



Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment

Diyabetik nefropati: tanı, önleme ve tedavisi

Irem Pembegul Yigit¹, Hulya Taskapan²

Malatya Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği Malatya, Türkiye
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Received 29 March 2016; Accepted 02 May 2016

Available online 11 May 2016 with doi: 10.5455/medscience.2016.05.8474

Abstract

Diabetic Nephropathy (DN) is a microvascular complication seen in both type 1 and 2 Diabetes Mellitus (DM) and worldwide incidence is increasing. Hemodynamic, metabolic and genetic factors are responsible take part in the pathogenesis. First finding is microalbuminuria (30-300 mg/day or 20-200 µ/min.). Screening for microalbuminuria should be performed once a year, starting 5 years after diagnosis in type 1 DM and at diagnosis in type 2 DM patients. Hyperglycemia, hypertension, smoking, high dietary protein, hyperlipidemia, sex, race, obesity and genetic tendency were identified as independent risk factors in the development and progression of DN. Good glycemic control (HbA1c < 7%), treating hypertension (< 130/80 mmHg or < 125/75 mmHg if proteinuria > 1.0 g/day), treating dyslipidemia (LDL cholesterol <100 mg/dl) and low dietary protein are effective treatments for preventing the development of microalbuminuria and progression of nephropathy.

Keywords: Diabetic nephropathy, prevention, treatment

Öz

Diyabetik nefropati (DN) hem tip 1 hem tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'da görülen mikrovasküler bir komplikasyon olup sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Patogenezinde hemodinamik, metabolik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. İlk bulgusu mikroalbuminüri (30-300 mg/gün veya 20-200 µ/dk). Mikroalbuminüri için tarama Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM de tanı konduğunda yılda bir kere yapılmalıdır. DN oluşumunda ve ilerlemesinde hiperglisemi, hipertansiyon, sigara içme, yüksek proteinli diyet, hiperlipidemi, cinsiyet, ırk, obezite ve genetik yatkınlık bağımsız risk faktörleridir. İyi glisemik kontrol (HbA1c < 7%), hipertansiyonun tedavisi (< 130/80 mmHG veya proteinüri > 1 gr/gün ise < 125/75 mmHg), hiperlipidemi tedavisi (LDL < 100 mg/dl) ve düşük proteinli diyet ile mikroalbuminüri gelişimi ve DN'nin ilerlemesini engelleyecek etkili tedavilerdir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, önleme, tedavi

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Sedanter yaşam, yanlış beslenme ve şişmanlık gibi nedenlerle görülme sıklığı tüm dünyada giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada 130 milyondan fazla DM'li hasta vardır. 2025 yılında, Uluslararası Diyabet Federasyonunun önerdiği önlemler alınmadığı takdirde 333 milyon olacağı tahmin edilmektedir [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. DM'nin tedavisindeki gelişmelerle beraber hastaların yaşam süresi uzamakta, bununla birlikte

diyabetik nefropati (DN) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) artmaktadır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2013 kayıtlarında SDBY nedenleri arasında DN oranının % 36 olduğunu gösterilmiştir [2]. DN, hem tip 1 hem tip 2 DM de görülmektedir ve morbidite ile mortaliteyi arttırmaktadır.

Epidemiyoloji

Tip 1 DM'li hastaların % 20-30'unda ortalama 15 yıl içinde mikroalbuminüri gelişir. Kan basıncının (KB) ve kan şekerinin kontrol altına alınması ile mikroalbuminüri hastaların % 35-58'inde gerileme veya sabit kalma gözlemlenebilir. Tanıdan 20 yıl sonra % 4-17, 30 yıl sonra % 16 SDBY görülebilir. Tıpkı mikroalbuminüri evresinde olduğu gibi, KB ve kan şekerinin iyi kontrol altına alınması SDBY insidansını belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Aynı zamanda iyi kan şekeri kontrolü ile SDBY insidansı 20 yılda % 2.2, 30 yılda % 7.8 olarak bildirilmiştir [3-5]. Tip 2 DM hastalarında yaşam süresinin uzaması ile DN gelişme riski artmıştır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de Tip 2 DM'li hastalarda

