

Aşikâr Diyabetik Nefropatili Tip 2 Diyabetik Hastalarda Prognoz Göstergeleri

The Outcome Indicators of Overt Diabetic Nephropathy in Type-2 Diabetics

Dr. Savaş ÖZTÜRK,^a
Dr. Olcay Bengi BOZKURT,^b
Dr. Tevfik ÇOBAN,^a
Dr. Emel TATLI,^b
Dr. Fuat ŞAR,^b
Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU^a

^aNefroloji Kliniği,
^bDâhiliye Kliniği,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 05.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 20.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Savaş ÖZTÜRK
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
savasozturkdr@yahoo.com

ÖZET Amaç: Diyabetik nefropati, artan sayıda hastanın diyalize geçmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda, aşikâr diyabetik nefropatili olan tip-2 diyabetik hastalarda; renal-hasta sağkalımını belirleyen göstergeleri (demografik ve klinik özellikleri, bazal renal fonksiyonları ve biyoşimik verileri) araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Nefroloji polikliniğimize başvurmuş tip-2 diyabetik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'ında azalma veya proteinüri varlığı (>300 mg/gün) olan hastalar çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Toplam 149 hastadan 66 (%44.3)'sı kadın 83 (55.7)'ü erkek olan bu çalışmada hastaların yaş ortalaması: 61.38 ± 9.1 yıl ve ortalama takip süresi 21.9 ± 13.8 aydı. Hastaların 141 (%94.6)'i başvuruda hipertansifti. Takipler süresince, 20 (%13.4) hasta diyalize geçti, 6 (%4.0) hasta ise öldü. Hemoglobin A1c (HbA1c), ölen hastalarda yüksek bulundu. Serum kreatinin düzeyi 2 katına çıkan hasta sayısı 26 (17.4) idi ve bu hastalardan 20'si diyalize başladı, ikisi ise öldü (p= 0.029). Serum albumin diyalize başlayan grupta düşük bulundu. Bazal HbA1c ve tahmini bazal GFR arasında ve ayrıca yaş ile bazal tahmini GFR arasında negatif ilişki saptandı. Başvuru bulgularından diyalize geçme veya ölümlle anlamlı olarak ilişkili bulunan tek parametre, serum kreatinin düzeyi idi. **Tartışma-Sonuç:** Aşikâr diyabetik nefropatili hastalarda; renal prognozun en önemli göstergesi başvuru sırasındaki böbrek yetmezliğinin derecesi, mortalitenin en önemli göstergesi ise başvurudaki HbA1c düzeyi olarak bulundu. Renal prognozun belirlenmesinde HbA1c uygun bir gösterge olmayabilir. Ayrıca tip 2 diyabetik nefropatili olan hastalarda renal ve hasta sağkalımını önlemede nefroloji merkezlerine daha erken sevk edilmeledirler.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus tip 2, diyabetik nefropati; prognoz

ABSTRACT Objective: Diabetic nephropathy (DNP), having being one of the most common causes of dialysis, is a vital health problem. Herein we tried to find out the indicators (demographic, clinic and biochemical parameters, baseline renal functions) determining renal and patient outcomes in type-2 diabetics with DNP. **Material and Methods:** The patients whose have proteinuria (>300 mg/day) and/or reduced GFR were selected from the type-2 diabetic population of our outpatient clinic of nephrology. **Results:** A total of 149 patients [66 (44.3%) women, 83 (55.7%) men, mean age: 61.38 ± 9.1 years, mean duration of follow-up: 21.9 ± 13.8 months] were included in the study. 141 (94.6%) were hypertensive. According to last check; 20 (13.4%) started to dialysis and 6 (4.0%) died. HbA1c was very high in died patients. Serum albumin level was lower in patient undergoing dialysis Serum creatinine level of 26 (17.4) patients doubled; 20 of them started to dialysis, 2 of them died (p= 0.029). Estimated baseline GFR was related with HbA1c and age. However baseline mean serum creatinine was the only parameter which was related to initiation to dialysis or death. **Discussion and Conclusion:** According to the study, baseline degree of renal impairment is the most important indicator of renal outcome and baseline HbA1c is the most important indicator of patient's survival in overt diabetic nephropathy. Baseline HbA1c may not be a good indicator for renal outcome. Furthermore type-2 diabetics should be early referred to nephrologist for improving renal and patient's outcomes.

Key Words: Diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy; prognosis

Modernleşmiş ve gelişmekte olan toplum-
larda tip 2 diabetes mellitus (DM) insi-
dansı ve prevalansı dramatik bir biçimde
artmıştır. Diyabetik nefropati, artan sayıda hasta-
nın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştir-
mesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur.¹
Ayrıca diyabetik nefropati, SDBY yanında kardi-
yovasküler morbidite ve mortalite açısından da risk
teşkil eder.² Bu nedenle diyabetik nefropatiden ko-
runma ve tedavi oldukça önemlidir.

