

Diyabetik nefropati

Mevlüt Kurt¹, Ayflegül Atmaca², Alper Gürlek³

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Uzman Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

³Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Dünyada yaklaşık 151 milyon diabetes mellitus (DM) hastası vardır. Bunların yaklaşık %97'si Tip 2 DM'dir [1]. DM'nin 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. Diyabetik nefropati (DN), artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen SDBY'nin %40'ını DN oluşturmaktadır. Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin ekskresyonudur. DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur. Bu durum bazı araştırmacıların DN'yi aşamalar şeklinde düşünmelerine neden olmuştur (Tablo 1) [2].

Tip 1 ve Tip 2 DM'de böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluşur [3]. Tip 1 DM'li hastalarda kan glikozu başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrasında normal seviyeye getirildikten 10-15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür [4]. Tip 2 DM'de ise hipergliseminin yanında HT, hiperkolesterolemi, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)'nin artması önemlidir. Fioretto ve arkadaşları, mikroalbuminüri bulunan Tip 2 DM'li hastalarda çoğunlukla normal veya normale yakın glomerüler yapı, Tip 1 DM'li hastalarda ise aynı aşamada glomerülopati tespit etmişlerdir [5,6].

Patogenez

DN patogenezinde iki temel mekanizma vardır:

1. Hemodinamik mekanizma,
2. Glikotoksisite ve anormal lipid profili ile oluşan metabolik olaylar.

İlkinde erken değişiklikler, glomerüler bazal membranda, tübüler bazal membranda ve Bowman kapsülünde kalınlaşmayı içerir. Mezaşimal hücrelerde hipertrofi olur. Hipertrofik mezaşimal hücreler ekstraselüler matriks üretimini belirgin olarak arttırırlar. DN, 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 mezaşimal hacmin artması sonucunda, glomerüler kapiller yüzey alanı azalır. Bu durum renal fonksiyondaki klinik azalma ile en

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda DN aşamaları [2]

	1	2	3	4	5
Aşamaların tanımlanması	Renal hipertrofi ve hiperfonksiyon	Klinik belirti olmadan renal lezyonlar	Yeni başlayan nefropati-mikroalbuminüri	Diyabetik nefropati	Son dönem böbrek yetmezliği
Başlangıç	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
Fonksiyonel ve yapısal anormallikler	GFH ve böbrek büyüklüğü artar. Glomerüler kapiller basınç artmasıyla ilişkili olarak glomerüler hacim ve kapiller yüzey alanı artar	GBM kalınlaşır, matris proteinlerinin hacminin artması sonucu mezanşimal genişleme olur, kapiller filtrasyon yüzey alanı azalır, glomerüloskleroz başlar	GFH bu aşamada azalmaya başlar	Yaygın glomerüloskleroz, hiyalin arteriyoller skleroz ve sürekli proteinüri (≥ 300 mg/g) olur, GFH azalır. HT ve retinopati ile ilişkisi olabilir	GFH azalmaya devam eder, renal replasman tedavisi gereklidir

iyi koreledir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalır. Sonunda difüz glomerüloskleroz oluşabilir. Bununla birlikte nodüler sklerotik lezyonlar da görülebilir. Nodüler glomerüloskleroz diyabetik nefropatinin bir işaretidir ve ilk olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. Ancak DN'li hastaların %80'inde yoktur [7]. Bu patolojik değişiklikler olurken, filtrasyon alanında ve nefron kitlesinde azalma, kalan nefronlarda daha yüksek kapiller akıma neden olur. Böylece intraglomerüler 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 [8]. Hayvan ve insan deneysel modellerinde; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, HT kontrolü ve fazla proteüri diyetten kaçınarak yukarıdaki değişikliklerde iyileşme sağlanması ve proteüri miktarındaki azalma, DM'de böbrek hasarının hemodinamik teorisini destekler.

İkinci mekanizmada ise glikotoksisite ve hemodinamik stres hücrel fonksiyonu değiştirerek poliol yolunda aldoz redüktaz yönünde artma oluşturur. Sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glikoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Poliol yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glikozu 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⁺ 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⁺/K⁺ ATP'nin inhibisyonu ve intraselüler Na⁺ artışına ikincil sinir iletim hızının yavaşladığı görülmüştür. Glikoz, proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik olarak bağlanarak "schiff-base" ürünleri oluşturur. Saatler içerisinde bu ürünler kan glikoz 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 irreversible değişikliklere neden olur. EGÜ,

ileri glikasyon ürünleri (İGÜ)'ni oluşturmak üzere birleştirirler. 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)- α , IGF-1 ve interlökin (IL)-1 gibi birçok sitokin salgılatılarak endotel yüzeyinde koagülasyona ve tromboza zemin hazırlayabilirler. Protein ve enzimlerin biyolojik aktivitesini değiştirirler.

