

## Diyabetik Nefropati Tedavisine Geleneksel ve Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Yaklaşım

### Traditional and Current Approach to Treatment of Diabetic Nephropathy

Aydın ÜNAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji BD,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 17.12.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Aydın ÜNAL  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji BD, Kayseri,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aydinunal2003@gmail.com

*Bu çalışma daha önce  
Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics  
2016;9(3):28-34'de yayınlanmıştır.*

**ÖZET** Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Kardiyovasküler olay riskini azaltmak ve böbrek hastalığının ilerleme hızını yavaşlatmak için en iyi tedavi yaklaşımı kan basıncı kontrolünü, albuminürinin azaltılmasını, glisemik kontrolü, dislipidemi tedavisini ve kilo verilmesi, tuz kısıtlaması, egzersiz ve sigaranın kesilmesi gibi yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg ise ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir. Diyabetik nefropatili hastaların çoğunda 140/90 mmHg'den daha düşük bir kan basıncı hedefi önerilmektedir. Kan basıncını kontrol etmek ve albuminüriyi azaltmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ilk sıra tedavi seçeneğidir. Bu hasta grubunda hastanın genel sağlık durumuna ve diğer komplikasyonların varlığı veya yokluğuna göre glisemik kontrolün yoğunluğunun kişiselleştirilmesi daha uygun bir yaklaşım gibi durmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nefropati; hipertansiyon; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; anjiyotensin II tip1 reseptör blokörleri; albuminüri

**ABSTRACT** Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal failure. The best therapy strategy includes the control of blood pressure, decrease of albuminuria, glycemic control, and treatment of dyslipidemia as well as lifestyle changes such as weight loss, salt restriction, exercise, and smoking cessation to decrease the risk of cardiovascular events and slow the rate of progression of renal disease. The starting of pharmacologic treatment is recommend if systolic blood pressure is  $\geq 140$  mmHg and/or diastolic blood pressure is  $\geq 90$  mmHg. A target blood pressure of less than 140/90 mmHg is recommend for majority of patients with diabetic nephropathy. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers is the first-line therapy option to control blood pressure and decrease albuminuria. In the patient group, individualizing of the intensity of glycemic control according to overall health of patient and the presence or absence of other complications appears to a more appropriate approach.

**Keywords:** Diabetic nephropathies; hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin II type 1 receptor blockers; albuminuria

**D**iyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nin önde gelen nedenidir ve başta kardiyovasküler nedenli olmak üzere toplam mortaliteyi de artırır.<sup>1</sup> Bu yüzden tedavisi son derece önemlidir. Başlangıç döneminde olan (mikroalbuminüri evresi) veya aşıkâr diyabetik nefropatili hastalar için, nefropatinin ilerleme hızını yavaşlatmak ve kardiyovasküler olay riskini azaltmak için en iyi tedavi yaklaşımı, bir

renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokeri temelinde kan basıncının kontrolünü, dislipidemini, hiperglisemini ve albuminürinin tedavisini ve yanı sıra diyet düzenlemelerini, egzersiz ve sigaranın bırakılmasını içerir.<sup>2</sup>

