

# Proteinürideki Azalma Böbrek Hastalığı Bulunan Olgularda İlaç Seçimi İçin Bir Kıstas Olmalı mı?

## Should Proteinuria Reduction be the Criterion for Antihypertensive Drug Selection for Patients with Kidney Disease?

Rigas G. KALAITZIDIS,<sup>a</sup>  
George L. BAKRIS<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine,  
Hypertensive Diseases Unit,  
University of Chicago Pritzker  
Faculty of Medicine,  
Chicago, Illinois

Yazışma Adresi/Correspondence:  
George L. BAKRIS, MD,  
Hypertension Diseases Unit  
University of Chicago  
Pritzker School of Medicine,  
MC1027, Room #P-328A, 5841  
S. Maryland Avenue, Chicago,  
IL 60637, USA  
gbakris@gmail.com

Curr Opin Nephrol Hypertens 18:386–391

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins 1062-4821

**ÖZET Derlemenin amacı:** İdrar albuminin 200 mg/günün üzerinde olması şeklinde tanımlanan proteinüri, böbrek hastalığının mevcudiyeti ile ilişkilidir. Proteinürinin zaman içerisinde artış göstermesi nefropatinin ilerlemesi ile sıkı bir şekilde korelasyon göstermektedir. Nefropati ile ilgili sonuç çalışmalarının retrospektif analizlerinde, kan basıncını düşürücü tedavi başlandıktan sonra proteinüride %30 veya daha fazla oranda azalma olmasının nefropatinin daha yavaş progresyon göstermesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşın, kan basıncında düşme olsa bile proteinüride azalma olmaması halinde nefropati progresyonunda bir yavaşlama olmamaktadır. **Son bulgular:** Beş büyük nefropati sonuç çalışmasının retrospektif analizi, kan basıncındaki düşüşle birlikte proteinüride de %28-39 oranında azalma olmasının, nefropatideki ilerlemeyi yavaşlattığı ortaya koymaktadır. İki ayrı çalışmada, proteinürideki azalmanın %30'dan daha az olması halinde, kan basınçları benzer düzeylere inse bile, nefropatinin progresyon göstermesinin daha az oranda yavaşlatılabildiği gösterilmiştir. Aradaki bu ilişkiler, kan basıncındaki azalmanın nefropatinin ilerlemesinin yavaşlatılmasında anahtar unsur olduğu, mikroalbuminürlü hastalar için geçerli değildir. Son zamanlarda yapılan kardiyovasküler sonuç çalışmalarında, proteinürideki azalma ile nefropatinin progresyonu ile ilgili sonuçlar arasında bir ilişki olduğu ortaya konulamamıştır. Bu büyük kardiyovasküler son nokta çalışmasında, yalnızca nefropati sonuçları irdelenmemiştir. Ancak, aynı şekilde, proteinürideki azalmanın kardiyovasküler olaylar açısından yarar sağladığı şeklinde, daha önceden saptanmış bir ilişkinin varlığı da ortaya konulamamıştır. **Özet:** Hipertansiyon ile birlikte böbrek hastalığı veya diyabeti bulunan tüm hastalar albuminüri açısından yıllık olarak kontrol edilmelidir. Albuminüri 200 mg/gün'den daha yüksek bir oranda mevcut ise, kan basıncını düşürme tedavi stratejileri, üri-ner protein miktarının %30'dan daha fazla azaltılması üzerine de odaklandırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Albuminüri, hipertansiyon, nefropati, proteinüri

**ABSTRACT Purpose of review:** Proteinuria, that is, more than 200 mg/day of urinary albumin, is associated with the presence of kidney disease. Its increase over time is strongly correlated with progression of nephropathy. Retrospective analyses of nephropathy outcome trials show that proteinuria reduction of 30% or more after initiation of blood pressure (BP)-lowering therapy is associated with slower nephropathy progression than lowering BP without its reduction. **Recent findings:** Retrospective analyses of five large nephropathy outcome trials demonstrate that nephropathy progression slowed by an additional 28-39% over the control or placebo group when proteinuria was reduced in concert with BP. Two separate trials demonstrate that nephropathy progression was slowed to a lesser degree when BP was reduced to a similar degree, but proteinuria reduced less than 30%. These associations do not hold for those with microalbuminuria, in which BP reduction is the key element to slowing nephropathy progression. Recent cardiovascular outcome trials fail to show a relationship between reductions in proteinuria and nephropathy outcomes. This large cardiovascular endpoint trial, however, was not only powered for nephropathy outcomes but also failed to show a benefit between proteinuria reduction and cardiovascular events, a previously established observation. **Summary:** All patients with a history of hypertension and either kidney disease or diabetes should have an annual check for albuminuria. If albumin is present in amounts of more than 200 mg/day, strategies for BP-lowering therapy should also focus on a reduction of more than 30% of urinary protein.