Diyabetik nefropati gelişiminin önlenmesi ve-
ya gelişmiş nefropatinin yavaşlatılması için önce-
likle protein kısıtlamasının yanında kan glukoz
düzeyinin ve hipertansiyonun etkili kontrolü en
önemli yaklaşımlardır.³⁻⁵ Ancak aşikâr nefropati
(makroalbuminüri gelişimi veya daha ileri aşama)
gelişiminden sonra böbrek fonksiyon kaybı belir-
gin şekilde hızlanmaktadır. Bu aşamadaki hastalar-
da başvuru bulgularından renal ve hasta
sağkalımını belirleyen göstergelerinin bilinmesi
konusunda yapılacak çalışmalar, takip ve tedavi
yaklaşımlarına önemli katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada, aşikâr diyabetik nefropatisi olan
tip 2 diyabetik hastaların; demografik verileri ya-
nında, başvuru belirti ve bulgularını, böbrek fonk-
siyonlarının bazal durumunu ve takipte bu
fonksiyonlar üzerine etkili faktörler (yaş, cinsiyet,
ilaç kullanımı, komplikasyon varlığı, anemi dere-
cesi, kan basıncı kontrolü) ve SDBY'ye gidişin ve
ayrıca hasta sağkalımının, göstergeleri araştırılmış-
tır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda hastanemizin, nefroloji polikliniği-
ne Ocak 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında baş-
vurmuş olan tip 2 diyabetik hastaların dosyaları
retrospektif olarak incelendi. İncelenen toplam 238
dosyadan 149'u çalışmaya dâhil edilip; 89'u, verile-
rin veya takip sürelerinin yeterli olmaması, tanı ko-
nusunda şüphelerin bulunması gibi sebeplerle,
çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar (149 hasta):

Diyabetik nefropati, tip 2 diyabetik bir hasta-
da retinopati varlığı ile birlikte; üriner sistem gö-
rüntülemesinde veya idrar mikroskopisinde başka

bir böbrek hastalığını düşündürecek bulguların ol-
maması durumunda; serum kreatininde artma
ve/veya GFR'de azalma ya da patolojik düzeyde
proteinüri varlığı (>300 mg/gün) olarak kabul edil-
di. Sadece mikroalbuminüri olan hastalar çalış-
maya dâhil edilmedi. En az 6 ay takip edilmiş ve
en az 2 kez kontrole gelmiş, dosya verilerinin çalı-
şma için yeterli olduğu düşünülen tip 2 diyabetik
nefropatisi olan tüm hastalar çalışmaya dâhil edil-
di.

Çalışma dışı bırakılan hastalar (89 hasta):

1. Takiplerine 1 yıldan uzun ara verenler,
2. Nefroloji polikliniğine başvurduktan sonra
6 aydan kısa süre içinde kronik diyaliz programına
başlayanlar,
3. Altı aydan kısa takip edilenler veya en az 2
kez kontrole gelmemiş olanlar,
4. Başka nedenle nefroloji poliklinik takibin-
de iken sonradan DM gelişenler (kronik glomerü-
lonefrit, polikistik böbrek hastalığı, tek böbrek,
renal tüberküloz, gut vb. nedenlerle nefroloji taki-
binde olup izlemler sırasında sonradan diyabet tes-
pit edilenler),
5. Diyabetik olup, böbrek biyopsisi ile başka
bir böbrek hastalığı tanısı konmuş (örn. primer glo-
merülonefrit, vaskülit vb.) diyabete bağlı olmayan
böbrek yetersizliği nedeni olanlar,
6. Dosya verileri yetersiz olan hastalar,
7. Tip 1 DM'ye bağlı diyabetik nefropatisi olanlar,
8. İlaçlara sekonder diyabet gelişenler,
9. Proteinüri <300 mg/gün olup, hesaplanan
kreatinin klirensi 90 mL/dk.dan fazla olan hasta-
lar.

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini taşıyan,
son 6 ayda kontrole gelmemiş hastalar evlerinden
telefonla aranıp son durumlarının ne olduğu öğre-
nildi. Kreatinin klirensinin değerlendirilmesinde;
hata payı daha fazla olan 24 saatlik idrarda kreati-
nin klirensi ölçüm değerleri ile birlikte Cockcroft-
Gault Formülü (kreatinin klirensi= [(140-yaş) x
ideal vücut ağırlığı] / [72 x serum kreatinini
(mg/dL)], kadınlar için x 0.85) ile yapılan tahmini
kreatinin klirensi (tKK) kullanıldı.⁶

Bu hastaların dosyalarındaki demografik veriler, bazal ve her kontroldeki vital bulgular, bazal ve her kontroldeki laboratuvar verileri, kullandığı ilaçlar, komplikasyonlar, diğer tanılar çalışma için hazırlanan bir şablona kaydedildi. Ayrıca takip sırasında hastada gelişen klinik veya laboratuvar değişimler veya hasta ve renal sağkalımla ilgili veriler (kronik diyaliz başlanıp başlanmadığı, toplam takip süresi, takip dışına çıkma nedeni, serum kreatininin 2 katına çıkma süresi, tanıdan kronik diyalize kadar geçen süre, tanıdan ölüncüye kadar geçen süre) de bu şablona aktarıldı. Hastaların bilinen veya nefroloji polikliniğinde ilk defa fark edilen diyabete ait komplikasyon (nefropati ve retinopati dışındaki mikrovasküler-nöropati veya makrovasküler-kardiyovasküler, serebrovasküler, periferik arteriyel hastalık-) sayısı da kaydedildi. Elde edilen tüm veriler çalışma şablonuna, hastaların bazal ve bazal değerlendirmeden sonraki takip verileri, altışar aylık aralara uygun olacak şekilde aktarıldı.

