

**T. C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ  
Genel Koordinatör: Doç. Dr. Mustafa Yenigün  
Tez Şefi: Uzm. Dr. Fuat Şar**

**HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ  
HASTALIKLARI NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN  
AŞIKAR NEFROPATİLİ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA  
RENAL PROGNOZUN GÖSTERGELERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. OLCAY BENGİ BOZKURT**

**İSTANBUL 2007**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteği için Aile Hekimliği Koordinatörü ve 4. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e , Dahiliye rotasyonum boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım , bizlere aile sıcaklığı hissettiren bir çalışma ortamı sağlayan 5. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Fuat Şar'a ve Nefroloji Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, tezimin bütün aşamalarında büyük emek ve özveri ile yardım ve katkıda bulunan Sayın Uzm. Dr. Savaş Öztürk'e, 5. Dahiliye Servisi Uzmanları Uzm. Dr. Emel Tatlı'ya, Uzm. Dr. Süleyman Coşgun'a, Uzm. Dr. Burcu Hacıoğlu'na, diğer rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Murat Elevli'ye, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Jin. Op. Dr. Ahmet Çetin'e, 1. Cerrahi Klinik Şef Vekili Sayın Doç. Dr. Haldun Sunar'a, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Mehmet Emin Ceylan'a, tüm rotasyonlarım süresince birlikte çalıştığım uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, yardımcı personellerimize ve bugünlerimi borçlu olduğum sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Olcay Bengi Bozkurt

İstanbul 2007

## KISALTMALAR

DM	Diabetes Mellitus
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEi	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	Anjiotensin reseptör blokleri
WHO	Dünya sağlık örgütü
TÜDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
İGT	Bozulmuş glukoz toleransı
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HT	Hipertansiyon
EGÜ	Erken glikasyon ürünleri
İGÜ	İleri glikasyon ürünleri
DCTT	The Diabetes Control and Complications Trial
KVH	Kardiyovasküler hastalık
HbA1c	Glikolize hemoglobin
İAE	İdrar albümin ekskresyonu
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
RENAAL	Reduction in Endpoints in NIDDM with the angiotensin II Antagonist Losartan
IDNT	İrbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IRMA-2	İrbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria
MDRD	Modified Diet in Renal Disease
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	31
BULGULAR	36
TARTIŞMA VE SONUÇLAR	45
ÖZET	51
KAYNAKLAR	54

## GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (1).

Modernleşmiş ve gelişmekte olan toplumlarda tip 2 DM'nin insidans ve prevalansı dramatik bir biçimde artmıştır. Dünyada yaklaşık 151 milyon DM hastası vardır. Bunların yaklaşık %97'si tip 2 DM'dir (2).

Diabetes Mellitus'un komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır (3).

Diyabetik nefropati diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin ekskresyonudur (3). Diyabetik nefropati, artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da yeni gelişen SDBY'nin %25-45'ini diyabetik nefropati oluşturmaktadır (4). Ülkemizde ise 2001 yılı Türk nefroloji derneği registry raporuna göre yeni tanı konulan son dönem böbrek yetmezlikli hastaların % 25.3'ünün etyolojisinde DM yer almaktadır (5).

Yapılan yeni çalışmalar böbrek hastalığının klinik seyrinin her iki diyabet tipinde aynı olduğunu ileri sürmektedir (6). Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ında diyabetik nefropati görülürken , tip 2 diyabetiklerde bu oran, %10-15, 20 yıllık yığınsal insidans ise %25'tir. Tip 2 DM sıklığı gelişmiş ülkelerde tip 1 DM'ye göre 10-15 kat fazla olduğundan diyabetik nefropatili hastaların önemli bir bölümünü tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır (7). Bu sonuç; diyabet sıklığının artışı, diyabet yaşının uzaması ve böbrek yetmezliği tedavisinin daha iyi yapılabilir olmasıyla da ilişkilidir (8). Bunda yeni yaşam biçimi ve yemek alışkanlıkları da etkilidir. Önemli bir faktör de tip 2 diyabetli hastaların yaşam süresinin daha uzun olmasıdır, bunun sebebi geçmişte tedavi edilmeyen veya edilemeyen hipertansiyon ya da koroner kalp hastalığı gibi eşlik eden hastalıkların daha iyi tedavi edilmesidir (6).

Prevalansı ve tedavi maliyeti bu kadar yüksek olan diyabetik nefropatiden korunma ve tedavi oldukça önemlidir. Yaşam tarzı değişiklikleri (yorucu işlerde çalışmak ve/veya

düzenli istirahat edememek), risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (aşırı hayvansal protein ve tuz tüketimi, stres, obezite, sigara, nefropatik ilaç alımı...), tıbbi tedaviye başlanması, diyabetik metabolik kontrolün sağlanması (kan şekeri, hipertansiyon ve dislipidemi regülasyonu) , hastanın düzenli izlenmesi nefropati oluşumunu yavaşlatmakta ve renal yetmezliğe gidiş süresini uzatmaktadır (9).

Diyabetik nefropati gelişiminin önlenmesi veya yavaşlatılması için öncelikle kan glukoz düzeyinin ve kan basıncının kontrolü en önemli yaklaşımlardır. Kan glukoz düzeyinin kontrol altına alınmasının diyabete bağlı komplikasyonları önlediği veya geciktirdiği gösterilmiştir (10,11). Kronik böbrek yetmezliğine neden olan diğer hastalıklarda olduğu gibi, diyabette de hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavisinin böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlattığı çeşitli klinik çalışmalarda bildirilmiştir (12,13).

Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinin yıllık maliyeti ortalama 100 milyar dolar olup, bunun ortalama 2 milyar doları diyaliz hastalarına yöneliktir. Erek ve arkadaşları tarafından Türkiye'de kişi başına yıllık hemodiyaliz maliyeti 22759 dolar olarak hesaplanmıştır, bu durumda toplam yıllık hemodiyaliz maliyeti 700 milyon dolara yaklaşmaktadır (14). Son dönem böbrek yetmezliğine geçiş süresinin uzaması bu harcamaları azaltacaktır.

Bu çalışmada, aşikar diyabetik nefropatisi olan tip 2 diyabetiklerin; demografik verilerini çıkartmak, böbrek fonksiyonlarının bazal durumunu ve takipte bu fonksiyonlar üzerine etkili faktörleri (yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, komplikasyon varlığı, anemi derecesi, tansiyon kontrolü, ACEi-ARB kullanımı vb) irdelemek ve son dönem böbrek yetmezliğine giden hastaların durumunu ve etkili faktörleri vurgulamak amaçlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **DİABETES MELLİTUS'UN TANIMI**

Diabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati, kalp ve damar hastalıkları gibi uzun dönem komplikasyonları ile şüphe edilebilir veya tanınabilir (1).

### **DİABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Diabetes Mellitus'un tanınması, korunma ve tedavi programlarının belirlenip erken dönemde uygulamaya konulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır (15).

Dünyada yaklaşık 151 milyon diabetes mellitus (DM) hastası vardır. Bunların yaklaşık %97'si tip 2 DM'dir (2). Dünya sağlık örgütü (WHO) ve epidemiyoloji otoritelerinin yaptığı tahminlere bakılarak gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere ,dünyanın hemen her yanında tip 2 diyabet epidemisinden bahsedilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalara göre 150 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki 10 yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde 300 milyona ulaşacağı beklenmektedir (16,17,18).

Tip 1 diyabet sayısında da artış beklenmektedir, ancak diyabetli hasta sayısının önümüzdeki 10 yılda ikiye katlanması tip 2 diyabet hastalarının sayısındaki aşırı artış sonucu olacaktır. Bu nedenle diyabetle ilişkili komplikasyonlar dünya çapında ana sağlık problemlerinden olacaktır. Diyabet şimdiden çoğu ülkede ilk 5 ölüm nedeni arasındadır (19).

Dünya üzerinde saptanan en yüksek diyabet prevalansı 1970'de yapılan bir çalışmada %55 oranında ABD'de Pima Kızılderililerinde saptanmıştır (20). ABD'de yapılan çalışmalarda 20-74 yaş grubunda diyabet prevalansı %6.6 bulunmuş, bilinmeyen diyabet olgularının %50 olduğu saptanmıştır (18,21). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında

yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜDEP)'e göre, 20-80 yaş grubu diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (İGT) ise %6.7 bulunmuştur (18,22). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapılan TÜDEP çalışmasında ise diyabet sıklığı %11.3, İGT ise %13.5 bulunmuştur (18,23). Her iki çalışmada bilinmeyen (yeni) diyabet oranı %30 civarında saptanmıştır (18,24).

Tip 2 diyabet genel olarak orta yaş grubunun hastalığıdır (18,25). Bununla beraber son yıllarda bazı etnik gruplarda genç erişkin ve adolesan gruplarda da sıklığı artmaktadır (18,26,27,28).

## **DIABETES MELLİTUS'UN TANISI**

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'ne göre açlık kan şekerinin venöz kanda en az iki ardışık ölçümde  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7.0$  mmol/l) ölçülmesi veya günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz kan şekerinin  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve poldipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu veya 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya daha yüksek olması diyabet tanısını koydurur. Ayrıca bozulmuş glukoz toleransı tanısı için de OGTT'e gerek vardır (1).

### **Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Yeni Tanı Kriterleri(ADA)**

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan ağırlık kaybı) ve $\geq 200$ mg/dl randomize (günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen) plazma glisemi değeri
veya
2. Açlık plazma glukoz düzeyi $\geq 126$ mg/dl: En az 8 saatlik açlık sonrası
veya
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyi $\geq 200$ mg/dl

**Tablo 2:Glukoz Toleransın Sınıflaması(ADA 1997)**

Açlık plazma glukozu

Normal: <110 mg/dl

Bozulmuş açlık glukozu:  $\geq 110$  mg/dl ve <126 mg/dl

Diyabet:  $\geq 126$  mg/dl

OGTT sırasında 2. Saat plazma glukozu

Normal: <140 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı:  $\geq 140$  ve <200 mg/dl

Diyabet:  $\geq 200$  mg/dl

## **DIABETES MELLİTUS'UN SINIFLAMASI**

Diabetes mellitus'un etyolojik sınıflaması ( ADA 1997)

**I.** Tip 1 diabetes( B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği sonucu gelişen diyabet formu)

A.Otoimmün

B.İdyopatik

**II.** Tip 2 diabetes(relatif insülin eksikliği ve insülin direncinin ön planda olduğu olgulardan, insülin sekresyon defektinin hakim olup insülin rezistansının daha az olduğu olgulara kadar farklı klinik diyabet formlarını içerir)

**III.** Diğer spesifik diyabet tipleri

- Beta hücre fonksiyonlarında genetik defektle karakterize
- İnsülin etkisinde genetik defekt
- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç yada diğer kimyasallara bağlı diyabet
- Enfeksiyonlar-konjenital rubella, sitomegalovirus,vb.

- İmmunolojik mekanizma ile gelişen bazı nadir diyabet formları
- Diyabete eşlik eden genetik sendromlar- Down sendromu

#### IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) (18,30,31)

### **TİP 1 DİABETES MELLİTUS**

Endojen insülin eksikliği veya yokluğuna bağlı olarak gelişir. Bu nedenle tedavide mutlaka insülin gerekir. Olguların çoğuna 30 yaş altında tanı konmasına rağmen yaşlılarda da ortaya çıkabilir. En sık etyolojik neden-uygun bir genetik zeminde ,çevresel faktörlerin de etkisiyle pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıdır. Akut başlayan semptomlar aslında beta hücrelerine yönelik otoimmün harabiyetin geliştiği uzun süreli prelinik dönemi takiben ortaya çıkmaktadır. Klinik semptomlar ,sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar. Başlangıçta poliüri, polidipsi, kilo kaybı yakınmaları ,bitkinlik ve ketoasidoz ilk bulgu olabilir. Beta hücre rezervi yeterliyse ketoasidoz olmayabilir. Tanı konduğunda hastalar zayıftır ve kural olarak kronik komplikasyonları yoktur.

Başlangıçta insülin tedavisi ile hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketoasidoz düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla süren, insülin gerekmesinin olmadığı balayı dönemi olur. Fakat bir süre sonra tekrar insülin gereksinimi başlar, beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra beta hücre harabiyeti tamamlanır.

Tip 1 diyabeti tip 2 diyabetten ayıran özellikler şunlardır:

- 1) Ciddi hiperglisemik semptomların ani başlaması
- 2) Son zamanlarda belirgin kilo kaybı olması.
- 3) Spontan olarak oluşan ketozis ve ketonüri oluşması.
- 4) Glucagon ile uyarılmış c-peptid cevabı yetersiz (1 mg IV glucagon sonrası c-peptid <0.6 mmol olup,ekzojen insülin tedavisini gerektirir)
- 5) GAD antikoru, ICA,insülin antikoru gibi otoimmün markerlar ve tip 1 diyabete eğilim oluşturan belirgin HLA grupları gösterilebilir (1).

## **TİP 2 DİABETES MELLİTUS**

Toplumda en sık görülen Diabetes Mellitus tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar. Poliüri, polidipsi, pruritus, kilo kaybı gibi klasik belirtilerle ortaya çıkarsa da çoğu kez uzun süren bir asemptomatik dönem mevcuttur. Klasik belirtilerden ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı ilk kez hekime getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konduğunda kronik komplikasyonlar vardır. Hiperglisemiye rağmen kan ve idrarda keton cisimleri azdır veya yoktur. İnsülin tedavisi çoğu kez gerekli değildir. Ketoasidoz spontan değil, sadece aşırı hiperglisemi ve hiperosmolarite durumlarında nadiren gelişir. Bu hastalarda sık görülebilen bir koma dehidratasyona bağlı gelişen hiperosmolar non-ketotik komadır.

Patogenezinde beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğerde glukoz üretiminin artışı sorumludur. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Obezite ile de yakından ilişkilidir. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da tip 2 DM gelişir. Obez tip 2 DM'lilerde insülin direnci daha önemli iken, non obez tip 2 DM'lilerde insülin sekresyon bozukluğu ön plandadır. İnsülin direnci, kilo verme, egzersiz ve farmakoterapiyle azaltılabilir (1).

## **DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI**

### **A. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar**

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi koması

### **B. Kronik (degeneratif) komplikasyonlar**

1. Makrovasküler komplikasyonlar

- a. Kardiyovasküler hastalıklar
- b. Serebrovasküler hastalıklar
- c. Periferik damar hastalıkları

## 2. Mikrovasküler komplikasyonlar

- a. Diyabetik nefropati
- b. Diyabetik retinopati
- c. Diyabetik nöropati

Diyabetin akut komplikasyonlarının görülme oranı tedavi olanaklarının gelişmesi ile önemli ölçüde azalmıştır ve eskisi kadar önemli bir mortalite nedeni değildir. Makrovasküler komplikasyonlar önemli bir mortalite nedenidir. Diyabetik retinopati genellikle diyabetik nefropatiye eşlik eder ve çeşitli derecelerde görme kaybına neden olarak yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır. Diyabetik nefropati ise son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerindedir.

Diyabetik nöropati tüm vücutta görülmekle beraber özellikle distal ekstremitelerdeki sinirlerini etkiler. Çeşitli derecelerde his kaybı yapar ve diyabetik ayak gibi komplikasyonların oluşmasını kolaylaştırır (3,32).

## **DİYABETİK NEFROPATİ**

### **Tanım**

Tanım olarak diyabetik nefropati, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin ekskresyonudur (3).

Diyabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile diyabetik nefropati tanısı konulur (7).

Diyabetik nefropati, idrar albüminindeki artışın yanında artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonuyla karakterizedir (7).

Diyabetik nefropatinin ortaya çıkışını ve SDBY'e gidişi kolaylaştıran risk faktörleri olarak genetik yatkınlık, kan basıncı yüksekliği, kötü glisemik kontrol, mikroalbüminüri, glomerüler filtrasyon hızında artış, obezite, sigara kullanımı ve ırk kesin olarak belirlenmişken erkek cinsiyet, diyetle yüksek protein alımı ve hiperlipidemi daha az tanımlanmıştır (7,33).

## **Epidemiyoloji**

Dünyada yaklaşık 151 milyon diabetes mellitus (DM) hastası vardır. Bunların yaklaşık %97'si Tip 2 DM'dir (2).

Diyabetik nefropati hem tip 1 DM hem de tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (7). Tüm SDBY'lerin %25 ile 44'ü diyabetik nefropati nedeni olup, ABD'de, Japonya'da ve Avrupa ülkelerinde SDBY'nin en önemli nedeni diyabetik nefropatidir (29,36). ABD'de SDBY nedeniyle renal replasman tedavisi başlanan hastalarda diyabetik nefropati sıklığı 1976'da %3 iken 1994'de bu rakam %18 lere çıkmıştır. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemi'ne göre 1991'de diyalize giren hastaların %4.7'si diyabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 1999'da %16.5 çıkmıştır (7).

Diyabetik nefropati tip 1 diyabetiklerin yaklaşık %35'inde görülür. Tip 2 diyabet hastalarında ırkla farklılık göstermek üzere 25 yıllık diyabet süresince kümülatif nefropati insidansı %25 ile 60 arasında değişir (29,36,37). Genelde tip 1 diyabeti olup retinopatisi olan hastaların hepsinde nefropati gözlenir, tip 2 diyabetikler için ise bu oran %50-70 civarındadır (36,38).

Tip 2 diyabet hastalarında mikroalbüminüri gelişimini ve ilerlemesini öngören risk faktörleri obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperinsülinemi (35,36), ek olarak diyabet süresi, tanı yaşı, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık (ırk, ailesel yatkınlık ve ACE polimorfizm yatkınlıkları) olarak tanımlanmıştır (36). Başlangıçtaki albümin atılım hızı, kötü kan şekeri kontrolü, ortalama kan basıncının 94 mmHg üzerinde olması, retinopati, dislipidemi ve sigara kullanımı da nefropati riskini artırır (36).

