

Diyabetin Kronik Böbrek Hastalığının Gelişmesi ve Tedavisine Etkisi

Effects of Diabetes Mellitus to Treatment and Development of Chronic Kidney Disease

Prof. Dr. Feray GÖKDOĞAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bolu Sağlık Yüksekokulu, BOLU

Özet

Diyabetes mellitus, diyaliz ya da transplantasyon gerektiren son dönem böbrek hastalığının başlıca nedenini ve yeni vakaların %44'ünü oluşturmaktadır. Diyabetli sayısındaki artış ve toplumun yaşlanmasıyla birlikte Son Dönem Böbrek Hastalığı vakalarının sayısı da artmaya devam etmektedir. Diyabetik nefropati; proteinüri, hipertansiyon ve ilerleyici böbrek yetmezliğinin birlikte görüldüğü klinik bir sendromdur. Diyabetik nefropatinin belirleyicileri olarak ailesel ve genetik faktörler, diyabetin süresi, hiperglisemi, proteinüri, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyet ve sigara içme büyük öneme sahip faktörlerdir. Bu makalede diyabetlilerde sıkı bir metabolik kontrol ile sistemik ve glomerul hipertansiyonun kontrolü, diyetle protein kısıtlamasıyla böbrek fonksiyonlarının korunup, diyabetik nefropatinin gelişiminin geciktirilebileceği üzerinde durulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik nefropati, Proteinüri, Korunma.

Summary

Diabetes mellitus is main cause of end-stage renal failure requiring dialysis and transplantation and occurs 44% of new cases. Numbers of end-stage renal failure are also going to increase with ageing of community and increase in number of diabetic patients. Diabetic nephropathy is a clinic syndrome with proteinurea, hypertension and progressive renal failure. Family and genetic factors, duration of diabetes, hyperglycemia, proteinurea, hyperlipidemia, diet and smoking as determinants of the risk for diabetic nephropathy have a great important role. In this article has been focus on delay of development of diabetic nephropathy together protection of kidney functions, protein restriction in diet, systemic and glomerul hypertension and strict metabolic control in individuals with diabetes mellitus.

Key words: Diabetic nephropathy, Protein urea, Protection.

Giriş

Diyabetes mellitus, ABD'de diyaliz ya da transplantasyon gerektiren Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH)'nin başlıca nedenini (1-3) ve yeni vakaların %44'ünü oluşturmaktadır (4). Diyabetli sayısındaki artış ve toplumun yaşlanmasıyla birlikte SDBH vakalarının sayısı da artmaya devam etmektedir.

Dünya'da 177 milyon diyabetli olduğu ve bunun 2025 yılında 300 milyon kişiye ulaşacağı hesaplanmaktadır. Bu epidemi, özellikle diyabetli vakaların %90'ını oluşturan tip 2 diyabetle ilişkilidir (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236/en/). Yaşam biçimindeki değişiklikler, dünyadaki tip 2 diyabetin epidemi şeklinde artışına yardım etmekte,

çoğunlukla hızla modernleşen, gelişmekte olan ülkelerde daha ciddi sorunlara yol açmaktadır. Diyabetli sayısının gelecek 30 yılda gelişmekte olan ülkelerde %170, gelişmiş ülkelerde ise %42 oranında artması beklenmektedir. Gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin çoğunu 65 yaş ve üzerindeki kişiler, gelişmekte olan ülkelerde ise 45-64 yaş arasındaki kişiler oluşturmaktadır. Diyabet, gelişmekte olan ülkelerde SDBH vakalarının %9.1-29.9'unun nedenini oluşturmaktadır. Yapılan hesaplamalara göre 2000 yılı itibarıyla SDBH olan bireylerin %70'inin gelişmekte olan ülkelerde yaşayacağı bildirilmektedir (5,6). Gelişmekte olan ülkelerde diyabetin erken yaşlarda başlaması ve yaşlılara göre daha uzun süre yaşam beklentisi nedeniyle diyabet komplikasyonları ile daha

uzun süre yaşanması, SDBH gelişme riskini arttırmaktadır (7). SDBH gelişme riskinin, diyabetli erkeklerde 13 katı daha fazla olduğu bildirilmektedir (8).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati; proteinüri, hipertansiyon ve ilerleyici böbrek yetmezliğinin birlikte görüldüğü klinik bir sendromdur (9). Kronik böbrek hastalığının gelişiminde, başlangıçta glomerul filtrasyon hızı (GFH) normaldir. Böbrek nekrozu oluşana dek GFH'ında aylar ve yıllar süren yavaş bir bozulma görülür. Bu bozulma, renal replasman tedavisi (diyaliz yada transplantasyon) yapıncaya ya da ölünceye kadar kişileri etkilemeye devam eder (10,11).

Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Yaklaşık 20 yıl önce tip 2 diyabetli bireylerde GFH kaybının, yaşla ilişkili böbrek işlevlerindeki azalmaya benzerlik gösterdiği (12), renal prognozun tip 1 diyabetten daha iyi olduğu, çok küçük bir kısmında (yaklaşık %5) SDBH geliştiği ve topluma göre az bir risk taşıdığı görüşü yaygındı (13). Günümüzde bu görüş tersine dönerek, tip 2 diyabetli bireylerde tip 1 diyabetlilere göre daha fazla oranda proteinüri geliştiği ve GFH'ında azalma ile nefropatinin tip 1 diyabetlilerle benzer risk taşıdığı bildirilmektedir (14). Proteinürisi olan tip 2 diyabetli bireylerde diyabete bağlı kardiyovasküler ölüm riski antihipertansif ilaçlar ve koroner bakımın etkili bir şekilde uygulanmasıyla beş yıllık mortalite %65'den %25'e düşmüştür (15). Bir başka deyişle, günümüzde tip 2 diyabetli bireylerin çoğu SDBH açısından yeterince uzun süre yaşamaktadır.

Diyabetik Nefropatiyi Hazırlayan Faktörler

Diyabetik nefropatinin belirleyicileri olarak ailesel ve genetik faktörler, diyabetin süresi, hiperglisemi, proteinüri, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyet ve sigara içme büyük öneme sahip faktörlerdir (16).

a. Ailesel ve Genetik Faktörler: Hiperglisemi, diyabetik nefropati gelişmesi açısından önemli bir hazırlayıcı durumdur. Diyabet hastalarının yalnızca %30-40'ında diyabetik nefropati geliştiğinden, diğer faktörlerin de ele alınması gerekir. Diyabetik nefropati gelişmeyenlere göre, kardeşinde diyabetik nefropati gelişen tip 1 diyabetlilerde risk yaklaşık dört katı daha fazladır (17) Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda albüminürisi olmayan hastaların %20'sinde, mikroalbuminüri-

si olan hastaların ise %73'ünde, ikinci derece akrabalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık saptanmıştır (18).

b. Diyabetin Süresi: Tip 1 diyabette 15-20 yıl içinde klinik diyabetik nefropati %30-40 prevalans gösterir ve bu hastaların çoğunda SDBH vardır. Tip 2 diyabette ise 5 ila 10 yılda klinik diyabetik nefropati %15-60 prevalans göstermesine karşın, bu hastaların yalnızca %3-8'inde SDBH gelişmektedir. Tip 2 diyabet prevalansı, tip 1 diyabete göre 10 kat fazla görülmesi nedeniyle SDBH olan diyabetlilerin yaklaşık %60'ını tip 2 diyabetli bireyler oluşturur (19).

c. Glisemi ve Hiperinsulinemi: Tip 2 diyabetlilerde proteinüri gelişmesi açısından hipergliseminin önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (20). Hipergliseminin etkisine ilişkin en güçlü kanıt prospektif randomize kontrollü Kumamoto çalışmasında tip 2 diyabetli hastalara klasik ya da yoğun insulin tedavisi uygulandıktan altı yıl sonra proteinüri oranlarının sırasıyla %30 ve %10 bulunmasıdır (21). Bu çalışma, tip 1 diyabete göre tip 2 diyabette hipergliseminin daha az etkisinin olduğuna ilişkin görüşü, büyük ölçüde zayıflatmaktadır. Insulin direnci, tip 2 diyabette mikroalbuminürinin ortaya çıkışını etkilemektedir (22). Son zamanlarda prediyabetik durumda hiperinsulinemi ve mikroalbuminürinin tip 2 başlangıcını zorlayabileceği bildirilmektedir (23).

