

Diabet Yaşı ile İntrarenal Hemodinamik Parametreler ve Ana Karotis, Femoral Arter İntima Kalınlığı Arasındaki İlişkiler

Correlation of Diabetic Age With Intrarenal Hemodynamic Changes and Common Carotid, Femoral Artery Intima Media Thickness

Özlem Türksoy¹, Hüsnü Tokgöz², Sema Yıldız¹, Eda Elverici¹, Enis Yüksel¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda tip-2 diabeti olan hastalarda diabetin süresi ile, böbreklerde oluşan hemodinamik değişikliklerin ve ana karotis (CCA), femoral arter (FA) intima-media kalınlığının (IMT) ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem: Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi alındı. Çalışma grubuna ise çeşitli sürelerle tip-2 diabet tanısı olan 69 hasta alındı. Toplam 89 hastanın ana karotis ve femoral arterleri yüksek rezolüsyonlu B-mod Ultrasonografi (US) ile değerlendirilerek her hasta için ortalama IMT değerlerine ulaşıldı. Renal Doppler US ile ise, böbreklerin interlober arterlerindeki intrarenal rezistivite indeksleri (RI) ve pulsatility indeksleri (PI) hesaplandı. Diabetik hastalar diabet yaşına göre 3 gruba ayrılarak (Grup-1: Diabet yaşı <10 yıl olan hastalar; Grup-2: 10-20 yıl olan hastalar; Grup-3: >20 yıl olan hastalar) her grup için ortalama CCA-IMT, FA-IMT, RI ve PI değerleri bulundu. SPSS programı kullanılarak, bu değerler için gruplar arası karşılaştırma yapıldı ve korelasyon analiziyle bu parametreleri etkileyen klinik ve biyokimyasal değişkenler belirlendi.

Bulgular: Grup-1, 2 ve 3'teki hastaların IMT, RI ve PI değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Gruplar arası karşılaştırmada ise PI ve RI değerleri, Grup-1 için diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Tip 2 diabet tanısı alan hastalarda intrarenal vasküler direncin artması ve femoral, karotis arter gibi orta çaplı damarlardaki arteriosklerotik değişiklikler, özellikle tanıdan sonraki ilk 10 yıl içinde gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: **Diabet, RI, PI, İntima-media kalınlığı, tip-2**

Aim: The correlation between diabetic age and hemodynamic changes in kidneys; were investigated with common carotid artery (CCA) and femoral artery (FA) intima-media thickness (IMT) in type-2 diabetics.

Patients and Methods: As control group, 20 healthy person were selected. As study group, 69 patients with the diagnosis of type-2 diabetes were included. Of these 89 cases, common carotid and femoral arteries were evaluated by B-mode high resolution ultrasonography (US) and mean IMT values were reached for each case. With renal doppler US, resistivity (RI) and pulsatility index (PI) values of interlober arteries of each kidney, were determined. Diabetic patients were divided into 3 group (Group-1: patients with diabetic age less than 10 years; Group-2: patients with diabetic age between 10 and 20 years; Group-3: patients with diabetic age greater than 20 years), and mean CCA-IMT, FA-IMT, RI and PI values were calculated. By SPSS programme, mean values were compared between groups; clinical and biochemical variables were determined by means of correlation analysis.

Results: IMT, RI and PI values of patients in Group-1, 2 and 3 were significantly higher than values of control group. Comparison of groups with each other, revealed statistically significant difference between Group-1 and other groups ($p<0.05$).

Conclusion: Intrarenal vascular resistance increase and arteriosclerotic changes in medium-sized arteries like carotid and femoral artery were demonstrated especially in first 10 years after the diagnosis of type-2 diabetes.

