141-144). Ayrıca ACE gen polimorfizmi ile serum ACE düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı allellerin ACE düzeylerini farklı etkilediği saptanmıştır. D alleli bulunan kişilerde serum ACE aktivitesi yüksek bulunurken, I alleli olanlarda ise daha düşük bulunmuştur (124, 145, 146).

Marre ve ark. (147) ilk defa diyabetik nefropatide ACE gen polimorfizmini incelemişlerdir. I allelinin tip 1 diyabetik nefropati gelişmeyen bireylerde daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadan sonra çeşitli etnik gruplarda Tip 1 ve Tip

2'li gruplarda bu bulguyu destekleyen veya desteklemeyen farklı sonuçlar bulunmuş. Erişkinlerde tekrarlanan plazma ACE ölçümlerinde kişiler arası ACE seviyelerinin oldukça farklı olduğu ve bu farkın çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerden bağımsız olduğu gözlenmiştir (148). ACE seviyesi aynı kişide tekrarlanan ölçümlerde belirgin farklılık göstermezken, kişiler arası plazma ACE düzeylerinin farklı olması da ACE düzeyinin çevresel faktörlerden etkilenmeyip genetik olarak belirlendiğini düşündürmektedir. Bu bulgulardan sonra ACE geni klonlanmış daha sonra genin yapısını ve polimorfizmini araştırmak mümkün olmuştur (149). Diğer yandan diyabetik nefropatide ACE gen polimorfizminin rolü üzerinde yapılan çalışmalarda her iki tip diyabette'de DD genotipinin diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Birçok araştırmacı II genotipinin DM'li kişilerde nefropati gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiğini ileri sürülmektedir (136, 150, 151). Öte yandan bazı çalışmalarda ise DM'li kişilerde DD genotipinin diyabetik nefropati gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (132, 133, 135, 152-154). Başka çalışmalarda da Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda D allelinin sıklığı ile böbrek fonksiyon kaybının progresyonu arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır (137, 155-157). Ancak bazı araştırmacılar ACE I/D gen polimorfizminin diyabetik nefropati gelişimini ve ilerlemesini etkilemediğini ileri sürülmüştür (62, 147, 158-160). Diyabetik hastalar SDBY'ne duyarlıdır ve glomerulonefritli hastalarda SDBY'ne gidişi hızlandırmaktadır. ACE'nin D allelinde I/D polimorfizmi yüksek plazma ACE düzeyleriyle (124) ve SDBY hızlı ilerlemeyle ilişkili bulmuşlardır (19).

ACE geni DD polimorfizmi ile diyabetik nefropati gelişimi arasındaki bu tutarsız sonuçlar yapılan çalışmalarda birçok faktöre bağlanmıştır. Ancak en önemlisi DNP tanımlaması yapılırken meydana gelebilen yanlış değerlendirmeler olarak tespit edilmiştir. Bazı diyabetik hastalarda nefropati göstergesi olan albüminüri olmamasına rağmen morfoloji olarak glomerüler lezyonlar oluşmuş olabilir (161).

### **1. 3. 2. Anjiotensinojen Gen Polimorfizmi ve Diyabetik Nefropati**

Anjiotensinojen geni (AGT) 1. kromozomda 1q42-3 bölgesinde yer alan 5 ekzon ve 4 introna sahip yaklaşık 13.000 nükleotid baz çifti içeren , 1455 nükleotide sahip ve 485 amino asit kodlayan bir gendir. İnsan AGT'si 55-65 kD ağırlığında globüler yapıda bir glikoproteindir (162). En çok ilgi toplayan polimorfik varyant

235. pozisyonda metiyonin yerine treonin'i kodlayan mutasyondur (M235T) (163). Genetik ve moleküler çalışmalar, AGT gen lokusundaki değişikliklerin kan basıncı regülasyonu ve esansiyel hipertansiyon gelişiminde bireysel farklılıklara neden olduğunu göstermiştir. Renin'in aksine AGT'nin plazma konsantrasyonu çok yavaş değişir. Anjiotensinojen'in KB regülasyonu üzerine etkisinin hücre dışı sıvı kontrolü yoluyla olduğu öne sürülmüştür (164). Transgenik hayvanlarda AGT genlerinin sayısı artırıldığında plazma AGT seviyelerinin ve buna bağlı olarak da kan basınçlarının yükseldiği saptanmıştır. Hem internal hem de dolaşımdaki AGT'nin glomerüler filtrasyon ve sodyum regülasyonu gibi renal etkilerinin hemodinamik olduğu öne sürülmüştür. Proksimal tübüllerde AGT'nin plazmadan 2 kat yüksek bulunması AGT'nin proksimal tübüllerde fazla miktarda olduğu görüşünü desteklemiş ve proksimal tübüllerin iç ve dış kısmında AGT reseptörleri saptanmıştır. Tüm bu gözlemler özellikle proksimal tübülde olmak üzere AGT'nin tübüler fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi olduğunu göstermiştir. TT genotipine sahip bireylerde plazma anjiotensin düzeylerinin, MM genotipine sahip bireylere göre % 20 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17). Anjiotensinojenin; renin tarafından yıkılması renin-anjiotensinojen kaskadında hız kısıtlayıcı basamak olduğu için, anjiotensinojenin aşırı ekspresyonu tüm RAAS sisteminin artışına neden olmaktadır. Bu gen ile yapılmış sonuçları farklı birçok çalışma mevcuttur. Bu farklılıkların etnik kökenden kaynaklandığı ve çalışma grubunun yeterli sayıda olmaması nedeniyle yanlış pozitif ve negatifliklerinin olabileceği bildirilmiştir (162).

Anjiotensinojen geni M235T polimorfizmi; esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz ve KKH ile ilişkili bazı çalışmalarda gösterilmiştir ve TT genotipine sahip olan bireylerin bu hastalıklar için riskli olduğunu bildirmişlerdir (17, 163, 165).

### **1. 3. 3. Alfa-Adducin ve Diyabetik Nefropati**

İnsanlarda  $\alpha$ -adducin geni 4. kromozom 4p16.3 bölgesinde ve 16 ekzona sahiptir. En sık görülen mutasyon ekzon 10 üzerinde 614. pozisonda Glisin yerine Triptofanın (Gly  $\rightarrow$  Trp) değişimi ile görülen G460W mutasyonu olduğu açıklanmıştır (166). Eritrositlerde expresse edilen ve bulunan fazla miktardaki adducin artışı antikorlarla belirlenmiştir. Adducin (ADD); Adducin1, Adducin 2 and Adducin 3 olarak bilinen üç farklı gen tarafından kodlanan sırasıyla  $\alpha$ -subunit (103

kD) ve bir  $\beta$ -subunit (97 kD) ya da bir  $\gamma$ -subunit (90 kD)'ten oluşan heterodimerik yapıda, transmembran iyon pompalarının sayı ve aktivitelerini düzenleyen bir hücre iskeleti proteindir. Adducinler spektrin aktin bağlanmasını sağlarlar ve aktin polimerizasyon hızını aktin protein sonlanmasını kapatarak düzenlerler böylece spektrin aktin örgüsünü sağlarlar. Adducinlerin bu aktiviteleri daha sonra kinazlarla düzenlenir (167). Milan hipertansif ve normotansif ratlarda (MHS ve MNS) adducin geninin sistematik dizi analizleri ratlarda hipertansif hastalıkta rol oynayan  $\alpha$ -adducin (Add1, F316Y),  $\beta$ -adducin (Add2, Q529R) ve  $\gamma$ -adducin (Add3, Q572K) polimorfizmlerini belirlemiştir (166, 168). Geri çapraz çalışmalar; F2 hibrid popülasyonunda Add1 F316Y polimorfizminin kan basıncı değişimlerinde % 50 rol oynadığını göstermişlerdir (166). Hayvan çalışmalarında bulunan  $\alpha$ -adducin geni, insanlardaki genetik polimorfizmin araştırılmasıyla sonuçlanabilen nadir çalışmalardandır.  $\alpha$ -adducin polimorfizminin bulunmasındaki en önemli basamak hipertansif ve normotansif ratların klasik seçimle ve çapraz çalışmayla oluşturulan türlerinde Milan hipertansif ve normotansif türlerinin elde edilmesine bağlıdır. ADD geni  $\alpha$  alt ünitesindeki mutasyonlarının prehipertansif genç MHS'lerde yapılan araştırmalarda; artmış glomeruler filtrasyon hızı, artmış 24 saatlik idrar sodyum çıkışı ve azalmış plazma renin aktivitesi gösterilmiştir (169). Bu  $\alpha$  alt üniteye genetik mutasyon özellikle HT geliştirmeye yatkın bazı genç insanlarda da saptanmıştır (170). İnsanlardaki benzer polimorfizmler üzerine ayrıntılı bir çalışma yapıldığında insan  $\alpha$ -adducin geninde iki ortak polimorfizm bulunmuştur (G460W [rs4961], S586C [rs4963]). Şu anda birçok çalışma G460W polimorfizmine yönelmiştir, çünkü vaka kontrol ve toplum ilişkisi çalışmalarında artmış kan basıncıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (171).

Bu ADD G460W polimorfizmi hepsinde olmamakla birlikte (172, 173) çalışmaların bazılarında hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur (171, 174, 175). Başka çalışmalarda ispat edilmese de bazı ailelerde ADD allelleri ile kan basınç parametreleri arasında ilişki veya  $\alpha$ -adducin lokusuyla bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür (171, 176-180). Normotansif bireylerin çoğunlukta olduğu toplumlarda adducin polimorfizmi aynı ilişkiyi gösterememiştir. Bulunan ilişkiler ise sadece bazı alt gruplarda (postmenapozal kadınlarda) ya da diğer polimorfizmlerle birlikte olan etkileşimlerine bağlı olarak (özellikle ACE I/ D polimorfizmi)

gösterilebilmiştir. 11 vaka kontrol serisi adducin polimorfizmi ile hipertansiyon arasında ilişki bulurken 12 çalışmada tam ters sonuçlar elde edilmiştir (181). 460W allel taşıyıcılarının daha düşük renin seviyelerine ve diüretiklere bağlı daha fazla kan basıncı düşüklüğüne sahip olduğu gözlenmiştir (182). Diyabetik hastalar SDBY'ne duyarlıdır ve glomerulonefritli hastalarda SDBY'ne gidişi hızlandırmaktadır. ACE'nin D allelinde I / D polimorfizmi yüksek plazma ACE düzeyleriyle (124) ve SDBY hızlı ilerlemeyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (19).

Cuse ve ark. (171) W alleli olan ADD polimorfizmi ile hipertansiyonlu Fransız ve İtalyan popülasyonu arasında pozitif bir ilişkiyi rapor etmişlerdir. Bu ilişki Japon, Afrikalı ve Amerikalı hipertansif hastalar arasında ADD polimorfizm genotipi açısından ilişki bulunmamasına rağmen (172, 183, 184), yapılmış bir Japon çalışmasında ise aralarında bir bağlantı olabileceğini rapor etmişlerdir (185).

Çalışmamızda diyabetli hastaların diyabetik nefropatiye gidişlerinde RAAS genlerinden Anjiotensinojen M235T, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim I/D polimorfizmi (Delesyon, D) ile Adducin G460W gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

## **2. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **2.1. Hasta ve Kontrol Grupları İçin Bireylerin Seçimi**

Bu çalışmada Mayıs 2008 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğinde diyabetik nefropati tanısı alan 194 hasta çalışma grubu ve endokrin polikliniğine başvuran diyabet tanısı almış 100 hasta ise kontrol grubu olarak seçilmiştir. Seçilen hastaların oturur pozisyonda TA'ları ölçüldü. Çalışmada kullanılmak üzere gerekli istatistiksel veriler hasta dosyasından ve hastanın kendisinden öğrenilerek kaydedildi. Mevcut diğer hastalıkları, diyabet tipi ve süreleri, kullandığı antidiyabetik ilaç, varsa tansiyonu kullandığı antihipertansif, ailesel yatkınlık araştırıldı. Diyabete bağlı komplikasyonlar sorgulandı ve kaydedildi.