**Key Words:** Albuminuria, hypertension, nephropathy, proteinuria

**I**drar proteini, %20 oranında düşük moleküler ağırlıklı proteinlerden, %40 oranında Henle kulpundan kaynaklanan Tamm-Horsfall proteininden ve %40 oranında albuminden oluşur.<sup>1</sup> Böbrek fonksiyonları normal olan insanlarda, genellikle 30 mg/gün'den daha az albumin kaybı olur. Albuminde 30 mg/gün'ü geçen geçici artışlar ayakta durma, herhangi bir nedenle ateş mevcudiyeti ve artrit, infeksiyon, sigara içme veya egzersiz benzeri altta yatan inflamatuvar durumlar gibi birkaç koşulda gözlenebilmektedir.<sup>2</sup>

Albuminüri düzeyini tayin etmede kullanılan birkaç yöntem bulunmakta olup bu yöntemlerden başka yerlerde bahsedilmiştir.<sup>3</sup> Albuminüriyi ölçmenin hızlı ve kesin yöntemlerinden birisi sabah açken alınan spot idrarda albumin-kreatinin oranını hesaplamaktır. Albuminüri taraması hipertansif hastalarda<sup>4</sup> özellikle de birlikte diyabeti<sup>5</sup> bulunanlarda ve erken dönem kronik böbrek hastalığı (KBH) nda<sup>6</sup> önerilmektedir. Mikroalbuminüri, için tarama yapılması, mikroalbuminüri ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiden dolayı, önerilmektedir.

Mikroalbuminüri idrarda albumin atılım hızının, 24 saatlik idrarda ölçülmüşse 30 ve 300 mg/gün (0.03 ve 0.3 g/gün) arasında olması, zamanlı toplanan idrarda ölçülmüşse 20 ve 200 µg/gün arasında olması veya spot idrarda albumin-kreatinin oranı kullanılarak ölçülmüşse, 30-300 mg/gün (0.03 ve 0.3 g/gün) arasında olması şeklinde tanımlanır. Mikroalbuminüri yüksek kardiyovasküler risk ve endotelial disfonksiyonun bir göstergesidir.<sup>7</sup> Mikroalbuminüri diyabeti olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>8,9</sup> Mikroalbuminüri orta yaşlı tip 2 diyabetli bireylerde %30 oranında ve diyabeti olmayan bireylerde ise %10-15 oranında oluşur.<sup>10</sup>

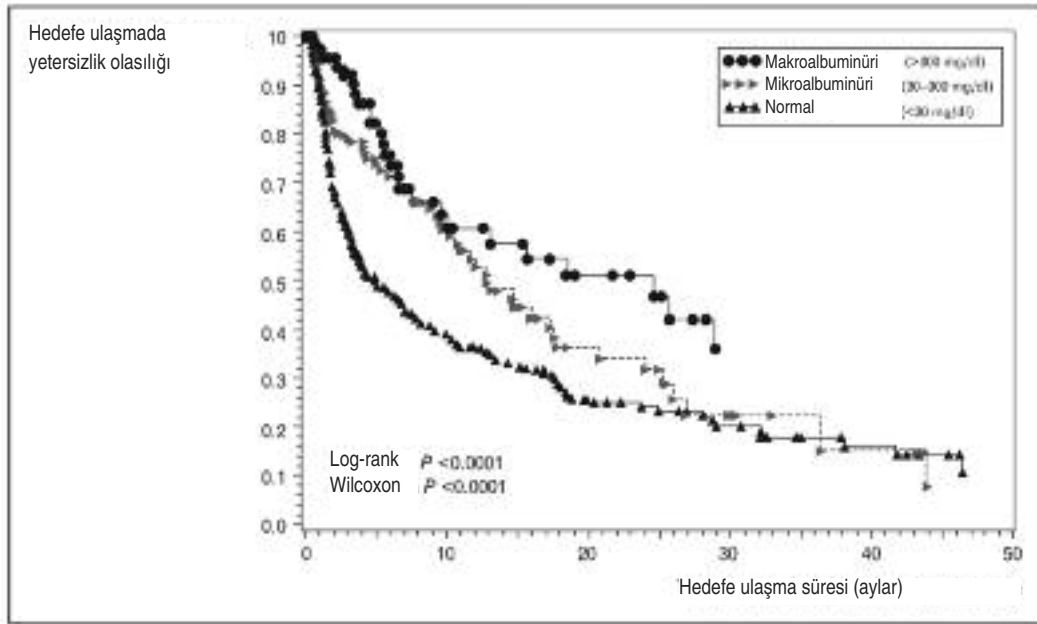
Bu arada, mikroalbuminüri varlığının böbrek işlev bozukluğunun bir göstergesi olduğuna dair, herhangi bir veri mevcut değildir. Yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmış olmasına rağmen, mikroalbuminüri miktarında zaman içerisinde artış görülmesi KBH'nin kötüleşmesinin bir belirleyicisidir.<sup>11</sup>

