

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK OLGULARDA ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ,
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE KALSİYUM KANAL
BLOKERLERİNİN PROTEİNÜRİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HASAN OGÜN ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUAMMER BİLİCİ

ZONGULDAK
2020

**T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DIYABETİK OLGULARDA ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ,
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE KALSİYUM KANAL
BLOKERLERİNİN PROTEİNÜRİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan Ogün ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muammer BİLİCİ**

**ZONGULDAK
2020**

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Murat CAN, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm hocalarıma; bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardım, katkılarından dolayı ve hastalandığımda destek olan zor da olsa ayağa kaldıran tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Muammer BİLİCİ'e, teşekkür ederim.

Hastanemiz uzman doktorlarına; değerli asistan arkadaşlarıma; kliniklerimizde özveriyle çalışan, güler yüzlü hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Herşeyim annem, babam ve hem kardeşim hem meslektaşım Dr. Mustafa ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Zor günlerden geçtiğim bugünlerde beni anlayışla karşılayan sevdiğim Dr. Zelal AYDIN'a teşekkür ederim.

ZONGULDAK 2020

Dr. Hasan Ogün ÖZDEMİR

ÖZET

Hasan Ogün Özdemir, Diyabetik Olgularda Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Proteinüri Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Amaç: Antihipertansif ilaç kullanımının diyabetik böbrek hastalarında proteinüride iyileşme sağladığı bilinmektedir. Ancak bu antihipertansif ilaçlardan kalsiyum kanal blokerlerinin diyabetik nefropati bulgularında iyileştirme etkinliğinin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kadar olup olmadığı halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, diyabetik nefropati nedeniyle takipli hastaların bir yıllık izlemlerinde ACE inhibitörü, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) ve kalsiyum kanal blokerlerin (KKB) kullanımının proteinüri üzerine etkinliği değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalı polikliniğine Ocak 2012 ve Ekim 2020 yılları arasında başvuran diyabetik böbrek hastalığı tanısı ile takipli araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun 131 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi altında 3 ay aralıklarla 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein bakılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, üre, kreatin, GFR, HbA1c, 3 ayda bir bakılan 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein değerleri kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 18 ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılarak analiz yapılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde birinci tip hata oranı 0.05 alındığından, $p < 0.05$ bulunan analizlerde anlamlı farklılıklar elde edildiği söylenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 131 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $61,70 \pm 11,7$ idi. Olguların 75'i (%57) kadın, 56'i (%43) erkek idi. Hastaların 34 (%26)'ü sadece ACEİ, 29 (%22.1)'u sadece ARB, 29 (%22.1)'u sadece KKB, 14 (%10.7)'ü ACEİ ve KKB kombinasyonu, 25 (%19.1)'i de ARB ve KKB kombinasyon tedavisi almaktaydı. Tüm ilaç gruplarının tekli kullanımı proteinüriyi azaltmada istatistiksel olarak etkin bulunmasının ($p < 0.05$) yanısıra ACE inhibitörleri ile KKB'ler kombine edildiğinde tek başına ACE inhibitörü kullanımına bir üstünlüğü görülmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın bulgularına göre ACE inhibitörü, ARB ve KKB'lerin diyabetik böbrek hastalarında proteinüriyi azalttığı görüldü. Böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda ACE inhibitörü ve KKB kombinasyonu renoprotektif bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, proteinüri, diyabet



ABSTRACT

Hasan Oğün OZDEMİR, Evaluation of the Effect of Angiotensin Receptor Blockers, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers on Proteinuria in Diabetic Patients, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2020

Aim: It is known that the use of antihypertensive drugs reduces proteinuria in diabetic kidney patients. However, it is still controversial whether the effectiveness of calcium channel blockers among these antihypertensive drugs to improve the symptoms of diabetic nephropathy is as much as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of the use of ACE inhibitors, angiotensin 2 receptor blockers (ARB) and calcium channel blockers (CCB) on proteinuria in the one-year follow-up of patients with diabetic nephropathy.

Materials and methods: 131 patients eligible for inclusion criteria who were admitted to the outpatient clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Nephrology between January 2012 and October 2020, were evaluated retrospectively with the diagnosis of diabetic kidney disease. Patients under treatment and whose microalbumin and microprotein were measured in 24-hour urine at 3-month intervals were included in the study. Patient's age, gender, urea, creatine, GFR, HbA1c, microalbumin and microprotein values in 24-hour urine checked every 3 months were recorded. SPSS 18 and Microsoft Excel 2010 programs were used for statistical evaluation. Since the first type error rate was taken as 0.05 in all statistical tests, it was said that significant differences were obtained in the analyzes with $p < 0.05$.

Results: 131 patients were included in the study. The mean age of the patients was 61.70 ± 11.7 years. 75 (57%) of the cases were female and 56 (43%) were male. 34 (26%) of the patients had only ACEI treatment while 29 (22.1%) had only ARB treatment, 29 (22.1%) had only CCB treatment, 14 (10.7%) had ACEI and CCB combination treatment and 25 had (19.1%) ACEI and CCB combination treatment. In addition to the fact that single use of all drug groups was found to be statistically effective in reducing proteinuria ($p < 0.05$), when ACE inhibitors were combined with CCBs, there was no superiority to ACE inhibitors alone ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the findings of our study, it was observed that ACE inhibitors, ARBs and CCBs decreased proteinuria in diabetic kidney patients. ACE inhibitor and CCB

combination can be considered as a renoprotective option in patients with preserved renal function.

Keywords: Angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, angiotensin 2 receptor blockers, proteinuria, diabetes



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi.....	2
2.1.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması.....	3
2.1.4. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri.....	4
2.1.5. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	5
2.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları ve Prognozu.....	9
2.1.6.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	9
2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	9
2.1.6.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum	10
2.1.6.1.3. Laktik asidoz	11
2.1.6.1.4. Hipoglisemi	11
2.1.6.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	12
2.1.6.2.1. Ateroskleroz	12
2.1.6.2.2. Diyabetik nöropati.....	13
2.1.6.2.3. Diyabetik retinopati.....	13
2.1.6.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığı.....	14
2.1.7. Diabetes Mellitus'un Tedavisi.....	17
2.1.8. Diyabetik böbrek hastalığında kullanılan ace inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri,kalsiyum kanal blokerleri etki mekanizmaları	18
2.1.8.1. Ace İnhibitörleri ve Anjiyotensin-II Reseptör Blokerleri.....	18
2.1.8.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri	19
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR.....	36

7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER.....	42
EK 1: Etik Kurul Onayı	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
DM	Diabetes Mellitus
IDF	Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
NPDR	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
TGF-Beta	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
AT-I (AT-1)	Anjiyotensin reseptörü-1
AT-II (AT-2)	Anjiyotensin reseptörü-2
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
BMI	Vucut Kitle İndeksi
IDDM	İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TABLO DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No:
1	Diabetes Mellitus Sınıflandırılması	3
2	Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
3	Dünyada diyabetin prevalansı	5
4	Dünyada bölgelere göre diyabet görülme sayısı ve 2035 öngörüsü	6
5	Avrupa ülkelerinde diyabet prevalansı	7
6	TURDEP-II Çalışmasının Sonuçları	8
7	Türkiye bölgelerinde diyabet dağılımı	8
8	Tip 2 DM tedavi algortiması-1	17
9	Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Sonuçları	23
10	Tedavi Gruplarına Göre Hastaların Tansiyon Arteriyel, Yaş,Cinsiyet ve Laboratuvar Değerleri	27
11	Tedavi Gruplarına Göre Hastaların 24 Saatlik İdrarda Mikroalbumin Değerleri	28
12	Tedavi Gruplarına Göre Hastaların 24 Saatlik İdrarda Mikroprotein Değerleri	29

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Araştırmaya katılan hastaların cinsiyet oranları	24
2	Diyabetik böbrek hastalığı ile takipli hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı	24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1). DM birçok alt tipi barındırır, genel olarak tip 1, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet olarak adlandırılmaktadır. Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliği, tip 2 diyabet insülin eksikliği ve veya insülin duyarsızlığı, gestasyonel diyabet ise gebeliğe sekonder gelişen insülin direnci ile karakterizedir. Hipergliseminin kontrolünün sağlanamaması halinde diyabetin akut ve kronik komplikasyonları baş gösterecektir. Bu komplikasyonlar diyabetin en önemli mortalite ve morbitide nedenidir. Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. DM mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliğine kadar progrese olabilecek, ciddi bir tablodur. Bu durumda diyabetik böbrek hastalığında progresyonu ve proteinüri düzeyini ciddi manada azalttığı, diyalize başlama sürecini önemli ölçüde geriye atan klinik çalışmalarca gösterilmiş; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör blokleri (ARB), kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavilerinden hangisinin veya kombinasyonunun daha etkili olduğunu yönelik çalışmalara konu olmuştur. Biz çalışmamızda diyabetik nefropatide başlanan bu ajanlardan hangisinin veya birbiriyle kombinasyonunun etkili etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla çevresel değişkenlerden daha az etkileneceğini düşünerek, renal etkilenmede erken belirteç olması nedeniyle 3 ayda bir bakılan 24 saat idrarda mikroalbumin ve mikroprotein tetkiklerini karşılaştırdık.

Bu araştırmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi hastanesi nefroloji polikliniğinde diyabetik nefropati nedeniyle takipli hastaların bir yıllık izlemlerinde ACE inhibitörü, ARB ve KKB kullanımının proteinüri üzerine etkinliği değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetin esas bulgusu olan kronik hiperglisemi nedeni; bozulmuş insülin sekresyonu ya da bozulmuş insülin etkisi veya genellikle her ikisi olabilen heterojen metabolik bozukluklar içeren sistemik bir hastalıktır (2).

2.1.2. Diabetes Mellitusun Fiziopatolojisi

Diyabet hastalığının fiziopatolojisi tam olarak belirli değildir, çünkü çeşitli faktörler genellikle hastalığa katkıda bulunabilir. Tek başına hiperglisemi pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve bozulmuş insülin sekresyonuna katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, bozulmuş metabolik duruma yol açan kısır bir hiperglisemi döngüsü vardır;(1) tip1 DM, tip2 DM, gestasyonel olarak incelenen diyabet hastalığı fiziopatolojik olarak aşağıdaki mekanizmalarla meydana gelmektedir.

Tip 1 DM' de, pankreas beta hücrelerinin hücre sel aracılı, otoimmün yıkımı vardır (%90 ında otoimmün, %10' unda non-otoimmun beta hücre yıkımı vardır), Tip 1 DM, güçlü bir genetik yatkınlığa (alert doku grupları) sahiptir. İnsan lökosit antijenleri (HLA) olarak da bilinen majör histo-uyumluluk kompleksinin (MHC), Tip 1 DM' nin ailesel agregasyonunun yaklaşık % 40 ila % 50'sini oluşturduğu bildirilmektedir. Önemli belirleyiciler, Tip 1 DM hastalarının %90'ında bulunan, DQ ve DR4-DQ8 kodlayan, sınıf II HLA genlerinin DR3-DQ2 ile polimorfizmleridir.(3) Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarına neden olur. Beta hücre rezervi ileri düzeyde azaldığı için mutlak insülin ihtiyacı vardır.

Tip 2 DM fiziopatolojisinde birçok etken yer almaktadır; fakat ana fiziopatoloji rölatif insülin eksikliği ve insülin direncidir. HLA genleriyle ilişkisizdir. Yüksek oranda genetik yatkınlıkla, obezite ve azalmış fiziksel aktivite ile baraberdır. Bunların dışında karaciğerde artmış glukoz üretimi, lipoliz,glukagon yüksekliği, glukozun renal emiliminde olan artış, inkretin hormon eksikliği, bağırsak florası, santral sinir sisteminde yaşanan metabolik disregülasyon, hiperproinsülinemi, beta hücrelerinde biriken amilin polimerlerinin toksik etkisinin, insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunu destekleyerek tip2 DM gelişiminde rol oynadığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.(4)

Gestasyonel DM de ana fizyopatoloji gebeliğe sekonder gelişen insülin direnci ve genetik yatkınlıktır. Plesental antiinsülinerjik durum ile ilişkilidir. Çoğu zaman gebelik sonrası düzelir, daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 DM için ciddi bir risk faktörüdür. İkinci ve Üçüncü trimesterde yapılan OGTT testi ile tanı konulur.