## HİPERTANSİYON TEDAVİSİ VE RENİN ANJİYOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİNİN BLOKAJI

Hipertansiyon hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik hastalarda sık rastlanan bir sorundur.<sup>3</sup> Hipertansiyon sıklığı diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara kıyasla yaklaşık 2-4 kat daha yüksektir.<sup>3-5</sup> Diyabetik hastalarda kan basıncının yükselmesi ile albuminürinin artışı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde ılımlı yükselmiş albuminüri (mikroalbuminüri) tipik olarak hipertansiyondan önce gelişmektedir.<sup>6</sup> Öte yandan yeni tanı alan Tip 2 diyabetiklerin yaklaşık %40 gibi önemli bir kısmı hipertansif olabilir.<sup>7</sup> Diyabetik hastalarda hipertansiyon kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, inme, retinopati ve nefropati riskini belirgin olarak artırır ve bu sorunların seyrini de kötüleştirir.<sup>3</sup> Bu yüzden bu hasta grubunda hipertansiyonun tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. Sistemik hipertansiyonun etkin tedavisi diyabetik nefropatinin tedavisinde tartışmasız olarak tek başına en önemli unsurdur. Bunun önemi randomize kontrollü çalışmaların derlendiği bir meta-analizde ortaya konmuştur. Tip 2 diyabetik 100.354 hastanın dâhil edildiği bu meta-analizde; sistolik kan basıncında her 10 mmHg'lık azalmanın mortalite, kardiyovasküler olay, koroner kalp hastalığı, inme, kalp yetmezliği, retinopati, albuminüri ve böbrek yetmezliği riskinde anlamlı azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Diyabetik nefropatili hastalarda kan basıncında yükselme ve hipertansiyona katkıda bulunan çok sayıda etmen bulunmaktadır. Her iki diyabet tipinde de hipertansiyonun başlıca nedenleri artmış renal sodyum geri emiliminin neden olduğu volüm genişlemesi ve periferik damar direncini düzenleyen etmenlerin bozulmasının neden olduğu vazokonstriksiyondur. RAAS aktivasyonu, endotelin-1 ve reaktif oksijen türlerinin artışı ve nitrik oksitin azalması hipertansiyonun ortaya çıkışına

neden olurlar. Bu patojenik etmenlerin çoğu diyabetik nefropatili hastalarda böbrek ve kardiyovasküler hastalığının hızlanmasına neden olabilen lokal hemodinamik olmayan etkilere de sahiptir.<sup>6</sup>

RAAS aktivasyonunun bir dizi kardiyovasküler ve renal patofizyolojide rol oynadığı gösterilmiştir; ateroskleroz ve onun akut miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlarının gelişimi, kalp yetmezliği, sistemik arteriyel hipertansiyon ve ilerleyici böbrek bozukluğu gelişimi gibi. Anjiyotensin II (ATII) AT1 reseptörleri vasıtasıyla arteriyel kan basıncını yükseltir, oksidatif stresi artırır, inflamatuvar yanıtı uyarır ve trombotik ve fibrinolitik sistem arasındaki dengeyi olumsuz bir şekilde değiştirir. Hem anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri hem de ATII tip 1 reseptör blokerleri (ARB'ler) bu sistemin olumsuz etkilerini düzeltir ve ateroskleroz ve onun komplikasyonlarını azaltabilir.<sup>9</sup> Diyabetik nefropatili hastalarda ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile RAAS'nin blokajı kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak renal koruma sağlar. Bu renal koruma da ATII'nin intraglomerüler hemodinamik (efferent arteriyolde daha baskın olan vazokonstriksiyon nedeniyle glomerül içi basıncın artışı gibi) ve non hemodinamik etkilerinin [hücre proliferasyonu, hipertrofi, hücre dışı matriks artışı, tümör büyüme faktörü-beta (TGF-β)] ve [vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin sentezi gibi] bloke edilmesi neticesiyledir.<sup>10</sup>

Günümüz kılavuzları diyabetik nefropatili hastalarda hipertansiyonun birinci sıra tedavisinde ya ADE inhibitörleri veya ARB'lerin kullanılmasını önermektedir. ADE inhibitörlerinin hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik hastalarda renal sonuçlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Örneğin; mikroalbuminürisi olan normotansif insülin bağımlı diyabetik hastaların kaptopril ve plaseboya randomize edildiği bir çalışmada, kaptoprilin aşıkâr nefropatiye ilerleme riskini düşürdüğü ve bu etkinin kaptoprilin kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>11</sup> RENAAL çalışmasında, bir ARB olan losartanın nefropatisi olan Tip 2 diyabetik hastalarda etkinliği araştırılmıştır. Losartanın proteinü-

riyi, serum kreatinin değerinde yükselmeyi ve SDBY gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu olumlu etkilerinin de kan basıncını düşürücü etkisine atfedilen olumlu etkinin ötesinde olduğu görülmüştür.<sup>12</sup> IDNT çalışmasında ise Tip 2 diyabeti ve mikroalbuminüri olan hastalarda irbesartanın aşikâr diyabetik nefropati gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu böbrek koruyucu etkinin doz arttıkça artarken, kan basıncı düşüşünden bağımsız bir şekilde gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Diyabetik hastalarda çoğu kılavuz, sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olduğunda ilaç tedavisine başlamayı önermektedir.<sup>14-18</sup>