*Corresponding Author: İrem Pembegul Yigit, Malatya Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği, 44300 Malatya/Türkiye
E-mail: pembegulmd@yahoo.com

tanıdan sonraki 10. yılda mikroalbuminüri % 25, makroalbuminüri % 5, kreatinin yüksekliği (> 2 mg/dl) veya renal replasman tedavi gereksinimi % 0.8 olarak bildirilmiştir [6]. Aynı çalışmada yıllık ilerleme sıklığı, normoalbuminüriden mikroalbuminüriye % 2, mikroalbuminüriden makroalbuminüriye % 2.8, makroalbuminüriden kreatinin yüksekliğine veya diyalize başlamaya % 2.3 olarak bildirilmiştir.

Patogenez

DN gelişiminde hiperglisemi, hipertansiyon, sigara içme, yüksek proteinle beslenme, hiperlipidemi, erkek cinsiyet (1.7 kat fazla), siyah ırk, obezite ve genetik yatkınlık bağımsız risk faktörleridir. DN'nin patogenezinde hipergliseminin tetiklediği hemodinamik ve metabolik faktörler sorumludur.

Hemodinamik olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) ve endotelin sistemi aktive olur. Transforming growth factor-beta (TGF- β) gibi fibrotik sitokin salınımı artar. Glomerül ve tübüler bazal membranlarında, bowman kapsülünde kalınlaşma, podosit hasarı, afferent ve efferent arteriollerde hiyalinizasyon beraberinde mezengial hücrelerde hipertrofi oluşur. Glomerüllerdeki mezengial hacmin artması ile glomerül kapiller yüzey alanı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) azalır, diffüz glomeruloskleroz oluşur [7,8]. DN'de patognomonik olan 'Kimmelsteil-Wilson nodülü' diffüz glomeruloskleroz zemininde görülen nodüler glomerulosklerozdur. Işık mikroskopisinde, mezengium kaynaklı, düzgün sınırlı PAS pozitif ve eozinofilik nodüller görülür, ancak görülme oranı % 12-46'dır [9].

Metabolik faktörler ise enzimatik olmayan glikozillenme, protein kinaz C (PKC) aktivitesinde artış ve normal olmayan polyol metabolizmasını içerir. İnsüline bağlı olmayan dokularda (sinir, glomerül, lens, retina) hiperglisemiye bağlı olarak hücre içi glikoz seviyesi artar. Glikoz fazlası çoğunlukla polyol yoluyla aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Sorbitol hücre zarını geçemez, hücre içinde birikir, NADPH azalır, PKC artar. Bu durumda glutatyon metabolizması bozulur, serbest oksijen radikalleri artar. Sonuç olarak doku hipoksisi ve vasküler hasar belirginleşir. Hiperglisemiye uzun süre maruziyet kollajen, intraselüler protein ve nükleik asitler gibi proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonuna neden olur. Kısa süreli hiperglisemi erken glikozilasyon ürünlerini (geri dönüşümlü), uzun süreli hiperglisemi ise erken glikozilasyon ürünlerinin birleşerek geri dönüşümsüz ileri glikozilasyon ürünlerini (İGÜ) oluştururlar. İGÜ oluşumu diyabetik hastalarda 2 kat daha fazladır ve bazal membran kalınlaşmasına yol açarlar. Nitrik oksit baskılanması, hücre yüzeyinde heparan sülfatın azalması, prorenin, tümör nekroz faktör-alfa, insülin benzeri büyüme faktörü-1, interlökin-1-6-18, vasküler endotelial büyüme faktörü artışı diyabetik hastalarda endotelde geçirgenlik artışı, tromboza eğilim, bazal

membran ve mezengial hücre artışına neden olmaktadır [10-12].