Key Words: **Diabetes, RI, PI, intima-media thickness, type-2**

Başvuru tarihi: 26.03.2007 • Kabul tarihi: 29.01.2008

İletişim

Hüsnü Tokgöz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Cep : (505) 527 23 96
E-posta adresi : h_tokgoz@hotmail.com

Böbrek hastalığı, Diabetes mellitus (DM) tanısı almış hastalarda en önemli morbidite sebeplerinden birisidir (1, 2). Diabet ile ilişkili renal değişiklikler, erken evrede artan glomerüler filtrasyon hızı ile seyreden erken hiperfiltrasyon bulgularından, ileri dönemlerde azotemi ile seyreden nefroskleroz ve fibrozis'e kadar değişebilir. (1, 3, 4). Dolayısıyla, belli bir süreçte seyreden bu kompleks değişiklikler, kısmen diabet yaşı ile paralel olarak renal ultrasonografik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu anlamda, geleneksel renal ultrasonografik inceleme, renal ekojenite değişikliğini, renal parenkim kalınlığındaki artışı (erken evrede) ve parenkim kaybını (ileri dönemde) saptamaktan öteye gidememektedir. Doppler inceleme ise, rezistivite indeksi (RI) ve pulsatility indeksi (PI) gibi parametreler aracılığıyla anatomik yapıya göre klinik olarak daha anlamlı kabul edilen, böbreklerin fonksiyonel durumu hakkında fikir verir. Çeşitli çalışmalarla, renal doppler inceleme yönteminin, diabetik hastalardaki renal fonksiyonel değişimleri öngörmede kullanılabilirlikleri rapor edilmiştir (5, 6).

RI ve PI değerlerinin birçok renal hastalıkta arttığının bildirilmesi, ve tam mekanizmanın henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen, özellikle diabetik hastalarda intrarenal hemodinamik değişiklikler ve renal vasküler rezistans artışı başlıca suçlanan etkenlerdir. Bu nedenle, kişideki aterosklerotik sürecin belirleyicisi olarak kabul edilen carotis ve femoral arter intima media kalınlıkları, bu klinik parametrelerle (hasta ve diabet yaşı, ortalama kan basıncı) birlikte incelenerek olası korelasyon araştırılmıştır. Bununla birlikte, tip 2 diabet hastalarından oluşan grup, diabet yaşına göre gruplandırılarak, yukarıda belirtilen klinik parametrelerin diabet yaşı ile ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kontrol grubu olarak hipertansiyon, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalığı, diabet ve böbrek hastalığı bulunmayan 20 sağlıklı kişi alındı. Çalışma grubuna ise çeşitli sürelerle tip-2 diabet tanısı olan 69 hasta alındı. Diabetik hastalar, diabet yaşına göre 3 gruba ayrılarak (Grup-1: Diabet yaşı <10 yıl olan hastalar; Grup-2: 10-20 yıl olan hastalar; Grup-3: >20 yıl olan hastalar) her grup için ortalama ana karotis ve femoral arter intima media kalınlığı (CCA-IMT ve FA-IMT), RI ve PI değerleri bulundu. Çalışma grubundaki tüm hastaların tip-2 diabet tanıları mevcuttu. Toplam 89 hastanın ana karotis ve femoral arterleri yüksek rezolüsyonlu B-mod Ultrasonografi (US) (GE Logiq 7®) ile değerlendirilerek her hasta için ortalama CCA- ve FA-IMT değerlerine ulaşıldı. Tüm olgularda inceleme bilateral olarak yapılmış olup carotis arterler bifurkasyonun hemen proksimalinden; femoral arterler ise inguinal kanalın hemen distalinden yüzeysel ve profundus dallarını vermeden hemen önceki kısımdan incelenmiştir. Bu damarlardan longitudinal ve transvers kesitler alınarak, aterosklerotik lezyonun en belirgin olduğu bölgeden ölçümler yapılmıştır. CCA- ve FA-IMT değerlerinin hesaplanmasında ise yüksek rezolüsyonlu gerçek zamanlı ultrasonografi eşliğinde 7 MHz tarayıcı kullanıldı, ve her hastanın supin pozisyonunda her iki ana carotis arterinden görüntüler alınarak ortalama IMT değerleri hesaplandı.