ACCORD BP çalışması, diyabetik hastalarda kan basıncı hedeflerini değiştiren önemli bir çalışmadır. Bu çalışmaya; kardiyovasküler hastalığı veya albuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ya da aterosklerozu veya kardiyovasküler hastalık için en az iki risk faktörü olan 4.733 Tip 2 diyabetik hasta alınmıştır. Öte yandan serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL'den yüksek olan hastalar ise dışlanmıştır. Hastalar yoğun tedavi (hedef sistolik kan basıncı değeri  $< 120$  mmHg) veya standart tedavi (hedef sistolik kan basıncı değeri  $< 140$  mmHg) kollarına ayrılmıştır. Çalışmaya alınmadan önce ortalama kan basıncı 139/76 mmHg olarak saptanmıştır. Her iki hasta grubunda da hedef sistolik kan basıncı düzeylerine ulaşılmıştır (sırasıyla 119 mmHg ve 134 mmHg). Ortalama 4,7 yıllık takibin sonunda primer birleşik sonlanım noktası (ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya inme ya da kardiyovasküler nedenlerden ölüm) açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Hipotansiyon, hiperkalemi, anjiyoödem ve böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkilerin yoğun tedavi grubunda daha sık ortaya çıktığı belirtilmiştir. Benzer olarak serum kreatinin düzeylerinde artış (erkeklerde  $> 1,5$  mg/dL, kadınlarda  $> 1,3$  mg/dL) yoğun tedavi kolunda anlamlı olarak daha sık görülmüştür.<sup>19</sup>

Her ne kadar önceki kılavuzlar daha düşük kan basıncı hedeflerini ( $< 130/80$  mmHg) önerse de, günümüzde hedef kan basıncı değerleri açısından

fikir birliği yoktur. JNC-8 (the Eighth Joint National Committee) kılavuzu  $< 140/90$  mmHg hedefini önerirken,<sup>14</sup> benzer olarak KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 kılavuzu da albuminüri günlük 30 mg'nin altında olan diyabetik kronik böbrek hastalığı olan hastalarda  $< 140/90$  mmHg hedefini önermektedir. Öte yandan bu kılavuz, albuminüri günlük 30 mg'ın üstünde olan hastalarda  $< 130/80$  mmHg hedefini önermektedir.<sup>17</sup> ASH/ISH (the American Society of Hypertension/International Society of Hypertension)  $< 140/90$  mmHg kan basıncı hedefini önermektedir.<sup>15</sup> Yine bu kılavuz da KDIGO kılavuzu gibi kronik böbrek hastalığı olan hastalarda albuminüri varsa  $< 130/80$  mmHg hedefini önermektedir.<sup>15</sup> ADA (American Diabetes Association) 2015 diyabet kılavuzu ve NCGC (National Clinical Guideline Centre/UK) kılavuzu hedef kan basıncı değeri olarak  $< 140/90$  mmHg önermektedir.<sup>16,20</sup> Öte yandan ADA kılavuzu tedavi yükünü artırmaksızın, daha düşük kan basıncı hedeflerinin ( $< 130/80$  mmHg) belirli hastalarda uygun olabileceğini de belirtilmektedir.<sup>16</sup> ESH/ESC (the European Society of Hypertension/the European Society of Cardiology) 2013 kılavuzu da diyabetik hasta grubunda hedef kan basıncı düzeyi olarak  $< 140/85$  mmHg'yi önermektedir.<sup>21</sup> CHEP (Canadian Hypertension Education Program) 2015 kılavuzu ise hâlâ önceki kılavuzlar gibi  $< 130/80$  mmHg hedefini önermektedir.<sup>22</sup> Yeni hazırlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporu'nda ise; kan basıncı  $140/90$  mmHg'nin üstünde olan diyabetik hastalarda antihipertansif ilaç tedavisine başlanması ve tedavi hedefinin sistolik kan basıncı için  $130-139$  mmHg ve diyastolik kan basıncı için  $80-89$  mmHg olması önerilmektedir. Genç diyabetik hastalarda tedavi yükünü artırmaksızın kan basıncının  $130/80$  mmHg'nin altına indirilmesinin hedeflenebileceği ifade edilmiştir. Öte yandan bu kılavuzda koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde kan basıncının  $130/80$  mmHg altına indirilmesinin riskli olduğu belirtilmiştir.<sup>18</sup> Görüldüğü üzere kılavuzların çoğu diyabetik hastalarda hedef kan basıncı değeri olarak  $140/90$  mmHg altını önermektedir. Öte yandan klinik olarak anlamlı albuminüri olan (idrarla albumin atılımı  $30$  mg/gün'den yüksek olan) diyabetik

