

TİP 2 DİABETİK HASTALARDA NEFROPATİNİN BAŞLANGIÇ DÖNEMİNDE PLAZMA ENDOTELİN-1 DÜZEYLERİ

ENDOTHELİN 1 LEVELS IN TYPE II DIABETIC PATIENTS DURING THE INITIAL PHASE OF NEPHROPATHY

Dr. H. Önder ERSÖZ, Dr. Osman ÖZDOĞAN, Dr. Çetin ÖZENER

Dr. Nacide ERCAN, Dr. Emel AHOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Diabetik hastalarda nefropati sık görülen bir komplikasyondur. Nefropati gelişiminde erken dönemde renal plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonunun arttığı bilinmektedir. Bu olayda çeşitli vazoaaktif maddelerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışma Tip 2 Diabetik hastalarda, nefropatinin mikroalbuminüri döneminde Endotelin V in rolünü araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya 16 Tip 2 Diabetik hasta alındı. Hastaların mikroalbuminüri ve hafif, orta şiddette hipertansiyonları vardı. Hastalara kan basınçlarına göre doz ayarlanmak üzere enalapril maleat tedavisi başlandı. Çalışma başlangıcında ve ortalama 3.4 aylık takip sonunda alınan örneklerden endotelin 1 düzeyleri çalışıldı ve yaş cins uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tedavi başlangıcında ortalama 49.1 ± 35.5 mg/gün olan mikroalbuminüri, enalapril tedavisi ile 18.8 ± 15.9 mg/gün değerine düştü ($p < 0.005$). Sistolik kan basıncı 162 ± 19.4 mmHg iken tedavi ile 130 ± 12.4 mmHg ($p < 0.001$) ve diastolik kan basıncı 84.1 ± 10.5 mmHg iken tedavi ile 76.9 ± 8.5 mmHg ($p < 0.05$) değerine düştü. Çalışma süresince hastaların glukolize hemoglobin ve lipid profilleri sabit kaldı, belirgin metabolik değişiklik olmadı. Plazma renin aktivitesi çalışma başlangıcında 1.97 ± 2.3 ng/ml/saat, çalışma sonunda 6.40 ± 8.98 ng/ml/saat ve kontrol grubunda 3.44 ± 2.52 ng/ml/saat olarak ölçüldü, her ölçüm arasında istatistiksel farklılık yoktu. Plazma endotelin düzeyi çalışma başlangıcında 7.55 ± 7.82 pmol/ml bulundu ve bu değer kontrol grubunda 14.39 ± 6.01 pmol/ml ölçüldü, aradaki fark anlamlıydı ($p < 0.01$). Çalışma sonunda ölçülen endotelin düzeyi 9.20 ± 4.34 pmol/ml ise başlangıç değerlerine ve kontrol grubuna göre istatistiksel fark taşııyordu. Sonuç olarak Tip 2 Diabetik hastalarda mikroalbuminüri döneminde plazma endotelin düzeyleri düşük bulunmuştur, enalapril tedavisi ile mikroalbuminüri belirgin olarak azaldığı halde endotelin 1 düzeyinde değişiklik olmaması diabetik nefropati patofizyolojisinde endotelinin belirgin rolünün olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diabet, Nefropati, Mikroalbuminüri, Endotelin 1

