

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA TRANDOLAPRİL,
TELMİSARTAN VE VERAPAMİLİN İKİLİ VE ÜÇLÜ BİRLİKTE
KULLANILMALARININ AŞIKAR PROTEİNÜRİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**HAZIRLAYAN
Dr. BÜLENT ALBAYRAK**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. RAMAZAN ÇETİNKAYA
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERZURUM
Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2008**

İÇİNDEKİLER

ÖZET3
SUMMARY5
GİRİŞ VE AMAÇ7
GENEL BİLGİLER9
MATERYAL VE METOD22
BULGULAR25
TARTIŞMA31
SONUÇLAR41
KAYNAKLAR42
ONAY51

ÖZET

Diyabetik nefropatili hastalarda trandolapril, telmisartan ve verapamilin ikili ve üçlü birlikte kullanılmalarının aşikar proteinüri üzerine etkilerinin araştırılması

Diyabetik nefropati (DNP), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en önemli nedenlerinden biri olup sıklığı hızla artmaktadır. Hastalarda hipertansiyon ve ilerleyici proteinüri artışının varlığı önemli bulgulardandır.

Bu çalışmada belirgin nefropatisi olan diyabetik hastalarda 'angiotensin konverting enzim inhibitörü' (ACEİ) trandolapril, 'angiotensin reseptör blokeri' (ARB) telmisartan ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri verapamilin, ikili ve üçlü birlikte kullanılmalarının proteinüri üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmaya DNP tanısı konulmuş, aşikar proteinürisi olan, 78 hasta (yaş ortalaması $56,11 \pm 11,26$ yıl, 47 kadın, 31 erkek) alındı. Çalışmaya alınan hastalar dört gruba ayrılarak ikili ve üçlü kombine şekilde trandolapril, telmisartan ve verapamil (1. grup; telmisartan 80 mg/gün, trandolapril 2 mg/gün, 2. grup; trandolapril 2 mg/gün, verapamil 120 mg/gün, 3. grup; telmisartan 80 mg/gün, trandolapril 2 mg/gün, verapamil 120 mg/gün, 4. grup; verapamil 120 mg/gün, telmisartan 80 mg/gün) verildi. İlaç kombinasyonlarının, proteinüri, glomerüler filtasyon hızı (GFH), elektrolitler, serum albumin, LDL-kolesterol, HbA_{1c} ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) üzerine olan etkileri üç aylık tedavi sonucunda gerek grup içi gerekse gruplar arası karşılaştırıldı.

Gruplar arasında, yaş, cinsiyet, diyabet süresi, BMI, retinopati sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda proteinüri ve OAKB anlamlı olarak düştü. Proteinüri ve OAKB'ni düşürmede gruplar arasında fark bulunmadı. Proteinürideki azalma, tüm gruplarda OAKB'nda oluşan azalmadan bağımsız olarak bulundu. (1. grupta proteinürideki azalma oranı % 39 ($p < 0,001$), ikinci grupta % 37 ($p < 0,001$), 3. grupta % 42 ($p < 0,001$), 4. grupta % 43 ($p < 0,001$) ve OAKB'ındaki azalma oranı 1. grupta % 10,6 ($p < 0,001$), ikinci grupta % 13,7 ($p < 0,001$), 3. grupta % 17,5 ($p < 0,001$), 4. grupta % 15,4 ($p < 0,001$) olarak bulundu.) Tüm gruplar göz önüne alındığında tedavi öncesi HbA_{1c} düzeyini 3. ve 4. grupta yer alan ilaç kombinasyonları

diğer iki gruptan farklı olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. Hiperkalemi gibi ciddi yan etkiye rastlanmadı. Gruplar arası GFH, LDL kolesterol, albumin, potasyum açısından aralarında fark yoktu. Tüm gruplardaki hastalar ilaçları iyi tolere etti.

Sonuç olarak, DNP'li hastalarda telmisartan, trandolapril ve verapamilin kombine kullanılmaları hem proteinüriyi hem de kan basıncını etkin olarak düşürmektedir. Proteinüri ve kan basıncını düşürmede gruplar arasında fark yoktur. Üçlü kombinasyon tedavisi ikili kombine tedavilere üstünlük göstermemiştir. DNP'de proteinüri üzerine kombinasyon tedavileri etkin olup tedavide hastanın klinik durumuna göre uygun kombinasyon tedavileri seçilebilir.

SUMMARY

The Investigation of Trandolapril, Telmisartan and Verapamil Use, in Double or Triple Combinations, on Overt Proteinuria in Patients with Diabetic Nephropathy

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most important causes of end-stage renal failure (ESRF) and its frequency increases by time. The presence of hypertension and progressive proteinuria is among the important findings.

In this study, the effects of double and triple combinations of trandolapril, telmisartan and verapamil on proteinuria were investigated in diabetic patients with nephropathy.

Seventy eight patients (mean age: 56.11 ± 11.26 years; 47 females and 31 males) with overt proteinuria and DN were included in this study. The patients were divided into four groups: group I (n:18, Trandolapril + Telmisartan), group II (n:20, Trandolapril + Verapamil), group III (n:20, Trandolapril +Telmisartan + Verapamil) and group IV (n:20, Telmisartan + Verapamil). At the end of a three month therapy, the effects of the use of double or triple drug combinations on proteinuria, glomerular filtration rate (GFR), electrolytes, serum albumin, LDL-cholesterol, HbA_{1C} and within and between group comparisons were done.

There was not any significant difference among groups in terms of age, gender, diabetes duration, body mass index (BMI) and retinopathy frequency. There were significant decreases in proteinuria and mean arterial blood pressure (MABP) in all groups. No significant difference in decreasing proteinuria and MABP was observed among the groups. The decrease in proteinuria was independent of the decrease in MABP (the reduction rate in proteinuria was 39 % ($p < 0,001$) in group I, 37 % ($p < 0,001$) in group II, 42 % ($p < 0,001$) in group III and 43 % ($p < 0,001$) in group IV; the reduction rate in MABP was 10.6 % ($p < 0,001$) in group I, 13.7 % ($p < 0,001$) in group II, 17.5 % ($p < 0,001$) in group III and 15.4 % ($p < 0,001$) in group IV). Among all groups, decrease in HbA_{1C} (before and after treatment) was significant in groups III and IV when compared to groups I and II. Any adverse event, like hyperkalemia, was not observed. There was not any significant difference among the groups in terms of GFR, LDL-cholesterol, albumin and potassium. All the patients tolerated well the drugs.

As a conclusion, in patients with DN, both double or triple combinations of trandolapril, telmisartan and verapamil resulted in significant decreases in proteinuria and MABP. Triple combinations did not have any superiority over double combinations. Therefore, the suitable drug combinations may be chosen according to clinical status of a patient.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik nefropati (DNP), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en önemli nedenlerinden biri olup sıklığı hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde SDBY hastalarının % 40'ını diyabetikler oluşturmaktadır. Ülkemizde de SDBY nedenleri arasında % 25'lik oranla ilk sırada yer almaktadır (1,2).

DNP insidansı tip 1 diyabette % 30-50 iken, tip 2 diyabette % 10-15 kadardır. Ancak tüm diyabetik olguların % 90'ı tip 2 diyabet olduğundan SDBY nedeniyle tedaviye başlanan diyabetik olguların çoğunu tip 2 diyabet vakaları oluşturmaktadır. Nefropati konusunda hastalığın başlangıcının daha iyi bilinmesinden dolayı tip 1 diyabete bağlı nefropatinin klinik incelenmesi açısından kolaylıklar sağlanmakla birlikte tip 2 diyabete bağlı nefropatinin seyri tip 1 diyabetteki kadar belirgin değildir ve bazı farklılıklar mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetin başlangıç yaşını belirlemek sıklıkla mümkün değildir ve bu vakaların neredeyse üçte birinde diyabet dışında, başta interstisyel nefrit olmak üzere başka bir böbrek hastalığı da mevcuttur (3).

Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabetes mellitus (DM) seyri sırasında aşıkâr nefropatinin gelişmeye başlamasından itibaren hastalarda görülen proteinüri nefropatinin progresyonunu hızlandıran en önemli etkenlerin başında gelmektedir. DNP'li hastalarda, proteinüri önlenemez ve uzun sürecek olursa proteinürinin glomerüller ve tubuluslar üzerindeki hasarlayıcı etkisine bağlı olarak kısa sürede son dönem böbrek yetersizliğine gidiş kaçınılmaz olacaktır. Ayrıca hipoproteinemiye bağlı olarak gelişen hipoalbüminemide önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle DNP'li hastalarda mutlaka proteinürinin önlenmesi, en azından azaltılması gereklidir. Son yıllarda antihipertansiflerden ACEİ ve ARB'lerinin kan basıncını düşürmelerinin yanı sıra intraglomerüler basıncı azaltarak ve diğer etkileri ile proteinüriyi azalttıkları ve renoprotektif etki gösterdikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda özellikle de etiyolojik nedenin diyabet olması durumunda angiotensin konverting enzim inhibitör (ACEİ)'lerinin diğer antihipertansif ilaçların yanında özel bir konuma sahip olup olmadıkları yoğun bir şekilde tartışma konusu olmuştur. Son zamanlarda ise DNP'li hastalarda proteinürinin azaltılması amacıyla ACEİ ve angiotensin reseptör bloker (ARB)'lerin kombine tedavisi gündeme gelmiştir. Bu kombinasyondaki esas amaç, ACEİ'leri ile angiotensin II (AT

II) oluşumunun tamamen inhibe olmaması ve yan yollarda oluşan AT II'nin yaptığı etkilerin ARB'leri ile tamamen engellenebileceği şeklindedir (4,5).

Tip 1 DM' da DNP, hipertansiyon gelişiminde rol oynayan bir faktör iken tip 2 DM'da hipertansiyonun esansiyel olması muhtemel olarak gözükmektedir. Hipertansiyon diyabetin bütün vasküler komplikasyonlarını şiddetlendiren, hastalığın prognozunu belirgin bir şekilde etkileyen bir risk faktörüdür. Bu nedenle diyabetik hastalarda birlikte görülen hipertansiyonun kontrol altına alınması en az diyabetin kontrolü kadar önem taşımaktadır (6).

SDBY'nin en önemli nedenlerinden biri olan DNP'de proteinürinin önlenmesi veya azaltılması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Son yıllarda ACEİ, ARB ve non dihidropridin (non-DHP) grubu kalsiyum kanal blokerlerinin sistemik kan basıncını düşürmelerinin yanı sıra glomerül içi basıncı düşürme ve diğer etkileri ile proteinüriyi azalttıkları ve renoprotektif etki gösterdikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada amacımız belirgin nefropatisi olan diyabetik hastalarda ACEİ, ARB ve non-DHP kalsiyum kanal blokerlerinin ikili ve üçlü birlikte kullanımlarının renoprotektif etkilerini karşılaştırmaktır. Böylelikle DNP'nin ilerlemesini en ideal olarak engelleyen veya yavaşlatan ilaç kombinasyonunu bulmaya yardımcı olmaktır.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği veya insülin direnci sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1).

DM, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkar ve çeşitli tipleri vardır. DM'un iki büyük sınıfı tip 1 ve tip 2 olarak adlandırılır. Tip 1A DM, genellikle insülin yetersizliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı sonucu gelişir. Tip 1B DM de insülin yetersizliği ile karakterizedir. Ancak bu hastalarda beta hücre yıkımına yol açan mekanizma bilinmemektedir. Tip 2 DM, değişik derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin salınımı ve glikoz üretiminde artış ile karakterize ayrışık bir hastalıktır (2,3).

Tip 1 DM, çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Epidemiyoloji araştırmaları hızla artmaktadır. Fakat var olan veriler, Dünya nüfusunun sadece % 5'ine aittir. Tip 1 diyabetiklerin yarısına yakınında hastalığın 15 yaşından sonra ortaya çıktığı ve çocukluk çağında başlayan diyabet vakalarında yaşam süresinin arttığı göz önüne alınırsa tip 1 DM'lu hastaların büyük kısmının yetişkin yaşlarda olduğu görülür (4).

Tip 2 DM, en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun % 5-10'u tip 2 diyabetlidir. Genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekle beraber son yıllarda daha genç yaşlarda da tip 2 DM görülmeye başlanmıştır. Tip 2 diyabetli hastaların % 85'i kilolu veya şişmandır (4).

