

# Nefropatili Hastalarda Diyabet Tedavisi

## Treatment of Diabetes in Patients with Nephropathy: Review

Dr. Bilgin ÖZMEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.07.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Bilgin ÖZMEN  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Manisa, TÜRKİYE/TURKEY  
bilozmen@yahoo.com

**ÖZET** Diyabetik olgular son dönem böbrek hastalığının yaklaşık %30-40'ını oluşturur. Diyabetin artışına paralel olarak, son dönem böbrek hastalığının görülme sıklığında, dünyada olduğu gibi ülkemizde de her geçen gün artış olmaktadır. Eskiden kronik hemodiyaliz uygulanan diyabetik olgulardaki ortalama yaşam süresi 5-7 yıl arasında sınırlı kalırken, son zamanlarda ortalama yaşam süresi 10 yılın üzerine çıkmıştır. Bilindiği gibi diyabetin tedavisi için son yıllarda pek çok ilaç kullanıma girmiştir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetik, nefropatili olgularda diyabetin nasıl tedavi edilebileceği özetlenerek anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nefropati, insulin

**ABSTRACT** Diabetic patients account for almost 30-40% of end-stage renal disease. In parallel with the increase in diabetes mellitus cases, a steady increase is observed in the incidence of end-stage renal disease in the world and Turkey as well. While average survival period in diabetic patients undergoing chronic hemodialysis was between 5-7 years in the past, it is now more than 10 years. As is known, for the treatment of diabetes several medicines have been introduced in recent years. This article summarizes how diabetes can be treated in Type 2 diabetic patients with nephropathy.

**Key Words:** Diabetic nephropathies, insulin

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2009;4(2):79-85

Diyabetes mellitus (DM), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de son dönem böbrek hastalığı (SDBH)'nin en sık nedenini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Özellikle, Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM)'un epidemik bir şekilde her geçen gün giderek artış göstermesi, tedavisinde yeni ilaçların kullanıma girmesi ve yaşam süresinin giderek uzaması SDBH'nin artışında önemli rol oynamaktadır. Örneğin; ABD'de bugün yaklaşık 400 bin kişiye diyaliz tedavisi uygulanmaktadır. Bu rakamın 2010 yılında 500 bine, 2018 yılında ise 1 milyon kişiye ulaşması tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Yapılan çalışmalar SDBH'lerin yaklaşık %30-40'ını diyabetik olguların oluşturduğunu ortaya koymuştur.<sup>3</sup>

Bilindiği gibi diyabetik nefropati, diyabetin önemli bir mikrovasküler komplikasyonudur. "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" ve "U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)" çalışmaları, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik olgularda normoglisemi veya normoglisemiye yakın glise-

mik değerlerin sağlanması ve uzun süreli olarak sürdürülmesiyle, olgulardaki olası mikrovasküler komplikasyonların önlenebileceğini veya geciktirilebileceğini ortaya koymuştur.<sup>4</sup>

Glikozile hemogloblin (HbA1c, A1C) düzeyi diyabetik olgularda, ortalama 2-3 aylık glisemi düzeyini yansıtan önemli bir göstergedir. Bugün için diyabetik olguları olası mikrovasküler komplikasyonlardan korumak için A1C değerinin %6.5'in altında olması gerekmektedir. Ancak, kronik böbrek yetmezlik (KBY)'li olgularda A1C değeri gerçek glisemik düzeyi yansıtmamaktadır.<sup>2</sup> Örneğin; KBY'li olgularda sık rastlanan kandaki üre düzeyinin yükselmesi, eritrosit yaşam süresinin kısalması, anemi, eritropoietin tedavisi ve asidoz gibi durumlar hatalı A1C değerlerine neden olmaktadır (Tablo 1). Bu nedenle KBY'li olgularda glisemik hedef değerlerin hangi düzeyde olması gerektiği netlik kazanmamıştır.<sup>5-7</sup> Ancak, son yıllarda bu konuya ilişkin olarak yapılan derlemelerde diyabetik nefropatili olgularda açlık kan şekeri (AKŞ)'nin 80-120 mg/dL arasında, yemekten 2 saat sonraki plazma glukoz değeri [tokluk kan şekeri(TKŞ)]'nin 140 mg/dL'nin altında ve A1C düzeyinin ise %6.5'in altında olması önerilmektedir (Tablo 2).<sup>7</sup> Evre 3-5 renal yetmezliğinde A1C için glisemik değerin %7'nin altında tutulması hedeflenmektedir.<sup>8</sup>

