

DİYABETİK NEFROPATİ ETYOPATOGENEZİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

A CURENT VIEW TO THE ETIOPATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

Didem DERELİ
Ebru YÜKSEL ÖZBAL
Murat AKYURT
Ziya GÜNAL

SUMMARY

Diabetic nephropathy is a commonly encountered complication of diabetes mellitus which may result in renal failure. The differentiations of its emerging and prevalence according to types of diabetes and subtypes of genes, indicate that its pathogenesis has multifactorial basis. The high level of mortality and morbidity of diabetic nephropathy emphasizes that the necessity of prediction and prevention from nephropathy. As we know more about the effects of hyperglycemia, the details of nonenzymatic glycolisation, the step of polyol metabolism, and the importance of protein kinase C activity, we may have new hopes to prevent diabetic nephropathy.

(Key Words: Diabetic complication, Renal disease, Vascular disease)

ÖZET

Diyabetik nefropati, diyabetin sıkça karşılaşılan ve böbrek yetmezliğine gidebilen bir sonucudur. Diyabetin, tiplerine ve bazı genetik alt tiplerine göre değişkenlik gösteren sıklığı ve ortaya çıkış şekli, etyopatogenezinin çok etkenli olduğunu göstermektedir. Bir kez geliştiğinde görülen morbidite ve mortalite yüksekliği, nefropatinin önceden belirlenmesini ve önlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Hipergliseminin etkilerinin daha detaylı olarak anlaşılması, enzimatik olmayan glukozilasyon ile ilgili detaylı bilgilerin elde edilmesi, poliyon yolu ile ilgili basamakların anlaşılması, ekstraselüler matriks ile ilgili detaylı çalışmaların yapılarak protein kinaz C aktivasyonunun öneminin ortaya çıkması gibi gelişmeler sayesinde, diyabetik nefropati gelişiminin önlenilme umudu artmaktadır.

(Anahtar Sözcükler: Böbrek Hastalığı, Damar Hastalığı, Diyabetik Komplikasyon)

3. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.Z Günal Kli. Şefi, Dr.M Akyurt,
Dr.D Dereli)
Çocuk Kliniği (Dr.E Özbal)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Tepecik-İZMİR

Yazışma :Dr. Didem DERELİ
OYAK SİTESİ 2/8 SK. NO: 2/13 Üçkuyular -İZMİR

Diyabetik Nefropati, sık karşılaşılan bir diyabet komplikasyonudur. Bu tablo, Diyabetes mellitus (DM)'lu bir hastada ısrarlı proteinüri (>0.5 gr/G) ile karakterizedir. Hastalarda tabloya retinopati ve hipertansiyon sıklıkla eklenir. Diyabetin bu ciddi ve tedavisi de oldukça masraflı komplikasyonunun daha iyi tedavi edilebilmesi ve hatta oluşmadan önce engellenebilmesi için nefropatiye yol açan nedenlerin çok iyi aydınlatılması gerekmektedir (1). Günümüzde bu konuda ilerlemeler sağlanmış olsa da hala üzerinde çalışılması gereken pek çok soru gizemini hala korumaktadır.

Bu yazıda diyabeti nefropati etyopatogenezindeki güncel sorunlar ve yeni gelişmeler kısaca gözden geçirilecektir.

Hiperglisemi: Hiperglisemi ile diyabetin mikrovasküler lezyonları arasındaki ilişki kesindir. Ama diyabetin süresi ile böbrek hasarının gelişimi arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Olguların çoğunda, böbrek, biyopsisinde bozukluk saptansa da ölüncüye dek kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmez. Sonuçta, hiperglisemi böbrek fonksiyonlarını bozmak için kuraldır ama yeterli bir faktör değildir (2).

