

# Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu: Diyabetik Nefropati

## *Microvascular Complication of Diabetes Mellitus: Diabetic Nephropathy*

<sup>1</sup>Emre Avcı, <sup>2</sup>Erdiñ Çakır

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyokimya BD., Çorum  
<sup>2</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyokimya AD., Ankara

### Özet

Diyabetik nefropati, diyabetes mellitusun önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nefropati, hem tip I hem de tip II diyabetes mellitusun major komplikasyonu olarak gelişmektedir. Aynı zamanda, son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Hiperglisemi ve arteriyel hipertansiyon, diyabetik nefropati için esas risk faktörleridir, ancak genetik yatkınlık hem tip I hem de tip II diyabet için büyük önem taşır. Hiperglisemi, hipertansiyon, obezite, kalıtsal hastalıklar, sigara kullanımı ve ilerleyen yaş gibi diğer birçok risk faktörü de diyabetik nefropatinin gelişimine katkı sağlamaktadır. Normal albuminüriden mikroalbuminüriye ilerleme diyabetik nefropatide ilk adım olarak kabul edilir. Daha sonra, belirgin proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik nefropati, diabetes mellitus, diyabetik glomerulosklerozis

### Abstract

Diabetic nephropathy is one of the important microvascular complications of diabetes mellitus. Diabetic nephropathy develops as major complication of both type 1 and type 2 diabetes mellitus. At the same time, it is currently the leading cause of end-stage renal disease. Two of the main risk factors for diabetic nephropathy are hyperglycemia and arterial hypertension, but the genetic susceptibility in both type 1 and type 2 diabetes is of great importance. Contribute to the development of diabetic nephropathy other risk factors such as hyperglycemia, hypertension, obesity, hereditary diseases, smoking, and advanced age. The progression from normal albuminuria to microalbuminuria is accepted as the initial step in diabetic nephropathy, and then distinctive proteinuria, decreased glomerular filtration rate, and end-stage renal failure develops.

**Key words:** Diabetic nephropathy, diabetes mellitus, diabetic glomerulosclerosis

### GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu gelişmektedir (1). İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç DM gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (2). DM' de tip I ve tip II olmak üzere başlıca iki form bulunmaktadır. Tip I diyabet insüline bağımlı iken, tip II diyabet insülininden bağımsızdır. İnsülin hassaslaştırıcıları (tiyazolidindionlar), yeni nesil insülin salgılatıcı (glimepirid), akarboz ve tasarımı insülin (lispro ve aspart) daha iyi metabolizmanın kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır (3). DM'li hastaların doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir çok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişiklikler komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (4). DM'nin komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. DM'nin akut döneminde oluşan metabolik komplikasyonları, yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilirken, kronik komplikasyonları etkilenen sisteme göre değişmektedir (5).

DM'nin akut (metabolik) komplikasyonları arasında diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, laktik asidoz ve hipoglisemi yer almaktadır (4). Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar da kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere

ikiye ayrılır. Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı makrovasküler komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropatiyi kapsamaktadır. (6,7).

### Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN) renal replasman tedavisine başlanan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen bir nedenidir ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkilidir (8). Diyabetik nefropati klasik olarak proteinüri (>0,5 g/24 saat) varlığı şeklinde tanımlanır (9). Hem tip I DM'nin hem de tip II DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan DN, özellikle tip I ve tip II diyabet olgularında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir Aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) gelişimine neden olan önemli bir faktördür. (8,10). Tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde diyabetik nefropati gelişmektedir (11).

Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (12,13). Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin ekskresyonudur (13). DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle

beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (14).

### **Diyabetik nefropatinin klinik evreleri**

Diyabetik nefropati, artmış idrar albumin atılımı ve/veya sürekli azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetik nefropatinin doğal gelişimi klasik olarak beş evre halinde ele alınmaktadır (15).