Kreatinin ölçümü, Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe geliştirilmiş Jaffe metoduyla kinetik olarak; glukoz ölçümü, Roche P modülünde glukoz oksidaz metoduyla ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe glukoz heksokinaz metoduyla; HbA1c ölçümü, TOSOH G7 cihazında iyon değiştirici kromatografi yöntemiyle; serum albümini ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe bromocresol green (BCG) metoduyla; üre ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe üreaz metoduyla; 24 saatlik idrarda proteinüri ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe benzetonyum metoduyla yapıldı. Diğer biyokimyasal testler hastanemizin biyokimya laboratuvarında, Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe yapıldı.

Daha sonra veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programına aktarıldı. Bu ham veriler, hata ve yanlışlardan ayıklanıp ileri incelemeleri yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 10.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) paket prog-

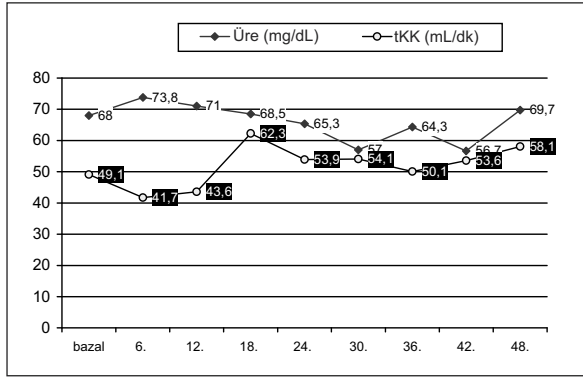
ramı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki-likli karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Sayısal olmayan veriler ki-kare testi ile değerlendirildi. Korelasyonların analizi uygun şekilde Spearman veya Pearson korelasyon testleri ile yapıldı. Sağkalım analizinde Cox Regresyon Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

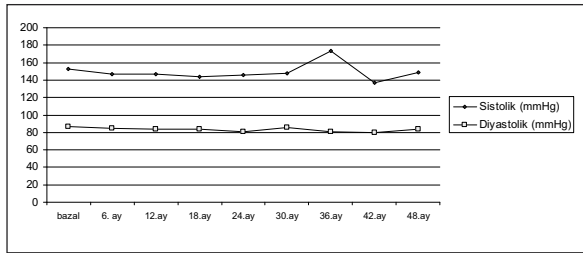
Çalışmaya alınan 149 hastanın 66 (%44.3)'ü kadın, 83 (%55.7)'ü erkek olup, yaş ortalaması 61.38 ± 9.1 yılıdır. Hastaların diyabetik olduğunun bilinme süresi ortalama olarak 14.4 ± 8.1 yıl olarak bulundu. Hastaların polikliniğe ilk gelişlerindeki; ortalama kiloları 78.2 ± 11.9 kg, boy 161.1 ± 7.66 cm ve vücut kitle indeksi (VKİ) 30.1 ± 4.6 olarak bulundu. Poliklinik ortalama takip süresi 21.9 ± 13.8 ay olarak hesaplandı. Başvuru sırasındaki önde gelen şikayetleri sıklık sırasına göre: 1) 73 (%49.0) hastada herhangi önemli veya devamlı bir semptomu yok. 2) 46 (%30.8) hastada diğer bulgular (idrarda renk değişikliği, idrarda azalma, idrarda yanma, böğür ağrısı, halsizlik, yorgunluk). 3) 25 (%16.8) hastada aşikar hipervolemi bulguları (nefes darlığı, ödem, sırt üstü yatamama) 4) 5 (%3.4) hastada ise bulantı ve kusma. Önemli veya devamlı bir semptomu olmayan 73 hastanın 55'i halen poliklinik takibinde bulunmaktaydı.

Hastaların 141 (%94.6)'inin başvuru sırasında hipertansiyonu (ilaç ile kontrol altına alınanlar dahil) var iken, 8 (%5.4)'ünde yok idi. Hastaların semptomların başlangıcı ile polikliniğimize başvurusu arasında geçen süre ortalama 6.7 ± 5.8 ay bulundu. Başvuruda hastaların %40.3 (60 hasta)'ünde ödem saptanırken ödem olmayan hasta oranı %50.3 (75 hasta) ve ödem olup olmadığı kaydedilmeyen hasta oranı ise %9.4 (14 hasta) olarak bulundu. Ayrıca hastaların %4.6 (7 hasta)'sında başvuruda muayene bulgusu olarak plörezi saptandı.

Hastaların çalışma boyunca elde edilen ortalama üre değerleri, tahmini kreatinin klirensleri ile ortalama kan basıncı değerleri Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.



ŞEKİL 1: Çalışma boyunca elde edilen ortalama serum üre değerleri ve Cockcroft-Gault formülüne göre elde edilen tahmini kreatinin klirenlerinin (tKK) ortalaması.



ŞEKİL 2: Çalışma boyunca elde edilen ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalama değerleri.

Hastaların bilinen veya nefroloji polikliniğinde ilk defa fark edilen diyabete ait komplikasyon (nefropati ve retinopati dışındaki mikrovasküler veya makrovasküler) sayısı hasta başı ortalama olarak 1.35 ± 0.63 bulundu.