Uzun süreli hiperglisemik bırakılan insan epitel hücrelerinin büyük ve çoğalma fonksiyonlarında belirgin bozukluklar olduğu anlaşılmış ve bunların polyol yolu ile olan çok daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Hiperglisemi, aferent arteriolar epitelial hücrelerden insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostaglandin, bradikinin, nitrik oksit, atriyal natriüretik peptid salınımını artırarak burada vasodilatasyona, eferent arteriol epitelinden ise tromboksan A2 (TXA2) salınımını artırarak vasokonstriksiyona yol açar. Bu glomerül içi basınç artışına sebep olur. Sonuçta hiperfiltrasyon ve daha sonra da glomeruloskleroz ortaya çıkar(3). Hiperglisemik ortamlarda mezangial hücrelerde ekstrasellüler matriksin ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) adlı prosklerotik bir sitokinin aşırı üretimi görülür. Son çalışmalar TGF β sentesini azaltmanın nefropatiyi engelleyebileceği beklentisi üze-

rinde yoğunlaşmıştır (4-5). Başka bir olasılık da hipergliseminin endotel hücresi üzerinde oluşturduğu hasardır. Bu düşünce diyabetik nefropatisi olanlarda, olmayanlarınkine oranla endotelial hücre fonksiyon bozukluğunun belirleyicilerinin artmış olmasına dayandırılmaktadır (protein seviyesinde artış von Willebrand faktör aktivitesi artışı, trombomodulin seviyesinde artma). Bu belirleyicilerin artmış seviyeleri belirgin proteinüri ortaya çıkmadan önce de vardır. Bu bakış açısından glomerüler seçici geçirgenliğin değişmesine neden olan endotel bozukluğu büyük bir olayın parçasıdır. Bu olay koroner arterler de bulnabilir ve çok iyi bilinen abuminüri koroner damar hastalığı bağlantısını açıklayabilir. Halen bu konuyla ilgili, elimizde yeterli kanıtlar yoktur.

Enzimatik olmayan glukozilasyon: Glukoz ile ortamdaki proteinlerin lizin amino terminalinin reaksiyonu, enzimatik olmayan glukozilasyon ürünü ortaya çıkmıştır:

1. Kısa ömürlü proteinler Schiff bazı oluşturarak stabil ama kimyasal olarak geri dönüşümlü bileşikler oluşturur. (İleri glukozilasyon son ürünleri-(AGE))

2. Uzun yarı ömürlü yapısal proteinler ise (kollagen miyelin, elastin...) dehidratasyon, yıkım gibi kimyasal işlemlere uğrayarak yapılarında geri dönüşümsüz değişiklikler oluşturur(6).

DM'de artmış glukozilasyon, bazal membranın kollagen yapıları arasında disülfid köprülerinin çapraz bağlanmasına ve sülfidril gruplarında oksidasyonunun artmasına yol açar.

Teorik olarak, böbrekteki bazal membranın glukozilasyonunun artması, yapıları kenetlenen glukozun reaktif karbonil grubu sayesinde, dolanan plazma proteinlerinin glomerüler bazal membran ve mezangial matrikse bağlanmasını artırır. Bunun glomerüler ve tubuler bazal membranda görülen lineer IgG ve albumin depolanmasını açıkladığı düşünülmektedir (8).

Glukozillenmiş glomerüler bazal membrana yapışan fibrinin plazmin ile yıkımı, fibrinin de glukozile olmasından dolayı

azalmıştır. Fibrin yıkımının azalması, biriken fibrinin glomerül bazal membranını ve mezangial matriksi genişletmesine neden olur(9).

Fibronektin, mezangial matrikste yer alan ve hücre büyümesi ile bölünmesini kontrol eden bir moleküldür. Fibronektinin glukozilasyonu, onun matriks komponentlerine yapışmasını önler, bazal membrana yapışmasını ise artırır. Böylece kapiler engelin seçici geçirgenliği değişir(8).

Son zamanlarda membran ile ilişkili bir makrofaj reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörün glukozilasyonun artmasıyla oluşan son ürünleri (ileri glukolizasyon son ürünleri) tanıdığı gösterilmiştir. Bu reseptör çapraz bağlı denatüre proteinlerin seçici yıkımına olanak sağlar. Glukolize protein ile bu reseptörün reaksiyonu, makrofajlarda çeşitli monokinlerin (IL-1, TNF) sentezine ve böylece yakındaki mezankimal hücrelerin ekstraselüler proteazlar üretmesine neden olur. Ayrıca bu monokinler bir zincirleme reaksiyon başlatarak sonunda protein sentezinin, hücre proliferasyonun ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur(10).