Sağlıklı bir bireyde glomerül filtrasyon hızını (GFR)'nin 90 mL/dakika: 1.73 m<sup>2</sup>'nin üzerindedir. Ancak, renal yetmezliğin derecesine göre GFR düzeyinde azalma olmaktadır. Renal yetmezliği GFR'ye

<b>TABLO 1:</b> Kronik renal yetmezlikli olgularda A1C düzeyine etki eden faktörler.
<b>1. Hatalı düşüklük yaratan durumlar:</b>
a. Azalmış eritrosit yaşam süresi,
b. Hemoliz,
c. Anemi,
d. Demir eksikliği,
e. Eritropoietin tedavisi
<b>2. Hatalı yükseklik yaratan durumlar:</b>
a. Asidoz,
b. Kandaki üre değerinin yükselmesi. Plazma üre değerinin 10 mg/dL'den 70 mg/dL'ye çıkması ortalama A1C düzeyinde %1.26'lık artışa neden olmaktadır.
<b>3. A1C ölçüm metotlarındaki farklılıklar</b>

<b>TABLO 2:</b> Diyabetik renal yetmezlikli olgularda glisemik hedefler ne olmalı?			
	HbA1c (%)	AKŞ (mg/dL)	2 saat sonra TKŞ (mg/dL)
Diyabetik nefropatili olguda	< 6.5	80-120	< 140
Diyaliz öncesi	< 7.5	100-120	140-160
Diyaliz sırasında	< 7.5-8	100-140	< 200
Renal transplantasyon	< 6.5	80-120	< 140

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri.

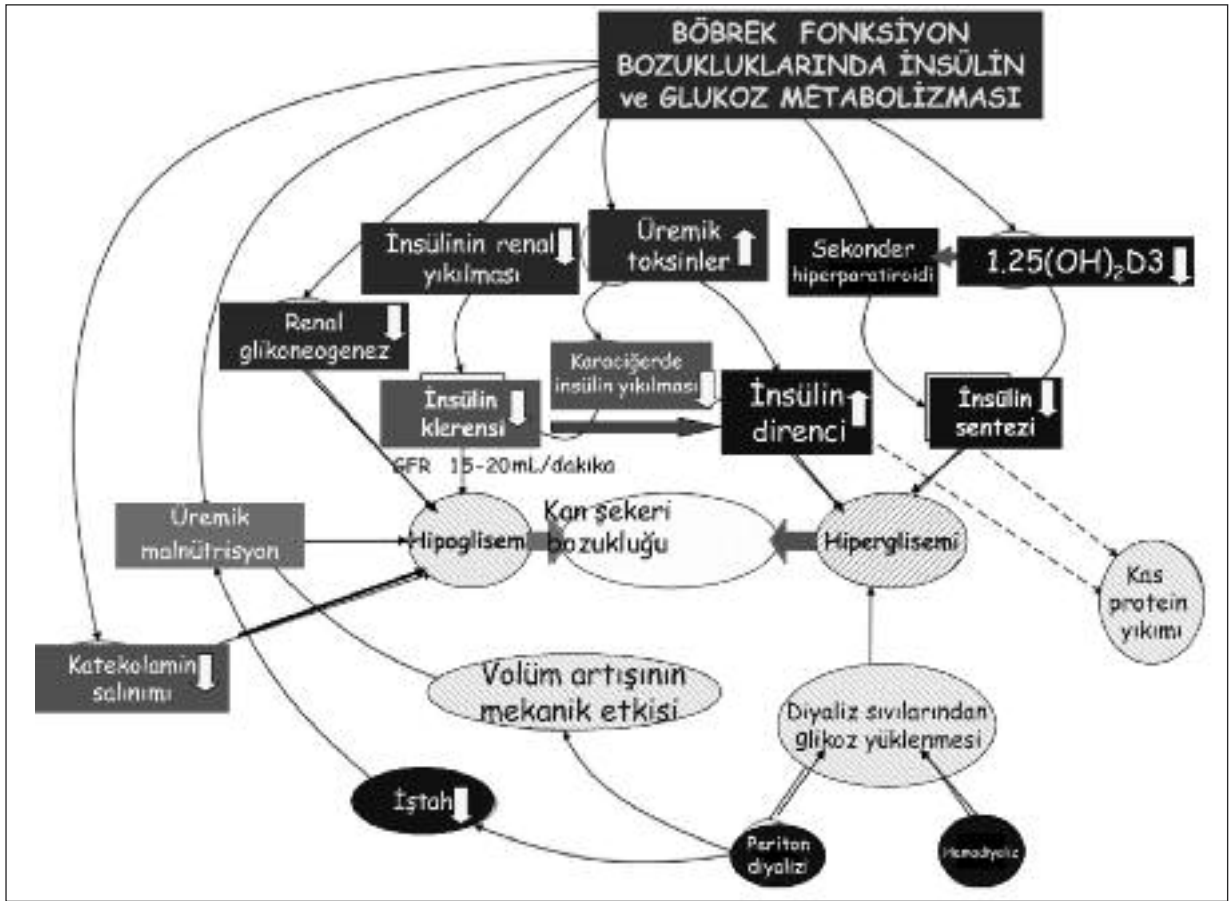
<b>TABLO 3:</b> Glomerül filtrasyon hızına göre böbrek yetmezliklerinin evrelendirilmesi.		
Evre	Tanımlama	GFR mL/dakika: 1.73m <sup>2</sup>
1	GFR normal	> 90
2	İlimli GFR azalması	60-89
3	Orta derecede GFR azalması	30-59
4	Ciddi GFR azalması	15-20
5	Renal yetmezlik	< 15 veya diyaliz