SUMMARY

Nephropathy is a common complication of diabetes mellitus. During the initial phase of nephropathy there is an increase in renal plasma flow and filtration fraction. Vasoactive amines are probably involve in the of diabetic nephropathy. This study was planned to show the role of Endothelin 1 on diabetic nephropathy during the microalbuminuria phase in Type II diabetic patients. 16 Type II diabetic patients with mild to moderate hypertension and microalbuminuria were included in the study population. Patients were treated with enalapril maleate and dose adjustments were made according to blood pressure control. Plasma Endothelin 1 levels were studied at the beginning and after an average follow up of 3.4 months and compared with the healthy control group. The initial microalbuminuria level of 49.1 ± 35.5 mg/day decreased to 18.8 ± 15.9 mg/day ($p < 0.005$), the initial systolic blood pressure 162 ± 19.4 mmHg decreased to 130.6 ± 12.4 mmHg ($p < 0.001$) and the initial diastolic blood pressure 84.1 ± 10.5 mmHg decreased to 76.9 ± 8.5 mmHg ($p < 0.05$) all being statistically significant. There were no statistically significant changes in Haemoglobin A1c levels and lipid profiles during the study. Plasma renin activity was 1.97 ± 2.3 ng/ml/hour initially, 6.40 ± 8.98 ng/ml/hour at the end of the study, and 3.44 ± 2.52 ng/ml/hour is the control group, being statistically insignificant. The plasma endothelin 1 level was 7.55 ± 7.82 pmol/ml initially, 9.20 ± 4.34 pmol/ml at the end of the study, and 14.39 ± 6.01 pmol/ml in the control group. There was a statistical difference between the patients initial levels and control group levels ($p < 0.01$). As a result, in Type II diabetic patients, during the microalbuminuria phase of nephropathy, endothelin levels were found to be low. Although there was a significant decrease in microalbuminuria following enalapril maleate therapy there was no change in endothelin 1, the hypothesis supporting that endothelin is not involved in the pathogenesis of nephropathy in Type II diabetic patients.

Keywords: Type II Diabetes, Nephropathy, Microalbuminuria, Endothelin 1.

GİRİŞ

Nefropati, diabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tip 1 diabetik hastalarda % 30 - 50 oranında diabetik nefropati geliştiği bilinmektedir (1-2). Tip 2 diabetik hastalarda ise bu oran % 25'e ulaşabilmektedir (3). Genel toplumda Tip 2 diabetiklerin oranının on kat daha fazla olduğu göz önüne alınırsa, bu hasta grubunda nefropati patofizyolojisi ve tedavisine dair çalışmaların ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

Diabetik nefropati gelişiminde pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle nefropatinin başlangıç döneminde, glomerül filtrasyon hızı ve efektif renal plazma akımının arttığı ve bu değişimlerin normoalbuminürik dönemde başladığı gösterilmiştir (4-5).

Hiperfiltrasyonun hangi faktörlerin etkisi ile oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte bu dönemde çok çeşitli vazoaaktif maddelerin rol oynadığı düşünülmektedir (6-9). Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların diabetik nefropatinin başlangıç döneminde mikroalbuminüriyi azalttığı ve glomerüler filtrasyondaki progresif azalmayı durdurduğu gösterilmiştir (10-15).

İlk kez 1988 yılında izole edilen endotelinler kuvvetli vazokonstriktör etkileri olan bir polipeptid grubudur (16-17). Klinikte yapılan çalışmalarda Endotelin I'in şiddetli hipertansiyon, üremi, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyojenik şokta yükseldiği bulunmuştur (18-22). Diabetik hastalarda yapılan ilk çalışmalarda Endotelin I düzeylerinin yüksek olduğu ve Tip 1 diabetik hastalarda mikroalbuminüri varsa bu yükselmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (23-24)Tip 2 diabetik hastalarda mikroalbuminüri ve endotelin-1 düzeylerini araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı klinik uygulamada önemli bir problem oluşturan tip 2 diabetik hastalarda, diabetik nefropatinin başlangıç döneminde ve Enalapril Maleat tedavisi sonrasında, plazma Endotelin I düzeylerinin araştırılmasıdır. Böyle bir çalışmanın hem Tip 2 diabetik hastalarda nefropati patofizyolojisinde endotelinin rolünü ortaya koymak hemde anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ile tedavinin endotelin I düzeylerindeki etkisini araştırmak açısından yararlı olacağı düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi diabet polikliniğinde takip edilen, hafif ve orta şiddette hipertansiyonu ve mikroalbuminüri ("dipstick" proteinüri ve esbach (-), mikroalbuminüri 30-300 mg/gün) olan tip 2 diabetik hastalar çalışmaya alındı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce hikaye ve fizik inceleme, elektrokardiyografi, telekardiyografi, hemogram, kara-