Son kontroldeki takip durumuna göre; 105 (%70.5) hasta halen aktif takipte iken, 20 (%13.4) hasta diyalize başlamış, 6 (%4.0) hasta ölmüş, 18 (%12.1) hasta ise takip dışına çıkmıştı. HbA1c, ölen hastalarda, diğer gruplara göre oldukça yüksek bulundu (ölen hasta grubunda: 9.41 ± 4.24 , aktif takipteki hasta grubunda: 7.86 ± 1.76 , diyalize geçen hasta grubunda: 7.42 ± 1.1 , $p=0.08$) (Tablo 1). Ayrıca tüm bu hastalar incelendiğinde bazal değerlendirmedeki ortalama serum üre, kreatinin ve tahmini GFR değerleri; aktif takipteki grupta, diyalize geçen gruba oranla anlamlı olarak daha iyi olarak saptandı [serum kreatinin ve tahmini GFR sırası ile: 1.7 ± 0.7 mg/dL ve 2.8 ± 1.0 mg/dL ($p=0.013$); 53.7 ± 23.9 mL/dk ve 32.2 ± 9.8 mL/dk ($p<$

0.001)]. Öte yandan, diyalize geçen grupta serum total protein ve albümin düzeyi ile hematokrit ve serum kalsiyumu, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük, proteinüri miktarı da anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Takipler sırasında serum kreatinin düzeyi 2 katına çıkan hasta sayısı 26 (17.4) olarak bulundu. Bu hastaların 20 (%76.9)'si diyalize geçmiş, 2 (%7.7) hasta ölmüş, 2 (%7.7) hasta takip dışı kalmış, diğer 2 (%7.7) hasta ise halen aktif poliklinik takiplerine gelmekte idi. Serum kreatininin 2 katına çıkma süresi; aktif takipteki hastalarda 38.0 ± 14.1 ay, diyalize geçenlerde 11.8 ± 6.7 ve ölen hastalarda ise 9.5 ± 0.7 ay olarak bulundu. Diyalize başlayan hastalarda serum kreatininin 2 katına çıkması istatistiksel olarak anlamlı daha kısa idi ($p=0.029$). Diyalize başlayıp başlamama ile hastaların ortalama diyabet komplikasyonu sayısı arasında korelasyon yoktu ($r=-0.840$, $p=0.345$).

Korelasyon analizleri Tablo 2'de sunulmuştur. Başvuruda hipertansiyon varlığı ile diyabet komplikasyon sayısı, diyabet tanısının toplam süresi (yıl) hastaların yaşı, bazal kilo, bazal VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hipervolemi bulguları ile başvuranlarda serum albümin değeri tüm gruba göre daha düşük bulundu (sırası ile 3.27 ± 0.73 ve 4.05 ± 0.63 g/dL, $p=0.001$), ancak bazal proteinüri, kreatinin klirensi, sistolik veya diyastolik kan basınçları yönünden fark saptanmadı.

Hastalar anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) ve anjiyotensin 2 reseptör blokleri (ARB) kullanımına göre sınıflandırıldığında; hiçbiri kullanmayan hasta sayısı; 31 (%20.8), sadece ACEi kullanan; 66 (%44.3) hasta, sadece ARB kullanan; 47 (%31.5) hasta, hem ACEi hem de ARB kullanan; 5 (%3.4) hasta idi. Hastaların proteinüri miktarları ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı yapan ilaç kullanımına göre sınıflandırıldığında, hem ACEi hem de ARB kullanan hastaların ortalama bazal proteinüri miktarı en fazla olan hasta grubu olduğu görüldü. Yani proteinürisi en fazla olan gruba ikili RAS blokajı yapan ilaçlar verilmişti.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların kreatinin düzeyinin takip süresince bazal değerlerine göre 2

TABLO 1: Hastaların çalışma başlangıcındaki demografik ve biyokimik verilerinin takip durumuna göre sınıflandırılması