Renal Doppler US (GE Logiq 7®) ile ise, böbreklerin interlober arterlerindeki intrarenal RI ve PI değerleri hesaplandı. Her böbrekte en az 3 farklı interlober arter rastgele olarak seçilerek incelendi, ve bunların ortalaması o böbreğin RI [(peak sistolik akım velositesi- dias-

tol sonu akım hızı) / peak sistolik akım hızı] ve PI [(peak sistolik akım hızı- diastol sonu akım hızı) / ortalama zaman akım hızı] değeri olarak kabul edildi. Tek taraflı atrofik böbrek vakaları, sağ ve sol böbrek arasında belirgin RI ve PI değer farklılıkları oluşmaması ve ortalama değerlerdeki belirgin kaymaları engellemek için çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm ultrasonografik incelemeler aynı radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Diabetik gruptaki tüm hastalar, endokrinolojik olarak takip ve tedavi altında olan hastalardan seçilmiştir.

Çalışma grubundaki tüm hastaların serum total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserit değerleri ölçülmüş olup, çalışma grubundaki tüm hastaların ve kontrol grubu olarak alınan gönüllülerin kan basıncı ölçümleri US işleminden hemen önce yapılmıştır. Doppler US bulgularında karışıklığa neden olmaması amacıyla, çalışma ve kontrol grubuna 18 yaş altı hiç kimse alınmamıştır.

İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak yapılmış; ortalama değerler, parametrik değişkenler için Student's t testi; non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm verilerde ortalama ± standart deviasyon bulunarak istatistiksel inceleme yapılmıştır. Diabetik gruptaki hastalar için, RI ve PI değerlerinin hasta yaşı, ortalama kan basıncı, CCA- ve FA-IMT ile korelasyonu Pearson korelasyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular

Kontrol grubunun yaş ortalaması 53.3 ± 8.9 yıl olarak saptanırken; hasta grubunun yaş ortalaması

Tablo 1: Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri, ortalama CCA-, FA- IMT değerleri ve sağ ve sol böbrek için ortalama RI ve PI değerleri

	Kontrol Grubu	Tip-2		diabet	süresi
	(n=20)	<10 yıl	(n=24)	10-20 yıl	>20 yıl
				(n=35)	(n=10)
Yaş (yıl)	53,3		54,2	57,9	69,4
Kan basıncı (mmHg)	91,6		107,5	110,0	113,2
Serum total kolesterol (mg/ dl)	-		178,9±64,9	188,45±59,2	160,8±50,4
HDL kolesterol (mg/ dl)	-		37±12,2	40,3±10,6	37,4±11,16
VLDL kolesterol (mg/ dl)	-		33,87±25,7	29,88±12,8	26,8±14
LDL kolesterol (mg/ dl)	-		111,25±52,5	121,28±47,5	89,4±25,3
Trigliserit (mg/ dl)	-		175,54±134,2	147,62±62,9	130,1±72,9
CCA IMT (mm)	0,60±0,1		0,98±0,3	0,95±0,2	1,07±0,4
FA IMT (mm)	0,55±0,11		1,07±0,29	1,27±0,43	1,29±0,47
Sağ böbrek ortalama PI değeri	1,07±0,2		1,39±0,32	1,65±0,49	1,63±0,25
Sol böbrek ortalama PI değeri	1,07±0,2		1,42±0,3	1,68±0,53	1,65±0,32
Sağ böbrek ortalama RI değeri	0,61±0,18		0,69±0,11	0,74±0,13	0,75±0,14
Sol böbrek ortalama RI değeri	0,61±0,19		0,71±0,12	0,74±0,13	0,75±0,14

58,3± 13,08 yıl bulundu. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları sırasıyla verilmiştir (Tablo 1).

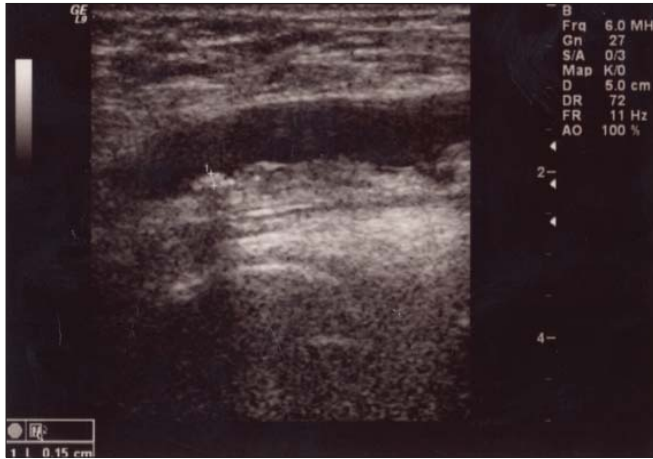
Çalışma grubundaki hastaların ortalama RI, PI, CCA-IMT ve FA-IMT değerleri sırasıyla 0,73±0,4; 1,57±0,43; 0,98±0,31 ve 1,2±0,4 iken kontrol grubunun ortalama