Ayrıca DN patogenezinde genetiğin rolü olduğu da gösterilmiştir. Tip 2 DM'li ardışık 2 kuşak Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada, proteinürisiz diyabetlilerin diyabetli çocuklarında % 14, anne veya babadan birinde proteinüri varsa çocuklarında % 23, her ikisinde de proteinüri varsa çocuklarında % 46 oranında proteinüri görülmüştür [13]. Ayrıca, aile içinde birden fazla kişide DN görülebileceği 'The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)' de belirtilmiştir [14]. Tip 2 DM'li hastalarda DD polimorfizmi DN gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [15,16].

Tanı, klinik bulgular ve evreleri

Glomerülden filtre olan glikoz, proksimal tübülüslerden geri emilir ve idrarla atılmaz. Fakat glomerulde süzülen glikoz tübüler emilme kapasitesini aşarsa glikozüri görülür. DM'de glikozurinin yağı olduğu ozmotik diüzeze bağlı olarak su, sodyum ve potasyumunda idrarla atılımı artmıştır. Bu durum klinikte poliüri, polidipsi, halsizlik olarak gözlemlenebilir. İdrar rengi soluk olmasına rağmen dansitesi yüksektir.

DN'nin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. 3 ile 6 ay içerisinde, üç idrar değerlendirmesinin en az ikisinde albuminürinin (30-300 mg/gün veya 20-200 μ /dk) devam etmesi olarak tanımlanır. Albumin kaybı 300 mg/gün veya 200 μ /dk'dan fazla ise makroalbuminüri olarak adlandırılır. Tip 1 DM'li hastalar tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM'li hastalar tanı konduğunda mikroalbuminüri açısından yılda bir kere taranmalıdır. Ancak idrarla protein atılımı değişkenlik gösterdiğinden, değerlendirme, hastada üriner enfeksiyon, ateş, ağır egzersiz, kalp yetmezliği yokken, en az iki kez sabah idrarı bakılarak yapılmalıdır. GFH, hastalığın ilk dönemlerinde arttığı için değerlendirmede güvenli değildir. DN 5 evrede tanımlanmaktadır.

Evre 1 (Hipertrofi ve hiperfiltrasyon dönemi) = GFH %20-40 oranında artmıştır. Bu genelde tanı konulduğu anda ortaya çıkan bir durumdur. Renal plazma akımı % 9-14 oranında artmaktadır. KB normal, albuminüri < 30 mg/gündür. Egzersiz sırasında albumin atılımı artar ve bu evre için karakteristiktir. İyi kan şekeri kontrolü ile geri dönüşümlü olabilir.

Evre 2 (sessiz dönem) = Hastalığın başlangıcından 5-15 yıl sonra ortaya çıkabilir. Klinik bulgu yoktur. Hiperfiltrasyon, normal KB ve normoalbuminüri mevcuttur. Bu evrede renal biyopsi yapıldığında bazal membranda kalınlaşma, mezangial matrikste bir miktar artış dikkati çekebilmektedir (tanıdan 2-4 yıl sonra). Bu evrede uzun süren hiperfiltrasyonun diyabetik nefropatinin gelişiminden sorumlu temel mekanizma olduğu daha net saptanmaktadır. İdeal tedavi ile bulgular azalabilir ve kaybolabilir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri dönemi) = GFH yüksek ya da normal olabilir. Mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) saptanır. Hastaların çoğunluğu normotansif olmasına rağmen, non-dipper hipertansiyon gözlenebilir. Bu evrede histopatolojik incelemede bazal membran kalınlaşması ve mezangial hacim artışı daha da belirginleşmektedir.