nefropatili hastalarda <130/80 mmHg hedefi makul gibi görünmektedir.

Diyabetik hastalarda renal sonuçlar üzerine ADE inhibitörlerinin ve ARB'lerin olumlu etkilerinin olması üzerine, bu ilaçlarla RAAS'de dual blokajın etkileri araştırılmıştır. ONTARGET çalışmasında, bir ARB olan telmisartan ile bir ADE inhibitörü olan ramiprilin birlikte kullanımının sağkalım ve kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerine anlamlı olumlu bir etkisinin olmadığı, hatta hipotansif semptomlarda ve böbrek işlevlerinde bozulma riskinde anlamlı bir artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup> Bu çalışmada hastaların üçte birinden daha fazlası diyabetik idi. VA NEPHRON-D çalışması aşikâr nefropatisi olan 1.448 diyabetik hastada yapılan ve bir ARB olan losartan ile bir ADE inhibitörü olan lisinopril kombine kullanımının tek başına losartan kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışma güvenlik endişeleri nedeniyle erken sonlandırılmıştır. İkili tedavinin sağkalım ve kardiyovasküler sonuçlar üzerine olumlu bir katkısının olmadığı gibi, hiperkalemi ve akut böbrek hasarı riskini de anlamlı bir şekilde artırdığı gözlenmiştir.<sup>24</sup> ALTITUDE çalışması da erken sonlandırılan bir çalışmadır. Bu çalışmaya Tip 2 diyabeti ve kronik böbrek hastalığı olan 8.561 hasta alınmıştır. Hastalar bir ADE inhibitörü veya bir ARB kullanırken, bir renin inhibitörü olan aliskiren ve plasebo kollarına ayrılmıştır. Aliskirenin sağkalım, kardiyovasküler olaylar ve renal sonuçlar üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı ve hatta hiperkalemi ve hipotansiyon riskini anlamlı olarak yükselttiği gözlemlenmiştir.<sup>25</sup> Bu yüzden mevcut kılavuzlar iki farklı RAAS blokerinin eş zamanlı kullanımını önermemekte ve hatta diyabetik hastalarda kaçınılması gerektiğini belirtmektedir.<sup>21</sup>

## ALBUMİNÜRİNİN AZALTILMASI

Diyabetik nefropatinin tedavisinde temel hedefler hipertansiyonun tedavisi ve albuminürinin azaltılmasıdır.<sup>6</sup> Mikroalbuminüri (yeni terminolojiye göre ılımlı yükselmiş albuminüri), diyabetik hastalarda böbrek hastalığının ilk klinik belirtisidir.<sup>26</sup> Dahası, albuminüri kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı mortalite ile ilişkilidir. Mikroalbuminüri sınırlarının altında bir albuminüri miktarında bile