Bu çalışmada, albuminürinin 200 mg/gün'den fazla olması anlamına gelen makroalbuminüri (proteinüri) ve kan basıncı kontrol durumuna göre, makroalbuminürinin KBH'nin ilerlemesi ile ilişkisi üzerine odaklanılacaktır. Makroalbuminürinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansı %1.3 kadar olup beyaz bireylerde %1 ve Afrikalı-Amerikalılarda da %2.4 olan bir aralıkta yer alır.<sup>12</sup> Yaşla birlikte sıklığı artmakta,<sup>12</sup> diyabet ve hipertansiyonu bulunan hastalarda daha sık görülmektedir.<sup>13</sup> Bunların %80 kadarı tip 1 diyabet ve %20-30 kadarı da tip 2 diyabeti olup mikroalbuminürisi bulunan ve tedavi edilmediğinden dolayı 10-15 yıllık bir süre de makroalbuminüriye ilerleme gösteren hastalardan oluşmaktadır.<sup>5</sup>

Proteinürinin varlığı, rölatif olarak normal olan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) durumunda bile, artmış ilerleyici böbrek kaybı olasılığı ile birlikte olan, böbrek hastalığının bir göstergesidir. Proteinüri, her nasılsa, proteinürinin az olması veya hiç olmamasına kıyasla daha hızlı bir GFH kaybı ile ilişkilidir.<sup>14,15</sup>

Tartışma konusu olan alan, KBH'nin ilerleme riskini azaltmak için proteinürinin gerçek anlamda bağımsız bir terapötik hedef olup olmadığıdır.<sup>16</sup> Nefropatinin ilerlemesini optimal olarak yavaşlatmak için kan basıncının optimize edilmesinde proteinürinin azaltılması zorunlu bir değişken olmalı mıdır?

Proteinüri düzeyi ile hedef kan basıncının elde edilmesi için kullanılması gereken kan basıncını düşürücü ilaçların sayısı arasında direkt bir korelasyon mevcuttur.<sup>17</sup> Bir çalışmada, proteinüri mevcut olduğunda, zaman içerisinde sistolik kan basıncı (SKB) nda 10.3 mmHg'lık daha az düşüş elde edileceğinin öngörülebileceği tespit edilmiştir. Bu çalışmada, albuminürisi bulunan hastalarda albuminüri bulunmayanlara kıyasla hedef SKB elde edilebilmesinin daha az olasılıklı olduğu tespit edilmiştir<sup>17</sup> (Şekil 1). Bu veriler "proteinüri varlığında KBH'nin ilerlemesini durdurmak için önerilen kan basıncı hedeflerini sağlamada daha agresif bir tedaviye gereksinim vardır" şeklindeki anlayışı desteklemektedir.<sup>18</sup>



**ŞEKİL 1:** Albuminüri durumunda SKB ve DKB hedefine ulaşma süresi [Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee) Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespit Edilmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Kılavuzları].

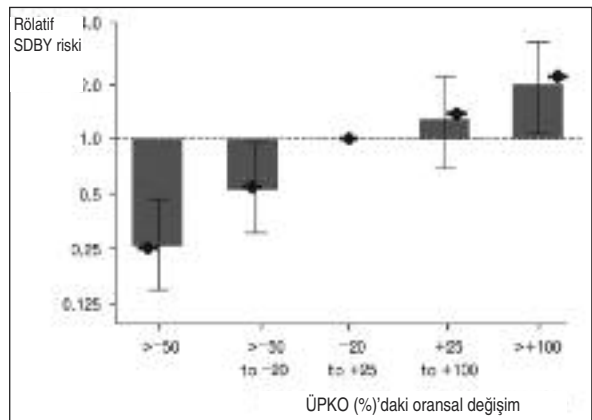
Kaynak 17'den izin alınarak tekrar üretilmiştir.