DN patogenezinde genetiğin de rolü vardır. "The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" aynı aile içinde birden fazla kişide görülebileceğini belirtmiştir [9]. 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 [10]. DM'li hastaların ailelerinde HT, DM veya KVH varlığı nefropatiye yatkınlık oluşturur. Yapılan çalışmaların bir kısmında; düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, kısa boyluluk DN ile ilişkili bulunmuştur. Ancak Jacobsen ve arkadaşlarının, yakın zamanda yaptığı bir gözlem çalışmasında doğum ağırlığı ile DN'nin ilerlemesi arasında bir ilişki bulunmamıştır [11]. Bugüne kadar aday genler ile yapılan çalışmaların büyük bölümünde, DN varlığını kesin olarak gösteren gen saptanmamıştır. Çevresel faktörleri de içeren multifaktöriyel kalıtım ve birden fazla gen, etyolojisinde düşünülmektedir. ACE gen insersiyon ve delesyon polimorfizmi geniş olarak çalışılmaktadır.

Klinik tanı ve mikroalbuminüri

DN'nin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μ g/dakika veya ≥ 30 μ 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 DN'ye ilerleme hızı Tip 1 DM için yılda %4, Tip 2 DM için yılda %4.7'dir. Tip 1 DM'de mikroalbuminüriden DN'ye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır [12]. Nefropatinin kümülatif insidansı, DM'nin 25-30. yıllarında %20-30 arasındadır.

Herhangi bir girişim yapılmazsa Tip 1 DM'li hastaların %80'inde mikroalbuminüri, her yıl %10-20 artarak devam eder.

On ile 15 yıl sonra aşikar nefropati (≥ 300 mg/gün veya ≥ 200 μ g/dakika) oluşur. Bu sürede HT de gelişir. Bir kez aşikar nefropati oluştuğunda herhangi bir girişim yapılmazsa GFH 2-20 mL/dakika/yıl azalır. SDBY ise, Tip 1 DM'li bireylerin %50'sinde 10 yıl içinde, > 75 'inde 20 yıl içinde gelişir. DM ve SDBY olan hastalar yüksek mortaliteye sahiptir. Kanada'da DM ile ilişkili SDBY'de üç ve beş yıllık yaşam süreleri sırasıyla %49 ve %33 olarak bulunmuştur [13].

Tip 2 DM'li hastaların tanı konulmasından ortalama sekiz yıl önce diyabetik olduğu düşünülmektedir [14]. 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 [15]. 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 GFH 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 belirtici 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.

Tip 1 DM'li hastalarda mikroalbuminüri taramasına tanı aldıktan beş yıldan 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 2) [16]:

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

Kan glikoz seviyesi mikroalbuminüri gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Gözlemsel ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, glikoz 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 DN'nin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilemesinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, mikroalbuminüri ve retinopati için eşik HbA1c değeri %8 olarak gösterilmiştir (Tablo 3) [17].

Tablo 2. Albumin ekskresyonunun tanımları [16]

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

Tablo 3. Mikroalbuminürik hastalarda HbA1c ile diyabetik nefropati gelişimi ilişkisi [17]

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 albumin ekskresyonu yükselmesi yapabilirler.

Böbrek biyopsisinin yeri

DN'si olan hastaların çoğunda böbrek biyopsisi tanıyı kesinleştirmek için gerekmez. Beş ile 10 yıldır DM'si ve eşlik eden retinopatisi olan Tip 1 DM'li hastalarda, idrar albumin ekskresyonu (İAE) > 300 mg/gün olduğunda biyopsi yapılırsa, DN'nin histopatolojik değişiklikleri, hastaların > %98'inde görülür [18]. 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 [19]. DM'nin 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 [20].

DN'nin önlenmesi

a. Kan şekerinin düzenlenmesi: DCCT'de 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 mikroalbuminüri için risk %39, aşikar proteinüri için risk %54 oranında azaldı. Konvansiyonel tedavi grubunda İAE'de %6.5 oranında artma olurken, yoğun tedavi grubunda değişme olmadı. UKPDS'de Tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüride %33 oranında, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında %74 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalış-

malarda, sıkı kan glikozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir.

b. Kan basıncı kontrolü: Kan basıncı kontrolünde amaç verilen antihipertansif tedaviyle sadece yüksek kan basıncını düşürmek değil renal korumayı da sağlamaktır. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği DN gelişimini hızlandırır. Yoğun antihipertansif tedavi GFH'deki düşmeyi büyük ölçüde azaltır. Bir çalışmada, mikroalbuminürisi olan Tip 1 DM'li hastalarda ortalama İAE 57 µg/dakika olmasına rağmen ortalama kan basıncı 92 mmHg bulunmuştur [21]. 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 DN'den 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, DN ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel HT veya diğer sekonder HT nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir.