2.1.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Tablo 1: Diabetes Mellitus Sınıflandırılması (5)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [Insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α [MODY1] • 7. Kromozom, Glukokinaz [MODY2] • 12. Kromozom, HNF-1α [MODY3] • 13. Kromozom, IPF-1 [MODY4] • 17. Kromozom, HNF-1β [MODY5] • 2. Kromozom, NeuroD1 [MODY6] • 2. Kromozom, KLF11 [MODY7] • 9. Kromozom, CEL [MODY8] • 7. Kromozom, PAX4 [MODY9] • 11. Kromozom, INS [MODY10] • 8. Kromozom, BLK [MODY11] • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM [INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu] • 11. Kromozom, KJN11 [MODY13] • 3. Kromozom, APL11 [MODY14] • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-Interferon • Nikotinic asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri [Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar] <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikolları • Stiff-man sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram [DIDMOAD] sendromu • Diğerleri <p>H. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri [adenovirus, kabakulak]

2.1.4. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Tablo 2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (6)

Açlık Plazma Glukozu (APG) ^{1,2}	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu ³ + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu ^{4,5}	≥ 200 mg/dl
HbA1c ^{6,7}	≥ %6.5

1-Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

2-Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.

3-Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

4-OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.

5-Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.

6-HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez.

7-HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.

8-Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur.

9-Diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının bir sonraki gün doğrulanması gerekir

10-Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukoz değerleri normal ya da BAG/BGT aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glukoz değeri 200mg/dl üzerinde olduğu görülmektedir (6).

2.1.5. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

2013 yılı verilerine göre dünyada 382 milyon diyabet hastası bulunmakta ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Buna göre dünya nüfusunun %8.3'ünde diyabet, %6,9'unda bozulmuş glikoz toleransı mevcuttur (Tablo 3).

Tablo 3: Dünyada diyabetin prevalansı (7)

GENEL BAKIŞ	2013	2015
Toplam Dünya Nüfusu (Milyar)	7,2	8,7
Yetişkin Nüfus (20-79 Yaş; Milyar)	4,6	5,9
DİYABET		
Global Prevalans (%)	8,3	10,1
Karşılaştırmalı Prevalans (%)	8,3	8,8
Diyabetli Sayısı (20-79 Yaş; Milyon)	382	592
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI (BGT)		
Global Prevalans (%)	6,9	8,0
Karşılaştırmalı Prevalans (%)	6,9	7,3
Bgt'li Sayısı (20-79 Yaş; Milyon)	316	471
ÇOCUKLARDA TİP 1 DİYABET		
Toplam Çocuk Nüfusu (0-14 Yaş; Milyar)	1,9	-
Tip 1 Diyabetli Çocuk Sayısı (Bin)	497,1	-
Bir Yıl İçerisinde Tip 1 Diyabet Gelişen Çocuk Sayısı (Bin)	79,1	-
Tip 1 Diyabetin Yıllık Artışı (%)	3,0	-
GEBELİKTE HİPERGLİSEMİ		
Toplam Canlı Doğum Sayısı (0-49 Yaş; Milyon)	127,1	-
Global Prevalans (%)	16,9	-
Karşılaştırmalı Prevalans (%)	14,8	-
Gebelikte Hiperglisemi Görülen Kişilerde Canlı Doğum Sayısı (Milyon)	21,4	-
Gebelikte Diyabeti Olan Hastaların Oranı (%)	16,0	-

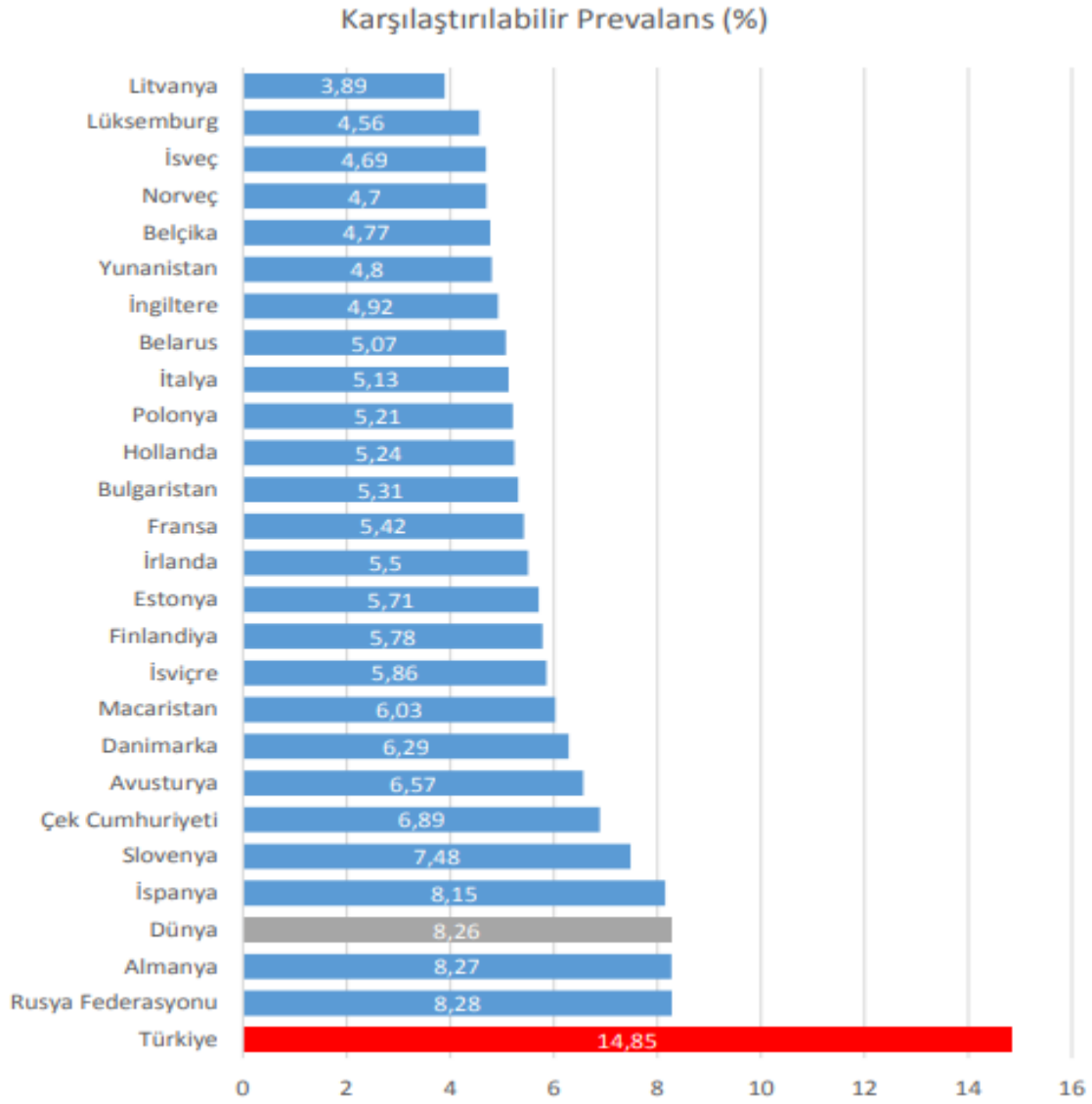
Bu oran dünyanın çeşitli yerlerinde değişmekle birlikte kısmen ülkelerin nüfus oranı ile koreledir. Diyabetli hastaların büyük çoğunluğu düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Dünyada bölgelere göre diyabet görülme sayısı ve 2035 öngörüsü (7)

<i>IDF BÖLGESİ</i>	<i>2013 (Milyon)</i>	<i>2035 (Milyon)</i>	<i>Artış (Yüzde)</i>
Afrika	19,8	41,4	109
Orta Doğu Ve Kuzey Afrika	34,6	67,9	96
Güney Doğu Asya	72,1	123	71
Güney Ve Orta Amerika	24,1	38,5	60
Batı Pasifik	138,2	201,8	46
Kuzey Amerika Ve Karayipler	36,7	50,4	37
Avrupa	56,9	68,9	22
Dünya	381,8	591,9	55

Son yayınlanan IDF Diyabet Atlasına göre ülkemiz Avrupa ülkeleri arasında diyabet prevalasının %14.85 ile en yüksek olduğu ülkedir (Tablo 5).

Tablo 5: Avrupa ülkelerinde diyabet prevalansı (7).



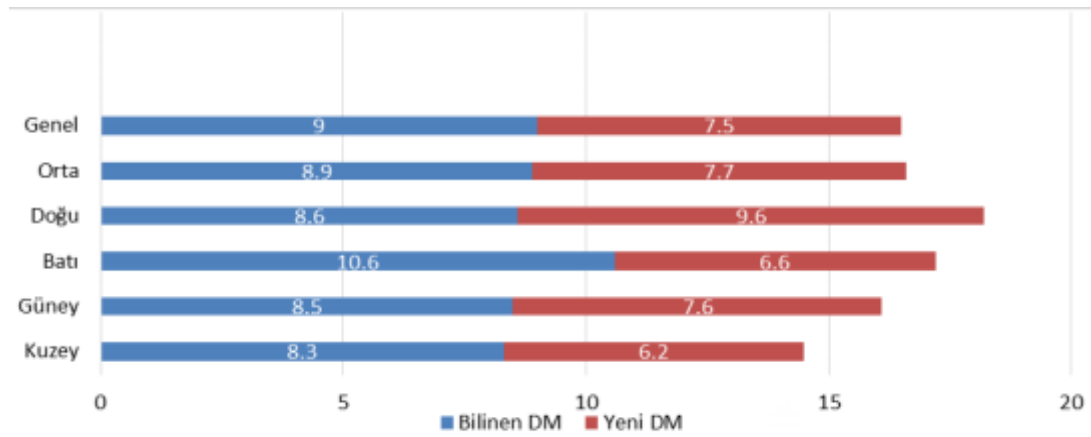
Mevcut durum önplanda ülkemizde son zamanlarda artan obezite ile ilişkilidir.

TURDEP-II çalışmasında ülkemizde obezite prevalansı %31,2 ile yüksek bir oran olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: TURDEP-II Çalışmasının Sonuçları (7)

<i>Türkiye Genel Görünüm</i>	<i>Oran (%)</i>	<i>Kişi Sayısı</i>
Türkiye’de 20 Yaş Üzeri Nüfus	65,4	47.467.350
Diyabet	13,7	6.503.027
Bilinen Diyabet	7,5	3.547.401
Yeni Diyabet	6,2	2.955.626
Prediyabet	28,7	13.812.899
Diyabet +Prediyabet	42,4	20.315.926
Obezite	31,2	15.237.019
Fazla Kilolu	37,5	17.088.246
Obezite+Fazla Kilolu	68,7	32.325.265
Hipertansiyon	25,6	12.578.848

Mevcut çalışmada ülkemizin en düşük diyabet prevalansa sahip bölgesinin kuzey bölgesi (%14,5) en yüksek prevalansa sahip bölgesinin doğu bölgesi (%18,2) olduğu belirtilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Türkiye bölgelerinde diyabet dağılımı (7).