#### **2. 1. 1. Örneklerin hazırlanması**

Hasta ve kontrol grubunun 12 saatlik açlıktan sonra sabah oturur halde tansiyonları ölçüldü ve venöz kanları alındı. DNA izolasyonu, HbA<sub>1c</sub> ölçümleri için plazma elde etmek amacıyla ayrı ayrı olmak üzere K<sub>3</sub>EDTA içeren tüplere 2'şer ml kan alındı. Glukoz, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid, Kolesterol, Total Protein, Albümin, Üre, Kreatinin ve Serum Elektrolitleri ölçümlerinde kullanılmak üzere jelli düz biyokimya tüpüne 5 ml kan alındı. Tüpler 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum örnekleri elde edildi (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany). HbA<sub>1c</sub> ölçümü sonrasında elde edilen plazma ilerde kullanılmak üzere küçük porsiyonlara bölündü, polipropilen tüplere konularak bekletilmeden ve DNA izolasyonunun yapılacağı diğer K-EDTA'lı tüp ile birlikte çalışmanın yapılacağı güne kadar -20 C de saklandı.

#### **2. 2. DNA İzolasyonu ve Genotiplendirme**

##### **2. 2. 1. DNA izolasyonu**

Lökosit örneklerinden ticari bir DNA izolasyon kiti ( Wizard Genomic DNA Purification Kit. For Laboratory USE. 500 isolations Lot: 253596, Cat: A1125) kullanılarak kitte belirtildiği biçimde yapıldı. Sonuçta elde edilen 100 µl genomik DNA ilerde PCR için kullanılmak üzere -80°C' saklandı.

### **Kullanılan Malzemeler:**

Primerler: (Integrated DNA Technologies)

Taq DNA Polimeraz, 10X PCR buffer, MgCl<sub>2</sub>: (Sigma-Aldrich Co St, Louis, MO, ABD)

dNTP'ler: (100 mM set, Invitrogen)

Thermocycler: (Bio-Rad Laboratories, ABD; Molecular Imager Gel Doc XR)

Agaroz: (Bioron GmbH, Ludwigshafen, Almanya)

Borik Asit, EDTA.2H<sub>2</sub>O: (Merck, Darmstadt, Almanya)

Etidyum Bromür: (100mg/ml) (Dr.Zeydanlı Hayat Bilimleri, Ankara, Türkiye)

100-1.5 bp DNA Marker: (Bioron GmbH, Ludwigshafen, Almanya)

50-1000 bp DNA marker: (Bio Basic Inc. Ontario, Kanada)

Sau96I (Cfr13I) kesim enzimi: (Lot: 00041101, Fermentas)

PsyI (Tth111I) kesim Enzimi: (Lot: 00022395, Fermentas)

1 X TBE Tamponu: 21.8 gr Tris, 11.2 gr borik asit ve 1.66 gr EDTA.2H<sub>2</sub>O 2 L distile suda çözülerek hazırlandı.

### **2. 2. 2. ACE I/D Gen bölgesinin çoğaltılması için PZR**

ACE I/D gen bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılması için kullanılan primer dizileri: Primer-1 '5-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' ve Primer-2 '5-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'. PZR için 25µl lik karışım (Mix) hazırlandı. Bu PZR karışımı oluşturularak thermocyclerda amplifikasyona bırakıldı. Amplifikasyonda 94°C'de 2 dakikalık ön denatürasyondan sonra denatürasyon için 94°C'de 1 dakika, bağlanma için 59°C'de 1 dakika, sentez için 72°C'de 2 dakika olacak şekilde 30 döngü ve son uzama aşamasında 72°C'de 5 dakika olacak şekilde literatürde belirtildiği biçimde yapıldı (145).

### **2. 2. 2. 1. ACE I/D Gen Polimorfizminin Tespiti**

ACE I/D polimorfizmini saptamak için, 1X TBE ile hazırlanmış içine etidyum-bromür katılmış %3'lük agaroz jele 50 bç'lik DNA ladder ile PZR ürünleri boyanarak ekimi yapıldı. 100 Volt 75mA akımda elektroforez sonrası Ultraviyole (UV) transilluminatörde DNA'ların görüntülenmesi yapıldı. ACE I/D polimorfizmi için heterozigot (I/D) olanlar 190 bç ve 490 bç bölgesinde 2 ayrı bant olarak görülürken, homozigot (I/I) 490, homozigot (D/D) olanlar ise 190 bandında gözlemlendi (145).

### **2. 2. 3. AGT M235T Gen bölgesinin PZR İle Çoğaltılması**

AGT M235T gen bölgesinin PZR ile çoğaltılması için kullanılan primer dizileri: Primer-1 R-5'CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT'3 ve Primer-2; F-5'CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC'3. ile PZR için 25µl lik karışım (Mix) hazırlandı. Bu PZR karışımı oluşturularak thermocyclerda amplifikasyona bırakıldı. Amplifikasyonda 94°C'de 2 dakikalık ön denatürasyondan sonra denatürasyon için 91°C'de 1 dakika, bağlanma için 60°C'de 1 dakika, sentez için 72°C'de 2 dakika olacak şekilde 40 döngü ve son uzama aşamasında 72°C'de 10 dakika olacak şekilde literatürde belirtildiği biçimde yapıldı (186).

#### **2. 2. 3. 1. AGT M235T Gen Polimorfizminin Tespiti**

PZR ürünü polimorfizmi saptamak için 5 ünite Psy I kesim enzimi ile kesime bırakıldı. Kesim sonrasında AGT M235T polimorfizmini saptamak için, 1X TBE ile hazırlanmış içine etidyum-bromür katılmış %3'lük agaroz jele 50 bç'lik DNA ladder ile PZR ürünü ekimi yapılarak, 120 Volt 75mA akımda elektroforez sonrası Ultraviyole (UV) transilluminatörde DNA'ların görüntülenmesi yapıldı. AGT M235T polimorfizmi için homozigot (235M/M) olanlar 165 bç'de görünürken, homozigot (235T/T) olanlar 141 ve 24 bandında, heterozigot (235M/T) ise 165, 141 ve 24 bç bölgesinde gözlemlendi.

### **2. 2. 4. Alfa-ADD G460W Gen bölgesinin PZR İle Çoğaltılması**

Alfa-ADD G460W gen bölgesinin PZR ile çoğaltılması için kullanılan primer dizileri: Primer-1 R-5'CTC CTT TGC TAG TGA CGG TGA TTC'3 ve Primer-2; F-5'GAC TTG GGA CTG CTT CCA TTC GGC C'3 ile PZR için 25µl lik karışım (Mix) literatürde belirtildiği biçimde hazırlandı. PZR karışımı thermocyclerda amplifikasyona bırakıldı. Amplifikasyonda 95°C'de 4 dakikalık ön denatürasyondan sonra denatürasyon için 94°C'de 1 dakika, bağlanma için 62°C'de 1 dakika, sentez için 72°C'de 1 dakika olacak şekilde 40 döngü ve son uzama aşamasında 72°C'de 5 dakika olacak şekilde yapıldı (187).

#### **2. 2. 4. 1. Alfa-ADD G460W Gen Polimorfizminin Tespiti**

PZR ürünü sonrasında 1 ünite Sau96I kesim enzimi ile kesime bırakıldı. Sonrasında α-ADD G460W polimorfizmini saptamak için, 1X TBE ile hazırlanmış içine etidyum-bromür katılmış %3'lük agaroz jele 100 bç'lik DNA ladder ile PZR kesim ürünü ekimi yapılarak, 120 Volt 75mA akımda elektroforez sonrası UV

transilluminatörde DNA'ların görüntülenmesi yapıldı. ADD- $\alpha$  G460W polimorfizmi için heterozigot (G/W460) olanlar 147, 122 ve 25 bç ile 3 bölgede , homozigot (G/G460) olanlar ise 122 ve 25 bç bandında, homozigot (W/W460) ise 147 bç bandında görülmektedir (187).

### **2. 3. Biyokimyasal Ölçümler**

Örnekler çözdürüldükten sonra serum glukoz, AST (Katalog No: OSR6209), ALT (Katalog No: OSR6107), ALP (Katalog No: OSR6104), GGT (Katalog No: OSR6020), total kolesterol (Katalog No: OSR6216), HDL (Katalog No: OSR6287), LDL (Katalog No: OSR6283) ve TG (Katalog No: OSR6118) düzeyleri HbA1c (Katalog No: OSR6192), Na<sup>+</sup> (Katalog No: OE66319), K<sup>+</sup> (Katalog No: OE66320), Ca<sup>+2</sup> (Katalog No: OSR6117), Cl<sup>-</sup> (Katalog No: OE66318), albumin (Katalog No: OSR6202), üre (Katalog No: OSR6234), T. Protein (Katalog No: OSR6232) ile idrar üre (Katalog No: OSR6234), kreatinin (Katalog No: OSR6178) ve protein (Katalog No: OSR6170) düzeyleri Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. VLDL (Katalog No: OSR61118) düzeyleri ise yine aynı otoanalizörde hesaplama ile elde edildi.

### **2. 4. Biyoistatistiksel Değerlendirme**

Çalışmadan elde edilen sonuçların biyoistatistiksel değerlendirmesi için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılmasında Student's t testi kullanılmıştır. Genotipler arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesi ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapılmıştır. ADD, ACE ve AGT genotipleri ve allellerinin görülme sıklığının, genotip birliktelikleri ile gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde  $\chi^2$  testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalarda aşırı sapmalara neden olabilecek değerler (TG, VLDL ve idrar proteini) hesaplamadan çıkarılmıştır.

### 3. BULGULAR

Bu çalışmaya DNP tanısı olan 194 kişilik çalışma grubu oluşturulmuş olup bunların 110'u kadın, 84'ü erkek ve yaş ortalamaları  $60,37 \pm 11,27$ , diyabet tanısı ile takibi yapılan hastalardan ise 100 kişilik kontrol grubu oluşturulmuş, bunlarında 55'i kadın, 45'i erkek ve yaş ortalamaları ise  $55 \pm 10,89$  du (Tablo 10).

DM ve DNP'li gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark ( $p > 0,005$ ) bulunmaz iken yaş ortalamalarına göre ise DNP grubun yaş ortalaması anlamlı olarak diyabet grubundan yüksek ( $p < 0,001$ ) bulunmuştur (Tablo 10).

DM ve DNP'li grup kendi aralarında kilo, boy, sigara içme öyküsü, SKB, DKB, Kolesterol, LDL, VLDL, HDL, TG, AKŞ, HbA1c, CI ve Total Protein yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p > 0,05$ ) bulunmamıştır (Tablo 10).

DM ve DNP'li grupta, Serumda Albümin, Üre, Kreatinin, Sodyum, Potasyum, Kalsiyum, İdrarda ise Protein, Üre ve Kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Bu parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında diyabetli hasta grubunun; serum potasyum ( $p < 0,05$ ) ve sodyum ( $p < 0,005$ ) düzeyleri, diyabet süresi, serum üre ve kreatinin düzeyleri ile idrar protein düzeyleri DNP'li hasta grubundan anlamlı olarak ( $p < 0,0001$ ) azalmış bulundu. DM'li grupta Serum albümin ve kalsiyum düzeyleri ile idrardaki üre ve kreatininin düzeyleri DNP'li gruptan anlamlı olarak ( $p < 0,0001$ ) yüksek bulundu (Tablo 10).

Heredite ve dislipidemi varlığı yönünden karşılaştırıldığında ise; DM'li grubun 1.derece yakınlarında DM varlığı DNP'li gruba göre ve DNP'li grupta ise dislipidemi varlığı DM'li gruba kıyasla ( $p < 0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10.** Diyabet ve diyabetik nefropatili hasta gruplarının klinik ve biyokimyasal değerleri.