ciğer ve böbrek fonksiyonları açısından biyokimya incelemeleri ile değerlendirilerek stabil olmayan koroner arter hastaları ve diğer sistemlere ait ciddi hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Yedisi erkek, dokuzu kadın, toplam onaltı hasta endotelin I düzeyleri çalışılmak üzere değerlendirmeye alındı. Plazma renin aktivitesi ve Endothelin I düzeyleri için, yaş ve cins uyumlu, diabeti, hipertansiyonu ve bilinen başka bir hastalığı olmayan 16 sağlıklı kişiden kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastalar çalışma döneminden önce altı haftalık hazırlık dönemine alındı. Bu dönemde hastaların kullanmakta olduğu antihipertansifler kesilerek ilaçsız tedavi yöntemleri ile kan basınçları regüle edilmeye çalışıldı. Tüm hastaların, diabetik diet ve ilaç kullanımları düzenlenerek glisemik kontrolleri sağlandı. Bu dönemi tamamlayan hastalara, kan basıncı değerlerine göre ayarlanmak üzere enalapril maleat tedavisi başlandı.

Çalışma başlangıcında ve aylık kontroller sırasında hastalardan Endotelin I ve plazma renin aktivitesi bakılması için kan örnekleri alındı. Örnekler sabah saat 08:00'de ve yarım saat istirahati takiben, İmi kan için 500 KIU aprotinin ve 1mg EDTA içeren tüplere alınıp soğuk santrifüjde 10 dakika santrifüj edilerek plazması ependorf tüplere ayrıldıktan sonra -800C derin dondurucuda saklandı. Hastaların başlangıç ve en son kontrol örnekleri değerlendirilmeye alındı. Plazma renin aktivitesi Sorin Biomedica firmasının RENCTK adlı kiti ile RİA yöntemiyle, endotelin I ise Amersham firmasının Endothelin-1,2 (I) assay system with Amerlex-M magnetic separation kiti ile RİA yöntemiyle çalışıldı.

Ortalama 3.4 aylık izlenim sonunda, hastalar mikroalbuminüri, böbrek fonksiyonları, kan basıncı ve metabolik regülasyon açısından değerlendirildi.

İstatistiksel AnaliziSonuçlar ortalama ve standart deviasyon olarak belirtilmiştir. Hasta parametrelerinin başlangıç ve bitiş değerleri arasındaki fark "paired t-test ile, endotelin ve plazma renin aktivitesi Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi ile yapılmıştır. İstatistiksel fark taşıyan değerler arasında korelasyon analizleri Pearson testi ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 16 hastanın ortalama yaşları 59.7±7.8 ve ortalama diabet süresi 8.25±7.9 yıldır. Kontrol grubu, ortalama yaşları 60±9.3, yaş ve cins uyumlu olarak oluşturuldu. 11 hasta çeşitli oral antidiabetikler, 4 hasta insülin ve bir hasta diet tedavisi ile kontrol altındaydı. Hastaların genel özellikleri **Tablo I**'de gösterilmektedir. Hastaların "run-in" dönemi sonunda ortalama mikroalbuminüri düzeyleri 49.1±35.5 mg/gün, sistolik kan basınçları 84.1±10.5 mm Hg bulunarak enalapril maleat tedavisi başlandı. Orta-

Tablo I: Hastaların Genel Özellikleri

Ortalama Yaş	59.69±7.78
Erkek/Kadın	7/9
Diabet Süresi	8.25 ± 7.95
Diabet tedavisi	
Oral antidiyabetik	11
Insulin	4
Diet	1
Vücut kütle indeksi (BMI)	28.53 ± 5.28 kg/m ²
İzlem süresi	3.4 ± 1.3 ay
Açlık kan şekeri	126.3 ± 29.6 mg/dl
Hemoglobin Alc	7.5 ± 1.3 %
Total kolesterol	203.9 ± 32.2 mg/dl
LDL kolesterol	123.6 ± 31.1 mg/dl
BUN	17.4 ± 6.2 mg/dl
Kreatinin	1.1 ± 0.2 mg/dl
Kreatinin klirens	81.1 ± 26.7 ml/dak
SGOT	23.2 ± 7.0 mg/dl
SGPT	29.7 ± 10.9 mg/dl
Hemoglobin	13.9 ± 0.8 g/dl