d. Proteinüri: Klinik sendrom gelişmeden çok önce idrarla albumin atılımında (mikroalbuminüri) artış olabilir (24). Diyabetik nefropatinin gelişimi, mikroalbuminürinin varlığıyla ortaya konabilir. Proteinürinin tip 1 diyabetes mellitustaki belirleyici değeri %80, tip 2 diyabette ise %25'dir (19,25). Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerin %30'u anormal idrar albumin düzeyine sahiptir; bu kişilerin yaklaşık %75'inde mikroalbuminüri ve %25'inde ise diyabetik nefropati vardır (26). MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında yer alan tip 2 diyabetli bireylerin, beş yıl içerisinde %2'sinin normalden-diyabetik nefropatiye ve %20'sinin mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme riskinin olduğu saptanmıştır (32). Bu ilerleme oranları tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde benzer bulunmuştur (28).

Diyabetes mellitusta böbrek işlevlerindeki değişikliklere ilişkin bilgilerin çoğu, tip 1 diyabetli bireylerde klinik çalışmalar ya da insulin eksikliği olan deney hayvanları ile yapılan çalışmalardan çıkartılmıştır. Mogensen, diyabetik nefropatinin gelişimsel aşamalarını tanımlamıştır (Tablo 1) (19).

Safha I: Glomeruler Hiperfonksiyon ve Hipertrofi; GFH afferent ve efferent arteriyolün çapındaki değişiklikler ve sistemik kan basıncındaki değişikliklerden etkilenir. Sistemik kan basıncında düşme, hem glomerul içindeki basıncı hem de glomerul filtrasyon basıncını düşürür. Arteryal kan basıncı yükseldiğinde ise afferent arteriyol kasılır, böylece glomerüller içine kan akışını azaltarak basıncı ve filtrasyonu düşürür. Örneğin, ortalama arteryal basınç iki katına çıktığında, glomerul filtrasyon yalnızca %15 ile %20 oranında artar (29).

Deneysel hayvan çalışmalarında diyabetes mellitusta, hem afferent hem de efferent arteriyolde belirgin bir direnç artışı olmaktadır (30,31). Afferent arteriyoldeki direnç, efferent arteriyoldeki dirence göre daha az olduğunda, glomerul hidrostatik basınçta belirgin derecede bir artış olur (glomerul hiperfiltrasyon). Hiperglisemi ve insulin eksikliğine karşı mikrodolaşımdaki adaptasyonda, glomerul hiperfilt-

rasyon ve hiperperfüzyon oluşur. Bu diyabetik nefropatinin başlangıcı açısından başlatıcı mekanizma da olabilir ve sistemik hipertansiyonun aşikâr diyabetik nefropatiye ilerleyişi üzerindeki hızlandırıcı etkisini de açıklayabilir (32).

Tip 1 diyabet tanısı konduğu sırada glomeruler hiperfonksiyon ve hipertrofi vardır. Renal arteriyol dirençte belirgin azalmayla glomeruler hiperfiltrasyon alevlenir, GFH'ında ve glomerul kapiller hidrostatik basınçta artış görülür. Glomerul kapiller basınçta yükselme, fonksiyonel (hiperfiltrasyon) ve glomeruler yapısında bazal membran kalınlaşması ve mezangiyal yayılım gibi gizli değişikliklerin gelişimiyle ilişkilidir. Glomerul kapiller hidrostatik basıncı normale döndüren deneysel terapötik uygulamalar-insulin infüzyonu, protein kısıtlaması ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibisyonu - glomerüllerin yapısal ve işlevsel anormalliklerini önler. Tip 1 diyabetli kişilerde Safha I'de diyabetik nefropati geri dönüşlüdür ve klinik olarak glomerul hiperfiltrasyonun (GFR >150 ml/dk/1.73 m²) varlığı ile tanımlanabilir (30,31).

Hiperfiltrasyon, glomerul membranında porları büyüterek böbrek hasarının ilerlemesine yol açabilir. Artmış protein alışı verişi, tubulus epitel hücreleri tarafından proteinin endositozla alımını artırır ve bu da renal interstiyel inflamasyona ve yaralanmaya yol açabilir (33)

Safha II: "Sinsi" Safha; Bazal membranda kalınlaşmanın artışı ve mezangiyal yayılımla birlikte böbrek hastalığının gelişim safhasıdır. Klinik olarak gelecekte klinik nefropatinin işareti olan hiperfiltrasyon devam edebilir. İdrar albumin atımı normal (≤ 20 μ g/dk) olmasına karşın, orta düzeye fiziksel egzersiz gibi tetikleyici testlerle düzeyi artabilir. Sistemik kan basıncı "normal"dir, ancak kontrol grubundakilere göre kan basıncı %10 ile %15 yüksektir (19).