RI, PI, CCA-IMT ve FA-IMT değerleri 0,61±0,3; 1,07±0,2; 0,60±0,29 ve 0,55±0,11 olarak bulunmuştur (Şekil 1 ve 2).

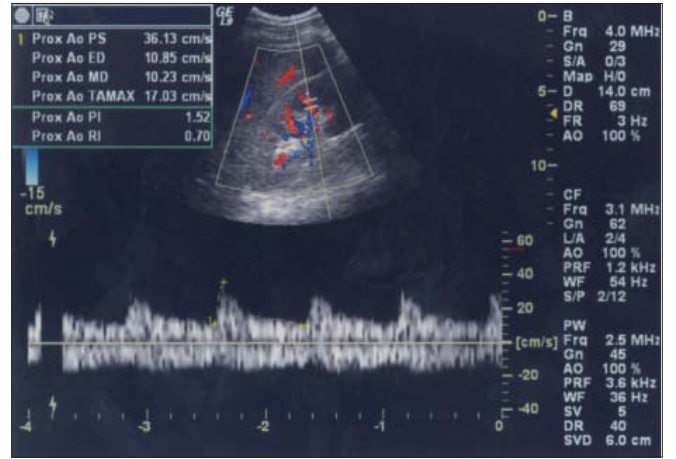
Grup-1, 2 ve 3'teki hastaların RI ve PI değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Gruplar arası karşılaştırmada ise PI ve RI değerleri Grup-2 ve 3'teki hastalarda, Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

de farklı idi ($p<0.05$). Grup-2 ve 3 arasında ise RI ve PI değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Grup-1, 2 ve 3'teki hastaların ortalama CCA- ve FA- IMT değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Diabetik hastalar kendi içinde karşılaştırıldığı zaman ise, hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1: Femoral arter B-mod US görüntüsü (Grup 1)



Şekil 2: Aynı hastanın interlobar arter doppler- spektral analizi

lı olacak derecede farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Pearson korelasyon analizi ile RI, PI, CCA-IMT ve FA-IMT değerleri ile hasta ve diabetes yaşı, ortalama kan basıncı ve serum lipid (total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit) düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Diabetes yaşı, sadece FA-IMT değeriyle korelasyon gösterirken ($r=0,277$; $p= 0,02$) CCA-IMT değerinin FA-IMT, ortalama kan basıncı, PI ve RI değerleriyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. FA-IMT, ortalama kan basıncı, RI, PI, CCA-IMT, hasta yaşı ve diabetes süresi ile ilişkili bulunmuştur. Hasta yaşının ise Tablo 2 ve 3'deki bilgilere ek olarak ortalama kan basıncı ile de ilişkisi izlenmiştir (Tablo 2, 3). Serum lipid düzeyleri ile hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Dupleks doppler US, obstrüktif böbrek hastalıkları, renal allograft rejeksiyonu, renovasküler hipertansiyon ve parenkimal böbrek hastalıklarının teşhisinde ve derecesinin belirlenmesinde ürolog ve nefrologlara değerli fikirler vermektedir (7-10). Bu görüntüleme yönteminin tip 2 diabetes hastalarında konvansiyonel B-mod US ile birlikte kullanımı ve her iki US bulgularının diabetes yaşı ile gösterdiği değişikliklerin incelenmesi çok yeni değildir. Diabetes sürecin, yıllar içinde nefropati ile sonuçlanabileceği düşünüldüğünde, böbreklerde intrarenal hemodinamik değişikliklerin görülmesi beklenen bir olaydır. Bu değişikliklerin hangi klinik parametrelerden etkilendiği ve bunu öngören klinik faktörlerin ve laboratuvar tetkiklerinin olup olmadığı ise yine yıllardan beri araştırılmaktadır. 2006