Genel Özellikler	DM	DNP	P
Yaş (yıl)	55,88±10,89	60,37±11,27	<0,001
Kilo (kg)	76,90±16,00	74,87±15,78	>0,05
Boy (cm)	162,78±12,55	152,37±44,50	>0,05
Cinsiyet (E/K)	45/55	84/110	>0,05
Sigara içenler (%)	%27	%26,8	>0,05
Hereditite (%)	%55	%42,8	<0,05
Dislipidemi (%)	%80	%80,3	<0,05
Diyabet yılı (yıl)	8,27±6,29	15,72±9,59	<0,0001
Sistolik basınç (mmHg)	134,60±22,76	136,23±23,78	>0,05
Diastolik basınç (mmHg)	81,25±12,60	82,44±11,95	>0,05
Kolesterol (mg/dL)	197,03±52,68	202,25±65,38	>0,05
LDL (mg/dL)	132,44±38,02	133,84±45,34	>0,05
HDL (mg/dL)	38,32±14,32	40,24±15,54	>0,05
VLDL (mg/dL)	50,06±49,20	40,43±25,74	>0,05
Trigliserit (mg/dL)	215,48±149,38	202,87±128,85	>0,05
Açlık kan şekeri (mg/dL)	193,89±114,75	185,43±116,86	>0,05
HbA1c (%)	9,50±7,51	8,41±2,02	>0,05
Klor(Cl) (mEq/L)	103,94±3,31	103,15±9,32	>0,05
Total protein (g/dL)	7,44±0,55	8,68±10,71	>0,05
Sodyum(Na) (mEq/L)	138,53±2,94	137,22±4,81	<0,005
Potasyum(K) (mEq/L)	4,62±0,43	5,22±3,38	<0,05
Albümin (g/dL)	4,23±0,40	3,69±0,60	<0,0001
Üre (mg/dL)	35,35±13,02	101,89±58,55	<0,0001
Kreatinin (mg/dL)	1,03±0,34	3,53±2,74	<0,0001
Kalsiyum(Ca) (mEq/L)	9,62±0,60	9,11±0,96	<0,0001
İdrar üresi (mg/dL)	1240,57±294,15	959,06±322,78	<0,0001
İdrar Kreatinin (mg/dL)	93,58±42,78	70,49±36,84	<0,0001
İdrar proteinin (mg/dL)	31,46±50,07	255,80±152,85	<0,0001

### **3. 1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve RFLP ile Adducin, Anjiotensinojen ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi genotiplendirme bulguları**

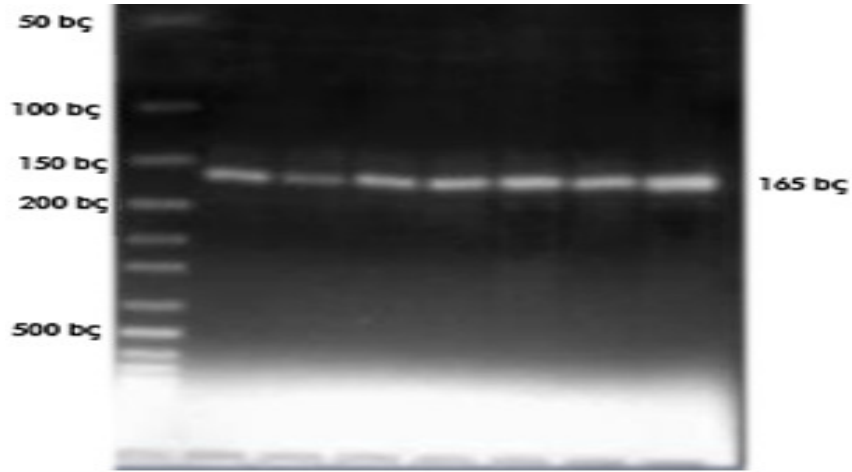
ACE geninin I/D genotiplerini saptamak amacıyla PZR ürünleri etidyum-bromür ile boyanmış %3'lük agaroz jele 50 bç'lik DNA ladder moleküler ağırlık merdiveni satandırtı ile birlikte ekildi ve değerlendirildi. Heterozigot (I/D) olanlar

190 ve 490 bandında 2 ayrı bant olarak görülürken, homozigot (I/I) 490 bç, homozigot (D/D) olanlar ise 190 bç bandında gözlemlendi (Şekil 6).

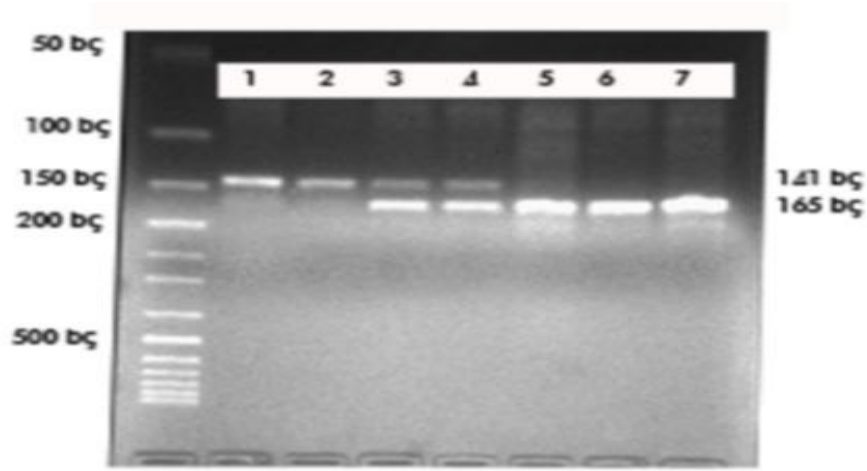


**Şekil 6.** ACE I/D polimorfizmi genotiplerinin görünümü.1, 2 ve 7 numaralar I/D genotipi; 3,4 ve 5 numaralar D/D genotipi; 6 numara ise I/I genotipi.

AGT M235T polimorfizm genotipleri için PZR ürünü kesim enzim öncesi 165 bç DNA ladder bölgesinde görülürken (Şekil 7), kesim enzimi sonrasında homozigot (235M/M) olanlar 165 bç'de, homozigot (235T/T) olanlar 141 ve 24 bç, heterozigot (235M/T) ise 165, 141 ve 24 bç bandında gözlemlendi (Şekil 8).



**Şekil 7.** AGT M235T polimorfizm PZR ürününün kesim öncesi 165 bç'de görüntüsü.

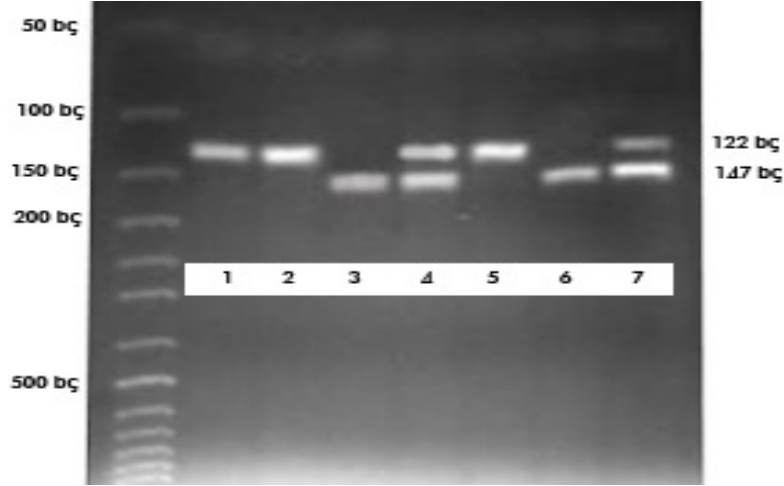


**Şekil 8.** AGT M235T polimorfizminin RFLP sonrası görüntüsü. 1 ve 2 numaralar homozigot TT; 3 ve 4 numaralar heterozigot MT; 5,6 ve 7 numaralar ise homozigot MM gonotipleri.

ADD G460W gen polimorfizmi genotipleri kesim öncesinde 147 bp bölgede görülürken (Şekil 9), RFLP sonrasında heterozigot (G/W460) olanlar 147, 122 ve 25 bp ile 3 bölgede , homozigot (G/G460) olanlar ise 122 ve 25 bp bandında, homozigot (W/W460) ise 147 bp bandında görülmektedir (Şekil 10).



**Şekil 9.** ADD G460W polimorfizminin RFLP öncesi görüntüsü.



**Şekil 10.** ADD G460W polimorfizminin RFLP sonrası genotiplerinin görünümü. 1, 2 ve 5 numaralı görüntüler GG genotipi; 3 ve 6 numaralar WW genotipi; 4 ve 7 numaralar ise GW genotipini göstermektedir.

DM ve DNP'li grupların ADD G460W, AGT M235T ve ACE I/D 'nin genotipleri ve allel dağılımları tablo 11'de gösterilmiştir.

Buna göre ACE I/D gen polimorfizmi genotipleri olan DD, ID ve II dağılımı sırası ile DM'li grupta %54, %30 ve %16 DNP'li grupta ise %33,5, %40,2, %26,3 olarak bulundu. DM ve DNP'li gruplar arasında karşılaştırıldığında, DD genotip sıklığı DM'li grupta DNP'li gruba göre, II ve ID genotip sıklığı ise DNP'li grupta DM'li gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Allel sıklıkları yönünden bakıldığında ise D alleli %69 ile DM'de, I alleli ise %46,4 ile DNP'li grupta anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,0001$ ) (Tablo 11).

AGT M235T gen polimorfizmi ise genotipleri ve allellere göre DM ve DNP'li gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında TT, TM ve MM genotipleri sırası ile diyabetiklerde %25,0, %55 ve %20; diyabetik nefropatili grupta ise %26,3, %50 ve %23,7 bulundu, Bu sonuçlara göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,68$ ) (Tablo 11).

ADD G460W gen polimorfizminde ise DNP'li grupta GG ve WW genotipleri DM'li gruba göre sırası ile %77,3 ve %7,7 ile GW genotipi ise %22 ile DM'li grupta DNP'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,025$ ). G ve W allellere göre karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,290$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** DM ve DNP’li gruplara göre Adducin, Anjiotensinojen ve Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi genotip ve allellerin dağılımı

	DM	DNP	P
<b>ACE I/D</b>			
DD	54 (%54,0)	65 (%33,5)	<b>0,003</b>
ID	30 (%30,0)	78 (%40,2)	
II	16 (%16,0)	51 (%26,3)	
Allel sıklığı			
D	%69,0	%53,6	<0,0001
I	%31,0	%46,4	
<b>AGT M235T</b>			
TT	25 (% 25,0)	51 (% 26,3)	0,68
TM	55 (% 55,0)	97 (% 50,0)	
MM	20 (% 20,0)	46 (% 23,7)	
Allel sıklığı			
M	% 52,5	% 51,3	0,68
T	% 47,5	% 48,7	
<b>ADD G460W</b>			
GG	77 (% 77,0)	150 (% 77,3)	0,025
GW	22 (% 22,0)	29 (% 14,9)	
WW	1(% 1,0)	15 (% 7,7)	
Allel sıklığı			
G	% 88,0	% 84,8	0,290
W	% 12,0	% 15,2	

Her üç gen polimorfizminin çalışma ve kontrol grubu üzerine olan etkilerinden sonra, yine DM olan kişilerde DNP geliştirme yönünden bu üç genin genotiplerinin ve allellerin birlikte olan etkileri incelendi.

ACE ve ADD genotipleri ile allellerin birlikteliğinde DD/GG genotip birlikteliği %45 ile DM’li grupta, ID/GG ve II/GG genotip birlikteliği ise sırasıyla %29,9 ve %19,6 ile DNP’li grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,006).

Allel birlikteliğinde ise D/G alleli DM’li grupta, I/G allel birlikteliği ise DNP’li grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,003) (Tablo 12).

**Tablo 12.** DM ve DNP'li gruplarda ACE ve ADD genotip ve allel birlikteliği.

	DM	DNP	P
<b>ACE-ADD genotip birlikteliği</b>			
DD/GG	% 45,0	% 27,8	
DD/GW	% 8,0	% 3,1	
DD/WW	% 1,0	% 2,6	
ID/GG	% 20,0	% 29,9	
ID/GW	% 10,0	% 7,7	<b>0,006</b>
ID/WW	% 4,0	% 2,6	
II/GG	% 8,0	% 19,6	
II/GW	% 4,0	% 4,1	
II/WW	% 0	% 2,6	
<b>ACE-ADD allel birlikteliği</b>			
D/G	% 64,0	% 47,9	
D/W	% 5,0	% 5,7	<b>0,003</b>
I/G	% 24,0	% 36,6	
I/W	% 7,0	% 9,8	

DM ve DNP'li gruplarda AGT ve ADD genotip ( $p=0,270$ ) ve allel ( $p=0,740$ ) birlikteliğinin diyabetik hastalarda DNP gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı bulunmadı (Tablo 13).