GFR: Glomerül filtrasyon hızı.

göre beş evreye ayırmak mümkündür (Tablo 3).<sup>9</sup> Son dönem diye tanımlanan beşinci evrede GFR 15 mL/dk'nın altındadır ve olgulara çoğu kez hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) ile tedavi gerekir.

Sağlıklı bir bireyde pankreas beta-hücresinden ortalama günlük 30-40 ünite insülin sentez edilir ve endojen insülin olarak tanımlanır. Endojen insülinin yaklaşık %40-50'si karaciğerde, geri kalan %70'i ise böbreklerde metabolize olur. Ekzojen insülin ise karaciğere uğramadan tamamına yakın kısmı böbrekler tarafından metabolize edilir. Diyabetik nefropati hem endojen hem de ekzojen insülin metabolizmasında bazı değişiklikler oluşturur. Beşinci evre olarak tanımlanan son evrede GFR'nin 20 mL/dakikanın altına inmesi sonucunda hem endojen hem de ekzojen insülinin klerensinde azalma, yarı ömründe uzama, dolayısıyla günlük kullanılan insülin ihtiyacında da azalma olur.<sup>5</sup>

Böbrek fonksiyon bozukluklarında hem insülin hem de glukoz metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelir (Şekil 1). Renal yetmezliklerde; böbrek ve karaciğerde insülin katabolizmasında azalma olur. Ayrıca, renal GFR'nin 20 mL/dakikanın altına inmesiyle de insülinin klirensinde düşme ve glukoneogenezdeki azalma bir yerde “in-



ŞEKİL 1: Böbrek fonksiyonu bozukluklarında insülin ve glukoz metabolizması değişiklikleri.

insülin direncinin" oluşmasına neden olur. Diğer taraftan, böbreklerde 1.25-dihidroksi-vitamin D3 sentezindeki azalmaya bağlı olarak sekonder hiperparatiroidinin oluşması da insülin sentezinde azalmaya yol açar. Bir taraftan insülin sentezinin artışı, diğer taraftan oluşan insülin direnci olguda hiperглиsemimin gelişmesine katkıda bulunur.<sup>2</sup> Ayrıca, HD veya PD tedavisi sırasında kullanılan glukoz içerikli diyalizatlar da hiperглиsemimin oluşmasına neden olan ilave faktörlerdir.

Böbrek yetmezliğinde, böbreklerdeki glukoneogenez ve insülin kleransindeki azalma, katekolamin sentezindeki yetersizlik, üremik malnütrisyon ve iştahın azalması da hipogליsemi oluşmasına neden olur.<sup>2</sup>

Söz konusu faktörlerin her biri hem hiperглиsemiye hem de kan şekerinin regülasyonunda güçlükler yol açmaktadır. Bu nedenle, son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi nedeni ile HD uygula-

nılacak her olgunun glisemi durumu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse tedavisi yeniden düzenlenmelidir.