lama 3.4 aylık izlem sonunda mikroalbuminüri düzeyleri 18.8jt15.9mg/gün olarak ölçüldü, başlangıç ve bitiş değerleri arasında %62 (p<0.005) fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışma bitiminde sistolik kan basınçları 76.9_+8.5 mmHg olarak bulundu. Enalapril Maleat tedavisi ile sistolik kan basıncında % 20 (p<0.001), diastolik kan basıncında % 9 (p<0.05) oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir düşme saptandı.

Hastaların renal fonksiyonları serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi ile takip edildi. Çalışma başlangıcında ortalama kreatinin 1.1+0.2 mg/dl ve kreatinin klirens 81.1 + 26.7 ml/dak, çalışma bitiminde kreatinin 1.1 + 0.2 mg/dl ve kreatinin klirens 78.İİ+22.5 ml/dak olarak ölçüldü. Kreatinin ve kreatinin klirensinde anlamlı bir farklılık olmamıştı.

Hastalar metabolik açıdan hemoglobin Ale, total ve LDL kolesterol ölçümleri ile izlendi.

Çalışma başlangıcında ortalama hemoglobin Alc 7.5±1.3 %, total kolesterol 203,9±32.2 mg/dl, LDL kolesterol 123.6jK31.1 mg/dl, çalışma bitiminde ortalama hemoglobin Alc 7.8^+1.0 %, total kolesterol 214.3±51.2 mg/dl, LDL kolesterol 138.1±36.0 mg/dl olarak ölçüldü. Hemoglobin Alc, total ve LDL kolesterol başlangıç ve bitiş değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışma başlangıç ve bitiş değerleri **Tablo II**'de gösterilmektedir.

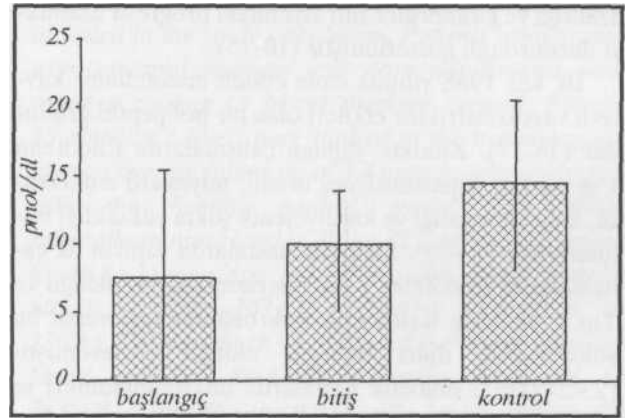
Plazma renin aktiviteleri (PRA)çalışma başlangıcında 1.97±2.3 ng/ml/saat, çalışma sonunda 6.40jt8.98 ng/ml/saat ve sağlıklı kontrol grubunda 3.44_+2.52 ng/ml/saat olarak ölçüldü. Her ölçüm arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Plazma endotelin düzeyleri ise çalışma başlangıcında 7.55±7.82 pmol/ml, çalışma sonunda 9.20.+4.34

Tablo II: Hastaların takip değerleri

	Başlangıç	Bitiş	
Mikroalbuminüri (mg/gün)	49.1 ± 35.5	18.8 ± 15.9	p < 0.005
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	161.5 ± 19.4	130.65* 12.4	p < 0.001
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	84.1 ± 10.5	76.9 ± 8.5	p < 0.05
Kreatinin (mg/dl)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	NS
Kreatinin küns (ml/dak)	81.1 ± 26.7	78.1 ± 22.5	NS
Hemoglobin Alc (%)	7.5 ± 1.3	7.8 ± 1.0	NS
Total kolesterol (mg/dl)	203.9 ± 31.2	214.3 ± 51.2	NS
LDL kolesterol (mg/dl)	123.6 ± 1.1	138.1 ± 36.0	NS

pmol/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 14.39^6.01 pmol/ml olarak ölçüldü. Üç ölçüm arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı (p<0.005). Dunn's Multiple Comparisons test ile incelendiğinde bu anlamlılığın hasta başlangıç ve kontrol grupları arasında olduğu (p<0.01), başlangıç ve bitiş değerleri ile bitiş ve kontrol değerleri arasında olmadığı gözlemlendi. Endotelin değerleri toplu olarak **Şekil I**'de , PRA ve Endotelin değerleri **Tablo III**'de gösterilmektedir.