**Tablo 3: Diyabetik hastada nefropati prevalansı (34)**

<b>DİYABETİK HASTADA NEFROPATİ PREVALANSI</b>	<b>Tip 1 Diyabet</b>	<b>Tip 2 Diyabet</b>
Diyabetik Nefropati Gelişmesi	%30-35	%15-45
Mikroalbuminüri	%10-20	%15-30
Makroalbuminüri	%10-20	%15-30
Başlangıçtan Aşık Nefropatiye Geçiş	%75-85	%50-80
Aşık Nefropatiden Son Dönem Böbrek Yetersizliğine Geçiş	%45-50	%10-50
Başlangıç Aşamasından Son Dönem Böbrek Yetersizliğine Geçiş Zamanı	5-20 yıl	5-25 yıl

Diyabet tanısı 50 yaşın üzerinde konulanlarda mikroalbuminüri prevalansı tanısı 40 yaşında konulara göre fazladır (36). Bazı çalışmalarda SDBY gelişiminde erkek kadın oranının 5:1'e kadar çıktığı olmuştur (36). Diyabetin kümülatif insidansı ırka göre de değişiklik gösterir. Avrupalı hastalarda %20 iken, Pima Kızılderililerinde ve Japonlarda %50 oranında görülür (36,37). Tip 2 diyabetiklerde erken mikroalbuminüriyi öngören tek ve en güçlü risk faktörü birinci derece akrabalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler olay varlığıdır. Bu bulgulara ek olarak diyabetik nefropatinin aile seçmesi, hastalığın kuvvetli bir genetik bileşeni olduğunu gösterir (36,39).

Diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda SDBY riski sadece hipertansiyonu olanların beş altı katı kadardır (36,40). Tip 2 diyabetin prevalansı arttığı için ve tip 2 diyabet hastalarının sağ kalımında belirgin artış olmasından dolayı renal replasman tedavisi ihtiyacı olan en büyük grubu diyabetikler oluşturmaktadır (36,37). Diyabetik nefropati , SDBY yanında kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından da risk teşkil eder (29,36). Diyabetik nefropatili SDBY hastalarında serebrovasküler ve koroner arter hastalığı da bulunduğu için diğer nedenlerle SDBY olan hastalara kıyasla morbidite ve mortaliteleri daha fazladır (36,41). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada 9.4 yıllık takipte belirgin proteinürisi olan hastalarda tüm nedenlerden ölüm oranı 2.4 bulunmuş ve mikroalbuminürinin bile mortaliteyi belirgin olarak artırdığı izlenmiştir. 10 yıl sonunda

mikroalbüminürisi olan hastaların 10 yıllık sağ kalımı %30-40 iken, olmayanların sağ kalımı %55-60 civarında gerçekleşmiştir (29,36).

Yaşam kalitesini, mortalite ve morbiditeyi etkileyen bu hastalık aynı zamanda gittikçe büyüyen bir ekonomik problemdir (42,43).

## **Patogenez**

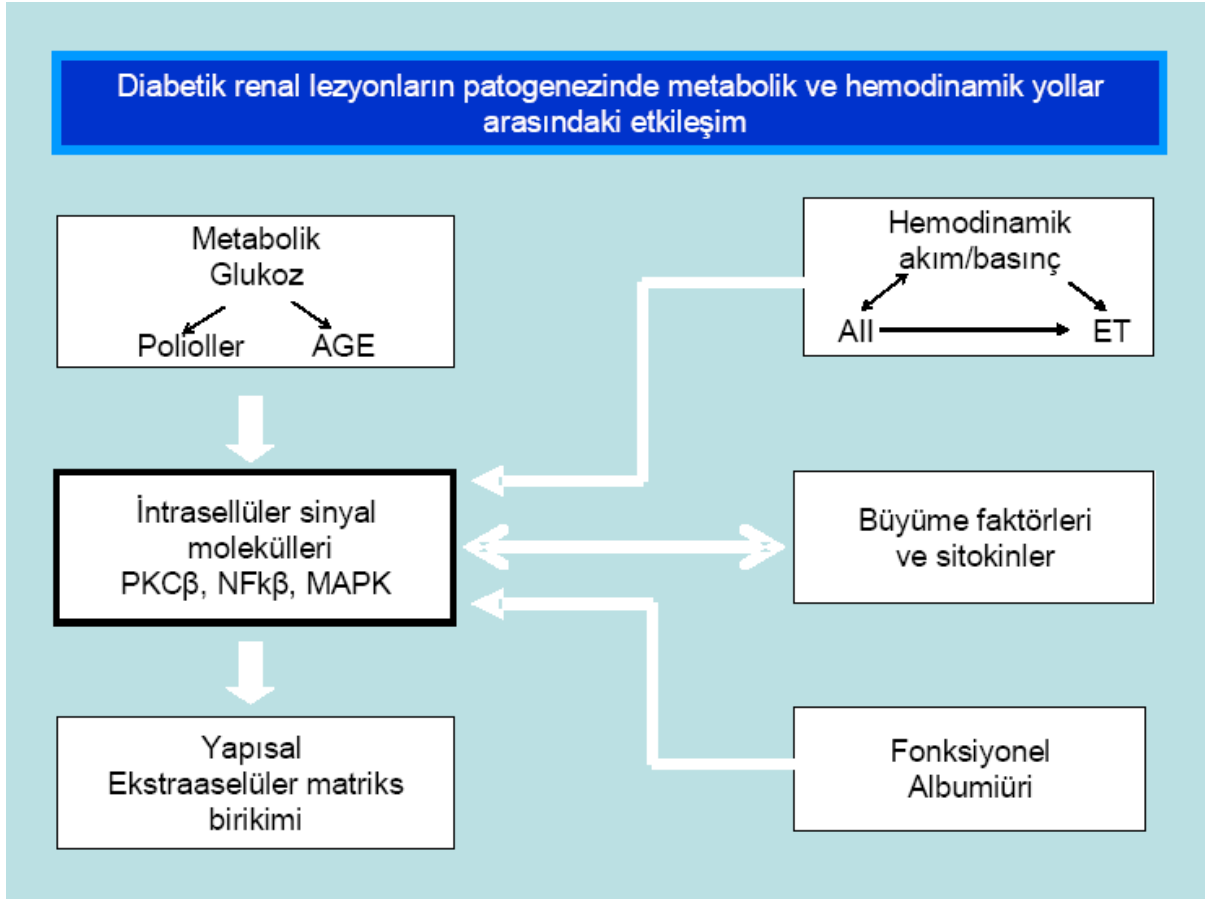
Diyabetik nefropati patogenezinde birbirleriyle sıkı ilişkili olan 3 temel mekanizma vardır:

1. Hemodinamik mekanizma
2. Glikotoksisite ve anormal lipid profili ile oluşan metabolik olaylar
3. Genetik faktörler (3,7)

### **1. Hemodinamik mekanizma**

Diyabetin erken döneminde ortaya çıkan glomerül içi kan akımı ve basınç artışı doğrudan glomeruloskleroz gelişiminden ayrıca proteinürinin süregelen hale gelmesinden sorumludur (7).

Erken değişiklikler, glomerüler bazal membranında, tübüler bazal membranda ve Bowman kapsülünde kalınlaşmayı içerir. Mezanşimal hücrelerde hipertrofi olur. Hipertrofik mezanşimal hücreler ekstraselüler matriks üretimini belirgin olarak artırırlar. Diyabetik nefropati, geleneksel olarak primer glomerül hastalığı olarak kabul edilmişse de son dönemde fonksiyonun bozulma hızının en iyi tübülointerstisyel fibrozis ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, afferent ve efferent arteriyollerde hızlıca hiyalinozis oluşur. Glomerülere düşen mezanşimal hacmin artması sonucunda, glomerüler kapiller yüzey alanı azalır. Bu durum renal fonksiyondaki klinik azalma ile en iyi koreledir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Sonunda difüz glomeruloskleroz oluşabilir. Bununla birlikte nodüler sklerotik lezyonlar da görülebilir. Nodüler glomeruloskleroz diyabetik nefropatinin bir işaretidir ve ilk olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. Ancak diyabetik nefropatili hastaların %80'inde yoktur (3,44).



**Şekil 1:** AGE, ileri Glukozilasyon son ürünleri; AII, anjiotensin II; ET, endotelin; PKC $\beta$ , protein kinaz C beta; NF $\kappa$ - $\beta$ , nükleer faktör- kappa beta; MAPK, mitojen aktive edici protein kinaz.

Bu patolojik değişiklikler olurken, filtrasyon alanında ve nefron kitlesinde azalma, kalan nefronlarda daha yüksek kapiller akıma neden olur. Böylece intraglomerüler hipertansiyon (HT), hiperfiltrasyon ve bazal membrandaki selektif geçirgenlikteki değişiklikler ile hızlanan ilerleyici proteinüri oluşur. Bu süreç; sistemik HT, efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona neden olan anjiyotensin II (ATII) düzeyinin artması, renal vazodilatasyona ve glomerüler HT'nin artmasına neden olan proteinden zengin diyetle çabuklaşır. Ayrıca, renal fonksiyon bozuldukça sistemik ve glomerüler HT artar ve kısır döngü oluşur. Bu hastaların çoğunda primer olarak glomerüler değişiklikler sonucu proteinüri oluşsa da, uzun dönemli sonuçlarına renal interstisyumdaki olaylar ile karar verilir (3,45). Hayvan ve insan deneysel modellerinde; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, HT kontrolü ve fazla proteinli diyetten kaçınarak yukarıdaki

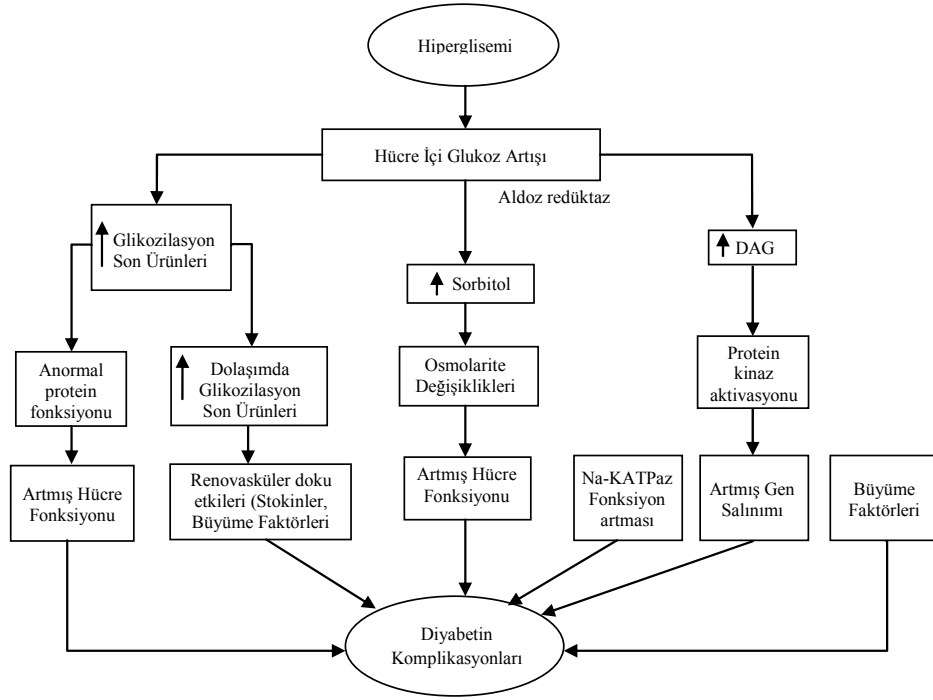
değişiklerde iyileşme sağlanması ve proteinüri miktarındaki azalma, DM'de böbrek hasarının hemodinamik teorisini destekler (3).

## **2. Metabolik olaylar**

Glikotoksisite ve hemodinamik stres hücre fonksiyonu değiştirerek polioll yolunda aldoz redüktaz yönünde artma oluşturur. Sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi Glukoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Polioll yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi Glukozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitolu fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD<sup>+</sup> oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur. Yapılan birçok hayvan çalışmasında; miyoinositol seviyesinin azalması sonucu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP'nin inhibisyonu ve intraselüler Na<sup>+</sup> artışına ikincil sinir iletim hızının yavaşladığı görülmüştür. Glukoz, proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik olarak bağlanarak "schiffbase" ürünleri oluşturur. Saatler içerisinde bu ürünler kan glukoz konsantrasyonuna uygun olarak belirgin bir seviyeye ulaşır. Sonrasında daha stabil erken glikasyon ürünleri (EGÜ) oluşur. Hiperglisemiye uzun süreli maruz kalma kollajen, intraselüler proteinler ve nükleik asitler gibi stabil makromoleküllerde kümülatif ve giderek artan tarzda irreversibl değişikliklere neden olur. EGÜ, ileri glikasyon ürünleri (İGÜ)'ni oluşturmak üzere birleşirler. Makrofajlar, endotel hücreleri ve mezanşimal hücrelerde spesifik İGÜ reseptörleri saptanmıştır. İGÜ, reseptörüne bağlanması sonucunda serbest oksijen radikallerini ortaya çıkarırlar. Damar duvarında çapraz bağlanma yaparak yıkıma daha fazla direnç kazanırlar ve bazal membran kalınlaşmasına yol açarlar. NO'yu inhibe ederek damarların genişlemesini bozabilirler. Makrofajlardan tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , IGF-1 ve interlökin (IL)-1 gibi birçok sitokin salgılatılarak endotel yüzeyinde koagülasyona ve tromboza zemin hazırlayabilirler. Protein ve enzimlerin biyolojik aktivitesini değiştirirler (3).

Şekil 2: Diyabetik nefropati gelişimi moleküler mekanizması (49)

### MOLEKÜLER MEKANİZMA



### 3.Genetik faktörler

Diyabetik nefropati patogeneğinde genetiğın de rolü vardır. “The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)” aynı aile içinde birden fazla kişide görülebileceğini belirtmiştir (3,46). Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada, tip 2 DM’li iki kuşağın hiçbirinde, birinde veya her ikisinde proteinüri olan ailelerin çocuklarında sırasıyla %14.3, %22.9 ve %45.9 oranında proteinüri görülmüştür (3,47). Diyabetli hastaların ailelerinde HT, DM veya kardiyovasküler hastalık (KVH) varlığı nefropatiye yatkınlık oluşturur. Yapılan çalışmaların bir kısmında; düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, kısa boyluluk diyabetik nefropati ile ilişkili bulunmuştur. Ancak Jacobsen ve arkadaşlarının, yakın zamanda yaptığı bir gözlem çalışmasında doğum ağırlığı ile diyabetik nefropatinin ilerlemesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (3,48). Bugüne kadar aday genler ile yapılan çalışmaların büyük bölümünde, diyabetik nefropati varlığını kesin olarak gösteren gen saptanmamıştır (3). Çevresel faktörleri de içeren multifaktöriyel kalıtım ve birden fazla gen, etyolojisinde düşünülmektedir. ACE gen insersiyon ve delesyon polimorfizmi geniş olarak çalışılmaktadır (3).

## DIYABETİK NEFROPATİNİN AŞAMALARI

Diyabetik nefropati, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, diyabetik nefropatiden önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur. Bu durum bazı araştırmacıların diyabetik nefropatiyi aşamalar şeklinde düşünmelerine neden olmuştur. Mogensen ve Christensen tarafından diyabetik nefropati 5 evrede tanımlanmıştır (3,7,50,51)

**Tablo 4:Tip 1 ve Tip 2 DM’li hastalarda diyabetik nefropati aşamaları (3,50).**

	1	2	3	4	5
<b>Aşamamın tanımlanması</b>	Renal hipertrofi ve hiperfonksiyon	Klinik belirti olmadan renal lezyonlar	Yeni başlayan nefropati-mikroalbuminüri	Diyabetik nefropati	Son dönem böbrek yetmezliği
<b>Başlangıç</b>	DM başlangıcında	DM'nin ikinci-üçüncü yılında	Tip 1 DM'nin 7-15. yılında, Tip 2 DM'nin tanı anında %20'si	Mikroalbuminüriden 5-15 yıl sonra	DM'nin 20-40. yılında
<b>Fonksiyonel ve yapsal anormallikler</b>	GFH ve böbrek büyüklüğü artar. Glomerüller kapiller basınç artmasıyla ilişkili olarak glomerüler hacim ve kapiller yüzey alanı artar	GBM kalınlaşır, matris proteinlerinin hacminin artması sonucu mezansimal genişleme olur, kapiller filtrasyon yüzey alanı azalır, glomerüloskleroz başlar	GFH bu aşamada azalmaya başlar	Yaygın glomerüloskleroz, hiyalin arteriyoler skleroz ve sürekli proteinüri ( $\geq 300$ mg/g) olur, GFH azalır. HT ve retinopati ile ilişkisi olabilir	GFH azalmaya devam eder, renal replasman tedavisi gereklidir

Tip 2 diyabetik nefropatinin doğal seyri hakkında bilinenler sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler tip 1 diyabetik nefropati ile benzerlikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Tip 2 DM’de normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik evreler arasında geçiş tip 1 DM ile karşılaştırıldığında oldukça değişkendir. Yeni tanı konmuş tip 2 DM’lilerin ancak %30 -40’ında filtrasyon artışı olur. Bu artış hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsızdır. Tanı konulduğunda hastaların %5-20’sinde tedavi ile geriye dönebilen mikroalbuminüri vardır. Mikroalbuminürisi olan bu hastalarda 3-4 yıllık izlemde mortalite %28 iken, mikroalbuminürisi olmayanlarda bu oran %4 dür. Mikroalbuminürisi olan hastaların büyük bir bölümünde böbrek biyopsi materyalinde nonspesifik değişiklikler ya da normal görünümlü glomerüller izlenmiştir. Glomerüler histoloji diyabetik nefropati için atipiktir ve daha ileri düzeyde arteriel ve/veya tübülointerstisyel lezyonlar izlenir.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)’ndaki azalma hastalara göre değişkenlik göstermekle birlikte yıllık 5-10 ml/dk arasındadır. Özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği diyabetik glomerülopatinin evresini ve GFR’deki azalmayı önemli ölçüde etkiler. Bu hastaların %5-15’inde SDBY gelişir (7,50,51).