Birçok araştırmacı proteinürideki değişikliklerin kan basıncındaki azalma düzeyleri ile uyumluluk içinde olduğunu kabul etmektedir. GFH en az 30 mL/dak olan bireylerde, KBH'nin ilerleme durumunun öngörülmesinde, proteinüri düzeyinin en uygun değişken olduğuna ve mevcut GFH'nin bu konuda yararlı olmadığına işaret eden veriler günden güne artmaktadır.<sup>19</sup> Veriler, günümüzde kabul edilen kan basıncı hedeflerine ulaşan hastalarda bile, "KBH ilerlemesinin albuminüri derecesi ile bağlantılıdır" şeklindeki anlayışı desteklemektedir (Şekil 2).<sup>20</sup>

## KLİNİK ÇALIŞMA KANITI

"Kan basıncı kontrol düzeyleri benzer iken proteinüride daha fazla oranda azalma olması nefropatinin ilerlemesini daha fazla yavaşlatmaktadır" şeklindeki hipotezini test eden ileriye dönük bir çalışma mevcut değildir. Bu zamana kadar ki tüm KBH sonuç çalışmalarının işlem sonrası (post-hoc) analizleri, SKB'nin 136 ve 140 mmHg arasında olması ve proteinüride %30-35'ten daha fazla olan azalmanın KBH'nin ilerlemesinde en fazla yavaşla-

ma ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 1<sup>21</sup>) [3]. Dikkat edilmesi gereken nokta, tüm bu çalışmalarda hastaların 300 mg/gün'den daha fazla proteinürilerinin bulunduğu, GFH'lerinin 50 mL/dak.dan daha az olduğu ve hipertansif olduklarıdır. Burada elde edilen bulgular, düşük düzeylerde proteinürisi olan veya proteinürisi olmayan



**ŞEKİL 2:** Böbrek hastalığının Afrikalı-Amerikalılar çalışmasındaki son dönem böbrek yetmezliği gelişimi riski ile ilişkili bazal proteinürideki değişim.

SDBY, son dönem böbrek yetmezliği, ÜPKO, üriner protein/kreatinin oranı.

Veri Lea ve ark.ndan alınmıştır.

**TABLO 1:** Kronik böbrek hastalığı sonuçları nedeniyle yapılmış çalışmaların işlem sonrası analizlerinin özeti: primer sonuç açısından proteinürideki azalma üzerine odaklanma.

Çalışmanın sonunda bazal proteinüriden >%30 azalma gözlenen çalışmalar*	
Diyabet-dışı	Diyabetik
MDRD	Kaptopril çalışması
AIPRI	IDNT
REIN	RENAAL
AASK	
Hou et al. [21]	

AASK, Böbrek Hastalığının Afrikalı-Amerikalılar Çalışması; ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; AIPRI, İlerleyici Böbrek Yetersizliğinde ACE inhibisyonu (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency); GFH, glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular filtration rate); IDNT, Diyabetik Nefropati Çalışmasında İrbesartan (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial); MDRD, Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (Modification of Diet in Renal Disease); REIN, Nefropatide Ramiprilin Etkinliği (Ramipril Efficacy In Nephropathy); RENAAL, Anjiyotensin II Antagonisti Losartan ile İnsülin bağımlısı olmayan diabetes mellitus'ta Son noktalarındaki Azalma (Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan).

\*Dikkat ediniz tüm bu çalışmaların şu ortak bazal karakteristikleri mevcuttur: proteinüri 300 mg/gün'den daha fazla ve GFH 50 mL/dak.dan daha az.

bireylere veya “ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)” gibi<sup>22</sup> proteinürideki değişikliğin böbrek fonksiyonlarında geniş oranda değişiklikle ilişkili olduğunun gösterildiği kardiyovasküler sonuç çalışmaları için uygulanamaz.

Kronik böbrek hastalığı sonuçları bağlamında proteinürideki değişikliklerin değerlendirildiği ilk çalışma Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu [Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)] çalışmasıdır. Bu çalışmada, 1 gramdan daha az proteinürisi olup düşük kan basıncı grubunda bulunanlarda (ortalama kan basıncı 92 mmHg), 12 yıllık takibin sonrasında, proteinüride ve böbrek hastalığı ilerlemesinde anlamlı bir azalma mevcuttu.<sup>23</sup> Yavaşlamış KBH ilerlemesi ile ilgili bu ilişki protein atılımı 3 g/gün'den daha fazla olanlarda en belirgin idi.<sup>14</sup> Bu gözlemler daha sonra Böbrek Hastalığının Afrikalı-Amerikalılar Çalışması [African-American Study of Kidney Disease (AASK)] ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada, 1 gramdan daha fazla proteinürisi olan alt grupta ortalama kan basıncı 92 mmHg'dan daha az ve bazal proteinüri miktarından %30'dan daha fazla azalma sağlanan