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.

Antihipertansif tedavinin birincil amacı; 1 g/güne kadar proteinürisi olan, ≥ 18 yaş olan ve gebe diyabetlilerde kan basıncını < 130/80 mmHg'ya düşürmek, ≥ 1 g/gün proteinürisi olan DM'li hastalarda ise kan basıncını < 125/75 mmHg'ya düşürmektir. HT'de başlangıç

tedavisinin en önemli yönü yaşam tarzı değişiklikleridir (kilo vermek, tuz ve alkol alımını azaltmak ve egzersiz). DN'li 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. Eklmeler, sıvı fazlalığı, vasküler hastalıklar gibi biyoyel faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır.

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 azaltırlar [22]. Bir çalışmada ACE inhibitörlerinin plasebo ile karşılaştırıldığında nefrin ekspresyonunu arttırdığı, bu artışın ise proteinüri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [23]. 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 [24-26].

ARB'leri ise seçici olarak anjiyotensin AT₁ reseptörlerini bloke ederek vazokonstriksiyonu ve ATII'nin doku üzerindeki etkilerini inhibe ederler. RENAAL ve IDNT çalışmalarında sırasıyla losartan ve irbesartanın Tip 2 diyabeti bulunan aşikar nefropatili hastalarda serum kreatininin iki katına çıkması, SDBY başlangıcı ve mortalite üzerine etkisi, IRMA-2'de ise irbesartanın Tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerleme üzerine etkisi araştırılmıştır [27-29]. Bu üç çalışmada, ARB'lerin renin anjiyotensin sistemini inhibe eden konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında bazal proteinüriyi %33-38 arasında azalttığı rapor edilmiştir. RENAAL 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 [30]. Ancak normotansif Tip 1 DM'li İAE artmış bulunan hastalarda diyabeti olmayan kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında podosit sayısında anlamlı azalma sağlanamamıştır [31].

ACE inhibitörü veya ARB kullanımı ileri derecede böbrek yetmezliği ve/veya hiporeninemik hipoaldesteronizmi 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. ACE inhibitörleri öksürük yapabilir, gebelikte ise kontrendikedir. Gebelikte ARB kullanımına ait veri yoktur.

c. Diyetteki protein miktarı: Hayvan çalışmalarında diyetteki protein alımının kısıtlanmasının; hiperfiltrasyonu, intraglomerüler basıncı ve böbrek hastalığındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Birçok küçük çaplı çalışmada ise diyetteki protein miktarının 0.6 g/kg/gün ile kısıtlanmasının GFH'deki düşüşü bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Yüzsekiz hastayı içeren beş klinik çalışmanın meta-analizinde diyetle protein kısıtlanmasının kreatinin klerensindeki düşmeyi 0.56 RR ile azalttığı bulunmuştur. Günümüzde, genel fikir, aşikar nefropatili hastalarda 0.8 g/kg/gün ile protein sınırlandırılması yönündedir.

d. Diğer: Diğer tedavi yöntemleri arasında sodyum ve fosfor kısıtlanması, fosfor bağlayıcı ajanlar, radyo-kontrast maddelerden kaçınmak veya öncesinde hastayı iyi hidrate etmek sayılabilir. SDBY'de ise hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, böbrek ve pankreas transplantasyonu yapılabilir.

Bir İGÜ inhibitörü olan pimagedinin (aminoguanidine HCl), deneysel DN'de yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ciddiyetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [32]. Apolipoprotein E'nin etkisi ise tartışmalıdır. Lipid etkisini araştırmak için yapılan çalışmalar genellikle HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile yapılan, kısa dönemli ve az sayıda hasta içerdiği için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır [33].

Kaynaklar

1. Amos AF, McVarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997; 14:7-55.
2. 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.
3. Parving HH, Ostorby R, Anderson PW, Hsuoh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1864-92.
4. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339:69-75.
5. Fioretto P, Vestra MD, Saller A, Mauer M. Renal structure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. In: Mogensen

- CE (ed). *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. 5th ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2000: 225-36.
6. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Mauer SM. Sequential renal biopsies in IDDM patients: Structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int* 1995; 48:1929-35.
 7. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:293-24.
 8. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 2002; 17:247-52.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Canadian Institutes for Health Information. Annual report 1999, Volume 1: Dialysis and renal transplantation. Canadian Organ Replacement Register. Ottawa (ON): Canadian Institutes for Health Information, 1999.
 14. Haris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15:815-9.
 15. 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.
 16. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):94-98.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39:587-93.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 54-64.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
 29. 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.
 30. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41:64-8.
 31. White KE, Bilous RW, Marshall SM, et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002; 51:3083-9.
 32. Abdel-Rahman E, Bolton WK. Pimagedine: A novel therapy for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:565-74.
 33. Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: Insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26:254-64.