'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)' nin sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş üzeri tip 2 DM prevalansı % 7,2 bulunmuştur. TURDEP sonuçları, yakın zamanda yapılmış diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu göstermektedir (4).

Hipertansiyon görülme sıklığı, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda farklılık gösterir. Tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon genellikle diyabetik nefropati (DNP) gelişimi ile ilişkilidir. Tip 1 diyabetli hastalarda genellikle mikroalbuminüri döneminde kan basıncı yükselir. Tip 2 diyabetli hastalarda ise daha tanı anında sıklıkla hipertansiyon mevcuttur. Yeni tanı almış tip 2 diyabetlilerin % 50-60'ı hipertansiftir (5).

DM'da görülen hipertansiyonun patofizyolojisinde renal, hormonal ve hemodinamik çeşitli etkenler ileri sürülmektedir. DNP, erken evrelerde bile sodyum ve sıvı birikimi ile birliktedir. Hipertansif diyabetik hastalarda plazma renin aktivitesi genellikle normal veya düşmüş bulunur. Toplam vücut sodyum yükü artmış olmasına karşın plazma renin aktivitesinin normal bulunması diyabetik hipertansiyonda renin angiotensin sisteminin yeterince baskılanmadığını düşündürür. Diyabetikler aynı zamanda antihipertansif tedaviye bağlı sorunların gelişimine daha duyarlıdır. Yüksek dozlarda diüretik ve beta bloker muhtemelen insülin direncini ağırlaştırarak glisemi kontrolünü bozabilir. Diyabetik hipertansif hastalar diyabetik olmayan hipertansif hastalara göre yaklaşık iki kat artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir (5).

DM, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda diyabetik hastalarda yaşam süresinin uzaması, kronik komplikasyonların daha sık görülmesine neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak incelenir. Nefropati, retinopati ve nöropati mikrovasküler hastalık sonucu oluşur. Büyük damarların aterosklerozunun hızlanması sonucu makrovasküler komplikasyonlar meydana gelir (1,6).

DİYABETİK NEFROPATİ

DNP, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en önemli nedenlerinden biri olup sıklığı hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde SDBY hastalarının % 40'ını diyabetikler oluşturmaktadır. Ülkemizde de SDBY nedenleri arasında % 25'lik oranla ilk sırada yer almaktadır (3).

DNP insidansı tip 1 DM'da % 30-50 iken, tip 2 DM'da % 10-15 kadardır. Ancak tüm DM olgularının % 90'ı tip 2 DM olduğundan SDBY nedeniyle tedaviye başlanan diyabetik olguların çoğunu tip 2 DM vakaları oluşturmaktadır. Tip 2 DM'lu hastalarda diyabetin başlangıç yaşını belirlemek sıklıkla mümkün değildir ve bu vakaların neredeyse üçte birinde diyabet dışında, başta interstisyel nefrit olmak üzere başka bir böbrek hastalığı da mevcuttur (3)

Günlük 300 mg'ın üzerinde sürekli albuminüri ile karakterize olan aşikar DNP'de hastalar hipertansiyon, progresif proteinüri artışı ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile karşı karşıyadırlar (7).

DIYABETİK NEFROPATİNİN PATOGENEZİ

Diabetik nefropatinin ortaya çıkışında çeşitli patogenetik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.

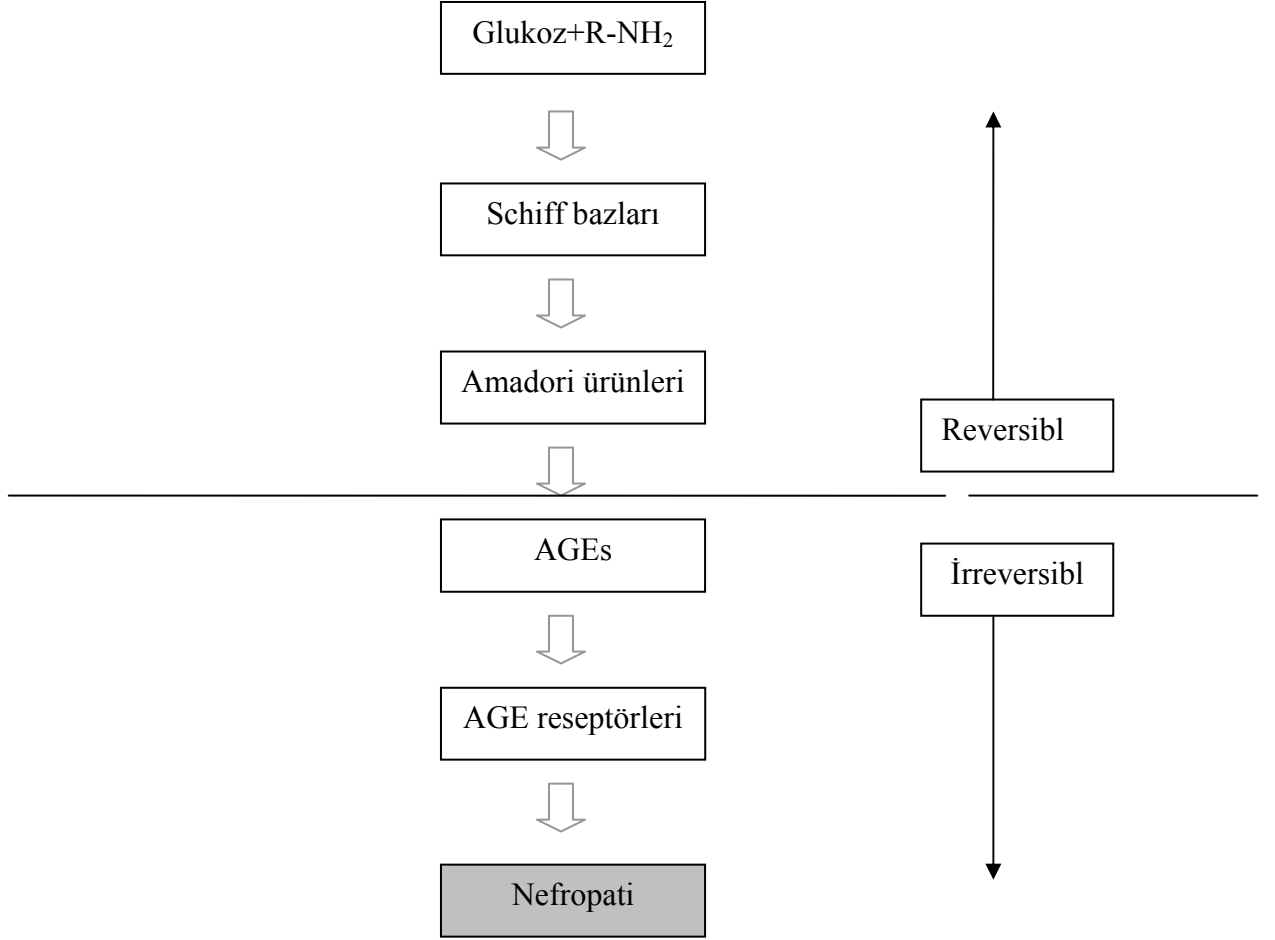
Diabetik nefropati patogenezinde rol oynayan mekanizmalar

- Glikoz toksisitesi
- Proteinlerin nonenzimatik yolla glikozilasyonu
- Anormal poliol metabolizması
- Hücre dışı matrikste oluşan biyokimyasal bozukluklar
- Hemodinamik bozukluklar ve etkileşimler
- Çeşitli büyüme faktörleri

Hiperглиsemi (Glikoz toksisitesi): Hiperглиsemının kronik komplikasyonların gelişimindeki rolünü en iyi gösteren çalışma, iyi bir glisemik kontrol sağlanarak takip edilen diabetiklerde kronik komplikasyonların gelişiminin engellendiği, varolan komplikasyonların geri döndürülebildiğini gösteren uzun süreli ‘Diabetes Control and Complications Trial’ (DCCT) çalışmasıdır (8). Hiperглиsemının birçok yan etkisi protein kinaz C (PKC), kontraktile, kan akımı, hücrel proliferasyon ve vasküler permeabiliteyi içeren çeşitli vasküler fonksiyonları düzenleyen serin-treonin kinaz ailesine bağlanmıştır. Özellikle membrana bağlı aktive PKC formu diabetik hayvanların retina, aort, kalp ve glomerüllerinde artmıştır (7).

Nonenzimatik glikolizasyon (ileri glikolizasyon son ürünlerinin etkileri): Nonenzimatik glikolizasyon yoluyla oluşan moleküllerin renal birikiminin DNP oluşumunda önemli olabileceği düşünülmektedir. Yüksek glikoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik olarak glikozillenmektedir (9). Kısa sürede gerçekleşen bir reaksiyonla glikoz ile proteinlerdeki lizinlerin amino grupları birleşerek Schiff bazı oluşur. Daha sonra günler içinde devam eden bir düzenleme ile amadori ürünleri oluşur. Amadori ürünlerinin en iyi bilinen örneği, diabetik hastalarda uzun süreli kontrolün iyi bir belirleyicisi olan HbA_{1c}’ dir. Amadori ürünlerinden sonraki aşama ise ileri glikolizasyon son ürünlerinin ‘Advanced glycation endproduct’ (AGE) oluşumudur. AGE ürünlerinin önemli bir özelliği birbirleri ile amino grupları aracılığıyla çapraz bağlar oluşturabilmesidir. Kollagen bağlı AGE moleküllerinin

albumin, lipoprotein ve immünglobulinleri tutarak diyabette izlenen glomerüler bazal membran kalınlaşmasına yol açtıkları ve renal vasküler değişiklikleri oluşturdukları öne sürülmüştür. Önemli olarak hiperglisemik dönemde amadori bileşikleri bir kez oluştuğundan sonra normoglisemi sağlansa bile çapraz bağ oluşumu sürmektedir (7,10,11). Şekil 1 de AGE ürünlerinin oluşum mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 1: AGE ürünlerinin oluşum mekanizması

Hücre dışı matriksin biyokimyasal bozuklukları: Hücre dışı matriksin önemli yapı elemanlarından biri kollajendir. Kollagen biyosentezi diyabetiklerde artmıştır. Glomerüler bazal membrandaki (GBM) heparan sülfat ve sialik asit komponentleri azalmıştır. GBM’da ve mezengial matrikste bu komponentlerin yerine bu bölgelere kondrotin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanların daha fazla birikmesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum renal elektrik yük selektivitesinin azalmasına ve bazal membran kalınlaşmasına yol açmaktadır (12,13).

Polyol patway’ in artışı: Glikoz hücre içerisinde esas olarak glikolitik yolla metabolize edilir. Aşırı glikoz varlığında polyol yoluyla sorbitole metabolize edilir ve reaksiyon aldoz redüktaz tarafından katalize edilir. Böbrekte aldoz redüktaz; glomerülde, distal tubülüste ve mezengial hücrelerde bulunur. Böbrekte sorbitolün esas görevi, osmotik stresi engellemektedir. Bu yolun mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de önemli rolü olduğu ve aldoz redüktaz inhibitörleri ile önlenebildiği birçok deneysel diyabet modelinde gösterilmiştir (13,14).

Hemodinamik bozukluklar: Hiperfiltrasyon DNP’nin en erken bulgusudur ve bu durum iyi glisemik kontrol ile geri dönüşebilir. Deneysel modellerde, hiperfiltrasyon glomerüler hidrostatik basınçta artışa neden olan efferent vasokonstrüksiyon ile aynı anda oluşan afferent arteriyoler dilatasyondan kaynaklanmıştır (7). Kan basıncı yükselmesi böbrek kan akımı değişiklikleri proteinüri ve glomerulosklerozun oluşumunu artırır. Yüksek intraglomerüler basınç mesengial hücrelerin miktarını ve matriks yapımını artırır (15).

Büyüme faktörleri: Erken hiperfiltrasyon glomerulomegali ve renal organomegali ile ilişkilidir. Böbrek boyutları birkaç santimetre artabilir (7). Son yapılan çalışmalar erken dönemde glomerulopati oluşumunda çeşitli büyüme faktörlerinin önemli rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu faktörler “Vascular endothelial growth factor” (VEGF), “Transforming growth factor beta” (TGF- β), “Growth hormon” (GH), “İnsulin like growth factor” (IGF- I) ve “Connective tissue growth factor” (CTGF)’dür (16).