bireylerde böbrek fonksiyonlarındaki gerileme daha yavaş bir seyir göstermiştir.<sup>24</sup> Dikkat edilmesi gerekir ki, bu çalışmaların ikisinde de, proteinüride azalma olmadığı zaman proteinüride Dikkat edilmesi gerekir ki, bu çalışmaların ikisinde de, proteinüride azalma olmadığı zaman nefropatinin ilerlemesinde bir yavaşlama sağlanabileceğini ortaya koyulamamıştır). Diğer çalışmalar çalışma tasarımı ve randomize edilen ilaç sınıfları bakımından tartışılacaktır.

AASK, Böbrek Hastalığının Afrikalı-Amerikalılar Çalışması; ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; AIPRI, İlerleyici Böbrek Yetersizliğinde ACE inhibisyonu (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency); GFH, glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular filtration rate); IDNT, Diyabetik Nefropati Çalışmasında İrbesartan (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial); MDRD, Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (Modification of Diet in Renal Disease); REIN, Nefropatide Ramiprilin Etkinliği (Ramipril Efficacy In Nephropathy); RENAAL, Anjiyotensin II Antagonisti Losartan ile İnsülin bağımlısı olmayan diabetes mellitus'ta Son noktalarındaki Azalma (Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan).

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Proteinürili hastalarda, renin-anjiyotensin-aldosteron-sistemi (RAAS)'ni bloke eden ilaçların ilk seçenek ilaç olması gerektiğine, birçok yerde işaret edilmektedir.<sup>4,6,18,24-30</sup> Direkt olarak RAAS'ı etkilemeyen antihipertansif tedaviler kan basıncını aynı derecede azaltabilir ancak proteinürinin azalması ve KBH'nin ilerlemesi üzerine kan basıncını düşürücü etkileri ile öngörülebilenden daha ileri bir etki göstermezler.<sup>31,32</sup>

## ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ ÇALIŞMALARI

“The Collaborative Study Group” (Ortak Çalışma Grubu)'da tip 1 diyabetle birlikte aşikâr nefropati olan (proteinüri >500 mg/gün) ve hafif böbrek yetmezliği bulunan (serum kreatinini <2.2 mg/dL)

409 hasta kaptopril veya plasebo alacak şekilde gruplara ayrılmış. Tedavi grubunda kan basıncından bağımsız olarak kreatinin değerinin 2 katına çıkmasında %43'lük ve albuminüride %30'luk bir azalma gözlenmiş.<sup>33</sup> Benzer şekilde, Nefropatide Ramiprilin Etkinliği [Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN)] çalışmasında böbrek hastalığı bulunan ve diyabetik olmayan bireylerde proteinüride azalma ve böbrek fonksiyonlarında korunma olduğu gözlenmiş. Bu çalışmada, ortalama kreatinin değeri 2.4 mg/dL ve idrarda protein atılımı 3 g/gün üzerinde idi. Ramipril alan hastalarda plaseboya kıyasla medyan idrarda protein atılım miktarı %55 oranında azalma göstermiştir. GLH'deki düşme ve kreatinin değerinin 2 katına çıkmasında da anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular toplam olarak yalnızca kan basıncındaki düşme ile öngörülebilir bulgular değildi.<sup>34</sup> AASK çalışmasında, hastaların ortalama kreatinin değerleri 2.2 mg/dL ve ortalama üriner protein atılım miktarları 0.6 g/gün idi. Ramipril grubundaki hastalarda kreatininin 2 katına çıkması, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesi veya ölüm oranlarında amlodipin grubuna kıyasla %36 ve metoprolol grubuna kıyasla %22'lik bir risk azalması söz konusu idi.<sup>24</sup> Proteinürideki en büyük azalma ramipril grubunda izlendi.

Çin'de yapılan diğer bir çalışma da proteinürideki azalmanın ilerlemiş nefropatide KBH'ye bağlı gelişecek olayların belirleyicisi olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu çalışmaya diğer antihipertansif tedavilere ek olarak benazepril veya plasebo alacak şekilde randomize edilen ve kreatinin düzeyleri 3.1-5.0 mL/d (274.3-442.5 µmol/l) olan ve sebat eden proteinürisi bulunan (1.6 g/gün) 224 hasta dahil edilmiştir. Benazepril, birincil son nokta riskinde (serum kreatinin değerinin ikiye katlanması, SDBY veya ölüm) %43'lük bir risk azalması ve böbrek fonksiyonlarının azalma hızında da %23'lük bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ortalama 3.4 yıllık bir takip sonrasında, benazepril plasebo grubuna kıyasla proteinüride 2.5 kat daha fazla bir azalmaya neden olmuştur.<sup>21</sup>

Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipit Düşürücü Tedavi çalışmasında [The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Pre-

vent Heart Attack Trial (ALLHAT)]<sup>35</sup> ve Casas ve ark.nın bir meta-analizinde<sup>36</sup> anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) nin diyabet dışı nedenlerle böbrek hastalığı gelişmiş bireylerde kan basıncını düşürücü etki dışında spesifik bir etkileri olmadığı belirtilmiştir. ALLHAT çalışmasındaki hastaların hafif (GFH 60-89 mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>) veya orta dereceden şiddetliye kadar değişen derecelerde (<60 mL/dak./1.73 m<sup>2</sup>) KBH'leri mevcuttu. Kloralidon, amlodipin veya lizinopril alacak şekilde randomize edilen hastalarda SDBY gelişme oranlarında veya GFH'de %50'den daha büyük azalma gelişmesi bağlamında bir farklılık oluşmamıştır. Ancak, ALLHAT'ta, üriner albumin atılımı ölçülmemiştir ve bu da ACE inhibisyonunun gerçek yararının kantifiye edilmesini zorlaştırmaktadır. Dahası primer olarak KHB'nin sonuçları açısından tasarlanmamıştır. Son olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 67 yıl olup, bu durum tahmini GFH (eGFH) formüllerinin KBH sonuç analizlerinde kullanılmasının uygun olmamasına neden olmaktadır. Oysa ki, KBH sonuç çalışmalarında gerçek GFH'nin direk olarak ölçülmesi yöntemi kullanılmalıdır.<sup>37\*</sup> Ek olarak, bu çalışmada serum kreatinin değeri 2.0 mg/dL'den yüksek olan hastalar da dışlanmıştır. Casas ve ark.nın çalışması<sup>36</sup> GFH'leri 70 mL/dak 1.73 m<sup>2</sup> üzerinde olan veya proteinürisi olmayan hastalarda ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımının KBH'nin seyrini yavaşlatma üzerine yararlı etkileri olmadığı ancak proteinürisi bulunan bireylerde faydalı olduğunu göstermiştir. Diyabeti bulunmayan hastalarda, kan basıncı kontrolünden bağımsız bir yarar gözlenmiştir. Bu meta-analizde ALLHAT çalışmasına büyük oranda yer verilmiştir, dolayısıyla yukarıda sıralanan çok sayıda benzer sonuçlar alınmıştır. Böylelikle, ACE inhibitörleri ileri evre proteinürik nefropatisi olan hastalarda proteinüriyi azaltma oranları ile ilişkili olarak KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Bu anti-proteinürik etki, tümüyle kan basıncını azaltma üzerine olan etkiyi açıklamaz.

## ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ

Anjiyotensin II Antagonisti Losartan ile İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus'ta Son nokta-



lardaki Azalma [Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)] çalışmasında tip 2 diyabeti olup ortalama kreatinin düzeyleri 1.9 mg/dL ve medyan albumin-kreatinin oranları 1237 mg/g olan 1513 hasta losartan veya plasebo alacak şekilde gruplandırılmıştır. Ortalama 3.4 yıllık takip sonrasında, losartan kreatinin değerinin 2 katına çıkması, SDBY'ne ilerleme veya ölüm oranlarında %16'lık bir azalma sağlamıştır. Ek olarak, albumin-kreatinin oranında %35'lik azalma ve kreatinin klerensindeki azalma hızında da %15'lik bir gerileme de losartan kolunda gözlenmiştir. ARB kullanımının diyaliz veya transplantasyon gereksinimini 2 yıl kadar geciktirebileceği bulunmuş ve bu etkinin kan basıncını düşürücü etkiden değil, proteinüriyi azaltıcı etki ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>26</sup> Yanı sıra, bu çalışmanın işlem sonrası (post-hoc) analizinde, SDBY riskinin, SKB'deki değişme her ne olursa olsun, albuminürideki azalmaya açıkça bir bağımlılığı olduğu sonucuna varılmıştır.