mortalite artışı rapor edilmiştir. Genel popülasyonda yapılmış bir meta-analizde 10 mg/gün'ü aşan albuminüri düzeylerinde mortalitede artışın başladığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Genel popülasyona benzer olarak diyabetik hastalarda da albuminüri renal komplikasyonların yanı sıra hem total hem de kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir.<sup>27</sup> Diyabetik nefropatili hastalarda albuminüri aynı zamanda bir renal risk belirticidir. Albuminüri miktarı arttıkça serum kreatinin değerinin iki katına çıkış hızı ve SDBY'ye gidiş hızı da artmaktadır.<sup>28</sup> Öte yandan albuminüride azalma, renal koruma ile orantılı bir şekilde ilişkilidir. Albuminüri miktarında ne kadar çok azalma varsa, renal koruma da o kadar fazla olmaktadır. Bu ilişki RENAAAL çalışmasında losartan ile gösterilmiştir.<sup>28</sup> Albuminürinin önlenmesi veya geriletilmesi için ARB'ler ve ADE inhibitörleri temelli tedavilerin etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Bu amaçla ADE inhibitörü ya da ARB grubu bir ilaçla tedaviye başlanması önerilmektedir.

## GLİSEMİK KONTROL

Sıkı glisemik kontrol lehine olan kanıtların çoğu normoalbuminürisi veya diyabetik nefropatinin nispeten erken döneminde olan hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.<sup>2</sup> Mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerleme üzerine veya makroalbuminürik hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma hızı üzerine sıkı glisemik kontrolün etkisi çelişkilidir.<sup>1</sup> Daha da ötesi, böbrek fonksiyonları azaldıkça hipoglisemi ve mortalite riski arttığı için, ilerlemiş diyabetik nefropatili hastalarda hedef HbA1c düzeyinin yeniden ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir. Ne yazık ki hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyi 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den daha düşük olan diyabetik hastalarda glisemik kontrolün en uygun düzeyinin ne olması gerektiğini ortaya koyan prospektif randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bir gözlemsel çalışmada, diyaliz programında olmayan ama eGFR düzeyi 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den daha düşük olan diyabetik hastalarda HbA1c düzeyleri ile mortalite arasında U şekilli bir ilişki bulunmuştur. HbA1c düzeyinin %6,5'in altında ve %9'un üstünde olmasının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

rilmiştir.<sup>30</sup> Benzer bir U şekilli ilişki diyaliz hastalarında da bildirilmiştir.<sup>31</sup> Bu hasta grubunda glisemik kontrolün düzeyinin hastanın genel durumuna ve eşlik eden diğer komplikasyonların varlığı veya yokluğuna göre kişiselleştirilmesi daha uygun bir yaklaşım gibi durmaktadır.

Bir oral antidiyabetik ajan olan metformin diyabetik hastaların tedavisinde sık kullanılan bir ajandır. Laktik asidoz nadir ama ciddi bir yan etkidir. Metforminin atılım yeri böbrekler olduğu için, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda atılım süresi uzamaktadır. FDA (Food and Drug Administration) serum kreatinin düzeyinin erkeklerde 1,5 mg/dL ve üstü, kadınlarda 1,4 mg/dL ve üstü olduğu durumlarda metformin kullanımının kontrendike olduğunu bildirmektedir. Öte yandan serum kreatinin değeri yaş, kas kütlesi ve ırk gibi birçok faktörden etkilenebilir. Bu yüzden eGFR'ye göre ayarlamalar yapmak klinik olarak daha kullanışlı olacaktır. eGFR düzeyi 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> veya daha fazla olan hastalarda metformin kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon olmadığı ve böbrek fonksiyonlarının yıllık takibinin yeterli olacağı önerilmektedir. eGFR düzeyi  $\geq 45$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>-60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında olan hastalarda metformin kullanımının devam edebileceği ama böbrek fonksiyonlarının daha sık aralarla (3-6 ayda bir) takip edilmesi gerektiği önerilmektedir. eGFR düzeyi  $\leq 30$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>- $< 45$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında olan hastalarda kullanımının tekrar gözden geçirilmesi önerilmektedir. Metforminin dikkatle reçete edilmesi, dozunun azaltılması (%50 veya maksimum dozun yarısı), böbrek fonksiyonlarının daha sık aralarla (3 ayda bir) izlenmesi ve daha önce kullanılmayan hastaya başlanmaması önerilmektedir. eGFR hızı 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den daha düşük olan hastalarda ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir.<sup>32,33</sup>