**Şekil I: Plazma entotelin düzeyleri****Tablo III: Endotelin ve plazma renin aktivitesi**

	Başlangıç	Bitiş	Kontrol	
Plazma Renin Aktivitesi	1.97 ± 2.3	6.40 ± 8.98	3.44 ± 2.52	NS
Endotelin I **	7.55 ± 7.82	9.20 ± 4.34	14.39 ± 6.01	p < 0.005

TARTIŞMA

Günümüzde diabetik nefropatinin gelişim süreci daha iyi anlaşılmasına başlamıştır. Nefropati gelişiminin erken dönemlerinde glomeruler filtrasyon hızında bir artış görülmektedir. Bu olayda renal plazma akımında ve transglomeruler hidrostatik basınçlardaki artışın rol oynadığı bilinmektedir. Bu hemodinamik değişikliklerde rol oynayan faktörler tam olarak açıklanamamakla birlikte renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmadığı, hatta nefropatinin ileri dönemlerinde inhibe olduğu bilinmektedir. Atrial natriüretik peptid düzeyinde yükselmenin, vazoaaktif maddelere ve katekolaminlere cevapta bir azalmanın ve vazodilatör prostoglandin düzeylerindeki artışların, renal vazoa-

dilatasyonda, glomerüler akım ve basınç artışında etkili olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak afferent arteriolde, efferent arteriole kıyasla belirgin bir direnç azalmasının bu etkilere neden olduğu öne sürülmüştür. Mikroalbüminüri gelişiminde de yine bu intraglomerüler basınç artışının önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (4-9).

Anjiotensin konverting enzim ile yapılan çalışmalarda, hem tip 1, hem de tip 2 diabetik hastalarda, hastaların hipertansif veya normotansif olmalarından bağımsız olarak, mikroalbüminürinin azaldığı ve bozulmuş renal hemodinaminin düzeldiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik antihipertansif etkiden bağımsız olarak oluştuğunun ortaya konması, lokal renal etkileri akla getirmiştir (10-15). Lokal renin anjiotensin sistemlerinin parakrin etkiler ile nefropali gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür (25-27). Ancak yapılan çalışmalar enalapril ve kaptopril tedavilerinin renal renin mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir (27-29). Ayrıca hayvan çalışmalarında diabetik sıçanlarda renin mRNA ekspresyonunun artmadığı gösterilmiştir (30-31). Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin genel olarak efferent arteriolde vazodilatasyon yaparak yararlı etki göstermekte olduğu bilinmektese de bunun hangi yolla olduğu tam olarak ortaya konmamıştır (10-15).

Endotelinler ilk kez 1988 yılında izole edilmiştir ve endotelin l'in vazoaaktif etkileri olduğu bilinmektedir (16-17). 21 aminoasitli bu polipeptid vasküler düz kas hücreleri üzerinde etkilidir, bilinen en kuvvetli vazokonstriktör ajanlardan biridir, düz kas hücreleri üzerinde mitojeniktir ve etkisini fosfolipaz C aktivasyonu ile gösterir. Endotelin etkisinde proteinkinaz C ve fosfoinositol sistemleri ve hücre içi kalsiyum artışı rol oynamaktadır (32-34). Endotelin hem ekdodermal (epitelyal) hem de endodermal (endoteryal) hücrelerden salgınır (35). İzole glomerül ve mezaşyal hücre kültürlerinde endotelin sekresyonu gösterilmiştir (36-38). İnsülin mezaşyal hücrelerden endotelin sekresyonunu arttırmaktadır (25,38).

