



Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış

An Overview of Diabetic Nephropathy

Alp Atasoy, Ali Atay, Süleyman Ahabab, Maksude Hanedar, Mustafa Yenigün

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Diyabetik nefropati önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmanın ötesinde kardiyovasküler nedenlerle ölüm sıklığında ciddi bir artışı da beraberinde getirmektedir. Öncelikli amaç diyabetin tedavisi ve risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasıdır. Diyabetik nefropatide ortaya çıkan yapısal değişiklikler tüm renal kompartmanları etkileyebilmektedir. Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz diyabetiklerdeki sistemik damar lezyonlarının önemli bölümünü oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda iyi glisemik ve sıkı kan basıncı kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Sunduğumuz derlemede, giderek artan oranda bir sağlık sorunu olan diyabetik nefropati hakkında genel bilgi vermek ve bu duruma dikkati çekmek amaçlanmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 16-9)

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, nefropati

Abstract

Diabetic nephropathy is a significant cause of morbidity and mortality associated with a high risk of cardiovascular complications. The primary goal should be treatment and control of risk factors. Structural changes due to diabetic nephropathy may affect all the renal compartments. Atherosclerotic renal artery stenosis and arteriosclerosis constitute an important part of systemic vascular lesions in diabetics. Close monitoring of blood pressure and glycemic control is important in the prevention of microvascular complications. In this review, we aimed to give an outline of diabetic nephropathy which is an increasing public health problem and to draw attention to this condition. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 16-9)

Key Words: Diabetes mellitus, nephropathy

Giriş

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle dünyada son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan faktörler arasında diyabet ilk sıraya yerleşmiştir. Hipergliseminin hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin lokal ve sistemik olarak atışına yol açarak mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglisemi patolojik süreci başlatan temel faktör iken ileri evrelerde ise hipertansiyon (HT) bu süreci oldukça hızlandırmaktadır. Hastalık çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların daha tanı anından itibaren, tip 1 diyabetiklerin ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir.

Diabetik Nefropatinin Patofizyolojisi

Diyabetin erken dönemlerinde morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce böbrek plazma akımında artış,

intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış şeklinde değişiklikler oluşur (1). Bu değişiklikler glukoz artışının indüklediği bir dizi metabolik ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile birlikte birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Glomerül bazal membranında ve mezengial matrikste sülfürlenmiş proteoglikanların ve anyonik bölgelerin kaybının bu bölgelere kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanların daha fazla birikmesine yol açtığı gösterilmiştir (2). Bu durum renal elektrik yük selektivitesinin azalmasına ve bazal membran kalınlaşmasına yol açmaktadır. Glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda, glukoz fazlası sıklıkla polyol yoluyla sorbitole metabolize edilir ve bu reaksiyon aldoz redüktaz enzimi tarafından katalize edilir. Bu yolun mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de önemli rolü olduğu ve aldoz redüktaz enzimi inhibitörleri ile önlenildiği birçok deneysel diyabet modelinde gösterilmiştir (3). Ancak insanda hiperfiltrasyon üzerinde etkisi gösterilirken, proteinüri üzerindeki etkisi gösterilememiştir. Diaçil gliserolün (DAG)

glukozdan yeniden sentezlenmesi ve bu olaya sekonder gelişen proteinkinaz-C (PKC) aktivasyonunun diyabetik komplikasyonların gelişiminde kilit rol oynayabileceği gösterilmiştir. PKC aktivasyonu ile fosfolipaz A2 aktivite artışı ve bununla birlikte araşidonik asit, vazodilatör prostaglandinler ve tromboksan A2 salınımı artmaktadır. Bu değişiklikler; hem hiperfiltrasyon hem de kan basıncı değişikliklerine renal yanıtı değiştirmektedir (4).