Safha III: Diyabetik Nefropati Başlangıcı; Glomerul basıncındaki artışın GFH'ında artışa (hiperfiltrasyon) ve glomerul bazal membran yoluyla plazma filtrasyonunda artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (34). Protein filtrasyonunun artışı klinikte albuminüri şeklinde görülür. Bazal membran aracılığıyla filtre edilen proteinin bazıları glomerul mezangiyal hücrelerde birikerek, glomeruler skleroz gelişiminin ilk adımı olan mezangiyal matriks oluşumunda artışa yol açar.

Diyabetik nefropatinin başlangıcı, kalıcı mikroalbuminüri ile karakterizedir (mikroalbuminüri >20 μ g/dk ancak ≤ 200 μ g/dk ya da yaklaşık 30 to 300 mg/24 saat). İlerleme

Tablo 1: Diyabetes mellitusta böbrek fonksiyonlarında değişiklikler

Safha I: Hiperfonksiyon ve Hipertrofi

- A. Glomerülde hiperfiltrasyon (GFR ≥ 150 ml/dk)
- B. Glomeruler hipertrofi
- C. İdrarda albumin atımı- normal (≤ 20 μ g/dk)
- D. Kan basıncı- normal

Safha II: Sinsi Safha

- A. Hiperfiltrasyon devam ediyor (gelecekte nefropatinin belirleyicisi)
- B. Bazal membran kalınlığında artış ve mezangiyal yayılım
- C. İdrar albumin atımı- normal (tetikleyici testlerle artmış olabilir)
- D. Kan basıncı- normal

Safha III: Diyabetik Nefropatinin Başlangıcı

- A. GFH "normal" sınırlara iner.
- B. İlerleyici morfolojik değişiklikler olur.
- C. İdrarda albumin atımı yüksek olarak devam eder.
- D. (erken: 20-70 μ g/dk; geç: 70-200 μ g/dk)
- E. Kan basıncı hafifçe yükselmiştir (stresle birlikte artmış olabilir).

Safha IV: Aşikâr(Klinik) Diyabetik Nefropati

- A. GFH'nda devamlı ve ilerleyici bir azalma (1 ml/dk/ay)
- B. Diffüz diyabetik glomerulosklerozis
- C. Klinik proteinüri (idrarda albumin atımı >200 μ g/dk)
- D. Klinik hipertansiyon

Safha V: Üremi

hızı yavaştır ve idrarda albumin atımı yılda ortalama %20 hızla yükselir. Diyabetik nefropatinin başlangıç safhası, ortalama 8 ile 10 yıl kadar sürebilir. Mikroalbuminüri ilerken, GFH normale döner. Glomerül mesangiumunda artışla glomerül bazal membranı kalınlaşır. Kan basıncı "hafifçe" yükselir ve stresle birlikte kan basıncında artış ilerleyici olabilir (19).

Hipertansiyon durumunda ya otoregülasyonda yetmezlik ya da afferent arteriyole göre efferent arteriyolde oransal basınç artışı vardır. Glomerül basıncındaki otoregülasyon, hem afferent hem de efferent arteriyoldeki basıncı arttırarak yönetir ve böylece GFH, renal kan akışında azalmayla birlikte değişmeden kalır (35). Otoregülasyonda yetmezlik, daha çok hastalık nedeniyle nefron sayısında azalmaya bağlı oluşur (34). Glomerül basıncını arttıran ikinci mekanizma, renin-anjiyotensin sistemine dayalı efferent arteriyoldeki basıncın göreceli olarak artmasıdır. Anjiyotensin II, afferent ve efferent arteriyol üzerinde etkili olmasına karşın, efferent arteriyol anjiyotensin II'ye daha fazla duyarlılık gösterir. Efferent arteriyoldeki vazokonstrüktör etkisiyle glomerül içindeki basınç ve GFH daha fazla artar. Bu özellikle sistemik hipertansiyon yokluğunda bile oluşabilir, ancak çoğu vakada intrarenal renin artışının sistemik hipertansiyon ile ilişkili olması beklenir (36).