Evre 1 (Glomerüler Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi), normal veya hafif yükselmiş GFR ile birlikte normal boyutlarda veya hafif büyümüş böbrekler ile karakterizedir (14). İdrar protein atılımı GFH'ye paralel olarak artar, ancak bu artış mikroalbuminüri düzeyinde değildir. Evre 2 (Mezenşiyal genişleme- bazal membran kalınlaşması), klinik olarak birinci evreden ayrılmayan bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur. Hastalarda 24 saatlik süre içerisinde 30 mg'dan fazla albümin salınımı olur. Son dönem böbrek yetmezliğinin gelişimi için mikroalbuminüri seviyesi önemlidir. Bu nedenle tüm diyabet hastalarında rutin olarak mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır (16). Evre 1 ve 2 genellikle klinik olarak sessizdir. Evre 3 (Mikroalbuminüri-Mezenşiyal skleroz), genellikle diyabet başlangıcından 5 ila 10 yıl sonra görülen mikroalbuminüri evresidir. Bu dönemde 24 saatlik süre içerisinde albümin 300 mg'ın üzerine çıkmaktadır (16). GFH'deki azalma bazal membran kalınlaşması ve interstisyum hacmi artışı ile doğru orantılıdır. Evre 3'de diyabetik nefropatili hastaların bir kısmında kendiliğinden gerileme görülmektedir. Tedavi edilmeyen hastalar dördüncü evreye ilerleyebilir (17). Evre 4'de (Aşikar Proteinüri-Hipertansiyon), idrarda proteinüri miktarının artması ile glomerular hasar devam eder. GFH' de azalma kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFH azalışı o kadar hızlı gelişir (18). GFH yılda yaklaşık %10 azalır (16). Son evre olan evre 5'de (Fibrozis-Skleroz), GFH dakikada yaklaşık olarak 10 ml'ye düşer ve bu dönemde böbrek replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyaliz, böbrek transplantasyonu vs.) gerekir. Bu dönem aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği evresi olarak tanımlanmaktadır (16,18).

Tip I DM'li hastalarda hastalığın seyri iyi tanımlanmıştır. Buna karşın, tip II DM'li hastalarda hastalığın başlama zamanı belirsizdir ve yıllarca gecikebilir. Bu nedenle, bu gruptaki hastalarda ilk diyabet tanısı sırasında diyabetik nefropati ileri evrede görülebilir (19). Ayrıca, tip II DM'li hastalarda sıklıkla ileri derecede böbreklerde fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliği gelişiminin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hastalar kaybedilebilmektedir (20).

### **Diyabetik nefropati patogenezi**

Tip I DM'li hastalarda diyabetik nefropati, başlangıçta glomerüler filtrasyon yüzeyinin ilerleyici azalmasına yol açan ilerleyen mezenşiyal genişleme ile glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir (11,16). Tip I ve Tip II DM'de böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip I DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluşur (21). Tip I DM'li hastalarda kan glikozu başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrasında normal seviyeye getirildikten 10-15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür (22). Tip II DM'de ise hipergliseminin yanında HT, hiperkolesterolemi, plazminojen aktivatör inhibitörü'nün artması önemlidir (23).

Diyabetik nefropati patogenezinde glisemi ile birlikte hemodinamik faktörlerin de önemli rolleri görülmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon ve renin-angiotensin sisteminin (RAS) anormal aktivasyonu glomerüler ve tübülointerstisyel değişiklerin gelişmesinden sorumludur. RAS

inhibisyonu ile fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin gerilemesi de patogeneze ilişkin belirtiler olduğunu göstermektedir (24). Diyabetik nefropatinin patogenezinde genel olarak nonenzimatik glikolizasyon, poliol yolu aktivitesi, protein kinaz C aktivasyonunun artması, glukotoksiste, ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozukluğu ve genetik faktörler rol oynamaktadır(25).

### **Diyabetik nefropati risk faktörleri**

Diyabetik nefropati için hiperglisemi ve arterial hipertansiyon iki temel risk faktörüdür. Ancak, hiperglisemi ve kan basıncı uzun süre yüksek olsa da, hastaların sadece yaklaşık % 40'ında diyabetik nefropati gelişimi görülür (11). Risk oluşturan bu durum bazı duyarlılık faktörlerine bağlanmaktadır. Diyabetik nefropatiye duyarlılığın yanı sıra, tartışmasız diğer bir risk faktörü ise "glisemik kontrol derecesi"dir (26). Ayrıca genetik faktörler, özellikle ailesel yatkınlık, diyabetik nefropati gelişiminde önemli role sahiptir (24). Yapılan ailesel çalışmalarda hem tip I hem de tip II DM'de diyabetik nefropatinin gelişimi için genetik bir katkı olduğu belirlenmiştir (27).

### **Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri;**

#### **Hiperglisemi**

Hiperglisemi, hem tip I hem de tip II DM' de, mikroalbuminüri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (28). Mikro ve makroalbuminüri varlığında metabolik kontrolün rolü daha azdır ve bazı çalışmalar GFH'da yüksek glikoz düzeylerinin zararlı etkisini göstermektedir. Son zamanlarda mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için DM'da yoğun tedavinin önemi üzerinde durulmaktadır (29).

#### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon DN gelişimi için ana risk faktörleri arasındadır ve ilerlemesi ile ilgili muhtemelen en iyi bilinen faktördür (30). İngiltere prospektif diyabet çalışma grubunun analizine göre, sistolik kan basıncında her 10 mmHg azalmanın sistolik kan basıncı, <120 mm Hg olan hastalar arasındaki en az riski ile ve mikrovasküler komplikasyon riskinde % 13 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (31).

#### **Sigara kullanımı**

Sigara diyabetik nefropati için bir risk faktörüdür. Aynı zamanda nefropatinin gelişmesine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar bu düşüncüyü kanıtlayamasa da, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser risklerini azaltmak amacıyla diyabetik nefropatinin herhangi bir evresinde sigaranın bırakılması tavsiye edilmektedir (32,33).

#### **Dislipidemi**

Tip II DM'de, serum kolesterol seviyesindeki artış diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörüdür (34). Tip I DM'li hastalarda ise serum trigliserid, total ve LDL-kolesterol artışı mikro ve makroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek serum kolesterolü aynı zamanda makroalbuminürik tip I diyabetik bireylerde GFH kaybı için bir risk faktörü olarak gözükmektedir (9).

#### **Proteinüri**

Proteinürinin kendisi diyabetik nefropatinin ilerlemesine neden olabilir. Proteinürinin 2g/24 sa. olması SDBY'nin gelişimi için yüksek riski oluşturmaktadır.. Albümin, artan kaçak inflamatuvar kaskadların aktivasyonu yoluyla muhtemel glomerüler hasara neden olabilmektedir. (18,35).

### Glomerüler filtrasyon oranı

Diyabetik nefropati gelişiminde pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle nefropatinin başlangıç döneminde, GFH ve efektif renal plazma akımının arttığı ve bu değişimlerin normoalbuminürik dönemde başladığı gösterilmiştir (36). Beş yıldan daha az süreli tip I diyabeti olan hastaların yaklaşık yarısında GFH normalin %25–50 üzerindedir. Glomerüler hiperfiltrasyonu olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığı için yüksek risk görülmektedir. Özellikle başlangıç GFR 150 mL/dk'nin üzerinde ise nefropati gelişimi için aşikardır (16). Ancak, hiperfiltrasyon daha az derecede etkilenen ve mikroalbuminüri için gelişmiş risk altında olan hastalarda nefropati daha yavaş bir seyir gösterebilir (37).

### Genetik risk faktörleri

Genetik yatkınlığın diyabetik nefropati gelişiminde oldukça önemli rol oynadığı düşünülmektedir (38). Son zamanlarda özellikle bazı genlerde, tip II diyabete yatkınlık tespit edilmiştir. Genetik yatkınlıkla, hemodinamik ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim, diyabetik nefropati gelişimini hızlandırmaktadır (39). Çevresel faktörlerin güçlü etkilerine ek olarak, tip I ve tip II diyabetli bireylerde nefropatinin mikrokompikasyonları için genetik yatkınlığın etkisinin yüksek olduğunu gösteren veriler mevcuttur (40).

### Diyabetik nefropati epidemiyolojisi

Diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati tanımı, ilk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından ifade edilmiştir (41,42). Genellikle böbrek yetmezliği ile sonuçlanan diyabetik nefropati özellikle, SDBY'e yol açan en önemli nedendir (43).

Tüm diyabet hastalarında diyabetik nefropati prevalansı %4-8 arasında değişmektedir. Ancak elde edilen veriler doğrultusunda, diyabetik nefropati tip I DM hastalarının %30'unda ve tip II DM hastalarının %50'sinde gözlenmektedir. Etnik faktörlerin özellikle Tip 2 DM'li hastalar arasındaki diyabetik nefropati insidansını etkilediği bilinmektedir (44). Afrikan-Amerikan, Güney Asya gibi bazı etnik toplumlarda diyabetik nefropati görülme sıklığı daha fazla bildirilmektedir. Örneğin Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılar da ve Pima yerlilerinde insidans % 40- 60 iken, Beyaz ırkta %10- 20 dir. Bu verilerde genetik yatkınlık, beslenme ve hipertansiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. (45,46). Ülkemizde 1995 -1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek yetmezliği hastalarının %14-18'inde DN belirlenmiştir. TND'nin 1991-1993 yılları verilerine göre ise diyabetik nefropati sıklığı yaklaşık % 5 iken bu oranın 2009 yılı kayıtlarına göre SDBY olgularının etiyolojik dağılımlarına bakıldığında DN oranının %35'e ulaştığı belirlenmiştir (47).

### SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer alan diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Diyabetik nefropati gelişimine bağlı olarak ortaya çıkan mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasında, erken teşhis ile birlikte uygulanan etkin tedavi yöntemleri hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır. .

### KAYNAKLAR

- Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2001. p 51-8.
- Halifeoğlu İ, Karatas F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan

Durum. Fırat Tıp Derg 2005; 10(3): 117-22.

- Tripahtı BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006; 12(7): 130-47.
- Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. JAMA 2002 May 15;287(19):2519-27.
- Yenigün M. Diabetes Mellitusun geç komplikasyonları. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. İstanbul: Nobel tıp kitabevi;1995. P. 546-84.
- Salman R. Diabetic Micro Vascular Complications: Prevention and Screening. Bahrain Med Bull 2004; 26(2): 1-4.
- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009; 10(12): 195–03.
- Jorge L. Gross, Azevedo MD, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, And Treatment. Diabetes Care 2005; 28:176–88.
- Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. Kidney Int 2001; 60: 219 –27.
- Wiwaniitkit V. Diabetic nephropathy without hyperglycemia. Diab Met Syndr Clin Res Rev 2009; 3(2): 118-9.
- Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. Diabetol Metab Syndr 2009; 21(1): 1-10.
- Antonio Alberto Lopes. End-Stage Renal Disease Due To Diabetes In Racial/Ethnic Minorities and Disadvantaged Populations Ethnicity & Disease, 2009; 19: 1-51
- Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 12-7.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32(2): 64-78.
- Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. İn: Schrier RW, editor. Diseases of the kidney and urinary tract. 7nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2083–116.
- Sharma V, Sharma PL. Role of Different Molecular Pathways in the Development of Diabetes- Induced Nephropathy. J Diabetes Metab 2013; doi:10.4172/2155-6156.S9-004.
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 2285–93.
- Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int 2004; 66: 1596–605.
- Wolf G, Ritz E. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Prevention and Patient Management. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1396–405.
- Jude EB, Anderson SG, Cruickshank JK, et al. Natural history and prognostic factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Q J Med 2002; 95: 371–7.
- Parving HH, Ostorby R, Anderson PW, Hsuoh WA. Diabetic nephropathy. İn: Brenner BM, editor. The Kidney. 5nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.1864-92.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339: 69-75.
- Fioretto P, Vestra MD, Saller A, Mauer M. Renal structure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. İn: Mogensen CE, editor. The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus. 5nd ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 225- 36.
- Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Koleser JM, Rotschafer JC, Dipiro JT. Diabetic nephropathy. Pharmacotherapy Principles and Practise 2007; 501- 11.
- Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2002; 19 (2): 113-21.
- Scherthanner G, Scherthanner GH. Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk. J Nephrol 2013; 26(6) :975-85.
- Krolewski AS, Neg DP, Canani LH, Warram JH. Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes?. Adv

- Nephrol Necker Hosp 2001; 31: 295-15.
28. Cox DJ, Kovatchev PB, Gonder-Frederick AL, et al. Relationships Between Hyperglycemia And Cognitive Performance Among Adults With Type 1 And Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2005; 28:1.
  29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-72.
  30. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.
  31. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
  32. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 911-6.
  33. Rajiv Agarwal. Smoking, oxidative stress and inflammation: Impact on resting energy expenditure in diabetic nephropathy. *BMC Nephrology* 2005, 6:13
  34. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-8.
  35. Caramori ML, Gross JL, Pecis M, De Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1512-6.
  36. Vora JP, Dolben J, Dean JD, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 829-35.
  37. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 795-7.
  38. Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2509-17.
  39. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-9.
  40. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, Bowden DW. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1306-16.
  41. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83-97.
  42. Keane WF. Kidney in nutritional disorders. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 1135-71.
  43. Maiorca R, Cancarini G, Brunori G, et al. Which treatment for which patients in the future? Possible modifications in CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (7): 20-6.
  44. Ritz E, Zeng X. Diabetic nephropathy - Epidemiology in Asia and the current state of treatment. *Indian J* 2011; 21(2): 75-84.
  45. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE, editor. *Diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. London: Science Pres 2002: p. 21- 30.
  46. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott William&Wilkins; 2005. p. 925-50.
  47. Türkiye'de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri / Metris Matbaacılık; 2010. p. 1-88.