	Aktif Takipte Olanlar (n= 105)	Diyalize Başlayanlar (n= 20)	Ölen Hastalar (n= 6)	Tüm Hastalar ¹ (n= 149)	P
Demografik Veriler					
Yaş	61.3 ± 9.4	59.3 ± 7.4	62.8 ± 11.5	61.4 ± 9.1	0.43
Kadın/erkek	46/59	8/12	3/3	66/83	0.37
Boy (cm)	161 ± 7	164 ± 8	159 ± 7	161 ± 8	0.45
Kilo (kg)	77.8 ± 12.7	78.0 ± 8.9	77.5 ± 8.1	78.2 ± 12.0	0.98
VKI ² (kg/m ²)	29.9 ± 4.6	28.3 ± 3.8	31.2 ± 4.3	30.1 ± 4.7	0.10
Diyabet komplikasyon sayısı ³	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.6	0.64
Toplam takip süresi (ay)	24.6 ± 15.1	14.0 ± 7.4	16.2 ± 6.9	22.0 ± 13.9	0.11
Vital Bulgular					
Sistolik kan basıncı (mmHg)	150 ± 24	164 ± 27	158 ± 13	152 ± 25	0.053
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	86 ± 13	92 ± 9	77 ± 34	86 ± 14	0.097
Nabız (/dakika)	83 ± 10	87 ± 8	71 ± 17	83 ± 11	0.052
Biyokimyasal Veriler					
Glukoz (mg/dL)	168 ± 68	171 ± 60	180 ± 143	173 ± 74	0.52
Üre (mg/dL)	62 ± 31	93 ± 32	70 ± 31	68 ± 33	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.7 ± 0.7	2.8 ± 1.0	1.7 ± 0.7	1.9 ± 0.9	<0.001
Sodyum (mmol/L)	139 ± 4	139 ± 6	140 ± 3	139 ± 4	0.73
Potasyum (mmol/L)	5.0 ± 0.8	5.3 ± 0.6	5.1 ± 0.8	5.1 ± 0.8	0.15
Kalsiyum (mg/dL)	9.1 ± 1.4	8.9 ± 0.6	9.1 ± 1.2	9.1 ± 1.2	0.04
Fosfor (mg/dL)	3.9 ± 3.0	4.1 ± 0.6	3.9 ± 0.6	4.0 ± 0.9	0.09
Trigliserid (mg/dL)	180 ± 142	172 ± 108	137 ± 61	178 ± 131	0.78
Total kolesterol (mg/dL)	188 ± 45	206 ± 60	194 ± 89	194 ± 52	0.41
HDL (mg/dL)	48 ± 16	47 ± 9	44 ± 11	48 ± 14	0.93
LDL (mg/dL)	103 ± 41	119 ± 57	121 ± 96	107 ± 46	0.74
Ürik asit (mg/dL)	6.3 ± 1.9	6.5 ± 1.7	6.8 ± 2.2	6.4 ± 1.9	0.64
Albümin (g/dL)	4.1 ± 0.7	3.8 ± 0.4	4.2 ± 0.6	4.1 ± 0.6	0.04
Total protein (g/dL)	7.4 ± 0.6	6.6 ± 0.8	7.0 ± 1.0	7.3 ± 0.7	0.004
Sedimentasyon (mm/saat)	51 ± 34	54 ± 35	38 ± 38	50 ± 34	0.61
Hemoglobin (g/dL)	12.3 ± 1.9	10.2 ± 1.1	11.7 ± 2.5	12.0 ± 2.0	0.05
HbA1c (g/dL)	7.86 ± 1.76	7.42 ± 1.1	9.41 ± 4.24	7.97 ± 1.89	0.08
Hematokrit (%)	34.7 ± 5.3	30.4 ± 4.5	35.9 ± 8.5	34.1 ± 5.6	0.006
İdrar miktarı (mL/gün)	2321 ± 1130	2815 ± 861	2612 ± 837	2486 ± 1141	0.169
Kreatinin klirensi (mL/dk) ⁴	54.1 ± 31.0	26.5 ± 9.8	51.0 ± 11.6	49.1 ± 29.1	<0.001
tKK (mL/dk) ⁵	53.7 ± 23.9	32.2 ± 9.8	50.8 ± 15.1	50.1 ± 22.6	0.04
Proteinüri (mg/gün)	1558 ± 1965	4112 ± 3570	530 ± 534	1948.1 ± 2426	0.03

¹Takip dışına çıkan hastalar da dahil edilmiştir.

²Vücut kitle indeksi.

³Hasta başı ortalama diyabet komplikasyon sayısı (nefropati ve retinopati hariç).

⁴24 saatlik idrar biriktirme yöntemi ile saptanan kreatinin klirensi

⁵Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan tahmini kreatinin klirensi.

katına çıkıp çıkmaması ve son değerlendirmedeki takip durumuna göre değerlendirildiğinde; halen aktif takipte olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları, diyalize geçen veya ölen hasta-

lara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p= 0.062), (Tablo 3). Ayrıca serum kreatininin 2 katına çıkma süresi üzerinde; bazal serum kreatinin değeri anlamlı

TABLO 2: Çalışma verilerinden elde edilen korelasyon analizleri. Takip dışı olan hastalar da dâhil edilmiştir.

Araştırılan Parametreler		r	p
Diyabet süresi	Komplikasyon sayısı	0.129	0.148
	Bazal HbA1c	0.200	0.050*
	Bazal tKK	-0.169	0.041*
Yaş	Diyabet süresi	0.177	0.032*
	Bazal tKK	-0.184	0.047*
	Bazal sistolik kan basıncı	-0.071	0.390
	Bazal diyastolik kan basıncı	0.021	0.790
	Komplikasyon sayısı	-0.081	0.363
VKİ	Komplikasyon sayısı	-0.102	0.352
	Bazal diyastolik kan basıncı	0.347	0.001*
	Bazal sistolik kan basıncı	0.248	0.014*
Tahmini kreatinin klirensi	24 saatlik kreatinin klirensi	0.711	<0.001*
	Komplikasyon sayı	0.021	0.815
	Bazal sistolik kan basıncı	-0.240	0.010*
	Bazal diyastolik kan basıncı	-0.240	0.011*
	Bazal HbA1c	0.025	0.819
Ortalama proteinüri	Bazal tKK	-0.270	0.017*
	Bazal sistolik kan basıncı	0.175	0.120
	Bazal diyastolik kan basıncı	0.111	0.330
	Komplikasyon sayısı	0.121	0.320
	Hasta yaşı	-0.360	0.001*
	Diyabetin süresi	-0.060	0.580
	Bazal HbA1c	-0.060	0.960

*Anlamli korelasyon var. VKİ: vücut kitle indeksi.

TABLO 3: Çalışmaya dâhil edilen hastaların kreatinin düzeyinin takip süresince bazal değerleri, bazal değerlerine göre 2 katına çıkıp çıkmaması ve son değerlendirmedeki takip durumuna göre sınıflandırılması.

	Takip Durumu*				
	Takipte	Diyaliz	Ölüm	Takip dışı	Toplam
ACEi/ARB Kullanmayan	18	10	1	2	31
ACEi	45	7	3	11	66
ARB	37	3	2	5	47
ACEi + ARB	5	0	0	0	5
Toplam	105	20	6	18	149

* Halen aktif durumda olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları, diyalize geçen veya ölen hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.062)

olarak etkili bulundu (p= 0.002). Serum kreatinin düzeyi ACEi/ARB kullanmayanlarda, 2.6 ± 1.17 mg/dL, sadece ACEi veya sadece ARB kullananlarda 1.7 ± 0.50 mg/dL, hem ACEi hem de ARB kullananlarda 1.37 ± 0.32 mg/dL idi. Ancak hasta

yaşı, cinsiyeti, bazal serum albümin, kolesterol ve trigliserid değerleri ve HbA1c düzeyi etkili bulunmadı.