## DISLİPİDEMİNİN TEDAVİSİ

Hiperlipidemi diyabetik hastalarda sıktır ve sıklığı böbrek yetmezliği gelişimi ile artar. Hiperlipideminin sistemik ateroskleroza katkısının yanı sıra, kronik böbrek hastalığında glomerüloskleroza katkısı da bulunabilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde hiperlipideminin glomerüloskleroza

hızlandığı ve lipit düşürücü tedavi ile glomerüller hasarın azaltıldığı ve ilerleyici böbrek hasarının yavaşlatıldığı gösterilmiştir.<sup>34,35</sup> Bu bulguların insanlarda diyabetik nefropatiye uygulanabilirliği belirsizdir. Dislipideminin tedavisinin diyabetik nefropati gelişimini veya böbrek işlevlerinin azalmasını önleyebildiğine dair herhangi bir randomize kontrollü geniş katılımlı çalışma bulunmamaktadır. Serum lipitleri, kan glukozu ve proteinüri arasında oldukça karmaşık ilişkiler nedeniyle, diyabetik nefropatili hastalarda hiperlipidemi ve böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi klinik çalışmalarda değerlendirmek de oldukça zordur.<sup>36</sup> Prospektif gözlemsel bir çalışmada, normoalbuminürik Tip 2 diyabetik hastalarda, bazal kolesterol düzeyinin mikroalbuminüri ve makroalbuminüri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.<sup>37</sup> Antilipidemik tedavi ile lipit düzeylerinin azaltılmasının böbrek işlevlerini koruyabildiği ve proteinüriyi azaltabildiğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır.<sup>38</sup> CARDS (the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) çalışmasının sonuçları da oldukça çarpıcıdır. Hiperlipidemisi olmayan diyabetik hastalarda (ki diyabetik nefropatili olan hastalar da dâhil edilmiştir) atorvastatin ile tedavinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.<sup>39</sup> Kronik böbrek hastalığında lipit yönetimi için olan KDIGO kılavuzları; diyaliz ihtiyacı olmayan, 50 ve daha üstü yaştaki, eGFR 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük hastalarda statin veya statin/ezetimib kombinasyonunun kullanımını önermektedir. Yine 50 ve daha üstü yaştaki, eGFR'si 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> veya üstü olan hastalarda statin kullanımını önermektedir. Diyaliz programında olmayan, 18-49 yaş arası, kronik böbrek hastalığı ve diyabeti olan hastalarda da statin kullanımı önerilmektedir.<sup>40</sup> Öte yandan mevcut kanıtlar ile spesifik bir düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol hedefi önerilememektedir. Diyaliz programında olan hastalarda statin veya statin/ezetimib kombinasyonunun başlanmaması önerilirken, diyaliz başlama zamanında hâlihazırda bu ilaçları kullanan hastaların tedavilerine devam edilmesi tavsiye edilmiştir. Diyaliz programında olanlar dâhil kronik böbrek hastalığı ve hipertrigliseridemi olan hastalarda terapötik yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir.<sup>40</sup>

## ASPIRİN KULLANIMI

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski düşük ise primer koruma amacıyla Aspirin kullanımı önerilmemektedir. Öte yandan hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski yüksek ise primer koruma amacıyla Aspirin kullanımı önerilmektedir. Öte yandan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda sekonder koruma için Aspirin tavsiye edilmektedir. Eğer Aspirin allerjisi mevcut ise klopidogrel kullanılabilirliği belirtilmektedir.<sup>16</sup>

