

Tip II Diabetes Mellitus Nefropatisi

Dr. Yusuf UZUN*
Dr. Fazıl AYDIN*
Dr. Ziya MOCAN*
Dr. Münir TELATAR*
Dr. Mehmet YILDIRIM*

Diabetes mellitus (DM) nedeniyle gelişen son dönem böbrek yetmezliği genel sağlık açısından ve sosyo-ekonomik sebeplerden dolayı büyük önem kazanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle tedavi altına alınan hastaların %25'ini diabetik nefropatisi olan vakalar teşkil etmektedir.

Diabetik nefropati, erken renal hipertrofik değişikliklerden başlayarak, renal damarlar, glomerüller, interstisyumu ve tübüllerin ilerlemiş yapısal bozukluklarının ileri dönemlerine kadar olan süreci kapsayan bir tablodur (1).

Tip I (Insulin dependent diabetes mellitus-IDMM) 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 (2). Diabetik nefropati ile ilgili çalışmalar daha çok IDDM vakaları üzerinde yoğunlaştırılmış olmasına rağmen, Tip II (Non-insulin dependent diabetes mellitus-NIDDM) DM vakalarında da renal yetmezlik ve nefropati gelişebilmektedir (3). Diabetik vakalar içinde NIDDM vakaları %80-90 oranında olup, NIDDM nedeniyle gelişen son dönem böbrek hastalıkları önemli bir yer tutmaktadır (4).

Epidemiyolojisi: NIDDM hastalarında nefropatiye ait tam bir epidemiyolojik çalışmanın ortaya konmasını önleyen bazı faktörler vardır: Birincisi; NIDDM'un tedrici başlangıcı ve bazı diabet vakalarının gizli tabiatı, komplikasyon riski taşıyan populasyonun tanımının yapılmasını önlemiştir. İkincisi; bu ileri yaş grubunda, proteinüri ile seyreden başka patolojik durumların da olması, nefropatinin tanımında proteinürinin spesifik olarak kullanılmasını engellemiştir. Üçüncü; NIDDM vakaları klinik ve değişik tedavi şekillerine tabi olması nedeniyle heterojen bir populasyon ortaya koymaktadır (5). Bütün bu güçlüklerle rağmen, bu gruptaki nefropati çalışmaları önemli olup diabet vakalarının büyük kısmını NIDDM tipi kapsamaktadır. Tip II diabetin prevalansı, Tip I dia-

betten 10 misli fazla olup, son dönem böbrek yetmezliği Tip II'de Tip I'in 1/10'u kadardır (5). Başka bir deyişle her iki diabet tipinde eşit sayıda üremik hasta olduğu söylenebilir. Yapılan bazı seri çalışmaları dializ uygulanan diabet hastalarında NIDDM oranının %32 ile %90 arasında olduğu bildirilmiştir (6,7).

NIDDM vakalarında 20 yıldan sonra persistan proteinüri gösteren (500 mg/24 saat f) klinik nefropatinin %20-40 oranında görüldüğü saptanmıştır (8). Cinslere göre dağılım hemen hemen eşit olup, bazen erkeklerde hafif artış görülebilir (5). Klinik nefropati NIDDM vakalarında ilk 10 yıl içinde görülürken juvenil diabette 10-15 yıldan sonra ortaya çıkmaktadır (6,9).

NIDDM vakalarında son dönem renal hastalık gelişme sıklığı %3-8 oranında değişir (9). NIDDM'lerde son dönem renal yetmezlik gelişmesinin, IDDM vakalarındaki %30 görülme sıklığına oranla daha düşük olmasının nedeni, ileri yaşlarda aterosklerotik kalp hastalığı gibi hastalıklardan ölmelelerine bağlıdır. Japon'larda %15 oranında son dönem böbrek yetmezliğinin olmasının nedeni, batı ülkeleri ile mukayese edildiğinde aterosklerotik mortalitenin daha düşük olmasındandır (5).

Patoloji: Böbrekler diabetin primer hedef organlarıdır. Gerçekte, diabetes mellitusta ölüm sebeplerinin başında miyokard infarktüsünden sonra renal yetmezlik gelir (2,10). Diabetik nefropati adı altında 4 tip lezyon söz konusudur: (a) Glomerüler lezyonlar, (b) Renal vasküler lezyonlar, özellikle de arterioskleroz, (c) Nekrotizan papillitisle beraber pyelonefrit, (d) Tübüler epiteliyumda glikojen ve yağlı değişiklikler (10).