Aminoguanin, artmış glukozilasyon son ürünü oluşumunu bloke ederek, diyabetik tavşanlarda glomerüler bazal membran kalınlaşmasını, glomerüler bazal membranda IgG yakalanmasını ve aortadaki kollageni çapraz köprüleşmesini önler. Bu sayede çoğu zaman sağlanması güç olan normoglisemik değerlere gerek duyulmadan, diyabetik komplikasyonların engellenebileceği umulmaktadır. Aminoguanin ile ilgili deneysel çalışmalar olumlu sonuçlar vermektedir(7).

*Poliyon yolu:

Glukoz

ALDOZ REDUKTAZ

Sorbitol

SORBITOL DEHİDROGENAZ

Foruktoz

Böbrekte aldoz redüktaz: Papillada, plomerüler epitelial hücrelerde, distal tubul

hücrelerinde, mezangial hücrelerde bulunur(8).

Birçok dokuda aldoz redüktazın fizyolojik etkisi belirlenmemiştir. Ancak böbrek medulla hücrelerinde aldoz redüktazın, sorbitolu oluşturduğu görülmüştür. Sorbitol, medüller intertisyumdaki yüksek tuz konsantrasyonuna karşı koruyucu olarak üretilir. Glikozun hücre içine girişinin insüline bağımlı olmadığı böbrek gibi dokularda, glukoz, aldoz redüktaz aracılığı ile çok miktarda sorbitole çevrilir. Sorbitol birikimi hücre içinde miyoinozitol ve fosfatidilinositol'un azalmasına neden olur. Fosfatidilinositol, hücre içi sinyal iletiminde anahtar rol oynar. Fosfoinositol metabolizmasının durdurulması ile azalan hücre içi miyoinositol konsantrasyonu böbrek metabolizmasında pe çok soruna yol açar. Sonuçta diyabetik böbrekteki yapısal bozukluklar oluşur(11).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde, aldoz redüktaz durdurucularının yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla, aldoz redüktaz dondurucuları (ARI) ile deneysel çalışmalar yapılmıştır. İlk veriler, ARI kullanılması ile küçük molekül ağırlıklı proteinlerin atılmasının azaldığını, ancak glomerüler engel fonksiyonunun daha iyi belirleyicileri olan albümin ve daha büyük molekül ağırlıklı proteinlerin atılımının etkilenmediğini göstermiştir. Son yayınlarda ise daha başarılı sonuçlar bildirmektedir. Bu konuda daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır (12-14).

Diyabetik nefropatili hastalara miyoinositol açığı kapatıldığında ise glomerül filtrasyon oranı (GFR) normale döner. Ayrıca renal kan akımı ve idrar protein atılımı da normale yaklaşır(11).

Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozuklukları: Diyabetik glomerulopedi, glomerul bazal membranda kalınlaşma (Tip IV kollagen miktarında artış) ve mezangial matriks materyalinde (Tip III kollagen) artış ile karakterizedir. Bunun nedeni, DM'de kollagen sentezinde etkili olan lizil hidroksilaz enzim aktivitesindeki artıştır

(15-17).

Bazal membranın karbonhidrat kısmının %90'ını glukozaminoglikanlar oluşturur ve bunun da büyük kısmı heparan sülfattır. Heparan sülfat, bazal membranın eksi yükünü oluşturur. Diyabetik nefropatide heparan sülfat miktarı, glomerular epitelial hücrelerdeki sentezinin azalmasına bağlı olarak düşüktür (18-21). Oral glukozaminoglikan tedavisinin nefropati gelişimini yavaşlattığını bildiren yayınlar mevcuttur (19). Karbonhidrat kısmın %10'luk bölümünü ise yine negatif yüklü olansiyatik asit oluşturur ki bu da diyabetik nefropatide azalmıştır. Sonuçta, bazal membranda belirgin bir eksi yük azalması meydana gelir. Siyatik asit ile ilgili belirtilmesi gereken ilginç bir nokta, kan siyalik asit düzeyleri yüksek bulunan diyabetik nefropatili olgularda kardiyovas-küler komplikasyonlara daha sık rastlanıldığıdır. Bunun nedeni halen araştırılmaktadır (22).