## DİYET YAKLAŞIMLARI VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

DeneySEL diyabet modellerinde proteinden zengin beslenmenin böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>41</sup> Tip 1 diyabeti ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda diyetle ılımlı protein kısıtlamasının SDBY gelişimi ve sağkalım üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Yakın zamanda yayımlanan 779 hastanın dâhil edildiği 13 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, diyabetik nefropatide böbrek fonksiyonları üzerine düşük proteinli diyetin etkisi değerlendirilmiştir. Düşük proteinli diyetin GFR'de belirgin iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin diyabetin alt tipleri ve nefropatinin evreleri ile uyumlu olduğu da görülmüştür. Ayrıca, düşük proteinli diyetin daha iyi glisemik kontrol ile uyumlu olduğu ve beslenme durumunda herhangi bir kötüleşmeye neden olmadığı da ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda düşük proteinli diyet 0,6-0,8 g/kg/gün olarak tanımlanmıştır.<sup>43</sup> Diyetisyen danışmanlığı, renal replasman tedavisinden önce protein-enerji malnütrisyonundan kaçınmak için tüm ileri evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalara tavsiye edilmektedir. Benzer olarak diyabetik nefropatili tüm hastalarda tuz, potasyum ve fosfat kısıtlaması da kronik böbrek hastalığının evresine göre yapılmalıdır.<sup>2</sup>

Sigaranın kesilmesi ve obez hastalarda kilo verilmesi diyabetik nefropatili hastalarda hem kardiyovasküler olay riskini azaltır hem de böbrek fonksiyonlarını olumlu yönde etkiler.<sup>44,45</sup> Diğer yandan varsa alkol alımının azaltılması ve fiziksel

aktivitenin artırılması da önerilen yaşam tarzı değişikliklerindedir.<sup>16,22</sup>

RAAS blokerlerinin antiproteinürik etkileri sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile artar. ADE inhibitörü veya ARB kullanan hastaların düşük sodyumlu diyet (2 g/gün'den daha az) almaları önerilmektedir.<sup>2</sup> Bilindiği üzere tuz kısıtlaması, kan basıncı kontrolü için de önemli bir yaşam tarzı değişikliğidir.

## DİYABETİK NEFROPATİ TEDAVİSİ İÇİN ARAŞTIRILMAKTA VE GELİŞTİRİLMEKTE OLAN TEDAVİLER

Diyabetik nefropatinin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Bir dizi terapötik ajanla diyabetik nefropatinin önlenmesi veya tedavisi için çalışılmaktadır. Bu tedavilerin bazıları deneysel boyutta bazıları da başka endikasyonlar için kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Piridoksamın bir vitamin B6 derivativesidir ve ileri glükolizasyon son ürünlerin oluşumunu inhibe eder. Ayrıca reaktif oksijen türleri ve toksik karbonilleri temizler. Öte yandan aşıkâr nefropatisi olan Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada; pridoksamının böbrek işlevlerinin ilerleyici kaybını azaltıcı etkisi gösterilememiştir.<sup>46</sup> Tiazolidinedionlar (pioglitazon ve rosiglitazon) gibi peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama agonistlerinin diyabetik nefropatinin hayvan modellerinde yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Tip 2 diyabeti ve nefropatisi olan hastalarda losartan ile birlikte kullanılan pioglitazonun tek başına losartan kullanımına kıyasla daha üstün renal koruma sağladığı gösterilmiştir.<sup>47</sup> Öte yandan, bu ajanların özellikle kalp yetmezliği başta olmak üzere kardiyovasküler yan etkilerde artışa yol açmaları önemli oranda azalmıştır.<sup>48</sup> Bu ajanların diyabetik nefropatili hastalarda rutin kullanımını önermek için oldukça erkendir. Pirfenidon antifibrotik ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir ajandır ve etkilerini dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta) inhibisyonu vasıtasıyla gösterir. Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 1,200 mg/gün dozunda pirfenidonun bir yılın sonunda eGFR'yi artırdığı gösterilmiştir. Öte yandan plasebo ve 2,400 mg/gün dozunda verilen pirfenidon ile eGFR'de azalma ol-

duğu saptanmış ve 2400 mg/gün dozunda verilen pirfenidonun kullanımı ile de sorunlar yaşandığı gözlemlenmiştir. Yani pirfenidon aşıkâr diyabetik nefropatili hastalarda umut vaadeden bir ajan gibi gözükmemektedir.<sup>49</sup> Vitamin D analoglarının diyabetik nefropatide böbrek fonksiyonları üzerine belirgin yararları vardır; ama bu konuda daha kesin bir öneri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>50</sup> Bir dipeptidil-peptidaz-4 inhibitörü olan sitagliptin; bir protein kinaz C inhibitörü olan ruboksistaurin; bağ dokusu büyüme faktörüne karşı bir monoklonal antikor olan FG-3019; antifibrotik özellikleri olan bir oral adsorban ajan AST-120 ve avosentan ve at-rasentan gibi endotelin A reseptör blokerleri gibi ajanlarla diyabetik nefropatili hastalarda tedavi için çalışılmaya devam edilmektedir.<sup>2</sup>

