

DERLEME

Diyabetik Nefropati

Diabetic Nephropathy

Armağan TUĞRUL

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin önemli bir nedenidir. Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artış gösterir. Diyabetik nefropatının gelişiminde hiperglisemi, hipertansiyon, sigara, ileri yaş, insülin direnci, erkek olma, yüksek proteinli beslenme ve genetik risk faktörleri belirleyicidir. Diyabetik nefropatinin patogenezinde non-enzimatik glikasyon, poliol yolu aktivitesi, protein kinaz C aktivasyonunun artması, glukotoksisite, ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozukluğu ve genetik faktörler rol oynar. Diyabetik nefropatinin tedavisinde insülin kullanımıyla kan şekeri düzenlenmeye, ACE inhibitörleri ile mikroalbuminürü ve hipertansiyonun tedavisi yapılmaktır ve düşük proteinli diyet uygulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Albümür/etyoloji; diabetes mellitus, insüline bağımlı/komplikasyon; diabetes mellitus, insüline bağımlı olmayan/komplikasyon; diyabetik nefropati/etyoloji/önleme ve kontrol/tedavi; böbrek yetmezliği/etyoloji/tedavi; risk faktörü.

Diabetic nephropathy is an important cause of end-stage renal disease. Its incidence is closely correlated with the duration of diabetes mellitus. Hyperglycemia, hypertension, smoking, advanced age, insulin resistance, male gender, high protein intake, and genetic factors have been implicated in the development of diabetic nephropathy. It has been shown that non-enzymatic protein glycation, enhanced polyol pathway, increased protein kinase C activity, glucose toxicity, biochemical defects in the extracellular matrix, and genetic factors play role in its pathogenesis. Treatment of diabetic nephropathy includes good blood glucose regulation with insulin, treatment of hypertension and microalbuminuria with ACE inhibitors, and decreased protein intake.

Key Words: Albuminuria/etiology; diabetes mellitus, insulin-dependent/complications; diabetes mellitus, non-insulin-dependent/complications/physiopathology; diabetic nephropathies/etiology/prevention & control/therapy; kidney failure/etiology/therapy; risk factors.

DİYABETİK NEFROPATİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabetik nefropati (DNF), diyabetin seyrinde sık görülen bir komplikasyondur. Hem tip 1, hem tip 2 diyabet için önemlidir ve ikisinde de kronik böbrek yetersizliğine neden olur. Diyabetle ilgili ölümlerin yaklaşık %10'u böbrekten kaynaklanır. Tip 1 diyabette böbrek kaynaklı ölüm %50 oranındayken, tip 2 diyabette %5 (Avrupa'da %10-30) olarak bildirilmiştir.^[1,2]

Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar. Diyabet süresi 20-40 yıl olan tip 1 olgularda %30-40, 20 yıllık tip 2 diyabetlilerde %50 oranında DNF gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği (ESRD) ise, proteinürü başladıkten sonraki 8-10 yıl içinde gelişir.^[3]

Amerika Birleşik Devletleri'nde, son 20 yılda hem diyabet hem ESRD sıklığının arttığı; 1982-92 arasında, ESRD oranının %27'den %36'ya çıktıgı bildirilmiştir. Benzer oranda artışlar diğer gelişmiş ülkelerde de görülmektedir.^[4]

Önceleri böbrek komplikasyonlarının tip 2 diyabette daha az olduğu düşünülmüşine karşın, tip 2 diyabette hasta sayısının daha fazla olması, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı tedavilerinin daha etkin olması nedeniyle yaşlı nüfusun artması, tip 2 diyabette de nefropati oranının yükselmesi sonucunu getirmiştir.^[4] Son dönem böbrek yetersizliği görülen yeni olguların %42'sinin diyabetli olduğu belirlenmiş; bunların da 2/3'ünün tip 2 olduğu bildirilmiştir.^[5]

Ülkemizde DNF ile ilgili olarak, farklı grupların farklı parametrelere göre sonuçları bildirilmiştir. Diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine bir çalışmada çeşitli araştırmalarda bildirilen oranlar aşağıdaki şekilde derlenmiştir: Tip 1 diyabette %46,6, tip 2 diyabette %30 oranlarında proteinüri (Efe ve ark.); %12,5 oranında nefropati (Pınar ve ark.); %24 oranında mikroalbuminüri, %7 oranında böbrek yetersizliği (Özer ve ark.); %7 oranında nefropati (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi), %15 oranında proteinüri (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi); %25 oranında nefropati (Sayinalp ve ark.).^[6]

Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaşı, insülin direnci, erkek olma (menopoz öncesi kadınlarda risk düşük), siyah ırktan olma, yüksek proteinli beslenme, ailede kardiyovasküler olay öyküsü bulunması ve genetik faktörler olarak sayılabilir.^[2,4,7-10]

1. Hiperglisemi: Gliseminin iyi kontrolü albümüne ilerlemesini azaltır. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmalarında glisemi kontrolü ile nefropatinin azaldığı gösterilmiştir.^[4,7]

2. Sigara: Sigara içen tip 2 diyabetlilerde, sigara içmeyenlere oranla mikroalbuminüri riski daha yüksektir ve ESRD görülme sıklığı iki kat fazladır. Tip 1 diyabette de, sigarayı bırakanlar da renal fonksiyon kaybının yavaşlığı bildirilmiştir.^[2,4]

3. Protein alımı: Tip 1 diyabette, protein alımının azaltılması ile mikroalbuminüri sıklığının gerilediği ve ilerlemesinin yavaşladığı görülmüştür. Kontrol çalışmalarında, tip 2 diyabette 0.8-1 g/kg/gün'den fazla protein verilmesi önerilmiştir.^[4]

bette 0.8-1 g/kg/gün'den fazla protein verilmesi önerilmiştir.^[4]

4. Hipertansiyon: Diyabetin henüz gelişmemiş olduğu, ancak genetik olarak yüksek risk taşıyan kişilerde hipertansiyon saptanmıştır.^[4,7] Hipertansiyonlarda normotansiflere oranla 2.5 kat fazla tip 2 diyabet gelişme riski vardır.^[11] Belirgin nefropati gelişme riskinin, aileden en az bir kişinin hipertansiyonlu olması ile üç kat arttığı saptanmıştır.^[8] Ayrıca, erken diyabet döneminde esansiyel hipertansiyonun görülmesi, glomerulosklerozu ve ESRD'nin oluşumunu hızlandırır.^[3,4]

5. Ailede kardiyovasküler olay ve hipertansiyon öyküsü olması, gebelikte annenin sigara içmesi (hipoksi) nefropatiyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmiş ve gliseminin kötü kontrolünün ilerlemeye yol açtığı bildirilmiştir.^[12]

DİYABETİK NEFROPATİDE PATOGENETİK MEKANİZMALAR

1. Hiperglisemi
 - a. Nonenzimatik glikasyon.
 - b. Poliol yolu aktivasyonu.
 - c. Protein kinaz C aktivasyonunun artışı
 - d. Glikotoksisite.
2. Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozuklukları
3. Hemodinamik faktörler
4. Ailesel ve genetik faktörler
 - a. Na-Li transportu.
 - b. Na-H antiportu.
 - c. İnsülin direnci.

Bu mekanizmaları sırasıyla inceleyelim:

1. Hiperglisemi^[8,13]

Normal glikoz düzeyi sağlandığında mikroangiopatik lezyonların engellenmesi; DNF'de görülen basal membran kalınlaşması, mezengium genişlemesi olan bir hayvan böbreği histolojisinin normal hayvana transplante edilince düzeltmesi; diyabete genetik predispozisyonu olmayan, pankreatite bağlı gelişen hiperglisemi olan bireylerde yukarıdaki böbrek lezyonlarının görülmesi, fizyopatolojide hiperglisemi-

nin önemini göstermektedir. Gliseminin kötü kontrolü mikroalbuminürüyi artırarak erken dönemde DNF'nin ilerlemesine neden olmakta, geç dönemde hipertansyonun ortaya çıkmasıyla nefropati aşırılaşmaktadır.^[14] Gerek tip 1 diyabette (DCCT ve Stockholm çalışmaları), gerekse tip 2 diyabette hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.^[15]

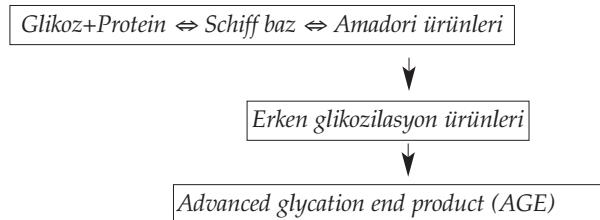
Hipergliseminin tetiklediği aşağıdaki mekanizmaların da DNF gelişiminde önemi vardır.