Evre 4 (Aşık nefropati dönemi) = Hastalarda albuminüri > 300 mg/gün ve hipertansiyon vardır. Artan proteinüri ve kontrolsüz hipertansiyon, GFH'da ortalama 1 ml/dk/ay azalmaya neden olur. Bu durum hastaların 5 yıl içinde yaklaşık % 25'inde, 15 yıl içinde de çoğunda SDBY gelişmesine neden olur. Mikroskopik hematüri aşık diabetik nefropati olguların % 66'sında dikkati çekmekte ve tek başına başka bir glomerüler hastalığın varlığını göstermemektedir. Histopatolojik incelemede yaygın

interkapiller glomeruloskleroz ve mezangial genişleme mevcuttur.

Evre 5 (SDBY) = Diyabetik glomeruloskleroz ile beraber ciddi böbrek dışı bulgular (retinopati, nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar) mevcuttur. Maalesef, hastalar en sık bu evrede hekime başvurmaktadır. Nefrotik düzeyde proteinüri, üre, kreatinin yüksekliği, kontrolsüz hipertansiyon, ödem saptanır. Persistan proteinüri geliştikten sonra şayet yeterli koruyucu tedaviler uygulanmaz ise ortalama 7 yılda SDBY'e ilerleme olmaktadır.

DN'si olan hastaların çoğunda böbrek biyopsisi tanı için gerekmez. Ancak **Tablo-1'**de tanımlanan durumlarda diyabet dışı böbrek hastalıkları düşünülmeli ve uygun vakalarda mutlaka böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Tablo 1. DM'li hastalarda diyabet dışı böbrek hastalığının düşünülmesi gereken durumlar

- 1- Tip 1 DM'li hastada diyabet yaşı < 5 yıl, retinopati olmadan proteinüri olması
- 2- Eritrosit/Lökosit silendirlerinin olduğu aktif idrar sedimenti
- 3- Ani başlayıp hızlı ilerleyen renal yetmezlik
- 4- Hızla artan proteinüri, nefrotik sendrom
- 5- Tedaviye dirençli hipertansiyon
- 6- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) başlandıktan sonra GFH azalması (%30'dan fazla)
- 7- Sistemik hastalık bulgu ve semptomları varlığı

Önleme ve Tedavi

DN'nin önlenmesi ve tedavisinde en önemli basamak sıkı glisemik kontroldür. Ek olarak KB kontrolü özellikle RAS sisteminin kontrolü, hiperlipidemi tedavisi, diyetle tuz ve protein kısıtlaması mutlaka yapılmalıdır. **Tablo-2'**de DN evreleri, değerlendirme ve tedavi önerileri özetlenmiştir.

Hipergliseminin tedavisi: DCCT çalışmasında 1441 Tip 1 DM'li hastanın 6.5 yıl takibi sonunda sıkı glisemik kontrol sağlanan hastalarda (HbA1c: % 7.2), konvansiyonel tedavi alan gruba (HbA1c: % 9.1) göre mikroalbuminüri gelişmesinde % 34, makroalbuminüri gelişmesinde % 44 risk azalması gözlenmiştir [14]. DCCT çalışmasından alınan hastaların uzun süreli takiplerinden oluşturulan Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmasında 8 yıllık takipte yoğun tedavi alan hastalarda, benzer glukoz düzeyleri olsa bile mikroalbuminüride % 49 risk azalması gözlenmiştir. DCCT'de yoğun insülin tedavisinin mikroalbuminüriden aşık nefropatiye ilerlemeyi önlemede faydası gösterilememiştir. Buna rağmen EDIC çalışmasında yoğun tedavi alan grupta aşık nefropati gelişme riski % 84 daha az bulunmuştur[5]. UKPDS çalışmasında Tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü (HbA1c'de % 0.9'luk düşüş) ile mikroalbuminüride % 33, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında % 74 oranında azalma saptanmıştır. Sıkı glisemik kontrol sağlanan Tip 1 DM'li hastalarda, tekrarlayan böbrek biyopsileri glomerüler lezyonların ilerlemesinin daha yavaş olduğu bildirilmiştir. Ayrıca böbrek nakilli Tip 1 DM hastalarında sıkı glisemik kontrol yapılanlarda

glomerüler lezyonlar gelişmezken, geleneksel tedavi alan hastalarda diyabete bağlı lezyonlar gözlenmiştir [17-19].