Diyabetik Nefropatide Irbesartan Çalışmasında [The Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)] tip 2 diyabeti bulunan ve ortalama kreatinin değerleri 1.7 mg/dL ve medyan üriner protein atılım hızları 2.9 g/gün olan 1715 hasta irbesartan, amlodipin veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. 2.6 yılı aşkın ortalama takip sonrasında, irbesartan ile tedavi primer son noktaların riski açısından plaseboya kıyasla %20 ve amlodipine kıyasla %23'lük bir azalmaya neden olmuştur.<sup>29</sup> Bazal proteinürideki her iki kat artışın primer son noktaların riskinde 2 kat artışa neden olduğu şeklinde, proteinüri miktarı ile KBH progresyonu arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. İlk bir yıllık tedavi sonrasında proteinüride %50'den fazla azalma irbesartan grubundaki hastaların %40'ında, amlodipin grubundaki hastaların %20'sinde ve plasebo kolundaki hastaların %25'inde gözlenmiştir.

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin antiproteinürik etkileri eş değerdir. Randomize çalışmaların son bir meta-analizinde, bir yıl sonundaki proteinüri miktarındaki azalma ACE inhibitörleri ve ARB'ler arasında benzer bulunmuştur.<sup>38\*</sup>

## KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Kalsiyum kanal blokerleri böbrek hastalığı bulunan olgularda etkili antihipertansif ajanlardır. Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin RAAS blokajı yokluğunda ileri evre proteinürik KBH'de hastalık ilerlemesi üzerine olumlu etkileri ortaya konulamamıştır ve bu hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanılması kılavuzlarda önerilmemektedir.<sup>39</sup> Dihidropiridin dışı kalsiyum kanal blokerleri proteinüriyi azaltmada dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerine göre daha üstündürler ve proteinüriyi hastalarda proteinüriyi azaltmak için RAAS blokajı yapan ilaçları tolere edemeyen hastalarda alternatif bir seçenek olarak veya ek tedavi olarak kullanılmaları önerilmektedir.<sup>6,40,41</sup> Güncel veriler dihidropiridin dışı kalsiyum kanal blokerlerinin (verapamil ve diltiazem) ileri evre proteinürik nefropatisi bulunan hastalarda proteinüriyi azalttığını göstermekte iken,<sup>42,43</sup> dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin RAAS blokajı ile kullanılmamaları halinde bu etkilerinin olmadığını göstermektedir.<sup>44,45</sup> Dikkat edilmesi gereken nokta, burada bahsedilmeyen ilaçların ileri evre nefropati bulunan hastalarda proteinüriyi azaltmaları ile ilgili veri mevcut değildir ve bu yüzden bu tartışmaya katkı sağlamamışlardır.

## KOMBİNASYON TEDAVİSİ

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanımı ile RAAS'ın dual blokajı yapılarak böbreğin korunması yoğun şekilde çalışılmış bir konu değildir. Tüm çalışmaların son yapılan bir meta-analizi dual blokajın her bir ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla proteinüride %20'lik daha fazla bir azalma sağladığını ortaya koymuştur.<sup>38\*</sup> Son yapılan Diyabette Proteinürinin Değerlendirilmesinde Aliskiren (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) çalışmasında da bu görüşü destekler sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada, maksimal dozda ARB kullanan hastalara bir renin inhibitörü olan aliskiren verilmiş ve proteinüride ilave olarak %20-22 oranında bir azalma sağlanmıştır.<sup>30</sup> Her ne kadar bir ACE inhibitörü ile bir ARB'nin kombine edilmesi-

nin proteinüride daha fazla bir azalmaya neden olması ve bu durumun nefropatinin ilerlemesinde ilave yavaşlamaya yol açabileceği açık bir konu ise de, maalesef bu konunun araştırıldığı prospektif olarak tasarlanmış bir çalışma mevcut değildir. Bu zamana kadar, bu konu ile ilgili yapılan tek çalışmada, diyabetik olmayan hastalarda anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) kombinasyonu kullanılmıştır. Maalesef, bu çalışmada veriler arasında tutarsızlıklar mevcut idi ve bu yüzden, bu verilere dayanarak herhangi bir çıkarım yapılamamaktadır.<sup>38,46</sup> Vasküler hastalığı bulunan 25.600 kişinin dahil edildiği ve ramipril ve telmisartanın tekli veya kombine olarak verilmesinin karşılaştırıldığı ONTARGET çalışmasından da KBH'de ilerleme ve proteinürideki azalma ile ilgili olarak çok az bilgi elde edilmiştir.<sup>47</sup> Her ne kadar kombinasyon grubunda kan basıncı üzerine daha büyük etki ve zamanla proteinürideki artış daha az tespit edilmişse de, bu çalışma KBH'nin sonuçları üzerine tasarlanmış bir çalışma değildir.<sup>48</sup> Spesifik olarak, 25.600 hastanın yalnızca 300'ünde 1 g/gün'den daha fazla proteinüri mevcuttu ve çoğunun GFH 50 mL/dak.nın üzerinde idi. Bundan dolayı, bu çalışmanın kohortu diğer ileri evre nefropati çalışmalarının kohortu ile karşılaştırılmaz.