Diyabetin toplam süresi ile komplikasyon sayısı (nefropati hariç) arasında bir korelasyon saptanmaz iken bazal HbA1c ve tahmini bazal GFR arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 2). Yaş ile diyabet süresi ve bazal tahmini GFR arasında ilişki saptanırken, yaş ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ve diyabetin nefropati dışındaki komplikasyon sayısı arasında bir ilişki saptanamadı (Tablo 2). Öte yandan BKİ ile hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Öte yandan tKK ile; 24 saatlik idrar biriktirerek ölçülen kreatinin klirensi arasında güçlü bir ilişki saptanırken, tKK ile bazal sistolik ve diyastolik kan basınçları ile anlamlı negatif korelasyon bulundu, ancak bazal HbA1c ve diyabetik komplikasyon sayısı arasında bir korelasyon gösterilemedi (Tablo 2). Ortalama proteinüri ile bazal tKK ve hasta yaşı arasında anlamlı negatif ilişki saptanırken, ortalama proteinüri değeri ile bazal sistolik ve diyastolik kan basınçları, komplikasyon sayısı, bazal HbA1c ve diyabetin toplam süresi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2). Ayrıca beslenme parametresi olan serum albümin ortalama düzeyi halen takipte olan grupta 4.1 ± 0.7 g/dL iken diyalize başlayan grupta 3.8 ± 0.4 g/dL bulundu (p= 0.017) (Tablo 1). Sağkalım analizinde, başvurudaki bulgulardan hastaların diyalize geçmesi veya ölümlü ile ilişkili bulunan tek parametre başvuru sırasındaki serum kreatinin düzeyi idi (p= 0.007). Yaş, cinsiyet, diyabet süresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, serum üre düzeyi ve proteinüri düzeyi, ACEi veya ARB kullanımı ise ilişkili bulunmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilindiği gibi, diyabetik nefropatili hastalarda mikroalbuminürinin ortaya çıkması ile birlikte kan basıncı genellikle yılda 2–3 mmHg artmaya başlar ve geceleri görülen kan basıncı azalması görülmez.⁷ Tip 2 DM'de bireylerin çoğunda mikroalbuminüri başlamadan önce hipertansiyon vardır. Bununla birlikte mikroalbuminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve ilerleyici böbrek has-

talıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar. Tip 2 DM'de hipertansiyon hastaların 1/3'ünde tanı anında vardır ve nefropati ilerledikçe hipertansiyon sıklığı artar.^{7,8} Tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon, diyabetik nefropati ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel hipertansiyon veya diğer sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir.^{7,8} Bizim çalışmamızda hastaların %94.6'sı başvuru sırasında hipertansif idi. Bu durum çalışmamıza alınan hastaların, hipertansiyonun sıklıkla eşlik ettiği evre 3 ve üzeri (aşikâr diyabetik nefropatili) hastalar olduğu göz önüne alınırsa bu bulgu sürpriz sayılmamalıdır.^{8,9} Nitekim başvuruda ödemi olduğu belirtilen 60 hastanın 58'i aynı zamanda hipertansif idi.

Sunulan çalışmaya dâhil edilen hastaların kreatinin düzeyinin takip süresince bazal değerlerine göre 2 katına çıkıp çıkmaması çalışmamızın temel amaçlarından biriydi ve son değerlendirmedeki takip durumuna göre; halen aktif takipte olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları (hastaların %82.1'i), diyalize geçen hastalara (toplam 20 hastanın 10'u, %50) göre, her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da yüksek bulundu ($p=0.062$) (Tablo 3). Tüm hastalar incelendiğinde kreatinin 2 katına çıkma süresindeki tek etkili bulunan, gösterge başvurudaki serum kreatinin değeri bulundu. Ayrıca bazal değerlendirilmedeki ortalama serum kreatinin ve tahmini GFR değerleri yanında serum albümin ve hematokrit değerleri; aktif takipteki grupta diyalize geçen gruba oranla anlamlı olarak daha iyi idi. Diyalize geçen hastalarda ise proteinüri düzeyi daha fazla bulundu (Tablo 1). Yani düşük böbrek fonksiyonu ile başvuran, proteinürisi daha fazla olan hastalara ACEi ve/veya ARB ya daha az reçete edilmiş ya da bu hastalar bu ilaçları daha az tolere edebilmişlerdir.