## **Tip 2 diyabette renal disfonksiyon ve nefropati gelişimindeki özellikler**

### **Evre 1 (Tanı öncesi diyabet olmaksızın klinik tanı)**

Normal serum kreatinin ve yüksek GFR (fakat tip 1 DM'deki kadar artmamıştır). Esansiyel hipertansiyon, metabolik sendrom veya tip 2 DM ilişkili olabileceğinden kan basıncı yüksek olabilir.

### **Evre 2 (Sessiz evre)**

Hipergliseminin tanı ve tedavisinden sonra anormal albüminüri genelde görülmez. Glisemik kontrol ile GFR hafifçe düşebilir. Kan basıncı yükselme eğilimindedir.

### **Evre 3a**

Diyabet tanısının yıllarca koyulamadığı durumlarda tanı anında mikroalbüminüri saptanabilir.

### **Evre 3b**

Diyabet tanısından bir süre sonra kan basıncı yükselmesi ve kötü glisemi kontrolü nedeniyle normoalbüminüriden mikroalbüminüri gelişir. Hipertansiyon sıktır. GFR hala normaldir fakat artma eğilimindedir. Bazı çalışmalarda yüksek normoalbuminüri ile beraber GFR'de azalma vardır.

### **Evre 4 (Aşikar diyabetik nefropati)**

Diyabetten 10- 15 yıl sonra tipik proteinüri gelişir. GFR metabolik ve kan basıncına bağlı olarak değişken derecelerde azalır. Risk faktörleri; hiperglisemi ve özellikle

hipertansiyon sınırda olsa bile agresif şekilde tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık sıklığıdır. Biyopside tipik lezyonlar görülür. Retinopati sıklıkla görülür fakat şart değildir.

## **Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)**

Böbrek yetmezliği veya hemen öncesi dönemi ifade eder. Bu dönemde tedavi diyaliz ve transplantasyondur (7,50,51).

## **DİYABETİK NEFROPATİNİN TANISI**

Diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının doğru şekilde tanınması zorunludur. Öncelikle tıbbi öykü, kan şekeri ölçümleri ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerine dayanarak hastaların gerçekten diyabet olduğunu saptamak gerekir. Hastayı retinopati gibi diyabet lezyonları açısından değerlendirmek gereklidir (51). Ancak mikroalbuminüri ve hatta proteinürisi olan hastalarda her zaman retinopati saptanmayabilir (51,52).

## **Mikroalbuminüri**

Diyabetik nefropatinin erken tanısı tedavi ve takipte önemli olduğu için mikroalbuminürinin araştırılması diyabetik bir hasta için yaşamsal önem taşır (7).

Diyabetik nefropatinin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albümin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur ( $\geq 30$  mg/gün veya  $\geq 20$   $\mu$ g/dakika veya  $\geq 30$   $\mu$ g/mg kreatinin). Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması (HT, sigara içimi, hiperlipidemi, cinsiyetin erkek olması ve kısa boylu olmak gibi), etnik köken (siyah ırk, Hispanik ve yerli Amerikalılar), böbrek hastalığı, ailede HT ve KVH varlığı ile ilişkili olarak artar. Mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme hızı tip 1 DM için yılda %4, tip 2 DM için yılda %4.7'dir. Tip 1 DM'de mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır (3,53). Nefropatinin kümülatif insidansı, DM'nin 25-30. yıllarında %20-30 arasındadır (3,7).

Tip 2 DM'li hastaların tanı konulmasından ortalama sekiz yıl önce diyabetik olduğu düşünülmektedir (3,54). Tanı aldıktan kısa bir süre sonra ise birçoğunda mikroalbuminüri ve aşikar nefropati tespit edilir. Tip 2 DM'li hastalarda, KVH'lara bağlı ölümler sonucunda SDBY insidansı düşük bulunmuştur (3,55). Herhangi bir girişim yapılmazsa mikroalbuminürik tip 2 DM'li hastaların %20-40'ı aşikar nefropatiye ilerler. Bunların sadece %20'si SDBY'ye ilerleyecektir. Bir kez GFR düşmeye başladığında düşüş hızında tip 1 ve tip 2 DM arasında önemli bir fark olmayabilir. Bununla birlikte, yaşlı tip 2 DM'li hastalarda eşlik eden KVH'ye bağlı ölümler nedeniyle, erken dönem nefropatinin SDBY'ye ilerlemesi daha yavaş olabilir. Mikroalbuminüri, nefropatinin en erken belirteci olduğu gibi tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin de belirleyicisidir. Bu nedenle mikroalbuminüri varlığı, mümkün olabilecek vasküler hastalıkları taramak ve tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması için bir endikasyondur (3).

Tip 1 DM'li hastalarda mikroalbuminüri taramasına tanı aldıktan beş yıl sonra, tip 2 DM'lilerde ise tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. İlk taramadan sonra veya önceden gösterilen mikroalbuminüri yokluğunda taramalar yıllık yapılabilir. Bu şekilde tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu gözlenir. Tarama üç şekilde yapılır (Tablo 5) (3,56).

1. Spot idrarda (sabah ilk idrar) albümin/kreatinin ölçümü,
2. Yirmidört saatlik idrarda (altın standart),
3. Dört saat veya gece boyunca toplanan idrarda.

**Tablo 5: Albümin ekskresyonunun tanımları (3,56)**

Sınıflandırma	Spot idrar (µg/mg kreatinin)	Yirmidört saatlik idrar (mg/24 saat)	Belirli bir zaman (µg/dakika)
Normal	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	30-199
Klinik albuminüri	≥ 300	≥ 300	≥ 200

Kan glukoz seviyesi mikroalbuminüri gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Gözlemsel ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, glukoz seviyesinin yüksekliğinin, mikroalbuminüri başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda, iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminürinin dolayısıyla da diyabetik nefropatinin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilmesinin

sağlanabileceği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, mikroalbüminüri ve retinopati için eşik HbA1c değeri %8 olarak gösterilmiştir (Tablo 6) (3,57).

**Tablo 6: Mikroalbüminürik hastada HbA1C ile diyabetik nefropati gelişimi ilişkisi (3,57)**

HbA1c (%)	N	Proteinüriye ilerleme hızı (.../100 insan yılı)	Mikroalbuminüriden proteinüriye ilerleme üzerine HbA1c'nin etkisi (CI %95)
< 8.0	85	1.3	1.0
8.0-8.9	57	5.1	4.2 (1.2-14.4)
9.0-9.9	64	4.2	3.2 (0.9-11.2)
≥ 10	68	6.7	5.5 (1.6-18.7)

Kısa süreli hiperglisemiler, egzersiz, idrar yolları infeksiyonu, piyüri, hematüri, belirgin HT, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalıklar geçici idrar albümin ekskresyonu yükselmesi yapabilirler (3).

### **Böbrek Biyopsisi**

Diyabetik nefropatisi olan hastaların çoğunda böbrek biyopsisi tanıyı kesinleştirmek için gerekmez. Beş ile on yıldır DM'si ve eşlik eden retinopatisi olan tip 1 DM'li hastalarda, idrar albümin ekskresyonu (İAE) > 300 mg/gün olduğunda biyopsi yapılırsa, diyabetik nefropatinin histopatolojik değişiklikleri, hastaların > %98'inde görülür (3,58). Tip 2 DM'li hastalarda biyopsi tartışma konusudur. Bir çalışmada 580 tip 2 DM'li hastanın böbrek biyopsisi incelendiğinde sadece %12'sinde proteinürinin nedeni diyabet dışında bulunmuştur (3,58). Diabetes Mellitus'un kısa süreli olması ve retinopatinin eşlik etmemesi DM dışındaki renal hastalıkları düşündürür. Bir çalışmada diyabetik retinopati, diyabetik glomerülosklerozlu hastaların %56'sında, nondiyabetik glomerülopatinin ise %0'ında bulunmuştur (60).

# DIYABETİK NEFROPATİNİN GİDİŞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

## Glisemik Kontrol

Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM hastalarında 10 yıllık izlemde HbA1c düzeyleri ile albüminüri arasında sıkı ilişki gösterilmiştir (7). Çalışmalar, başlangıç nefropatisinde olduğu kadar aşikar nefropatide de glisemik kontrolün GFR'nin düşüş oranıyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (61).

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında 1441 tip 1 DM'li hastanın ortalama 6.5 yıl takibi sonrasında konvansiyonel tedavi alan grupta HbA1c %9.1, yoğun tedavi alan grupta %7.2 olarak elde edildi. Yoğun insülin tedavisi ile mikroalbüminüri için risk %39, aşikar proteinüri için risk %54 oranında azaldı. Konvansiyonel tedavi grubunda idrar albümin ekskresyonunda de %6.5 oranında artma olurken, yoğun tedavi grubunda değişme olmadı (3,7).

Şişman olmayan 110 Japon hastada 6 yıllık yoğun insülin tedavisi ile mikroalbüminüri riski %62, makroalbüminüri riski ise %100 azalmıştır (7).

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) çalışmasında tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbüminüride %33 oranında, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında %74 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, sıkı kan glukozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir (3,7).

## Hipertansiyon

Hipertansiyon mikroalbüminüri gelişimi ve ilerlemesi için risk faktörüdür. Ortalama kan basıncının 94 mmHg ve üzerinde olması, mikroalbüminüri gelişimini hiperglisemiden daha iyi öngörür. Mikroalbüminürinin ortaya çıkması ile birlikte kan basıncı genellikle yılda 2-3 mmHg artmaya başlar ve geceleri görülen kan basıncı azalması görülmez (36,37).

Tip 2 DM'de bireylerin çoğunda mikroalbüminüri başlamadan önce hipertansiyon vardır. Bununla birlikte mikroalbüminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve ilerleyici böbrek hastalıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar. Tip 2

DM'de HT hastaların 1/3'ünde tanı anında vardır. Tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon , diyabetik nefropati ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel hipertansiyon veya diğer sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir (3,7). Bu hastalarda hipertansiyonun ortaya çıkışında hiperinsülinemi ve insülin direnci önemli faktörlerdir (7).

Nefropatisi oturmuş hastalarda hipertansiyon açık bir biçimde böbrek fonksiyon kaybını hızlandırır (36,63).

## **Hiperlipidemi**

Lipid metabolizması bozuklukları diyabetik hastalarda sık görülür (7,36). Bazı çalışmalar hiperlipidemisinin mikroalbüminüri için risk faktörü olduğunu göstermiş ancak küçük gruplarda yapılan çalışmalarda idrar albümin atılımı yüksek hastalarda statin tedavisinin bu konuda herhangi bir etkisi görülmemiştir (36,37). Böbrek hastalığında, trigliseritten zengin, apolipoprotein B içeren karmaşık lipoproteinler oluşur ya da bunlar kısmen metabolize ve dokunulmamış biçimde dolanarak küçük aterosklerotik lezyonların ilerlemesine ve lipid nefrotoksisitesine katkıda bulunabilir (36,62). Tip 2 diyabet hastalarının en az %20'sinde abdominal aort ateroskerozu, renal arter stenozu ya da kolesterol mikroembolilerine bağlı iskemik nefropati izlenir (36,39). Kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek olan diyabetiklerde böbrek hastalığının ilerlemesi diğerlerine göre daha hızlı olur. Mezengial bozukluğu olanlarda glomerüllerde lipoprotein birikimi glomerül fonksiyonunu olumsuz etkiler (62).

## **Sigara**

Tip 2 diyabet hastalarında sigara kullanımı nefropati için bağımsız risk faktörü olup böbrek fonksiyon kaybını hızlandırır (36,63). Sigara içen diyabetiklerde mikroalbüminüri gelişimi ve SDBY'ne gidiş riski içmeyenlere göre daha fazladır. Tip 1 diyabet hastalarında sigarayı bırakmanın böbrek fonksiyon kaybını yavaşlattığı (36,64) ve hastalığın ilerleme riskini %30 azalttığı bilinmektedir (36,63). Tip 2 diyabetiklerde sigarayı bırakmanın böbrek koruyucu etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte kardiyovasküler riski azalttığı gibi renovasküler riski de azaltması beklenebilir (36,37).

## **Diyetteki protein miktarı**

Hayvan çalışmalarında diyetdeki protein alımının kısıtlanmasının; hiperfiltrasyonu, intraglomerüler basıncı ve böbrek hastalığındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Birçok küçük çaplı çalışmada ise diyetdeki protein miktarının 0.6 g/kg/gün ile kısıtlanmasının GFR'deki düşüşü bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Yüz sekiz hastayı içeren beş klinik çalışmanın meta-analizinde diyetle protein kısıtlanmasının kreatinin klirensindeki düşmeyi 0.56 RR ile azalttığı bulunmuştur. Günümüzde, genel fikir, aşikar nefropatili hastalarda 0.8 g/kg/gün ile protein sınırlandırılması yönündedir (3,7).

## **Cinsiyet**

Tip 1 DM kadınlarda 1.5 kat fazla görülmeyle birlikte diyabetik nefropati gelişme riski erkeklerde 1.7 kat daha fazladır. Kırk yıldan uzun süreden beri diyabeti olan hastalarda yığımsal diyabetik nefropati insidansı erkeklerde %46, kadınlarda %23 bulunmuştur. SDBY gelişen, erkek kadın oranı 1.1/1 dir.

Tip 2 DM'da erkeklerde nefropati gelişme riski kadınlara göre 5 kat daha fazladır (7).

## **Yaş**

11-20 yaş arasında tanı konan tip 1 diyabetli hastalar nefropati açısından daha büyük risk taşır. Ortalama 6-8 yılda aşikar nefropati gelişir. Bu durum, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) etkisiyle glomerül hipertrofisinin daha belirgin olmasına bağlanmıştır (7).

Diyabet tanısı 50 yaşın üzerinde konanlarda mikroalbüminüri prevalansı, tanısı 40 yaşında konanlara göre daha fazladır (36).

# DIYABETİK NEFROPATİNİN TEDAVİSİ

## Korunma ve Tedavinin Hedefleri

Mikroalbuminüri döneminden aşikar nefropatiye ilerlemeyi yavaşlatacak müdahaleler şunlardır:

- 1-Gliseminin normale yakın kontrolü
- 2-Sıkı kan basıncı kontrolü
- 3-ACE inhibitörü veya ARB kullanımı

Renoprotektif önlemler nefropatiyi engellemeli ve ilerlemesini yavaşlatmalıdır (35,36). Yapılan çalışmalarda pek çok girişimle nefropatiyi yavaşlatmanın mümkün olduğu gösterilmiştir. Ancak bu girişimler en büyük etkisini hastalığın erken dönemlerinde başlanması halinde göstermektedir (36,65). Yoğun insülin tedavisi ile sıkı kan şekeri kontrolü sağlanan hastalarda mikroalbuminüri gelişiminde %57, makroalbuminüri gelişiminde %70 azalma olur (36,38). Henüz mikroalbuminürisi gelişmemiş hastalarda kan basıncı kontrolünün sıkı tutulmasıyla nefropati gelişmediği görülmüştür. Maksimum dozlarda ACE inhibitörü kullanarak mikroalbuminüriyi azaltmak ya da geri döndürmek mümkün olabilir (36).

Mikroalbuminürisi olan tip 2 diyabetiklerde yoğun multifaktöryel tedavi ile belirgin nefropati gelişimi azalmaktadır. Yoğun tedavi grubu ve konvansiyonel tedavi grubu için tedavi hedefleri sırasıyla HbA1c için <math><6.5\%</math> ve <math><7.5\%</math>, kan basıncı için 140/85 ve 160/95, kolesterol için <math><5\text{ mmol/L}</math> ve <math><6.5\text{ mmol/L}</math>, HDL için <math>>11\text{ mmol/L}</math> ve <math>>0.9\text{ mmol/L}</math> ve trigliserit için de <math><1.7\text{ mmol/L}</math> ve <math><2.2\text{ mmol/L}</math> olarak belirlendi. Yoğun tedavi grubunda kan basıncından bağımsız olarak tüm hastalara kaptopril 2x50 mg ve iskemik hastalığı olanlara da aspirin verilir (36,37).

Makroalbuminüri başladıktan ve nefropati oturduktan sonra sıkı kan şekeri kontrolünün tabloyu döndürme ya da durdurma olasılığı azalır (36,38). Bu dönemden sonra nefropatinin ilerlemesi hiperglisemik hasardan ziyade nefron içinde olup biten zararlı kompensatuar değişiklikler nedeni ile olur (36,66). Yani nefropatisi oturmuş tip 2 diyabet

hastalarında böbrek fonksiyon kaybını yavaşlatan en önemli etken sıkı kan basıncı kontrolüdür, sıkı tedavi edilen hastalarda işlev kaybı tedavi almayanların yarısı kadar olacaktır (36,38). National Kidney Foundation kurumu ,oturmuş diyabetik nefropatisi olan hastalarda kan basıncı hedefi olarak 125/75 mmHg ve altını önermektedir (36,39). Eğer başlangıç hedefleri tutturulur ve tedavinin iyi tolere edildiği görülürse kan basıncının daha fazla düşürülmesi endikedir (36,65). Kalıcı proteinüri başladıktan sonra konvansiyonel tedavi alan hastaların sağ kalımı ortalama 5-6 yıldır ancak agresif antihipertansif alan hastalarda sağ kalım en az 14 yıl olmaktadır (29,36). Böbrek fonksiyon kaybı %35 ve üzerinde olan hastalarda proteinüriyi %30 azaltmakla böbrek hastalığında belirgin yavaşlama olur. Çalışmalar sonucunda yapılan önerilere göre antihipertansif tedavide temel amaç sıkı kan basıncı kontrolü ve protinürinin azaltılmasıdır (36,67).