**Tablo 13.** DM ve DNP'li gruplarda AGT ve ADD genotip ve allel birlikteliği.

	DM	DNP	P
<b>AGT-ADD genotip birlikteliği</b>			
MM/GG	%18,0	%20,1	
MM /GW	%7,0	%4,1	
MM /WW	%0	%2,1	
MT/GG	%46,0	%40,2	
MT /GW	%9,0	%5,7	0,27
MT /WW	%0	%4,1	
TT/GG	%13,0	%17,5	
TT /GW	%6,0	%5,2	
TT /WW	%1,0	%1,0	
<b>AGT-ADD allel birlikteliği</b>			
M/G	%49,0	%44,6	
M/W	%5,0	%6,4	0,74
T/G	%37,5	%40,2	
T/W	%8,5	%8,8	

Diyabetik hasta grunda ACE ile AGT genotip ve allel birlikteliğinin DNP grubuna göre; nefropati geliştirme yönünden karşılaştırıldığında ise genotip birlikteliğinin (p=0,055) anlamlı bir ilişkisine rastlanmadı. Allel birlikteliğinde ise M/D allelleri %42 ile DM grubunda, T/I allel birlikteliği ise DNP grubunda (p=0,004) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 14).

**Tablo 14.** DM ve DNP'li gruplarda AGT ve ACE genotip ve allel birlikteliği

	DM	DNP	P
<b>AGT-ACE genotip birlikteliği</b>			
MM/DD	%15,0	%9,3	
MM /ID	%7,0	%8,2	
MM /II	%1,0	%8,2	
MT/ DD	%28,0	%17,5	
MT / ID	%18,0	%20,6	0,055
MT / II	%11,0	%11,9	
TT/ DD	%10,0	%6,7	
TT / ID	%6,0	%11,3	
TT / II	%4,0	%6,2	
<b>AGT-ACE allel birlikteliği</b>			
M/D	%42,0	%32,0	
M/I	%10,5	%18,3	0,004
T/D	%27,0	%21,6	
T/I	%20,5	%28,1	

ACE I/D gen polimorfizmi genotiplerine göre DM ve DNP'li hasta gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması tablo 15'de görülmektedir.

ACE I/D gen polimorfizmi allellere göre hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri karşılaştırıldığında ise I ve D allellere göre DM grubunda sadece kolesterol, LDL ve idrar proteini arasında anlamlı bir (p<0,05) fark, DNP grubunda ise kreatinin ve klor arasında (p<0,05) ile idrar proteini arasında (p<0,01) anlamlı fark bulundu (Tablo 16).

AGT M235T gen polimorfizmi genotiplerine göre DM ve DNP'li grupların genel özelliklerini kendi aralarında karşılaştırdığımızda, DM'li grupta genotiplere göre genel özellikler arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

DNP'li grupta ise MM genotipine sahip olanların üre ve  $Ca^{++}$  değerleri ( $p<0,01$ ), kreatinin ( $p<0,0001$ ) ve  $Na^+$  ( $p<0,05$ ) değeri TT genotipindeki sonuçlar ile, MT genotipindeki kreatinin ve  $Na^+$  değerleride ( $p<0,01$ ) TT genotipindeki sonuçlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (Tablo 17).

AGT M235T gen polimorfizmi allellere göre DM ve DNP'li gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise DM'li grupta genel özelliklerin allellere göre farklılığı anlamlı değildi. DNP'li grupta ise T allele göre üre ( $p<0,01$ ) ve kreatinin ( $0,001$ ) değerleri M allelinde düşük,  $Na^+$  ve  $Ca^+$  ise M allelinde ise anlamlı yüksek ( $p<0,05$ ) bulundu (Tablo 18).

DM ve DNP'li grupların genel özelliklerinin ADD G460W genotiplerine göre dağılımında WW genotipi sayıca az çıktığından GW genotipi ile birlikte değerlendirildi. ADD polimorfizmin genotiplere göre dağılımında anlamlı bir fark bulunmaz iken (Tablo 19), allellere göre dağılımında ise sadece DNP'li grupta W allele göre kolesterol ve idrar proteini G allelinde anlamlı düşük ( $p<0,05$ ), G allelinde ise  $K^+$  anlamlı ( $p<0,05$ ) yüksek bulundu (Tablo 20).

**Tablo 15.** DM ve DNP'li hasta gruplarının genel özelliklerinin ACE genotiplerine göre dağılımı.

ACE genotip	DM			DNP		
	DD	ID	II	DD	ID	II
AKŞ (mg/dL)	210,55±137,76	165,23±63,85	191,37±96,50	195,80±114,99	188,88±132,94	166,94±89,78
HbA1c (%)	10,22±10,03	8,35±1,85	9,25±2,38	8,44±2,13	8,42±1,97	8,37±2,01
LDL (mg/dL)	124,62±32,88 <sup>a</sup>	142,96±47,21	139,06±30,38	135,47±44,57 <sup>a</sup>	131,36±43,34	135,56±49,83
HDL (mg/dL)	36,11±14,58	41,40±15,03	40,00±11,24	37,58±14,94	43,04±15,49	39,35±15,97
VLDL (mg/dL)	47,06±47,88	58,56±59,82	43,50±20,40	42,49±27,73	39,11±25,89	39,85±23,11
TG (mg/dL)	199,08±167,88	244,68±133,99	217,18±102,32	211,41±138,79	197,88±129,76	199,52±115,57
Kolesterol (mg/dL)	185,77±48,14 <sup>a</sup>	213,86±62,57	203,43±38,58	201,76±66,36	200,48±60,63	205,56±72,03
T. Protein (g/dL)	7,40±0,53	7,51±0,66	7,49±0,34	9,15±11,77	6,93±0,77 <sup>b</sup>	10,78±15,99
Albumin (g/dL)	4,20±0,42	4,23±0,38	4,30±0,38	3,76±0,59	3,69±0,57	3,59±0,67
Üre (mg/dL)	37,48±15,26	32,23±9,33	34,00±9,52	106,29±64,44	105,41±57,94	90,90±50,80
Kreatinin (mg/dL)	1,06±0,38	1,01±0,34	0,94±0,18	3,84±2,91 <sup>b</sup>	3,79±2,89 <sup>b</sup>	2,76±2,12
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138,40±3,00	138,63±2,77	138,75±3,23	137,30±4,76	136,71±5,17	137,88±4,25
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,69±0,44	4,50±0,03	4,61±0,46	5,75±5,73 <sup>c</sup>	4,98±0,80	4,92±0,72
Ca <sup>+2</sup> (mEq/L)	9,54±0,63	9,72±0,60	9,68±0,50	9,23±1,00	8,98±1,00	9,13±0,85
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	103,68±3,40	104,03±3,20	104,62±3,30	101,45±13,96	103,61±5,71	104,62±5,42
İdrar-Üresi (mg/dL)	1242,87±322,61	1243,80±254,94	1226,75±278,24	1052,41±275,42 <sup>c</sup>	840,00±321,54 <sup>d</sup>	1015,46±330,37
İdrar-Kreatin (mg/dL)	92,49±48,79	97,57±35,48	91,46±34,58	77,73±40,31	64,23±32,01	70,85±38,17
İdrar-Protein (mg/dL)	34,63±34,08	26,96±25,60	30,11±30,60	207,85±192,46 <sup>b</sup>	152,64±147,43	114,49±103,06

<sup>a</sup>P<0.05, ID ile karşılaştırıldığında

<sup>a</sup> P<0.05, ID ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>P<0.05, II ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup>P<0.001, ID ile karşılaştırıldığında

<sup>d</sup>P<0.01, II ile karşılaştırıldığında

**Tablo 16.** DM ve DNP'li hasta gruplarının genel özelliklerinin ACE allellere göre dağılımı.

ACE allel	DM			DNP		
	D	I	P	D	I	P
SKB (mmHg)	135,72±22,60	132,09±22,91	AD	136,37±23,56	136,08±24,04	AD
DKB (mmHg)	81,81±12,84	80,00±11,94	AD	82,09±12,32	82,86±11,48	AD
AKŞ (mg/dL)	200,70±126,09	178,72±81,80	AD	193,20±121,50	176,45±110,56	AD
HbA1c (%)	9,82±8,90	8,81±2,15	AD	8,43±2,06	8,39±1,98	AD
Kolesterol (mg/dL)	191,88±52,51	208,48±51,20	<0,05	201,28±63,96	203,36±66,98	AD
LDL (mg/dL)	128,61±36,96	140,95±38,95	<0,05	133,93±43,94	133,74±46,90	AD
HDL (mg/dL)	37,26±14,73	40,67±13,04	AD	39,62±15,31	40,95±15,78	AD
VLDL (mg/dL)	49,71±51,34	50,79±44,31	AD	41,21±26,96	39,53±24,23	AD
TG (mg/dL)	208,81±161,18	230,26±117,49	AD	208,98±134,24	199,88±120,72	AD
T. Protein (g/dL)	7,42±0,56	7,50±0,51	AD	8,313±9,30	9,11±12,11	AD
Albumin (g/dL)	4,21±0,41	4,26±0,38	AD	3,74±0,58	3,63±0,62	AD
Üre (mg/dL)	36,34±14,26	33,14±9,31	AD	105,96±61,78	97,19±54,20	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,05±0,37	0,97±0,27	AD	3,82±2,89	3,21±2,53	<0,05
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138,45±2,93	138,69±2,96	AD	137,08±4,91	137,37±4,68	AD
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,65±0,43	4,56±0,42	AD	5,46±4,55	4,95±0,75	AD
Ca <sup>+2</sup> (mEq/L)	9,58±0,63	9,70±0,54	AD	9,14±1,00	9,07±0,92	AD
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	103,76±3,34	104,33±3,21	AD	102,26±11,57	104,18±5,54	<0,05
İdrar-Üresi (mg/dL)	1243,07±307,06	1235,00±262,77	AD	972,41±309,49	944,79±335,83	AD
İdrar-Kreatin (mg/dL)	93,60±45,96	94,42±34,59	AD	72,64±37,72	68,22±35,74	AD
İdrar-Protein (mg/dL)	32,79±32,11	28,31±27,14	AD	187,59±175,22	131,40±122,77	<0,05

AD: Anlamli değil

**Tablo 17.** DM ve DNP grupların genel özelliklerinin AGT genotiplerine göre dağılımı.

AGTgenotip	DM			DNP		
	MM	MT	TT	MM	MT	TT
AKŞ (mg/dL)	174,00±98,79	206,47±129,20	184,15±88,10	193,31±95,49	175,96±115,89	196,65±139,25
HbA1c (%)	8,28±1,78	10,42±9,96	8,52±1,73	8,71±1,97	8,31±2,01	8,30±2,12
LDL (mg/dL)	127,00±36,36	133,58±36,66	136,10±44,54	127,66±44,65	138,27±47,01	131,36±42,37
HDL (mg/dL)	38,24±17,79	39,29±13,74	35,75±111,07	41,43±17,76	40,41±15,41	38,55±13,21
VLDL (mg/dL)	41,20±27,14	47,48±48,50	67,40±66,74	37,29±22,48	43,41±27,62	37,69±24,83
TG (mg/dL)	200,00±136,47	200,62±126,30	278,10±208,12	188,13±111,71	215,63±139,27	192,06±123,37
Kolesterol (mg/dL)	189,44±53,33	196,52±46,27	207,90±67,67	196,31±63,83	207,17±70,12	198,45±56,66
T. Protein	7,44±0,49	7,44±0,63	7,47±0,33	9,64±13,15	9,13±11,74	6,69±0,99
Albumin (g/dL)	4,21±0,44	4,22±0,40	4,26±0,37	3,74±0,46	3,68±0,62	3,65±0,71
Üre (mg/dL)	35,20±13,96	35,18±12,86	36,00±12,92	87,33±43,54 <sup>a</sup>	101,17±55,65	119,55±73,69
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,31	1,00±0,31	1,13±0,44	2,92±1,90 <sup>b</sup>	3,23±2,52 <sup>c</sup>	4,85±3,50
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138,16±2,39	138,61±3,15	138,75±3,09	137,50±4,83 <sup>d</sup>	137,91±4,06 <sup>c</sup>	135,43±5,78
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,60±0,44	4,59±0,43	4,74±0,43	4,91±0,72	5,42±4,72	5,14±0,90
Ca <sup>+2</sup> (mEq/L)	9,57±0,58	9,64±0,53	9,62±0,82	9,33±0,66 <sup>a</sup>	9,13±0,90	8,82±1,28
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	103,72±3,19	103,89±3,35	104,35±3,46	102,28±15,32	103,68±5,58	103,02±6,63
İdrar-Üresi (mg/dL)	1282,08±367,70	1236,12±255,15	1200,90±301,73	1018,84±298,99	951,10±352,55	904,16±263,98
İdrar-Kreatin (mg/dL)	105,22±50,76	90,33±38,34	89,33±43,33	76,01±31,70	70,83±37,86	62,94±39,84
İdrar-Protein (mg/dL)	37,58±34,23	27,45±25,16	34,07±39,73	184,20±175,97	151,53±147,64	129,88±132,70