a. Nonenzimatik glikozilasyon^[8,13]

Glikoz ile dolaşımındaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir reaksiyondur; sonuça glikozilasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar (Şekil 1).^[1]

Bu reaksiyon, diyabetlilerde normal kişilere göre en az iki kat fazladır ve bu son ürün AGE'ler doku hasarına neden olur (Şekil 2).^[13]

Farelerle yapılan deneylerde, aminoguanidinlerin glisemi kontrolünden bağımsız olarak, albümürüyi ve erken glikozilasyon ürünlerine geri dönüşsüz bağlanarak AGE'leri, basal membran kalınlaşmasını ve mezengium genişlemesini azalttığı gösterilmiştir; bu konuda, insanlarla ilgili yeterli veri yoktur.^[8,16]

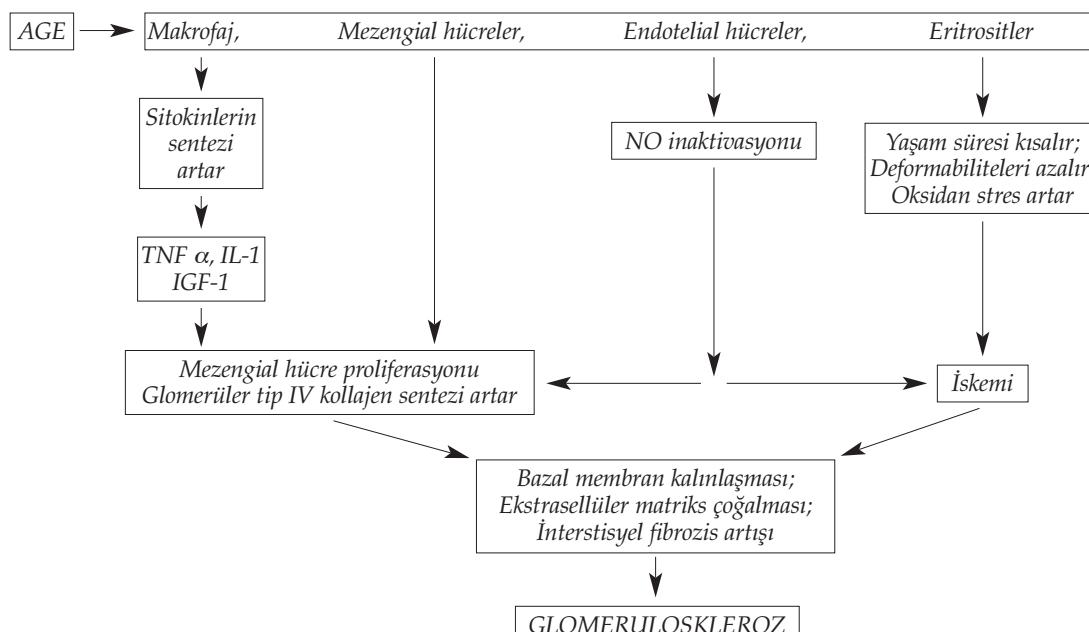


Şekil 1. Non-enzimatik glikozilasyon şeması.

b. Poliol yolu^[8,13]

Renal glomerüler ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolu ve Na-K-ATPaze aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve non-enzimatik glikozilenmeye daha uygun olan fruktozun artmasına yol açarak, doku hasarına neden olur. Ayrıca sorbitolün artması ile NADPH azalır ve glutatyon metabolizması bozularak, serbest oksijen radikalleri artar. Bu da vasküler hasarı artırır ve NO vasodilatator yanıtını azaltır; doku hipoksisi artar (Şekil 3).^[8]

Hayvan ve insanda poliol yolu aktivasyonunu inhibe ederek nefropatinin azaltılabilceğini bildiren çalışmalar vardır. Ancak, bu amaçla kullanılan aldoz redüktaz inhibitörlerinin yeri halen tartışmalıdır.^[1]



Şekil 2. AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü.



Sekil 3. Poliol yolu.

c. Protein kinaz C sistemi^[8,13]

Protein kinazlar, çeşitli hücrelerde uygun uyarının ardından sitozolden plazma membranına yer değiştirir ve aktive edilirler. Hücrelerin uyarlanlara yanıtını, gelişme hızını, DNA sentezini, hormonlara cAMP yanıtını artırırlar. Diaçil gliserol ve inositol fosfat düzeyi ile regüle edilirler. Diyabette, hipergliseminin bu mekanizmanın fazla çalışmasına neden olması sonucunda mezengial matriks artışı, bazal membran kirlılığının artışı, kollajen sentezi artışı, vasküler geçirgenlikte artış gelişir.