## **Genel Önlemler ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

Diyabetik hastalar dehidrate kalmamalıdır. Sigarayı bırakmakla nefropati riskinde belirgin azalma olması nedeniyle, tüm diyabetiklere sigarayı bırakmaları ve hayat boyu uzak durmaları önerilmelidir (36,39). Radyokontrast ya da başka nefrotoksik ilaç kullanılması, diüretiklerin aşırı kullanılması ve idrar yolu enfeksiyonları nefropatinin gidişini hızlandırır ve bunlara karşı dikkatli olunmalıdır. İskemik kalp hastalığı insidansı yüksek olduğundan diyabetik nefropatili hastaların çoğuna koroner anjiyografi yapmak gerekir, radyokontrastlı çalışmalar yapılması gerektiğinde mümkün olan en düşük kontrast dozu kullanılmalıdır (36).

Kilo verme, egzersiz, tuz ve alkol kısıtlaması gibi yaşam tarzı değişikliklerine özel önem verilmelidir (36,65). Hiperglisemi ve dislipidemi için ilaç tedavisinin yanı sıra sürekli diyet uygulanması gerekliliği ısrarla vurgulanmalıdır. Kolesterolü azaltmak hem proteinürinin hem kardiovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlar (36,65). Hastaların günlük protein tüketimi 0.8 gr/kg/gün olacak şekilde düzenlenmelidir (3,7,36).

## **Kan Şekeri Kontrolü**

Her iki diyabet tipinde de glisemik kontrol, nefropatiden korunmak için ilk adımdır. HbA1c düzeyinin %8 'in üzerinde olması başlangıç nefropatisi ile yakından ilişkilidir. Başlangıç nefropatisinde olduğu kadar aşikar nefropatide de glisemik kontrolün GFR'nin düşüş oranıyla yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (61). The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışması ile tip 1 DM'lilerde, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışması ile tip 2 DM'lilerde HbA1c düzeyi ile böbrek ve göz bulgularının güçlü ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DCCT çalışması ile yüksek HbA1c'nin nefropati açısından ilerlemeyi arttırdığını ve tip 1 diyabetik hastaların hem başlangıç hem de aşikar nefropati evresinde intensif insülin tedavisinin etkili olduğunu gösterildi (3,7,68). UKPDS'de ise tip 2 DM'de başlangıç nefropati aşamasında intensif tedavinin kontrol çalışma grubu ile farkı gösterilmiştir (3,7,69)

Bu çalışmalarda, sıkı kan glukozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Ancak makroalbuminüri başladıktan ve nefropati oturduktan sonra sıkı kan şekeri kontrolünün tabloyu döndürme ya da durdurma olasılığı azalır (36,38).

## **Kan Basıncı Kontrolü**

Kan basıncı kontrolünde amaç verilen antihipertansif tedaviyle sadece yüksek kan basıncını düşürmek değil renal korumayı da sağlamaktır (3,7,36)

Hipertansiyon mikroalbuminüri başlangıcından itibaren 2-5 yıl içinde ortaya çıkar. Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda sistemik hipertansiyon kontrolünün proteinüriyi azalttığı ve böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir (3,7,36).

Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği diyabetik nefropati gelişimini hızlandırır. Yoğun antihipertansif tedavi GFR'deki düşmeyi büyük ölçüde azaltır. Bir çalışmada, mikroalbuminürisi olan tip 1 DM'li hastalarda ortalama idrar albümin ekskresyonu (İAE) 57 µg/dakika olmasına rağmen ortalama kan basıncı 92 mmHg bulunmuştur (3,70). Bu nedenle HT varlığı, yeni başlayan nefropati varlığı için duyarsız bir belirteçdir. Tip 2 DM'de ise bireylerin çoğunda mikroalbuminüri başlamadan önce HT vardır. Bununla birlikte mikroalbuminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite

ve ilerleyici böbrek hastalıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar. Tip 1 DM'li hastalarda HT genellikle diyabetik nefropatiden dolayı oluşur ve mikroalbuminürinin geliştiği dönemde belirir. Tip 2 DM'de ise HT hastaların 1/3'ünde tanı anında vardır. Tip 2 DM'li hastalarda HT, diyabetik nefropati ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel HT veya diğer sekonder HT nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir (3).

Uygun antihipertansif tedavi, tip 1 DM'de mortaliteyi %94'ten %45'e, aşikar nefropati geliştikten 16 yıl sonra diyaliz ve transplantasyon ihtiyacını %73'ten %16'ya düşürerek yaşam beklentisini anlamlı olarak artırır (3).

Antihipertansif tedavinin birincil amacı; 1 g/güne kadar proteinürisi olan,  $\geq 18$  yaş olan ve gebe diyabetlilerde kan basıncını  $< 130/80$  mmHg'ya düşürmek,  $\geq 1$ g/gün proteinürisi olan DM'li hastalarda ise kan basıncını  $< 125/75$  mmHg'ya düşürmektir. Hipertansiyonda başlangıç tedavisinin en önemli yönü yaşam tarzı değişiklikleridir (kilo vermek, tuz ve alkol alımını azaltmak ve egzersiz). Diyabetik nefropatili hastalarda tedavide seçilecek ilk ilaç grupları ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olmalıdır. Eğer dört-altı haftada yeterli kan basıncı düşüklüğü sağlanamazsa diğer gruplardan ilaçlar eklenebilir. Eklemeler, sıvı fazlalığı, vasküler hastalıklar gibi bireysel faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır (3).

Birçok çalışmada ACE inhibitörlerinin, diğer antihipertansiflerle eşit miktarda kan basıncı düşüklüğü sağladığı ancak mikroalbuminüri düzeylerini, dolayısıyla böbrek hasarını daha anlamlı oranda azalttığı, normotansif tip 1 ve hipertansif tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, tip 1 DM'de ölüm, diyaliz veya transplantasyon hızını, aşikar nefropati ve renal fonksiyon bozukluğunu azaltır (3,71). Bir çalışmada ACE inhibitörlerinin plasebo ile karşılaştırıldığında nefrin ekspresyonunu arttırdığı, bu artışın ise proteinüri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,72). ACE inhibitörlerinin tip 2 DM'li hastalarda son nokta olarak SDBY ve mortalite üzerine etkisi spesifik klinik çalışmalarda henüz araştırılmamıştır. Büyük ve uzun süreli çalışmalar mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerleme göz önüne alındığında ACE inhibitörleri, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve plasebo arasında fark olmadığını göstermiştir (3,73,74).

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ise seçici olarak anjiyotensin AT1 reseptörlerini bloke ederek vazokonstriksiyonu ve ATII'nin doku üzerindeki etkilerini inhibe ederler. Reduction in Endpoints in NIDDM with the angiotensin II Antagonist

Losartan (RENAAL) ve İrbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) çalışmalarında sırasıyla losartan ve irbesartanın tip 2 diyabeti bulunan aşikar nefropatili hastalarda serum kreatininin iki katına çıkması, SDBY başlangıcı ve mortalite üzerine etkisi, İrbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA-2)'da ise irbesartanın tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerleme üzerine etkisi araştırılmıştır (3,75,76). Bu üç çalışmada, ARB'lerin renin anjiyotensin sistemini inhibe eden konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında bazal proteinüriyi %33-38 arasında azalttığı rapor edilmiştir. RENAAAL ve IDNT çalışmalarında ARB'lerin serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanmasını engellediği ve böbrek fonksiyon kaybını yavaşlattığı görülmüştür. Ancak tüm nedenlerden ölümlere bakıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır. IRMA-2'de ARB ile mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerlemenin azaldığı rapor edilmiştir. ACE inhibitörleri maksimal antiproteinürik etkisini daha fazla gösteremediğinde, aldosteron kaçışını engellemek için aldosteron antagonisti kullanımı ile İAE ve sol ventrikül kitlesinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (3,77). Ancak normotansif tip 1 DM'li İAE artmış bulunan hastalarda diyabeti olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında podosit sayısında anlamlı azalma sağlanamamıştır (3,78).

ACE inhibitörü veya ARB kullanımı ileri derecede böbrek yetmezliği ve/veya hiporeninemik hipoaldosteronizmi olan hastalarda hiperkalemiyi arttırabilir. Bilateral renal arter stenozu bulunan yaşlı hastalarda ve ileri böbrek yetmezliğinde ACE inhibitörleri renal fonksiyonda hızlı azalmaya neden olabilir. Bunun ARB ile olup olmadığı bilinmemektedir (3).

## **Protein Kısıtlaması**

Diyabetik hastalar günlük kalori ihtiyaçlarının %10-20'sini proteinlerden karşılamaktadır (36,79). Tip 1 diyabetik hastaların protein tüketimin artmasıyla idrarda albumin çıkışı artmaktadır. Düşük proteinli diyet (0.6 gr/kg//gün), glomerüler hipertansiyonu ve proteinüriyi azaltır, ancak karaciğerde protein tüketiminin %150 gibi maksimumlara çıktığı albuminürilerde ya da nefrotik sendromda etkisizdir (36,38). Modified Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında protein kısıtlamasında belirgin fayda sağlanamamıştır, ancak bu çalışmadaki diyabetli (tamamı tip 2 DM) hasta sayısı %3

olup, böbrek yetersizliği olan hasta sayısı çok azdı (36,65). Daha yakın tarihli bir meta-analizde düşük proteinli diyetin diyabetik nefropatiyi geciktirdiği görülmüştür (36,38).

Henüz tip 2 diyabet için net veriler mevcut değildir. Aşikar nefropatisi olan tip 2 diyabetliler için varolan görüş birliği protein tüketiminin 0.8 gr/kg/gün ile sınırlandırılmasıdır (36,64,79).

## **Lipid Düşürücü Tedavi**

Hiperlipidemi özellikle aşikar nefropatisi olan hastalarda yaygındır, bununla birlikte mikroalbümürisi olanlar da belirgin kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski altındadır (36,63). Bu hastalarda kolesterol kısıtlaması ve lipid düşürücü tedavi yapılması gereklidir (36). Teorik olarak lipidler sitokinler aracılığıyla oluşan zedelenmeyi ve makrofajların toplanmasını ve çoğalmasını artırır (7).

Statinler diğer faydalı etkilerinden bağımsız olarak diyabetiklerde böbrek koruyucu etki gösterebilir. 253 hasta içeren 13 kontrollü çalışmanın meta-analizinde statinlerin diyabetik nefropatide proteinürüyü azalttığı ve GFR'yi koruduğu görülmüş ve bu etkiler tek başına kolesterol azalmasına bağlanamıştır (36,63). Ayrıca kolesterol düşürürken lovastatin ve hipertrigliseridemide gemfibrozil kullanımı diyabetik nefropati ilerlemesini yavaşlatmaktadır (36,64). Yüksek doz E vitamini(1800 IU/gün) alanlarda 4 ay sonunda ortalama kreatinin klirensi 186'dan 130 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> düzeyine gerilemektedir (36).

## **İlerlemiş Nefropatinin Tedavisi**

Makroalbümürisi oluştuktan sonra SDBY gelişmesi kaçınılmazdır. GFR'nin hızla düşmesi ya da GFR değerinin 60 ml/dk altına düşmesi halinde hasta nefrolojiye yönlendirilmelidir (36,65). Nefropatinin ilerlemesi ile birlikte serum kreatinin düzeyi, kan basıncı, ödem, kalp yetersizliği ve başta potasyum ve bikarbonat olmak üzere elektrolit düzeyleri dikkatle takip edilmelidir. Kaşıntı, bulantı, kusma, kas krampları tedaviye yanıtız ödem, hiperkalemi ve asidoz gibi üremik durumların gelişmesi halinde hastaya renal replasman tedavisi başlanmalıdır. Tip 4 renal tubuler asidozu olanlarda, oral bikarbonat ya da sodyum sitrat alınca asidoz ve hiperkalemi gerilemekle birlikte sodyum yükünün artması sonucu daha fazla diüretik kullanmak gerekebilir. ACEi; ARB ve NSAID

hiperkalemik metabolik asidozu kötüleştirebileceği için asidoz kontrol altına alınamıyorsa kesilmelidir. Tip 4 renal tubuler asidozda kan şekerinin çok değişken olması hiperkalemiyi kolaylaştırır, dikkat edilmelidir. Üremi insülin direncini artırır fakat böbrek fonksiyonlarının bozulması ile oluşan esas sorun hipoglisemilerdir ve genellikle insülin dozunu azaltmak gerekir (36,66). İlerlemiş böbrek hastalığını tipik komplikasyonu olan kemik hastalığında ,sodyum ve fosfat kısıtlaması ile fosfat bağlayıcı ilaçlar kullanılır (36,65).

## **Renal Replasman Tedavisi**

Serum kreatinin düzeyi 4 mg/dl'ye yaklaşmaya başlayınca hasta renal replasman tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Diyabetik olmayan böbrek hastalığında kreatinin düzeyi 8-20 mg/dl olunca diyaliz gerekir ama diyabetiklerin üremik semptom toleransı daha az olduğundan bu düzeylerin oldukça altında renal replasman tedavisine başlamak gerekir. Hemodiyaliz ,sürekli ayaktan periton diyalizi ya da böbrek nakli yöntemlerinden biri seçilebilir (36,66).

## **Diyaliz**

Genellikle hemodiyaliz yapılır (36,38). Hastaların çoğu hemodiyalizi iyi tolere eder. Kan basıncı iyi kontrol edilirse retinopatide hızlanma olmaz. Dezavantajları heparin kullanımı nedeniyle vitreus içine ve başka bölgelerde kanama olması, damar hastalığı olanlarda AV fistül problemleri olması, geçici ya da tünelli hemodiyaliz kateterlerinde enfeksiyon, tromboz ve diyaliz yetersizliği gelişebilmesi, nöropatiyi artırması, ateroskleroza hızlandırması, mortalite oranının yüksek olması, dijital iskemi ve gangrene neden olabilmesidir (36).

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ile hemodiyalizin dezavantajlarının üstesinden gelinebilir. Diyalizattaki glukoz konsantrasyonunun yüksek olması kan şekeri kontrolünde sorun yaratabilirse de insülin dozlarını yükseltmek sorunu genellikle çözer. İnsülinin periferik dolaşıma değil portal dolaşıma karışması endojen insüline benzer etkiyle kan şekeri kontrolünde düzelme sağlar (36,66). En önemli komplikasyonu peritonittir (36,38).

Diyaliz yapılan hastalarda genellikle anemi gelişir. Yakın zamanda rekombinan eritropoetin kullanılmaya başlanması ile diyaliz ile transplantasyon arasındaki yaşam kalitesi farkı azalmıştır (36,66). Anemi genellikle diyaliz ihtiyacından önce başlar ve yakından takip edilip agresif şekilde tedavi edilmelidir (36).

### **Transplantasyon**

İyi olma hali ve üretken yaşam açısından en ideal renal replasman tedavisi böbrek transplantasyonudur (36,66). Akraba donörlerden iyi seçim yapıldığında transplantasyonda son derece yüksek başarı sağlanmaktadır (36,38). 1960 ve 1970'lerde transplantasyon yapılan diyabetiklerde 10 yıllık sağ kalım %40 ve greft sağ kalımı %70 civarındadır. Yeni kullanıma giren etkili immunsupresif ilaçlarla bu sağkalımda belirgin düzelmeler söz konusudur. Kan şekeri ayarlanmasında steroid ve immunsupresif ajanlardan dolayı zorluk yaşanabilir (7). Başarılı transplantasyon sonrası ilk 6-12 ayda nöropati ve retinopatide düzelmeler olur. Transplantasyonun 5. yılında hastaların %20'sinde periferik damar hastalığı ve kardiovasküler hastalıklar belirgin ölüm nedeni olmaktadır (36,66).

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Nefroloji Polikliniği'ne Ocak 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında başvurmuş olan tip 2 diyabetik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İncelenen toplam 238 dosyadan 149'u çalışmaya dahil edilip, 89'u çalışma dışı bırakıldı.

### **Çalışmaya dahil edilen hastalar (149 hasta) :**

1. En az 6 ay takip edilmiş ve en az 2 kez kontrole gelmiş tip 2 diyabetik nefropatili olan tüm hastalar
2. Aşık nefropatili olan tip 2 diyabetik hastalar (Mogensen ve Christensen'in evrelemesine göre evre 4 ve üzeri)

### **Çalışma dışı bırakılan hastalar ( 89 hasta) :**

1. Takiplerine 1 yıldan uzun ara verenler
2. Nefroloji polikliniğine başvurduktan sonra 6 aydan kısa süre içinde kronik diyaliz programına geçenler
3. 6 aydan kısa takip edilenler veya az 2 kez kontrole gelmemiş olanlar
4. Başka nedenle nefroloji poliklinik takibinde iken sonradan DM gelişenler (kronik glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, tek böbrek, renal tüberküloz, gut vb. nedenlerle nefroloji takibinde olup izlemler sırasında sonradan diyabet tespit edilenler)
5. Diyabetik olup, böbrek biyopsisi ile başka bir böbrek hastalığı tanısı konmuş (örn. primer glomerulonefrit, vaskülit vb.) diyabete bağlı olmayan böbrek yetersizliği nedeni olanlar
6. Dosya verileri yetersiz olan hastalar
7. Tip 1 DM'a bağlı diyabetik nefropatili olanlar
8. İlaçlara sekonder diyabet gelişenler
9. DM tanısı olup böbrek hastalığı nedeni başka bir hastalık olduğu düşünülen hastalar
10. Proteinürisi <300mg/gün olan diyabetik nefropatili hastalar
11. GFR'si 80ml/dk'dan fazla olup sadece mikroalbuminürisi olan tip 2 DM'ye bağlı nefropatili olanlar

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan, son 6 ayda kontrole gelmemiş hastalar evlerinden telefonla aranıp son durumlarının ne olduğu öğrenildi. Çalışmaya aşikar nefropatisi olan hastalar (Mogensen ve Christensen sınıflamasına göre evre 4 ve üzeri) dahil edildi.