<sup>a</sup>P<0.01, TT ile karşılaştırıldığında  
<sup>b</sup>P<0.0001, TT ile karşılaştırıldığında  
<sup>c</sup>P<0.01, TT ile karşılaştırıldığında  
<sup>d</sup>P<0.05, TT ile karşılaştırıldığında

**Tablo 18.** DM ve DNP grupların genel özelliklerinin AGT allellere göre dağılımı.

AGT allel	DM			DNP		
	M	T	P	M	T	P
SKB (mmHg)	135,14±25,46	134,00±19,31	AD	136,48±24,17	135,97±23,36	AD
DKB (mmHg)	81,47±13,46	81,00±11,56	AD	82,51±11,83	82,38±12,06	AD
AKŞ (mg/dL)	191,00±115,92	197,07±113,36	AD	184,85±105,79	186,03±127,47	AD
HbA1c (%)	9,40±7,35	9,62±7,68	AD	8,51±1,99	8,31±2,05	AD
Kolesterol (mg/dL)	193,15±49,37	201,31±55,80	AD	201,60±66,87	202,93±63,77	AD
LDL (mg/dL)	130,44±36,32	134,64±39,69	AD	132,83±45,90	134,91±44,72	AD
HDL (mg/dL)	38,79±15,63	37,80±12,69	AD	40,93±16,57	39,50±14,35	AD
VLDL (mg/dL)	44,47±39,57	56,14±57,26	AD	40,26±25,17	40,61±26,32	AD
TG (mg/dL)	200,32±129,95	232,63±167,02	AD	203,34±125,48	206,24±131,07	AD
T, Protein (g/dL)	7,44±0,57	7,45±0,52	AD	9,39±12,42	7,94±8,48	AD
Albumin (g/dL)	4,22±0,42	4,24±0,39	AD	3,71±0,54	3,67±0,66	AD
Üre (mg/dL)	35,19±13,26	35,52±12,75	AD	94,08±50,07	110,12±65,31	<0,01
Kreatinin (mg/dL)	1,00±0,31	1,05±0,37	AD	3,07±2,22	4,02±3,12	<0,001
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138,40±2,80	138,67±3,09	AD	137,70±4,46	136,70±5,10	<0,05
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,59±0,43	4,65±0,43	AD	5,16±3,33	5,29±3,43	AD
Ca <sup>+2</sup> (mEq/L)	9,60±0,55	9,63±0,66	AD	9,23±0,79	8,98±1,11	<0,05
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	103,80±3,25	104,08±3,37	AD	102,96±11,58	103,35±6,08	AD
İdrar-Üresi (mg/dL)	1258,00±311,02	1221,29±272,96	AD	984,75±326,88	930,46±315,69	AD
İdrar-Kreatin (mg/dL)	97,42±44,81	89,91±40,05	AD	73,40±34,83	67,30±38,68	AD
İdrar-Protein (mg/dL)	32,51±30,0	30,26±31,66	AD	168,28±162,12	146,79±140,38	AD

**Tablo 19.** DM ve DNP'li grupların genel özelliklerinin ADD genotiplerine göre dağılımı.

ADD genotip	DM		DNP		
	GG	GW+WW	GG	GW	WW
AKŞ (mg/dL)	198,28±123,64	179,17±78,42	185,74±118,42	186,03±112,08	181,13±117,71
HbA1c (%)	9,71±8,48	8,83±2,20	8,48±2,00	8,14±1,83	8,28±2,68
LDL (mg/dL)	131,57±35,50	135,34±46,25	131,35±43,68	140,24±50,57	146,40±50,93
HDL (mg/dL)	36,88±13,78	43,13±15,34	39,90±15,74	41,47±15,98	41,26±13,37
VLDL (mg/dL)	51,02±53,99	46,81±28,29	39,66±25,86	45,35±28,40	38,56±18,48
TG (mg/dL)	212,14±151,63	226,39±144,52	199,0±129,59	227,65±141,60	193,40±92,30
Kolesterol (mg/dL)	195,01±48,62	203,78±65,26	197,06±62,93	218,31±70,77	223,06±74,01
T. Protein	7,48±0,56	7,33±0,48	8,79±10,90	6,75±0,86	11,38±17,33
Albumin (g/dL)	4,25±0,39	4,14±0,46	3,72±0,62	3,56±0,56	3,59±0,49
Üre (mg/dL)	35,19±13,03	35,86±13,28	102,93±59,11	103,58±59,63	88,26±52,37
Kreatinin (mg/dL)	1,00±0,27	1,13±0,52	3,50±2,74	3,76±2,97	3,44±2,49
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138,64±2,79	138,13±3,45	137,38±4,88	136,72±4,83	136,53±4,17
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,61±0,42	4,65±0,47	5,34±3,82	4,82±0,67	4,84±0,69
Ca <sup>+2</sup> (mEq/L)	9,60±0,58	9,66±0,70	9,07±0,96	9,07±1,03	9,58±0,74
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	104,00±3,31	103,73±3,38	102,89±10,27	104,13±4,50	103,86±5,59
İdrar-Üresi (mg/dL)	1237,46±303,60	1250,95±266,08	952,78±313,48	915,50±364,46	1099,16±322,79
İdrar-Kreatin (mg/dL)	93,59±43,15	94,73±42,47	69,50±37,17	66,41±29,37	87,53±43,96
İdrar-Protein (mg/dL)	32,13±31,93	45,47±65,35	155,34±151,88	187,5±161,57	90,13±107,37

**Tablo 20.** DM ve DNP'li grupların genel özelliklerinin ADD allellere göre dağılımı.

ADD allel	DM			DNP		
	G	W	P	G	W	P
SKB (mmHg)	134,43±22,21	135,83±26,52	AD	136,18±23,67	136,52±24,39	AD
DKB (mmHg)	81,07±12,25	82,50±14,89	AD	82,44±12,12	82,45±10,92	AD
AKŞ (mg/dL)	195,73±118,71	180,37±76,92	AD	185,77±117,53	183,54±112,96	AD
HbA1c (%)	9,59±7,95	8,87±2,16	AD	8,45±1,98	8,21±2,25	AD
Kolesterol (mg/dL)	196,35±50,90	202,00±64,42	AD	198,93±63,74	220,72±71,19	<0,05
LDL (mg/dL)	132,30±36,81	133,45±46,17	AD	132,13±44,25	143,37±49,96	AD
HDL (mg/dL)	37,59±14,05	43,62±15,20	AD	40,03±15,72	41,36±14,47	AD
VLDL (mg/dL)	50,68±51,27	45,52±28,33	AD	40,16±26,06	41,90±23,79	AD
TG (mg/dL)	214,80±153,03	220,41±144,34	AD	2003,74±129,81	210,23±118,71	AD
T. Protein (g/dL)	7,46±0,55	7,32±0,47	AD	8,61±10,40	9,11±12,28	AD
Albumin (g/dL)	4,24±0,40	4,13±0,45	AD	3,71±0,62	3,58±0,52	AD
Üre (mg/dL)	35,18±12,97	36,54±13,40	AD	102,98±58,98	95,79±55,68	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,31	1,15±0,51	AD	3,52±2,75	3,59±2,69	AD
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138,56±2,87	138,29±3,47	AD	137,32±4,86	136,62±4,43	AD
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,61±0,42	4,69±0,49	AD	5,29±3,65	4,83±0,67	<0,05
Ca <sup>+2</sup> (mEq/L)	9,61±0,59	9,68±0,69	AD	9,07±0,97	9,32±0,92	AD
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	103,94±3,29	103,91±3,42	AD	103,00±9,88	104,00±4,98	AD
İdrar-Üresi (mg/dL)	1237,34±297,24	1264,25±268,26	AD	949,52±317,00	1011,32±348,61	AD
İdrar-Kreatin (mg/dL)	93,74±42,94	94,66±41,53	AD	69,23±36,45	77,43±38,22	AD
İdrar-Protein (mg/dL)	31,62±31,10	30,07±27,77	AD	161,05±154,0	141,68±144,11	AD

#### 4. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü; diyabetin prevalansının gelecek 22 yıl içinde iki katına çıkacağını düşünmektedir. Dünya genelinde 2025 yılında diyabet prevalansının erişkin popülasyonunun % 5,4 olacağı ve bu olguların % 75'inin gelişmekte olan ülkelerde bulunacağı tahmin edilmektedir (188). Diyabetik nefropati, diyabetin seyrinde sık görülen bir komplikasyondur. Hem Tip 1, hem Tip 2 diyabet için önemlidir ve ikisinde de kronik böbrek yetersizliğine neden olur. Diyabetle ilgili ölümlerin yaklaşık % 10'u böbrekten kaynaklanır. Tip 1 diyabette böbrek kaynaklı ölüm % 50 oranındayken, Tip 2 diyabette %5 (Avrupa'da % 10-30) olarak bildirilmiştir (58, 189). Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar. Diyabet süresi 20-40 yıl olan Tip 1 olgularda %30-40, 20 yıllık Tip 2 diyabetlilerde %50 oranında DNP gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği (ESRD) ise, proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde geliştiği özenmiştir (190). Son dönem böbrek yetersizliği görülen yeni olguların % 42'sinin diyabetli olduğu belirlenmiş; bunlarında 2/3'ünün Tip 2 olduğu bildirilmiştir (191).

Diyabet prevalansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de % 1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Mikronezya'daki Naurulularda veya Arizona'daki Pima Kızılderililerinde % 20-45'e kadar çıkabilmektedir. Prevalansdaki bu farklılık uluslar arasında daha belirginleşmektedir. Örneğin Beyaz ırka göre Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika kökenli Amerikalılar arasında 2 kat, Meksika kökenli Amerikalılar arasına 2,5 kat ve yerli Amerikalılar arasında 5 kat daha fazla diyabet görülmektedir. Farklı toplumlarda görülen diyabet prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (192).

Uzun dönemdeki komplikasyonlar açısından düşünüldüğünde, erken tanı, diyabet tedavisinden ziyade koruyucu bir yaklaşıma odaklanmayı gerekli kıldığı tespit edilmiştir (193). Yaş, cinsiyet ve diyabet yaşı ile kardiyovasküler ve renal vasküler komplikasyonların gelişmesi arasında belirgin bir ilişki olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (194). Thomas ve ark. (194) , Moorhead ve ark. (195), yüksek kan basıncı, glukoz ve lipid değerlerinin proteinüri ile sonuçlanan glomerül kapillerlerindeki geçirgenlik artışı ile birlikte olduğunu göstermişlerdir.