(a) Glomerüler lezyonlar: Çeşitli tiplerde olabilir. Diffüz glomerüloskleroz, nodüler skleroz (Kimmelstiel Wilson lezyonları) ve eksüdatif lezyonlar denilen fibrin başlıklar (caps) ve kapsüler damlalar (drops). Glomerüllerin sklerotik lezyonları renal fonksiyonları bozarlar ve diabetik nefropatinin fetal formlarını potansiyalize ederler. Eksüdatif lezyonların ise büyük anlamda tanısal değerleri vardır.

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD TRABZON

(b) Renal atherosklerozis ve arteriosklerozis: Diabetiklerdeki sistemik tutulumun sadece bir kısmını kapsamaktadır. Böbrek, en sık olarak etkilenen bir organdır. Mamafi, arter ve arteriollerdeki değişiklikler, tüm vücutta bulunan değişiklikleri andırmaktadır. Hyaline arteriosklerozis, sadece afferent değil, aynı zamanda efferent arteriollerde de etkilemektedir. Bu tarz efferent arteriosklerozis nondiabetiklerde nadir olup, diabetiklerde hemen hemen diagnostik değer taşımaktadır (11).

(c) Pyelonefrit: Böbreklerin akut veya kronik bir enflamasyonu olup, genellikle interstisyel dokuda başlamakta daha sonra tubuluslara ve nihayet glomerüllerde yayılmaktadır. Bu hastalığın akut ve kronik formları, diabetiklerde olduğu kadar nondiabetiklerde de görülebilir (12). Akut pyelonefrit abseye yol açabilecek bakteriyel süperatif bir inflansasyondur. Kronik pyelonefrit, genellikle persistan veya rekürren bakteriyel enfeksiyonlardan gelişir, fakat diğer kompleks etiyolojik faktörler de rol oynayabilir. Bu inflamatuvar hadiseler, diabetiklerde diğer hastalıklara oranla daha fazla görülür ve bir kez oluştuğunda, diabetik hastalarda daha ciddi tablolara neden olurlar.

(d) Tübüler lezyonlar'a da, diabetes mellitusda rastlanır. Genellikle, proksimal tübüllerin distalinde ve bazen de Henle kulpunun İnen kısmındaki epitel hücrelerinde glikojenin birikmesi en dikkati çeken bulgudur. Bu lezyona glikojen infiltrasyonu, glikojen nefrozisi veya Armani-Ebstein hücreleri gibi isimler de verilebilmektedir. Tübüler bazal membranda da kalınlaşma olur (11).

Fizyopatoloji: Diabetik nefropatinin fizyopatolojik mekanizması tam olarak izah edilememiş olmakla beraber bazı faktörlerin sorumlu olduğu sanılmaktadır (12). Diabetik nefropatinin prelinik evreden klinik evreye geçişi, hemodinamik, kimyasal, moleküler ve anatomik bozukluklardan kaynaklanmaktadır (5). Bu konudaki çalışmalar daha çok IDDM hastalarında veya insülin uygulanan hayvanlarda yapılmıştır.

Hemodinamik faktörler: Glomerüler filtrasyon hızı, IDDM'in erken devresinde artar. Bu muhtemelen hipergliseminin direkt etkisine bağlıdır. Çünkü glikoz infüzyonu ile glomerüler filtrasyon hızı artmakta ve insülin tedavisi ile düşmektedir (13). insülin, glikoz infüzyonu ile beraber kan şekeri düzeyini değiştirmeyecek tarzda uygulandığında ise GFH'da değişiklik olmamaktadır. NIDDM'un erken devresinde ise glomerüler filtrasyon hızının arttığı hususu açık değildir (14).

Hiperperfüzyon ve hipergliseminin, glomerüler anatomik lezyonlara yol açtığı anlaşılmaktadır. Glomerüler kapiller basıncı arttığında bile yüksek glomerüler filtrasyon hızı yıllarca sürmektedir. Bu glomerülopatinin artan bir hızla ilerlemesine sebep olur (5).