Diyabetik nefropati, tip 2 diyabetik bir hastada retinopati varlığı ile birlikte; üriner sistem görüntülemesinde veya idrar mikroskopisinde başka bir böbrek hastalığını düşündürecek bulguların olmaması durumunda; serum kreatininde artma ve/veya GFR'de azalma ya da patolojik düzeyde proteinüri varlığı (>300mg/gün) olarak kabul edildi.

Kreatinin klirensinin değerlendirilmesinde; hata payı daha fazla olan 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçüm değerleri yerine Cockcroft-Gault Formülü (kreatinin klirensi= [(140-yaş) X ideal vücut ağırlığı] / [72 X serum kreatinini (mg/dl)], kadınlar için X 0.85) kullanıldı.

Kreatinin ölçümü, Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe geliştirilmiş Jaffe metoduyla kinetik olarak;

Glukoz ölçümü, Roche P modülünde glukoz oksidaz metoduyla ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe glukoz heksokinaz metoduyla;

HbA1C ölçümü, TOSOH G7 cihazında iyon değiştirici kromatografi yöntemiyle;

Serum albümini ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe bromocresol green (BCG) metoduyla;

Üre ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe üreaz metoduyla;

24 saatlik idrarda proteinüri ölçümü Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe benzethonium chloride metoduyla;

Diğer biyokimyasal testler Haseki Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe yapıldı.

Bu hastaların dosyalarındaki demografik veriler, bazal ve her kontroldeki vital bulgular, bazal ve her kontroldeki laboratuvar verileri, kullandığı ilaçlar, komplikasyonlar, diğer tanılar, kronik diyaliz başlanıp başlanmadığı, toplam takip süresi, takip dışına çıkma nedeni, serum kreatininin 2 katına çıkma süresi, tanıdan kronik diyalize kadar geçen süre, tanıdan eks oluncaya kadar geçen süre, transplantasyon yapıp yapılmadığı her hasta için, uygun şekilde hazırlanmış bir şablona (Tablo 7) aktarıldı.

**Tablo 7: Diyabetik Nefropati Hasta Takip Formu**

DİYABETİK HASTA TAKİP FORMU	
<p><b>Merkez no:</b> İlk başvuru: <b>Adı-Soyadı:</b> Cinsiyeti: Yaş: .....</p> <p>Medeni Durum: Evli /bekar /dul Doğduğu Yer: Yaşamakta olduğu yer: .....</p> <p>Mesleği: .....</p> <p><b>Telefon no:</b> Ev : .....</p> <p>Cep: .....</p>	<p><b>Böbrek biyopsi yapılmış mı?</b> <b>1) Evet</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endikasyonu .....</li> <li>• Biyopsi tarihi (gün/ay/yıl) .....</li> <li>• Biyopsi tanısı).....             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diyabetik nefropati</li> <li>○ Non-diyabetik nefropati</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2) Hayır</b></p> <p><b>Diğer Diyabetik Komplikasyonlar:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retinopati</li> <li>2. Polinöropati (EMG veya semptomu olan)</li> <li>3. İskemik kalp hastalığı</li> <li>4. Serebrovasküler hastalık</li> <li>5. Gastroparezi (ishal-kabızlık atağı)</li> <li>6. diğer</li> </ol>
<p><b>Başvuru sırasındaki tablo (birden fazla şık işaretlenebilir)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ödem-proteinüri</li> <li>2) İzole makroskobik hematüri</li> <li>3) Hematüri + proteinüri (&gt;500mg/gün)</li> <li>4) İzole mikroskobik hematüri</li> <li>5) Oligoanüri (akut böbrek yetersizliği)</li> <li>6) Hipertansiyon</li> <li>7) Üre-kreatinin yüksekliği</li> <li>8) Diğer (yazınız)</li> </ol> <p><b>Semptomların veya lab. bozukluğunun başlangıç veya saptandığı tarihi:</b> .....ay önce</p>	<p><b>Başvuruda kullanılmakta olduğu ilaçlar (son bir aydaki)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ACE/ARB</li> <li>2. Diüretik</li> <li>3. Non-dihidropirin</li> <li>4. Diğer anti HT</li> <li>5. NSAID</li> <li>6. Kontrast</li> <li>7. OAD</li> <li>8. İnsülin</li> </ol> <p><b>Diyabet süresi (yıl):.....</b></p>
<p><b>Sistemik Sorgulama (birden fazla şık işaretlenebilir)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Semptom yok</li> <li>2. Son 1 ayda infeksiyon?(+/-)(tipi?)</li> <li>3. Bulantı-kusma</li> <li>4. Nefes darlığı veya yüklenme bulguları</li> <li>5. İdrar renk değişikliği</li> <li>6. İdrarda azalma</li> <li>7. İdrarda yanma</li> <li>8. Böğür ağrısı+</li> <li>9. Diğer (yazınız):</li> </ol>	<p><b>Diğer tanılar :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1).....</li> <li>2).....</li> <li>3).....</li> <li>4).....</li> </ol> <p><b>Diğer önemli notlar, mesajlar:</b></p>

	Bazal 0. ay	6.ay	12. ay	18. ay	24. ay	30. ay	36. ay
Tansiyon(mmHg) (sistolik/diyastolik)							
Nabız/dakika							
Kilo(kg)							
Boy (cm)							
Ödem (+/-)							
Plörezi?(+/-)							
Asit?(+/-)							
Aktif Sigara? (+/-)							
Glukoz (mg/dl)							
ÜRE (mg/dl)							
Kreatinin (mg/dl)							
Ürik asit (mg/dl)							
Total Kolest/Trigl							

HDL/LDL							
HbA1C							
T. protein / Albümin							
ALT/AST							
Na/K							
Ca/P (mg/dl)							
PTH							
HB/HCT							
Demir							
TDBK							
Transferin sat (%)							
Ferritin							
Cockroft Gault (ml/dk)							
MDRD (ml/dk)							
Krea. Klirensi (ml/dk)							
24 saatlik idrar miktarı(ml)							
Total Proteinüri (mg/24 saat)							
Albüminüri (mg/dl)							
İdrar kreatinini (mg/dl)							
HbsAg (+/-)							
Anti HCV (+/-)							
sT4 (N, ↑, ↓) <sup>3</sup>							
TSH (N, ↑, ↓)							
Sedimentasyon (mm/st)							
CRP(N, ↑)							
<b><u>ilaçlar<sup>7</sup>:</u></b>							
1. ACE							
2. ARB							
3. Diüretik							
4. Non-dihidropirin							
5. Antiagregan							
6. Antikoagülan							
7. Diğer anti HT							
8. Statin.							
9. Esansiyel AA							
10. Potasyumlu preperat							
11. ürikoliz							
12. demir							
13. EPO/darbepoetin							
14. insülin							
15. sülfonüre							
16. metformin							
17. akarboz							
18. diğer OAD							

<b>Hastaneye yatış<sup>8</sup></b> Neden? 1) Renal sebep 2) hiperkalemi 3) hiponatremi 4) Enfeksiyon 5) Kardiyak sebepler 6) Diğer (yazınız)... Süre?(gün)..... Sonuç a) Tamamen düzeldi b) Kısmen düzeldi c) Düzelden taburcu d) Diyalize başlandı e) Eks oldu							
Kronik diyaliz başlandı <sup>9</sup> (+/-)							
<b>Son durum<sup>10</sup></b> 1) Halen aktif poliklinik takibinde 2) Takip dışı <sup>11</sup> a) Bilinmiyor b) Ölüm c) Başka merkeze geçiş d) Sosyal sebepler e) Kronik diyaliz veya nakil programına geçiş f) Diğer (yazınız)							
Kreatinin x 2 (hafta): Tanı-kronik diyaliz (ay): Tanı-eks süresi (ay): Transplantasyon yapıldı mı? (evet/hayır)							

Bu şablona, hastaların bazal ve bazal değerlendirilmeden sonraki takip verileri, altışar aylık aralara uygun olacak şekilde aktarıldı. Daha sonra veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programına aktarıldı. Bu ham veriler, hata ve yanlışlardan ayıklanıp ileri incelemeleri yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows ver. 11.5 (standart versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltilmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki korelasyonların analizi Spearman'in  $\rho$  (rho) korelasyon testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Student t-testi veya gerektiğinde tek yönlü veya çoklu varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Dağılımda anormallik olması halinde ikiden fazla grupların içindeki karşılaştırmada Kruskal Wallis-H varyans analizi kullanıldı. Post-hoc karşılaştırmasında Tukey HSD kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada; Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Nefroloji Polikliniği'ne, Ocak 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran toplam 238 tip 2 diyabetik nefropatili hastanın dosyası incelendi. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uygunluk nedeniyle toplam 149 hasta dâhil edildi.

Hastaların 66 (%44.3)'sı kadın, 83 (%55.7) 'ü erkek olup, yaş ortalaması  $61.38 \pm 9.1$  bulundu. Hastaların diyabetik olduğunun bilinme süresi ortalama olarak  $14,4 \pm 8,1$  yıl idi. Hastaların polikliniğe ilk gelişlerindeki; ortalama kilo:  $78,2 \pm 11,9$  kg, boy:  $161,1 \pm 7.66$ cm, beden kitle indeksi (BMI):  $30,1 \pm 4,6$  bulundu. Hastaların nefroloji polikliniğindeki toplam takip suresi ortalaması  $21,9 \pm 13,8$  ay bulundu. Başvuru sırasındaki önde gelen şikayetleri (sıklık sırasına göre); 73 hastanın (%49,0) herhangi önemli veya devamlı bir semptomu yok, 46 hastada (%30.8) diğer bulgular (idrara renk değişikliği, idrarda azalma, idrarda yanma, böğür ağrısı, halsizlik, yorgunluk), 25 hastada (%16,8) aşikar hipervolemi bulguları (nefes darlığı, ödem, sırt üstü yatamama vb.) ve 5 hastada (%3,4) ise bulantı ve kusma mevcut idi. Önemli veya devamlı bir semptomu olmayan 73 hastanın 55'i halen aktif takipte idi.

Hastaların bilinen veya nefroloji polikliniğinde ilk defa fark edilen diyabete ait komplikasyon (nefropati dışındaki mikrovasküler veya makrovasküler) sayısı hasta başı ortalama olarak  $1,35 \pm 0.63$  bulundu.

Hastaların 141'inin (%94,6) başvuru sırasında hipertansiyonu (ilaç ile kontrol altına alınanlar dahil) varken, 8'inin (%5,4) ise yok idi. Hastaların semptom veya laboratuvar bozukluğunun başlangıcı ile başvuru tarihi arasında geçen süre ortalama  $6,7 \pm 5,8$  ay bulundu. Başvuruda ödemi olan hasta sayısı 60 (%40,3), ödem olmayan hasta sayısı 75 (%50,3), ödem olup olmadığı kaydedilmeyen hasta sayısı 14 (%9,4) bulundu. Başvuruda muayene bulgusu olarak plörezi saptanan hasta sayısı 7 (%4,6) bulundu. Başvuru sırasında aktif sigara: içen hasta sayısı 22 (%36,7), içmeyen hasta sayısı 38 (%63.3) bulundu, sigara içip içmediği kaydedilmeyen hasta sayısı 89 idi.

Son kontroldeki takip durumuna göre: 105 (%70.5) hasta halen aktif takipte, 20 hasta (%13.4) diyalize geçti, 6 hasta (%4.0) eks oldu, 18 hasta (%12.1) ise takip dışına çıktı. HbA1c, eks olan hastalarda, diğer gruplara göre oldukça yüksek bulundu (eks:  $9.41 \pm 4.24$ , aktif takipte:  $7.86 \pm 1.76$ , diyalize geçti:  $7.42 \pm 1.1$ ) (Tablo 8).

Takipler sırasında serum kreatinin düzeyi 2 katına çıkan hasta sayısı 26 (17.4) idi. Bu hastaların 20 tanesi (%76.9) diyalize geçti, 2 hasta (%7.7) eks oldu, 2 hasta (%7.7) takip dışı

kaldı, diğer 2 hasta (%7.7) ise halen aktif takipte idi. Diyalize geçen hastalarda serum kreatininin 2 katına çıkması istatistiksel olarak anlamlı (p: 0.029) fark saptandı. Diyalize geçme ile toplam diyabet komplikasyonu sayısı arasında korelasyon yoktu (r: -0.84, p: 0.345).

Hastalar ACEi ve ARB kullanımına göre sınıflandırıldığında; hiçbirini kullanmayan hasta sayısı; 31 (%20.8), sadece ACEi kullanan; 66 (66 hasta (%44.3), sadece ARB kullanan; 47 hasta (%31.5), hem ACEi hem de ARB kullanan; 5 hasta (%3.4) idi. Hastaların proteinüri miktarları ve RAS blokajı yapan ilaç kullanımına göre sınıflandırıldığında, hem ACEi hem de ARB kullanan hastaların ortalama bazal proteinüri miktarı en fazla olan hasta grubu olduğu görülmektedir. Yani proteinürisi en fazla olan gruba ikili RAS blokajı yapılmıştır.

## **İstatistiksel analizler**

Başvuruda HT varlığı ile diyabet komplikasyon sayısı, diyabet tanısının toplam süresi (yıl) hastanın yaşı, bazal kilo, bazal beden kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hipervolemi bulguları ile başvuranlarda serum albümin değeri tüm gruba göre daha düşük bulundu (sırası ile  $3,27 \pm 0,73$  ve  $4,05 \pm 0,63$ g/dl, p: 0,001), ancak bazal proteinüri, kreatinin klirensi, sistolik veya diyastolik kan basınçları yönünden fark saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kreatinin düzeyinin takip süresince bazal değerlerine göre 2 katına çıkıp çıkmaması ve son değerlendirmedeki takip durumuna göre değerlendirildiğinde; halen aktif durumda olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları, diyalize geçen veya eks olan hastalara göre anlamlılığa yakın fark gösterdi (p: 0.062). Ayrıca bazal değerlendirmedeki ortalama serum kreatinin ve tahmini GFR değerleri aktif takipteki grupta diyalize geçen gruba oranla anlamlı olarak daha iyi idi (serum kreatinini ve tahmini GFR sırası ile:  $1,7 \pm 0,7$ mg/dl ve  $2,8 \pm 1,0$ mg/dl (p=0.013);  $53,7 \pm 23,9$ ml/dk ve  $32,2 \pm 9,8$ ml/dk (p=0.007) idi.

Diyabetin toplam süresi ile komplikasyon sayısı (nefropati hariç) arasında bir korelasyon saptanmaz iken bazal HbA1c ve tahmini bazal GFR arasında anlamlı korelasyon saptandı. Yaş ile diyabet süresi ve bazal tahmini GFR arasında ilişki saptanır iken, yaş ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ve diyabetin nefropati dışındaki komplikasyon sayısı arasında bir ilişki saptanamadı. BMI, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Öte yandan Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan kreatinin klirensi, 24 saatlik idrar biriktirerek ölçülen kreatinin klirensi ile güçlü bir ilişki gösterirken, bazal sistolik ve diyastolik kan basınçları ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi,

ancak bazal HbA1c ve diyabetik komplikasyon sayısı arasında bir korelasyon göstermedi. Sigara kullanımı ile bazal Cockcroft-Gault ile hesaplanan kreatinin klirensi, komplikasyon sayısı ve HbA1c arasında ilişki saptanmadı. Ortalama proteinüri ile bazal Cockcroft Gault Formülü ile hesaplanan kreatinin klirensi ve hasta yaşı arasında anlamlı negatif ilişki saptanırken, ortalama proteinüri değeri ile bazal sistolik ve diyastolik kan basınçları, komplikasyon sayısı, bazal HbA1c ve diyabetin toplam süresi arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo 8:** Hastaların demografik ve biyoşimik verilerinin takip durumuna göre sınıflandırılması