Kan basıncı kontrolü: Hipertansiyon kan basıncının 140/90 mmHg üzeri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle de mikroalbuminüri geliştikten 2-5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. DM olmayan proteinüri hastalarda KB'nın düşürülmesi ile böbrek yetmezliği ilerlemesinin yavaşladığı bilinmektedir. Bu nedenle DM'lilerde daha düşük kan basıncı hedefleri ortaya konulmuştur. Bu hastalarda kan basıncının başlangıç için 130/85 mmHg düzeylerinin altında olması amaçlanırken, proteinürik olgularda 125/75 mmHg düzeyinin altı hedef olarak verilmektedir. KB kontrolü diyabetli hastalarda, mikroalbuminüri oluşumunu engeller, var olan mikroalbuminüriyi geri döndürebilir, DN var ise ilerlemesini yavaşlatır, mikrovasküler komplikasyon gelişimini geciktirir ve mortaliteyi azaltır. Tedavide RAS bloke etmek amaçlı ACEİ veya ARB'ler kullanılır. ACEİ'nin hemodinamik etkilerine ek olarak glomerül boyut ve geçirgenliğinde (apoptozu ve kollagen sentezini inhibe eder, proliferasyonu azaltır, nitrikoksit inhibisyonunu engeller) etkilediği gösterilmiştir. IRMA-2 (The Irbesartan in patients with type 2 diabetes ve microalbuminuria) çalışmasında irbesartan 150 mg/gün kullanımı ile hastalarda mikroalbuminürinin % 24, 300 mg/gün kullanımı ile % 38 azaldığı gösterilmiştir [20]. MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan) çalışmasında valsartan ve amlodipin tedavisinin benzer KB'ı kontrolü yapmasına karşın, valsartanın mikroalbuminüriyi daha fazla azalttığı bildirilmiştir [21]. RENAAL (Reduction of Endpoints in Non insulin

dependent Diabetes Mellitus with Anjiotensin II antagonist Losartan) ve IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy) çalışmalarında sırasıyla losartan ve irbesartan tedavilerinin DN'li hastalarda SDBY'ne ilerlemeyi anlamlı şekilde azalttığı rapor edilmiştir [22,23]. Yapılan bu çalışmalar aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortalitede de azalma olduğunu göstermiştir.

Son yıllarda ACEİ ve ARB ajanlarının beraber kullanımının, bu ilaçların tek kullanımından daha fazla renoproteksiyon sağlayacağı gözlemlenmiştir [24]. Ancak kombinasyon tedavisinin ek fayda sağlamadığı, hatta yan etkilerde artışa neden olduğunu belirtildiği çalışmalar da vardır [25,26]. Bu verilerin ışığında, DM'li hastalarda bazal kreatinin seviyesinin % 30 artması ve 2-3 hafta içinde stabilleşmesi durumunda ACEİ ve/veya ARB tedavisi kesilmemelidir.

Tip 2 DM'li ve nefropatili hipertansif hasta grubunda renin inhibitörü olan aliskirenin losartan tedavisine eklenmesi ile albuminüride losartanın tek başına tedavide

kullanıldığından %20 ek azlama olduğu gösterilmiştir [27]. Ayrıca, diltiazem ve verapamil gibi nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin de proteinüriyi azaltıcı etkileri vardır [28].