Sığanlarda, thiazolid türevi troglitazonun^[17] ve ACE inhibitörü ramiprilin^[16] diaçil gliserol ve protein kinaz C aktivitesini ve albümürünü azalttığı gösterilmiştir.

d. Glukotoksisite^[8]

Glukoz, hücrelere doğrudan toksik etkide bulunur. Hücre çoğalmasına, böbrekte ekstraselüler matriksin artmasını gösteren kollajen-fibronektin-laminin artışına yol açar. Mezengial hücreler daha az heparan sülfat sentez eder ve bazal membranın negatif elektrik yükünün azalmasına ve albümürünün artmasına neden olur.

2. Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozuklukları^[1,8]

Hücredeki matriks ve glomerül bazal membran yapı elemanlarından biri de kollajendir. Diyabette kollajen artışı vardır ve bu artış, insülin ile önlenebilir. Ayrıca, glomerül bazal membran yapısında yer alan glikozaminoglikan heparan sülfatin azlığı saptanmıştır. Heparan sülfat, sialik asit ile birlikte glomerüler kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlar. Diyabette saptanan heparan sülfat ve sialik asit azalmaları ile glomerül kapiller duvarının negatif yükü azalır ve erken dönemde nefropati patogenezinde ve filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde rol oynar. Proteinler tübuluslara ve mezengiuma geçer, fibrozis artışına yol açar.

3. Hemodinamik faktörler^[1,8,13]

Diyabetin erken evrelerinde renal kan akımında ve glomerüler hidrostatik basınçta artma olduğu saptanmıştır. Bu durum, harap edici bazı proteinlerin ve makromoleküllerin kan damar duvarına ve mezengiuma filtrasyonuna yol açar. Ayrıca, mezengial ve basal membran komponentlerinin sentezini uyarır. Daha sonra kapiller zayıflık başlar, fibrosis artar ve glomeruloskleroz gelişir. Diyabetik nefropati, diyabetteki endotel bozukluğunun özgün bir görsel olarak değerlendirilmektedir. Mikroalbuminürü ve ateroskleroz arasında ilişki olduğu, mikroalbuminürü tip 1 ve tip 2 diyabetlerde Lp(a), PAI-1, fibrinojen gibi hemostatik faktör anormallikleri olduğu bildirilmiştir.^[8]

4. Ailesel ve genetik faktörler

Hiperglisemi, nefropati gelişiminde en önemli risk faktöridür. Ancak, uzun süreli iyi kontrole rağmen nefropati gelişmesi nedeniyle, genetik faktörlerin de önemli olabileceği ve hipertansiyona genetik predispozisyon ile ilişkili olabileceği belirtilemiştir.^[7] Kan şekeri uzun yıllar yüksek seyreden tip 1 diyabetli hastaların sadece %40’ında nefropati gelişmesi, genetik faktörlerin de önemli olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.^[15]

Nefropatili diyabetlilerin diyabetli kardeşlerinde %83, nefropatisiz diyabetlilerin diyabetli kardeşlerinde ise %17 oranında nefropati saptanmıştır.^[13] Benzer sonuçlar Danimarka çalışmasında tip 1 diyabetlilerde, daha sonra Pima Indian’larda tip 2 diyabetlilerde gösterilmiştir.^[8]

Proteinürüsüz diyabetlilerin diyabetli çocukların %14, anne veya babadan birinde proteinüri varsa çocukların %23, her ikisinde de proteinüri varsa çocukların %46 belirgin proteinüri olduğu saptanmıştır.^[8]

Nefropati riskini ACE geninin bozukluğu etkiliyor gözükmektedir. Ayrıca, 825. pozisyondaki G proteininin β-3 subünitinin polimorfizmi obezite ve hipertansiyon ile ilişkilidir ve bu subünit, tip 2 diyabet ile ESRD olanlarda daha sık bulunmaktadır.^[4] IL-1 reseptör geni, sitokinlerle ilişkili genler, insülin direnç geni ile ilgili çalışmalar da vardır.^[8]

a. Na-Li counter transport sistemi^[8]