Tip 1 DM insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle (iskandinav ülkelerinde en sık) birlikte dünyada 497.100 çocuğun tip 1 diyabet olduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabet artış hızı genel olarak yılda %3 civarındadır. Ülkemizde tip 1 diyabet insidansı ile ilgili SGK verilerine dayanılarak yapılan bir çalışmada 18 yaş altı tip 1 diyabet insidansının 100 binde 10,8 olduğu belirtilmiştir.

2.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları ve Prognuzu

2.1.6.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

Günümüzde tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller ciddi bir mortalite sebebidir. Diyabetik aciller 4 başlık altında aşağıdaki şekildedir.

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Laktik Asidoz
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz mutlak insülin eksikliği sonucu lipolizin baskılanamaması nedeniyle oluşan ketonemi ve hiperglisemi nedeniyle, hiperozmolar hiperglisemik durum ağır dehidratasyon ve az miktarda insülin salgılanması ile oluşan hiperozmolar ve hiperglisemi nedeniyle mortaliteye sebep olmaktadır. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumun tedavileri benzerdir. Laktik asidoz ise nadir görülen diyabete eşlik eden ek hastalıkların (kalp yetmezliği, renal yetmezlik, serebrovasküler hastalık) varlığında mortaliteyi ciddi boyutta artıran bir tablodur. Hipoglisemi ise hızlı müdahale gerektiren hayatı tehdit eden kullanılan antidiyabetik (insülin, oral antidiyabetik) tedavinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz hızlı müdahaleyi elzem kılan genellikle tip 1 DM da görülen tip 2 DM' de de eşlik eden enfeksiyon, travma, kardiyovasküler hastalık gibi durumlarla prezente olan mutlak insülin eksikliği, kontrinsüliner hormonların aşırı salgısı sonucu lipolizin baskılanamaması nedeniyle oluşan ketonemi, hiperglisemi, asidoz ile seyreden diyabetik acildir.

Diyabetik ketoasidozda zamanla artan poliüri, polidipsi, halsizlik, iştahsızlık, bulantı şikayetleri mevcuttur. Diyabetik ketoasidozda bulunan karın ağrısı tipik olarak periumbrikal bölgeye lokalizedir. Hastanın kliniği asidozun düzeyine, insülin eksikliğine, insülin duyarlılığına, ek hastalıkların varlığına bağlı olarak (mental etkilenme, taşikardi, kusmaul solunum, hipotansiyon, koma) değişebilmektedir. Hastanın laboratuvarında hiperglisemi, asidoz, ketonemi bulunmaktadır. DM' de mevcut kan şeker regülasyonunu prezente eden durum araştırılmalı mevcut durumun tedavisi elzem bir şekilde planlanmalıdır.

Hastanın takiplerinde 250 mg/dl nin altında stabil bir kan şekeri ve yüksek anyon gapli asidozunun giderilmesi sonrasında intravenöz insülin tedavisi kesilebilir. Subkutan insülin tedavisine geçilmeli hem uzun etkili hem de kısa etkili insülinlerle uzun dönem tedavisi planlanmalıdır.

Diyabetik ketoasidoz tedavisini yaparken gelişebilecek komplikasyonlara (hipokalemi, hipofosfatemi, hipoglisemi, aşırı sıvı yüklenmesi, hızlı tedavi edilmesi sonrası gelişebilen serebral ödem ve pulmoner ödem) karşı alert olunmalı, gerekli replasman ve tedavileri hasta kliniği ve algortimalara uygun yapılmalıdır (8).

2.1.6.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

50 yaşın üzerindeki kişilerde görülen %25-35 i yeni tanı tip 2 DM olan presipite edici bir durum sonrası hiperglisemi ve hiperozmolar durum ile seyreden asidozun nadir eşlik ettiği metabolik bir dekompanzasyondur. Vakaların %50 sinde sadece hiperozmolar hiperglisemik durum söz konusudur, %33 ünde asidoz eşlik edebilir. Altta yatan presipite edici durumlar araştırılmalı tedavi edilmelidir.

Hazırlayıcı Faktörler: İnfeksiyonlar, Miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, gastrointestinal hastalıklar (gis kanama, a.pankreatit..), renal yetmezlik, endokrin sistem hastalıkları (hipertroidi, cushing..), ilaçlar, tedavinin düzenli uygulanmamasıdır (5).

Hastada poliüri, polidipsi, taşikardi, hipotansiyon şikayetleri ve bulguları mevcuttur. Çeşitli nörolojik semptomlar (konfüzyon, koma, fokal, jeneralize motor atak, hemiparezi gibi) mevcut olabilir. Diyabetik ketoasidoza göre ileri yaşta, ek hastalıkları olan hastalarda gözlenir. Dehidratasyon kliniği daha ağır, mortalite riski yüksektir.(6) Vucutta az miktarda sekrete edilen insülin sayesinde hastada lipoliz gerçekleşmez. Bu nedenle plazma ve idrarda keton cisimcikleri görülmez. Bu sebeple ciddi asidoz beklenmez. Hastanın plazma glukoz düzeyinin 600 mg/dl'nin üzerinde olması ve plazma osmolaritesinin 320 mOsm/kg'a eşit ve üzerinde olmasıyla tanı konulur. Diyabetik ketoasidoza göre sıvı ve elektrolit kayıpları daha ön plandadır. Hiperozmolar hiperglisemik durumun tedavisini yaparken gelişebilecek komplikasyonlara (hipokalemi, hipofosfatemi, hipoglisemi, aşırı sıvı yüklenmesi, hızlı tedavi edilmesi sonrası gelişebilen serebral ödem ve pulmoner ödem) karşı alert olunmalı, gerekli replasman ve tedavileri hasta kliniği ve algortimalara uygun yapılmalıdır (8).

2.1.6.1.3. Laktik asidoz

Laktik asidoz kanda laktat miktarının yükselmesi sonucunda oluşan anyon gap yüksek metabolik asidoz tablosudur. Genellikle ek hastalıkları (kalp yetmezliği, renal yetmezlik, son dönem karaciğer yetmezliği, koah, şok, sepsis, ciddi dehidratasyon) olan hastalarda gelişen bir komplikasyondur. kanda laktat düzeyinin 5 mmol/l (normal düzeyi:0.4-1.2) nin üzerine çıkması ve PH 7,3 ün altında olmasıyla tanı konulur. Biguanid kullanan hastalarda laktik asidoz çok nadir görülen bir komplikasyon olup laktik asidoz insidensi 0.003/1000 hasta yılı kadardır. Önemli olan metforminin kontrendike olduğu; tedaviye dirençli konjestif kalp yetmezliği, ciddi kronik renal yetmezlik, son dönem karaciğer yetmezliği, KOAH, şok, sepsis, ciddi dehidratasyon durumlarında hastaya ilgili ilacın başlanmamasıdır. Akut gelişen ciddi laktik asidozda prognoz genellikle allta yatan ek hastalığa bağlı kötü seyretmektedir. Tedavisinde allta yatan hastalığın tedavisi yapılır. Tedavide amaç laktat düzeyini 3mmol/l düzeyine ve altına indirebilmektir. En doğru yaklaşım laktik asidoza yatkın tip 2 diabetes mellituslu hastalarda riskli ve kontrendike ilaç kullanımından kaçınmaktır (5).

2.1.6.1.4. Hipoglisemi

Hipogliseminin temel nedeni insülin kullanan hastalarda göreceli insülin fazlalığıdır. Uzun süreli insülin tedavisi alan, kronik renal yetmezliği olan, sosyoekonomik düzeyi düşük olan, nörobilişsel bozuklukları bulunan hastalar risk grubundadır. Yanlışlıkla veya kasıtlı yüksek doz insülin veya insülin sekresyonunu artıran ilaç alımı, insülin biyoyararlanımında artış olması (egzersiz, kronik renal yetmezlik, anti-insülin antikorlarının varlığı), insülin duyarlılığında artış olması (kilo kaybı, postpartum hasta, menstrüasyon), yetersiz beslenme, alkol, insülin sekresyonunu artıran oral antidiyabetiklerle insülinin uygunsuz kombinasyonu gibi kolaylaştırıcı nedenlerden dolayı hipoglisemi yaşanmaktadır. Tanısı Whipple triadı (kan şekerinin 50mg/dl'nin altına düşmesi, hipoglisemi ile uyumlu semptomlar olması, mevcut semptomların hipoglisemi ortadan kaldırıldıktan sonra geçmesi) ile konulur; ancak birçok diyabetik hasta kan şekeri 50 mg/dl nin altına düşmeden hipoglisemi ile uyumlu semptomlar tarifleyebilir, bu genellikle kan şekeri regüle olmayan hiperglisemik seyreden hastalarda mevcuttur.

Akut hipoglisemi semptomları adrejenik ve nöroglukopenik olarak ikiye ayrılır. Adrenerjik semptomlar adrenal medulla ve otonom sistemin uyarılması, nöroglukopenik semptomlar santral sinir sistemine glikoz sunumunun bozulması nedeni gerçekleşir. Bu semptomlar iki grupta değerlendirilir. Adrenerjik semptomlar; titreme, soğuk terleme,

anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma. Nöroglükopenik semptomlar; baş dönmesi, konfüzyon, konuşmada güçlük, baş ağrısı, halsizlik şeklindedir.(5)

2.1.6.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

Diyabet hastalığının progrese olmasıyla ortaya çıkar. Kronik komplikasyonların önlenmesi için diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve uygun antidiyabetik tedavilerle iyi bir kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır.

Makrovasküler komplikasyonlar: Aterosklereoz (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı) dır.

Mikrovasküler komplikasyonlar: Nöropati,retinopati ve diyabetik böbrek hastalığıdır.

Diğer komplikasyonlar: Enfeksiyonlar, gastroparezi, ishal, ciltle ilgili komplikasyonlar, göz ile ilgili (glokom, katarakt) komplikasyonlardır (9).

2.1.6.2.1. Ateroskleroz

Koroner arter hastalığı,serebrovasküler olay,periferik arter hastalığı ile ilişkili ateroskleroz diyabet nedenli mortalitenin temel nedenidir. Bu hastalıklar tüm ölümlerin %70 inin nedenidir. Diyabetik hastalarla diyabetik olmayan hastalar ateroskleroz yönüyle karşılaştırıldığında daha erken başladığı,yaygın görüldüğü ve kötü prognozlu seyrettiği görülmektedir. Hipertansiyon, sigara, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığının diyabete eşlik etmesi halinde makrovasküler komplikasyonların gelişmesi kolaylaşmaktadır. Diyabetik bir hastada indüklenen (lipid anormallikleri, artmış trombosit agregasyonu ve adezyonu,vasküler endotel disfonksiyonu, artmış koagülasyona meyilli aktivite, azalmış fibrinolitik olaylar) birçok durum aterosklerozu kolaylaştırmaktadır. Hiperinsülineminin de çeşitli mekanizmalarla aterosklerozu kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Hastalığın önüne geçilmesinde hipertansiyon ve dislipideminin tedavisi elzemdir (8). Yaşı 45 in üzerinde olan erkek, yaşı 50 ve üzerinde olan kadın diyabetik hastalar koroner arter hastalığı açısından riskli kabul edilmeli ve kardiyovasküler açıdan korunmalıdır. Kardiyovasküler riski yüksek diyabetik hastalarda anti-trombosit tedavi verilmedir. Diyabetik hastalarda hipertansiyon ve dislipideminin varlığında mevcut durumun tedavisi planlanmalıdır (5). Diyabetik hastada makrovasküler komplikasyonların varlığında insülin tedavisi güvenilir bir seçenektir.