DİYABETİK NEFROPATİNİN PATOLOJİSİ

DNP'nin patolojisinde iki önemli lezyon gözlenir. Bunlar glomeruler lezyonlar ve özellikle arteriosklerozun neden olduğu renal vasküler lezyonlardır (17).

En önemli glomeruler lezyonlar, kapiller bazal membran kalınlaşması, diffüz glomeruloskleroz ve nodüler glomerulosklerozdur (Kimmerstiel-Wilson lezyonu) (18).

Kapiller bazal membran kalınlaşması; Diyabetik mikroanjiopatinin erken lezyonudur ve hemen hemen tüm diyabetik hastalarda gözlenir. Kapiller bazal membran kalınlaşmasına sıklıkla tubulus bazal membranındaki kalınlaşma da eşlik etmektedir. Glomeruler kapiller bazal membranlar tüm damar boyunca kalınlaşma gösterirler. Bu değişim diyabetin başlangıcından birkaç yıl içerisinde elektron mikroskopik incelemede gözlenebilir (18,19).

Diffüz glomeruloskleroz; mezangial hücre proliferasyonu ve beraberinde mezangial makrikste diffüz artış olarak tanımlanabilir ve her zaman bazal membran kalınlaşması ile ilişkilidir. 10 yıldan fazla süredir diyabetik olan hastaların çoğunda gözlenen bir lezyondur. Glomerulosklerozun belirgin hale gelmesinden sonra hastalarda nefrotik sendrom meydana gelir (18,19).

Nodüler glomeruloskleroz; diffüz glomeruloskleroz zemininde görülür. Lobülün mezangial merkezinde tabakalaşmış matriksin top şeklindeki birikimleri ile karakterize bir glomerul lezyonudur. Tubuler glomerullerin efferent arteriollerinden kaynaklanan damarlar tarafından beslendiklerinden ileri glomerulosklerozda tubullerde iskemi ve interstisyel fibrozis görülür. Ayrıca nodüllerin içinde mezangial hücrelerin sayısı artmıştır, periferik kapiller kıvrımlarda mikroanevrizmalar görülebilmektedir (19).

Renal ateroskleroz ve arterioskleroz; diyabetiklerdeki sistemik kan damarı etkilerinin sadece bir parçasıdır. Böbrek, en sık ve en şiddetli etkilenen organdır, fakat arterdeki ve arteriollerdeki değişiklikler tüm vücutta görülenler ile aynıdır (18).

DİYABETİK NEFROPATİNİN KLİNİK EVRELERİ

DNP'nin klinik evreleri özellikle tip 1 DM için iyi tanımlanmıştır. DNP, Mogensen ve arkadaşları (20) tarafından 5 ayrı klinik evrede incelenmiştir. Bu evreleme başlıca tip 1 DM'a özgüdür. Ancak tip 2 DM'da da kullanılabilir.

Evre I: Hiperfonksiyon dönemi; Böbreklerde hipertrofi ve hiperfiltrasyon en belirgin özelliktir. Glomerul filtrasyon hızı % 20-40 oranında artmıştır. Renal plazma akımı, % 10-15 oranında artmıştır. Arteriyel kan basıncı normaldir. Bu dönemde reversibl mikroalbuminüri söz konusudur. Morfolojik anormallik glomerül hipertrofisidir (20,21,22).

Evre II: Klinik Latent evre (sessiz evre); Böbrekte yavaş ilerleyen yapısal bozukluklar ortaya çıkmaya başlar. GFH yüksek olarak devam eder. Bu evrede hastalarda kan basıncı normal ve albuminüri de normal düzeydedir. Bu evrede böbrek biyopsisi yapıldığında; bazal membranda kalınlaşma, mezengial matrikste bir miktar artış dikkati çekmektedir (20).

Evre III: Mikroalbuminüri dönemi; Genellikle diyabetin gelişiminden 6-15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. GFH halen yüksek devam edebildiği gibi normale inmiş olabilir. Üriner albumin atılımı 30-300 mg/24 saat olmaktadır. Mikroalbuminürinin varlığı bir miktar kan basıncı yüksekliği ile birlikte olmasına rağmen bu artış dikkat çekici olmayabilir ve hastalar halen normal sınırlarda kan basıncına sahip olabilirler. Kan basıncında gece düşüşünün olmaması bu evrede dikkati çekmektedir. DNP için erken ve güçlü bir habercidir (20).

Evre IV: Klinik nefropati (Aşkar nefropati); Günlük 300 mg'ın üzerinde albuminüri ile karakterizedir. Çoğu hastada hipertansiyon mevcuttur. GFH normal olsa bile bu evreden sonra hızla azalır. Morfolojik anormallik glomerulosklerozdur (20,21).

Evre V: Böbrek yetmezliği dönemi (Üremik devre); SDBY'nin geliştiği evredir. Vakaların tamamına yakını hipertansiftir. GFH çok düşük düzeylere indiği için

üremi tablosu ortaya çıkar. Bu dönemde yaşamın idamesi için renal replasman tedavisi (RRT) gerekir (20,21,22).

DİYABETİK NEFROPATİDE KLİNİK SEYRİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bu faktörler, hiperglisemi, sistemik kan basıncı yüksekliği, sigara, dislipidemi, proteinüri, genetik yatkınlık, yüksek proteinli diyet ve şişmanlıktır (9).

Kan şekeri kontrolü: Kan şekeri kontrolünün sağlanamaması ve diyabetin süresinin uzun olması DNP gelişmesi açısından risk faktörüdür (15). Tip 1 diyabette DCCT ve tip 2 diyabette UKPDS çalışması, glikolize hemoglobin ne kadar düşük olursa, mikrovasküler komplikasyon riskinin o kadar azaldığını göstermiştir. HbA_{1c}'nin < % 7 düzeylerine indirilmesi hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde nefropati riskini azaltır. DCCT çalışmasında sıkı diyabet tedavisi mikroalbuminüri insidansını % 39 azaltmıştır (8,23,24).

Sistemik kan basıncı: Hipertansiyon intraglomerüler basıncı ve buna bağlı olarak glomerüler kapiller basıncı artırır. Daha sonra glomerüler membrandaki porların yarıçapı genişleyerek glomerüler membranın selektif fonksiyonunu bozular. Glomerüler filtratın protein içeriği artar ve sonuçta proteinüri oluşur (25). Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon, nefropatinin ilerlemesine yol açmaktadır (9). UKPDS'de 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini % 29, makroalbuminüri riskini ise % 39 oranında azalttığı gösterilmiştir (8,23). Sıkı kan basıncı kontrolünün primer önlemede oldukça etkin olduğunun gösterilmesi Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin hedef kan basıncının 130/80 mm/Hg'dan az olması gerektiği şeklinde önerilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Daha sonra yapılan JNC-VII (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) toplantısında ise 125/85 mmHg' dan da düşük seviyelerin hedeflemesi gerektiği öne sürülmüştür (17,26).

Sigara içilmesi: Sigaranın mikroalbuminüri oluşumu ve aşıkâr proteinüriye geçişi hızlandırdığı ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (10). Sigara katekolaminler ve β -adrenerjik mekanizmalar aracılığı ile ortalama arter basıncında ani artışlar meydana getirir. Ayrıca sürekli içilen sigara büyük olasılıkla vazokonstriktör bir ajan olan endotelin (ET-1) düzeyini artırarak ve vazodilatatör tabiatlı endotelial nitrik oksit yapımını azaltarak böbrek plazma kan akımını azaltır (27,28).

Dislipidemi: Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterojenik plazma lipid profiline sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bu nedenle böbrek hastalığının ilerlemesine ilişkin öne sürülen etkiden bağımsız olarak, sıkı hedefler belirlenerek, lipid düzeyleri yakından izlenmelidir. Bu amaçla diyet uygulamaları dışında, statin ve fibratların erken dönemde kullanılması önerilmektedir (9,29). Heart Protection Study, simvastatin 40 mg/gün tedavisinin diyabetli hastalarda major vasküler olayları ve GFH düşüşünü kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olarak % 25 azalttığını göstermiştir (30).

Genetik yatkınlık: Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette nefropatinin bazı ailelerde daha çok görülmesi, genetik faktörlerin de belirli bir rol oynadığını düşündürmektedir (9). Renin-angiotensin aldosteron sistemindeki (RAAS) genetik varyasyonlar DNP progresyonu için potansiyel risk faktörüdür (31). Zira angiotensin II(AT II)' nin artmış sentezi ya glomerüler hemodinamiği etkileyerek ya da glomerüler hücrelerin büyümesini sağlayarak renal yetersizliğin gelişimini hızlandırır. Ayrıca angiotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizmi suçlanmaktadır. Yoshida ve arkadaşlarının (32) yaptığı bir çalışmada ACE DD (delesyon) genotipine sahip tip 2 diyabetiklerde progresif hastalık insidansı daha yüksek ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişi daha hızlı bulunmuştur.

Protein kısıtlanması: Düşük proteinli diyet uygulanmasının, DNP'nin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFH' deki düşmeyi geciktirebileceği ileri sürülmektedir. Ancak burada sağlanan yarar ile diyabetik kontrolü kötü ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalardaki katabolik durumun ağırlaşması olasılığı yanında, diyabetik hastaların

gereksinim duyduğu rafine karbonhidratlar ve lipid alımına ilişkin diyetel kısıtlanmalar da dikkate alınmalıdır. Genellikle önerilen günlük 0,8g/kg/gün protein alınmasıdır (20).

Şişmalık: Tip 2 diyabet gelişimi ile şişmanlık arasında bir bağlantı vardır, fakat şişman hastalarda böbrek hastalığının daha fazla ihtimalle progrese olduğu kanıtlanmasına rağmen, DNP açısından kayda değer çok az spesifik bilgi vardır (33).

Proteinüri: DNP'ye sıklıkla ağır proteinüri eşlik etmektedir. Artmış miktarlardaki proteinin proksimal tübülde emiliminin endotelinler ve monosit kemotaktik protein MCP-1 gibi diğer hasarlı faktörlerin artmış ekspresyonu ile ilişkili olarak bu hücrelerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu moleküllerin bazolateral sekresyonu daha sonrasında interstisyel inflamatuvar reaksiyona yol açarak ekstrasellüler matriks birikimi, fibrozis ve renal fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilir. Proksimal tübüldeki bu protein toksisitesi fenomeni diyabetik renal hastalıkta RAAS blokajının yararlı etkilerinin bunların anti-proteinürik etkilerine ilaveten glomerüler hemodinamik ve büyüme faktör aktivasyonunda AT II ilişkili etkilerini yansıtabilme olasılığını artırmaktadır (34).

KLİNİK TANI VE MİKROALBUMİNÜRİ

DNP' nin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur. Mikroalbuminüri, nonketotik, steril ardışık üç idrar örneğinin en az ikisinde olmak üzere 30-300 mg/gün albumin atılımı olarak tanımlanır (33).

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. Albumin atılımına göre yapılan tanımlama aşağıdaki tablo 1 de gösterilmiştir (36).

Ağır egzersiz, fazla proteinli gıda alımı, üriner enfeksiyon, hamilelik, diyabetik koma, kontrolsüz hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi durumlarda üriner albumin atılımında artış olmaktadır (9).

Tablo 1: Albumin atılımına göre yapılan tanımlama

	İdrar albumin/kreatinin oranı(mg/gün)
Normal	<30
Mikroalbuminüri	30-300
Makroalbuminüri	>300

DNP takibinde böbrek biyopsisi uygulanması önerilmemekle birlikte Tablo 2' de gösterilen bazı özel koşullarda gerekebilmektedir (9).

Tablo 2: Diyabetik nefropatili hastalarda böbrek biyopsisi endikasyonları

1-Nefritik idrar sedimenti saptanması
2-Non-diyabetik böbrek hastalığı hikayesi olması
3-Proteinüride hızlı artış
4->5 gr/gün proteinüri varlığı
5-Retinopati yokluğunda albuminüri
6-Açıklanamayan hızlı böbrek fonksiyonu kaybı
7-Proteinüri yokken renal fonksiyonlarda azalma
8-Aşikar bir sebep yokluğunda böbrek fonksiyon kaybı

DİYABETİK NEFROPATİ DE ANTİHİPERTANSİF STRATEJİLER

Diyabetik hipertansiflerde kan basıncı kontrolü için genellikle birden fazla ilacın kullanılması gerekir. Tedaviye tek ya da birden fazla ilaçla başlama kararını verirken kan basıncının düzeyi, eşlik eden risk faktörleri hedef organ hasarının olup olmadığı gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Daha sonra tedaviye alınan yanıtı göre ya ilaç dozları ya da ilaçlar değiştirilir, ek ilaçlar kullanılır. JNC VII kılavuzunun önerisi, başlangıçtaki

kan basıncı düzeyi, hedef kan basıncına göre sistolik 20 mmHg, diyastolik 10 mmHg ya da bunun üzerinde bir değerde ise kombinasyon tedavisiyle başlanması yönündedir (36). Çalışmalarda erken ve hızlı bir şekilde antihipertansif tedavi uygulanmasının proteinüride azalma ile birlikte GFH düşme hızını yavaşlattığı gösterilmiştir. ACEİ, ARB ve non-DHP kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmektedir (9).