Anjiotensin 2 de endotelin sentezini arttırmaktadır ve bu etkiyi atrial natriüretik peptid ve beyin natriüretik peptidi inhibe etmektedir (37,39). Endotelin glomerüler mezaşyal hücreler üzerine kendi reseptörleri ile etki etmekte ve bu hücrelerde kontraksiyon ve proliferasyona yol açmaktadır (40-42).

Takahashi ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınlanan bir çalışmasında hem tip 1 hem de tip 2 diabetiklerde plazma endotelin 1 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu artışta hipertansiyon, nefropati ve diabet süresi önemli görülmemektedir (23). Collier ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınlanan bir çalışmasında ise Tip 1 diabetik hastalarda friiokalbüminüri varsa endotelin 1 düzeylerinin daha da fazla arttığı bildiril-

miştir (24). Tip 2 diabetik hastalarda, retinopati gelişimi ile endotelin 1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (43). Haak ve arkadaşlarının 152 tip İve tip 2 diabetik hastada gerçekleştirdiği bir çalışmada ise yine endotelin 1 düzeylerinde bir artış ortaya konmuştur (44). Bütün bu bulgular diabetin vasküler komplikasyonlarında endotelin l'in rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Konno ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise Tip 2 diabetik hastalarda anjiopati olsun veya olmasın endotelin 1 düzeylerinde yükselme olmadığı ortaya konmuştur (45). 1993 yılında Veglio ve arkadaşlarının çalışmasında Tip 2 diabetik hastalarda, hipertansiyon olsun yada olmasın endotelin 1 düzeylerinin yükselmediği gösterilmiştir (46). Gruden ve arkadaşlarının 1994 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise Tip 1 diabetiklerde mikroalbüminüri ile endotelin 1 düzeyleri arasında bir ilgi olmadığı bulunmuştur (47). Yine literatürde diabetik hastalarda endotelin düzeylerinin yükselmediğini, hatta endotelin 1 sentezinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (48-50).

Bizim çalışmamızda Tip 2 diabetik ve hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan mikroalbüminürik hastalarda plazma endotelin 1 düzeylerinin yükselmediği hatta düşük olduğu bulunmuştur. Anjiotensin konverting enzim inhibitörü ile tedavi sonrasında ise plazma endotelin 1 düzeylerinde belirgin değişiklik olmamıştır. Plazma renin aktivitesinde ise çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki ufak farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda renal hemodinamik parametreler ve hastalığın patofizyolojisinde etkili olan diğer bazı vazoaaktif maddeler incelenmemiş olduğu için ve literatürde böyle bir sonucu destekleyen çalışmalar olmadığı için diabetik nefropatinin erken dönemlerinde endotelin 1 salgılanmasında bir bozulma olabileceğini iddia etmek güçtür.

Ancak sağlıklı olarak çıkarılabilecek sonuç anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile tedavinin endotelin 1 düzeyleri ile ilgili olmadığıdır.

Diabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde endotelin l'in rol alabileceği düşünülmektedir (51-52). Endotelin l'in vazokonstriktif ve mitojenik aktiviteleri bu tez ile uyumludur. Oysa mikrovasküler hastalıkta özellikle cilt ve renal mikrosirkülasyonda dilatasyon olduğu bilinmektedir (52-53)Endotelin sekresyonunun ise artan kan akımı ile birlikte azaldığı, akım kuvveti düştüğü zaman arttığı gösterilmiştir (54).

Ayrıca endotelin l'in daha ziyade bir parakrin hormon olduğu gösterilmiş olup plazma endotelin 1 düzeyi ölçümünün sağlıklı bir yöntem olmadığı da bilinmektedir (25).