2.1.6.2.2. Diyabetik nöropati

Diyabetik periferik nöropati diyabet hastalığının en yaygın görülen komplikasyonudur. Diyabetik hastalarda görülen nöropatinin nedeni nöronları besleyen kapiller damarlarda gelişen endotel hasarına sekonder proksimal, distal, somatik ve otonomik sinirlerde gelişen bir komplikasyondur. Sıkı glisemik kontrol tip 1 diyabette nöropatik ağrıyı sınırlar,tip 2 diyabette etkisi yoktur. Diyabetik hastaların %3 ile %25 inin nöropatik ağrıyı yaşayacağı öngörülmektedir. Akut kendini sınırlayan veya kronik sessiz bir seyirde olabilir. Distal nöropatiler klasik olarak eldiven çorap tarzı tutulum gösterirler. Hastaların hayat kalitesini ciddi boyutta bozan temas sonrası aşırı hipersensitivite, yanıcı tarzda tariflenen sıkıntılı huzursuz edici bir duruma sebebiyet verir. Tanısı semptom,patolojik nörofizyolojik test sonuçlarıyla konulur. Ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisinde pregabalin, gabapentin, venlafaksin, duloksetin, trisiklik antidepressanlar, opioidler kullanılmaktadır. Ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisi zorludur beraberinde anksiyete,depresyon,uykusuzluk ile ilişkilidir (10).

Diyabetik periferik nöropatide his kaybında kolaylaştırması sonucu ayak ülserleri, infeksiyonlar, küçük fraktürler, ayaklarda şişlik, nöro-osteo-artropati oluşabilir. Ayak bakımı (ayağın nemlendirilmesi), ayağın darbelerden korunması, ilgili eğitimlerin hastalara verilmesi ile bu durumların önüne geçilebilir (5).

Diyabetik otonom nöropati ise herhangi bir organ sistemini etkileyebilir. Kardiyak (aritmi,myokard enfaktüsü.), gastrointestinal (gastroparazi, brittle diyabet.), genitoüriner (üriner inkontinans, erektil disfonksiyon..) gibi birçok sistemi etkileyebilir. Tedavisinde öncelikle sıkı glisemik kontrol, tansiyon regülasyonu, dislipideminin tedavisi elzemdir.Hastaların şikayetlerinin devamı halinde semptomatik tedavi uygulanır (10).

2.1.6.2.3. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati,retinada bulunan mikrovasküler yapılarda vasküler geçirgenlik artışı,patolojik neovaskülarizasyon, perfüze olamayan alanlar ile karakterize ilerleyici diyabetik bir komplikasyondur (8). Yetişkin hastalardaki en önemli görme kaybı sebebidir (5).

Tip 1 diyabetik hastalarda diyabetik retinopati prevalansı %77,3 tip 2 diyabet hastalarında %25.1 dir. Bunların yaklaşık %25-%30 unda görme problemine sebebiyet verecek maküla ödemi gelişmesi öngörülmektedir (11).

Tip 1 diyabetik hastalar tanı aldıktan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir defa; tip 2 diyabetik hastalarda erken evrede yılda bir, ileri evrede 3-6 ayda bir retinopati taramaları yapmaları gerekmektedir. Gebe diyabetik hastalar ise her trimesterde retinopati taraması yaptırmalıdır (5). Retinopatin tedavisinde öncelikle sıkı glisemik kontrol ile HbA1c seviyesi % 6.5'in altında tutulma çalışılmalıdır. Egzersiz ve diyabetik diyet önerilerine uyulmalıdır.

Hipertansiyon, dislipidemi, hipoproteinemi, anemi, nefropati, nöropati, kalp rahatsızlıkları ve diğerleri gibi sistemik rahatsızlıklar da ilgili ilaçlarla tedavi edilmelidir (12). Gereğinde lazer uygulamaları, cerrahi uygulamalar (vitrektomi) ve anti-VEGF tedavi uygulanmaktadır (5).

2.1.6.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığı

Diyabetik böbrek hastalığı glomeruler filtrasyon hızında ilerleyici bir düşüş ve mikroalbuminüri ile karakterize diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur. (13) Gelişmiş ülkelerde dahil olmak üzere son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın sebebidir. (14) Diyabetik hastalarda diyabetik böbrek hastalığı gelişme oranı diyabetik hastaların %30-%40'ıdır (15). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda görülür. Tip 2 diyabetik hastalarda tanı konulduğu anda mikroalbuminüri eşlik edebilirken, tip 1 diyabet hastalarında tanıdan 15-20 yıl sonra diyabetik böbrek hastalığı gelişebilir. Bunun esas nedeni tip 2 diyabetin başlangıcının belli olmaması, sinsi seyridir. Diyabetik böbrek hastalığının kesin nedeni bilinmemekle birlikte insülin direnci, genetik, otoimmünite nedenli olabilir tahmin edilmektedir. Hiperglisemi reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına ve protein c, hegzosamin, ileri glikozilasyon ürünlerini içeren yolakların aktivasyonuna sebebiyet verir. L-6, MCP-1, TGF-beta (dönüştürücü büyüme faktörü-beta) ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) dahil olmak üzere sitokinlerde ve kemokinlerde artışla kendini gösteren fibrozis ve artmış vasküler geçirgenliğe sebebiyet veren bir tablo oluşur. Devamında albuminüri ile böbrekte podositopati gelişir. Oluşan sistemik ve intraglomeruler hipertansiyon proteinüriye sebebiyet verir. Proteinüri epitel hücrelerinin mezenşimal hücreye transforme olmasına neden olarak kronik tübüler hücrelerde hasar meydana getirir. Histopatolojik olarak diyabetik böbrek hastalığında glomeruloskleroz, glomerul bazal membranında kalınlaşma, kimmelstiel-wilson nodülleri, inflamasyon mevcuttur (13).

Diyabetik Böbrek Hastalığında Evreleme aşağıdaki şekildedir:

1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır (5).

Tarama: Tedaviden bağımsız tüm tip 2 diyabetik hastalarda yılda enaz bir kez ve tanı aldıktan 5 yıl sonra tip 1 diyabetik hastalarda albüminüri (spot idrarda albümin/kreatin oranının) ve tahmini glomeruler filtrasyon hızına bakılmalıdır. Albüminüri düzeyi 30 mg/g üzerinde olanlar ve glomeruler filtrasyon hızı ,60 mL/min/1.73 m² olan hastalar yılda iki defa takip edilmelidir.(16)

Diyabetik böbrek hastalığının tedavisinde kullanılan ace inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri hem proteinüriyi hem de glomeruler filtrasyon hızını azaltmaktadır. Bu sebeple diyabetik hastalarda kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerin ise kan basıncı düşüşüne ikincil diyabetik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı öngörülmektedir. Bu hastalarda tansiyon arteriyelin 130/80 ve altında olması hedeflenir, ileri düzey diyabetik böbrek hastalarında tansiyon arteriyelin 125/75 in altında olmasının hedef seçilmesi uygundur.(8)

Tedavi önerileri:

-Kronik böbrek hastalığının progresyonunu azaltmak için kan şekeri regülasyonu iyi bir şekilde yapılmalıdır,

- Glomeruler filtrasyon hızı 30 mL/min/1.73 m² nin üzerinde and albuminüri 30 mg/g kreatinine değerinin üzerindeki tip 2 diyabetik ve diyabetik böbrek hastalığı hastalarında;

özellikle albüminüri > 300 mg / g kreatinin olanlarda, kronik böbrek hastalığının ilerlemesi, kardiyovasküler olaylar veya her ikisi riskini azaltmak için sodyum glikoz co-transporter 2 inhibitor kullanmayı düşünmeliyiz. Kardiyovasküler açıdan risk altında olan tip 2 diyabetik, böbrek hastalığı olan hastalarda glukagon like peptid 1 reseptör agonistinin kullanılması hem kardiyovasküler riski hem de kronik böbrek hastalığının progresyonunu azaltmaktadır,

- Kronik böbrek hastalığının progresyonunu azaltmak için tansiyon arteriyel regülasyonu iyi bir şekilde yapılmalıdır,

-Serum kreatininde %30 un üzerinde artış olmaması,volüm kaybının olmaması halinde renin anjiyotensin blokajı kaldırılmamalıdır,

-Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında 0,8 g/kg günlük protein alım düzeyini geçmeyecek şekilde protein alım kısıtlamasına gitmelidir (diyaliz hastaları malnütre hasta olduklarından yüksek proteinli diyet önerilmektedir),

- Gebe olmayan diyabetik,hipertansiyon hastası ya da albüminüri/kreatinin oranı orta derecede yükselmiş (30-299 mg/g kreatinin) hastalarda;ace inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerinin kullanılması önerilir.Özellikle albüminüri/kreatinin oranı 300 mg/g kreatinin üzerinde olan tahmini glomerüler filtrasyon hızı 60 mL/dak/1.73 m² nin altında olan hastalarda ace inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerleri muhakkak kullanılmalıdır,

-Ace inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri,diüretiklerin kullanımında periyodik olarak serum potasyum ve kreatin düzeyi takip edilmelidir,

- Ace inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri normotansif seyreden, glomerüler filtrasyon hızı normal olan, albüminüri/kreatinin oranı 30 mg/g'ün altında olan hastalarda tercih edilmemelidir.

- Glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dak/1.73 m² nin altında olan hastalar nefroloji uzmanına yönlendirilmez,

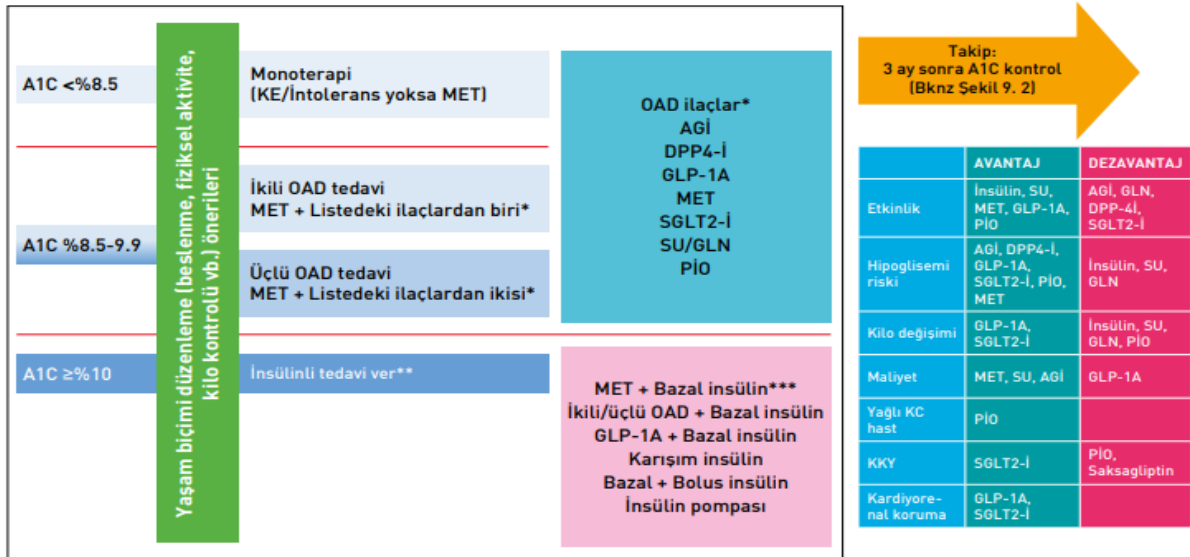
-Böbrek hastalığının etyolojisinin belirsizliğinde,hızla ilerleyen böbrek yetmezliğinde,tedavi yönetiminde zorlanıldığında hasta nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir (16).

2.1.7. Diabetes Mellitus'un Tedavisi

DM tedavisinde amaç kan şekeri regülasyonunu sağlamak,akut ve kronik komplikasyonların gelişimi ve progresyonunu önlemektir. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmeli diyet,sağlıklı beslenme,egzersiz,kilo kontrolü gibi konularına dikkat etmelidir. Tip 1 DM tedavisinde etyolojik açıdan mutlak insülin eksikliği olması sebebiyle bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmaktadır. Genellikle tip 1 diyabette gerekli insülin replasmanı 0.4-1.0 u/kg/gün aralığında olmakla berraber ortalama doz 0.5u/kg/gün dür (5). İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık yan etkisi hipoglisemidir. Sıkı kan şekeri takibi,uygun insülin dozunun ayarlanması, farmakolojik olmayan önerilere de önem verilmesi gereklidir (Tablo 8).