ACE İnhibitörleri(ACEİ): RAAS aktivitesi, diyabetik ve diyabetik olmayan nefropatilerde, hem dolaşımda hem de renal dokuda artar. Artmış RAAS aktivitesinin böbrek hastalığının hemodinamik ve hemodinamik olmayan patogenetik mekanizmalarında önemli bir rolü vardır. Bu ilaç sınıfı ideal antihipertansif tanımına en yakın olan gruptur. ACEİ, anjiotensin II üretimini baskılayarak periferik vasküler direnci azaltma, intraglomerüler basıncı düşürme, glomerül hipertrofisini önleme, proteinüri ve mikroalbuminüriyi azaltma, GFH'nin azalma hızını yavaşlatma, insülin duyarlılığını artırma, kardiyovasküler hastalığa karşı koruma sağlama gibi etkiler gösterirler (37).

Birçok çalışma ACE inhibitörlerinin hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında mikroalbuminürinin ilerleyişini durdurduğunu ya da mikroalbuminürinin ilerleme hızını yavaşlattığını ortaya koymuştur. ACE inhibitörlerinin mikroalbuminüriyi azaltma ve böbrek fonksiyonlarını korumasıyla ilişkili üç primer mekanizma vardır (38).

- Anjiotensin II' nin efferent arteriol üzerindeki vazokonstriktör etkisini azaltarak intraglomerüler basınçta azalmaya neden olur.
- Glomerüler hipertrofiyi baskılar ve mezengiyal matriks proliferasyonunu azaltır.
- Sistemik kan basıncını azaltırlar.

Anjiotensin II reseptör blokerleri (ARB): ARB' ler anjiotensin I(AT I) reseptörünün seçici ve özgül inhibisyonu ile renin anjiotensin sisteminin daha seçici bir inhibisyonunu sağlar. Bu sınıf ilaçlar iyi tolere edilir ve kan basıncını düşürmede ACE inhibisyonu kadar etkilidirler (34). İnsanlardaki çalışmalar ARB' nin erken diyabetik böbrek hastalığında anormal glomerüler kapiller boyut seçiciliğini azaltma yeteneği olduğunu göstermiştir. Hayvan ve insan biyopsi çalışmaları ARB'lerin filtrasyon slit membranının nefrin içeriğini normale döndürebildiğini ve sonunda bu bileşiğin podosit

kaybını azaltabildiğini göstermiştir. Ayrıca insanlarda RAAS sistemini blokajı glomerül kapiller basıncında azalmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak, ARB' ler proteinüriyi hemodinamik ve hemodinamik olmayan mekanizmalar ile azaltırlar (37). Bazı AT I reseptör antagonistlerinin kan basıncını düşürme yanında hücrelerde insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Yakın tarihli klinik öncesi çalışmalarda telmisartan, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir nükleer transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ 'nın kısmi agonisti olarak etki göstermiştir (39).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB): Hipertansif diyabet hastalarında hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artmış olup bunun azalmış Ca^{+2} – ATPaz aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hücre içi kalsiyum artışı anjiotensin II ve norepinefrin gibi vazoaaktif hormonlara karşı kan basıncını yükseltici yanıtı artırır. Bu fizyopatolojik bozukluklar kalsiyum kanal antagonistlerini kullanma gerekçesini oluşturur. Bu ajanlar hipertansif diyabet hastalarında kan basıncını düşürmede oldukça etkilidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin mikroalbuminüri veya aşikar albuminüri olan diyabet hastalarında proteinüriyi azalttığı ve böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak böbreği koruyucu etkinin kan basıncını düşürücü etkinin üzerinde veya bu etkiden bağımsız olup olmadığı henüz açık değildir. Kalsiyum kanal blokerleri plazma lipid profilini negatif yönde etkilemez veya glikoz toleransını bozamaz. Tedavi sırasında periferik ödem oluşabilir. Kalsiyum kanal blokerleri proteinüri olan hipertansif diyabet hastalarında ACEİ ve ARB'lerden sonra tercih edilen ilaçlardır. Bir benzodiazepin olan diltiazem ve fenilalkilamin olan verapamil tercih edilmelidir (38).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniklerinde yatarak tedavi gören veya İç Hastalıkları polikliniklerine ayaktan başvuran tip 1 veya tip 2 DM'a bağlı DNP tanısı konulmuş ya da bu tanı ile takip edilen, aşikar proteinürisi olan ($300 \text{ mg/gün}/1,73\text{m}^2$ 'den fazla), 18-75 yaş arasındaki toplam 78 gönüllü hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalar 4 gruba ayrılarak, birinci gruba trandolapril 2 mg/gün + telmisartan 80 mg/gün, ikinci gruba trandolapril 2 mg/gün + verapamil 120 mg/gün, üçüncü gruba trandolapril 2 mg/gün + telmisartan 80 mg/gün + verapamil 120 mg/gün, dördüncü gruba ise telmisartan 80 mg/gün + verapamil 120 mg/gün şeklinde ikili ve üçlü kombine olacak şekilde antihipertansif ilaçlar verildi (tablo 3).

Tablo 3: Gruplar ve ilaç kombinasyonları

Grup	İlaç kombinasyonları ve initial dozları
GRUP 1	Trandolapril 2 mg/gün + Telmisartan 80 mg/gün
GRUP 2	Trandolapril 2 mg/gün + Verapamil 120 mg/gün
GRUP 3	Trandolapril 2 mg/gün + Telmisartan 80 mg/gün + Verapamil 120 mg/gün
GRUP 4	Telmisartan 80 mg/gün + Verapamil 120 mg/gün

Antihipertansif ilaçların proteinüri, OAKB, GFH, elektrolitler, serum albumin, LDL-kolesterol, ve HbA_{1c} üzerine olan etkileri üç aylık tedavi sonucunda gerek grup içi gerekse gruplar arası karşılaştırıldı.

Çalışmaya proteinüriye yol açan DM haricinde başka bir ek problemi bulunan, DM dışında hipertansiyona sebep olabilecek sekonder bir nedeni bulunan, kronik renal replasman tedavisi uygulanan ve çalışma konusunda bilgilendirilen ancak çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar kabul edilmemiştir. Çalışmaya kabul edilen hastalar çalışma boyunca isimlerine düzenlenen ve çalışmaya dahil edilen parametrelerin sonuçlarını içeren bir form ile takip edilmiştir. Çalışma boyunca ilki 15. günde olmak

üzere ayda bir biyokimyasal kan örnekleri, proteinüri düzeyi ve OAKB kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların GFH ölçümleri MDRD (The modification of diet in renal disease) 6 değişkenli formülü ile hesaplanmıştır (40).

Hastalardan 10-12 saatlik açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alınarak, kan glikozu, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, total protein, albumin, LDL-kolesterol düzeylerine hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında; Hitachi 717 otoanalizörü ile tüm parametreler için spektrofotometrik yöntemle bakıldı. Spot idrarda protein ve kreatinin yine aynı metodla çalışıldı. Tüm hastalara yine tedavi öncesi ve sonrası Hi-auto A1C analizer cihazında HPLC (High performance- liquid chromatography) kiti ile HbA_{1c} çalışıldı.

Çalışma gruplarındaki hastalarda tedavi süresince tedavinin etkinliğini değiştirecek ilaç, albumin kullanımı gibi tedavilerden kaçınılmıştır. Hastalara günde 0,8 g/kg/gün protein ve 100 mmol sodyum içeren bir diyet uygulanmıştır. Hastaların 'ERKA' marka manşonlu kan basıncı ölçme aleti ile 15 dakikalık istirahati takiben oturur pozisyonda 5 dakika ara ile iki kez ölçülen sağ kol kan basıncı değerlerinin ortalaması alındı. Hastaların bilinen DM süreleri ve kullandıkları antidiyabetik ilaçlar kaydedildi. Retinopati tanısı ve evresi Göz hastalıkları konsultasyonu neticesi oftalmoskopik muayene bulgularına göre konuldu.

Çalışmaya dahil edilen yaş ortalamaları 56,11 ±11,26 (21-74) yıl olan 78 (47 kadın, 31 erkek) hastanın diyabet süreleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve retinopati sıklığı açısından aralarında istatistiksel bir fark yoktu. Hastaların demografik özellikleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Çalışma sonunda elde edilen sonuçların aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. İstatiksel değerlendirme SPSS for Windows 11.5 istatistik programıyla yapıldı. Gruplar içinde tedavi öncesi ve sonrası parametreler arasındaki değişikliklerin değerlendirilmesi, non parametrik Wilcoxon Rank testi ile ayrı ayrı hesaplandı. Gruplar arası ilişkilerin tayini için regresyon analizi, 4 grup arasındaki tedavi sonuçlarındaki farklılığın belirlenmesi amacıyla non parametrik Kruskal Wallis varians analizi testi kullanıldı. Anlamlı bulunanlar arasındaki tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İstatiksel olarak anlamlılık değeri için p<0,05 kabul edildi.

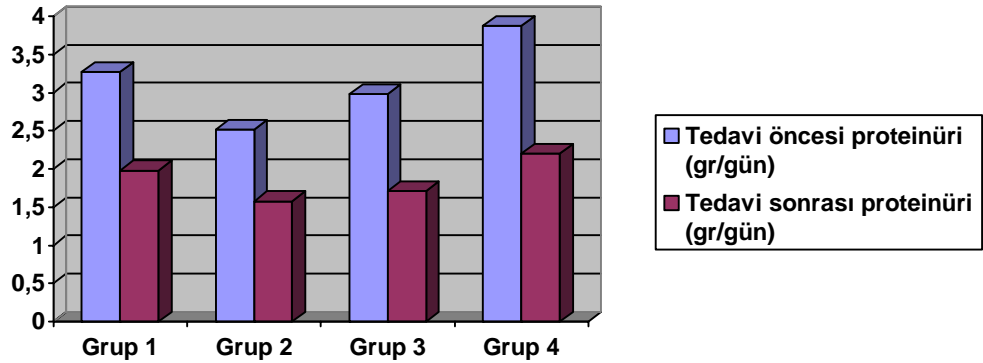
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

	1.grup (n:18)	2.grup (n:20)	3.grup (n:20)	4.grup (n:20)
Yaş (yıl)	52,44±15,37	52,45±12,18	59,60±7,13	54,90±9,98
Erkek	8	9	8	6
Kadın	10	11	12	14
Diyabet süresi (yıl)	11,94±4,17	11,60±5,56	14,30±6,29	12,65±4,71
Proteinüri gr/gün	3,27±4,50	2,52±2,55	2,98±2,79	3,88±3,99
OAKB (mmHg)	118,11±8,50	113,79±11,36	128,46±9,00	116,79±14,15
HbA _{1c} (%)	8,97±2,60	9,29±3,07	9,45±2,59	10,16±2,24
BMI	27,53±5,12	28,86±6,78	30,21±4,27	29,09±5,41
Retinopati	Var	9	15	12
	Yok	9	5	8