## SONUÇ

Diyabetik nefropatide, nefropatinin ilerleme hızını yavaşlatmak ve kardiyovasküler olay riskini azaltmak için en iyi tedavi yaklaşımı kan basıncı-

nın kontrolünü, dislipideminin, hipergliseminin ve albuminürinin tedavisini ve yanı sıra diyet düzenlemelerini, egzersiz ve sigaranın kesilmesini içerir. Sistemik kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg olduğunda ilaç tedavisi başlanmalı ve  $<140/90$  mmHg kan basıncı hedeflenmelidir. Bir ADE inhibitörü veya ARB diyabetik nefropatili hipertansif hastalarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilmelidir. Bu hasta grubunda glisemik kontrolün düzeyinin hastanın genel durumuna ve eşlik eden diğer komplikasyonların varlığı veya yokluğuna göre kişiselleştirilmesi uygun bir yaklaşımdır. Diyaliz programında olmayan diyabetik nefropatili hastaların çoğunda statin tedavisi önerilmektedir. Yine kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan diyabetik hastalara Aspirin tedavisi önerilmektedir. Tüm diyabetik hastalar için sigaranın bırakılması, düşük sodyumlu diyet, egzersiz, kilo verilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye edilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28(1):164-76.
- Tong LL, Adler S. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.372-80.
- Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19(5):403-18.
- Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1942-5.
- Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care* 2005;28(2):301-6.
- Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28-41.
- Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11(3):309-17.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(6):603-15.
- Patarroyo Aponte MM, Francis GS. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor antagonists in atherosclerosis prevention. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14(4):433-42.
- Wolf G, Sharma K. Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.354-71.
- The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39(5):587-93.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular out-
- comes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12): 861-9.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(1):14-26.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2015. *Diabetes Care* 2015;38(suppl 1):S1-93.

17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.
18. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu. *Arch Turk Soc Cardiol* 2015;43(4):402-9.
19. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
20. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31(7):1281-357.
22. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31(5):549-68.
23. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
24. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
25. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(23):2204-13.
26. KDIGO. Chapter 1: definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):19-62.
27. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1413-8.
28. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RE-NAAL. *Kidney Int* 2004;65(6):2309-20.
29. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385(9982):2047-56.
30. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011;171(21):1920-7.
31. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care* 2012;35(12):2527-32.
32. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431-7.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
34. Rubin R, Silbiger S, Sablay L, Neugarten J. Combined antihypertensive and lipid-lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension* 1994;23(1):92-5.
35. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988;33(3):667-72.
36. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Hsieh MC, Shin SJ, Lai YH. Role of lipid control in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005;(94):S60-2.
37. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314(7083):783-8.
38. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59(1):260-9.
39. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
41. Collins DM, Coffman TM, Ruiz P, Klotman PE. High-protein feeding stimulates renal thromboxane production in rats with streptozocin-induced diabetes. *J Lab Clin Med* 1989;114(5):545-53.
42. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62(1):220-8.
43. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2013;3(5). pii: e002934.
44. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Simoni J, Rajab H, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008;335(4):284-91.
45. Patil MR, Mishra A, Jain N, Gutch M, Tewari R. Weight loss for reduction of proteinuria in diabetic nephropathy: comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Indian J Nephrol* 2013;23(2):108-13.
46. Lewis EJ, Greene T, Spitalerwiz S, Blumenthal S, Berl T, Hunsicker LG, et al. Pyridoxin in type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(1):131-6.
47. Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(4):203-11.
48. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(2):115-28.
49. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6):1144-51.
50. Chokhandre MK, Mahmoud MI, Hakami T, Jafer M, Inamdar AS. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:58.