*Bizim çalışmamızda ise DM ve DNP'li gruplar arasında sırası ile SKB 134,60±22,76 mmHg ile 136,23±23,78 mmHg ( $p>0,05$ ), DKB 81,25±12,60 mmHg ile 82,44±11,95 mmHg ( $p>0,05$ ); glukoz değerleri 193,89±114,75 mg/dL ile 185,43±116,86 mg/dL ( $p>0,05$ ); lipid değerlerimiz olan kolesterol, LDL, HDL, TG ve VLDL değerlerimiz genel olarak yüksek ( $p>0,05$ ) ve yukarıdaki çalışmayla uyumlu değilken; idrar proteini 31,46±50,07 mg/dL ve 255,80±152,85 mg/dL ( $p<0,0001$ ) ile normal değerlerden yüksek ve çalışmayla uyumluydu (194, 195). Bu lipid parametresinde görülen farklılıklar muhtemelen gruplar içinde tedaviye uyumsuzluktan, kolesterol düşürücü ilaç alımı yada hastaların hastaneye gelirken kahvaltılarını yaparak gelmiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir.*

ACE gen polimorfizmi büyük etnik farklılıklar içermekte, ayrıca etnik grup içinde de heterojenite göstermektedir. Afrika kökenli Amerikalılarda D aleli sıklığı 0,48 ile 0,64, I aleli sıklığı ise 0,36 ile 0,52 arasında iken, Avrupalılarda ve Amerikalı beyazlarda daha az varyasyonlar görülmektedir. Bu gruplarda D aleli sıklığı 0,50 – 0,57, I aleli sıklığı 0,43–0,50 arasında bulunduğu gösterilmiştir (196, 197). Avrupa ile karşılaştırıldığında, Amerikada yaşayan siyahlarda D aleli yüksek, Japonlarda ise D aleli daha düşük (0,33) saptanmıştır (198). Çeşitli primer böbrek hastalığına sahip (diyabetik nefropati, glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, IgA nefropatisi gibi) 822 hasta ve aynı etnik gruba sahip 371 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, kontrol grubuna göre böbrek hastalığı olanlarda D/D genotipinin yüksek olduğu gösterilmiş ve subgrup analizinde D/D genotipinin sadece glomeruler hastalıkların gelişiminde rol oynadığı, tubulointerstisyel hastalıkların gelişiminde etkili olmadığı tespit edilmiştir (199).

Böbrek biyopsisi ile diyabetik nefropati tanısı alan hastaların alındığı bir çalışmada, diyabet süresi ve HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak glomeruler bazal membran kalınlaşmasının D/D genotipinde daha belirgin olduğu saptanmış. Kan basıncı, vücut kitle indeksi ve diyabet süresinden bağımsız olarak D/D genotipe sahip diyabetik hastalarda, glomerulopati gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (137). Marre ve ark. (200) 1997'de yaptığı bir çalışmada da Tip 2 diabetli hastalar nefropatinin farklı basamaklarına göre sınıflandırılmış ve ACE gen polimorfizmi araştırılmış ve bu çalışmada I/D ve D/D genotipleri açısından bir fark görülmezken, I/I genotipinin

hastalığın aşaması ilerledikçe görülme oranının azaldığını göstermişlerdir.

Bunlardan farklı olarak Schmidt ve ark. (147) yaptıkları bir çalışmada 247 Tip1 ve 455 Tip 2 DM hastasında ACE gen polimorfizmin çalışmışlar ve her iki grup arasında ACE genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Aynı hasta gruplarını DNP'si olan ve olmayanlar olarak ayırdıklarında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (134). Yine Schmidt ve ark. (201) 658 DNP'si olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastalarda ACE gen polimorfizmini çalışmış ve ACE genotip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (135). Fujisawa ve ark (133) tarafından yapılan, 50 çalışma ve yaklaşık 5000 diyabetik hastanın alındığı bir metaanalizde, D allel varlığı ile diyabetik nefropati arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir ( $p<0,0001$ ). Hsieh ve ark. (155) diabetik nefropatisi olan ve olmayan Tip 2 diabetli hastalarla sağlıklı kontroller arasında ACE genotipi dağılımını incelemiş, sağlıklı bireylerde D allelinin yüzdesini %29,3 olarak bulurken bu oran D/D genotipi taşıyan hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, nefropatisi olan tip 2 hastalarda ise bu oran nefropatisi olmayanlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

*Bizim çalışmamızda ise ACE I/D polimorfizminin DD, ID ve II genotiplerinden DD genotipi 54(%54,0) ( $p=0,003$ ) ve D alleli %69,0 ( $p<0,0001$ ) diyabetik grupta, diyabetik nefropatisi olan grupta ise ID, II genotipi sırası ile 78(%40,2) ve 51(%26,3) ( $p=0,003$ ) ve I alleli %46,4 ( $p<0,0001$ ) ile daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak I allelinin varlığı DNP ile ilişkili bulundu. Bu farklılık nedeni muhtemelen ırk ve etnik kökene bağlı olarak değişen genetik yapıdan kaynaklanmaktadır.*

Rogus ve ark. (202) çalışmalarında IDDM li hastalarda AGT M235T polimorfizminin diyabetik grupta nefropatiye gidişte T allelinin etkili olabileceğini tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada ise NIDDM'li grupta AGT M235T'nin HT ve DNP geliştirmesi incelenmiş, çalışma sonucunda kontrol grubuna göre HT ve özellikle de DNP ile 235TT genotipinin anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (203). Kafkasyalı nefropatisi olan 195 ve olmayan 185 Tip 1 diyabetik hastada yapılan çalışmada, AGT M235T gen polimorfizminin nefropati ile olan anlamlı ilişkisine her iki grupta rastlanılmamıştır (204). Doria ve ark. (205) Tip 1 diyabetli hastalarda AGT M235T polimorfizminin nefropati ve HT ile olan ilişkisine baktıkları çalışmada, 235T alleli

mikroalbuminürlü olanlarda HT'dan bağımsız olarak yüksek bulunsa da nefropati yönünden istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (206). Schmidt ve ark. (207) 423 Tip 1 ve 663 Tip 2 diyabetli hastayı nefropati olup olmamasına göre ayırmış ve istatistiksel olarak ne diyabet tipleri arasında ne de nefropati olup, olmamasına göre ayırdıklarında AGT M235T polimorfizmi genotiplerine göre aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

*Bizde çalışmamızda diyabetik ve diyabetik nefropatili gruplar arasında AGT M235T polimorfizmi genotipleri ve allellere göre yukardaki çalışmalarla benzer şekilde istatistiksel olarak bir anlamlı fark bulamadık ( $p=0,68$ ).*

Türkiyeden yapılmış çalışmalardan Zuhal ve ark. (208) Tip 2 diyabetli hastalarda nefropati geliştirme yönünden ACE I/D ve AGT M235T polimorfizmini incelemiş ve çalışma sonucunda her iki polimorfizmin nefropati ile anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Gutierrez ve ark. (209) 198 diyabetli hastada diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde ACE I/D ve AGT M235T ve T174M polimorfizminin etkisini araştırmış, her 3 polimorfizmin diyabet grubu ile sağlıklı kontroller arasında genotip ve allel bazında herhangi bir ilişkisine rastlanılmamıştır. Marre ve ark. (200) yaptıkları çalışmada böbrek ile ilgili olaylarda bir çok genin birlikte etkili olduğunu, bunlardan'da özellikle ACE I/D polimorfizminden ID ve DD genotipinin, AGT M235T polimorfizden TT genotipinin birlikte etkileşerek nefropati geliştirmede etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ringel ve ark. (210) her iki diyabet tipini içeren çalışmalarında ACE DD genotipi ve AGT 235TT genotipinin hipertansiyona bağlı nefropati gelişiminde etkili olabileceğini değerlendirmişlerdir.

*Biz ise çalışmamızda ACE I/D ve AGT M235T polimorfizmlerinin genotiplerinin birlikteliğini incelediğimizde; MM/DD genotipleri %15, MT/DD genotipleri ise %28 ile diyabetik grupta; TT/ID genotip birlikteliği ise diyabetik nefropatili grupta yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,055$ ). Allel birlikteliğinde ise M/D allel birlikteliği %42 ile diyabetik grupta; T/I allel birlikteliği ise %28,1 ile nefropatik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ).*

Conway ve ark. (211) Tip 1 diyabetli hastalarda nefropatisi olan ve olmayan şeklindeki çalışma ve kontrol grubu üzerinde yaptıkları ADD G460W polimorfizmi

araştırmasında; nefropatiye gidişte her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir.

Beeks ve ark. (212) hipertansif hastalarda ADD G460W polimorfizmin böbrek hemodinamisi üzerine yaptıkları çalışmalarında, ADD-WW genotipinin ADD-GG genotipine kıyasla GFR ve renal plazma akışını anlamlı biçimde azalttığını göstermişlerdir.

*Biz ise çalışmamızda ADD G460W gen polimorfizminin GG (%77,3) ve WW (%7,7) genotiplerinin (p=0,025) diyabetik hastalarda nefropatiye olan yatkınlık ile ilişkili olabileceğini bulduk.*

Japonyada IgA nefropatisi olan 270 hastada ADD G460W ve ACE I/D polimorfizmi çalışılmıştır. Çalışma sonrasında ACE-II genotipleri ile ADD-460WW genotiplerinin IgA nefropatili hastalarda böbrek hastalığının kötüye gidişinde hipertansif etkiyi artırarak birlikte etkili olabileceği ileri sürmüşlerdir (213).

Başka çalışmalarda da ADD G460W ile ACE I/D polimorfizminin kan basıncı ve böbrek hastalığının ilerlemesi üzerine birlikte etki ettiği (18, 214, 215), fakat birçok etnik grupta yapılan çalışmada ise böbrek hastalığının ilerlemesi üzerine aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermişlerdir (172, 184, 216).

*Biz ise çalışmamızda ADD G460W ile ACE I/D polimorfizmlerinin genotiplerinin birlikteliğinde; diyabetik grupta %45 ile DD/GG genotip birlikteliğini; %29,9 ile ID/GG ve %19,6 ile II/GG genotip birlikteliğini diyabetik nefropatili grupta anlamlı (p=0,006) olarak yüksek bulduk. Allel birlikteliğinde ise %64 ile D/G allelleri diyabetik grupta; I/G allelleri ise %36,6 ile diyabetik nefropatili grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,003).*

Kafkas kökenli kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, AGT M235T, ADD G460W ve AT-II tip 1 reseptör polimorfizmlerinin böbrek fonksiyonlarının kaybına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (217).

*Çalışmamızda; ADD G460W ile AGT M235T polimorfizmlerinin genotiplerinin birlikteliklerini, diyabetik hastalarda nefropati geliştirme üzerine etkilerini her iki grupta incelediğimizde istatistiksel olarak ne genotip birlikteliğinde (p=0,27), ne de allel birlikteliğinde (p=0,74) anlamlı bir fark bulunamamıştır.*

Nicod ve ark. (214) yaptıkları çalışmada SDBY'li 260 kişilik çalışma ve böbrek hastalığı olmayan 260 kişilik kontrol grubunda ACE I/D, AGT M235T ve ADD G460W polimorfizmini incelemişler. Çalışmada; ACE-ADD polimorfizmlerinden ACE-DD genotipinin, ADD-GG genotipi ile birlikte böbrek hastalığına gidişte diğer genotip birliklerinden çok daha etkili olduğunu; ADD-AGT polimorfizminin genotiplerinin birlikteliğinde ise nefropatiye ilerlemede herhangi bir etkisinin olmadığı göstermişlerdir. ACE-AGT polimorfizm genotiplerinin birlikteliğinde ise ACE polimorfizmi ile AGT-MM genotipi birlikteliğinin böbrek hasarı oluşumuna olan katkısını artırdığını tespit etmişlerdir. Sonuçta ADD G460W polimorfizminin ise direk böbrek hasarına değil diğer polimorfizmler ile birlikte hasarın oluşum hızında artışa neden olduğu ileri sürülmüştür.