Her ne kadar proteinüride daha fazla azalma

sağlayabilecek ise de, ACE inhibitörü veya ARB almakta iken aldosteron reseptör antagonistlerinin eklenmesi gibi diğer dual RAAS blokajı stratejilerinin değerlendirildiği sonuç çalışmaları bulunmamaktadır.<sup>49-51</sup>

## SONUÇ

Proteinüri kardiyovasküler morbidite ve mortalite için olduğu kadar KBH'nin ilerlemesi için de iyi bilinen bir risk faktörüdür. Proteinüri mevcut olduğu zaman daha agresif antihipertansif tedavinin gerekli olduğu bilinmektedir. Burada belirtilen verilerin tümü bir arada değerlendirildiğinde, SKB'nin 130 mmHg veya daha altına inmesi proteinüride de azalma ile birlikte olduğunda nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmakta, ancak proteinüride azalma olmadan sadece kan basıncında azalma sağlanması bu anlamda bir katkı sağlamamaktadır. Bu durum, nefropatinin nedeni diyabet olsa da olmasa da geçerliliğini korumaktadır.<sup>3</sup> Pratik anlamda, KBH'nin ilerlemesini durdurmak için proteinürinin azaltılması multifaktöryel ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirmektedir.<sup>18</sup> Bunu gerçekleştirmek için, hekimlerin yıllık olarak spot idrarda albumin-kreatinin oranını ölçmesi ve proteinürinin var olup olmadığını veya değişip değişmediğini değerlendirmeleri gerekmektedir.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikli olan ve derlemenin yıllık periyodu içinde yayınlanan yazıların,

- özel ilgi
  - önemli ilgi
- olarak altları çizilir

1. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000; 62:1333-1340.
2. Bakris GL. Microalbuminuria. Marker of kidney and cardiovascular disease. London: Current Medicine Group; 2007.
3. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease.

*Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:229-235.

4. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
5. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 27:S79-S84.
6. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents

in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl 1):S1-S290.

7. Wachtell K, Olsen MH. Is it time to change the definition of normal urinary albumin excretion? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:650-651.
8. MacIsaac RJ, Jerums G, Cooper ME. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:83-91.
9. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1942-1952.

10. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1278-1284.
11. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006;26:635-653.
12. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:180-188.
13. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004; S22-S24.
14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-762.
15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60:1131-1140.
16. de Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:713-716.
17. Flack JM, Duncan K, Ohmit SE, et al. Influence of albuminuria and glomerular filtration rate on blood pressure response to antihypertensive drug therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:1029-1037.
18. de Jong PE, Navis G. Proteinuria lowering needs a multifactorial and individualized approach to halt progression of renal disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:654-655.
19. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165:947-953.
20. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1540-1546.
21. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354:131-140.
22. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet* 2008; 372:511-512.
23. Samak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-351.
24. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421-2431.
25. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1):S1-S79.
26. Brenner BM, Cooper ME, de ZD, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
27. Chobanian AV, BakrisGL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
28. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1889-1898.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860.
30. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-2446.
31. Sato A, Saruta T, Funder JW. Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. *Hypertens Res* 2006; 29:211-216.
32. Samuelsson O, Wilhelmson L, Pennert K, Berglund G. Prognostic factors in treated hypertension. *J Hypertens Suppl* 1985;3: S497-S500.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
34. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-1863.
35. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975.
36. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:2026-2033.
37. Glasscock RJ, Winearls CG. eGFR: Readjusting its rating. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:867-869.
- \*\* Bu çalışma, özellikle de yaşlı ve normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde, eGFR formülünün nerede ve ne zaman kullanılacağı ile ilgili bilgiler sunmaktadır.
38. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30-48.
- \* Kan basıncı kontrolü ve proteinürinin azalması ile ilgili çalışmaların güzel bir derlemesi ve analizi.
39. Rahman M, Brown CD, Coresh J, et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:969-976.
40. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65:1991-2002.
41. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:12-26.
42. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50: 1641-1650.
43. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, et al. Effect of calcium channel or betablockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29:744-750.
44. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1555-1565.
45. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;54:889-896.



46. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data. *Am J Nephrol* 2006; 26:629-632.
47. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
48. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-553.
- \* ONTARGET'in KBH'nin ilerlemesini değerlendiren alt çalışması.
49. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28:2106-2112.
50. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001;345:925-926.
51. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:940-951.