Glomerüler kimyasal ve moleküler bozukluklar: Glomerüllerin selektif permeabilitesi, hiperperfüzyon ve sülfatlı proteoglikans sentezinin azalması sonucu bozulur. Albümin negatif yüklü ve stokes çapı 36°A olması-

na rağmen, heparin sülfattan zengin birleşimler olan sülfatlı proteoglikanların bazal membranda birikerek anyonik yük oluşturmaları sonucu çapı 55°A olan -glomerüler kapillerlerinden geçemez. Ancak sülfatlı proteoglikans yapımının azalması kapiller bariyette elektronegativite kaybı olmasıyla selekti permeabilite ortadan kalkar (5). Ayrıca hiperglisemi glomerüler bazal membran glikozilasyonuna ve hiperfiltrasyona sebep olarak diabetik nefropati gelişmesinde önemli rol oynar. Yine, albüminin glikozilasyonu da albümin klirensinde artışa yol açarak nefropati oluşmasına sebep olur (5).

İon transport sistemi: Diabetik olanlarda nondiabetik olanlara oranla hipertansiyon daha sık görülür. Ancak uygunsuz beslenme, hiperglisemi veya diğer faktörlerle oluşan hipertansiyonun böbrekte hasara yol açtığı ya da diabetik böbrek hastalığının hipertansiyona sebep olduğu konusu açıklığa kavuşturulamamıştır. Diabetik hastalarda hipertansiyon eğilimine yol açabilecek spesifik bir mekanizma olup olmadığı bilinmemektedir. Diabetik hastalarda anjiotensin, aldesteron, katekolaminler ve renin seviyelerinin düşük veya normal bulunmasına rağmen, bu durum nondiabetiklerde de görülebilmektedir. Hipertansiyona genetik eğilimi olan ve kan şekeri kontrol altında olmayan IDDM hastalarında, eritrosit Na⁺/Li⁺ iyonlarının karşılıklı transportunun da yüksek olması nedeniyle renal hastalık gelişme riskinin fazla olacağı düşünülmektedir (15). Ancak yapılan bir çalışmada 6-7 yıldır progresif proteinürisi olan hastalar-

Holl'ünün hipertansiyonla bir ilgisi olmadığı saptanmıştır (14). Woods ve arkadaşları dolaşımda diürezisten etkilenen ve Na⁺/Li⁺ değişimini (exchange) sağlayan bir faktörün varlığını ileri sürmüşlerdir (16). Diabetik hastalarda, bu tip bir faktörün metabolizmasının bozukluğu, Na⁺/Li⁺ iyonlarının karşılıklı transportunda değişikliklere yol açarak organizmadaki değişebilir sodyum miktarında artışa neden olabilir. Dolayısıyla diabetik hastalarda hipertansiyon eğilimine yol açabilir. Ancak değişebilir sodyum seviyesinin yüksek değerlerinin hipertansif nondiabetiklerde özellikle de tuzla hassas tiplerde de bulunmuş olması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (5).

Anatomik değişiklikler: Glomerüler hipertrofi IDDM vakalarının erken ve geç devrelerinde görülür (5). NIDDM vakalarında ise (diabet süresi 7-10 yıllıklarda) yapılan bir otopsi çalışmasında glomerüler hipertrofi tesbit edilmemiştir (17). Diabette renal hipertrofi ve hiperplazinin mekanizması bilinmemektedir, ilginçtir ki, 8 gün insülin tedavisi uygulandığında böbrek ağırlığı ve hücre büyümesinde (protein/DNA oranı) duraklama gözlenmektedir. 6 aylık insülin tedavisi ise tüm renal morfolojik değişiklikleri önlemektedir (7). Böbrek biopsileri üzerine yapılan çalışmalarda glomerüler bazal membran (GBM) ve mezenşyal bazal membran benzeri materyalin Tip I diabetiklerde tanı sırasında normal olduğu görülmüştür. Mamafi, 1,5-2,5 yıl içinde GBM %10-15 oranında artmaktadır. 5 yıllık diabetiklerde GBM, kontrollere oranla %30 oranında artmaktadır.

Diabet süresi arttıkça mezenşial genişleme ve glomerüler bazal membranda kalınlaşma olmaktadır (5).

Diabetik Nefropatiyi Etkileyen Diğer Faktörler: Diabetik nefropatinin gelişmesini ve progresini birçok faktörler etkileyebilir. Bunun da ötesinde nondiabetik nefropati nedeni olan faktörler diabetik hastalarda sık görülebilir.