*Bütün bunların sonucunda yaptığımız çalışmada; AGT M235T, ACE I/D ve ADD G460W gen polimorfizm birlikteliklerinin, diyabetik hastalarda nefropatiye olan yatkınlıkta; ACE-ADD birlikteliğinde II-ID/GG genotip ile I/G allellerinin ve ACE-AGT birlikteliğinde ise TT/ID genotipi ile T/I allellerinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma sonuçlarımızın diğer çalışmalar ile benzer ve farklı sonuçlar içermesinin nedeni, çalışılan grupların genetik farklılığından kaynaklanmaktadır.*

*Sonuç olarak gen polimorfizmi çalışmaları topluma özgü olup bu tip çalışmalarda incelenen parametreleri yalnızca araştırılan polimorfizmin tek başına etkilemediğine dikkat edilmelidir. Kişilerin içinde buldukları çevresel faktörler, kullandıkları ilaçlar, sigara, alkol ve diğer gen polimorfizmleriyle olan etkileşimleri vb. durumlar çalışılan parametreler üzerinde değişikliğe neden olabilmekte ve farklı sonuçların ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bütün bu farklılıklara rağmen genetik çalışmaların ilerleyen yıllarda hastalıkların klinik olarak etkilerinin ortaya çıkmadan tanınmasında, en önemlisi de kişiye özel tedavilerin oluşturulmasında ve buna bağlı olarak da tedavide başarıyı artıracığına, sağlık alanında yapılan harcamaları azaltarak ekonomik kayıpları önleyeceğine inanmaktayız.*

## 5. KAYNAKLAR

1. Alper G. Diyabet. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editorler). İnsan Biyokimyası. 2. baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 280-290.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
3. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001;60:2041-2055.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
5. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1-230.
6. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2004. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Art Ofset. İstanbul;2005:5-7.
7. Haller H, Drab M, Luft FC. The role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Nephrol* 1996;46:246-255.
8. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352:213-219.
9. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997;63:107-110.
10. Urizar RE, Schwartz A, Top F, Jr., Vernier RL. The nephrotic syndrome in children with diabetes mellitus of recent onset. *N Engl J Med* 1969;281:173-181.
11. Rosenbaum P, Kattine AA, Gottsegen WL. Diabetic and prediabetic nephropathy in childhood. *Am J Dis Child* 1963;106:83-95.
12. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-1165.
13. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:438-443.
14. Fagerudd JA, Pettersson-Fernholm KJ, Gronhagen-Riska C, Groop PH. The impact of a family history of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus on the risk of diabetic nephropathy in patients with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:519-526.

15. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
17. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-180.
18. Barlassina C, Schork NJ, Manunta P, Citterio L, Sciarrone M, Lanella G, et al. Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. *Kidney Int* 2000;57:1083-1090.
19. Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:46-54.
20. Kahn CR, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston. 2005; 331-338.
21. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, Erlich HA, Beaty B, Klingensmith G, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Autoimmun* 1996;9:405-410.
22. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277-279.
23. Gavin JR III, Davidson MB, De Fronzo RA, Drash A, Gabbe SG, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
24. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation. 1999:1-59.
25. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985;727:1-113.
26. Savage PJ, Bennion LJ, Bennett PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:830-833.

27. Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987;10:164-169.
28. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:131-135.
29. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-1112.
30. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
31. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *Jama* 2001;285:2109-2113.
32. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-524.
33. Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler A, Eisenbarth GS, Krischer JP. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1\*0102, DQB1\*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1255-1260.
34. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1835-1837.
35. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Jama* 1999;281:2005-2012.
36. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16:157-177.
37. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:88-90.
38. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.

39. The DECODE study group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
40. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
41. Evrenkaya R. Diyabetik Nefropati. *Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Kitabı: Özata M, Yönm A.(Editör) . 1.Baskı. 2006; İstanbul Medikal Yayıncılık 359-366.*
42. Parving HH, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *Bmj* 1989;299:230-233.
43. Çetinkaya, A. Diyabetik Nefropati ve Tedavisi. Yılmaz, T. Bahçeci, M. Büyükbeşe, M. *Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, 1.Baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı, 2003: 117-118.*
44. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-1084.
45. Mauer SM, Steffes MW, Goetz FC, Sutherland DE, Brown DM. Diabetic nephropathy. A perspective. *Diabetes* 1983;32 Suppl 2:52-55.
46. Grenfell A, Watkins PJ. Clinical diabetic nephropathy: natural history and complications. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:783-805.
47. Rosenstock J, Raskin P. Early diabetic nephropathy: assessment and potential therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1986;9:529-545.
48. Bennett PH. 'Microalbuminuria' and diabetes: a critique--assessment of urinary albumin excretion and its role in screening for diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1989;13:29-34.
49. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992;41:736-741.
50. Tung P, Levin SR. Nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1988;85:131-136.
51. Grenfell A, Bewick M, Parsons V, Snowden S, Taube D, Watkins PJ. Non-insulin-dependent diabetes and renal replacement therapy. *Diabet Med* 1988;5:172-176.
52. Goldstein DA, Massry SG. Diabetic nephropathy: clinical course and effect of hemodialysis. *Nephron* 1978;20:286-296.
53. Altıparmak MR, Apaydın S. Diyabetik nefropati. Yenigün M (editör). *Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2001:383-399.*

54. Earle KK, Porter KA, Ostberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:286-290.
55. Gnudi L, Gruden G, Viberti GF. Pathogenesis of diabetic nephropathy. Pickup J, Williams G (editors). *Textbook of diabetes*. 2. Baskı, Edinburg. Blackwell Science, 1997:52.1-52.21.
56. Tuğrul, A. Diyabetik nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;19(2):113-121.
57. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:101-103.
58. Bayraktar M. Diyabetik nefropati. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;1:607-612.
59. Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S, Clavant SP, Kiriazis Z, Pike RN, et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000;49:87-93.
60. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-1151.
61. Groop P-H, Forsblom C. Diabetic nephropathy—an acquired or inherited disease? *International Congress Series* 1253 2003:149- 161.
62. Araz M, Yilmaz N, Gungor K, Okan V, Kepekci Y, Sukru Aynacioglu A. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:95-104.
63. Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2509-2517.
64. Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1997;10:189-197.
65. Büyükdevrim AS, Büyükbeşe MA, Davutoğlu M. Fenotipik Patogenez, Diyabetik Nefropati. 1. Baskı, İstanbul, Turgut Yayıncılık A.Ş. 2005: 135-341.
66. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
67. Orth SR, Viedt C, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. *Tohoku J Exp Med* 2001;194:1-15.

68. Mur C, Claria J, Rodela S, Lario S, Campistol JM, Titos E, et al. Cigarette smoke concentrate increases 8-epi-PGF<sub>2</sub>alpha and TGFbeta1 secretion in rat mesangial cells. *Life Sci* 2004;75:611-621.
69. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965-971.
70. Nosadini R, Tonolo G. Blood glucose and lipid control as risk factors in the progression of renal damage in type 2 diabetes. *J Nephrol* 2003;16 Suppl 7:42-47.
71. Higuero S, Vaquero M, Pastor C, Galimany R, Romero R. Fosinopril ameliorates exogenous cholesterol-induced incipient glomerular lesions in obese Zucker rats. Effects on eicosanoid secretion. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2227-2233.
72. Pedersen MM, Winther E, Mogensen CE. Reducing protein in the diabetic diet. *Diabete Metab* 1990;16:454-459.
73. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-1133.
74. Taskiran M, Feldt-Rasmussen B, Jensen GB, Jensen JS. Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarction. Prevalence of microalbuminuria and correlation to left ventricle wall thickness. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:163-166.
75. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:641-647.
76. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl* 1996;14:S89-93; discussion S-4.
77. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PA, Deckert T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984;26:406-410.
78. Elving LD, Bakkeren JA, Jansen MJ, de Kat Angelino CM, de Nobel E, van Munster PJ. Screening for microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: frozen storage of urine samples decreases their albumin content. *Clin Chem* 1989;35:308-310.
79. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:930-937.

80. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Jama* 1997;278:2069-2074.
81. Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Diabet Med* 1987;4:437-440.
82. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-355.
83. Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes Care* 1988;11:840-845.
84. Keen H, Chlouverakis C, Fuller J, Jarrett RJ. The consomitants of raised blood sugar: studies in newly-detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guys Hosp Rep* 1969;118:247-254.
85. Lawson PM, Champion MC, Canny C, Kingsley R, White MC, Dupre J, Kohner EM. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) does not prevent progression of proliferative and preproliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982;66:762-766.
86. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000;49:94-100.
87. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164-176.
88. Edelstein CL, Cronin RE, Yakupoğlu G, Akut Böbrek Yetmezliği Olan Hasta. *Nefroloji El Kitabı*, Süleymanlar G (Çeviri editörü) s.132-154, Ankara, Güneş Kitabevi, 2000.
89. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabo C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Curr Med Chem* 2005;12:267-275.
90. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:224-237.
91. Jerums G, MacIsaac RJ. Treatment of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002;1:163-173.
92. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Hsieh MC, Shin SJ, Lai YH. Role of lipid control in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005:60-62.

93. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2006;29:877-882.
94. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005;165:1910-1916.
95. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-351.
96. Dietary management of chronic kidney disease patients: protein-restricted diets supplemented with keto/amino acids. Abstracts from the International Advisory Board Meetings 2003/2004. *Am J Nephrol* 2005;25 Suppl 1:1-28.
97. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-2033.
98. Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999;85:643-650.
99. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 1990;70:1067-1116.
100. Bernstein KE, Berk BC. The biology of angiotensin II receptors. *Am J Kidney Dis* 1993;22:745-754.
101. Johnston CI, Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: update and outstanding issues. *Am J Hypertens* 1997;10:306S-310S.
102. Poulsen K, Nielsen AH. Renin in the mouse kidney has a molecular weight of 40 000. *Clin Sci (Lond)* 1981;60:41-46.
103. Skeggs LT, Dorer FE, Kahn JR, Lentz KE, Levine M. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 1976;60:737-748.
104. Harris RC. The macula densa: recent developments. *J Hypertens* 1996;14:815-822.
105. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994;89:493-498.

106. Davis GK, Roberts DH. Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade. *Pharmacol Ther* 1997;75:43-50.
107. Watt GC, Harrap SB, Foy CJ, Holton DW, Edwards HV, Davidson HR, et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992;10:473-482.
108. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997;99:1786-1797.
109. Şen S. Primer Hipertansiyon Patogenezinde Renin-Anjiotensin-Aldesteron Sisteminin Rolü. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13(2):45-50.
110. Costerousse O, Danilov S, Alhenc-Gelas F. Genetics of angiotensin I-converting enzyme. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:659-669.
111. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1994;12:3-10.
112. Muller DN, Luft FC. The renin-angiotensin system in the vessel wall. *Basic Res Cardiol* 1998;93 Suppl 2:7-14.
113. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999;12:205-213.
114. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994;45:403-410.
115. Unger T, Culman J, Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection: pharmacological rationale and evidence. *J Hypertens Suppl* 1998;16:3-9.
116. Duncan JA, Scholey JW, Miller JA. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:111-116.
117. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-1654.
118. Siragy HM, Carey RM. Angiotensin type 2 receptors: potential importance in the regulation of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:99-103.
119. Perazella MA, Setaro JF. Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol* 2003;10:184-196.

120. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:9386-9390.
121. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006;98:1123-1133.
122. Mattei M, Hubert C, Ahlenc-Gelas F, Roeckel N, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet.* 1989;51:1041-1044.
123. Foy CA, Rice GI, Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterised by coronary angiography. *Hum Genet* 1997;100:420-425.
124. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-1346.
125. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197-205.
126. Dzau V, Pratt R. Renin-Angiotensin system. Fozzard HA, Haber HE, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, (editors). *The Heart and Cardiovascular System*. New York; Raven Pres: 1991:1817-1850.
127. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovao R, Gonzales MF, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study. *Am J Hum Genet* 1988;43:774-780.
128. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-644.
129. Hengstler JG, Arand M, Herrero ME, Oesch F. Polymorphisms of N-acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility. *Recent Results Cancer Res* 1998;154:47-85.
130. Çorakçı A. Diyabetik Nefropati Patogenezi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi.* 2003;1(3):223-231.

131. Orisio S. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 1999;12:9-17.
132. Doi Y, Yoshizumi H, Yoshinari M, Iino K, Yamamoto M, Ichikawa K, et al. Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:97-102.
133. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998;41:47-53.
134. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997;52:473-477.
135. Kennon B, Petrie JR, Small M, Connell JM. Angiotensin-converting enzyme gene and diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:448-458.
136. Kuramoto N, Iizuka T, Ito H, Yagui K, Omura M, Nozaki O, et al. Effect of ACE gene on diabetic nephropathy in NIDDM patients with insulin resistance. *Am J Kidney Dis* 1999;33:276-281.
137. Solini A, Dalla Vestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioretto P. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:251-255.
138. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15:1579-1592.
139. Dietze G, Wicklmayr M, Bottger I, Schiffmann R, Geiger R, Fritz H, Mehnert H. The kallikrein-kinin system and muscle metabolism: biochemical aspects. *Agents Actions* 1980;10:335-338.
140. Henriksen EJ, Jacob S. Effects of captopril on glucose transport activity in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Metabolism* 1995;44:267-272.
141. Erman A, van Dyk DJ, Chen-Gal B, Giler ID, Rosenfeld JB, Boner G. Angiotensin converting enzyme activity in the serum, lung and kidney of diabetic rats. *Eur J Clin Invest* 1993;23:615-620.
142. Ustundag B, Cay M, Naziroglu M, Dilsiz N, Crabbe MJ, Ilhan N. The study of renin-angiotensin-aldosterone in experimental diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 1999;17:193-198.