Hücre membranlarında değişime yol açan, %89 oranında genetik etki altında çalışan Na-Li pompa sistemi, esansiyel hipertansiyon ve komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1 ve tip 2 diyabette de, bu sistem aktivitesi ile nefropati arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu sistem ile özellikle metabolik kontrolün kötü olması, diğer faktörlerle birlikte nefropati gelişme riski artmaktadır.

b. Na-H antiport sistemi^[8]

Ekstraselüler Na ile intraselüler H iyon değişimini sağlayan sistemdir. Nefropatili tip 1 diyabetlilerde yüksek bulunmuş ve bu kişilerde hipertansiyon belirlenmiştir. Hiperglisemi ile aktivitesi artmaktadır. Böbrekte apikal membrandan Na reabsorbsiyonu yapar, protein kinaz C sistemi ile de ilişkisi vardır.

Gerek Na-Li gerekse Na-H sistemleri bozukluğu, damar düz kas hücrelerinde Na artışına; bu durum da damar tonusunda ve damar duvar kalınlığında artmaya neden olarak periferik dirence arteş ve mezengial hücrelerde çoğalmaya yol açar.^[18]

c. İnsülin direnci^[8]

Azalmış insülin duyarlığının, metabolik ve hemodinamik etkilerin katkısı ile nefropati için risk oluşturduğu düşünülmektedir. İnsülin reseptör geni, tip 1 diyabetli ve hızlı nefropati gelişmesi olanlarda yüksek oranda bulunmuştur. Mikroalbuminürünün tip 1 ve tip 2 diyabette insülin direncine eşlik ettiği gösterilmiştir.

KLİNİK

Diyabetin, özellikle tip 1 diyabette belirlenmiş, yıllar içinde yayılmış bir seyir şekli vardır. Tip 1 diyabette bu doğal klinik seyri takip etmek pek olanaklı değildir. Ancak, tip 1 diyabet gibi evreler geçirdiği düşünülmektedir (Tablo 1).^[1,19]

Kliniği ve ilerlemeyi belirleyen mikroalbuminürü ve hipertansiyon eklenmesidir. Bu nedenle üçüncü devre, takip ve tedavi açısından çok önemlidir. Mogensen^[19] 1987'de, mikroalbuminürük diyabetlilerde nefropati ve/veya böbrek yetersizlik oranını tip 1 diyabette %80, tip 2

diyabette %20 olarak bildirmiştir. Bu farkın nedeni çok iyi açıklanamamakla birlikte, tip 2 diyabette prematür mortalitenin kardiyovasküler nedenlerden dolayı daha fazla olmasına, tip 1 ve tip 2 diyabette nefropati gelişmesinde farklı faktörlerin rol oynamasına bağlıdır.^[20]

Tip 2 diyabette mikroalbuminürü olmasının, nefropati ve ESRD gelişme riskini 10 kat artırdığı bildirilmiştir.^[21] Ayrıca, tip 2 diyabette tipik diyabetik glomerulopati gelişiminin daha çok mikro- ve makroalbuminürüklerde olduğu; bu olgularda kan basıncı kontrolüne rağmen, böbrek fonksiyon kaybının hızlı geliştiği belirtilmiştir.^[20]

Tip 1 diyabette de mikroalbuminürü-proteinürü olması, hem böbrek yetersizliği, hem de makrovasküler aterosklerotik komplikasyonlar ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirleyicidir.^[2,10] Tip 1 diyabette 10 yıllık izlem süresinde ölüm oranı normoalbuminürülerde %15, mikroalbuminürülerde %25, makroalbuminürülerde %44 düzeyinde bulunmaktadır.^[10]

Mikroalbuminürü riski, HbA1c 10.1 üzerine çıktıktan sonra, diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır.^[22] DCCT çalışmada HbA1c %8.8 üzerine çıkışınca, mikroalbuminürü gelişmesi riskinin arttığı; HbA1c 7'den küçük olursa mikroalbuminürünün geri dönebildiği; bu sonuçların, Joslin Klinik ve Stockholm çalışma sonuçları ile de benzer olduğu bildirilmiştir.^[15]

ACE inhibitörlerinin mikroalbuminürüyi ve nefropati ilerlemesini azaltıcı etkisi birçok çalışmada kanitlanmıştır.^[16,23-25] Antihipertansif etkinin de katkısı ile olumlu etkisi daha çok artmaktadır.^[5]

TEDAVİ

Diyabetik nefropati tedavisi, öncelikle glisemi kontrolü, mikroalbuminürü ve hipertansiyon tedavisi, fizyopatolojide yer alan faktörlerin tedavisi ve son dönem böbrek yetersizliğinin tedavisi aşamalarından oluşur.