Safha IV: Aşıkâr (Klinik) Diyabetik Nefropati: Proteinüri (mikroalbuminüri $>200 \geq g/dk$ ya da idrarda protein atılımı $>300 mg/24$ saat), frank hipertansiyon ve GFH'ında sürekli ve ilerleyici bir azalma (yaklaşık 0.75 to 1.0 ml/dk/ayda) görülür. Hem gizli hem de aşıkâr (klinik) diyabetik nefropatinin seyrinde kontrol edilemeyen hipertansiyon güçlü bir alevlendirici faktördür. Diffüz ya/yada fokal glomerüloskleroza ilişkin histolojik bulgular vardır. Safha IV diyabetik nefropatiye ya da üremi ile birlikte SDBH'na doğru ilerlediğini gösterir (19,37).

e. Sistemik Hipertansiyon: Diyabetes mellituslu kişilerde hipertansiyon, diyabetes mellitus olmayanlara göre iki katı fazla görülmektedir (49). Yüksek sistemik kan basıncı glomerülde hasar oluşturmakta ve diyabetik glomerüloskleroza yol açmaktadır. Tip 1 diyabetli bireylerde hipertansiyon, diyabetik nefropatinin proteinüri safhasının başlangıcı ile yakından ilişkilidir. Tip 2 diyabetli bireylerde hipertansiyon, diyabetik nefropatinin öncüsü olabilir ya da birlikte gelişebilir (19,38,39). Böyle durumlarda hipertansiyon, metabolik sendromun (insulin direnci, obezite, dislipidemi ve

hipertansiyon ile karakterize) yalnızca bir yönüdür (40). Diyabetli kişilerde hipertansiyon morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerini (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, diyabetik retinopati, alt ekstremitte amputasyonları ve son dönem böbrek hastalığı) oluşturur (38).

f. Protein Alımı: İnsan ve hayvan deney çalışmaları, proteinden zengin beslenmenin akut olarak renal kan akışını, GFH'nı ve glomerul içindeki basıncı arttırdığını göstermiştir (34). Bu hemodinamik durum, seçici olarak afferent arteriyoldeki basıncı efferent arteriyole göre daha fazla düşürür ve sistemik arterial kan basıncı glomerül kapillere yansır. Böylece glomerul kapillerindeki tekrarlayan ve aralıklı basınç artışları oluşarak travmaya yol açmaktadır (34).

g. Sigara İçme: Tip 2 diyabette, nefropati açısından riskin en güçlü belirleyicisidir. Tip 1 diyabette olduğu kadar tip 2 diyabette de böbrek hastalığı riski ve ilerlemesi açısından sigara güçlü belirleyicidir. Bazı çalışmalara göre (42,43), tip 2 diyabetin tanısı konduğu sırada sigara içmeyenlere göre içenlerde üriner albümin atım hızı daha yüksektir.

Diyabetli Hastalarda Böbrek Fonksiyonlarının Korunması;

İnsulin eksikliği ve hipergliseminin, diğer birkaç faktörle birlikte, efferent arteriyole göre afferent arteriyoldeki basıncı daha fazla düşürerek renal vazodilatasyona neden olduğu ve glomerul hiperperfüzyon, artmış GFH, proteinüri ve glomerüloskleroza yol açtığı ileri sürülmektedir (32,44) Bu hipoteze dayanarak; diyabetlilerde böbrek hastalığının sıkı bir metabolik, sistemik ve glomerül hipertansiyonun kontrolü ile diyetle protein kısıtlamasıyla böbrek fonksiyonları korunup, diyabetik nefropati gelişimi geciktirilebilir (57).

a. Diyabetik Nefropatinin Önlenmesinde Tarama Çalışmaları: Diyabetik nefropatiyi önleme amacıyla tarama yöntemleriyle mikroalbuminin erken dönemde saptanması önemli uygulamalardır. Diyabetli kişiler bu faktörlerden herhangi birine sahipse: idrarda albumin atılımı günde/20-30 mg üzerinde ise, sistolik kan basıncı 130 mmHg daha yüksekse, glikozillenmiş hemoglobün düzeyi %9'dan daha yüksekse, total kolesterol düzeyi 5.24 mmol/L daha yüksekse mikroalbuminüri açısından risk altındadır (46).