yılında yayınlanan bir makalede, RI değerinin tip-2 diabetes hastalarda, ortalama kan basıncı ve azalmış renal fonksiyon ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (11). Dolayısıyla, renal vasküler rezistans artışı, diabetes hastalarda renal fonksiyon kaybında önemli bir faktör olarak gözükmekte ve renal hastalığın progresyonu hakkında net fikir verebilmektedir (12). Bu nedenle, özellikle diabetes tanısı alan hastalarda bu değerlerin incelenmesi ve erken dönemde tespit edilmesi, renal fonksiyonların korunması için klinisyeni ek ve erken tedavilere yöneltebilir. Bu amaçla captopril ve benzeri ilaçların bu konuda etkili oldukları gözlenmiştir (13).

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla, tip-2 diabetes hastalarda RI ve PI değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Ancak sadece Grup-1 ile diğer gruplar arasında anlamlı

Tablo 2: RI değerinin hasta yaşı, ortalama kan basıncı, CCA-IMT, FA-IMT ve PI değeriyle korelasyonu

Değişkenler	r	p
Hasta yaşı	0,351	0,001
Ortalama kan basıncı	0,337	0,001
CCA-IMT	0,266	0,012
FA-IMT	0,373	<0,001
PI	0,813	<0,001

Tablo 3: PI değerinin hasta yaşı, ortalama kan basıncı, CCA-IMT, FA-IMT ve RI değeriyle korelasyonu

Değişkenler	r	p
Hasta yaşı	0,210	0,048
Ortalama kan basıncı	0,306	0,004
CCA-IMT	0,265	0,012
FA-IMT	0,284	0,007
RI	0,813	<0,001

farklılık çıkması, tanıdan sonraki 10 yıl itibariyle artık intrarenal hemodinamik değişikliklerin belli bir seviyede seyrettiğini düşündürmektedir. Ancak, bu bulgunun daha geniş serili çalışmalar ile konfirme edilmesinin gerekliliği şarttır. RI ve PI değerlerinin korelasyonunu incelendiğinde hasta yaşı, ortalama kan basıncı, FA- ve CCA-IMT değerleri ile direk ilişkili olduğu görülmüştür. Ishimura ve ark., benzer sonuçlar bulmuşlardır (14). Ishimura ve arkadaşlarının aksine, bizim çalışmamızda diabet süresinin RI değerini etkileyici bir faktör olmadığı görülmüştür ($r=0.153$, $p= 0.203$). Ancak, hasta yaşı ile RI değeri arasındaki anlamlı korelasyon, tip -2 diabetik hastalarda intrarenal vaskülopatinin gelişmesinde, diabet yaşına göre hasta yaşının etyopatogeneze de daha önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Özellikle 10 yıldan uzun süredir DM tanısı olan hastalarda).

Femoral ve karotis gibi orta çaplı arterlerdeki arterioskleroz ile renal arter gibi küçük çaplı arterlerdeki arterioskleroz derecesi arasında belirgin ilişkinin bulunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (15, 16). Bu bağlantı, hipertansiyon ve DM gibi sistemik hastalıkların ateroskleroz/ arterioskleroz etyopatogenezinde ortak mekanizmalar

kullanabileceklerini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızdaki FA- ve CCA-IMT değerleri ile RI ve PI değerleri arasındaki güçlü korelasyon, bu bilgiyi teyit etmektedir.

Diğer bir nokta, RI değerinin pratik kullanımda PI değerine göre klinisyene daha net fikir verebileceği yönündedir. Çalışmamızda, RI değerlerinin ortalama kan basıncı, CCA- ve FA-IMT değerleriyle olan daha anlamlı ilişkisi ve standart deviasyonlarının daha düşük olması, PI değerine göre klinik kullanımda daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Bu yönde görüş bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (14, 17, 18).