Tip 2 DM de farmakolojik olarak uygun oral antidiyabetikler ve veya insülin tedavisi tercih edilmektedir. Günümüzde çeşitli etki mekanizmalara sahip birçok oral antidiyabetik mevcuttur. Başlanacak oral antidiyabetik seçiminde algoritmalara bağlı kalmak ve hastayı dahili açıdan bir bütün olarak (ek hastalıkları,sosyoekonomik düzeyi,ilacın yan etki hali..) ele almak gerekmektedir.

Tablo 8: Tip 2 DM tedavi algoritması-1 (5).



*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçlar: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-İ, SU ile hızlı/kısa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD'den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KVK, KKY veya KBH olan hastalarda [renal fonksiyonlar dikkate alınarak] kanıtı olan GLP-1A veya SGLT2-İ grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.

**Hastada insülin endikasyonu varsa [Bknz. Bölüm 8] A1C kaç olursa olsun tedaviye insülin eklenir veya tamamen insülin tedavisi ile başlanır.

***Yüksek A1C nedeni ile insülin başlanan hastalarda genellikle tek başına insülin veya MET + İnsülin (Bazal, karışım veya bazal bolus) başlanıp zaman içinde tedavi düzenlenir.

KE: Kontrendikasyon, OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PiO: Pioglitazon, DPP4-İ: Diipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, KVK: Kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı.

2.1.8. Diyabetik böbrek hastalığında kullanılan ace inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri,kalsiyum kanal blokerleri etki mekanizmaları

2.1.8.1. Ace İnhibitörleri ve Anjiyotensin-II Reseptör Blokerleri

Böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden salgılanan renin karaciğerde anjiyotensinojeni anjiyotensin-I e dönüştürür. Anjiyohtensin-I anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin-II ye dönüştürülür (17). Anjiyotensin-II RAAS yolagındakien önemli vazoaktif peptittir. RAAS vucudumuzun sıvı,elektrolit dengesini ve tansiyon regülasyonunu ayarlayan hormonal bir sistemdir. Anjiyotensin-II etkisini AT-I ve AT-II reseptörleri aracılığıyla gösterir. Anjiyotensin-II nin AT-I reseptörlerini aktive etmesi böbreğin proksimal tübülünden artmış sodyum ve su absorpsiyonuna,artmış vasküler dirence,düz kas kasılmasına,artmış sempatik aktiviteye,kan basıncının yükselmesine neden olur (18). Proksimal tübülünden artan sodyum tutulumu dolaylı olarak Aldosteron salınımına neden olur. Kronik artmış anjiyotensin-II düzeyi düz kas ve kalp kası hipertrofisine,endotel disfonksiyonuna,platelet agregasyonuna neden olur. Anjiyotensin-II nin AT-II reseptörlerini aktifleştirmesi nitroz oksit,bradikininin salınmasını artırdığından vazodilatasyona neden olur (19). Ayrıca AT-II reseptörlerinin kardiyoprotektif, antiproliferatif, renal sodyum atılımına neden etkileri de mevcuttur.(18) RAAS sistemi blokajı çeşitli basamaklarda meydana gelebilir. Doğrudan renin inhibitörleri ile renin salınımı kesilebilir, Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri anjiyotensin-I in anjiyotensin-II ye dönüşümünü bloklanabilir, Anjiyotensin-II reseptör blokerleri ile anjiyotensin-II nin AT-I e bağlanmasını bloklar ve aldosteron antagonistleri aldosteronun etkilerini bloke edebilir (20, 21).

ACE inhibitörleri hipertansiyon tedavisinde birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Özellikle diyabetik ve hipertansif hastalarda renal komplikasyonların önlenmesinde, kardiyak yükü azaltması nedenli kalp yetmezliğinin tedavisinde,diyabetik nöropatinin önlenmesinde kullanılmaktadır (22). ARB tedavisi ACE inhibitörü ile benzer endikasyonlarda kullanılmakla beraber ACE inhibitörüne bağlı öksürük, anjiyonörotik ödem gibi nedenlerle ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır. Günümüzde çok sayıda ACE inhibitörü ve ARB preparatı mevcuttur.

ACE inhibitörlerinin kullanımında görülen yan etkiler; kuru öksürük (% 10 ila % 20), baş dönmesi (% 12 ila % 19), hipotansiyon (% 7 ila % 11), artan bun ve kreatin değeri (% 2'den % 11'e), senkop (% 5 ila % 7), hiperkalemi (% 2 ila % 6) şeklindedir. ARB grubu ise öksürük dışında yan etki profili açısından acei ile benzerdir. Gebelik durumunda ACE inhibitörü ve ARB kullanımı fetus açısından risk oluşturacağından tavsiye edilmez. Renal yetmezliği olan

hastalarda ACE inhibitörü ve ARB kullanımı nedenli hiperkalemi ve kreatin progresyonu açısından alert olunmalı, hasta yakın böbrek fonksiyon testleriyle izlenmelidir ve gereğinde ilaç tedavisi sonlandırılmalıdır. Aort stenozunda ACE inhibitörü benzeri kardiyak output düşürücü ajanlar tercih edilmemeli, şiddetli hipotansiyona neden olabilir. Dehidrate hastalarda da ACE inhibitörü tercih edilmemelidir (23).

2.1.8.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri kalpte, vasküler düz kasta, pankreas da bulunan L-tipi uzun etkili voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanarak kalsiyumun hüce içine girişini engeller. İki grup KKB mevcuttur, bunlar dihidropridin türevleri ve nondihidropridin türevleridir. Nondihidropridin türevlerinin sinoatriyal ve atriyoventriküler nod üzerine inhibisyon etkisi mevcuttur. Bu etki sayesinde hipertansiyon tedavisi, taşiaritmilerin tedavisi, kalbin oksijen tüketiminde azalmaya neden olur. Dihidropridin türevi KKB'leri ise periferik vazodilatasyon etkisi ile ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle hipertansiyon ve migren tedavisinde kullanılabilir (24, 25). Nondihidropridin türevi kalsiyum kanal blokerleri bradikardi, kardiyak outputta azalmaya neden olabilir. Bu nedenle kardiyak ileti problemi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Dihidropridin türevi KKB'leri yaptıkları periferik vazodilatasyon etkisi ile baş ağrısı, baş dönmesi, periferik ödeme neden olabilir. KKB'lerinin kan basıncı düşüşüne ikincil diyabetik böbrek hastalığı progresyonunu, albüminüriyi azalttığı öngörülmektedir (8). İlaç dozu düşük titrede başlanarak ,etkin ve düşük dozda tedavi sağlanmalıdır (26).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmamız 1 Ocak 2012 ve 1 Ekim 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi nefroloji polikliniğine başvuran ve diyabetik böbrek hastalığı tanısı ile takipli 131 hastanın verileri analiz edilerek gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları üniversite etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak taranmış ve hastaların verileri, çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

Araştırma Evreni ve Örnekleme

Araştırma evrenini 1 Ocak 2012 ve 1 Ekim 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi nefroloji polikliniğine başvuran diyabetik böbrek hastalığı tanısı ile takipli (bu tanıya yönelik farmakolojik tedavi altında olup 3 ay aralıklarla 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein bakılan, istenen verileri eksik olmayan hastalar ile çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olanlar) 131 hasta oluşmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, hastaların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 131 kişidir. Çalışmada araştırma kriterlerine uygun hastaların tamamı çalışmaya dahil edilmiş ve kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşılmıştır.

Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışmamız, tanımlayıcı ve gözlemsel tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırma kapsamında ilgili kliniğe ait 1 Ocak 2012- 1 Ekim 2020 tarihleri arasındaki poliklinik verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların;

- Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri (yaş, cinsiyet)
- Bazı fizik muayene ve ölçüm bilgileri (Tansiyon arteryal değerleri)
- Bazı laboratuvar değerleri (serum üre düzeyi, serum kreatinin düzeyi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-GFR) , glikolize hemoglobin düzeyi (HbA1c))

- Diyabetik böbrek hastalığına yönelik aldığı tedavi (ACE-I, ARB, Kalsiyum kanal blokörü)
- Diyabetik böbrek hastalığına dönük medikal tedavi altında 3ay arayla bakılan 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve 24 saatlik idrarda mikroprotein miktarı

Parametreleri analiz edilmiş ve diyabetik böbrek hastalığına dönük medikal tedavilerden hangisinin üstün olduğunu araştırmak amaçlanmıştır.

Araştırmaya Dahil Etme ve Dahil Etmeme Kriterleri

1 Ocak 2012 ve 1 Ekim 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi nefroloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri;

- Demografik, klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılan diyabetik böbrek hastalığı tanısı ile sağlık kontrolü amaçlı başvuran ilgili tanıya yönelik ilaç tedavisi altında 3ay aralıklarla 24 saatlik idrarda mikroalbümin, 24 saatlik idrarda mikroprotein bakılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir
- Gebeler, malign hastalıkları olanlar, aktif enfeksiyonu olan hastalar, major cerrahi operasyon geçirenler, protein kaybettiren enteropatisi olanlar, malabsorbsiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Hasta verileri ilgili izinler doğrultusunda tez danışmanı öğretim üyesi ve tez vermekle yükümlü araştırma görevlisinin literatür ışığında oluşturduğu hasta formlarına kaydedildi. Kaydedilen verilerin sonrasında Microsoft Excel dosyasına girilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Microsoft Excel dosyasından da “.sav”(SPSS) uzantılı dosyaya dönüştürülerek kaydedildi. Mevcut kayıt üzerinden istatistiksel analiz yapıldı.

Verilerin Analizi

Verilerin Analizi araştırmada verilerin analizinde SPSS 18 ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılmıştır. Tedavi gruplarına ait 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve mikroprotein ölçümlerinin aylara göre karşılaştırılmasında parametrik olmayan ikiden çok bağımlı grup testi olan Friedman Testi kullanılmıştır. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik unsurlar, basit tanımlayıcı istatistikler yardımıyla özetlenmiş ve grafiksel olarak sunulmuştur. Gruplar-arası karşılaştırmada yine nonparametrik testlerden olan Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Aylar arasındaki değişimleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi

kullanılmıştır. Ayrıca değişkenler arası ilişkilerde Spearman's Korelasyon Katsayısı kullanılarak, ilişki durumları özetlenmiştir. Tüm istatistiksel testlerde birinci tip hata oranı 0.05 alındığından, $p < 0.05$ bulunan analizlerde anlamlı farklılıklar elde edildiği söylenmiştir.

Araştırmaya Ayrılan İnsan Gücü ve Bütçe

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır

Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir çalışma olması nedeni ile ön denemesi yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesinde değerlendirilmiştir

Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın etik hali için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başkanlığına başvurulmuş 06/03/20 tarihinde 2020/04 sayı numarası ile etik kurul onamı alınmıştır. Ayrıca başhekimliğe dilekçe ile başvurularak hasta verilerinin erişim ve kullanım izni açısından ilgili birimden izin alınmıştır.