Diyabetik nefropati ile ilgili yapılan çalışmalarda pek çok girişimle nefropatiyi yavaşlatmanın mümkün olduğu gösterilmiştir. Bilindiği üzere renoprotektif önlemler nefropatiyi engelleyebilir veya ilerlemesini yavaşlatabilirler.^{7,10} Prospektif ve randomize çok sayıda çalışmada RAS blokajı yapan ilaçların hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik nef-

ropatilerde, kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak renal koruma yaptıkları gösterilmiştir.¹¹⁻¹⁵ Yalnız bu girişimler en büyük etkisini hastalığın erken dönemlerinde başlanması halinde göstermektedir.^{7,16} Bizim çalışmamızda ise aşikâr nefropatisi olan hastaların çalışmaya dâhil edildiği ve yukarıda bahsedilen serum kreatinin ve bazal tahmini GFR değerlerine sahip oldukları göz önüne alınacak olur ise, halen aktif takipteki hastaların daha yüksek oranda ACEi ve/veya ARB kullanmalarının, diyalize geçiş oranını azalttığını söylemek doğru olmayabilir. Çünkü diyalize başlayan grubun başvurudaki böbrek fonksiyonları zaten düşüktü ve diyalize daha yakın hastalardı. Buna ek olarak, ACEi ve/veya ARB kullanmamış hastaların bazaldeki böbrek fonksiyonları daha kötü idi (Tablo 3).

Korelasyon analizleri incelendiğinde (Tablo 2); bazal tahmini kreatinin klirensinin hem diyabet hem de hasta yaşı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak varyans analizi yapıldığında bu ilişkinin daha çok yaş ile tahmini kreatinin klirensi arasında olduğu ($p=0.007$), diyabetin süresi ile bazal tahmini kreatinin klirensi arasında direkt bir ilişki olmadığı ($p=0.100$) anlaşılmaktadır. Bilindiği gibi diyabetik nefropatinin gelişimi ve progresyonu hastalar arası büyük farklar gösterebilmekte ve bunlara genetik faktörler de etki edebilmektedir.^{8,17}

Yine bu analizlerde; ortalama bazal proteinüri miktarı ile ortalama tahmini kreatinin klirensi arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($r=0.270$, $p=0.017$). Non-diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabetik hastalarda da proteinüri, nefropati gelişimi ve ilerlemesi için önemli etkidir.¹⁸⁻²⁰ Yukarıda da tartışıldığı üzere RAS blokajı yapan ilaçlar da dâhil olmak üzere proteinüriyi azaltıcı yaklaşımlar, nefropati gelişimini geciktirir veya yavaşlatır. Bu nedenlerle bizim çalışmamızda saptanan bu negatif korelasyon, diyabetik nefropatinin seyri gereği, beklendiği gibidir. Ayrıca çalışmamızda proteinüri ile sistolik veya diyastolik kan basıncı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Oysaki kan basıncı yüksekliği ile diyabetik nefropati gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu noktada şu hususa dikkat etmek

gerekir; çalışmamıza aşikâr nefropatili hastalar dâhil edilmiştir ve zaten bu evredeki hastalarda hipertansiyon, neredeyse kuraldır. Ayrıca çalışmamızda tüm gruplarda, bazal değerlendirmesine göre izleyen aylarda kan basıncı ortalamalarında bir azalma olmasına rağmen, sürekli hedef değerlerin üzerinde seyretmiştir. Bu nedenlerle çalışmamızda, kan basıncı yüksekliği ile proteinüri arasında, gruplar arasında oluşması muhtemel bir ilişki veya farkı saptamayı beklememek gerekmektedir.

Başlangıç nefropatisinde olduğu kadar aşikâr nefropatide de glisemik kontrolün GFR'nin düşüş oranıyla yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.²¹ HbA1c düzeyinin %8'in üzerinde olması başlangıç nefropatisi ile yakından ilişkilidir. "The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" çalışması ile tip 1 DM'lilerde, "UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)" çalışması ile tip 2 DM'lilerde HbA1c düzeyi ile böbrek ve göz bulgularının güçlü ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DCCT çalışması yüksek HbA1c'nin nefropati açısından ilerlemeyi arttırdığını ve tip 1 diyabetik hastaların hem başlangıç hem de aşikâr nefropati evresinde intensif insülin tedavisinin etkili olduğunu gösterdi.^{8,22} UKPDS'de ise tip 2 DM'de başlangıç nefropati aşamasında intensif tedavinin kontrol çalışma grubu ile farkı gösterilmiştir.^{5,8} Ancak bizim çalışmamızda tKK ile HbA1c arasında ilişki saptanmadı. Fakat ölen hastaların HbA1c değerleri, diyalize geçen veya halen takipte olan hastalara oranla yüksek bulundu (Tablo 1). Her ne kadar sıkı kan glukozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği yukarıdaki çalışmalarda gösterilmiş olsa da aşikâr diyabetik nefropati geliştikten sonra, sıkı glisemik kontrolün renal hasarın progresyonunu belirgin olarak etkilemediğine dair bulgular mevcuttur.^{7,23} Ayrıca çalışmamızdaki hastaların bazal HbA1c düzeyi ortalaması yüksek idi (7.97 ± 1.89 g/dL). Tablo 1'den de anlaşılacağı üzere, bazal değerlendirmeden itibaren diyalize geçen hastaların HbA1c değeri oldukça yüksek iken, halen takipte olan hastalara oranla diyalize geçen hastaların değerleri daha düşük bulundu. Bu bulgular, kan şekeri

regülasyonu çok kötü olan hastaların diyaliz düzeyine gelmeden kaybedildiklerini (muhtemelen kardiyovasküler hastalıklardan dolayı) düşündürmektedir. Diyalize yakın düzeyde renal fonksiyonları kötü olan hastaların ise gerek insülinin renal klirensindeki azalmaya bağlı daha az insülin ihtiyacı olmasından veya bu hastaların üremik ortamdan dolayı ortaya çıkan beslenme problemlerinden ve gerekse bu düzeye gelmiş hastalarda otonomik nöropatiye bağlı gastroparezi nedeniyle sindirim problemlerinin beslenmeyi bozmasından dolayı son aylardaki kan şekeri seviyelerinin daha düşük düzeylerde seyrettiğini düşündürmektedir.^{7,24} Nitekim önemli bir beslenme parametresi olan serum albümin ortalama düzeyi halen takipte olan grupta 4.1 ± 0.7 g/dL iken diyalize başlayan grupta 3.8 ± 0.4 g/dL bulunmuştur ($p=0.017$) (Tablo 1).