Sonuç olarak artan plazma akımı ve filtrasyon frak-

siyonu ile seyreden diabetik nefropatinin başlangıç döneminde endotelin I'nin etkisi oldukça tartışmalıdır. Konverting enzim inhibitörleri ile yapılan tedavide, mikroalbuminüri efektif olarak düşürüldüğü halde endotelin I düzeylerinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda dayanarak endotelin I plazma-düzeylerinin diabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde bir göstereç olarak kullanılmayacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 - Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: An epidemiologic study. *Diabetologia* 25:496-501, 1983
- 2 - Krolewski AS, Warram JA, Christlieb AR, Busick EI, Kahn JR: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78:785-794, 1985
- 3 - Ballard DJ, Humprey LL, Melton LJ, Frohnert PP, Chu CP, et al: Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 37:405-412, 1988
- 4 - Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, et al: Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41: 829-835, 1992
- 5 - Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy- An 8 year prospective study. *Kidney Int* 41:822-828, 1992
- 6 - Anderson S, Brenner BM: Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Hemodynamic considerations. *Diabetes/Metabolism Rev* 4:163-177, 1988
- 7 - Noth RH, Krolewski AS, Kaysen GA, Meyer TW, Scambelan M: Diabetic nephropathy: Hemodynamic basis and implications for disease management *Ann Int Med* 110:795-813, 1989
- 8 - Reddi AS, Camerini-Davalos RA: Diabetic nephropathy: An update. *Arch Int Med* 150:31-43, 1990
- 9 - Valentino VA, Wilson MD, Weart W, Bakris GL: A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease. *Arch Int Med* 151:2367-2372, 1991
- 10 - Björck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, et al: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 293:471-474, 1986
- 11 - Dominguez JR, Calle H, Hurtado A, Robles RG, Sancho-Rof J: Effect of converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgraduate Med j* 62:66-68, 1986
- 12 - Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B: Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type I (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 33:470-476, 1990
- 13 - Björck S, Mulec H, Johnsen S, Norden G, Aurell M: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 304:339-343, 1992
- 14 - Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, et al: Long term stabilizing effect of angiotensin convertin enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 118:577-581, 1993
- 15 - Kasiske BL, Kalil RSN, MaJS, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann Int Med* 118:129-138, 1993
- 16 - Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature (Lond.)* 332:411-415, 1988
- 17 - Inowe A, Yanagisawa M, Kimura S, et al: The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 86:2863-2867, 1989
- 18 - Kohno M, Yasanuri K, Murakawa K, et al: Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension *Am J Med* 88:614-618, 1990
- 19 - Koyama H, Tabata T, Nishisawa Y, et al: Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet* i:991-992, 1989
- 20 - Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomisawa T, et al: Increased plasma concentration of endothelin I and big endothelin I in acute myocardial infarction. *Lancet* ii:53-54, 1989
- 21 - Cernacek P, Stewart DJ: Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevation in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 161:562-567, 1989
- 22 - Underwood D, Aarhus L, Heublein D, Burnett JC: Endothelin in thoracic inferior vena caval constriction. *Am J Physiol* 263: H951-H958, 1992
- 23 - Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom SR: Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:306-310, 1990
- 24 - Collier A, Leach JP, McLennan A, Jardine A, Morton JJ, et al: Plasma endothelinlike immunoreactivity levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 15:1038-1040, 1992
- 25 - Rubin SA, Levin ER: The endocrinology of vasoactive peptides, Synthesis to function. *J Clin End Met* 78:6-10, 1994
- 26 - Schankert H, Ingelfinger JR, Dzau VJ: Evolving concepts of the intrarenal renin-angiotensin system in health and disease: Contributions of molecular biology. *Renal Physiol Biochem* 14:146-154, 1991
- 27 - Griendling KK, Murphy JJ, Alexander RW: Molecular biology of renin-angiotensin system. *Circulation* 87:1816-1828, 1993
- 28 - Sigmund CD, Jones CA, Kane CM, et al: Regulated tissue and cell specific expression of the human renin gene in transgenic mice. *Circ Res* 70:1070-1079, 1992
- 29 - Johns DW, Peach MJ, Gomez RA, et al: Angiotensin II regulates renin gene expression. *Am J Physiol* 259:F882-F887, 1990
- 30 - Jaffa AA, Chai KX, Chao J, et al: Effects of diabetes and insulin on expression of kallikrein and renin genes in the kidney. *Kidney Int* 41:789-795, 1992
- 31 - Correa-Rotter R, Hosttetter TH, Rosenberg ME: Renin and angiotensin gene expression in experimental diabetes mellitus (*Kidney Int* 41:796-804, 1992)
- 32 - Murakawa K, Kohno M, Yukokawa K, et al: Endothelin induced renal vasoconstriction and increase in cytosolic calcium in renal vascular smooth muscle cells. *Clin Exp Hypertens A12*:1037-1048, 1990
- 33 - Murakawa K, Kohno M, Yukokawa K, et al: Endothelin induced renal vasoconstriction and increase in cytosolic calcium in renal vascular smooth muscle cells. *Clin Exp Hypertens A12*: 1037 -1048, 1990
- 34 - Marsden PA, Dantluri NR, Brenner BM, et al: Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphate and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun* 158:86-93, 1989
- 35 - Nurez DJ, Brown MJ, Davenport AP, et al: Endothelin mRNA is widely expressed in porcine and human tissues. *J Clin Invest* 85:1537-1541, 1990
- 36 - Sakamoto J, Sakai S, Hirata Y, et al: Production of endothelin I by rat cultured mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 169:462-468, 1990
- 37 - Kohno M, Horio T, Ikeda M, et al: Angiotensin II stimulates