Mikroalbuminüri, dipstick kullanımıyla idrar analizinde belirlenemeyen, idrar albumin düzeyindeki anormal artışı gösterir. Mikroalbuminürinin varlığı, aşıkâr diyabetik nefropati açısından böbrek hastalığının kötüleştiğini gösterir (47).

İdrarda albumin düzeyi 30 mg/ günde ya da daha fazla

ise mikroalbuminüri tanısı konur. Bu hem atılan albumin miktarını (> 20 µg/dk) hem de konsantrasyon (>20 mg/L idrar) şeklinde ifade edilebilir. İdrarla atılan günlük albumin miktarında önemli değişiklikler olması nedeniyle Kanada Diyabet Derneği, yalnızca albumin/kreatinin oranının üç testten ikisi anormal olursa mikroalbuminüri olarak tanımlanmasını önermektedir. İdrar albumin atımı sürekli olması nedeniyle, normal, mikroalbuminüri ve aşikâr diyabetik nefropati tanımları Tablo 2'de yer almaktadır. Her bir gruptaki yüksek albumin atımı, daha sonraki aşamaya ilerlemesi açısından belirleyici risk oluşturur (48).

b. Glisemik Kontrol: Diyabetlilerde uzun süre metabolik kontrolün sağlanamaması, diyabetik nefropatinin başlangıcını hazırlar. Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisiyle glomerül hiperfiltrasyon ve normal sınırlar içindeki mikroalbuminüri azaltılabilir ve glomerül hipertrofisi gerileyebilir. Tip 1 diyabette ve diyabetik nefropatinin başlangıcında, yoğun insülin tedavisi GFH'nı koruyabilir, mikroalbuminüriyi azaltabilir ve aşikâr diyabetik nefropatiye ilerlemesini geciktirebilir. Hipergliseminin kontrol altına alınması, tip 1 diyabetlilerde klinik diyabetik nefropatinin ilerleme hızını yavaşlatabilir (19, 49-51).

c. Sistemik Hipertansiyon Kontrolü: Diyabetli bireylerde hipertansiyonu tedavi amacı, morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Böbrek üzerine yansımaları ile birlikte sistemik hipertansiyonun farmakolojik kontrolü, proteinüriyi, klinik diyabette belirgin GFH'nda düşmenin hızını azaltabilir. Diyabetik nefropatinin ilerleyiş hızı, hem başlangıç hem de aşikâr safhalarda direkt olarak kan basıncı yükselmesiyle ilişkilidir. Tip 1 ya da tip 2 diyabette antihipertansif tedavi mikroalbuminüriyi düşürür ve aşikâr diyabetik nefropatiye iler-

lemesi hızını yavaşlatır. Başlangıçta klinik çalışmalar beta-adrenerjik antagonistler ve diüretikler gibi direkt etkili vazodilatörleri kombine tedavi şeklinde kullanmışlar; daha sonraki klinik çalışmalarda ACE inhibitörleri ve kalsiyum antagonistleri kullanılmıştır (52,53). Bununla birlikte, antihipertansif tedavilerin bazıları diğerlerine göre daha koruyucu olup olmadığı ve erken ve agresif antihipertansif tedavinin klinik diyabetik nefropati gelişimini geciktirip geciktirmediği net değildir. Mikroalbuminüri olan hastaların kan basınçları her üç ayda bir ve böbrek fonksiyonları yılda bir izlenmeli, eğer vasküler hastalık açısından risk faktörleri varsa daha sık izlem yapılmalıdır. Hedef kan basıncı 130/80 mmHg altında olmalı (54), LDL (Low Density Lipoprotein-düşük dansiteli lipoprotein) düzeyi 2.5 mmol/L altında olmalı (55) ve sigara içilmemelidir.

d. Glomerül Hipertansiyonun Kontrolü: Deneysel hayvan çalışmalarında diyabetes mellitusun, efferent arteriyole göre afferent arteriyol direncinde belirgin azalma oluşturduğunu ve böylece glomerül hidrostatik basınçta artışa yol açtığını göstermiştir. Aşikâr diyabetik nefropatiye ilerlemesini yavaşlatan iki sınıf antihipertansif vardır: ACE inhibitörleri ve beta-adrenerjik antagonistler. ACE inhibitörleri; sistemik ve glomerül hipertansiyonun gelişimini ve proteinüri ile glomerül skleroz gelişimini önlediği bildirilmektedir. Normotensif hastalarda ACE inhibitörlerin kullanımının "gizli" ya da başlangıç aşamalarında diyabetik nefropati ilerlemesini yavaşlattığı düşünülmektedir. Kalsiyum antagonistlerin diyabetik nefropatiye etkileri tartışmalıdır. Sistemik basıncı azaltarak glomerül hidrostatik basıncı normale getirmekte; angiotensin II'ye karşı efferent arteriyolün yanıtını inhibe ederek glomerül kapiller basıncı normale getirmektedir (32,56,57).