Bilindiği üzere, obezite, diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{7,10} Ortalama takip süresi 21.9 ± 13.8 ay olan bu çalışmada hastaların ortalama VKİ'leri 30.1 ± 4.6 bulunmuştur ki bu da hastaların genellikle obez olduğunu göstermektedir. Bu durum, glukoz toleransı bozukluğunu da içeren metabolik sendrom ile ilişkili olabilir, ayrıca trigliserid düzeyleri 178.4 ± 131.9 ve hipertansif hasta oranı %94.6 idi. Nitekim VKİ ile bazal sistolik ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Hastaların nefroloji polikliniğine başvuruları sırasındaki önde gelen şikâyetleri incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun (73 hasta, %49.0) herhangi önemli veya devamlı bir semptomunun olmadığı görülmektedir. Bu sonucu yorumlarken şu hususlar göz önüne alınmalıdır. Hastanemizde hastalar, nefroloji polikliniğimize, ancak bir hekim (çoğunlukla diyabet veya genel dâhiliye polikliniklerinde çalışan) yazısı ile sevk edildiklerinde kabul edilmektedir, yani hastalar rutin hekim kontrolleri sırasında nefropati bulguları tespit edildiği takdirde tarafımıza yönlendirilmektedir. Ayrıca 25 (%16.8) hastada aşikâr hipervolemi bulguları (nefes darlığı, ödem, sırt üstü yatamama vb.) ve 5 (%3.4) hastada ise bulantı ve kusma saptandı. Ön planda hipervolemi

bulguları ile başvuranlarda serum albümin değeri tüm gruba göre daha düşük bulundu (sırası ile 3.27 ± 0.73 ve 4.05 ± 0.63 g/dL, $p= 0.001$), ayrıca bu 25 hastanın 21 (%84)'inde başvuru sırasında ödem saptandı, ancak bazal proteinüri, kreatinin klirensi, sistolik veya diyastolik kan basınçları yönünden fark saptanmadı. Bu hastalarda aşikâr hipervoleminin temel sebebinin serum albümindeki düşüğe sekonder olarak gelişen sütün tutulumu olduğu düşünülebilir ancak hastaların diyet uyumu, diüretik kullanımı veya kardiyak fonksiyonlar gibi hastanın volüm durumunu ve serum albumin düzeyini etkileyebilecek diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada sonuç olarak, aşikâr diyabetik nefropatili hastalarda; renal prognoz en önemli göstergesinin başvuru sırasındaki böbrek yet-

mezliğinin derecesi, mortalitenin en önemli göstergesinin ise başvurudaki HbA1c düzeyi olduğu bulunmuştur. Aşikâr diyabetik nefropatiye sıklıkla eşlik eden hipertansiyon volüm ve VKİ ile ilişkilidir, bu hastalarda hipertansiyonun kontrolü güç olup, kilo azaltıcı yöntemler ve diüretik kullanımı gerekmektedir. İlerlemiş diyabetik nefropati ile başvuran hastalarda ACEi ve ARB kullanımı oranları düşük olmaktadır. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun bozukluk derecesini belirlemede yaş, diyabet süresinden daha güçlü bir göstergedir. Başvuru sırasındaki HbA1c düzeyinin düşük olması iyi beslenememe ve üremi ile ilişkili olabileceğinden renal prognozun belirlenmesinde uygun bir gösterge olmayabilir. Ayrıca tip 2 diyabetik hastalarda renal ve hasta sağkalımını önlemede daha iyi glisemik kontrolün yapılması ve nefroloji merkezlerine daha erken sevk edilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
- Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324(2):78-84.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290(16):2159-67.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. *Contemporary Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes*. In: Karpuz H, Karpuz V, translation eds. 2nd ed. Pennsylvania, USA, Handbooks in health Care Co.; 2004. p.264-85.
- Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. [Diabetic Nephropathy]. *Hacettepe Medical Journal* 2004;35(1):12-7.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(Suppl 2):64-78.
- Wesson DE. Can risk factor modification prevent nephropathy in type 2 diabetes mellitus? *Am J Kidney Dis* 2000;36(5):1054-6.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al., Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
- Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):910-2.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
- Keane WF; Brenner BM; de Zeeuw D; et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63(4):1499-507.
- Brenner BM; Cooper ME; de Zeeuw D; et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-9.
- American Diabetes Association: Position Statement: diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:S94-S98.
- Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46(11):1829-39.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1448-56.
- 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(10):754-62.

20. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44(11):1303-9.
21. Viberti G. Recent advances in understanding mechanism and natural history of diabetic renal disease. *Diabetes Care* 1988;11(Suppl 1):3-6.
22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
23. Bell DS, Alele J. Dealing with diabetic nephropathy. *Postgrad Med* 1999;105(2):83-7, 91-4.
24. Daniels BS, Goetz FC. Diabetes and the kidney. In: Davidson JK, ed. *Clinical Diabetes Mellitus: A Problem-Oriented Approach*. New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 2000. p.529-37.