Hipertansiyon: Hipertansiyonun değişik nefropati hastalardaki rolü IDMM vakalarında çalışılmış ve hipertansiyonun kontrol altına alınmasıyla proteinürüde ve glomerüler filtrasyon hızında azalma tesbit edilmiştir (5). NIDDM vakalarında ise hipertansiyon ile proteinürü arasında belirgin bir ilişki bildirilmemiştir (14).

Hiperglisemi: NIDDM vakalarında yapılan çalışmalarda hiperglisemi ile mikroalbuminüri arasında korelasyon görülmüş ve glisemik kontrolü takiben proteinürüde azalma tesbit edilmiştir. Ancak, yapılan çalışmalar glisemik kontrolün nefropatiyi ve mortaliteyi tersine çevirme konusunda etkili olduğu hususunda fikir vermemektedir (5).

Süre: Diabetin süresi, proteinürü oranındaki artış ile bağlantılı olup, renal fonksiyon bozukluğuna yol açan hipertansiyon hiperglisemi, atherosklerozis gibi faktörlerin geçen zaman içerisinde varlığı söz konusudur (8).

Klinik Seyir: Diabetik nefropatide aşikar klinik proteinürü başlamadan önceki 10-20 yıllık süreç içerisinde diabetik hastalarda önemli renal fonksiyon ve yapı değişiklikleri olmaktadır. Diabetik nefropatinin sessiz devresinde klinik bulgular olmadan aşikar patolojik glomerüler değişiklikler olmaktadır. Bu sessiz dönemi, erken diabetik nefropati takip etmektedir. Bu erken dönemin tek klinik bulgusu İdrarda Albumin Atılım Oranı (İAAO)'nda artış olmasıdır (3). Unger ve Foster, diabet tanısının konmasıyla beraber başlayan diabetik nefropatinin klinik gelişimini Tablo 1'de görüldüğü şekilde özetlemiştir (12). Mogensen'in diabetik renal hastalığın değişik devreleri ile ilgili orijinal sınıflandırması ise, sessiz dönemi, mikroalbuminürik devreden kesin olarak ayırmaktadır. Diabetik hastalarda, klinik proteinürü gelişmeden önce üriner albumin atılım oranında persistan artışın aşikar diabetik nefropatinin ileride gelişebileceğinin bir dolili olduğu hususundaki görüşler kuvvet kazanmaktadır (18).

NIDDM vakalarında idrarda albumin atılımında artışın klinik proteinürü gelişmesi yönünden tanısal değeri, IDDM vakalarına oranla daha az spesifiktir (Tablo 2). Bu farklılığın sebeplerinden biri NIDDM vaka-

Tablo 1. Diabetik nefropatinin klinik seyri (Unger ve Foster) (12)

Diabete başlangıcı İtibaren Yıllar	Karakteristik Özellikler
- 0	Böbreklerde büyüme; suprenormal fonksiyon; tiz ilişilin uygulaması ile mikroalbuminüride geri dönüş.
- 2	Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezangial matrikste artma.
- 10-15	"Sessiz dönem"; aşikar proteinürü yok. özellikle egzersiz sonrası albninüri görülebilir.
- 10-20	"Proteinörik dönem"; başlangıçta intermittan, daha sonra persistan (>0.5 g/24 saat); glomerul fonksiyonlarında hafif gerileme başlar
> 15	"Azotemik dönem"; başlangıçtan yaklaşık 17 yıl sonra başlar.
- 20	"Üremik dönem"; diabetik retinopati, hipertansiyon ve nefrotik sendrom görülebilir.
- : Yaklaşık	

larında, idrarda albumin atılım artışını takiben ağır proteinürü tablosu gelişmeden önce hastalar böbrek dışı nedenlerden dolayı ölmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda diabetik nefropati dışındaki nedenlerden dolayı da albuminüri görülebilmektedir. Hipertansif hastalar da nefropati olmadığı halde albuminüri olabilmektedir. Yapılan çalışmalar, NIDDM vakalarında idrarda albumin atılımının klinik proteinürü yönünden tanısal değerinin %25 olduğunu, IDDM vakalarına oranla daha az önem taşıdığını göstermektedir (Tablo 2) (4).