		<b>Aktif Takipte Olanlar</b>	<b>Diyalize Başlayanlar</b>	<b>Eks Olanlar</b>	<b>Tüm Hastalar**</b>
<b>Hasta sayısı</b>		105	20	6	149
<b>Yaş</b>		61,3+/-9,4	59,3+/-7,4	62,8+/-11,5	61,4+/-9,1
<b>Kadın/erkek</b>		46/59	8/12	3/3	66/83
<b>Boy</b>		161,2+/-7,5	163,7+/-8,4	159,0+/-6,6	161,1+/-7,7
<b>Kilo</b>		77,8+/-12,7	78,0+/-8,9	77,5+/-8,1	78,2+/-12,0
<b>BMI</b>		29,9+/-4,6	28,3+/-3,8	31,2+/-4,3	30,1+/-4,7
<b>Kreatinin X 2 süre (ay)</b>		38,0+/-14,1	11,8+/-6,7	9,5+/-0,7	14,5+/-12,0
<b>Bazal Değerlendirme</b>	Glukoz (mg/dl)	168,1+/-67,9	170,7+/-59,7	180,2+/-142,9	173,5/-74,5
	Üre (mg/dl)	62,7+/-31,0	93,6+/-32,3	70,7+/-31,5	68,1+/-33,3
	Kreatinin (mg/dl)	1,7+/-0,7	2,8+/-1,0	1,7+/-0,7	1,9+/-0,9
	Kreatinin Klirensi (ml/dk)	54,1+/-31,0	26,5+/-9,8	51,0+/-11,6	49,1+/-29,1
	Cockcroft-Gault (ml/dk)	53,7+/-23,9	32,2+/-9,8	50,8+/-15,1	50,1+/-22,6
	Sodyum (mmol/L)	139,3+/-3,5	138,9+/-4,6	140,2+/-3,1	139,1+/-3,6
	Potasyum (mmol/L)	5,0+/-0,8	5,3+/-0,6	5,1+/-0,8	5,1+/-0,8
	Kalsiyum (mg/dl)	9,1+/-1,4	8,9+/-0,6	9,1+/-1,2	9,1+/-1,2
	Fosfor (mg/dl)	3,97+/-3,0	4,06+/-0,60	3,92+/-0,56	4,02+/-0,97
	Proteinüri(mg/gün)	1558+/-1965	4112+/-3570	530+/-534	1948,1+/-2426
	HbA1c(g/dl)	7,86+/-1,76	7,42+/-1,1	9,41+/-4,24	7,97+/-1,89
	Hemoglobin (g/dl)	12,3+/-1,9	10,2+/-1,1	11,7+/-2,5	12,0+/-2,0
	Hematokrit (%)	34,7+/-5,3	30,4+/-4,5	35,9+/-8,5	34,1+/-5,6
	Trigliserid (mg/dl)	180,4+/-142,1	172,6+/-108,7	137,7+/-61,1	178,4+/-131,9
	HDL (mg/dl)	48,6+/-16,3	47,2+/-9,0	44,3+/-11,5	48,3+/-14,7
	LDL (mg/dl)	103,3+/-41,0	119,5+/-56,9	121,8+/-95,9	107,3+/-46,5
	Ürik asit(mg/dl)	6,3+/-1,9	6,5+/-1,7	6,8+/-2,2	6,4+/-1,9
	Total kolesterol (mg/dl)	188,2+/-45,9	206,1+/-60,8	194+/-89,9	194,1+/-52,0
	Albümin(gr/dl)	4,1+/-0,7	3,8+/-0,4	4,2+/-0,6	4,1+/-0,6
	Diyabet komplikasyon sayısı (hasta başı)	1,4+/-0,7	1,3+/-0,5	1,2+/-0,4	1,4+/-0,6
	İdrar miktarı(ml/gün)	2321,0+/-1130	2815,5+/-861	2612,5+/-837	2486,4+/-1141
	Nabız dakika sayısı	83,7+/-10,5	86,7+/-8,6	71,3+/-16,8	83,3+/-10,6
	Total protein(gr/dl)	7,4+/-0,6	6,6+/-0,8	7,0+/-1,0	7,3+/-0,7
	Sedimentasyon(mm/h)	51,4+/-33,9	54,0+/-34,9	38,3+/-38,0	50,3+/-33,6
	Sistolik tansiyon(mmHg)	150,2+/-24,6	164,3+/-27,1	158,3+/-13,3	152,5+/-25,4
	Diyastolik tansiyon(mmHg)	86,4+/-13,3	92+/-9,0	77,3+/-34,1	86,6+/-14,2
	Toplam takip süresi(ay)	24,6+/-15,1	14,0+/-7,4	16,2+/-6,9	22,0+/-13,9

**Tablo 9:** Korelasyon analizleri:

		<b>R</b>	<b>p</b>	
<b>Diyabet süresi</b>	Komplikasyon sayısı	0,129	0.148	
	HbA1c	0.20	0.05*	
	Cockroft bazal	-0,169	0,041*	
<b>Yaş</b>	Diyabet süresi	0,177	0,032*	
	Cockroft bazal	-0.184	0.047*	
	Bazal sistolik tansiyon	-0.071	0.39	
	Bazal diyastolik tansiyon	0.021	0.79	
	komplikasyon sayısı	-0,081	0,363	
	<b>BMI</b>	komplikasyon sayısı	-0,102	0,352
	diyastolik tansiyon bazal	0,347	0,001*	
	sistolik tansiyon bazal	0,248	0,014*	
<b>Cockroft bazal</b>	24 saatlik kreatinin klirensi	0.711	<0.001*	
	Komplikasyon sayı	0,021	0,815	
	Bazal sistolik tansiyon	-0.24	0.010*	
	Bazal diyastolik tansiyon	-0.24	0.011*	
	HbA1c bazal	0,025	0,819	
<b>Sigara</b>	Komplikasyon sayısı	0,117	0,410	
	Bazal Cockroft	-0,546	0,162	
	HbA1C	0.042	0.801	
<b>Ortalama proteinüri</b>	Cockroft bazal	-0.27	0.017*	
	Bazal sistolik tansiyon	0.175	0.12	
	Bazal diyastolik tansiyon	0.111	0.33	
	komplikasyon sayısı	0.121	0.32	
	Hasta yaşı	-0.36	0.001*	
	Diyabetin süresi	-0.06	0.58	
	Bazal HbA1c	-0.06	0.96	

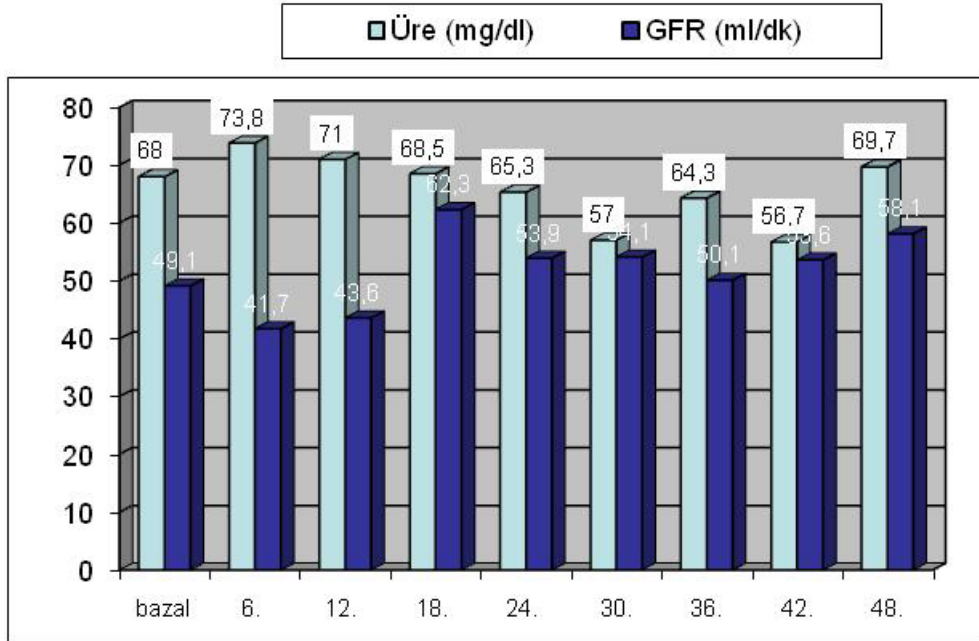
\*Anlamli korelasyon var, \*\*Takip dışı olan hastalar da dahil edilmiştir.

**Tablo 10:** Çalışmaya dahil edilen hastaların kreatinin düzeyinin takip süresince bazal değerleri, bazal değerlerine göre 2 katına çıkıp çıkmaması ve son değerlendirmedeki takip durumuna göre sınıflandırılması

	Bazal Kreatinin (mg/dl)	Kreatinin X 2 olanlar	Takip Durumu*				
			Takipte	Diyaliz	Eks	Takip dışı	Toplam
Hiçbiri	2,6+/-1,17	11	18	10	1	2	31
Sadece ACEi	1,7+0,65/-	11	45	7	3	11	66
Sadece ARB	1,7+/-0,50	4	37	3	2	5	47
Hem ACEi hem ARB	1,37+/-0,32	0	5	0	0	0	5
Toplam	1,9+/-0,9	26	105	20	6	18	149

\* takip durumuna göre; halen aktif durumda olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları, diyalize geçen veya eks olan hastalara göre anlamlılığa yakın fark gösterdi (p: 0.062)

**Grafik 1:** Çalışma boyunca elde edilen ortalama serum üre değerleri ve Cockcroft-Gault formülüne göre elde edilen tahmini kreatinin klirenslerin ortalaması



**Tablo 11:** Hastaların proteinüri miktarları ve RAS blokajı yapan ilaç kullanımına göre sınıflandırılması

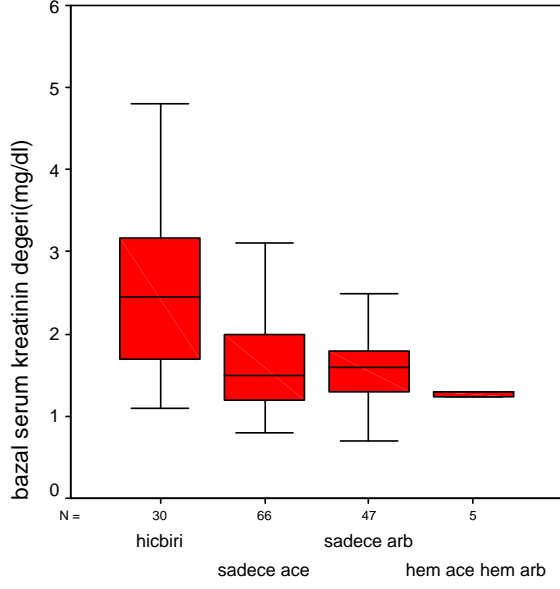
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	<b>RAS blokajı yapan ilaç</b>	<b>Ortalama proteinüri</b>	<b>Std. Dev.</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>bazal</b>	Hiçbiri	2431,4650	2198,10369	22,50	6885,00
	Sadece ACEi	1299,2424	1755,10991	16,00	8092,00
	Sadece ARB	1861,5000	3032,79873	33,80	12500,00
	Hem ACEi hem ARB	4643,7500	2873,31306	747,00	8500,00
	Tüm hastalar	1948,1160	2426,06756	16,00	12500,00
<b>6. ay</b>	Hiçbiri	2616,9870	2495,52910	64,90	8588,00
	Sadece ACEi	1890,2958	2537,16085	47,00	8800,00
	Sadece ARB	2020,4519	3798,58184	37,50	18073,60
	Hem ACEi hem ARB	3015,0000	2037,17664	858,00	5575,00
	Tüm hastalar	2166,6640	2912,23781	37,50	18073,60
<b>12. ay</b>	Hiçbiri	1419,2375	1491,54534	69,00	5388,00
	Sadece ACEi	1867,0223	2539,97436	21,40	10333,00
	Sadece ARB	1477,9500	2528,41499	48,00	11647,20
	Hem ACEi hem ARB	2014,5000	.	2014,50	2014,50
	Tüm hastalar	1639,1046	2334,98832	21,40	11647,20
<b>18. ay</b>	Hiçbiri	827,3143	1076,90886	78,30	2700,00
	Sadece ACEi	1678,3667	3379,33752	1,70	15460,00
	Sadece ARB	742,8964	1045,33728	,00	4025,60
	Hem ACEi hem ARB	675,0000	.	675,00	675,00
	Tüm hastalar	1152,1143	2364,08772	,00	15460,00
<b>24. ay</b>	Hiçbiri	57,0000	.	57,00	57,00
	Sadece ACEi	1621,1632	3676,02175	6,00	16470,00
	Sadece ARB	735,9077	1106,33343	12,95	4300,00
	Hem ACEi hem ARB	1226,0000	.	1226,00	1226,00
	Tüm hastalar	1183,7153	2740,45957	6,00	16470,00
<b>30. ay</b>	Hiçbiri	327,6333	329,93600	71,70	700,00
	Sadece ACEi	1405,3765	2860,96560	59,50	11526,00
	Sadece ARB	1395,7321	2284,13876	61,60	8200,00
	Hem ACEi hem ARB	835,0000	.	835,00	835,00
	Tüm hastalar	1292,8443	2439,69906	59,50	11526,00
<b>36. ay</b>	Hiçbiri	550,0000	.	550,00	550,00
	Sadece ACEi	805,9462	1224,75386	83,00	3906,00
	Sadece ARB	653,1429	872,61674	100,00	3310,00
	Hem ACEi hem ARB	1926,0000	.	1926,00	1926,00
	Tüm hastalar	761,9759	1026,26383	83,00	3906,00

<b>42. ay</b>	Hiçbiri	.	.	.	.
	Sadece ACEi	240,9500	123,63037	88,00	438,00
	Sadece ARB	953,8700	1021,58652	108,00	2800,00
	Hem ACEi hem ARB	1500,0000	.	1500,00	1500,00
	Tüm hastalar	607,3926	765,32331	88,00	2800,00
<b>48. ay</b>	Hiçbiri	.	.	.	.
	Sadece ACEi	279,8000	90,81410	160,00	392,00
	Sadece ARB	1208,1429	833,97890	205,00	2500,00
	Hem ACEi hem ARB	950,0000	.	950,00	950,00
	Tüm hastalar	831,2308	749,16833	160,00	2500,00

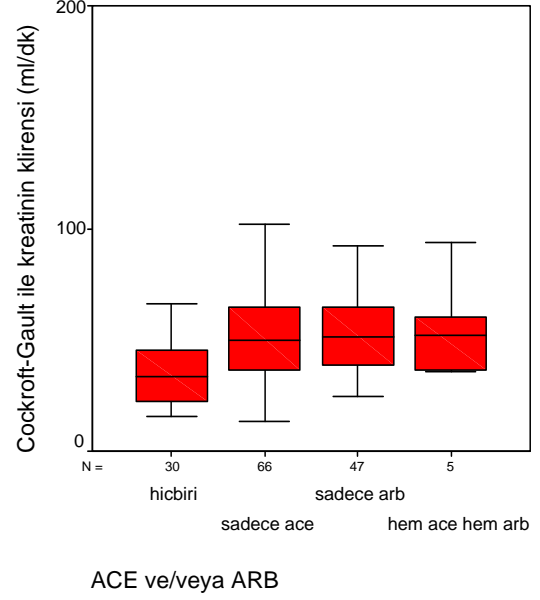
**Tablo 12:** Hastaların 36. aya kadar olan HbA1c değerlerinin takip durumuna göre sınıflandırılması

<b>HbA1c</b>	<b>Takip Durumu</b>	<b>Ortalama HbA1c</b>	<b>Std. Dev.</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
Bazal	halen aktif takipte	7,8621	1,76079	4,50	13,00
	diyalize gecti	7,4250	1,11580	5,30	9,30
	eks oldu	9,4100	4,24206	6,30	15,50
	Toplam	7,8958	1,88750	4,50	15,50
6. ay	halen aktif takipte	7,8247	1,80757	4,60	14,00
	diyalize gecti	6,9000	,58822	6,00	8,10
	eks oldu	9,9500	3,18198	7,70	12,20
	Toplam	7,7457	1,76629	4,60	14,00
12. ay	halen aktif takipte	7,8233	1,49044	5,20	11,20
	diyalize gecti	6,9250	,78331	5,40	7,70
	eks oldu	9,4000	3,04138	5,90	11,40
	Toplam	7,7861	1,55203	5,20	11,40
18. ay	halen aktif takipte	7,6772	1,35819	5,70	10,90
	diyalize gecti	7,0050	,37430	6,60	7,50
	eks oldu	10,2300	2,04712	8,50	12,49
	Toplam	7,7852	1,48863	5,70	12,49
24. ay	halen aktif takipte	7,7591	1,48430	5,60	11,20
	diyalize gecti	6,8667	,83267	6,20	7,80
	eks oldu	7,5000	.	7,50	7,50
	Toplam	7,6818	1,43621	5,60	11,20
36. ay	halen aktif takipte	7,5125	1,19548	5,60	9,80
	diyalize gecti	6,5000	.	6,50	6,50
	eks oldu	.	.	.	.
	Toplam	7,4529	1,18328	5,60	9,80

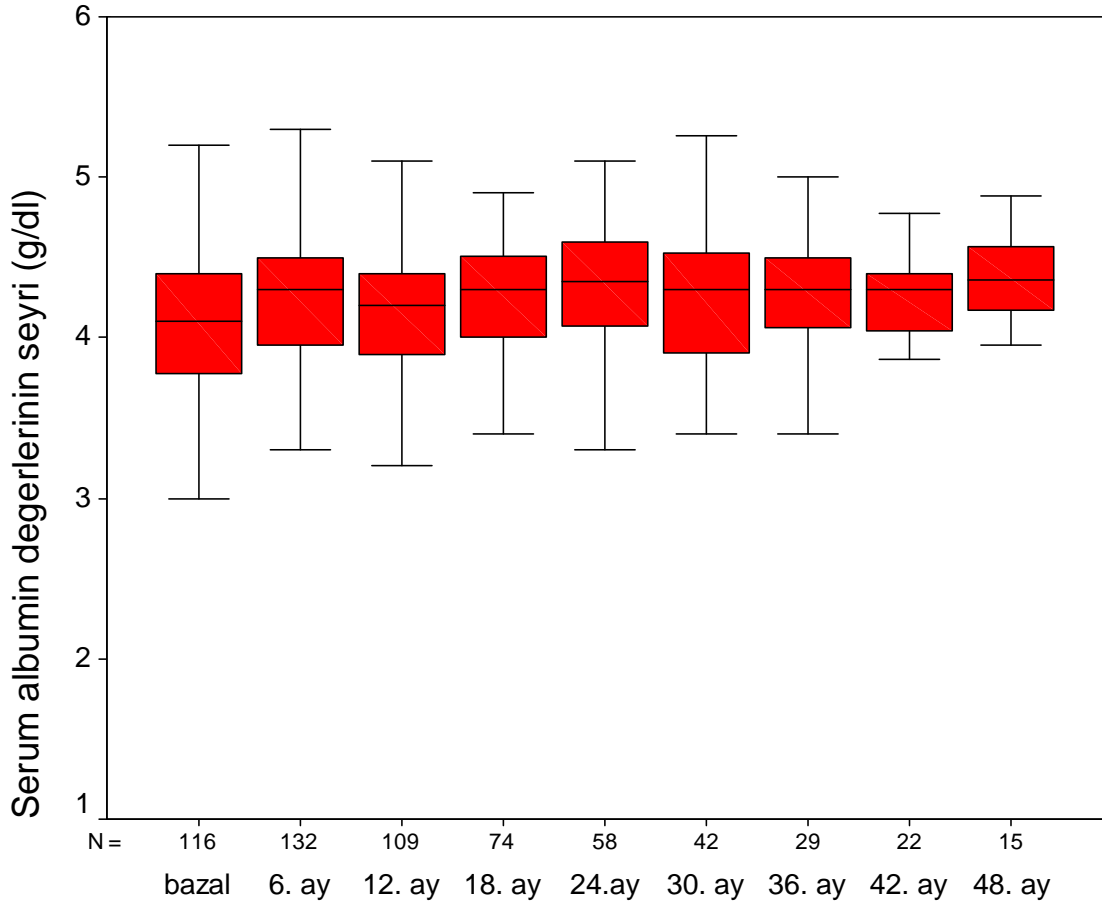
**Grafik 2:**Hastaların bazal serum kreatinin değerininin ACEi/ARB kullanımı ile ilişkisi