- endothelin 1 secretion in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 42:860-866, 1992
- 38 - Bakris G, Fairbanks R, Traish AM: Argine vasopressin stimulates human mesangial cell production of endothelin. *J Clin Invest* 87:1158-1164, 1991
- 39 - Sijonmaa O, Ristimaki A, Fyhrquist F: Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 173:514-520, 1990
- 40 - Simonson MS, Wann S, Mene P, et al: Endothelin stimulates phospholipase C, Na/H exchange, C-fos expression and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 83:708-712, 1989
- 41 - Sugiara M, Snaydar RM, Schwartzberg M, et al: Identification of two types of specific endothelin receptors in rat mesangial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 161:1396-1401, 1989
- 42 - Badi KF, Murray JJ, Breyer MD, et al: Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney: Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest* 83:336-342, 1989
- 43 - Kawamura M, Ohgawara H, Naruse M, et al: Increased plasma endothelin in NIDDM patients with retinopathy. *Diabetes Care* 15:1396-1397, 1992
- 44 - Haah T, Jungmann E, Felber A, et al: Increased plasma levels of endothelin in diabetic patients with hypertension. *Am J Hypertens* 5:161-166, 1992
- 45 - Kanno K, Hirata Y, Shichiri M, Marumo F: Plasma endothelin 1 levels in patients with diabetes mellitus with or without vascular complication. *J Cardiovasc Pharmacol* 17:S475-S476, 1991
- 46 - Veglio F, Bertello P, Pinna G, et al: Plasma endothelin in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 7:321-325, 1993
- 47 - Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, et al: PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 43: 426-429, 1994
- 48 - Totsune K, Sone M, Takahashi K, et al: Immunoreactive endothelin in urine of patients with and without diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 17:S423-S424, 1991
- 49 - Fernandez-Cruz A, Martin P, Fernandez L, et al: Plasma endothelin is increased in young essential hypertensives but not in elderly essential or diabetic hypertensives. *J Hypertens Suppl* 11:S146-S147, 1993
- 50 - Tsunoda K, Abe K, Sato T, et al: Decreased conversion of big endothelin 1 to endothelin 1 in patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 18:731-732, 1991
- 51 - Golfman LS, Hata T, Beamish RE, Dhalla NS: Role of endothelin in heart function in health and disease. *Can J Cardiol* 9:635-653, 1993
- 52 - Cohen RA: Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 87:V67-V76, 1993
- 53 - Parving HH, Kastrup H, Smith VM, et al: Impaired autoregulation of glomerular filtration rate of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 27:547-552, 1984
- 54 - Sharekin J, Diamond J, Eshin S, et al: Fluid flow decreases preproendothelin mRNA levels and suppresses endothelin 1 peptide release in cultured human endothelial cells. *J Vasc Surg* 14:1-9, 1991