Araştırmanın verileri sadece bilimsel amaçlı kullanılmış, Araştırma hazırlanırken hastalara ait kişisel bilgiler araştırma raporunda, 3.sahışlarla ve kurumlarla paylaşılmamıştır. Mevcut tez çalışması Helsinki Deklerasyonu, hasta hakları sözleşmesine uygun şekilde ilgili etik kurul ve kurum izinleri alınarak yürütülmüştür.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğine Ocak 2012 - Ekim 2020 tarihleri arasında rutin kontrolleri için başvuran, diyabetik böbrek hastalığı nedeniyle takipli 1 yıllık takiplerinde 3 ay aralıklarla 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve 24 saatlik idrarda mikroprotein tetkiklerine bakılan hastalarda, anjiyotensin-2 reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerlerinin proteinüri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi yapıldı. Retrospektif olarak yapılan çalışma, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan toplam 131 olgu ile gerçekleştirildi. Olguların yaş ortalaması $61,70 \pm 11,7$ idi (Tablo 9). Olguların 75'i (%57,3) kadın, 56'si (%42,7) erkek idi (Şekil 1).

Tablo 9: Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Sonuçları

	<i>Örneklem Sayısı:131</i>
	<i>Ortalama \pm standart sapma</i>
Yaş (yıl)	$61,70 \pm 11,70$
Cinsiyet (E/K) (%)	57,3/ 42,7
Sistolik tansiyon (mmHg)	$136,71 \pm 21,98$
Diyastolik tansiyon (mmHg)	$77,26 \pm 11,48$
Üre (mg/dl)	$60,36 \pm 36,11$
Kreatinin (mg/dl)	$1,57 \pm 1,12$
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	$55,76 \pm 28,66$
HbA1c (mmol/mol)	$8,01 \pm 2,13$
0. ay üMa (mg/gün)	$549,08 \pm 864,14$
3. ay üMa (mg/gün)	$490,25 \pm 784,26$
6. ay üMa (mg/gün (mg/gün)	$437,26 \pm 738,50$
9. ay üMa (mg/gün)	$371,12 \pm 621,66$
12. ay üMp (mg/gün)	$338,31 \pm 593,68$
0.ay üMp (mg/gün)	$857,14 \pm 1199,80$
3. ay üMp (mg/gün)	$746,87 \pm 982,77$
6. ay üMp (mg/gün)	$695,37 \pm 956,07$
9. ay üMp (mg/gün)	$605,45 \pm 809,06$
12. ay üMp (mg/gün)	$551,19 \pm 781,45$

Kısaltmalar: E: Erkek, K: Kadın, üMa: üriner mikroalbümin, üMp: üriner mikroprotein, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HbA1c: glikolize hemoglobin.

Şekil 1: Araştırmaya katılan hastaların cinsiyet oranları



Şekil 2: Diyabetik böbrek hastalığı ile takipli hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı



Hastalar diyabetik böbrek hastalığına dönük 5 tedavi seçeneği altında gruplarıydı (Şekil-2). Hastaların 34 (%26)'ü sadece ACEİ, 29 (%22.1)'u sadece ARB, 29 (%22.1)'u sadece KKB, 14 (%10.7) ü ACEİ ve KKB kombinasyonu, 25 (%19.1)'i de ARB ve KKB kombinasyon tedavisi almaktaydı.

Bu 5 tedavi seçeneğinin diyabetik böbrek hastalığında proteinüriye olan etkisini analiz edildi. ACEİ tedavi grubunda 24 saatlik mikroalbumine ($p=0.001$) ve 24 saatlik mikroprotein ($p=0.001$) göre bakıldığında aylara göre anlamlı farklılık göstermekteydi. ARB tedavi grubunda 24 saatlik mikroalbumine ($p=0.009$) ve 24 saatlik mikroprotein ($p=0.001$) göre bakıldığında aylara göre anlamlı farklılık göstermekteydi. KKB tedavi grubunda 24 saatlik mikroalbumine ($p=0.001$) ve 24 saatlik mikroprotein ($p=0.001$) göre bakıldığında aylara göre anlamlı farklılık göstermekteydi.

ACEİ+KKB tedavi grubunda 24 saatlik mikroalbumine ($p=0.002$) ve 24 saatlik mikroprotein ($p=0.004$) göre bakıldığında aylara göre anlamlı farklılık göstermekteydi. 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri açısından 0. Ay ($p=0.034$), 3. Ay ($p=0.048$), 6. Ay ($p=0.042$), 9. Ay ($p=0.050$) ve 12. Ay ($p=0.05$)'larda tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı izlendi. 24 saatlik idrarda mikroprotein düzeyleri açısından 0. Ay ($p=0.017$), 3. Ay ($p=0.031$) ve 6. Ay ($p=0.030$), 9. Ay ($p=0.017$) ve 12. Ay ($p=0.027$) larda tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. ACEİ+KKB ile ACEİ gruplarının 3'er aylık 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve mikroprotein düzeylerindeki değişimler incelendiğinde değişim miktarı açısından tedavi yöntemleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı söylenebilir.

ARB+KKB grubu 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerindeki 3'er aylık değişim ile ARB grubu 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerindeki 3'er aylık değişim incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu söylenebilir ($p<0.05$).

KKB ve ACEİ arasında 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve mikroprotein açısından anlamlı fark yoktu. KKB grubu 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerindeki 3'er aylık değişim ile ARB grubu 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerindeki 3'er aylık değişim incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu vardı. KKB deki 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve mikroprotein açısından azalış miktarlarının ARB'den fazla olduğu söylenebilir. KKB grubu 24 saatlik idrarda mikroprotein düzeylerindeki 3'er aylık değişim ile ARB grubu 24 saatlik idrarda mikroprotein düzeylerindeki 3'er aylık değişim incelendiğinde arasındaki değişimlerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu izlendi.

ACEİ+KKB ile ARB+KKB kombinasyonları arasında 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve mikroprotein açısından anlamlı fark yoktu. Sistolik arteriyel tansiyon ile aylara göre 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve mikroprotein düzeyleri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı.

Üre ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein düzeyi arasında her ayda pozitif yönlü ilişki vardı. Kreatinin ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein düzeyi arasında her ayda pozitif yönlü ilişki vardı. GFR ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein düzeyi arasında her ayda negatif yönlü ilişki vardı. HbA1c ile 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein düzeyi arasında ilişki yoktu. 9. ay (0.032)ve 12. Aylarda (0,026) ölçülen idrarda 24 saatlik mikroprotein değerlerinin yaşla negatif yönlü zayıf bir ilişkisi mevcuttur.



Tablo 10: Tedavi Gruplarına Göre Hastaların Tansiyon Arteriyel, Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Değerleri

		<i>Ortalama ± Standart Sapma</i>
ACEİ	Yaş (yıl)	51,58 ± 13,84
	Cinsiyet (E/K) (%)	41,2/ 58,8
	Sistolik Tansiyon (mmhg)	128.64 ± 21,86
	Diyastolik Tansiyon (mmhg)	75.44 ± 10,98
	Üre (mg/dl)	58.88 ± 49,34
	Kreatinin (mg/dl)	1.38 ± 1,01
	GFR (ml/dk/1.73 m2)	71.85 ± 34,99
	HbA1c (mmol/mol)	8.29 ± 1,96
ARB	Yaş (yıl)	65,96 ± 8,89
	Cinsiyet (E/K) (%)	44,8/ 55,2
	Sistolik Tansiyon (mmhg)	144.44 ± 20,62
	Diyastolik Tansiyon (mmhg)	78.03 ± 10,48
	Üre (mg/dl)	50.62 ± 18,61
	Kreatinin (mg/dl)	1.37 ± 0,51
	GFR (ml/dk/1.73 m2)	55.41 ± 21,14
	HbA1c (mmol/mol)	7.84 ± 2,06
KKB	Yaş (yıl)	66,34 ± 7,92
	Cinsiyet (E/K) (%)	51,7/ 48,3
	Sistolik Tansiyon (mmhg)	129.93 ± 17,88
	Diyastolik Tansiyon (mmhg)	73.20 ± 11,97
	Üre (mg/dl)	74.34 ± 38,51
	Kreatinin (mg/dl)	2.08 ± 1,85
	GFR (ml/dk/1.73 m2)	43.58 ± 24,68
	HbA1c (mmol/mol)	8.45 ± 3,0
ACEİ+KKB	Yaş (yıl)	63 ± 8,11
	Cinsiyet (E/K) (%)	21,4/ 78,6
	Sistolik Tansiyon (mmhg)	146.4 ± 25,21
	Diyastolik Tansiyon (mmhg)	81.4 ± 11,35
	Üre (mg/dl)	69.5 ± 29,17
	Kreatinin (mg/dl)	1.86 ± 0,82
	GFR (ml/dk/1.73 m2)	41.9 ± 28,54
	HbA1c (mmol/mol)	7.14 ± 0,97
ARB+KKB	Yaş (yıl)	64,40 ± 8,69
	Cinsiyet (E/K) (%)	44/ 56
	Sistolik Tansiyon (mmhg)	141.16 ± 21,27
	Diyastolik Tansiyon (mmhg)	81.24 ± 11,47
	Üre (mg/dl)	52.32 ± 25,49
	Kreatinin (mg/dl)	1.29 ± 0,43
	GFR (ml/dk/1.73 m2)	56.16 ± 20,83
	HbA1c (mmol/mol)	7.83 ± 1,60

Tablo 11: Tedavi Gruplarına Göre Hastaların 24 Saatlik İdrarda Mikroalbümin Değerleri

		<i>Ortalama ± Standart Sapma</i>
ACEİ	0. Ay	628,44 ± 980,44
	3. Ay	537,97 ± 840,96
	6. Ay	514,76 ± 885,61
	9. Ay	391,11 ± 563,72
	12. Ay	364,08 ± 545,50
ARB	0.Ay	185,44 ± 344,21
	3.Ay	167,10 ± 307,53
	6.Ay	153,79 ± 295,11
	9.Ay	142,03 ± 296,18
	12.Ay	136,75 ± 305,98
KKB	0.Ay	487,27 ± 556,95
	3.Ay	453,37 ± 596,58
	6.Ay	370,00 ± 506,63
	9.Ay	325,58 ± 497,69
	12.Ay	288,44 ± 489,65
ACEİ+KKB	0.Ay	1036 ± 1348,87
	3.Ay	980,71 ± 1248,32
	6.Ay	949,14 ± 1176,98
	9.Ay	907,92 ± 1110,36
	12.Ay	857,50 ± 1070,86
ARB+KKB	0.Ay	662 ± 955,26
	3.Ay	568,92 ± 843,97
	6.Ay	452,08 ± 678,35
	9.Ay	361,92 ± 602,16
	12.Ay	304,16 ± 527,67

Tablo 12: Tedavi Gruplarına Göre Hastaların 24 Saatlik İdrarda Mikroprotein Değerleri

		<i>Ortalama ± Standart Sapma</i>
ACEİ	0. Ay	989,64 ± 1416,30
	3. Ay	819,61 ± 1038,09
	6. Ay	779,64 ± 1079,71
	9. Ay	608,55 ± 700,16
	12. Ay	590,02 ± 712,79
ARB	0.Ay	347,24 ± 487,57
	3.Ay	331,48 ± 464,69
	6.Ay	315,27 ± 444,11
	9.Ay	280,79 ± 419,39
	12.Ay	279,44 ± 432,62
KKB	0.Ay	803,51 ± 934,80
	3.Ay	689,37 ± 761,57
	6.Ay	655,48 ± 839,06
	9.Ay	547,72 ± 731,54
	12.Ay	497,89 ± 774,99
ACEİ+KKB	0.Ay	1548,50 ± 1867,20
	3.Ay	1416,64 ± 1633,29
	6.Ay	1261,21 ± 1441,36
	9.Ay	1262,71 ± 1331,15
	12.Ay	1161,50 ± 1270,78
ARB+KKB	0.Ay	943,48 ± 1106,71
	3.Ay	821,40 ± 942,83
	6.Ay	751,08 ± 891,59
	9.Ay	676,76 ± 832,79
	12.Ay	533,64 ± 715,49

5. TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda nefropati gelişimi, renal replasman tedavi gereksinimine varan geri dönüşümsüz böbrek hasarı ile neticelenmekte ve bu hastalarda artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bilindiği gibi artan miktarlarda proteinüri, ilerleyen böbrek hasarını yansıtan iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (27, 28). Antihipertansif ilaç kullanımının KBH olan hastalarda proteinüri, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (29). Ancak bu antihipertansif ilaçlardan KKB'lerin diyabetik nefropati bulgularında iyileştirme etkinliğinin ACE inhibitörleri kadar olup olmadığı halen tartışmalıdır (30). Bu çalışmada, diyabetik nefropati nedeniyle takipli hastaların bir yıllık izlemlerinde ACE inhibitörü, ARB ve KKB kullanımının proteinüri üzerine etkinliği değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda diyabetik nefropati nedeniyle takipli hastalar kullanmış oldukları tekli veya kombine antihipertansif tedavilere göre gruplandırıldığında ACE inhibitörü ve ARB kullananlarda literatürle uyumlu olarak bir yıllık takiplerinde 24 saatlik idrarda protein ve albümin miktarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma bulundu. Hasta takiplerinde kan basıncı değerlerinin benzer seyretmesi bu antihipertansif ilaçların böbrek koruyucu etkilerinin anlamlılığını ortaya koymaktadır.

