

DERLEME

Diyabetik Nefropati*Diabetic Nephropathy*

Armağan TUĞRUL

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin önemli bir nedenidir. Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artış gösterir. Diyabetik nefropatinin gelişiminde hiperglisemi, hipertansiyon, sigara, ileri yaş, insülin direnci, erkek olma, yüksek proteinli beslenme ve genetik risk faktörleri belirleyicidir. Diyabetik nefropatinin patogeneğinde 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 düzenlenmekte, ACE inhibitörleri ile mikroalbuminüri ve hipertansiyonun tedavisi yapılmakta ve düşük proteinli diyet uygulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Albüminüri/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, proteinüri başladıktan 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 çıktığı bildirilmiştir. Benzer oranda artışlar diğer gelişmiş ülkelerde de görülmektedir.^[4]

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı, (Prof. Dr.) .

İletişim adresi: Dr. Armağan Tuğrul. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 42 Faks: 0284 - 235 80 40 e-posta: atugrul@trakya.edu.tr

Önceleri böbrek komplikasyonlarının tip 2 diyabette daha az olduğu düşünülmesine 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 (Sayınalp ve ark.).^[6]

Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaş, 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 albuminüri 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 bırakanlarda renal fonksiyon kaybının yavaşladığı bildirilmiştir.^[2,4]

3. Protein alımı: Tip 1 diyabette, protein alımının azaltılması ile mikroalbuminüri sıklığının gerilediği ve ilerlemesinin yavaşladığı görülmüştür. Kontrol çalışmalarında, tip 2 diya-

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] Hipertansiyonlularda 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 bazal membran kalınlaşması, mezengium genişlemesi olan bir hayvan böbreği histolojisinin normal hayvana transplante edilince düzelmesi; diyabete genetik predispozisyonu olmayan, pankreatite bağlı gelişen hiperglisemi olan bireylerde yukarıdaki böbrek lezyonlarının görülmesi, fizyopatolojide hiperglisemi-

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

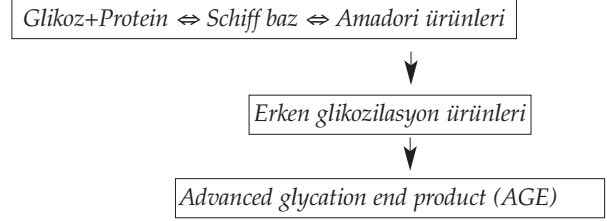
Hipergliseminin tetiklediği aşağıdaki mekanizmaların da DNF gelişiminde önemi vardır.

a. Nonenzimatik glikozilasyon^[8,13]

Glikoz ile dolaşımdaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir reaksiyondur; sonuçta glikozilasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar (Şekil 1).^[11]

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, albüminüriyi 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]

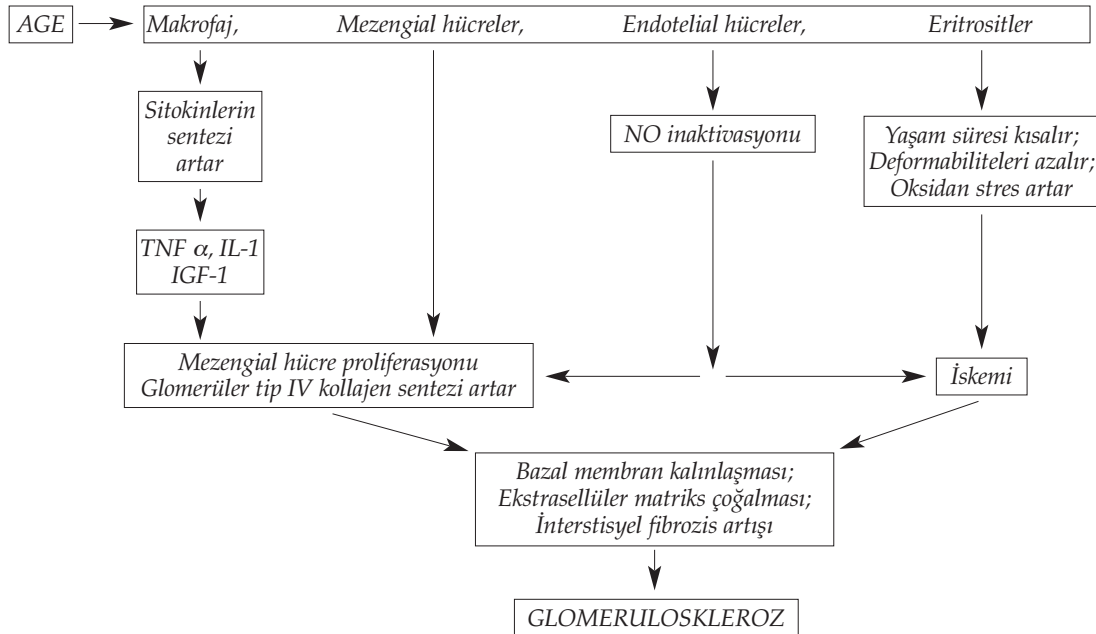


Şekil 1. Non-enzimatik glikozilasyon şeması.