Anjiyotensin II: Eferent arterioler vasokonstriktör ajanların başında gelir. İntraglomeruler basınç artışının diyabetik nefropatideki öneminin anlaşılması ile birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) blokajı gündeme gelmiştir. Yapılan pek çok klinik çalışma, erken başlanan (ACE) inhibisyonunun nefropati gelişimini durdurduğunu hatta geriye döndürdüğünü göstermiştir. Bu çalışmalarda, ACE baskılanmasının farklı yararlı etkileri de saptanmıştır. Özellikle mezangial hücre proliferasyonunu önleyişi, prostaglandin salınımını arttırması ve delikleri daraltarak abuminin intraglomeruler bazal membrandan geçişini arttırması ACE inhibitörlerine puan kazandırmıştır (23-25).

Hemodinamik ve hipertrofik yollar: Böbrekteki kan akımı ve basıncının artması, glomeruler skleroz ve buna bağlı proteinüriden sorumludur. Glomeruler ve sistemik kan basıncı artışı, mezangiumda protein birikimine ve mezangial genişlemeye neden olur (26).

İntraglomeruler basınç artışı, mezangial hücre proliferasyonu ve matriks sentezi ile

glomerul bazal membran kalınlaştırır. Geçirgenlik bozulur, plazma protein ve lipoproteinleri mezangial alana geçer. D.M.'da engeli geçen maddelerin yerel temizlenmesi azalır. Sonuçta da glomeruler skleroz ortaya çıkar. Son zamanlarda glomeruler skleroz ile kan basınç artışı arasında uyumsuzluklar saptanmıştır. Basınç artışı saptanmamış hiperglisemik olgularda da glomeruler skleroz tespit edilmiştir. Bunun üzerine, hiperplastik ve hipertrofik değişikliklerden sonra hemodinamik değişikliklerin ortaya çıktığı düşüncesi gündeme gelmiştir. Bu konu da, halen araştırılması gereken sorular vardır (27).

Ailesel ve genetik etki: Tüm DM hastalarında, metabolik kontrolleri bozuk olsa bile nefropati gelişmediği bir gerçektir. Bu da bize nefropatiyi oluşturabilecek başka nedenleri düşündürür. DM ve nefropatili ebeveynlerin DM'lu çocuklarında nefropati riski fazladır. Nefropatisi olmayan diyabetik ebeveynlerin diyabetik çocuklarında nefropati riski önceki grubun 1/5'i düzeyindedir (26, 28, 29). Bu bulgular sayesinde genetik olarak yatkın bireylerde diyabetik nefropatinin daha kolay gelişeceğini söylenebilir.

Eritrosit Sodyum-Lityum (Na-Li) taşıma sistemi: Bu bir hücre membranı katyon taşıma sistemidir ve aktivitesi genellikle genetik olarak belirlenir. Artmış aktivite esansiyel hipertansiyonda saptanır. Ayrıca proteinürik kişilerde de bu pompanın hızı artmıştır (30). Na-li taşıma sistemi hızı yüksek olan kişilerde insülin direnci vardır. Tüm bu nedenlerle glisemik kontrol bozukluğu ile birlikte artmış Li-na taşıma sistemi aktivitesi nefropatiye yol açabilir.

Na-Li taşıma sistemi, Na-H ters yönlü taşıma sistemi ile benzerdir. Bu sistem, hücre içi pH kontrolü, hücre büyümesi ve böbrek Na geriemiğini düzenlenmes işlemlerinde görev alır. Artmış aktivite renal sodyum gerilemini arttırır, böylece sistemik ve renal perfüzyon basıncı artar. Bu artmış basınç diyabette bulunan vazodilatasyon nedeni ile doğrudan glomeruler kapillere yansır.