Son zamanlarda, DN tedavisinde oksidatif stresi azaltmak amaçlı sentetik tripenoid olan bardoksolon metil kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. BEAM [29] çalışmasında DN olan 227 hasta 52 hafta takip edilmiş 4 hafta içinde GFH'da anlamlı artış saptanmış, ancak ilaç kesilince 4 hafta içinde bazal değerlerine geri döndüğü saptanmış. Bununla birlikte, bardoksolon tedavisinin GFH'da artışla beraber KB değerlerinde ve albuminüride artışa neden olduğu, SDBY'ni ve kardiyovasküler ölümleri azaltmadığı gösterilmiştir [30,31].

Ayrıca, İGÜ inhibisyonu (Aminoguanidin, Pyridorin), endotelin inhibisyonu (Avosentan, Atrasentan), TGF-β inhibisyonu (Pirfenidon) ve Vitamin D reseptör aktivasyonu (Parakalsitol) gibi tedaviler üzerinde de çalışılmaktadır [32,33].

Tablo 2. DN evreleri, değerlendirme ve tedavi

Evre	Değerlendirme	Tedavi
Normoalbuminüri-Normotansif	Yıllık mikroalbuminüri taraması, kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi	HbA1c < %7.0
Persistan mikroalbuminüri-normotansif	KB, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü, üriner albumin atılımının değerlendirilmesi	ACEİ veya ARB
Persistan mikroalbuminüri /Hipertansif Proteinüri	Üriner albuminüri, GFH, KB, lipid değerlendirilmesi	ACEİ veya ARB KB<130/85 mmHg, diğer antihipertansif
Düşük GFH	Proteinüri, KB, lipid, GFH değerlendirilmesi	Agresif KB kontrolü, <125/75 mmHg, düşük protein diyet
	Renal replasman tedavisi için değerlendirme	Düşük protein diyet, uygun zamanda kalıcı renal replasman tedavisi

Hiperlipidemi tedavisi: DM'li hastalarda hiperlipidemi sıkıtır, ateroskleroza ve böbrek hasarının ilerlemesine neden olur. Hedef değerler; LDL <100 mg/dl (eğer koroner arter hastalığı varsa < 70 mg/dl), Trigliserit < 150 mg/dl, HDL kadınlarda > 50, erkeklerde > 40 mg/dl olacak şekilde statin, fibrat veya kombinasyon tedavisi verilmelidir. Yapılan çalışmalarda hiperlipidemi tedavisinin proteinüriyi azaltabildiği ve GFH'ını koruduğu gösterilmiştir [34,35]. Ayrıca ratlarla yapılan çalışmalarda simvastatin kullanımının tubulointerstisyel fibrozisi, mezengial matriks kalınlaşmasını ve albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir [36,37].

Diyet tedavisi: Tüm DM'li hastalarda ilk uygulaması gereken yaşam tarzı değişiklikleridir. (Düzenli egzersiz, sigara ve alkol kullanılmaması, kişinin ideal kilosuna ulaşması, tüketilen tuz oranının azaltılması). Düşük proteinli diyet uygulamasının hangi mekanizma ile böbrek hasarının ilerlemesine azalttığı hala tam olarak bilinmemesine rağmen, lipid profili ve glomerüler hemodinamideki iyileşme ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük proteinli diyetin DN ilerlemesini yavaşlattığını gösteren sonuçlar olmakla birlikte, böbrek fonksiyonlarında anlamlı iyileşme yapmadığına dair sonuçlarda vardır [38-40]. Hastaya sıkı

diyet önerisinde bulunurken malnutrisyona neden olunmamalıdır.