Yüksek glukoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik olarak glikozillenmektedir (5). Bu durumun daha yüksek derecede kollajen çapraz bağlanmasını içeren yapısal değişimlere yol açarak bazal membran kalınlaşmasından ve permeabilite artışından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Matriks proteoglikanlarının glikozilasyonu negatif yüklerini azaltır ve bu nedenle plazmadan negatif yüklü protein kaçışını artırır. Glukozun metabolizması esnasında dokularda oksidatif potansiyel oluşumu söz konusudur. Bu yolla oluşan düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) oksidasyonu ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabilir, ayrıca okside olmuş LDL, kültür ortamında mezengial hücreler tarafından prostaglandin sentezlenmesini de uyarmaktadır.

Sonuç olarak hiperglisemi, birbirleri ile ilişkili birçok biyokimyasal değişiklikleri başlatarak böbrek hemodinamiğinde ve glomerül permeabilitesinde değişikliklere, matriks proteinlerinin ve hyaluronanın artışına yol açmaktadır. Diyabete özgü olarak kabul edilebilen değişiklikler böbrek hasarının başlaması ile rezidüel nefronlarda meydana gelen ve TGF-beta gibi lokal sitokinlerin aracılık ettiği glomerüler skleroz ile birlikte bir dizi non spesifik değişimlerle sürmekte ve hipertansiyon bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir (6).

Diyabetik Nefropatinin Klinik Özellikleri ve Evreleri

Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi albüminüri varlığıdır. Üç-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikten 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri >300 mg/24 saat veya >20 µg/dk olması ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (7). Bu durumda 24 saatlik idrarda 500 mg'den daha fazla protein tespit edilebilmektedir. Tarama testi olarak geniş toplum taramalarında sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatin oranının (AKO) ölçümü daha kullanışlıdır. Ağır egzersiz, fazla proteinli gıda alımı, üriner enfeksiyon, hamilelik, diyabetik koma, kontrolsüz hipertansiyon, ve kalp yetmezliği gibi durumlarda üriner albümin atılımında artış olmaktadır. Daha belirgin olan ve albümin dışındaki serum proteinlerinde idrara çıktığı proteinüri (klinik nefropati) başlar ve tedavi uygulanmazsa nefropati ilerler ve ortalama 7 yıl içerisinde terminal dönem böbrek yetmezliğiyle sonuçlanır. Bu nedenle tip 1 diyabetli hastaların tanıdan 1

yıl sonra, tip 2 diyabetik hastaların ise tanı anından itibaren ömür boyu yılda bir kez albüminüri açısından taramaları önerilmektedir (8).

Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi (Evre 1)

Diabet tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç devresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFR %20-40 artabilir. (GFR>135ml/dk/1,73m²) Egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyüme) ultrason ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur.

Sessiz Dönem (Evre 2)

Klinik bulgu yoktur. On-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Yapılan sitomorfometrik çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Bir çok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR'yi azaltır.

Mikroalbuminüri Gelişimi (Evre 3)

Devamlı bir mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dir. Önceleri aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı olur. Mikroalbuminüri kan basıncında hafif fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte. GFH yüksek veya normal olabilmekle birlikte daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu devre 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0,8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle ACE-İ'leri ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Aşık Nefropati Dönemi (Evre 4)

Üçüncü devreden sonra değişmez bir şekilde 4. devre gelişir. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17 yılda bu devreye ulaşılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1ml/dk azalır. GFH'deki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Ayrıca glomerüllerde skleroz da görülür.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Evre 5)

Tabloya son dönem böbrek yetmezliği hakimdir. Terminal böbrek hastalığı devamlı proteinürinin ortalama

yedinci yılında kendini gösterir. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Tedaviye yönelik olarak hemodiyaliz önerilebilir. Ancak son dönem böbrek yetersizliği gelişen diyabetik hastalarda hangi diyaliz modalitesinin daha üstün olduğuna dair çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Koruyucu Önlemler ve Tedavi

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları üç ana başlık altında toplanabilir. Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme, mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri, aşikar nefropatili hastanın tedavisi ise tersiyer önleme şeklinde tanımlanabilir. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbuminüri gelişme riskini azaltmaktadır. İntensif glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde elde edilen gerileme tip 1 diyabetlilerde yapılan DCCT çalışmasında %25 iken, tip 2 diyabetlilerde yapılan UKPDS çalışmasında ise %34 olmuştur (9). Ayrıca konvansiyonel ve intensif glisemik kontrolün nefropatinin progresyonu üzerine etkilerini karşılaştıran yedi randomize çalışmayı içeren bir meta analizde, intensif tedavi yaklaşımının nefropati riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi biçimiyle elde edilen yararın yalnızca, nefropati ile sınırlı kalmayarak tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (10).

Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. UKPDS'de 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sıkı kan basıncı kontrolünün primer önlemede oldukça etkindir. Diyabetik hastalarda, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) 2013 hipertansiyon kılavuzunda kan basıncı değerinin 140/85 mmHg ve Amerikan Joint National Committee on Hypertension (JNC) VIII kılavuzunda ise 140/90 mmHg ve altındaki seviyelerin hedeflenmesi gerektiği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide ACE inhibitörü ajanların öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini göstermektedir (11,12). Ancak son yapılan çalışmalar ACE inhibitörlerinin hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak; glomerül boyutlarını ve glomerül geçirgenliğini etkileyerek; poliyonik heparan sülfatı artırıp glomerül membranının negatif elektrik yükünü yükselterek de glomerül fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir. Bu bulgular normotansif normoalbuminürik hastalarda da ACE inhibitörlerinin kullanımının önerilmesine yol açmıştır. Bu nedenle son yıllarda ACE inhibitörü ajanlar ile anjiyotensin reseptör blokeri ajanları tedavide birlikte kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Elde edilecek kombine blok ile nefroproteksiyonun daha da güçlendirilmesi hedeflenmektedir (13,14). Buna karşın,

The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) ve Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy (VA NEPHRON-D) çalışmalarının sonuçlarına göre diyabetiklerde ikili RAS kombinasyon tedavisi renal yan etkilerde artışa neden olmaktadır. Bu durum ESH-2013 hipertansiyon kılavuzunda da belirtilmiştir.

Mikroalbuminüri saptanan tip 2 diyabetik hastaların optimal tedavisi de sadece nefropati progresyonu açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite açısından da büyük önem taşımaktadır (15). Nefropatili olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterosklerotik plazma lipid profiline sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bu amaçla sıkı diyet uygulamaları dışında, statinlerin ve fibratların kullanılması önerilmektedir. Hipertansiyonu olmayan diyabetik hastalara simvastatin verilmesini takiben 1 yıl sonunda albuminürinin %25 azaltıldığı gösterilmesi, nefropati tedavisinin her aşamasında bu ajanların kullanımının önerilmesine yol açmıştır.

Sonuç olarak, düşük proteinli bir diyet uygulamasının diyabetik nefropatinin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFR'deki düşmeyi geciktirebileceği bildirilmiştir. Genellikle önerilen günlük 0,8 g/kg/gün protein alınmasıdır. Diyabetik nefropatide GFR hızındaki düşmenin önlenmesi temel hedeftir ve bu amaçla kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve albuminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır (16,17).

Kaynaklar

1. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004;34:785-96.
2. Van Dijk C, Beri T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:237-48.
3. Chang W, Dimitriadis E, Ailen T, Dunlop ME, Cooper M, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:225-31.
4. Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications: protein kinase C beta inhibition. *Am J Kidney Dis* 2003;42:456-65.
5. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Vriese AS, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1427-30.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42:1050-65.

7. Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R, et al. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2003;16:487-99.
8. Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
9. Wang PH, Chahners TC. Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on the late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
11. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Dradation* 2004;109:2492-9.
12. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1358-60.
13. Bakris GL, Coopley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-50.
14. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:25-9.
15. Jinda RM, Salifu RM, Patel TG, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in an underserved rural community. *Indian J Nephrol* 2012;22:484-5.
16. Bouaziz A, Zidi I, Zidi N, et al. Nephropathy following type 2 diabetes mellitus in Tunisian population. *West Indian Med J* 2012;61:881-9.
17. Jones RK, Hamton D, O'Sullivan DJ, et al. Diabetes and renal disease. *Clin Med* 2013;13:460-4.