1980'lere kadar uzanan klinik çalışmalar ACEI'lerin diyabette böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir. İlk olarak Taguma ve arkadaşları, nefrotik üremik diyabetik hastalarda bir ACE inhibitörü olan kaptoprilin idrar albümin atılımını azaltarak IDDM hastalarında böbrek fonksiyon kaybı için kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak koruyucu faydalarını bildirmişlerdir (31). Amann ve arkadaşları, diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülen kemokinlerdeki değişkenliği araştırmışlar (32). Yapmış oldukları çalışmalarında, bir ACE inhibitörü olan lisinopril ile tedavi uygulanan ve diyabetik nefropati evre 3-5 olan 22 tip 2 diyabet hastasında RAAS bloke edilmesinin monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in idrar seviyelerindeki değişkenliğini incelemişler. Ayrıca bir yıllık tedavi sonrasında, tedavi öncesi ve sonrası üriner MCP-1 düzeyleri ile böbrek fonksiyonu, glukoz ve lipid metabolizması parametreleri arasındaki korelasyonu değerlendirmişler. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ACEI lisinopril ile tedavi edilen diyabetik nefropatili hastalarda kemokin MCP-1'in idrar seviyelerinde ciddi bir azalma izlenmiş. Proteinüride gözlemlenen iyileşme ile MCP-1 seviyelerinin azalması arasında iyi korelasyon gösterilmiş. Bununla birlikte üriner MCP-1'in

glisemik kontrol, serum lipid seviyeleri veya kan basıncı ile korelasyonu bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışma deneklerinde sistemik kan basıncı hemen hemen değişmeden kaldığından, ağırlıklı olarak AT-II'nin hemodinamik olmayan etkilerinin üriner MCP-1'de gözlemlenen düşüşten ve buna eşlik eden böbrek fonksiyon iyileşmesinden sorumlu olduğunu öne sürülmüş. Başka bir çalışmada Lewis ve arkadaşları, insüline bağımlı diyabetli 409 hastayı, klinik proteinüri (> 500 mg / dl) ve serum kreatinin <2.5 mg / dl, ortalama 2.7 yıllık bir takip süresince kaptopril veya plasebo almak üzere randomize etmiş. ACE inhibisyon tedavisi bu hastalarda proteinüride azalma ve serum kreatinin, diyaliz ve ölüm riskinde% 50 azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Kaptopril tedavisiyle ilişkili risk azalması, hipertansif hastalarda normotansif hastalara kıyasla önemli ölçüde farklı bulunmamış ve tedavi periyodu sırasında kan basıncına göre düzeltildikten sonra, kaptopril grubunda bulunan daha az ilerleme, sistemik kan basıncı üzerindeki etkiden bağımsız bulunmuş (33). Sonuçta kan basınçlarındaki değişikliklerden bağımsız olarak ACE inhibitörleri kullanımının diyabetik hastalarda proteinüriyi azaltmak için etkili olduğu görülmektedir (32). Bizim çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak ACE inhibitörlerinin proteinüri üzerine olumlu etkilerini göstermektedir. Bu etkileri temelde RAA sistem üzerine olan inhibitör etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Gerek diyabetik nefropatide, gerekse de diyabet dışı nedenlere bağlı KBH olan hastalarda böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde yavaşlatıcı olarak RAAS baskılayan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (34, 35). Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında da ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile RAS'ın bloke edilmesinin böbrek fonksiyonunu koruduğu bildirilmiştir (35-37).

RAA sisteminde anjiyotensin I'in ACE sayesinde bir oktapeptit olan anjiyotensin II, damar düz kas hücrelerine direkt etkisi olan güçlü bir vazokonstriktördür. Diğer bilinen etkileri arasında sempatik aktivasyon, adrenal bezden aldesteron salınımında artış, profibrotik ve proinflamatuvar sitokinlerin yapımının uyarılması ve böbrekteki mezangial hücrelerde hipertrofi ile hiperplaziye yol açması yer almaktadır (38).

Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin diyabetik proteinürlü hastalarda renoprotektif etkisi değerlendirilmiştir (28). Bu çalışmada ACEI ve ARB ile monoterapi başlanan ve aynı zamanda diyabetik nefropatisi veya diyabetle birlikte proteinürisi olan 3739 ACEI kullanıcısı ve 3316 ARB kullanıcısı olan hastalar ile retrospektif bir kohort çalışması yürütülmüş. Yaygın kullanımına göre ACEI grubunda kaptopril, enalapril,

fosinopril ve perindopril kullanımını seçilirken ARB de en yaygın kullanılan irbesartan, losartan ve valsartan alt grupları olarak belirlenmiş. Çalışmalarının bulgularına göre proteinürlü diyabetik hastalarda ARB'lere kıyasla ACEI'lerin nispeten renoprotektif ve güvenli tedaviler olduğunu öngörmüşler. ACEI arasında enalaprilin renoprotektif etkisinin kaptoprilinden üstün olduğu, ARB'ler arasında ise valsartanın renoprotektif etkisinin irbesartandan üstün olduğu görülmüş. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, 10378 hastayı kapsayan 26 randomize kontrollü deneme çalışmaya dahil edilmiş (39). Diyabetik ve albüminürik hastalarda ACE inhibitörü ve ARB tedavisinin mortalite ve renal etkileri ilgili çalışmada değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında ARB tedavisi SDBY riskini %23 oranında azalttığı buna karşın ACE inhibitör tedavisinin azalmış SDBY riskiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. ARB tedavisi alanlarda serum kreatin düzeyinin iki katına kadar yüksek bulunmuş. Mevcut çalışma renoprotektif etkileri düşünüldüğünde ARB tedavisinin albüminürik diyabetik hastalarda önerilebileceğini ifade etmektedir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ARB'lerin proteinüri üzerine anlamlı derecede olumlu etkileri görülmüştür.

ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerinin gerek diyabetik nefropatide, gerekse de diyabet dışı nedenlere bağlı KBH olan hastalarda kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak rol aldıkları renoprotektif etkileri diğer antihipertansif ilaçlara üstünlükleridir. Bu etkinliklerini, anjiyotensin II'nin glomerüler efferent arterioller üzerindeki vazokonstriktif etkisinin zayıflamasının bir sonucu olarak glomerüler kapiller basıncın azaltılması ve bunun yanında mezanjial, epitel ve fibroblast hücreleri üzerinde büyüme faktörü etkinliği olan başta dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF beta) olmak üzere çeşitli otkrin faktörler ile sitokinlerin sentezinin indüklenmesinin baskılanması ile oluştuğu düşünülmektedir (34, 35, 40). Sonuçta, yararlı antihipertansif etkinin yanı sıra, RAS blokajı, anjiyotensin II'nin glomerüler efferent arteriyoller üzerindeki vazokonstriktif etkisinin zayıflamasının bir sonucu olarak glomerüler kapiller basıncı normale döndürerek ve diğer tüm hemodinamik olmayan anjiyotensin aracılı etkileri inhibe ederek proteinüride azalma veya ilerlemenin yavaşlamasına neden olmaktadır (29, 32).

Genel olarak hipertansif hastalarda böbrek hasarının oluşumunu önlemek veya ilerlemesini yavaşlatmak ve kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik iki ana strateji üzerinde durulmaktadır. Bunlar; kan basıncı kontrolü ve RAAS inhibisyonudur (30, 41). Bundan dolayı hipertansif hastalarda antihipertansif ilaçlardan KKB'lerinin diyabetiklerde nefropatinin ilerlemesi ve proteinüri üzerine etkisi merak konusu olmuştur. Yapılan bir meta-analizde randomize kontrollü çalışmalar ele alınarak ACEI'leri ve KKB'lerin diyabetik nefropatinin

tedavisinde etkinliği karşılaştırılmış (30). ACEI' leri ile KKB' lerinin diyabetik nefropatinin KB, idrar albümin atılımı, 24 saatlik idrar protein miktarı ve GFR üzerinde benzer iyileşme etkilerinin olduğu bildirilmiş. Haider ve arkadaşları, KKB' leri kullanımının KBY hastalarında mortalite ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada 1992 ile 2009 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan 2.687 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirmiş. ACE inhibitörleri, ARB, beta blokerler, KKB ve alfa blokerlerin kullanımını analiz edilmiş. Alfa bloker ve KKB kullanımında ardışık diyaliz, hastalığın ilerlemesi, diabetes mellitus tip 1 ve 2, arteriyel hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, erkek cinsiyeti yaş ve glomerüler filtrasyon hızı, mortalite ile ilişkilendirilmiş. KKB' leri alan ve almayan hastalar arasında başlangıçta ve takipte proteinüri açısından fark saptanmamış. Bu sonucun farklı KKB' ler kullanımının değerliğinden kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmıştır (42) . CARTER alışmasında (43) L tipi KKB değil L/N tipi KKB tedavisinin makroalbminrili hipertansif RAS inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda proteinüriye etkisi olduğu gösterilmiş. .L/N tipi KKB mevcut etkinliğini periferik sempatik sinir uçlarında bulunan N tipi kalsiyum kanal inhibisyonuyla norepinefrin salgısını azaltarak afferent ve efferent arteriyelerde vazodilatasyon sonucu glomeruler basınç arışını düzelterek gerçekleştirdiği ortaya konmaktadır. Aynı çalışmada ileri düzeyde nefropatik diyabetik hastalarda diyabetik nöropati nedenli L/N tipi KKB renal sempatoinhibisyon yoluyla renoprotektif etki göstermeyebileceği ifade edilmiştir. Ando ve arkadaşları (44), tarafından karşıt sonuçların elde edildiği 365 hastayı kapsayan çok merkezli, prospektif randomize bir çalışmada RAS bloklu tip 2 diyabetik ve mikroalbminrik hastalarda L/N tipi KKB silindipin ile L tipi KKB olan amlodipini karşılaştırılmış. Her iki ajanın kan basıncını eşit düşürdüğü görülmüş. Tedavi ile hedef kan basıncına ulaşan alt grupta silindipinle albüminüri klirensi azalırken, amlodipinle değermemiş. Her iki tedavi grubunda anlamlı bir sonuç alınamamıştır. Mevcut çalışmada diyabetik nöropati varlığı, farklı BMI indeksine sahip hasta profilleri, başlangıç proteinüri düzeylerinin farklı olması, verilerin KKB' lerini birebir karşılaştırmamış olması mevcut durumu doğurmuş olabilir. Bizim çalışmamızın bulgularına bakıldığında diyabetik hastalarda antihipertansif olarak tekli KKB kullanımının ACE inhibitörlerine göre bir üstünlüğü görülmemişken takiplerinde ARB kullananlara göre proteinüride daha fazla azalmaya neden olduğu grlmştir.