BULGULAR

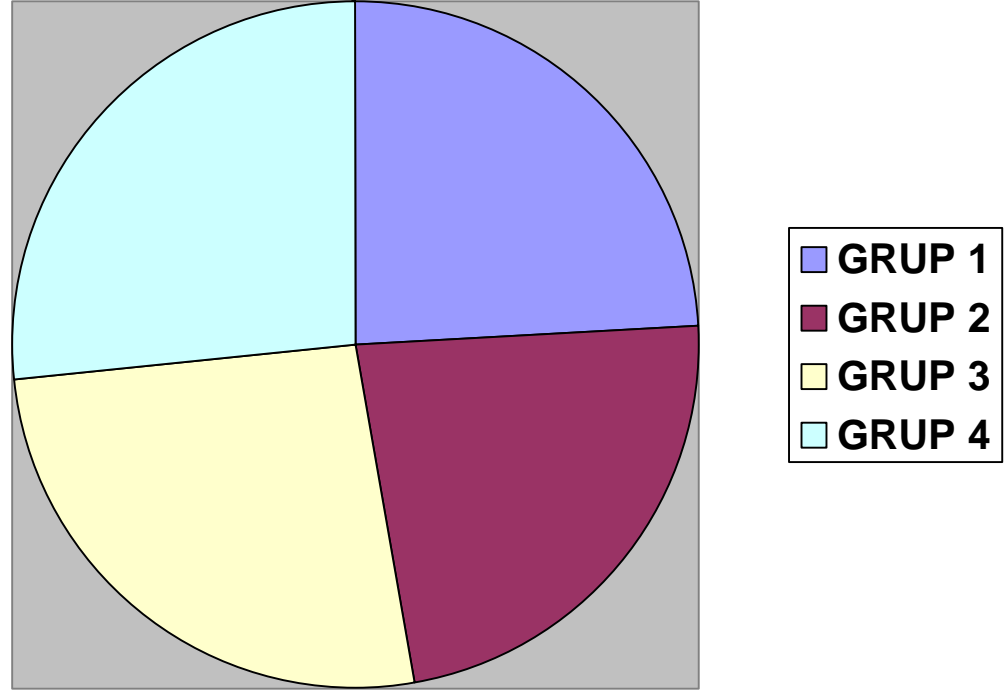
A. Çalışma gruplarında proteinüri düzeyleri

Proteinüri düzeyleri, tedavinin 3. ayının sonunda, 1. grupta (trandolapril + telmisartan) $3,27 \pm 4,50$ gr/günden $1,98 \pm 2,80$ gr/güne, 2. grupta (trandolapril + verapamil) $2,52 \pm 2,55$ gr/günden $1,58 \pm 1,71$ gr/güne, 3. grupta (trandolapril + telmisartan + verapamil) $2,98 \pm 2,79$ gr/günden $1,71 \pm 1,79$ gr/güne ve 4. grupta (telmisartan + verapamil) $3,88 \pm 3,99$ gr/günden $2,20 \pm 2,24$ gr/güne düşmüştür. Bütün tedavi gruplarında proteinürideki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası proteinüri düzeyleri şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası proteinüri düzeyleri

Proteinürideki azalma oranları göz önüne alınarak 3. ay sonundaki tedavinin etkinliği değerlendirildiğinde tüm grupların proteinüriyi yaklaşık olarak aynı oranda düşürdüğü (1.grup; % 39, 2.grup; % 37, 3.grup; % 42, 3.grup; % 43) ve tedavi etkinliği açısından aralarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0,974$). Çalışma gruplarında 3 aylık tedavi sonucu proteinüriyi azaltma oranları şekil 3’de gösterilmiştir.

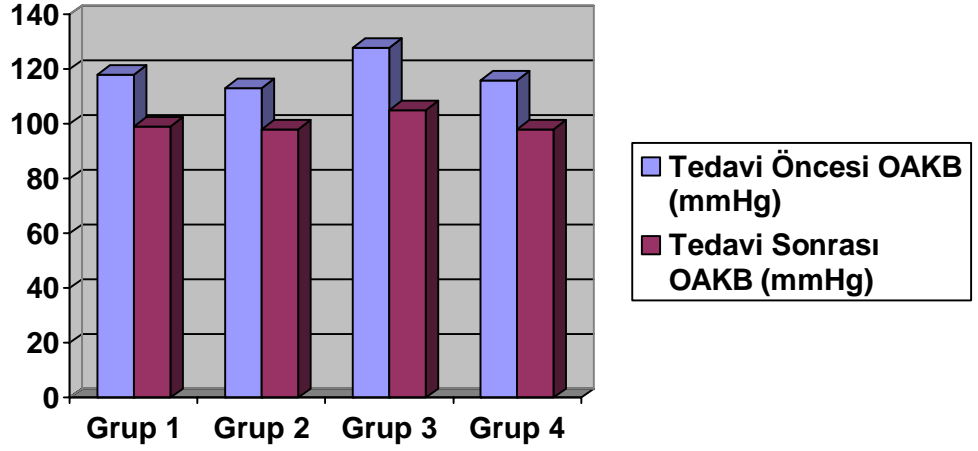


Şekil 3. Tedavi gruplarında proteinüriyi azaltma oranları

B. Çalışma gruplarında OAKB düzeyleri

OAKB, 3. ay sonunda 1. grupta $118,11 \pm 8,50$ mmHg'dan $99,40 \pm 9,65$ mmHg'ya, 2. grupta $113,79 \pm 11,36$ mmHg'dan $98,12 \pm 8,04$ mmHg'ya, 3. grupta $128,46 \pm 9,00$ mmHg'dan $105,96 \pm 8,76$ mmHg'ya ve 4. grupta $116,79 \pm 14,15$ mmHg'dan $98,79 \pm 7,81$ mmHg'ya düşmüştür. Grupların tamamında OAKB değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

OAKB göz önüne alınarak 3. ay sonunda tedavinin etkinliği değerlendirildiğinde tüm grupların OAKB'nı etkili bir biçimde düşürdüğü ve bu açıdan aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=201$). Tedavi öncesi ve sonrası OAKB değerleri şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası OAKB değerleri

Gruplarda proteinürideki azalmanın, OAKB’nda oluşan azalmadan bağımsız olup olmadığı araştırıldı. Tüm gruplarda proteinürideki azalma, OAKB’nda oluşan azalmadan bağımsız olarak bulundu (sırasıyla; $r=-0,32$, $p=0,780$, $r=0,40$, $p=0,86$, $r=-0,216$, $p=0,350$, $r=0,033$, $p=0,890$).

C. Çalışma gruplarında kan HbA_{1c} düzeyleri

Birinci grupta HbA_{1c} düzeyleri 3. ay sonunda % $8,97 \pm 2,60$ ’dan % $8,07 \pm 1,80$ ’e ($p=0,102$), 2. grupta % $9,29 \pm 3,07$ ’dan % $8,47 \pm 2,28$ ’e düştü ($p=0,135$). Her iki gruptaki bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı. Trandolapril, telmisartan ve verapamilin birlikte kullanıldığı 3. grupta HbA_{1c} düzeyi % $9,45 \pm 2,59$ ’dan % $8,43 \pm 2,29$ ’a düştü ($p=0,013$). Dördüncü grupta ise % $10,16 \pm 2,24$ ’e % $8,55 \pm 1,61$ ’e düştüğü görüldü ($p=0,001$). Bu iki grupta tedavi sonunda HbA_{1c} düzeyindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

D. Çalışma gruplarında GFH düzeyleri

Çalışmanın başlangıcı ile tedavi sonundaki GFH düzeyleri arasında, her dört grup hastada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 1. grupta 3. ay sonunda GFH düzeyi $59,15 \pm 30,70$ ml/dk’ dan $57,60 \pm 28,60$ ml/dk’ ya indiği ($p=0,586$), 2. grupta 3. ay sonunda GFH düzeyi $63,25 \pm 30,24$ ml/dk’ dan $58,71 \pm 27,38$ ml/dk’ ya indiği görüldü ($p=0,240$). 3. grupta 3. ay sonunda GFH düzeyi $54,17 \pm 27,64$ ml/dk’ dan

52,46±24,61 ml/dk' ya indiği görüldü (p=0,866). 4. grupta ise 56,57±29,22 ml/dk' dan 55,29±28,51 ml/dk' ya indiği görüldü (p=0,881)(tablo 5).

E. Çalışma gruplarında serum albumin düzeyleri

Trandolapril ve telmisartan kullanan 1. grupta tedavi öncesi albumin değeri 3,90±0,61 gr/dl iken 3.ay sonunda 3,92±0,57 gr/dl olmuştur. Bu albumin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,403). 2. grupta ise tedavi öncesi albumin değeri 3,67±0,58 gr/dl iken 3.ay sonunda 3,65±0,52 gr/dl olmuştur. Bu albumin değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamsız idi (p=0,779). 3. grupta tedavi öncesi 4,01±0,49 gr/dl iken tedavi sonrası 4,15±0,44 gr/dl olmuştur. Bu artışta istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,102). Verapamil ve Telmisartan kullanan 4. gruptaki hastalarda tedavi öncesi albumin değeri 3,46±0,70 gr/dl iken tedavi sonrası 3,60±0,69 gr/dl olmuştur. Bu değerdeki artışta yine istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,200)(tablo 5).

F. Çalışma gruplarında serum potasyum düzeyleri

Tüm gruplardaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum potasyum düzeyleri normal sınırlar içerisinde seyretti. Hiçbir hastada tedaviye ara verilecek hiperpotasemi gelişmedi. Birinci grupta serum potasyum düzeyi 4,57±0,50 mEq/L' den 4,61±0,48 mEq/L' ye yükselmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (p=0,690). İkinci grupta serum potasyum düzeyi 4,60±0,45 mEq/L' den 4,58±0,46 mEq/L' ye düşmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,793). Yine benzer şekilde üçlü kombinasyon tedavisi verilen üçüncü grupta serum potasyum düzeyi 4,58±0,44 mEq/L' den 4,49±0,53 mEq/L'ye gerilemiş olup aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamsız bulundu(p=0,342). Dördüncü grupta da serum potasyum düzeyi 4,62±0,45 mEq/L'den 4,70±0,45 mEq/L' ye yükselmiş olup aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,154) (tablo 5).

Tablo 5: Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) grupların proteinüri, GFH, OAKB, kreatinin, albumin, glikoz, LDL kolesterol, HbA1c üzerine olan etkileri

		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
Proteinüri (g/gün)	TÖ	3,27±4,50	2,52±2,55	2,98±2,79	3,88±3,99
	TS	1,98±2,80	1,58±1,71	1,71± 1,79	2,20± 2,24
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
OAKB (mmHg)	TÖ	118,11±8,50	113,79±11,36	128,46±9,00	116,79±14,15
	TS	99,40±9,65	98,12±8,04	105,96±8,76	98,79±7,81
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GFH (ml/dk)	TÖ	59,15±30,70	63,25±30,24	54,17±27,64	56,57±29,22
	TS	57,60±28,60	58,71±27,38	52,46±24,61	55,29±28,51
	P	0,586	0,240	0,866	0,881
HbA1c (%)	TÖ	8,97±2,60	9,29±3,07	9,45±2,59	10,16±2,24
	TS	8,07±1,80	8,47±2,28	8,43±2,29	8,55±1,61
	P	0,102	0,135	0,013	0,001
Albumin (gr/dl)	TÖ	3,90±0,61	3,67±0,58	4,01±0,49	3,46±0,70
	TS	3,92±0,57	3,65±0,52	4,15±0,44	3,60±0,69
	P	0,403	0,779	0,102	0,200
Potasyum (mEq/L)	TÖ	4,57±0,50	4,60±0,45	4,58±0,44	4,62±0,45
	TS	4,61±0,48	4,58±0,46	4,49±0,53	4,70±0,45
	P	0,690	0,793	0,342	0,154
LDL kol (mg/dl)	TÖ	136,61±50,57	137,00±26,72	155,15±33,04	140,70±42,48
	TS	124,52±51,12	143,25±38,99	147,40±44,50	146,30±47,20
	P	0,879	0,466	0,263	0,550

G. Çalışma gruplarında serum LDL kolesterol düzeyleri

Yaptığımız çalışmada tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası LDL kolesterol düzeyleri de karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilemedi. Birinci grupta tedavi öncesi LDL kolesterol düzeyi $136,61 \pm 50,57$ mg/dl iken tedavi sonrası $124,52 \pm 51,12$ mg/dl olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,879$). İkinci grupta tedavi öncesi $137,00 \pm 26,72$ mg/dl iken tedavi sonrası $143,25 \pm 38,99$ mg/dl olarak bulundu. Aradaki fark anlamsızdı ($p=0,466$). Üçüncü ve dördüncü grupta sırasıyla tedavi öncesi LDL kolesterol $155,15 \pm 33,04$ mg/dl ve $140,70 \pm 42,48$ mg/dl iken tedavi sonrası $147,40 \pm 44,50$ mg/dl ve $146,30 \pm 47,20$ mg/dl olarak bulundu. Her iki grupta da bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,263$ ve $p=0,550$). Tablo 5’de grupların parametreler üzerindeki etkileri toplu olarak gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM)'nin akut metabolik komplikasyonlarının kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak diyabete bağlı damarsal komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir. Diyabetik nefropati (DNP), dünyada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en sık nedenidir. DNP, DM'nin mikrovasküler komplikasyonu olup artan sayıda hastada SDBY gelişmesine neden olmasından dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Sıkı kan basıncı ve kan şekeri kontrolü gibi tedavi seçenekleri, DNP gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesinde etkili yöntemlerdir (9, 41, 42).