NIDDM vakalarındaki nefropatinin klinik seyri yeterince açıklanamamıştır. Hastaların çoğu kardiyovasküler sistem hastalığından dolayı kaybedilirler ve renal yetmezliğe gidip daha az görülür (2). Ancak, üremi gelişen NIDDM vakalarındaki klinik seyir, IDDM vakalarınınkine çok benzemektedir.

NIDDM nefropatisinde aşikar proteinürü başlamadan önce klinik dikkat çekmemektedir. Bazı vakalarda klinik tanı konduğunda proteinürü görülebilmektedir. Proteinürü, NIDDM vakalarında glomerüler orijinli olup, albumin atılımındaki artış glomerüler bariyerin selektivitesine bağlıdır. NIDDM hastalarında idrarda albumin atılımının, klinik proteinürü gelişmesindeki tanısal değeri azdır. Bu hastalarda idrarda albumin atılımının azaltılabil-

Tablo 2. NIDDM vakalarında klinik proteinürü için albuminin nrahının tanısal değeri (4)

Araştırmacılar	Albumin-atılım bazal değeri	Takep süresi (yıl)	Hasta sayısı	Tanısal değeri
Mogensen (19)	30-40 µg/dk	-10	204	17/76 (%22)
Jerums ve ark (14)	30-150 fig/dk	6.4±0.3	59	4/8 (%50)
Total			263	12/84 (%25)

mesi için uygulanan az kalorili, proteinden fakir diyetlerin yararlı olabileceği ileri sürülmekle beraber, bu husus henüz tam kesinliğe kavuşmamıştır (4,20).

NIDDM vakalarının çoğunda GFH normal olup, Fabre ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 489 hastanın %9'unda GFH'nı 60 ml/dk/1.72m²'nin altında bulmuşlardır (21). NIDDM vakalarında gelişen nefropatide hiperfiltrasyonun mevcudiyeti hakkındaki bilgiler azdır. Kreatin klirens ile yapılan bazı çalışmalarda NIDDM vakalarının erken dönemindeki hiperfiltrasyona ait tanı bulguları tesbit edilememiştir. Ancak Bennett ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada NIDDM vakalarının başlangıcında hiperfiltrasyon saptamışlardır (4). Bu ilişki, NIDDM vakalarının tanısı ile esas başlama zamanı arasındaki sürenin doğru saptanmamasından olabilir.

NIDDM vakalarında diabetik nefropati, IDDM vakalarında olduğu gibi diğer diabetik komplikasyonlarla beraber ilerler.

Diabetik Nefropatinin Tanı Yöntemleri (2-4,22,23): Erken tanı amacıyla kullanılan yöntemler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Protein atılımı
 - a) Albumin
 - b) IgG
 - c) P2-mikroglobulin
2. Glomerül filtrasyon hızı (GFH)
 - a) İnulin veya ¹²⁵Iothalamateklirensi
 - b) EDTAKlirensi
3. Renal plazma akımı
 - a) PAH veya ¹³¹I-Hippuran klirensi
4. Progressif çalışmalar (testlerin belirli aralıklarla tekrarlanması).

Diabetik nefropatinin erken döneminde mikroalbuminüri, idrarda albumin atılımının (20-200 ug/dk) tesbit

edilmesi ile konur (3). 6 aylık süre içinde üç idrar numunesinden ikisinde mikroalbuminüri tesbit edilirse erken veya başlangıç diabetik nefropati tanısı konur.

IDDM nefropatisinin erken döneminde IgG gibi makromoleküler proteinlerin atılımı normal düzeylerde-dir. Diabetik nefropatiye bağlı olarak klinik proteinüri geliştiğinde idrarda IgG atılımı artar. NIDDM vakalarında ise hastalığın erken döneminde idrarda IgG atılımında artış olmaktadır (3,4). Diabetik nefropatide büyüklük ve yük selektivitelerinde azalma olmaktadır. Aynı molekül ağırlıklı fakat anyonik ve katyonik yüklü IgG'ler kullanılarak glomerüllerdeki selektivite özelliği araştırılabilmektedir. Bu amaçla IgG4 (anyonik), IgG1 (katyonik) kullanılmaktadır. Glomerüllerde yük selektivitesi bozuk, büyüklük selektivitesi normal olduğunda anyonik IgG4 atılımı olmaktadır. Büyüklük ve selektivitesi kaybolduğunda ise, idrarda katyonik IgG proteinleri artmaktadır (22).