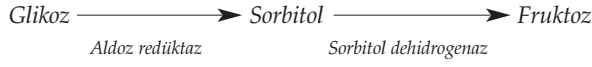
b. Poliöl yolu^[8,13]

Renal glomerüller ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolü ve Na-K-ATPaze aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve non-enzimatik glikozillenmeye 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 vasodilatatör yanıtını azaltır; doku hipoksişi artar (Şekil 3).^[8]

Hayvan ve insanda poliöl yolu aktivasyonunu inhibe ederek nefropatinin azaltılabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Ancak, bu amaçla kullanılan aldoz redüktaz inhibitörlerinin yeri halen tartışmalıdır.^[11]



Şekil 2. AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü.



Şekil 3. Polioll yolu.

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

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

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

d. Glukotoksisite^[8]

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

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

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

3. Hemodinamik faktörler^[1,8,13]

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

4. Ailesel ve genetik faktörler

Hiperglisemi, nefropati gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ancak, uzun süreli iyi kontrole rağmen nefropati gelişmesi nedeniyle, genetik faktörlerin de önemli olabileceği ve hipertansiyona genetik predispozisyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^[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]

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

Nefropati riskini ACE geninin bozukluğu etkiliyor gözükmemektedir. Ayrıca, 825. pozisyon-
daki 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 reabsorpsiyonu yapar, protein kinaz C sistemi ile de ilişkisi vardır.

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

c. İnsülin direnci^[8]

Azalmış insülin duyarlılığının, 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. Mikroalbuminürinin tip 1 ve tip 2 diyabette insülin direncine eşlik ettiği gösterilmiştir.

KLİNİK

Diyabetin, özellikle tip 1 diyabette belirlenmiş, yıllar içine 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 mikroalbuminüri ve hipertansiyon eklenmesidir. Bu nedenle üçüncü devre, takip ve tedavi açısından çok önemlidir. Mogensen^[19] 1987'de, mikroalbuminürik 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 bağlanmıştır.^[20]

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

Tip 1 diyabette de mikroalbuminüri-proteinüri 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 normoalbuminüriyelerde %15, mikroalbuminüriyelerde %25, makroalbuminüriyelerde %44 düzeyinde bulunmuştur.^[10]

Mikroalbuminüri riski, HbA1c 10.1 üzerine çıktıkça, diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır.^[22] DCCT çalışmasında HbA1c %8.8 üzerine çıkınca, mikroalbuminüri gelişmesi riskinin arttığı; HbA1c 7'den küçük olursa mikroalbuminürinin geri dönebildiği; bu sonuçların, Joslin Klinik ve Stockholm çalışma sonuçları ile de benzer olduğu bildirilmiştir.^[15]

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

TEDAVİ

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

Hiperglisemi tedavisi

Nefropatinin önlenmesinde ve ilerlemesini durdurmada 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 azaltılabileceği 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 düzelebilir.
Histopatoloji	Böbrek ve glomerül büyüktür.
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 düzelebilir.
2. Normoalbuminürik 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 düzelebilir.
3. Yeni başlayan diyabetik nefropati (Mikroalbuminürik dönem)	
Süre	6-15 yılda gelişir.
Histopatoloji	Bazal membran kalın, mezengium geniştir.
GFR	Normal veya bazen çok hafif yüksektir.
Proteinüri	20-200 µg/dl veya 30-300 mg/gün mikroalbuminüri kadardır (yılda yaklaşık %20 artış).
Kan basıncı	Artmaya başlar. Tedavi edilmezse 3 mmHg/yıl artar.
Tedavi	Hiperглиsemi ve antihipertansif tedavi ile düzelebilir. Tip 2 diyabette antihipertansif tedavi ile GFR ve mikroalbuminürinin kötüleşmesi önlenir.
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	Hiperглиsemi 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, mikroalbuminüri, albuminüri oranının konvansiyonel tedavi gören gruba oranla düşük seyretmesi önemli bir sonuçtur; olabilecek en erken dönemde yoğun insülin tedavisine geçilmesi gerektiğinin önemi belirtmektedir.^[28]

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

Mikroalbuminüri-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 mikroalbuminüri üzerine olan olumlu etkileri, hem antioksidan ve hücre çoğalmasını azaltıcı etkileri, hem de antihipertansif ve sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirici özellikleri nedeniyle 1995 Konsensus'unda öncelikli 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 kullanılabilirliği; en etkin hipotansif etkiyi, özellikle ACEİ+kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunun sağlayacağı; beta-bloker ve diüretiklerin, yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmaları gerektiği bildirilmiştir.^[1,4,11,19,23]

Diğer tedaviler

Nefropatililerde patogeneze yer alan oksidan strese karşı antioksidan olarak E ve C vitaminlerinin, alfa-lipoik asit ve probukol kullanımları 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] İmmünespresiv tedaviye rağmen, transplante edilen böbrekte de DNF histopatolojisi gelişir.^[29,37] Bu nedenle, öncelikle pankreas transplantasyonu önerilmektedir.^[29]

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

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

KAYNAKLAR

1. Bayraktar M. Diyabetik 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. Diyabet 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, Gerds 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. Pylpchuk 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 tubulointerstitium 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, Bruttomesso 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.