DM'nin arterioskleroz için güçlü bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (16, 19, 20). Diabet tanısı ile birlikte FA- ve CCA-IMT değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin oluşması bu fikri güçlendirmektedir. Her ne kadar Grup -1 ile Grup-2 ve 3 arasında, anlamlı farklılık çıkmamış olsa da özellikle CCA-IMT ortalamaları gözönüne alındığında DM tanısı sonrası, RI ve PI değerlerine benzer şekilde, ilk 10 yıllık dönemin, aterosklerotik/ arteriosklerotik sürecin gelişiminde önemli role sahip olduğunu aklımıza getirmektedir. CCA-IMT değerinin, klinik önemi

2003 yılında Dr. Hunt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortaya konmuştur (21). Artmış CCA-IMT değerinin kişide diabeti predikte edebileceğini, klinik olarak diabet tanısı henüz almamış hastalarda da aterosklerotik değişikliklerin başlayabileceğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada prediabetikler ile diabet tanısı alan hastalar arasında total kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, serum lipid düzeylerinin gruplararası ve korelasyon testleri ile incelenmesi sonucunda, diabet süresi ve diğer değişkenlerin hiçbirisi ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

Sonuç olarak, tip 2 diabet tanısı alan hastalarda intrarenal vasküler direncin artması ve femoral, karotis arter gibi orta çaplı damarlardaki arteriosklerotik değişiklikler, özellikle tanıdan sonraki ilk 10 yıl içinde gözlenmektedir. Daha sonraki yıllarda bu değişikliklerin daha az belirgin hale geldiği söylenebilir. Dolayısıyla erken dönemde başlanacak ek tedaviler (captopril benzeri), diabetik nefropatiye gidiş sürecini kısaltabilecektir. Bununla birlikte renal vasküler direnç değişikliklerinde hasta yaşının da önemli bir ko-faktör olduğu anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: The kidney, 3rd ed, pages 1377-1402. Edited by LR Brenner and FC Rector Jr. WB Saunders, Philadelphia, 1986.
- Pinto JR AND Viberti G. The patient with diabetes mellitus. In: Oxford textbook of clinical nephrology. page 505. Edited by S. Cameron et al. Oxford University Press, Oxford, 1992.
- Maher JF. Diabetic nephropathy: early detection, prevention and management. Am Fam Phys 1992; 45: 1661-1668.
- Hostetter TH. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 1992; 15: 1205-1215.
- Sauvain JL, Bourscheid D, Pierrat V, et al. Echo-doppler pulse de arteres intra-renales. Ann Radiol 1991; 34: 237-247.
- Kim SH, Kim SM, Lee HK, et al. Diabetic nephropathy: duplex doppler ultrasound findings. Diabetes Res Clin Pract 1992; 18: 75-81.
- Frauchiger B, Bock A, Eichlisberger R, et al. The value of different resistance parameters in distinguishing biopsy-proved dysfunction of renal allografts. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 527-532.
- Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: Obstructive and non-obstructive disease. AJR 1992; 158: 1035-1042.
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with non-obstructive renal disease: Correlation of resistive index with biopsy findings. AJR 1990; 154: 1223-1227.
- Veglio F, Francisco M, Melchio R, et al. Assessment of renal resistance index after captopril test by Doppler in essential and renovascular hypertension. Kidney Int 1995; 48: 1611-1616.
- Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. Diabetes 2006; 55: 234-239.
- Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal

- resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699-703.
13. Taniwaki H, Ishimura E, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic changes after captopril test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 132-137.
 14. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 1997; 51: 1920-1927.
 15. Mossaz A, Assal JP. Clinical and physiological features in diabetic vascular disease. In *Diseases of The Arterial Wall*, edited by Camilleri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Barlety J, Berlin, Springer-Verlag, pages 341-348, 1989.
 16. Ito H, Harano Y, Suzuki M, et al. Risk factor analysis for macrovascular complication in non-obese NIDDM patients. Multiclinical study for diabetic macroangiopathy (MSDN). *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S19-S23.
 17. Knapp R, Plotzeneder A, Frauscher F, et al. Variability of doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 427-429.
 18. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1376-1380.
 19. Kawamori R, Hougaku H, Yamasaki T, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1290-1294.
 20. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43: 634-639.
 21. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1845-1850.