Tablo 2: İdrar dipstick testi sonuçları, günlük idrar albumin ve idrar albumin/kreatinin oranına göre mikroalbuminüri ve diyabetik nefropati tanımları

<i>Durum</i>	<i>İdrar dipstick test sonuçları</i>	<i>Günlük idrar albumin düzeyi mg/dl</i>	<i>İdrar albumin/kreatinin oranı (mg/mmol)</i>
<i>Normal</i>	<i>Negatif</i>	<i><30</i>	<i>Erkek: <2.0 Kadın: <2.8</i>
<i>Mikroalbuminüri</i>	<i>Negatif</i>	<i>30-300</i>	<i>Erkek: <2.0-20?? Kadın: <2.8-28??</i>
<i>Aşikâr (Klinik) diyabetik nefropati</i>	<i>Pozitif</i>	<i>>300</i>	<i>Erkek: >20 Kadın: >28</i>

e. Diyetle Protein Kısıtlaması: Proteinden zengin diyet; renal kan akışı ve glomerül hidrostatik basıncı artırarak GFH'ni yükseltir. Diyabetli bireylerde diyetle protein alımının azaltılmasının, glomerül hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüriyi azalttığını ileri sürmektedir. Aynı zamanda düşük proteinli diyetin aşikar diyabetik nefropatiye ilerlemeyi yavaşlattığına ilişkin veriler de bulunmaktadır, ancak uzun süreli kontrollü klinik çalışmalar halen yoktur (58,59).

Sonuç olarak, diyabetes mellitus giderek artan sıklıkta ve mikroalbuminüri de diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Mikroalbuminüri, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık açısından bir risk faktörüdür ve glisemik kontrol, mikroalbuminüri gelişimini önleyebilmektedir. Anjiyotensin tedavisi ve kan basıncının kontrolü, idrardaki albumin düzeyini düşürmekte ve böbrek fonksiyonlarını korumaktadır. Bu nedenle tip 2 diyabetli hastaların tümü, yılda bir kez mikroalbuminüri açısından taranmalıdır.

17. Ulusal Böbrek Hastalıkları Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireliği Kongresi'nde (2007) sunulmuştur.

Kaynaklar

- National High Blood Pressure Education Program: National High Blood Pressure Education Program working group report on hypertension and chronic renal failure. Arch Intern Med 1991; 151:1280-1287.
- Nelson RG. Diabetic renal disease in transitional and disadvantaged populations. Nephrology 2001; 6 (1): 9-17.
- Ritz E .Nephropathy in type 2 diabetes. Journal of Internal Medicine. 1999; 245 (2): 111-126.
- CDC. Incidence of End-Stage Renal Disease Among Persons With Diabetes: United States, 1990-2002. November 4, 2005; 54(43); 1097-1100.
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047-53.
- Barsoum, Rashad S. Chronic kidney disease in the developing world. New England Journal of Medicine. 2006;(354): 10.
- King H, Aubert RE, HermanWH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
- Lok C, Oliver MJ, Rothwell DM, et al. The growing volume of diabetes-related dialysis: a population based study. Nephrology Dialysis Transplantation 2004; 19(12):3098-3103.
- Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia 1983; 25:496-501.
- Levey AS. Assessing the effectiveness of therapy to prevent the progression of renal disease. Am J Kidney Dis 1993; 22:207-214.
- Levey AS, Gassman JJ, Hall PM, et al (for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. J Am Soc Nephrol. 1991; 1:1087-1094.
- Fabre J, Balant LP, Dayer PG, et al. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. Kidney Intern. 1982; 21: 730-738.
- Palumbo PJ, Elveback ER, Chu CP, et al. Diabetes mellitus: incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. Diabetes 1976; 25: 566-573.
- Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1097-1102.
- Ritz E & Stefanski A. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 1996; 27: 167-194.
- Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. Br Med J 1997; 314: 783 8.
- Seaquist ER, Gotz FC, Rich S, et al. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med 1989; 320: 1161-1165.
- Haffner SM, Gonzales C, Valdez RA, et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. Diabetologia 1993; 36: 1002-1006.
- Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 1987; 31:673-689.
- Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type 2 diabetes mellitus. Population based study in Rochester, Minnesota. Diabetes 1988; 37: 405-412.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. Diabetes Res 1995; 28: 103-117.
- Niskanen L, Laakso M. Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 1993; 42: 1541-1545.
- Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. Diabetes 1994; 43: 552-557.
- Vibert GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 1:1430-1432.
- Consensus Statement: Preventing the kidney disease of diabetes mellitus: public health perspectives. Proceedings from the International Workshop on Preventing the Kidney Disease of Diabetes Mellitus: Public Health Perspectives. Hawthorne VM, Herman WH (eds). Am J Kidney Dis 1989; 13:2-6.
- Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, et al. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France: a multicenter study. CODIAB-INSMER-ZENCA Pharma Study Group. J Diabet Complications 1998; 12:88-95.
- Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of

- Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
28. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
29. Guyton AC. Formation of urine by the kidney: glomerular filtration, tubular function, and plasma clearance. *Textbook of Medical Physiology*. Guyton AC (ed). Philadelphia, WB Saunders Co, 7th Ed, 1986, p 393.
30. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981; 19: 410-415.
31. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5963-5966.
32. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72:375-380.
33. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int*. 1990; 38: 384-394.
34. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
35. Textor SC: Renal hemodynamics in hypertension. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:24-49.
36. Hall JE, Coleman TG, Guyton AC, et al. Control of glomerular filtration rate by circulating angiotensin II. *Am J Physiol* 1981; 241:R190-R197.
37. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31:673-689;
38. Weldmann P. Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1993; 125:1498-1513.
39. Ritz E. Hypertension in diabetic nephropathy: prevention and treatment *Am Heart J* 1993; 125:1514-1519.
40. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The 'common soil' hypothesis. *Diabetes* 1995; 44:369-374.
41. Orth S, Ritz E, Schrier R. The renal risk of smoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669-1677.
42. Keller CK, Bergis KG, Flkiser D, et al. Renal findings in patients with short term type 2 diabetes. *JASN* 1996; 7: 2627-2635.
43. Olivarius NF, Andreassen AH, Keiding N, et al. Epidemiology of renal involvement in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study 'Diabetes Care in General Practice'. *Denmark Diabetologia* 1993; 36: 1007-1016.
44. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:98-104.
45. Bauer JH. Diabetic nephropathy: Can it be prevented? Are there renal protective antihypertensive drugs. *Southern Medical Journal*, 1994, Vol. 87, Issue 10: 1043-1053.
46. Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM. Microalbuminuria in diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 2002, Vol. 167, Issue 5
47. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1251-1255.
48. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabet Med* 1999;16:918-925.
49. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, et al. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:1626-1632.
50. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
51. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341:1306-1309.
52. Marre M, Leblanc H, Suarez L, et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *BMJ* 1987; 294:1448-1452.
53. Bretzel RG, Bollen CC, Maeser E, et al. Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:53-64.
54. McAlister FA, Levine M, Zarnke KB, et al. The 2000 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one — therapy. *Can J Cardiol* 2001;17:543-559.
55. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JGG et al. The Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. *CMAJ* 2000;162(10):1441-1447.
56. Gransevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiprotein-uric effects of angiotensin I converting enzyme inhibitor. *Kidney Int* 1993; 44: 579-584.
57. Bauer JH, Reams GP: Renal protection in essential hypertension: how do angiotensin converting enzyme inhibitors compare with calcium antagonists? *J Am Soc Nephrol* 1990; 1:580-587.
58. Rudberg S, Darlquist G, Aperia A, et al. Reduction of protein intake decreases glomerular filtration rate in young type I (insulin-dependent) diabetic patients mainly in hyperfiltering patients. *Diabetologia* 1988; 31:878-883.
59. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:78-84.

Prof. Dr. Feray GÖKDOĞAN

E-Mail: gokdogan_f@ibu.edu.tr