#### ELİMİZDE MEVCUT İLAÇLAR HANGİLERİDİR?

Oral antidiyabetik ilaçları etki mekanizmalarına göre sınıflayacak olursak;

1. İnsülin direncini azaltan ilaçlardan gliptazon ve metformin,
2. Hepatik glukoneogenezi baskılayanlar; öncelikle metformin ve daha sonra gliptazonlar,
3. Pankreas beta- hüresinden insülin salınmasını uyaranlar, sülfonilüreler ve glinidler,
4. Karbonhidratlı gıdaların absorpsiyonunu geciktiren alfa glukozidaz inhibitörleri ve miglitol.

Öncelikle, söz konusu ilaçların organizmada nasıl metabolize ve hangi yolla ekskrete olduklarının hatırlanması gerekir.<sup>8,10</sup>

## 1. Sülfonilüre Grubu İlaçlar

**a. Glipizid ve gliklazid grubu:** Bu ilaçların tamamına yakın kısmı karaciğerde metabolize olduktan sonra inaktif metabolitlerine dönüşür, %60'ı inaktif metabolitleri şeklinde böbreklerden atılıma uğrar.

**b. Gliburid:** Karaciğerde metabolize olduktan sonra %50'si aktif metabolitleri şeklinde böbreklerden atılır,

**c. Glimepirid:** Karaciğerde metabolize olur, %60'ı aktif metaboliti olarak renal yol ile ekskrate edilir.

## 2. Meglitid = Glinid Grubu İlaçlar

**a. Repaglinid:** Karaciğerde metabolize olduktan sonra inaktif metabolite dönüşür, %10'dan daha azı inaktif metaboliti olarak böbreklerden atılır,

**b. Nateglinid:** Karaciğerde metabolize olur, yaklaşık %83'ü aktif metaboliti ve yaklaşık %15'i ise değişikliğe uğramaksızın böbreklerden ekskrate edilir.

## 3. Metformin

Yaklaşık %90'ı böbreklerden değişikliğe uğramadan eliminasyona uğrar. Özellikle, tedavi kılavuzlarında, Tip 2 diyabetik olgunun tedavisinde olmazsa olmazlar arasında yer alan metforminin ne yazık ki renal olgularda kullanılması sakıncalıdır. Serum kreatinin düzeyi kadınlarda 1.4 mg/dL, erkeklerde 1.5 mg/dL'nin üzerine çıkmış olması, kreatinin klirenсинin 60 mL/dakika'nın altında bulunması metformin kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. Ayrıca, olguda mevcut olan hipoksik koşullarda, metformin grubu ilaçların kullanılması laktik asidoza neden olmaktadır.

## 4. Tiazolidinidionlar = Glitazonlar

Gerek roziglitazon gerekse de pioglitazonun her ikisi de karaciğerde metabolize olur, roziglitazonun yaklaşık %1'i, pioglitazonun ise %5-10'u renal yoldan eliminasyona uğrar. Literatürde her iki ilacında son zamanlarda konjestif kalp yetmezliği ve akut miyokard infarktüsüne neden olduğunu belirten yayınlara sıklıkla rastlamaktayız. Ancak, bu grup ilaçların özellikle insülin direnci üzerinde önemli

**TABLO 4:** Tiazolidinidionların renoprotektif etkileri.<sup>5</sup>

1. Hemodinamik etkileri:
a. Sistolik ve diastolik kan basıncını azaltır,
b. Direkt vazodilatör etkisi vardır,
c. Postglomerüler efferent arteriyollerde vazodilatasyon yapar,
d. NO yapımını uyarır.
2. Metabolik etkileri:
a. İnsülin direncini, HOMA-IR ve üremiye bağlı insülin direncini azaltır,
b. Üriner albumin ekskresyonunu azaltır,
c. İnsülin salınımını uyarmaması nedeni ile hipoglisemiye neden olmaz.
3. Anti-inflamatuvar etkileri:
a. Makrofajlardan sitokin yapımını azaltır,
b. Oksidatif stresi azaltır,
c. Mezenşimal hücrelerden TGF- $\beta$ 1 aracılıklı fibronektin ekspresyonunu baskılar,
d. Tübüler epitel hücrelerinden ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu azaltır.
e. hCRP, VEGF, PDGF, tip IV kollajen ve fibronektin düzeylerini azaltır.
f. Adiponektin düzeyini artırır.

renoprotektif etkilerinin olduğunun da hatırlanması gerekmektedir (Tablo 4).<sup>5,8-12</sup>