143. Van Dyk DJ, Erman A, Erman T, Chen-Gal B, Sulkes J, Boner G. Increased serum angiotensin converting enzyme activity in type I insulin-dependent diabetes mellitus: its relation to metabolic control and diabetic complications. *Eur J Clin Invest* 1994;24:463-467.
144. Ustundag B, Canatan H, Cinkilinc N, Halifeoglu I, Bahcecioglu IH. Angiotensin converting enzyme (ACE) activity levels in insulin-independent diabetes mellitus and effect of ACE levels on diabetic patients with nephropathy. *Cell Biochem Funct* 2000;18:23-8.
145. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433.
146. Cambien F. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. *Clin Genet* 1994;46:94-101.
147. Schmidt S, Schone N, Ritz E. Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? The Diabetic Nephropathy Study Group. *Kidney Int* 1995;47:1176-1181.
148. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49:578-597.
149. Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. *J Lab Clin Med* 1991;117:33-39.
150. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994;43:384-388.
151. Miller JA, Scholey JW, Thai K, Pei YP. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and renal hemodynamic function in early diabetes. *Kidney Int* 1997;51:119-124.
152. Ohno T, Kawazu S, Tomono S. Association analyses of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1996;45:218-222.
153. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996;50:657-664.
154. Gohda T, Makita Y, Shike T, Kobayashi M, Funabiki K, Haneda M, et al. Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2001;56:475-480.

155. Hsieh MC, Lin SR, Hsieh TJ, Hsu CH, Chen HC, Shin SJ, Tsai JH. Increased frequency of angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1008-1013.
156. Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W, Bergis K, Ritz E. Excess of DD homozygotes in haemodialysed patients with type II diabetes. The Diabetic Nephropathy Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:427-429.
157. Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Boulton-Jones M, Rodger RS, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995;345:1540-1542.
158. Huang XH, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Hiltunen TP, Koivula T, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic albuminuria in patients with NIDDM followed Up for 9 years. *Nephron* 1998;80:17-24.
159. Strojek K, Grzeszczak W, Rudzki H, Pokrzywnicki W, Lacka B, Schmidt S, Ritz E. Does an association between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and the prevalence of diabetic nephropathy in patients with diabetes type II exist? *Pol Arch Med Wewn* 1995;94:214-218.
160. Grzeszczak W, Zychma MJ, Lacka B, Zukowska-Szczechowska E. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms: relationship to nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1664-1669.
161. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992;41:581-586.
162. Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocr Rev* 1997;18:662-677.
163. Lalouel JM, Rohrwasser A, Terreros D, Morgan T, Ward K. Angiotensinogen in essential hypertension: from genetics to nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:606-615.
164. Winkelmann BR, Hager J, Kraus WE, Merlini P, Keavney B, Grant PJ, et al. Genetics of coronary heart disease: current knowledge and research principles. *Am Heart J* 2000;140:11-26.
165. Gardemann A, Stricker J, Humme J, Nguyen QD, Katz N, Philipp M, et al. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;145:309-314.

166. Bianchi G, Tripodi G, Casari G, Salardi S, Barber BR, Garcia R, et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3999-4003.
167. Matsuoka Y, Li X, Bennett V. Adducin: structure, function and regulation. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:884-895.
168. Tripodi G, Szpirer C, Reina C, Szpirer J, Bianchi G. Polymorphism of gamma-adducin gene in genetic hypertension and mapping of the gene to rat chromosome 1q55. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:685-689.
169. Ferrari P, Bianchi G. Lessons from experimental genetic hypertension. Laragh JH, Brenner BM (editors). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2.Baskı. New York.Raven Press. 1995:1261-1279.
170. Cusi D, Bianchi G. Renal mechanisms of genetic hypertension: from the molecular level to the intact organism. *Kidney Int* 1996;49:1754-1759.
171. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349:1353-1357.
172. Kato N, Sugiyama T, Nabika T, Morita H, Kurihara H, Yazaki Y, Yamori Y. Lack of association between the alpha-adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertension* 1998;31:730-733.
173. Bray MS, Li L, Turner ST, Kardia SL, Boerwinkle E. Association and linkage analysis of the alpha-adducin gene and blood pressure. *Am J Hypertens* 2000;13:699-703.
174. Province MA, Arnett DK, Hunt SC, Leiendecker-Foster C, Eckfeldt JH, Oberman A, et al. Association between the alpha-adducin gene and hypertension in the HyperGEN Study. *Am J Hypertens* 2000;13:710-718.
175. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NH, Williams GH. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an alpha-adducin polymorphism. *Hypertension* 2002;39:191-196.
176. Niu T, Xu X, Cordell HJ, Rogus J, Zhou Y, Fang Z, Lindpaintner K. Linkage analysis of candidate genes and gene-gene interactions in chinese hypertensive sib pairs. *Hypertension* 1999;33:1332-1337.

177. Chu SL, Zhu DL, Xiong MM, Wang GL, Zhang WZ, Zhou HF, et al. Linkage analysis of twelve candidate gene loci regulating water and sodium metabolism and membrane ion transport in essential hypertension. *Hypertens Res* 2002;25:635-639.
178. Ju Z, Zhang H, Sun K, Song Y, Lu H, Hui R, Huang X. Alpha-adducin gene polymorphism is associated with essential hypertension in Chinese: a case-control and family-based study. *J Hypertens* 2003;21:1861-1868.
179. He X, Wang G, Huang W, Ding-Liang Z. Linkage analysis of five candidate genes and essential hypertension in 106 Chinese nuclear families. *J Hum Hypertens* 2003;17:69-72.
180. Wang JG, Liu L, Zagato L, Xie J, Fagard R, Jin K, et al. Blood pressure in relation to three candidate genes in a Chinese population. *J Hypertens* 2004;22:937-944.
181. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders. *Hypertension* 2005;45:331-340.
182. Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, Troffa C, Stella P, Barlassina C, et al. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 1999;34:649-654.
183. Ishikawa K, Katsuya T, Sato N, Nakata Y, Takami S, Takiuchi S, et al. No association between alpha-adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population. *Am J Hypertens* 1998;11:502-506.
184. Larson N, Hutchinson R, Boerwinkle E. Lack of association of 3 functional gene variants with hypertension in African Americans. *Hypertension* 2000;35:1297-1300.
185. Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Nakamura Y, Kinoshita M. Polymorphism of alpha-adducin in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1998;21:29-32.
186. Russ AP, Maerz W, Ruzicka V, Stein U, Gross W. Rapid detection of the hypertension-associated Met235-->Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Hum Mol Genet* 1993;2:609-610.
187. Morrison AC, Doris PA, Folsom AR, Nieto FJ, Boerwinkle E. G-protein beta3 subunit and alpha-adducin polymorphisms and risk of subclinical and clinical stroke. *Stroke* 2001;32:822-829.
188. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:1936-1940.

189. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop L. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1932-1938.
190. Hostetner TH. Early renal function in diabetes and risk factors for development of diabetic nephropathy. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (editors). *The Principles And Practice of Nephrology*. 1. Baski, Philadelphia: BCC Decker; 1991:460-470.
191. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:660-667.
192. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. Akman A.C, Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan A.D, (Çevirin), İstanbul, AND Danışmanlık ve Eğitim, 2004.
193. Zimmet P, Lefebvre P. The global NIDDM epidemic. Treating the disease and ignoring the symptom. *Diabetologia* 1996;39:1247-1248.
194. Thomas GN, Lin JW, Lam WW, Tomlinson B, Yeung V, Chan JC, Wong KS. Albuminuria is a marker of increasing intracranial and extracranial vascular involvement in Type 2 diabetic Chinese patients. *Diabetologia* 2004;47:1528-15234.
195. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2:1309-1311.
196. Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens* 1994;12:955-957.
197. Rotimi C, Puras A, Cooper R, McFarlane-Anderson N, Forrester T, Ogunbiyi O, et al. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertension* 1996;27:558-563.
198. Matsubara M, Suzuki M, Fujiwara T, Kikuya M, Metoki H, Michimata M, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:1121-1126.
199. McLaughlin KJ, Harden PN, Ueda S, Boulton-Jones JM, Connell JM, Jardine AG. The role of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. *Hypertension* 1996;28:912-915.

200. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest* 1997;99:1585-1595.
201. Schmidt S, Ritz E. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:37-41.
202. Rogus JJ, Moczulski D, Freire MB, Yang Y, Warram JH, Krolewski AS. Diabetic nephropathy is associated with AGT polymorphism T235: results of a family-based study. *Hypertension* 1998;31:627-631.
203. Freire MB, Ji L, Onuma T, Orban T, Warram JH, Krolewski AS. Gender-specific association of M235T polymorphism in angiotensinogen gene and diabetic nephropathy in NIDDM. *Hypertension* 1998;31:896-899.
204. Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Nielsen FS, Hansen BV, Ricard S, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1996;45:367-369.
205. Doria A, Onuma T, Gearin G, Freire MB, Warram JH, Krolewski AS. Angiotensinogen polymorphism M235T, hypertension, and nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1996;27:1134-9113.
206. Fogarty DG, Harron JC, Hughes AE, Nevin NC, Doherty CC, Maxwell AP. A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes* 1996;45:1204-1208.
207. Schmidt S, Giessel R, Bergis KH, Strojek K, Grzeszczak W, Ganten D, Ritz E. Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. The Diabetic Nephropathy Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1755-1761.
208. Eroglu Z, Cetinkalp S, Erdogan M, Kosova B, Karadeniz M, Kutukculer A, et al. Association of the angiotensinogen M235T and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2008;22:186-190.
209. Gutierrez C, Vendrell J, Pastor R, Llor C, Aguilar C, Broch M, Richart C. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lack of relationship with diabetic nephropathy and retinopathy in a Caucasian Mediterranean population. *Metabolism* 1997;46:976-980.

210. Ringel J, Beige J, Kunz R, Distler A, Sharma AM. Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia* 1997;40:193-199.
211. Conway BR, Martin R, McKnight AJ, Savage DA, Brady HR, Maxwell AP. Role of alpha-adducin DNA polymorphisms in the genetic predisposition to diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2019-2024.
212. Beeks E, van der Klauw MM, Kroon AA, Spiering W, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and renal hemodynamics in essential hypertension. *Hypertension* 2004;44:419-423.
213. Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Ajiro J, Sato F, et al. Interaction between ACE and ADD1 gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Hypertension* 2003;42:304-309.
214. Nicod J, Frey BM, Frey FJ, Ferrari P. Role of the alpha-adducin genotype on renal disease progression. *Kidney Int* 2002;61:1270-1275.
215. Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, Manunta P, Lanzani C, Bianchi G, Cusi D. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003;41:398-403.
216. Zoccali C. ACE and alpha-adducin genotypes and renal disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 6:69-71.
217. Cooper Worobey C, Fisher ND, Cox D, Forman JP, Curhan GC. Genetic polymorphisms and the risk of accelerated renal function decline in women. *PLoS One* 2009;4:4787.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Hollanda'da doğdum. İlkokul öğrenimimi 2. sınıfa kadar Hollanda'da sonrasında Yozgat Kozan Köyünde yaptım. Ortaokul İzmir Buca Lisesinde ve sonrasında 1992 yılında İZMİR'de Fen Lisesinden mezun olup, aynı yıl Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 1999 yılında mezun oldum. 2000-2006 yılları arasında Yozgat Yerköy ilçesinde doktorluk ve idari görevlerde bulundum. 2003 yılında Tunceli Çemişgezek'te Jandarma Komanda Tabip Asteğmen olarak askerlik görevimi yaptım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaktayım. Evli ve dünya güzeli 3 kız çocuğu babasıyım.