Kalıcı renal replasman tedavisi: SDBY'e ilerleyen DN'li hastalarda kalıcı renal replasman tedavisi hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir. Bu hastalar üremik semptomlara, hiperpotasemiye ve sıvı retansiyonuna daha hassas oldukları için diyalize başlama zamanı diğer grup hastalara göre daha erken olmaktadır. Ortalama GFH 15 ml/dk olduğunda mutlaka diyaliz hazırlığı yapılmalı ve gerekirse diyalize başlanılmalıdır. Diyaliz tedavisi gören DM'li hastaların DM olmayanlara göre yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda ana mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır ve iki diyaliz tedavisinin mortaliteye etkisi açısından net bir farklılık saptanmamıştır. DM'li hastalarda hemodiyaliz mi periton diyalizi mi kararını verirken birinin diğerine üstünlüğünün olmadığı akılda tutulmalı avantaj ve dezavantajları iyi düşünülerek karar verilmelidir. DM'li hastaların damar yolu sorunları, otonomik nöropatileri ve stabil olmayan kardiyak hemodinamileri nedeniyle genç hastalarda periton diyalizine öncelik verilebilir. Böbrek naklinde hastanın yaşam kalitesi diyalize göre çok daha yüksektir. Nakil düşünülen DM'li hastaların nakil öncesi özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatli incelenmesi

ve Tip 1DM'li hastalarda böbrek ve pankreas naklinin beraber yapılması sonuçların daha başarılı olmasını sağlamaktadır [41,42].

Referanslar

1. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, Brussels, 2012.
2. Türkiye'de nefroloji, diyaliz, transplantasyon. Registry 2013, Ankara: Türk Nefroloji Derneği. 2014.
3. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2005;294(14):1782-7.
4. Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):721-32.
5. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003;290(16):2159-67.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Kidney Int*. 2003; 63(1):225-32.
7. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(12):785-96.
8. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, Dunn SR, Alzahabi B, Rohde R, Ziyadeh FN, Lewis EJ. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):818-23.
9. van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5(3):237-48.
10. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin-dependent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int*. 1995;48(6):1929-35.
11. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(2):293-324.
12. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol*. 2002;17(1):247-52.
13. 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.
14. 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(11):1829-39.
15. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1997;52(2):473-7.
16. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, Kubo H, Kawaguchi Y, Kon V, Matsuoka K, Ichikawa I, Sakai O. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1996;50(2):657-64.
17. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339(2):69-75.
18. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int*. 2006;69(5):907-12.
19. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
20. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-867.
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
22. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2170-9.
23. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321(7274):1440-4.
24. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-903.
25. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
26. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008 ;358(23):2433-46.
27. Böhlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens*. 1994;7(9 Pt2):84-92.
28. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG, BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(4):327-36.

29. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Lambers Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, Chertow GM, BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2492-503.
30. Chin MP, Reisman SA, Bakris GL, O'Grady M, Linde PG, McCullough PA, Packham D, Vaziri ND, Ward KW, Warnock DG, Meyer CJ. Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol*. 2014;39(6):499-508.
31. Dounousi E, Duni A, Leivaditis K, Vaios V, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Improvements in the Management of Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):119-33.
32. Alicic RZ, Tuttle KR. Novel therapies for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(2):121-33.
33. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2001;59(1):260-9.
34. Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, Philips C, Zeng L, Lin S, Sahai A, Kanwar YS. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/ p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(12):8301-05.
35. Kolavennu V, Zeng L, Peng H, Wang Y, Danesh FR. Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control. *Diabetes*. 2008;57(3):714-23.
36. Lin FL, Shen HC, Zhu B, Lin KQ. Effects of simvastatin on expression of CTGF and α -SMA in renal tubulointerstitium of rats with diabetic nephropathy. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010;39(5):511-6.
37. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):627-32.
38. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002;62(1):220-8.
39. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):660-6.
40. Passadakis P, Thodis E, Vargemzeis V, Oreopoulos D. Long-term survival with peritoneal dialysis in ESRD due to diabetes. *Clin Nephrol*. 2001;56(4):257-70.
41. Khauli RB, Steinmuller DR, Novick AC, Buszta C, Goormastic M, Nakamoto S, Vidt DG, Magnusson M, Paganini E, Schreiber MJ. A critical look at survival of diabetics with end-stage renal disease. Transplantation versus dialysis therapy. *Transplantation*. 1986;41(5):598-602.