Ancak, yukarıda da belirttiğimiz gibi bu grup ilaçların su retansiyonu vb. olumsuz etkileri vardır. Üstelik HD uygulanan olgular anüriktir. Bu nedenle, glitazon grubu ilaçlar kullanılırken olgulardaki olası konjestif kalp yetmezliği açısından dikkatli olunması gerekir. Literatürde 2-3 gün arayla düzenli HD uygulanan olgularda rozigitazonun sıvı retansiyonu oluşturuvcu etkisinin düşük olduğu ve güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir.<sup>13</sup>

## 5. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Bu grubun üyesi olan akarbozun tamamına yakın kısmı gastrointestinal sistemde metabolize olduktan sonra %2'si aktif metaboliti şeklinde idrar, %51'i ise dışkı ile atılır. Diğer bir üyesi olan miglitol ise değişikliğe uğramadan %95'i üriner yolla ekskresyona uğrar. Bu nedenle alfa glikozidaz inhibitörlerinin, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerindeki olgularda kullanılması sakıncalıdır.

*Bu bilgiler ışığı altında;*

a. Sülfonilüre grubu ilaçlardan gliklazid ve glipizidin "Evre 3 ve Evre 4" renal yetmezlikli olgularda doz ayarına gereksinim olmadan kullanılabili-

leceği bildirilmektedir. Buna karşın, gliburid ve glimepirid grubunun ise, evre 3 ve daha yüksek evredeki renal yetmezliklerde kullanılması sakıncalıdır.

b. Meglitid grubu ilaçlardan, repaglinidin Evre 3 ve Evre 4 renal yetmezlikli olgularda doz ayarına gereksinim olmadan kullanılabilirliği bildirilmektedir. Ancak, nateglinidin, Evre 3 ve daha üzeri evredeki renal yetmezliğinde kullanılması önerilmemektedir.

c. Alfa glükosidaz grubundaki her iki ilacın da serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerinde kullanılmaması önerilmektedir.

d. Tiazolidinidion grubu ilaçlardan hem rozigitazon hem de pioglitazonun Evre 3 ve Evre 4'te, hatta HD tedavisi sırasında doz ayarına gereksinim olmadan kullanılabilirliği bildirilmektedir.<sup>5</sup> Ancak, renoprotektif olumlu etkilerinin yanı sıra su tutucu etkilerinin olması nedeni ile ilaç kullanımı sırasında olguların çok yakından izlenmesi gerekmektedir.<sup>13</sup>

**B. İnsülin Tedavisi:** Bugün için renal yetmezlikli olguların tedavisi için önerilen en uygun seçenek, bazal-bolus insülin tedavisidir.<sup>6</sup> Çünkü, söz konusu tedavi sayesinde fizyolojik insülin salgı dinamiğini taklit edebilmek ve dolayısıyla normoglisemiye sağlamak olasıdır. Ancak, renal yetmezlikli Tip 1 veya Tip 2 diyabetik olgularda yukarıda sözünü ettiğimiz nedenlerden dolayı günlük insülin gereksiniminde azalma olabileceğinin hatırlanması gerekir.<sup>2,14</sup>

**1. Bazal insülinler:** Bilindiği gibi bazal insülinler; hepatic glukoz üretimini düzenleyerek, gece boyu glukoz üretimini baskılayarak, öğün aralarında, gece boyunca ve açlıkta düşük dozlarda salgılanarak normoglisemiye sağlayan ve sürdüren insüлиндür. Yemek sonrası kan şekeri yükselmesini indirekt olarak önlemektedir. Günlük pankreas beta-hücrelerinden sentezlenen insülinin yaklaşık %45-50'sini bazal insülin oluşturur.<sup>6</sup>

Renal yetmezliğinde bazal insülin olarak hangi insülinleri tercih edelim?

NPH insülini mi? yoksa uzun etkili insülin analogları mı (UEIA) kullanalım?