Hiperglisemi tedavisi

Nefropatinin önlenmesinde ve ilerlemesini durdurmadan yapılacak ilk iş, kan şekerinin ideal

ölçülerde tutulmasıdır (Açlık kan şekeri<126 mg/dl, tokluk kan şekeri<160 mg/dl, HbA1c<%7 gr/dl). Gerek DCCT çalışmasında, gerekse UKPDS çalışmasında kan şekerinin düzenlenme-

si ile mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği ve oranlarının azaltılabilcegi gösterilmiştir.^[15,26] Yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışmaların meta-anali-

Tablo 1. Tip 1 diyabette klinik seyir

1. Hiperfiltrasyon dönemi	
Süre	İyi kontrol ile düzenebilir.
Histopatoloji	Böbrek ve glomerül büyültür.
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)	Normal GFR'nin %20-50'si kadar artmıştır.
Proteinüri	Belirgin albüminüri yoktur.
Kan basıncı	Normaldir.
Tedavi	İnsülin tedavisi ile kesin olarak düzenebilir.
2. Normoalbüminürik dönem	
Süre	İlk beş yılda gelişir.
Histopatoloji	Bazal membran kalındır (İki yılda başlar).
GFR	Normaldir veya %20-50 kadar artmıştır.
Proteinüri	15-20 µg/dk albüminüri kadardır.
Kan basıncı	Normaldir, 1 mmHg/yıl artmaya başlar.
Tedavi	İnsülin ile düzenebilir.
3. Yeni başlayan diyabetik nefropati (Mikroalbüminürik dönem)	
Süre	6-15 yılda gelişir.
Histopatoloji	Bazal membran kalın, mezengium genişir.
GFR	Normal veya bazen çok hafif yüksektir.
Proteinüri	20-200 µg/dl veya 30-300 mg/gün mikroalbüminüri kadardır (yılda yaklaşık %20 artış).
Kan basıncı	Artmaya başlar. Tedavi edilmezse 3 mmHg/yıl artar.
Tedavi	Hiperglisemi ve antihipertansif tedavi ile düzenebilir. Tip 2 diyabette antihipertansif tedavi ile GFR ve mikroalbüminürünün kötüleşmesi önlenebilir.
4. Belirgin diyabetik nefropati (Proteinürik dönem)	
Süre	15-25 yılda gelişir.
Histopatoloji	Diffüz interkapiller glomeruloskleroz, mezengial genişleme görülür.
GFR	Azalmıştır (yaklaşık 10 ml/dk/yıl azalır)
Proteinüri	İlerleyici proteinüri görülür (>500 mg/gün).
Kan basıncı	Artmıştır (yaklaşık 5 mmHg/yıl artar).
Tedavi	Hiperglisemi ve antihipertansif tedavi ile GFR daha düşük oranda azalır. Tip 2 diyabette, tedaviye rağmen iyileşme zordur.
5. Son dönem böbrek yetersizliği	
Süre	25-30 yılda gelişir.
Histopatoloji	Belirgin glomeruloskleroz vardır.
GFR	10 ml/dk'dan azdır.
Proteinüri	Glomeruloskleroz gelişince proteinüri azalabilir.
Kan basıncı	Çok yüksektir.
Tedavi	Tüm tedaviye karşın, geri dönüşü yoktur.

zinde, HbA1c'de ortalama %1.4'lük azalma ile nefropati ilerleme riskinin %34 oranında azaldığı gösterilmiştir.^[15]

Tip 1 diyabette yoğun insülin tedavisi çalışmaları, başta DCCT olmak üzere daha çoktur. Japonlarda tip 2 diyabette yoğun ve konvansiyonel insülin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yoğun insülin tedavisi ile nefropati, retinopati ve nöropatide azalma olduğu bildirilmiştir.^[15]

Yoğun insülin tedavisine, haftada bir İV insülin eklenmesiyle kan basıncı, glisemi kontrolü ve ACEİ (angiotensin-converting enzyme inhibitor) kullanımından bağımsız olarak DNF ilerlemesinin azaldığı bildirilmiştir.^[27]

DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi gören tip 1 diyabetlilerin çalışma sonlandırıldıktan sonra dört yıl daha izlendiği EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) çalışmasında, HbA1c %7.2'den %7.9'a çıksa bile retinopati, mikroalbuminürü, albümürü oranının konvansiyonel tedavi gören gruba oranla düşük seyretmesi önemli bir sonuctur; olabilecek en erken dönemde yoğun insülin tedavisine geçilmesi gereğinin önemini belirtmektedir.^[28]

Sadece pankreas transplantasyonu yapılan nefropatili tip 1 diyabetli olgularda, böbreklerde transplantasyondan sonraki beş yilda değişiklik olmadığı halde, ancak 10 yıllık normoglisemi döneminden sonra glomerüllerde remodeling geliştiği; Kimmelstiel-Wilson nodülleriinin, bazal membran kalınlaşmasının ve mezengeum genişlemesinin iyileştiği saptanmıştır.^[29] Ayrıca, başarılı pankreas transplantasyonlarının sağkalımı yükseltti; özellikle pankreas-böbrek transplantasyonlarında uzun süreli normogliseminin yararlı etkisi ile ölüm oranının azaldığı bildirilmiştir.^[30]

Mikroalbuminürü-hipertansiyon tedavisi

Nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan hipertansiyon tedavisinin, ister esansiyel hipertansiyona bağlı olsun, ister nefropati gelişimi ile ortaya çıksın, ESRD'nin oluşumunu yavaşlatmada çok önemi vardır. UKPDS'de kan basıncının orta derecede düşürülmesi ile mikrovaskü-

ler olaylarda %37, strokta %44, ölüm oranında %32'lik azalmalar saptanmıştır.^[4] HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) çalışmasında, tip 2 diyabette diyastolik kan basıncı 80 mmHg olanlarda, 90 mmHg olanlara oranla, kardiyovasküler olaylarda %50 düzeyinde azalma saptanmıştır.^[4] Hipertansiyon kontrolü ile, ilerlemiş DNF'de ölüm oranı %50-70 azalmıştır.^[1]

ACEİ'ler, hem mikroalbuminürü üzerine olan olumlu etkileri, hem antioksidan ve hücre çoğalmasını azaltıcı etkileri, hem de antihipertansif ve sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirici özellikleri nedeniyle 1995 Konsensus'unda öncelikle önerilen antihipertansifler olmuşlardır.^[5,11,16,23,31,32] Ancak, nefronun korunması için kan basıncının düşürülmesinin önemi göz önüne alındığında kalsiyum kanal blokerlerinin, angiotensin II antagonistlerinin ve alfa-blokerlerin de kullanılabileceği; en etkin hipotansif etkiyi, özellikle ACEİ+kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunun sağlayacağı; beta-bloker ve diüretiklerin, yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılması gereği bildirilmiştir.^[1,4,11,19,23]

Diger tedaviler

Nefropatililerde patogenezde yer alan oksidan strese karşı antioksidan olarak E ve C vitaminlerinin, alfa-lipoik asit ve probukol kullanımı daha çok deney aşamasında olan tedavilerdir.^[33,34]

Tuz kullanımının kısıtlanması^[35] ve diyet sırasında alınacak proteinin 0.6 gr/kg/gün şeklinde sınırlanması ile GFR'nin düşme hızında dört kat azalma sağlanmıştır.^[1,24]

Tip 1 diyabet grubunda daha sık görülen ESRD'de, diyaliz ve transplantasyon önerilmektedir.^[3] Transplantasyon programına alınan her üç hastanın birinde, DNF sonucu gelişen ESRD belirlenmektedir.^[36] Renal transplantasyon 60 yaşından genç kişilerde tercih edilir. Kadavra böbrekte %60, canlı donörden alınan böbrekte %80 oranında beş yıllık sağkalım saptanmıştır.^[37] İmmünsupresiv tedaviye rağmen, transplante edilen böbrekte de DNF histopatolojisi gelişir.^[29,37] Bu nedenle, öncelikle pankreas transplantasyonu önerilmektedir.^[29]

Kronik hemodiyaliz en sık uygulanan yol-dur.^[37] Vasküler giriş zorlukları, postural hipotansiyon, metabolik durum kötüleşmesi gibi komplikasyonları vardır. Beş yıllık sağkalım oranları 45-50 yaşlarında %40, 55-65 yaşlarında %30 kadardır.