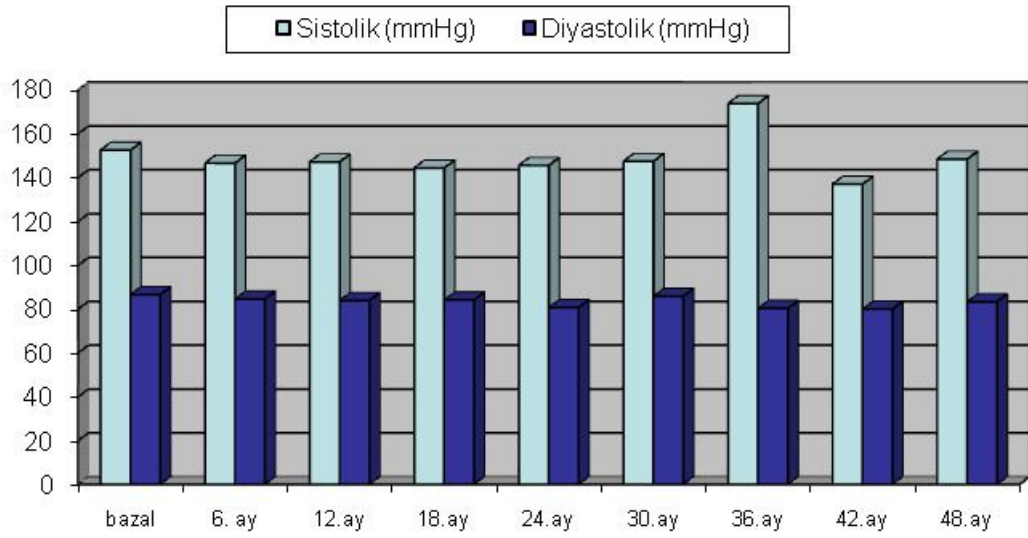
**Grafik 3:**Hastaların bazal Cockcroft-Gault ile elde edilen kreatinin klirenslerinin CEi/ARB kullanımı ile ilişkisi



**Grafik 4:**Hastaların serum albumin değerlerinin 6 aylık takip aralıklarına göre seyri



**Grafik 5:** Çalışma boyunca elde edilen sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalama değerleri



## TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Sunulan çalışmaya, İstanbul ilinde merkezi bir hastanenin nefroloji polikliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan aşikar diyabetik nefropatili hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın temel amaçları; Mogensen ve Christensen'in evrelemesine göre (3,7,50,51) aşikar diyabetik nefropatisi olan tip 2 diyabetiklerin; demografik verilerini çıkartmak, böbrek fonksiyonlarının bazal durumunu ve takipte bu fonksiyonlar üzerine etkili faktörleri (yaş, cins, ilaç kullanımı, komplikasyon varlığı, anemi derecesi, tansiyon kontrolü, ACEi-ARB kullanımı vb) irdelemek ve son dönem böbrek yetmezliğine giden hastaların durumunu ve etkili faktörleri vurgulamaktır. Ortalama takip süresi 21,9 +/-13,8 ay olan bu çalışmada hastaların ortalama beden kitle indeksi 30,1±4,6 bulunmuştur ki bu da hastaların genellikle obez olduğunu göstermektedir (bu durum, glukoz toleransı bozukluğunu da içeren metabolik sendrom ile ilişkili olabilir, ayrıca trigliserid düzeyleri 178,4+/-131,9 ve hipertansif hasta oranı %94,6 idi ve de BMI ile bazal sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon saptandı). Bilindiği üzere, obezite, diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (35,36). Hastaların nefroloji polikliniğine başvuruları sırasındaki önde gelen şikâyetleri incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun (73 hasta, %49,0) herhangi önemli veya devamlı bir semptomunun olmadığı görülmektedir. Bu sonucu yorumlarken şu hususlar göz önüne alınmalıdır. Hastanemizde hastalar, nefroloji polikliniğimize, ancak bir hekim (çoğunlukla diyabet veya genel dahiliye polikliniklerinde çalışan) yazısı ile sevk edildiklerinde kabul edilmektedir, yani hastalar rutin hekim kontrolleri sırasında nefropati bulguları tespit edildiği takdirde tarafımıza yönlendirilmektedir. Ayrıca 25 hastada (%16,8) aşikar hipervolemi bulguları (nefes darlığı, ödem, sırt üstü yatamama vb.) ve 5 hastada (%3,4) ise bulantı ve kusma mevcut idi. Ön planda hipervolemi bulguları ile başvuranlarda serum albümin değeri tüm gruba göre daha düşük bulundu (sırası ile 3,27 ±0,73 ve 4.05±0,63g/dl, p: 0,001), ayrıca bu 25 hastanın 21 (%84)'ünde başvuru sırasında ödem saptandı, ancak bazal proteinüri, kreatinin klirensi, sistolik veya diyastolik kan basınçları yönünden fark saptanmadı. Yani bu hastalarda aşikar hipervolemimin temel sebebinin serum albüminindeki düşüğe sekonder olarak gelişen suttuz tutulumu olduğu söylenebilir (4,36).

Bilindiği gibi, diyabetik nefropatili hastalarda mikroalbüminürinin ortaya çıkması ile birlikte kan basıncı genellikle yılda 2–3 mmHg artmaya başlar ve geceleri görülen kan basıncı azalması görülmez (36). Tip 2 DM’de bireylerin çoğunda mikroalbüminüri başlamadan önce hipertansiyon vardır. Bununla birlikte mikroalbüminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve ilerleyici böbrek hastalıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar. Tip 2 DM’de HT hastaların 1/3’ünde tanı anında vardır ve nefropati ilerledikçe HT sıklığı artar (3,7,36). Tip 2 DM’li hastalarda hipertansiyon, diyabetik nefropati ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel hipertansiyon veya diğer sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir (3,7,36). Bizim çalışmamızda hastaların 141’inin (%94,6) başvuru sırasında hipertansiyonu (ilaç ile kontrol altına alınanlar dahil) varken, 8’inin (%5,4) ise yok idi. Çalışmamıza alınan hastaların, hipertansiyonun sıklıkla eşlik ettiği evre 4 ve üzeri (aşikar diyabetik nefropatili) hastalar olduğu göz önüne alınırsa bu bulgu sürpriz sayılmamalıdır (3,7,50,51). Nitekim başvuruda ödemi olduğu belirtilen 60 hastanın 58’i aynı zamanda hipertansif idi.

Hastaların semptom veya laboratuvar bozukluğunun başlangıcı ile başvuru tarihi arasında geçen süre ortalama 6,7 +/-5,8 ay bulundu. Bu değerlerin standart sapmasının yüksek olmasının sebebi hastaların semptomlarının başlamasından sonra hastaneye başvuruları ve nefroloji polikliniğine sevkleri ve bu arada randevu ve tetkik yapmaları arasında geçen zamanın da bu süreye dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

Tip 2 diyabet hastalarında sigara kullanımının nefropati için bağımsız risk faktörü olup böbrek fonksiyon kaybını hızlandırdığı bilinmektedir (36,63). Sigara içen diyabetiklerde mikroalbüminüri gelişimi ve SDBY’ne gidiş riski içermeyenlere göre daha fazladır. Tip 1 diyabet hastalarında sigarayı bırakmanın böbrek fonksiyon kaybını yavaşlattığı (36, 64) ve hastalığın ilerleme riskini %30 azalttığı bilinmektedir (36,63). Tip 2 diyabetiklerde sigarayı bırakmanın böbrek koruyucu etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte kardiyovasküler riski azalttığı gibi renovasküler riski de azaltması beklenebilir (36,37). Bizim çalışmamızda başvuru sırasında aktif sigara: içen hasta sayısı 22 (%36,7), içmeyen hasta sayısı 38 (%63.3), sigara içip içmediği kaydedilmeyen hasta sayısı 89 bulundu. Sigara kullanımı ile bazal Cockcroft-Gault ile hesaplanan kreatinin klirensi, komplikasyon sayısı ve HbA1c arasında ilişki saptanmadı, ancak bu analizlerde çoğu hastanın sigara içip içmediğinin belirtilmemiş olması, muhtemel bir istatistiksel anlamlılığı

gölgelemiş olabilir. Bu nedenle çalışmamızdaki bu veri ile ileri yorum yapmak mümkün olamamaktadır.

Sunulan çalışmaya dahil edilen hastaların kreatinin düzeyinin takip süresince bazal değerlerine göre 2 katına çıkıp çıkmaması çalışmamızın temel amaçlarından biri idi ve son değerlendirmedeki takip durumuna göre değerlendirildiğinde; halen aktif takipte olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları (toplam 105 hastanın 87'si, %82,1), diyalize geçen hastalara (toplam 20 hastanın 10'u, %50) göre anlamlılığa yakın fark gösterdi (p: 0.062) (Tablo 10). Ancak bazal değerlendirmedeki ortalama serum kreatinin ve tahmini GFR değerleri aktif takipteki grupta diyalize geçen gruba oranla anlamlı olarak daha iyi idi (serum kreatinin ve tahmini GFR sırası ile: 1,7+/-0,7 mg/dl ve 2,8+/-1,0 mg/dl (p=0.013); 53.7+/-23.9ml/dk ve 32.2+/-9.8ml/dk (p=0.007) idi. Yani düşük böbrek fonksiyonu ile başvuran hastalara ACEi ve/veya ARB ya daha az reçete edilmiş ya da bu hastalar bu ilaçları daha az tolere edebilmişlerdir. Diyabetik nefropati ile ilgili yapılan çalışmalarda pek çok girişimle nefropatiyi yavaşlatmanın mümkün olduğunu gösterilmiştir Bilindiği üzere renoprotektif önlemler nefropatiyi engelleyebilir veya ilerlemesini yavaşlatabilirler (35,36). Prospektif ve randomize çok sayıda çalışmada renin anjiyotensin-aldosteron sistemin (RAS)'ni bloke eden ilaçların hem tip1 hem de tip 2 diyabetik nefropatilerde, tansiyon düşürücü etkilerinden bağımsız olarak renal proteksiyon yaptıkları gösterilmiştir (80,81,82,83,84). Yalnız bu girişimler en büyük etkisini hastalığın erken dönemlerinde başlanması halinde göstermektedir (36,65). Bizim çalışmamızda ise aşikar nefropatisi olan hastalar çalışmaya dâhil edildiği ve yukarıda bahsedilen serum kreatinin ve bazal tahmini GFR değerlerine sahip oldukları göz önüne alınacak olur ise, halen aktif takipteki hastaların daha yüksek oranda ACEi ve/veya ARB kullanmalarının, diyalize geçiş oranını azalttığını söylemek doğru olmayabilir. Çünkü diyalize başlayan grubun başvurudaki böbrek fonksiyonları zaten düşüktü ve diyalize daha yakın hastalardı. Buna ek olarak, ACEi ve/veya ARB kullanmamış hastaların bazaldeki böbrek fonksiyonları daha kötü idi (Tablo 11).

Korelasyon analizleri incelendiğinde (Tablo 9); bazal tahmini kreatinin klirensinin hem diyabet hem de hasta yaşı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak varyans analizi yapıldığında bu ilişkinin daha çok yaş ile tahmini kreatinin klirensi arasında olduğu (p= 0.007), diyabetin süresi ile bazal tahmini kreatinin klirensi arasında direkt bir ilişki olmadığı (p=0,10) anlaşılmaktadır. Bilindiği gibi diyabetik nefropatinin

gelişimi ve progresyonu hastalar arası büyük farklar gösterebilmekte ve bunlara genetik faktörler de etki edebilmektedir. Hatta DCCT çalışmasında aynı aile içinde birden fazla kişide görülebileceğini belirtmiştir (3,46).

Yine bu analizlerde; ortalama bazal proteinüri miktarı ile ortalama tahmini kreatinin klirensi arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ( $r: 0,27$ ,  $p: 0.017$ ). Non-diyabetiklerde olduğu gibi diyabetik hastalarda da proteinüri, nefropati gelişimi ve ilerlemesi için önemli etkidir (85,86,87).

Yukarıda da tartışıldığı üzere RAS blokajı yapan ilaçlar da dahil olmak üzere proteinüriyi azaltıcı yaklaşımlar, nefropati gelişimini geciktirir veya yavaşlatır. Bu nedenlerle bizim çalışmamızda saptanan bu negatif korelasyon, diyabetik nefropatinin seyri gereği, beklendiği gibidir. Ayrıca çalışmamızda proteinüri ile sistolik veya diyastolik kan basıncı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Oysa ki çalışmamızın genel bilgiler bölümünde kan basıncı yüksekliği ile diyabetik nefropati gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğundan bahsedilmişti. Bu noktada şu hususa dikkat etmek gerekir; bizim çalışmamıza aşikar nefropatili hastalar dahil edilmiştir ve zaten bu evredeki hastalarda HT, neredeyse kuraldır. Ayrıca bizim çalışmamızda bazal değerlendirmedekine göre izleyen aylarda kan basıncı ortalamalarında bir azalma olmasına rağmen, sürekli hedef değerlerin üzerinde seyretmiştir. Bu nedenlerle bizim çalışmamızda, kan basıncı yüksekliği ile proteinüri arasında bir ilişki saptamayı beklememek gerekmektedir.

Başlangıç nefropatisinde olduğu kadar aşikar nefropatide de glisemik kontrolün GFR'nin düşüş oranıyla yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (61). HbA1c düzeyinin %8 'in üzerinde olması başlangıç nefropatisi ile yakından ilişkilidir. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışması ile tip 1 DM'lilerde, da UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışması ile tip 2 DM'lilerde HbA1c düzeyi ile böbrek ve göz bulgularının güçlü ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DCCT çalışması yüksek HbA1c'nin nefropati açısından ilerlemeyi arttırdığını ve tip 1 diyabetik hastaların hem başlangıç hem de aşikar nefropati evresinde intensif insulin tedavisinin etkili olduğunu gösterildi (3,7,68). UKPDS'de ise tip 2 DM'de başlangıç nefropati aşamasında intensif tedavinin kontrol çalışma grubu ile farkı gösterilmiştir (3,7,69).

Ancak bizim çalışmamızda Cockcroft-Gault ile hesaplanan kreatinin klirensi ile HbA1c arasında ilişki saptanmadı ancak eks olan hastaların HbA1c değerleri, diyalize geçen veya halen takipte olan hastalara oranla yüksek bulundu (Tablo 12). Her ne kadar

sıkı kan Glukozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği yukarıdaki çalışmalarda gösterilmiş olsa da aşikar diyabetik nefropati geliştikten sonra, sıkı glisemik kontrolün renal hasarın progresyonunu belirgin olarak etkilemediğine dair bulgular mevcuttur (36,38). Ayrıca çalışmamızdaki hastaların bazal HbA1c düzeyi ortalaması yüksek idi (7.97+/-1.89 g/dl). Tablo 12'den de anlaşılacağı üzere, bazal değerlendirmeden itibaren diyalize geçen hastaların HbA1c değeri oldukça yüksek iken, halen takipte olan hastalara oranla diyalize geçen hastaların değerleri daha düşük bulundu. Bu bulgular, kan şekeri regülasyonu çok kötü olan hastaların diyaliz düzeyine gelmeden kaybedildiklerini (muhtemelen kardiyovasküler hastalıklardan dolayı), diyalize yakın hastaların ise gerek insülinin renal klirensindeki azalmaya bağlı daha az insülin ihtiyacı olmasından veya bu hastaların üremik ortamdan dolayı ortaya çıkan beslenme problemlerinden ve gerekse bu düzeye gelmiş hastalarda otonomik nöropatiye bağlı gastroparezi nedeniyle sindirim problemlerinin beslenmeyi bozmasından dolayı (4,36,66) son aylardaki kan şekeri seviyelerinin daha düşük düzeylerde seyrettiğini düşündürmektedir. Nitekim, önemli bir beslenme parametresi olan serum albümini ortalama düzeyi halen takipte olan grupta 4,1+/-0,7g/dl iken diyalize başlayan grupta 3,8+/-0,4g/dl bulunmuştur (p: 0.017) (Tablo 8).

Sonuç olarak;

1) Aşikar diyabetik nefropatili hastalarda renal prognozu belirlemedeki en önemli husus, başvuru sırasındaki böbrek yetersizliğinin derecesidir, hasta mortalitesinin en önemli göstergesi ise başvurudaki HbA1c düzeyidir. Renal ve hasta sağkalımını önlemede daha iyi glisemik kontrolünün yapılması ve nefroloji merkezlerine daha erken sevk edilmeleri gerekmektedir.

2) Aşikar diyabetik nefropatili hastalarda hipertansiyon sıklıkla görülmektedir ve büyük oranda volüm ve beden kitle indeksi ile ilişkilidir. Ayrıca bu hastalarda hipertansiyonun kontrolü güçlük arz etmektedir. Bu hastalarda kilo azaltıcı yöntemler ve özellikle diüretik kullanımı önemli yaklaşımlar olabilir.

3) Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda renoproteksiyon amaçlı ACEi ve/veya ARB kullanım oranı çeşitli nedenlerle daha düşük olabilir.

4) Aşikar diyabetik nefropatili hastalarda başvurudaki böbrek fonksiyonların bozulma derecesini belirlemede yaş, diyabet süresinden daha güçlü bir göstergedir.

5) Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda renal prognozun tayininde başvuru sırasındaki HbA1c düzeyi uygun bir parametre olmayabilir. Bu grupta HbA1c düzeyi düşük olan hastaların beslenme düzeyleri ve üremik semptomlar açısından daha dikkatli olarak irdelenmesi ve gerekli ise ek diyet listesi veya semptomatik ilaç kullanımı ile desteklenmesi dşnlmelidir.

## ÖZET

Modernleşmiş ve gelişmekte olan toplumlarda tip 2 DM'nin insidans ve prevalansı dramatik bir biçimde artmıştır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur.

Diyabetik nefropati, idrar albüminindeki artışın yanı sıra artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonuyla karakterizedir.

Mikroalbüminüri döneminden aşikar nefropatiye ilerlemeyi yavaşlatacak müdahaleler; gliseminin normale yakın kontrolü, sıkı kan basıncı kontrolü ve ACEi ve/veya ARB kullanımınıdır. Tip 2 diyabetlilerde aşikar nefropati oluştuğunda sıkı kan şekeri kontrolünün tabloyu döndürme ya da durdurma olasılığı azalır (36, 38). Aşikar nefropatisi oturmuş tip 2 diyabetlilerde böbrek fonksiyon kaybını yavaşlatan en önemli etken sıkı kan basıncı kontrolüdür.

Bu çalışma, aşikar diyabetik nefropatisi olan tip 2 diyabetiklerin; demografik verilerini çıkartmak, böbrek fonksiyonlarının bazal durumunu ve takipte bu fonksiyonlar üzerine etkili faktörleri (yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, komplikasyon varlığı, anemi derecesi, tansiyon kontrolü, ACEi-ARB kullanımı vb) irdelemek ve son dönem böbrek yetmezliğine giden hastaların durumunu ve etkili faktörleri vurgulamak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda hastanemizin Nefroloji polikliniğine Ocak 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında başvurmış tip 2 diyabetik aşikar nefropatili hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Toplam 238 hasta dosyası tarandı, 149 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 6 ay takip edilmiş ve en az 2 kez kontrole gelmiş, tip 2 diyabetik aşikar nefropatili (Mogensen ve Christensen'in evrelemesine göre evre 4 ve üzeri) hastalar çalışmaya dahil edildi. Diyabetik nefropati, tip 2 diyabetik bir hastada retinopati varlığı ile birlikte; üriner sistem görüntülemesinde veya idrar mikroskopisinde başka bir böbrek hastalığını düşündürecek bulguların olmaması durumunda; serum kreatininde artma ve/veya GFR'de azalma ya da patolojik düzeyde proteinüri varlığı (>300mg/gün) olarak kabul edildi. Kreatinin klirensinin değerlendirilmesinde; hata payı daha fazla olan 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçüm değerleri yerine Cockcroft-Gault Formülü (kreatinin klirensi= [(140-yaş) X ideal vücut ağırlığı] / [72 X serum kreatinini (mg/dl)], kadınlar için X 0.85) kullanıldı.

Hastaların dosyalarındaki demografik veriler, bazal ve her kontroldeki vital bulgular, bazal ve her kontroldeki laboratuvar verileri, kullandığı ilaçlar, komplikasyonlar, diğer tanımlar, kronik diyaliz başlanıp başlanmadığı, toplam takip süresi, takip dışına çıkma nedeni, serum kreatininin 2 katına çıkma süresi, tanıdan kronik diyalize kadar geçen süre, tanıdan eks oluncaya kadar geçen süre, transplantasyon yapıp yapılmadığı her hasta için, uygun şekilde hazırlanmış bir şablona, altışar aylık takip aralıkları olacak şekilde aktarıldı. Daha sonra veriler SPSS istatistik programına aktarıldı. Ham veriler hata ve yanlışlardan ayıklanıp ileri istatistiksel incelemeler yapıldı.

Altmış altı (%44.3) kadın, 83 (%55.7) erkek olan hastaların yaş ortalaması  $61.38 \pm 9.1$  bulundu. Hastaların diyabetik olduğunun bilinme süresi ortalama olarak  $14,4 \pm 8,1$  yıl idi.

Hastaların 141'inin (%94,6) başvuru sırasında hipertansiyonu (ilaç ile kontrol altına alınanlar dahil) varken, 8'inin (%5,4) ise yok idi. Çalışmamıza alınan hastaların, hipertansiyonun sıklıkla eşlik ettiği evre 4 ve üzeri (aşikar diyabetik nefropatili) hastalar olduğu göz önüne alınırsa bu bulgu sürpriz sayılmamalıdır. Nitekim başvuruda ödemi olduğu belirtilen 60 hastanın 58'i aynı zamanda hipertansif idi.

Sigara kullanımı ile bazal Cockcroft-Gault ile hesaplanan kreatinin klirensi, komplikasyon sayısı ve HbA1c arasında ilişki saptanmadı, ancak bu analizlerde çoğu hastanın sigara içip içmediğinin belirtilmemiş olması, muhtemel bir istatistiksel anlamlılığı gözlemlenebilir. Bu nedenle çalışmamızdaki bu veri ile ileri yorum yapmak mümkün olamamaktadır.

Halen aktif takipte olan hastaların ACEi ve/veya ARB kullanma oranları (toplam 105 hastanın 87'si, %82,1), diyalize geçen hastalara (toplam 20 hastanın 10'u, %50) göre anlamlılığa yakın fark gösterdi (p: 0.062). Ancak bazal değerlendirmedeki ortalama serum kreatinin ve tahmini GFR değerleri aktif takipteki grupta diyalize geçen gruba oranla anlamlı olarak daha iyi idi (serum kreatinin ve tahmini GFR sırası ile:  $1,7 \pm 0,7$  mg/dl ve  $2,8 \pm 1,0$  mg/dl (p=0.013);  $53.7 \pm 23.9$  ml/dk ve  $32.2 \pm 9.8$  ml/dk (p=0.007) idi. Yani düşük böbrek fonksiyonu ile başvuran hastalara ACEi ve/veya ARB ya daha az reçete edilmiş ya da bu hastalar bu ilaçları daha az tolere edebilmişlerdir.

Korelasyon analizleri ile bazal tahmini kreatinin klirensinin hem diyabet hem de hasta yaşı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak varyans analizi yapıldığında bu ilişkinin daha çok yaş ile tahmini kreatinin klirensi arasında olduğu (p=

0.007), diyabetin süresi ile bazal tahmini kreatinin klirensi arasında direkt bir ilişki olmadığı ( $p=0,10$ ) anlaşılmaktadır.

Cockroft-Gault ile hesaplanan kreatinin klirensi ile HbA1c arasında ilişki saptanmadı ancak eks olan hastaların HbA1c değerleri, diyalize geçen veya halen takipte olan hastalara oranla yüksek bulundu. Ayrıca hastaların bazal HbA1c düzeyi ortalaması yüksek idi ( $7.97\pm 1.89$  g/dl). Bazal değerlendirmeden itibaren diyalize geçen hastaların HbA1c değeri oldukça yüksek iken, halen takipte olan hastalara oranla diyalize geçen hastaların değerleri daha düşük bulundu. Nitekim, önemli bir beslenme parametresi olan serum albüminini ortalama düzeyi halen takipte olan grupta  $4,1\pm 0,7$ g/dl iken diyalize başlayan grupta  $3,8\pm 0,4$ g/dl bulunmuştur ( $p: 0.017$ ) (Tablo 8).

Sonuç olarak aşikar diyabetik nefropatili hastalarda; renal prognozun en önemli göstergesi başvuru sırasındaki böbrek yetmezliğinin derecesi, mortalitenin en önemli göstergesi başvurudaki HbA1c düzeyidir. Aşikar diyabetik nefropatiye sıklıkla eşlik eden hipertansiyon volüm ve beden kitle endeksi ile ilişkilidir, bu hastalarda hipertansiyonun kontrolü güç olup, kilo azaltıcı yöntemler ve diüretik kullanımı gerekmektedir. Aşikar diyabetik nefropatide ACEi ve ARB kullanımı ilaç yan etkileri nedeniyle düşük olabilmektedir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun bozukluk derecesini belirlemede yaş diyabet süresinden daha güçlü bir göstergedir. Başvuru sırasındaki HbA1c düzeyinin düşük olması iyi beslenememe ve üremi ile ilişkili olabileceğinden renal prognozun belirlenmesinde HbA1c uygun bir gösterge olmayabilir.

Aşikar diyabetik nefropatide renal ve hasta sağkalımını önlemede hastaların daha iyi glisemik kontrolünün yapılması ve nefroloji merkezlerine daha erken sevk edilmeleri gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. İn: YenigünM, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı.İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51-58
2. Amos AF, McVarty DJ, Zimmot P. The rising global burdenof diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. Diabetic Med 1997; 14:7-55.
3. Kurt M,Atmaca A,Gürlek A.Diyabetik Nefropati:Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:12-17
4. Özkahya M, Ertlav M, çeviri.Diyabetik Nefropati. İn: Clarkson MR, Brenner MB. Pocket Companion to Brenner&Rector's The Kidney.Türkçe, Koç M, Süleymanlar G,çeviri editörleri.7inci baskı.İstanbul:Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 361-375
5. Türk Nefroloji Derneği 2001 registry raporu.Istanbul 2002.
6. Ritz E, Rychlik I, editors. Nephropathy in type 2 diabetes. Oxford Press:Oxford,1999;45-6
7. Altıparmak MR,Apaydın S. Diabetik Nefropati. İn: YenigünM, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;383-399
8. Mochhai Ravid, Hilel Savin, Itzhak Jutrin, Tamin Bental, Bernard Katz, Michael Lishner. Nephropathy in type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine. Volum 118 P:577-581
9. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J.Similar rate of progression in the predialysisphase in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1994;9:1097-102.
10. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 47: 1703-1720, 1995.

- 11.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 12.** UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
- 13.** Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-661.
- 14.** Erek et al. Total RRT expenses in Turkey, France, Germany, Japan and USA: *Nephrology* 2004;9:33-38
- 15.** Satman İ. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;69
- 16.** King H, Rewers M, and WHO ad hoc Diabetes Reporting group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 16:157-177,1993
- 17.** King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21:1414-1431,1998
- 18.** Satman İ. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;73-78
- 19.** Laakso M. Tip 2 diabetin epidemiyoloji ve tanısı. İn: Golstein BJ, Wieland-Müller D, editörler. *Textbook of Type 2 Diabetes*. Türkçe: Dursun AN, Cengiz Akman A, Tip 2 Diyabet. 1inci baskı. İstanbul: AND yayıncılık, 2004;5
- 20.** İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıklar. Güneş Kitabevi Ankara 2003;Cilt 2:2279-2330

21. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS; Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. Adults . The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. *Diabetes Care* 21: 518-524, 1998
22. Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y, and TURDEP Group :Diabetes Epidemiology Study in Turkey: first step data results. *Diabetes* 47(Suppl. 1):A384, 1480, 1998
23. Satman I, Dinççağ N, Yılmaz MT, Şengül AM, Yıllar G, Salman S, Salman F, Tütüncü Y, Gedik S, Karşıdağ K, Karadeniz Ş, Taşyürek A, Sav H: Northern Cyprus: Another high prevalence area of diabetes and impaired glucose tolerance in Mediterranean. *Diabetologia* 40(Suppl.1):A?, 723, 1997
24. Satman I, Yılmaz MT, Dinççağ N, Karşıdağ K, and The Turdep Group: Comparison of prevalence of diabetes and of IGT in two surveys performed in Turkey and in the Turkish population of Northern Cyprus. EDESG 33rd Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Abbaye des Vaux de Cernay, France, 16-19 May, 1998, oral poster presentation No:1
25. MB Davidson (ed): *Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment*. 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia , 1998
26. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI: Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes care* 20:127-128, 1997
27. Lwanga SK, Lemeshow S (eds): *Sample size determination in health studies. A practical manual*. World Health Organization, Geneva 1991
28. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM: Early presentation of Type 2 Diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 21: 80-86, 1998
29. Parving HH, Hovind P, Rosing K, et al: Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertns* 2001;10:515-522

30. World Health Organization , Department of Noncommunicable Disease Surveillance: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva , 1999
31. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus:Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 21(Suppl. 1): S5-S19
32. Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;285-533
33. Abdi R, Bernner BM. The nephropathy of type 2 diabetes. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press,2002;1-4
34. US Renal Data System. USRDS 2000 Annual Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD,2000
35. Wesson DE: Can risk factor modification prevent nephroptahy in type 2 diabetes mellitus? Am J Kidney Dis 2000;36:1054-1056
36. Hsueh WA; Moore L, Bryer-Ash M:Contemporary Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. Second edition. Pennsylvania, USA, Handbooks in health Care Co. Türkçe: Karpuz H, Karpuz V, çeviri editörleri: Tip 2 Diyabet Güncel Tanı ve Tedavi. İstanbul: Avrupa Tıp Kiyapçılık,2004; 264-285
37. Vora JP, İbrahim HA, Bakris GL: Responding to the challenge of diabetic nephropathy: the historic evolution of detection, prevnton and management.J Hum Hypertens 2000;14:667-685
38. Bell DS ,Alele J:Dealing with diabetic nephropathy :Postgrad Med 1999; 105:83-87, 91-94
39. Ritz E, Tarng DC:Renal disease in type 2 diabetes.Nephrol Dial Transplant 2001;16(suppl 5):11-18
40. Bakris GL:A practical approach to achieving recommended blood presssure goals in diabetic patients. Arch Intern Med 2001;161:2661-2667

41. Raptis AE, Viberti G: pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(suppl 2):S424-S437
42. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes. an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE editor. *Diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. London: Science Press, 2002; 21- 30
43. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 925- 50
44. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:293-24.
45. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 2002; 17:247-52.
46. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46:1829-39.
47. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438-43.
48. Jacobsen P, Rossing P, Tarnow L, Hovind P, Parving HH. Birth weight-a risk factor for progression in diabetic nephropathy? *J Intern Med* 2003; 253:343-50.
49. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P et, Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment, *Diabetes Care* (1997) 20:1891-5
50. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (Suppl 2):64-78.

- 51.** Mogensen CE. Tip 2 diyabette renal disfonksiyon ve nefropati. İn: Golstein BJ, Wieland-Müller D, editörler. Textbook of Type 2 Diabetes. Türkçe: Dursun AN, Cengiz Akman A, Tip 2 Diyabet. 1inci baskı. İstanbul AND yayıncılık, 2004;5
- 52.** Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. In: Mogensen CE, editör. The Kidney and hypertension in diabetes mellitus .5th edn. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers , 2000:655-706
- 53.** Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. J Am Soc Nephrol 1996; 7:930-7.
- 54.** Haris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15:815-9.
- 55.** Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25:217-42.
- 56.** American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1):94-98.
- 57.** Warram JH, Scott LJ, Hana LS, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in Type 1 diabetes: Non linear relationship with hyperglycemia. Diabetes 2000; 49:94-100.
- 58.** Mauer SM, Chavers BM, Steffes MW. Should there be expanded role for kidney biopsy in the management of patients with Type 1 diabetes? Am J Kidney Dis 1990; 16:96-100.
- 59.** Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia 1996; 39:1638-45.
- 60.** Parving HH, Gall MA, Skott P, et al. Prevalance and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic patients. Kidney Int 1992; 41:758-62.

- 61.** Viberti G, Recent advances in understanding mechanism and natural history of diabetic renal disease. *Diabetes Care*. 1988 11(Suppl 1):3-6 (DR.eylem'in tezinden:91)
- 62.** Attman PO:Progression of renal failure and lipids-is there evidence for a link in humans? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:545-547.
- 63.** Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P:Clinical Practice.Nephropathy in patients with type 2 diabetes.*N Engl J Med* 2002;346:1145-1151
- 64.** Roshan B, Solomon JR:Diabetes and nephropathy.In Johnstone MT, Veves A, eds:Diabetes and Cardiovascular Disease:Totowa(NJ):Humana Press,2001,pp 399-410
- 65.** American Diabetes Association: Position Statement:diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:S94-S98:Available from [http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/suppl\\_1/s94](http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/suppl_1/s94)
- 66.** Daniels BS, Goetz FC:Diabetes and the kidney.In Davidson JK,ed:Clinical Diabetes Mellitus:A Problem-Oriented Approach.New York:Thieme Medical Publishers, Inc.,2000, pp529-537
- 67.** Bakris GL,Williams M,Dworkin L,et al:Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes:a consensus approach.National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.*Am J Dis* 2000;36:646-661
- 68.** Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia. UKPDS 35. *BMJ*, 2000; 321;405-12
- 69.** Addler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36). *BMJ*. 2000;321:412-19
- 70.** The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39:587-93.
- 71.** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.

72. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin in diabetic nephropathy: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002; 45:1572-6.
73. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
74. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.
75. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
76. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2001; 163:5519-24.
77. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41:64-8.
78. White KE, Bilous RW, Marshall SM, et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002; 51:3083-9.
79. American Diabetes Association: Position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26:s51-s61.
80. Lewis EJ; Hunsicker LG; Clarke WR; Berl T; Pohl MA; Lewis JB; Ritz E; Atkins RC; Rohde R; Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12):851-60
81. Hostetter TH - Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12):910-2

- 82.** Schrier RW; Estacio RO; Esler A; Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002 Mar;61(3):1086-97
- 83.** Keane WF; Brenner BM; de Zeeuw D; Grunfeld JP; McGill J; Mitch WE; Ribeiro AB; Shahinfar S; Simpson RL; Snapinn SM; Toto R. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003 Apr;63(4):1499-507
- 84.** Brenner BM; Cooper ME; de Zeeuw D; Keane WF; Mitch WE; Parving HH; Remuzzi G; Snapinn SM; Zhang Z; Shahinfar S . Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 Sep 20;345(12):861-9.
- 85.** Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998
- 86.** Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 15;123(10):754-62.
- 87.** Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes.* 1995 Nov;44(11):1303-9.