**NPH insülin:** Özellikle, sabah açlık hiperglisemisi olan olgularda tercih edilen orta etkili bir insüлиндür. Ancak, etki süresinin 12-16 saat kadar olması nedeni ile bazal insülin olarak etkisini gösterebilmesi için 12 saat arayla günde iki doz şeklinde kullanılması önerilmektedir.<sup>6,8</sup>

**Uzun etkili insülin analogları:** Ülkemizde glarjin ve detemir formları bulunmaktadır.

**Glarjin insülin:** Pik etkisi yoktur, yaklaşık 20-24 saate ulaşan sürede dolaşımda pik oluşturmaksızın sabit konsantrasyonda kalması nedeni ile bazal insülin olarak 24 saat arayla günde tek doz olarak uygulanır.<sup>6</sup>

**Detemir insülin:** Enjeksiyondan sonra albümine %98 oranında geriye dönüşebilir olarak bağlanır ve ardından yavaşça hedef dokulara dağılır, bazal insülin gereksiniminin karşılanabilmesi için günde iki kez uygulanması gerekir. Detemir insülin albumin ile olan ilişkisi nedeni ile nefrotik sendromda kullanılması önerilmemektedir.<sup>6</sup>

UEIA'ların kronik böbrek yetmezlikli olgularda kullanımı henüz değerlendirme aşamasındadır. Bu nedenle henüz kullanılması önerilmemektedir. Literatürde glarjin ile yapılan çalışma sayısı daha fazladır. Az sayıda olgu üzerinde yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyini azaltmada daha etkin, ciddi hipoglisemi gelişme riskinin NPH insüline oranla daha az olduğu belirtilmektedir.<sup>6</sup>

**2. Bolus insülinler:** Renal yetmezlik gelişmiş diyabetik olgularda bolus insülin olarak kısa etkili insülinleri mi yoksa hızlı etkili insülin analoglarını mı (HEIA) tercih edelim?

**Kısa etkili insülinler:** Bilindiği gibi ana öğünlerden yaklaşık 20-30 dakika önce subkütan (SC) olarak uygulanır. Ancak pik etki sürelerinin (2-4 saatte) geç başlaması nedeni ile postprandiyal hiperglisemiyi önlemede yetersiz kalmaktadırlar. Ayrıca, etki sürelerinin yaklaşık 6-8 saat olması nedeni ile de hipoglisemi geliştirme riskleri fazladır.<sup>8</sup>

**Hızlı etkili insülin analogları:** Ana öğünlerden yaklaşık birkaç dakika önce SC olarak uygulanması olgulara yaşam esnekliği sağlar. Pik etkilerinin 1-3 saatte oluşması nedeni ile de kısa etkili insülinlere



kıyasla posprandiyal hiperglisemi için daha etkilidir. Kısa etkili insülinlere oranla hipoglisemi riski daha az hipoglisemi semptomları daha hızlı düzelmektedir. Ancak, bu olumlu etkilerinin yanı sıra, maliyetinin kısa etkili insülinlere oranla daha pahalı olması, güven profili ve klinik etkinlik konusundaki çalışmaların kısıtlı oluşu, gastroparazili olgularda hipoglisemi oluşturma riskinin fazla olması dezavantajları olarak gösterilebilir.<sup>6</sup>

HD uygulanan kısa etkili insülinler ile yeterli yanıt alınamayan diyabetik olgularda HEIA'ların kullanılabilmesi bildirilmektedir.<sup>15</sup>

İnsülin tedavisi kullanan ve HD uygulanan olgulara diyaliz günü insülin dozunda ayarlama yapılırsa mı? Masanori ve ark., iyi glisemik kontrollü (8 HbA1c düzeyi %7'nin altında) ve kötü glisemik kontrollü (8 HbA1c düzeyi %7'nin üzerinde) toplam 16 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada HD öncesi, HD'nin 2-4 ve 6. saatlerinde immünoreaktif insülin (IRI) düzeylerine ve glukoz düzeylerine bakılarak, gün boyu glisemi düzeyleri izlendiğinde: kötü glisemik kontrollü grupta immünoreaktif insülin düzeyi diyaliz öncesi, diyaliz süresi ve sonrasında yüksek saptanmıştır. Buna karşın, iyi glisemik kontrollü grupta ise IRI düzeyleri diyaliz öncesi, diyaliz süresi ve diyalizi izleyen saatlerde diğer gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. Kötü glisemik kontrollü olguların hemodiyalize ortalama 200 mg/dL plazma glukoz düzeyi ile girdikleri, diyalizin 1. ve 2. saatlerinde plazma glukoz düzeyinin 130-140 mg/dL düzeyine düştüğünde kontrinsülinler hormonların aktive olması sonucunda (Somogy fenomeni) kan şekeri değerlerinin süratle 250-300 mg/dL'ye çıktığı, gün boyu hipergliseminin sürdüğü gözlenmiştir. Buna karşın, iyi glisemik kontrollü olguların diyalize ortalama 110 mg/dL ile girdikleri, diyalizin 1. saatinde plazma glukoz düzeyinin 190 mg/dL'ye çıktığı, diyalizin ortalarında (2-3. saatlerinde) 110-120 mg/dL'ye düştüğü, gün boyu normoglisemik değerlerin devam ettiği saptanmıştır.<sup>16</sup>