P2-mikroglobulinin kandan eliminasyonu; glomerüller filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve peritübüler katabolizma ile olur. P2-mikroglobulin glomerüllerden tamamen filtre edildikten sonra %99.9'u proksimal tübülüslerden reabsorbe olur ve tamamı katabolize edilerek vücut sıvılarına dönmez. İdrarda P2-mikroglobulin proksimal tübülüs hastalıklarında artar (23). Proksimal tübüler uptake ve katabolizmanın bozulduğu hallerde bu proteinin renal eliminasyonu artar. Plazma p2-mikroglobulin konsantrasyonu diabetik hastalarda renal fonksiyonların takibi yönünden yararlı bir kriterdir.

Diabetik hastalarda testlerin belirli aralıklarla tekrarlanması ile GFH'nda azalma, İdrar albumin atılımında artma tesbit edilebilir. Bu şekilde diabetin erken döneminde normal bulunan albumin itrahının artması ile başlangıç diabetik nefropati ve idrarda makroproteinüri tesbiti ile de aşikar diabetik nefropati tanınabilir.

KAYNAKLAR

1. Mauer SM, Steffes WM, Goetz CF. Diabetic nephropathy, a perspective. *Diabetes* 1983; 32(Suppl 2):52-5.
2. Grenfell A, Watkins PJ. Clinical diabetic nephropathy: natural history and complications. *Clin Endocrinol Metab* Nov 1986; 15(4):783-805.
3. Rosenstock F, et al. Early diabetic nephropathy: assesment and potential therapeutic interventions. *Diabetes Care* Sept Oct 1986; 9(5):529-45.
4. Bennett PH. Microalbuminuria and diabetes: a critique assesment urinary albumin excretion and its role in screening for diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* Jan 1989; 13(1):29-34.
5. Tung P, et al. Nephropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* Nov 1988; 28:85(5A):131-6.
6. Grenfell A, Bewick M, Parsuri V, et al. Non-insulin dependent diabetes and renal replacement therapy. *Diabetes Med* 1988; 5:172-6.
7. Goldstein DA, Massry SG. Diabetic nephropathy clinical course and effect of hemodialysis. *Nephron* 1978; 20:286-96.
8. Hostetter TH, Iksib JL, Rennke HG, et al. Hiperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241:85-93.
9. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 1988; 5:126-34.
10. Stanley L, Rabbins MD, Vinay K. Genetic diseases: diabetes mellitus. *Basic pathology*. WB Saunders company Fourth Edition 1987; 93-5.

11. Sozen T. Diabetes mellitus'un dejeneratif komplikasyonları. In: Gedik O, Akalin S, eds. Modern Tıp Seminerleri. Ankara: QOnes Kttabevf Ltd Sii 1989:103-9.
12. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD and Foster DW, ed Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: PAsaunders, 1985:1018-80.
13. Christiansen J, Frandsen M, Parulng HH. Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetics. Diabetologia 1981; 21:368-73.
14. Jorums G, Cooper Mc, 8»*rrmn E, et al. Spectrum of proteinuria in type I and type II. Diabetes Care 1987; 10:419-37.
15. Krolewski A, Canessa M, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. N trig J Med 1988; 318:140-5.
16. Woods J, Parker Watson B. Perturbation of sodium-lithium counter transport in red cells. N Eng J Med 1983; 308:1258-61.
17. Mogensen CE, Anderson M. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. Diabetes 1973;22:706-12.
18. Mogensen CA. Microalbuminuria and incipient diabetic nephropathy. Diabetic Nephrop 1984; 3:75-8.
19. Oamsgaard EM, Mogenren CA. Microalbuminuria in elderly tiyperglycaemic patients and controls. Diabetic Med 1986; 3:430-5
20. Jameel N, Pugh JA, Mitchell BD, Stem MP. Dietary protein intake is not correlated with clinical proteinuria in NIDDM. Diabetes Care 1992; 15(2):178-83.
21. Fabre J, Balant LP, Dayer PF, et al. The kidney in maturity onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients. Kidney Int 1982; 21:730-8.
22. Zeller KR, et al. New parameters to monitor the progression of diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis Jan 1989; 13(1):45-8,
23. Viberti GC, Keen H, Mac Kintosh D. β_2 microglobulinemia: a sensitive index of diminishing renal function in diabetic S. Br Med J 1981; 282:95-8.