Proteinüri tubulotoksik ve renal hasara direkt olarak katkıda bulunur. Bu nedenle proteinüri renal bozukluğun kötüleşmesinde en önemli risk faktörüdür (43). Aşık nefropati döneminden itibaren ise kan basıncı yüksekliği ile nefropati progresyonu arasında önemli bir ilişki söz konusudur (22). Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropatinin progresyonuna yol açmaktadır (9).

Mikroalbuminüri DM'li hastalarda DNP'nin erken bir göstergesidir ve nefropatinin önlenmesinde primer olarak göz önünde tutulmalıdır. Birçok çalışmada ACEİ'lerin mikroalbuminüriyi azalttığı ve böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. ACEİ'lerin yararlı etkilerinin, kronik renal yetmezliğin erken evresinde hem doku hem de plazmaya karışan angiotensin 2 üretimini azaltmalarından dolayı olduğu düşünülmektedir. ACEİ aynı zamanda bradikinin ve diğer vasodilatör prostaglandinlerin akümülyasyonunu yöneten kininaz aktivitesini inhibe eder. ARB'ler ise yüksek AT I selektivitesine sahiptirler, ACE inhibitörlerinden daha fazla özgül angiotensin 2 blokajı sağlarlar (44).

Günlük idrarla atılan albumin miktarının 300 mg'den fazla olduğu durum aşık DNP olarak isimlendirilir. Bu günlük total proteinürinin 500 mg'den fazla olması anlamına gelir. Bu devrede hastalarda hipertansiyon, progresif proteinüri artışı ve glomerüler filtrasyon hızında azalma temel özelliklerdir (7).

Proteinüri kardiyovasküler hastalık ve nefropatinin progresyonu için hassas ve bağımsız bir göstergedir. Proteinürinin yüksek düzeyleri birçok klinik çalışmada kardiyovasküler ve renal hastalığın progresyonunun artması ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki neticesinde proteinüri düzeyi, renal hastalığın progresyonunda antihipertansif

ajanların etkilerinin belirlendiği klinik çalışmalarda sıklıkla sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır. Kan basıncındaki azalma kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hem idrar protein atılımı hem de nefropatinin progresyonunun azalması ile ilişkilidir. Hem ACEİ hem de ARB'lerin bu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (45). ACEİ ve ARB kombine tedavisinin tip 2 DNP'li hastalarda monoterapiye göre daha fazla renal koruma sağladığı gösterilmiştir. Bununla beraber KKB ile ARB ve/veya ACEİ ile ARB kombine tedavisinin farmakolojik etkinliği birkaç karşılaştırmalı çalışmada gösterilmiştir (46). Belli farmakolojik ve terapötik özellikleri olan KKB'ler renal bozukluğu olan hastalarda etkili antihipertansif ajanlardır. Non-DHP kalsiyum kanal blokerleri aşikar proteinürisi olan tip 2 DNP'li hastaların progresyonunu yavaşlatmada ACEİ' ler ile gözlemlenen etkiyle hemen hemen benzer boyuttadır. Bununla birlikte iki veya daha fazla antihipertansif ilacın kombinasyonu yeterli düzeyde kan basıncındaki azalmaya ulaşmak için hemen hemen gereklidir (47).

Çetinkaya ve arkadaşları (43) aşikar proteinürisi olan DNP'li hastalarda 12 hafta süreyle kombine şekilde ACEİ (enalapril) ve ARB (losartan) tedavisi uygulamışlar ve kombine tedavinin proteinüriyi ve OAKB' yi tek başına monoterapiden ve double doz monoterapiden daha fazla azalttığını göstermişlerdir. Serum kreatinin ve potasyum düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemiştir. Kombine tedavi alan grupta proteinüri % 51 oranında azalmıştır. Hem proteinüride hem de OAKB'de belirgin azalma olmasına rağmen tedavi başlangıcı ve tedavi sonu arasında kreatinin klirensinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde birinci grupta ARB+ACEİ kombine edildi ve çalışma sonunda proteinüri ve OAKB'de istatistiksel açıdan anlamlı azalma tespit edildi. Yine çalışma sonunda kreatinin klirensinde ve serum potasyum düzeylerinde istatistiksel açıdan farklılık tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak monoterapilerle kıyaslanma yapılmayıp antiproteinürik ilaçların yer aldığı ikili ve üçlü kombine ilaçlarla karşılaştırıldı. ARB+ACEİ birlikte kullanımı ile diğer ikili (ARB+KKB, ACEİ+KKB) ve üçlü (ARB+ACEİ+KKB) kombinasyonlar arasında gerek proteinüri gerekse kan basıncını düşürme açısından farklılık tespit edilmedi.

Şengül ve arkadaşları (44) mikroalbuimürisi olan DNP'li hastalarda kombine ve tekli tedavileri kıyaslamışlardır. Bu çalışmada bir ACEİ ve ARB kombine edilmiştir. Telmisartan ve lisinopril kombinasyonu tedavisi tek başına Telmisartan ve lisinopril

monoterapilerinden hem proteinürüye hemde kan basıncını anlamlı düzeyde düşürmüştür ve kombine ilaçlar iyi tolere edilmiştir. Bizim çalışmamızın birinci grubunda da telmisartan ve trandolapril birlikte kombine edildi ve tedavi sonunda gerek proteinürüde gerekse OAKB de istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlandı. Çalışmamızdaki kombine ilaçlar benzer şekilde iyi tolere edildi.

BENEDİCT çalışmasında normal üriner albumin ekskresyonu olan hipertansif tip 2 diyabetik hastalara ACEİ (Trandolapril), non-hidropridin kalsiyum kanal blokeri (Verapamil) kombine ve tekli olarak verildi. Kombinasyon tedavisi plasebo ile, trandolapril veya verapamil tek başına plasebo ile karşılaştırıldı. Primer sonuçlar plasebo ile karşılaştırıldığında; trandolapril ve verapamil kombinasyonunun mikroalbuminüri gelişim riskini % 61 oranında azalttığı görülmüştür (48). Bizim çalışmamızda da trandolapril ve verapamil kombinasyonu aşikar proteinürisi olan DNP'li hastalara verildi. Tedavi sonunda proteinüri ve OAKB da istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. HbA_{1c} de istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalma tespit edilemedi. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında gruplar arası gerek proteinüri gerekse OAKB düzeylerine olan etkiler açısından aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi. Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde ilaçlar iyi tolere edildi ve ciddi yan etkilerle karşılaşmadı.

ACEİ ve ARB'ler DNP'nin progresyonunu önler. Çalışmalar DNP'nin progresyonunu önlemek için kombine olarak RAAS dual bloke edilmesini önermektedir. RAAS'nin dual blokajı için patofizyolojik temel, angiotensin 2 ve aldosteron üreten 'multipl pathway'de tutturulmuştur. AT II 'nin yaklaşık % 40' ı kimaz gibi diğer non ACE yollarla üretilmektedir. Bir diğer deyişle ACEİ ile AT II reseptör blokörünün kombine olarak kullanımındaki temel gerekçe ACEİ ile devamlı tedaviye rağmen AT II ve aldosteron seviyelerinin tedavi öncesi seviyelere döndüğü (inkomplet blokaj) ACE kaçış mekanizmasıdır. İki ilacın kombinasyonu ACE kaçış fenomenini azaltırken ACE inhibitörlerinin bradikininin parçalanması üzerindeki etkisini koruyacaktır (49). Jennings ve arkadaşlarının (50) ACEİ ve ARB'lerin kombine olarak kullanıldığı ve primer sonlanım noktasının 24 saatlik idrarda albumin ekskresyonu olduğu 10 klinik çalışmayı meta analizinde; ACEİ+ARB kombinasyonunun 24 saatlik idrarda albumin ekskresyonunu tek başına kullanılan ACEİ'nden daha fazla azalttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bir ACEİ (Trandolapril) ve bir ARB (Telmisartan) kullanıldı.

Çalışma sonunda başlagıç proteinüri ve OAKB değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında gruplar arası gerek proteinüri gerekse OAKB düzeylerine olan etkiler açısından aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Kuriyama ve arkadaşları (51) ACEİ ve ARB kombinasyonu ile ARB/ Diüretik/kalsiyum kanal blokeri, aşikar proteinürisi olan hipertansif tip 2 DNP'li hastalarda kullanılmış ve DNP'nin progresyonunda üçlü kombinasyonun ikili kombinasyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da dördüncü grupta telmisartan ve verapamil kombine edildi. ACEİ ve ARB kombinasyonu, ACEİ ve non-DHP kalsiyum kanal blokeri ve ACEİ+ARB+non-DHP kalsiyum kanal blokerinin bir arada olduğu üçlü kombinasyonlar ile karşılatırıldı. 12 haftalık çalışma sonunda gerek proteinüri gerekse OAKB düzeylerinde diğer gruplarla arasında istatistiksel açıdan fark olmadan etkili bir biçimde düşürdüğü tespit edildi. Tüm grupların antiproteinürik ve OAKB üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında, antiproteinürik etkileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Kombinasyonda kullanılan ilaçlar iyi tolere edildi. Çalışmayı yarıda bırakacak yan etkilere rastlanılmadı.

Bakris ve arkadaşları (52) tip 2 DNP'li 37 hastada ilk olarak ACEİ (trandolapril) ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerini(verapamil) kombine ettikleri çalışmalarında bu iki ilacın birlikte kullanılmasının proteinüriyi monoterapiden daha fazla azalttığını bulmuşlardır. Klinik çalışmalar neticesinde kronik böbrek yetmezliğinin son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesine proteinüri düzeyi ve sempatik aktivasyonun katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda non-DHP kalsiyum kanal blokerinin kullanılmasının nedeni bu grup ilaçların sempatik aktiviteyi DHP kalsiyum kanal blokerlerinden farklı olarak güçlü bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda protein atılımını azaltırlar (53). Nefropati progresyonu belirleyen parametrelerin kalsiyum antagonisti kullanılarak değerlendirildiği 22 klinik çalışmanın metanalizinde gerek dihidropiridin gerekse nondihidropiridin kalsiyum antagonistleri antihipertansif özellikleri açısından istatistiksel açıdan farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber bu çalışmaların analizi neticesinde proteinüride nondihidropiridin kalsiyum antagonistleri, hem tek başına hem

de ACEİ veya ARB ile kombine edildiğinde dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinden daha fazla proteinürüyi azalttığı görülmüştür (45).

Bir diğer çalışmada da Rubio ve arkadaşları (54) normotansif aşikar proteinürisi olan tip 2 diyabetli hastalarda trandolapril ve verapamili birlikte kullanmışlar, proteinürüde anlamlı derecede azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda DNP'li hastalara trandolapril ve verapamil kombine bir biçimde verildi, çalışma sonunda anlamlı düzeyde proteinürüde ve OAKB'de istatistiksel açıdan anlamlı azalma olduğu saptandı. Diğer gruplarla kıyaslandığında aralarında hem proteinürü hem de OAKB üzerine olan etkileri arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi.

Tip 2 DNP'li hastalarda renin sisteminin ACEİ ve ARB ile dual blokajı albuminürüyi belirgin olarak azaltır. Fujisawa ve arkadaşları (55) 3 ay süreyle DNP'si olan hastalarda ACEİ ve ARB kombinasyonunun monoterapiyle karşılaştırıldığı klinik çalışmada % 16 ya % 43 oranında kombine tedavinin monoterapiden üstün olduğu bulunmuşlardır. Yine tip 2 diyabeti olan hipertansif, mikroalbuminürisi olan vakalarda ARB (Candesartan) ve ACEİ (Lisinopril) 12 hafta süreyle tekli veya kombine olarak idrarla albumin itrahına etkisi incelenmiş (CALM study), bulgular neticesinde kombinasyon tedavisinin daha etkili olduğu ve albumin itrahındaki azalma oranı % 50 olarak bulunmuştur (56). Zoccali ve arkadaşları (57) yaptıkları bir çalışmada değişik ACEİ alan hastalara 2 hafta boyunca ek olarak Losartan tedavisi vermişlerdir. Ve bununla hastalarda proteinürüde % 30'luk ek bir azalma saptamışlardır. Bu bulgular kombine tedavideki antiproteinürik etkinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmanın birinci grubunda bir ACEİ olan trandolapril ve ARB olan telmisartan 12 hafta süreyle kombine edilerek verildi. Tedavi sonunda hem proteinürü hem de OAKB'nin anlamlı olarak azaldığı görüldü. Diğer gruplarla kıyaslandığında aralarında proteinürü ve OAKB üzerine olan etkileri arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi. Çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da ARB+ACEİ kombinasyonu ile idrar albumin itrahının % 39 oranında azaldığı tespit edildi.