Tüm bulgular nefropati gelişen diyabeti hastaların hücrelerinin olarak artmış proliferasyon kapasiteleri olduğunu ve bunun da artmış Na-H değişim aktivitesi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (32-34).

*Protein Kinaz C aktivasyonu: Protein kinaz C bütün hücrelerde bulunan, büyüme faktörleri ve hormonların sinyal iletiminde rol oynayan bir izoenzindir. Yüksek glikoz düzeyleri glomerülde protein kinaz C aktivitesinin artmasına neden olur. Yüksek protein kinaz C aktivitesi, endotel hücrelerinin albumine geçirgenliğini artırır. Bu faktörlerin etkisiyle erken dönemde renal hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon gelişir. Protein kinaz C aktivasyonu aynı zamanda,

nitrik oksidin oluşturduğu c-GMP artışını da engellemektedir. Tüm bu değişiklikler, kontrol altına alınamamış diyabetiklerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasında etkili olmaktadır (35-36).

SONUÇ

Görüldüğü gibi diyabetik nefropati etyopatogenezi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça bu sorunun çözümü için kolay bir yol bulunması da gittikçe karmaşıklaşmaktadır. Etiyopatogenezdeki çok etkenli nedenler, nefrologların daha uzunca bir süre diyabetik nefropatinin tedavisi için zaman ve çaba harcayacaklarının göstergesidir.

KAYNAKLAR

1. Greenspan F, Strewler G: *Diabetes mellitus. In: Basic and Clinical Endocrinology. Stamford: Lange; 1997 : 655.*
2. *Diabetes Control and Complications Trials Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1993 ; 329 : 977-86.*
3. Wardle EN: *How does hyperglycemia predispose to diabetic nephropathy. Brit J Med. 1996 ; 89(12) : 943-51.*
4. Yokohoma H, Deckert T: *Central role of TGF β in the pathogenesis of diabetic nephropathy and macrovascular complications: a hypothesis. Diabetes Med. 1996 ; 13(4) : 313-20.*
5. Sharma K, Ziyadeh FN, Alzhab B. *Increased renal production of TGF β 1 in patients with type II diabetes. Diabetes. 1997 ; 46(5) : 854-9.*
6. Sakai H, Jinde H, Suzuki D. *Localisation of glycosylated proteins in the glomeruli of patients with diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1996 ; 11(5) : 66-71.*
7. Makino H, Shikoto K, Kushihiro H, Hironaka K. *Roles of advanced glycation end products in the progression of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11(5) : 76-88.*
8. Porving HH. *Initiation and progression of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1996 ; 335(22) : 1682-3.*
9. Weinrauh LA, Gleason RE, Keough J, D'Elia JA. *Relationship between autonomic function and plasma fibrinogen, viscosity and elements of fibrinolytic activity in diabetic nephropathy. Am J Hypertens. 1977 ; 10(4pt1) : 454-61.*
10. Bierhaus A, Ritz E, Nowroth PP. *Expression of receptors for advanced glycation end products in occlusive vascular and renal disease. Nephrol Dial Transplant. 1996 ; 11(5) : 87-90.*
11. Mogyorosi A, Ziyadeh FN. *Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996 ; 5(3) : 243-53.*
12. Keogh RJ, Dunlop ME, Larkins RG. *Effect of inhibition of aldose reductase on glucose flux, diacylglycerol formation, protein kinase C, and phospholipase A2 activation. Metabolism. 1997 ; 46(1) : 41-7.*
13. Isoga S, Inouchi T, Ohe K. *Effect of an aldose reductase inhibitor on glomerular basement membrane anionic sites in streptozotocin induced diabetic rats. Diabetes Res Clin Pract. 1995 ; 30(2) : 111-6.*
14. Beyer Mear A, Cruz E, Edelist T. *Diminished proteinuria in diabetes mellitus by sorbinil, an aldose reductase inhibitor. Pharmacology. 1986 ; 32 : 52-60.*
15. Kasgarian M, Oshima S, Takeuchi A. *The contribution of mesangial cell collagen synthesis to the pathogenesis of diabetic nephropathy. Contrib Nephrol. 1994 ; 107 : 132-9.*
16. Ziyadeh FN, Sharma K, Erickson M. *Simulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transforming growth factor-Beta. J Clin Invest. 1994 ; 93(2) : 536-42.*
17. Yagame M, Suzuki D, Jinde K. *Significance of urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy using a highly sensitive one step sandwich enzyme immunoassay. Diabetes Res Clin Pract. 1996 ; 33(3) : 145-52.*
18. Thamsa JT, Von der Born J, Bruijn JA, Assmann KJ. *Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: Decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. Diabetologia 1994 ; 37(3) : 313-20.*
19. Sallini A, Vergnani L, Ricci G, Crepodi G. *Glicosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM. Diabetes Care 1997 ; 20(5) : 819-23.*