HD tedavisi günü en sık karşılaşılan sorunlar öğün düzeninin bozulması, öğün atlanmasına bağlı olarak acıkma hissinin artışı ve buna bağlı olarak

olgularda diyet dışı yemek yeme isteğinin oluşmasıdır. GFR hızı 10-50 mL/dakika arasında olan olgularda daha önce kullanılan toplam insülin dozunda %25, GFR < 10 mL/dakika olan olgularda ise toplam insülin dozunda ortalama %50 azalma yapılması önerilmektedir.

Diyabet tedavisinde son yıllarda yeni kullanıma giren "inkretinler ve DPP-4 inhibitörleri" renal yetmezlikli olgularda kullanılabilir mi? Bilindiği gibi aktif "glukagon-like peptid-1 (GLP-1)"i inaktif GLP-1 formuna çeviren DPP-4 enzimidir.

**GLP-1:** Pankreas beta-hücrelerinden glukoz bağımlı insülin salınımını uyarmakta, yine pankreas alfa-hücrelerinden glukagon salınımını ise baskılamaktadır. Ayrıca, kas dokusunun glukoz "uptake"ni artırarak ve karaciğerde de glukoneogenezi baskılayarak etki gösterir. İnkretin mimetiği olan eksenetid'in Evre 3 ve daha üzeri renal yetmezlikli olgularda kullanılması önerilmemektedir.

**Sitagliptin: DPP-4 inhibitörüdür;** GFR > 10 mL/dakika ise 100 mg/gün, 30-50 mL/dakika arasında ise 50 mg/gün olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak sitagliptinin hipoglisemiye neden olabileceğinin de akılda tutulması gerekmektedir.<sup>8</sup>

## SONUÇ

Yoğun insülin tedavisinin hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik olgularda diyabete özgü olası mikrovasküler komplikasyonları önleyebileceği veya geciktirebileceği bilinmektedir. Ancak, böbrek yetmezliği gelişen diyabetik olgularda ise HbA1c'nin hatalı yüksek veya düşük değerlere yol açması, oral antidiyabetik ilaçların kullanılmasının sakıncalı oluşu, kısa etkili veya NPH insülinler ile etkili yanıt alınamadığı durumlarda HEIA veya UEIA'ların kullanılmasına ilişkin sınırlı sayıda çalışmaların bulunması, beraberinde bazı olumsuzlukları da getirmektedir. Diğer taraftan yeni kullanıma giren GLP-1 ve DPP-4 inhibitörleriyle bu konuda yapılan çalışmaların yetersiz olması ve güven profillerinin netleşmemiş olması da tedavi seçeneklerinde kısıtlama getirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Ereğ E. [Epidemiology of end-stage renal disease in Türkiye]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;21(1):1-8.
2. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic CKD patients: Where do we stand? *Am J Kidney Dis* 2008;52(4):766-77.
3. Schernthaner G. Kidney disease in diabetology. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):703-7.
4. Tascona DJ, Morton AR, Toffelmire EB, Holland DC, Iliescu EA. Adequacy of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2247-51.
5. Iglesias P, Díez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol* 2006;154(5):613-21.
6. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(10):811-23.
7. Halevy D, Vemireddy M. Is a target hemoglobin A1c below 7% safe in dialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):166.
8. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):865-79.
9. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
10. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17(5):365-70.
11. Kumar H, Modi KD, Iha R. Glycemic control in patients of chronic kidney disease. *Int J Diab Dev Ctries* 2007;27(4):99-103.
12. Abe M, Kikuchi F, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Efficacy of pioglitazone on type 2 diabetic patients with hemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(3):432-8.
13. Chiang CK, Ho TI, Peng YS, Hsu SP, Pai MF, Yang SY, et al. Rosiglitazone in diabetes control in hemodialysis patients with and without viral hepatitis infection: effectiveness and side effects. *Diabetes Care* 2007;30(1):3-7.
14. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20(8):642-5.
15. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000;13(1):4-8.
16. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial* 2007;11(4):288-95.