Hebert ve arkadaşlarının (58) yaptığı 7 hastalık bir çalışmada; ilk hafta sadece ACEİ, ikinci hafta ise ACEİ (fosinopril) ile bir ARB olan Losartan kombine tedavisi, üçüncü hafta ise tekrar aynı dozda ACEİ verilmiştir. Sonuç olarak kombine tedavi verilen grupta ikinci haftada kan basıncında 1. ve 3. haftaya göre anlamlı düşüş görülmüş ve DNP'nin tedavisinde kombine tedavi önerilmiştir. Çalışma süresinin

kısalığı nedeniyle 24 saatlik idrarda gruplar arasında proteinüri azalması açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde birinci grupta kombine tedavi olarak trandolapril ve telmisartan verildi. Çalışma sonunda kan basıncında anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. OAKB da ki bu düşüşün anlamlı olmasının nedeni RAAS'nin tam olarak bloke edilmiş olması olabilir. Bizim çalışmamız yukarıdaki çalışmadan gerek çalışma süresi gerekse vaka sayısı farklılık göstermekteydi ve çalışmamızda proteinüride anlamlı düşüş sağlandı. Bunun nedeni çalışma süresinin yukarıdaki çalışmadan daha uzun süreli olması olabilir.

Fernandez ve arkadaşlarının (59) yaptığı bir klinik çalışmanın temel bulguları DNP'li hastalarda antihipertansif ve antialbuminürik etkinlik için monoterapilerin yetersiz olduğu ve bunun yerine kombine tedavilerin gerektiği şeklindedir. Bu çalışmanın bir kolunda trandolapril ve verapamil kullanılmış ve çalışma sonunda gerek proteinüri gerekse OAKB'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağlandığı tespit edilmiştir. Diğer kolda yer alan ACEİ ve diüretik (enalapril/hidroklorotiyazid) kombinasyonu ile aralarında mevcut etkiler açısından istatistiksel açıdan fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda 2. gruptaki hastalara trandolapril ve verapamil verildi. Tedavi sonunda bu çalışmaya benzer şekilde diğer gruplarla aynı şekilde ve gruplar arasında farklılık olmadan proteinüri ve OAKB da anlamlı şekilde düşüş saptandı.

PROCOPA çalışmasında diyabet dışı primer renal hastalıklarda antihipertansif tedavi uygulanması sonucu kan basıncı ve proteinüri düzeyindeki azalmalar değerlendirilmiştir. Hastalar 4 gruba ayrılarak bir gruba atenolol, bir gruba trandolapril 2 mg, üçüncü gruba verapamil 240 mg, son gruba ise 2 mg trandolapril ve 180 mg verapamil kombine şekilde verilmiş ve 6 ay süreyle klinik takipleri yapılmıştır. Çalışma sonunda atenolol kullanan grupta % 6,2, verapamil kullanan grupta % 1,4, trandolapril kullanan grupta % 41 ve kombine tedavinin kullanıldığı son grupta ise proteinüride % 48,5 oranında azalma sağlanmıştır. Kan basıncı düşürme açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunamamıştır. Çalışma sonucunda trandolapril ve verapamil kombinasyonunun antiproteinürik etkisinin en fazla olduğu tespit edilmiştir. Kreatinin klirensinde kombine grup başta olma üzere tedavi sonunda, tedavi başlangıcına göre belirgin farklılık tespit edilmemiştir (60). Bizim çalışmamızda da ikinci grupta trandolapril ve verapamil kombine şekilde kullanıldı. Yukarıdaki çalışmanın dördüncü

grubu ile aynı antihipertansif ilaçlar kullanılmıştır. Çalışmamız sonunda ikinci grupta proteinüri düzeyi istatistiksel olarak azalmış olup bu oran % 37 idi. Yine OAKB'de anlamlı düşme sağlanmıştır. Hem proteinüride hem de OAKB'de azalma olmasına karşın yukarıdaki çalışma koluyla benzer şekilde kreatinin klirensinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Gerek DNP'de gerek diyabet dışı primer böbrek hastalıklarında antiproteinürik tedavi için en ideal seçimin kombine antihipertansif tedaviler olması daha yararlı olacaktır.

Hipertansiyon ve yüksek düzeydeki proteinüri renal yetmezliğin progresyonunu hızlandıran bağımsız risk faktörüdür. Non-DHP kalsiyum kanal blokerleri, diltiazem ve verapamil, ACEİ göz önüne alındığında hemen hemen benzer düzeyde aşikar proteinürili tip 2 DNP'nin progresyonunu yavaşlatırlar. İki veya daha fazla ilaç kombinasyonu yeterli kan basıncı düşüklüğü sağlamak için hemen hemen her zaman gereklidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin ACEİ ve/veya ARB ile kombine edilmesi bir avantaj sağlayabilir (47).

Çalışmamızda bir non-DHP kalsiyum kanal blokeri olan verapamil aşikar proteinürisi olan DNP'li hastalarda ayrı ayrı olarak hem bir ACEİ olan trandolapril, hem bir ARB olan telmisartan hem de non-DHP kalsiyum kanal blokeri, ACEİ ve ARB bir arada olmak üzere üçlü kombinasyon şeklinde verildi. Bu verapamilli kombinasyonlar aynı zamanda ACEİ, ARB kombinasyonu da karşılatırdı. Verapamil ve telmisartanın birlikte kullanıldığı grupta tedavi sonrasında proteinüride istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. Yine aynı grupta tedavi sonunda OAKB düzeyleri de aynen proteinüride olduğu gibi istatistiksel açıdan anlamlı düşüş kaydedildi. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde üçlü kombinasyonun diğer kombinasyonlarla arasında gerek kan basıncı düşüşü gerekse proteinüride azalma açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilemedi. Verapamilin kombine edildiği her üç grupta da istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde hem proteinüride hem de kan basıncı düzeyinde azalma sağlandı. Üçlü kombinasyon tedavisi neticesinde diğer gruplarla kıyaslandığında tedavi süresince ve sonunda GFH, albumin ve LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel açıdan farklılığa rastlanılmadı. Gerek üçlü kombinasyonlu grupta gerekse diğer tüm gruplarda tedavi süresince ve tedavi sonunda hiçbir hastada anlamlı düzeyde hiperpotasemiye rastlanılmadı. Tüm ilaçlar iyi tolere edildi. DNP'li hastalar çok sayıda ilaç kullanmak zorunda olduklarından ve üçlü antiproteinürik

kombinasyonun getireceği sayı yükünden dolayı ikili kombinasyonların tercih edilmesi avantaj sağlayabilir.

Kuriyama ve arkadaşları (46) 12 hafta süreyle aşikar proteinürisi olan diyabetik hastaya kalsiyum kanal blokeri (amlodipin) ve ACEİ (temocapril) verdikten sonra 12. hafta sonunda her iki gruba da ARB (candesartan) eklemişler ve ilaveten 12 hafta daha kombine tedavi vermişler. Kombine tedavileri hem kendi aralarında hem de monoterapilerle kıyaslamışlardır. Tek başına ACEİ tedavisi ile proteinüride azalma % 20 iken, ARB ilavesiyle bu oran % 43 çıkmıştır. Beklenildiği gibi bir DHP kalsiyum kanal blokeriyle proteinüride azalma olmazken ARB ilavesiyle proteinüride belirgin azalma olmuştur. Kombine gruplar proteinüriyi ve OAKB'yi daha fazla düşürmelerine rağmen aralarında istatistiksel farklılık oluşmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde aşikar proteinürisi olan DNP'li hastalara bir non-DHP kalsiyum kanal blokeri ve ARB ile bir ACEİ ve ARB kombine edilerek klinik çalışma yapıldı. 12 haftalık tedavi sonunda her iki gruptaki ilaçlar etkili şekilde proteinüriyi ve OAKB'yi düşürdü. ACEİ ve ARB kombinasyonu benzer şekilde proteinüriyi % 37 oranında azalttı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilmedi. Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde HbA_{1c} düzeyleri arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı.

İnsülin rezistansı sıklıkla artmış oksidatif stresle ilişkilidir. Hem KKB hem de ARB'ler tip 2 diyabetik farelerde kombine kullanıldığında insülin rezistansını iskelet kasında superoksit üretimini azaltarak önlediği ve insülin rezistansı tedavisinde kombine tedavinin monoterapiden daha efektif olduğu İwai ve arkadaşları (61) tarafından gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm gruplar göz önüne alındığında verapamilin telmisartanla olan kombinasyonlarında (3. ve 4. grup) HbA_{1c} düzeylerinde diğer gruplardan farklı olarak istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilecek düzeyde azalma tespit edildi. Bu azalmanın telmisartan ve verapamilin ikili kombinasyonunda daha belirgin olması farelerle yapılan çalışmayla benzerlik göstermekte olup oldukça dikkat çekicidir.

DNP oluşmuş ve GFH düşmüş hastalarda gerek ACEİ gerekse ARB gibi ilaçlarla yapılan RAAS blokajına bağlı olarak birçok yan etkiyle karşılaşmak mümkündür. Bunların arasında en çok korkulan yan etkilerin başında hiperpotasemi gelmektedir. Nefropati ne kadar belirgin ve GFH ne kadar düşüğe hiperpotasemi riski o kadar fazla olmaktadır (62). DNP seyri sırasında sık karşılaşılan interstisyel nefrit de

hiporeninematik hipoaldesteronizm yaparak hiperpotasemi riskini daha da artırmaktadır. Ayrıca bu hastalarda aterosklerotik damar hastalıkları, renal arterlerde oluşabilecek aterosklerotik plaklar, renal arter stenozu yaparak böbrek hemodinamisini bozan ACEİ ve ARB gibi ilaçlar akut renal yetmezlik oluşturmaya zemin hazırlayabilir (63). Tüm bu nedenlerden dolayı bu hastalarda bu ilaçların kullanımı sıkı bir klinik ve laboratuvar takip gerekmektedir. RAAS aktivitesi hem diyabetik ve nondiyabetik nefropatik renal dokuda hem de dolaşımda artmıştır. Böbrek hastalığında artmış RAAS aktivitesi hemodinamik ve nonhemodinamik patogenetik mekanizmalarda önemli rol oynar. Önceki çalışmalarda ARB ve ACEİ kombinasyonu iyi tolere edilmiş ve DNP’de sistemik kan basıncı ve albuminürinin azalmasında monoterapiden daha çok etkili olduğu gösterilmiştir (64). BENEDİCT çalışmasında takip süresince hiçbir hasta böbrek fonksiyonlarında akut bozulma veya hiperkalemiden dolayı zamanından önce çalışma dışı bırakılmadı (48). Yine Çetinkaya ve arkadaşlarının (43) yaptığı klinik çalışmada 24 haftalık tedavi süresince serum potasyum düzeylerinde önemli artış tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da her dört grupta tedavi öncesi ve sonrası tedaviyi sonlandıracak serum potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık kaydedilmedi.

OAKB ile proteinürideki azalmanın ilişkisini ortaya koymak için yapılan analizde tüm gruplar göz önüne alındığında ilişki saptanmadı. Proteinürideki azalma, tüm gruplarda OAKB’de oluşan azalmadan bağımsız olduğu görüldü. Yapılan birçok çalışmada proteinürideki azalmanın tedavinin ileri dönemlerinde belirgin olması, kan basıncındaki düşmenin ilk ay sonunda ortaya çıkması, OAKB’deki düşmenin proteinürideki azalmadan bağımsız olduğunu telkin etmektedir. Kan basıncındaki meydana gelen azalma, kısa sürede saatler içerisinde olurken antiproteinürik etkinin maksimum seviyeye ulaşması için bir aya yakın bir zaman geçmesi gerekmektedir. Bu durum antiproteinürik etkide azalma, hemodinamik olmayan başka mekanizmaların varlığına işaret etmektedir. Proteinüri ile seyreden böbrek hastalarında bu grup ilaçların tedavide kullanılması sonucu kan basıncında bir değişiklik olmadan da proteinüride azalma görülmektedir (65).