20. Kasinath BS, Block JA, Singh AK, Terhune WC. Regulation of rat glomerular epithelial cell proteoglycans by high glucose medium. *Arch Biochem Biopsy* 1994 ; 309(1) : 149-59.
21. Gall MA, Rossing P, Kofoed Enevoldsen A, Nielsen FS. Glomerular size and charge selectivity in type II (non insulin dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1994 ; 37(2) : 195-201.
22. Spunda J, Neumann M, Bartoskova D. Serum levels of sialic acid in patients with type I diabetes mellitus in relation to the incidence of late complications *Cas Lek Csek*. 1996 ; 135(22) 723-5.
23. Opie LH. Diabetic Nephropathy. In: *Angiotensin converting enzyme inhibitors*. New York: Opie. 1992 ; 294-6.
24. Morre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F. Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels and diabetic renal and retinal complications. *Diabetes*. 1994 ; 43(3) : 384-8.
25. Hostetter TH. Mechanism of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1994 ; 23(2) : 188-92.
26. Earle K, Viberti GC. Familial, hemodynamic and metabolic factors in the predisposition to diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 1994 ; 45(2) : 434-7.
27. O'Brayn GT, Hastetter TH. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1994 ; 33(3) : 122-5.
28. Quinn M, Angelico MC, Warram JH. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*. 1996 ; 39(8) : 940-5.
29. Ronningen KS, Bangstad HS, Undlien DE- Thorby E. Influence of genetic factors (HLA Class II genes, insulin gene region polymorphism) and metabolic control on the development of diabetic nephropathy. *Diabetes res*. 1993 ; 23(1) : 31-40.
30. Rutherford PA, Thomas TH, Taylor R. Nephroathy and changes in sodium-lithium countertransport kinetics in type II (non insulin dependent) diabetes mellitus; *J Hum Hypertans*. 1994 ; 8(1) : 29-35.
31. Krammer Guth A, Quaschnig T, Greiber S, Wanner C. Potential role of lipids in the progression of diabetic nephropathy. *Clinic Nephrol*. 1996 ; 46(4) : 262-5.
32. Ng LL, Davies JE, Sickakowski M, Sweeney FP. Abnormal NA(+)/H(+) antiporter phenotype and turnover of immortalized lymphoblasts from type 1 diabetic patients with nephropathy. *J Clin Invest*. 1994 ; 93(6) : 2750-7.
33. Mimura M, Makine H, Kanatsuka A. Reductive of erythrocyte Na(S)/K(+) ATPase activity in type 2 (non insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Horm Metab Res*. 1994 ; 26(1) : 33-8.
34. Koren W, Koldanow R., Pronin VS. Amiloride sensitive Na(+)/H(+) exchange in erythrocyte of patients with NIDDM; A prospective study. *Diabetologia*. 1997 ; 40(3) : 302-6.
35. Eberhard R, Danilo F, Michael S. Diabetic Nephropathy. 15. *Ulusal Nefroloji Hiperansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi ve Yaz Okulu Kitabı*. Izmir, EÜTF Yayın Evi; 1998 ; 94 : 911.
36. De Rubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanism and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*. 1994 ; 43 : 1-8.