Devamlı periton diyalizi daha ucuz, vasküler yatak problemi yaratmayan, kişiyi hastane-ye bağımlı hale sokmayan, metabolik dengeyi daha iyi koruyarak insülinin intraperitoneal uygulanabilmesine olanak sağlayan bir yoldur. Sağkalım süresi hemodiyalize benzer.^[37]

KAYNAKLAR

1. Bayraktar M. Diabetik nefropati. Aktüel Tıp Dergisi 1997;1:607-12.
2. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. Diabetes Care 1998;21:1932-8.
3. Hostetner TH. Early renal function in diabetes and risk factors for development of diabetic nephropathy. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, editors. The principles and practice of nephrology. 1st ed. Philadelphia: BCC Decker; 1991. p. 460-70.
4. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-33.
5. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Intern Med 1999;131:660-7.
6. Hatemi H. Diabet komplikasyon istatistikleri. 1. baskı, İstanbul: Servier Araştırma Grubu Yayınları; 1998.
7. Caramori ML, Gross JL, Pecis M, de Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. Diabetes Care 1999;22:1512-6.
8. Pickup J, Williams G (editors). Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 52.1-52.21.
9. Pickup J, Williams G (editors). Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 53.1-53.13.
10. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. Diabetes Care 1999;22:1555-60.
11. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000; 342:905-12.
12. Rudberg S, Stattin EL, Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro- and macroalbuminuria in young IDDM patients. Diabetes 1998;47:1121-6.
13. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus-complications of diabetes. In: Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 1013-22.
14. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M, et al. Effect of the antiplatelet drug dilazep dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2000;23:1168-71.
15. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. Diabetes 1997;46 Suppl 2:S101-3.
16. Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S, Clavant SP, Kiriazis Z, Pike RN, et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. Diabetes 2000; 49:87-93.
17. Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R. Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. Diabetes 2000;49:1022-32.
18. Kaplan NM. Primer Hipertansiyon: Patogenez. In: Klinik hipertansiyon [Kaplan NM, Clinical hypertension, 7th ed. Baltimore: Williams&Wilkins]. Çeviri: Fako İlaç Şirketi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 1998. s. 41-99.
19. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. Diabetes 1997;46 Suppl 2:S104-11.
20. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. Diabetes 2000;49:476-84.
21. Lemley KV, Blouch K, Abdullah I, Boothroyd DB, Bennett PH, Myers BD, et al. Glomerular permselectivity at the onset of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 2000;11:2095-105.
22. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;332:1251-5.
23. Svarstad E, Gerdts E, Omvik P, Ofstad J, Iversen BM. Renal hemodynamic effects of captopril and doxazosin during slight physical activity in hypertensive patients with type-1 diabetes mellitus. Kidney Blood Press Res 2001;24:64-70.
24. Pylypczuk G, Beaubien E. Diabetic nephropathy. Prevention and early referral. Can Fam Physician 2000;46:636-42.
25. Gilbert RE, Cox A, Wu LL, Allen TJ, Hulthen UL, Jerums G, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulo-interstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition. Diabetes 1998;47:414-22.
26. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type

- 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
27. Dailey GE, Boden GH, Creech RH, Johnson DG, Gleason RE, Kennedy FP, et al. Effects of pulsatile intravenous insulin therapy on the progression of diabetic nephropathy. Metabolism 2000;49:1491-5.
28. Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med 2000;342:381-9.
29. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998;339:69-75.
30. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. Clin Transplant 2000;14:505-8.
31. Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, Yusuf S. Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction. Diabetes Care 2000;23: 377-80.
32. Arcaro G, Zenere BM, Saggiani F, Zenti MG, Monauni T, Lechi A, et al. ACE inhibitors improve endothelial function in type 1 diabetic patients with normal arterial pressure and microalbuminuria. Diabetes Care 1999;22:1536-42.
33. Melhem MF, Craven PA, Derubertis FR. Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 2001;12:124-33.
34. Kim SS, Gallaher DD, Csallany AS. Vitamin E and probucol reduce urinary lipophilic aldehydes and renal enlargement in streptozotocin-induced diabetic rats. Lipids 2000;35:1225-37.
35. Trevisan R, Bruttiomesso D, Vedovato M, Brocco S, Pianta A, Mazzon C, et al. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. Diabetes 1998;47:1347-53.
36. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281-303.
37. Pickup J, Williams G (editors). Clinical management of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 54.1-54.19.