Sonuç olarak, dünya çapında bir toplum sağlığı sorunu olan kronik böbrek hastalığı ve buna bağlı gelişen SDBY’nin en önemli nedenlerinden birini oluşturan DNP gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesinde hipertansiyonun ve proteinürininin tedavi edilmesi temel seçenekler arasındadır. Antihipertansif ve antiproteinürik tedavide ilk

seçenek olarak tercih edilecek ilaçlar arasında ACEİ'leri, ARB'leri ve kalsiyum kanal blokerleri yer almaktadırlar. Çalışmamız, ACEİ, ARB ve Non-DHP kalsiyum kanal blokerlerinin bir arada karşılaştırıldığı ilk klinik çalışmadır. Bu üç ilacın ikili birlikte kullanılmaları kan basıncı ve proteinüride etkin bir azalma sağlamışlardır. Her üç gruptaki etkinlik benzerdir. İkili birlikte kullanılmaya üçüncü ilacın eklenmesi hipertansiyon ve proteinüri üzerinde ek yarar sağlamamaktadır. DNP'de aşikar proteinürinin tedavisinde hasta özellikleri dikkate alınarak bu üç ilaç grubunun ikili kombinasyonlarından birisi tercih edilebileceği ve bu konuda daha fazla klinik çalışma yapılması gerektiği kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Diyabetik nefropatiye bağlı aşık proteinürisi olan hastalar dört gruba ayrılarak, birinci gruba trandolapril 2 mg/gün + telmisartan 80 mg/gün, ikinci gruba trandolapril 2 mg/gün + verapamil 120 mg/gün, üçüncü gruba trandolapril 2 mg/gün + telmisartan 80 mg/gün + verapamil 120 mg/gün, dördüncü gruba telmisartan 80 mg/gün + verapamil 120 mg/gün şeklinde ikili ve üçlü kombine ilaçlar verildi. İlaçların proteinüri, GFH, elektrolitler, serum albumin, böbrek fonksiyon testleri, LDL-kolesterol, kan glikoz, HbA_{1c} ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) üzerine olan etkileri en az üç ay süreyle uygulanarak karşılaştırıldı. Bu çalışmada aşğıdaki sonuçlara varıldı.

1. Tüm gruplardaki antihipertansif ilaç kombinasyonları proteinüriyi etkili bir biçimde azaltmıştır. Proteinüri üzerine olan etkileri açısından kombinasyon tedavileri arasında anlamlı farklılık yoktur.
2. Tüm gruplardaki antihipertansif ilaç kombinasyonları etkili bir biçimde OAKB'ını düşürmüştür. Kombinasyon tedavileri arasında OAKB'ına olan etkileri açısından anlamlı farklılık bulunamadı.
3. Tüm gruplar göz önüne alındığında tedavi öncesi HbA_{1c} düzeyini 3. ve 4. grupta yer alan ilaç kombinasyonları tedavi sonunda diğer iki gruptan farklı bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmış olduğu saptandı.
4. Tüm gruplardaki hastalarda tedavi süresince serum kreatinin düzeylerinde beklenmeyen değişiklik olmadı.
5. Hastalarda başta hiperkalemi olmak üzere tedaviye ilişkin ciddi bir yan etki kaydedilmedi.
6. Tüm gruplardaki proteinüri azalmanın OAKB'nda oluşun azalmadan bağımsız olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. O'Connor AS, Schelling JR. Diabetes and the kidney. Am J Kidney Dis 2005;46: 766-73.
2. Michael B, Lloyd PA, Eli F, Aaron IV, Richard WN, Andrew JMB. Complications of Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K (ed)s. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1509-1540.
3. Powers AC. Diabetes Mellitus. In Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (ed)s. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. New York: McGraw Hill, 2005:2152-2179
4. Satman İ. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi. In: Imamoğlu Ş(ed). Diabetes Mellitus 2006. İstanbul. Elif ofset, 2006: 27-52.
5. Akalın A. Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus. In: İmamoğlu Ş(ed). Diabetes Mellitus 2006. İstanbul. Elif ofset, 2006: 457-465
6. Shaw KM. Macrovasküler disease in diabetes. Shaw KM. (ed). Diabetic Complications. John Wiley & Sons, Chichester, England 1996; 179-205.
7. Eberhard R. Diabetic Nephropathy. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds). Clinical Nephrology. Philadelphia: Mosby, 2007:353-373.
8. Diabetes control and complications trials research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329:977-986.

9. Tuncel E, Güçlü M. Diyabet ve nefropati. In Imamoğlu S (ed). Diabetes Mellitus 2006. İstanbul. Elif Ofset, 2006:295-309.
10. Arık N. Diyabetik nefropati; diyabetik nefropati patogenezi. Nefroloji Seminerleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1996: 9-18.
11. Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, Rahman AK, Myint KM, Kim CH, Yamamoto H. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;18: 259-263.
12. Van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. Rev Endocr Metab Disord 2004;5: 237-248.
13. Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 mo of aldose reductase inhibition. Diabetes 1991;40: 527-531.
14. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;14: 1374-1382.
15. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2002; 346:1145-1151.
16. Brosius FC 3rd. Trophic factors and cytokines in early diabetic glomerulopathy. Exp Diabetes Res 2003;4: 225-233.
17. Bloomgarden ZT. Diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2008;31: 823-827
18. Claresalzler MJ, Crawford JM, Kumar V. Pankreas. In Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed)s Basic Pathology 7th Edition. Philadelphia: Elsevier Science, 2002: 635-656
19. Türk S, Demir M. Diabetik nefropati. Türkiye Klinikleri J Nephrol 2004;2:109-114.

20. Mogensen CE, Cooper ME. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med* 2004;21: 4-17.
21. Singh NK. Nephroprotection in diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens* 1999;21: 85-94.
22. Arık N. Diabetik Nefropati. In: Koloğlu S(ed). *Endokrinoloji Temel ve Klinik Medikal Network*, Ankara, Türkiye 1996;426-428.
23. UK Prospective Diabetes Study. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352: 837-853.
24. Nosadini R, Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1-5.
25. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448-1456.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206-52.
27. Righetti M, Sessa A. Cigarette smoking and kidney involvement. *J Nephrol* 2001;14: 3-6.

28. Mur C, Clària J, Rodela S, Lario S, Campistol JM, Titos E, Iñigo P, Cases A, Abián J, Esmatjes E. Cigarette smoke concentrate increases 8-epi-PGF2alpha and TGFbeta1 secretion in rat mesangial cells. *Life Sci* 2004;75: 611-621.
29. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, Atzeni MM, Melis MG, Maioli M. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997;20: 1891-1895.
30. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
31. Peter Jacobsen, Lise Tarnow, Bendix Carstensen, Peter Hovind, Odette Poirier, Hans-Henrik Parving. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy. *Am Soc Nephrol* 2003;14:2843-2850.
32. 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: 657-664.
33. Dikow R, Ritz E. The patient with diabetes mellitus. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele CV (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York, Oxford University Press. 2005;559-678.

34. Williams B. Hypertension in diabetes. Çeviri: Çetinkaya M. Diabetik Hipertansiyon. İstanbul. AC.T Medikal İletişim Yayın Org. Dan. İç Ve Dış Tic.Ltd. Şti. 2005;191-249.
35. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. Diabetes Care. 2003;26: 94-98.
36. İlerigelen B. Diyabet ve hipertansiyon. Folia 2006;2: 13-24.
37. Kurtzman NA. Seminars in nephrology. Çeviri: Ecder T. Nefroloji seminerleri. İstanbul. İyi İşler Yayıncılık Ve Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd.Şti. 2005; 4-13
38. Harold E. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. Çeviri: Satman İ. Diabetes mellitus ve ilgili sorunların tedavisi. İstanbul. Sigma Publishing. 2004;378-407.
39. Hussam Abuissa, Philip G. Jones, Steven P. Marso, James H. O'Keefe Jr. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Journal of the American College of Cardiology.2005;46: 821-826
40. Murthy K, Stevens L.A, Stark P.C and Levey A.S. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation, Kidney Int 2005;68: 1884–1887.
41. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi.2004;35;12-17.
42. Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Role of AGEs in diabetic nephropathy. Curr Pharm Des 2008;14: 946-952.

43. Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004;58: 432-435.
44. Sengul AM, Altuntas Y, Kürklü A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71: 210-219.
45. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression *Kidney Int* 2004;65:1991-2002.
46. Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, Horiguchi M, Hayashi H, Kobayashi H, Ishikawa M, Hosoya T. Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2002;25: 849-855.
47. Derwa A, Peeters P, Vanholder R. Calcium channel blockers in the prevention of end stage renal disease: a review. *Acta Clin Belg* 2004;59:44-56.
48. Remuzzi G, Macia MR. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17: 90-97.
49. Fernandez-Juárez G, Barrio V, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Praga M, Luño J. Dual blockade of the renin-angiotensin system in the progression of renal disease: the need for more clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 250-254.
50. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007;24: 486-493.

51. Kuriyama S, Tomonari H, Ohtsuka Y, Ohkido I, Hosoya T. Renoprotective effect of triple therapy with low-dose angiotensin receptor blocker, low-dose diuretic and Ca-antagonist in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2003;45: 367-371.
52. Georgo LB, Matthew HW, Vincent D, Gilbert M. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54: 1283-1289.
53. Sica D. Calcium channel blockers and the kidney. *Clin Cornerstone* 2004;6: 39-52.
54. Lin CC, Shiau YC, Li TC, Kao A, Lee CC. Usefulness of captopril renography to predict the benefits of renal artery revascularization or captopril treatment in hypertensive patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2002;16: 344-346.
55. Fujisawa T, Ikegami H, Ono M, Nishino M, Noso S, Kawabata Y, Ogihara T. Combination of half doses of angiotensin type 1 receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 2005;18: 13-17.
56. 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;321:1440-1444.

57. Zoccali C, Valvo E, Russo D, Panichi V, Zuccala' A. Antiproteinuric effect of Losartan in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 234-235.
58. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman NS Jr, Cosio FG, O'Dorisio TM. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999;19: 1-6.
59. Fernández R, Puig JG, Rodríguez-Pérez JC, Garrido J, Redon J; TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001;15: 849-856.
60. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002;20: 729-737.
61. Iwai M, Li HS, Chen R, Shiuchi T, Wu L, Min LJ, Li JM, Tsuda M, Suzuki J, Tomono Y, Tomochika H, Mogi M, Horiuchi M. Calcium channel blocker azelnidipine reduces glucose intolerance in diabetic mice via different mechanism than angiotensin receptor blocker olmesartan. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1081-1087.
62. Cooper M, Boner G. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2004;21: 15-18.
63. Lin CC, Shiau YC, Li TC, Kao A, Lee CC. Usefulness of captopril renography to predict the benefits of renal artery revascularization or captopril treatment in hypertensive patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2002;16: 344-346.

64. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, Christensen PK, Rossing K, Hovind P, Rossing P, Tarnow L. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol* 2004;24: 147-157.
65. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8: 582-584.

ONAY

Diyabetik nefropatili hastalarda trandolapril, telmisartan ve verapamilin ikili ve üçlü birlikte kullanılmalarının aşikar proteinüri üzerine etkilerinin araştırılması' adlı çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 26.12.2006 tarih ve 495 sayılı Anabilim Dalı kurul kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı 27.12.2006 tarih, 4 sayılı oturumun 30 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**DİYAPETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA TRANDOLA
TELMİSARTAN VE VERAPAMİLİN İKİLİ VE ÜÇLÜ BİRLİKTE
KULLANILMALARININ AŞIKAR PROTEİNÜRİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI'**

Dr. Bülent ALBAYRAK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :18.08.2003
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :18.08.2008
Uzmanlık Sınavı Tarihi :04.09.2008
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA
Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA
Jüri Üyesi : Doç.Dr. İlyas ÇAPOĞLU
Jüri Üyesi : Doç. Dr. M.Kemal EROL
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Leyla SAĞLAM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Eylül-2008
ERZURUM