Benzer olarak Smith ve arkadaşlarının (45) KKB tedavi türlerinin proteinüri üzerine etkinliğini araştırdığı bir çalışmada non-dihidropridin türü olan KKB (diltiazem) ve dihidropridin türevi (nifedipin)' e göre proteinüriyi azalttığı gösterilmiş. Bu çalışmaya 21 tip 2

diyabetli ve hipertansiyonlu nefropatik hasta alınmış. Hastalarda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, üriner protein atılımı, glomerüler filtrasyon hızı, renal plazma akışı, nötr dekstran ve IgG klerens verileri taranmış. Glomerüler filtrasyon hızı, renal plazma akışı, nötr dekstran ve IgG klirensi her üç ayda bir, arteriyel basınç ve kalp hızı her ay ölçülmüş. Hastalar 21 ay takip edilmiş. Gruplar arasında herhangi bir başlangıç değeri arasında önemli bir fark bulunmamış. Süre boyunca çalışmada ölçülen herhangi bir zaman noktasında GFR, arteriyel hipertansiyon, HbA1c, sodyum alımında herhangi biri açısından gruplar arasında önemli bir fark kaydedilmemiş. Başlangıçtan itibaren proteinüri değişikliği miktarında gruplar arasında 21. ayda net farklılıklar ortaya çıkmış. Ayrıca, sadece diltiazem için randomize edilen grup 21. ayda çok büyük boyutlu dekstranlarla (50 Å) azalmış bir klirens gösterdiği tespit edilmiş. Dekstran klirensindeki azalma, diltiazem grubunda IgG klirensindeki azalma ile paralellik göstermiş. Nifedipin grubunda IgG klirensi azalmamış. Büyük boyutlu dekstranların klirensindeki bu azalma, 21 ayda proteinürideki azalmalarla ilişkili bulunmuş. Proteinürideki bu değişiklik gruplar arasında kan basıncında anlamlı bir fark olmadığından kan basıncı değişikliğine bağlanmamış. Bu sonuçlar, proteinüride sürekli azalmalar sağlayan non-dihidropridin KKB'lerin bunu kısmen glomerüler boyut permselektivitesini iyileştirerek yaptığı hipotezi ile açıklanmıştır. Benzer olarak in vitro çalışmalar, diltiazemin hem afferent hem de efferent arterioller vazodilatasyon yaparken, nifedipinin bunu yapmadığını göstermektedir (46, 47). Bizim çalışmamızda başlangıç kan basıncı değerleri daha yüksek olan hastalarda tekli KKB kullanımının proteinüri üzerine etkisine bakıldığında 12 aylık takip süresi sounda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma görülmüştür. Çalışmamızın bulguları literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. KKB'lerinin böbrek koruyucu rolü, öncelikle kan basıncı üzerine etkisi ve neden olduğu sistemik vazodilatasyonla açıklanabilir.

Güncel literatür verilerine göre KKB'lerin faydalı etkilerinin, hücre zarındaki L tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum iyonlarının içe doğru akışının engellenmesinin neden olduğu sistemik vazodilatasyon ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (27, 30, 44, 48). Amerikan Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon Çalışmasından elde edilen veriler, böbrek fonksiyonu korunmuş veya hipertansif KBH hastalarında, KKB'leri tek başına veya bir ACE inhibitörü veya bir ARB ile kombinasyon halinde dikkate alınacak etkili antihipertansif ilaçlar olarak sunulmaktadır (49). Robert D. Toto ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, 304 hipertansif diyabetik nefropati hastasında albüminüriyi azaltmak için bir trandolapril/verapamil sabit doz kombinasyonunun benazepril / amlodipinle karşılaştırılmasını içeriyor. Her iki tedavinin de hipertansif tip2 diyabetik hastalarda albüminüriyi azalttığı, tedavi rejimleri arasında albüminürideki azalmanın

büyükliğünde bir fark olmadığı gösterilmiş. Benazepril / amlodipin grubunda tansiyon arteriyelin daha regüle seyretmesine rağmen albüminüri seviyesinin benzer olduğu görülmüş (50). Bu çalışmada ise non-dihidropridin türü olan KKB ve dihidropridin türü olan KKB tedavisinin albüminüri düzeyinde benzer etkileri olduğu vurgulanmıştır. Benzer olarak Bakris ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, diyabetik nefropati hastalarında bir ACE inhibitörü ve KKB kombinasyonunun proteinüri üzerine etkisi değerlendirilmiş (51). Diyabetik nefropatide non-dihidropridin türü olan KKB ve ACE inhibitörü kombinasyonunun her iki maddenin yüksek dozlardaki etkisine kıyasla daha fazla azalma gösterdiği belirtilmiş. Sonuçların yorumlanmasını karıştıran iki faktöre dikkat çekilmiştir. Birincisi gruplar arasında farklı derecede kan basıncı sağlanma olasılığı ikincisi 1 gr/gün ün üzerinde proteinürik olan hastaların kan basıncı kontrolünden daha fazla yarar görmesi olasılığıdır. Literatürdeki çalışmalar da kombinasyon tedavisinin proteinürideki azalmayla renoprotektif etkisini doğrulamaktadır. Non-dihidropridin KKB'inin, özellikle bir ACE inhibitörü ile birlikte olduğunda, albüminüri veya proteinüride bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (48, 52, 53). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, ACE inhibitörleri ile KKB'lerinin kombine edildiğinde tek başına ACE inhibitörü kullanımına bir üstünlüğü görülmezken ARB ile KKB kombinasyonu tek ARB kullanımına göre istatistiksel anlamlı olarak proteinüri üzerine olumlu etkisi bulunmuştur.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar şunlardır. Birincisi tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi güçlü istatistiksel sonuçlara ulaşabilmek için hasta popülasyonumuzun genişliğinin darlığıdır. Üçüncüsü hastaların 24 saatlik idrar tetkikini usulüne uygun toplayıp toplamaması sorunsalıdır. Dördüncüsü sıkı tansiyon arteriyel takibi yapılmamış oluşu ve proteinüri düzeyi 1 gr/gün ün üzerinde hastaların tansiyon regülasyonundan daha fazla yarar göreceği olasılığıdır. Beşincisi diyabetik alt tiplendirme yapılmamış olması ve diyabetin kendi içindeki çeşitliliğidir. Altıncısı tedavi gruplarının kendi içindeki çeşitliliği, yedincisi KKB tedavisinin nerdeyse tamamının non-dihidropridin KKB oluşudur. Sekizincisi hastaların başlangıç 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve mikroprotein düzeyinin benzer olmaması şeklinde sıralanabilir.

6. SONUÇLAR

Bizim çalışmamızın bulgularına göre, diyabetik böbrek hastalığında ACEI, ARB ve KKB'lerin ayrı ayrı tekli kullanımlarında literatürle uyumlu olarak proteinüriyi hasta takiplerinde azalttığı görüldü. ACEI ve ARB'lerin ilk tercih olarak kullanılmadığı olgularda KKB'lerin tercih edilmesi bir çelişki oluşturacağı yönünde değerlendirilebilir. Bununla birlikte KKB'leri ile ACE inhibitörlerinin birlikte kullanılması tekli ACE inhibitörü kullananlara göre proteinüri azalmasında bir üstünlük oluşturmamıştır.

ACE inhibitörü ile ARB'lerin kan basıncı üzerine olumlu etkilerinden bağımsız RAA sistemi üzerinden sempatik sistem, çeşitli sitokinler ile oluşan fibrinojenik aktivite artışı ve mezengial hipertrofik etkilerinin anlamlı yarar sağlayacağı ortadadır. Bundan dolayı, mikroalbuminüri veya proteinüri varlığı, bir ACE inhibitörü veya bir ARB kullanma ihtiyacını zorlar, ancak KKB'lerinin, tümü olmasa da çoğu hasta tarafından gerekli olacak ajan kombinasyonunun bir parçası olarak değerlendirilmesini engellemeyeceğini düşünmekteyiz.

Bununla birlikte, albuminüri olmadığında ve korunmuş bir GFR (60 ml / dak) ile, bir KKB'ü, birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Ayrıca bu hastaların büyük bir yüzdesinde kombinasyon terapisine ihtiyaç duyacaktır ve bir ACE inhibitörü veya bir ARB eklenmesi yeterli olacağını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2019;127(S 01):S1-s7.
3. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
4. Emral R. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisinde İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu Dışında Kalan Sorunlar. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji - Özel Konular. 2015;8(2):15-20.
5. Grubu DMÇvE. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020(Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Klavuzu):21.
6. UDK Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi Türkiye Diyabet Vakfı. 2019:16.
7. S. Bakanlığı. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2015.
8. Lee Goldman AIS. Goldman's Cecil Medicine 24th Edition. Ünal S, editor2015.
9. Kasper DL FA, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Education MH, editor2015.
10. Vinik A, Casellini C, Nevoret ML. Diabetic Neuropathies. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.; 2000.
11. Wilkinson-Berka JL, Miller AG. Update on the treatment of diabetic retinopathy. TheScientificWorldJournal. 2008;8:98-120.
12. Shukla UV, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

13. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
14. Rabkin R. Diabetic nephropathy. Clinical cornerstone. 2003;5(2):1-11.
15. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2018;71(6):884-95.
16. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. 2020.
17. Maggioni AP. Efficacy of Angiotensin receptor blockers in cardiovascular disease. Cardiovascular drugs and therapy. 2006;20(4):295-308.
18. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. Vascular health and risk management. 2011;7:749-59.
19. Maggioni AP, Latini R. The angiotensin-receptor blockers: from antihypertensives to cardiovascular all-round medications in 10 years? Blood pressure. 2002;11(6):328-38.
20. Hill RD, Vaidya PN. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
21. Weber MA. The angiotensin II receptor blockers: opportunities across the spectrum of cardiovascular disease. Reviews in cardiovascular medicine. 2002;3(4):183-91.
22. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
23. Goyal A, Cusick AS, Thielemier B. ACE Inhibitors. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
24. Lin Y, Ma L. Blood pressure lowering effect of calcium channel blockers on perioperative hypertension: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018;97(48):e13152.
25. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, et al. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. International journal of cardiology. 2019;283:55-63.
26. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.


27. Nosadini R, Tonolo G. Cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes mellitus: the role of calcium channel blockers. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2002;13 Suppl 3:S216-23.
28. Hsu FY, Lin FJ, Ou HT, Huang SH, Wang CC. Renoprotective Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Diabetic Patients with Proteinuria. *Kidney & blood pressure research.* 2017;42(2):358-68.
29. Luño J, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Lorenzo I, Valderrábano F. Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney international.* 1998;54:S112-S9.
30. Zhang Z, Chen C, Lv S, Zhu Y, Fang T. Comparing the Efficacy of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors with Calcium Channel Blockers on the Treatment of Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *Iranian journal of public health.* 2019;48(2):189-97.
31. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *The New England journal of medicine.* 1985;313(26):1617-20.
32. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes care.* 2003;26(8):2421-5.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine.* 1993;329(20):1456-62.
34. Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2008;3 Suppl 1(Suppl 1):S3-10.
35. Zheng CM, Wang JY, Chen TT, Wu YC, Wu YL, Lin HT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker monotherapy retard deterioration of renal function in Taiwanese chronic kidney disease population. *Scientific reports.* 2019;9(1):2694.
36. Yoshida K, Yasujima M, Kohzuki M, Kanazawa M, Abe K. Effects of Chronic Treatment with Calcium Channel Blockers or Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors on Renal Function in Streptozotocin-Treated Hypertensive Diabetic Rats. *Hypertension Research.* 1994;17(1):35-41.

37. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M, Yoshida K, Fu LP, Obara K, et al. Antihypertensive and renal-protective effects of losartan in streptozotocin diabetic rats. *Journal of hypertension*. 1995;13(1):97-103.
38. Ecdet DT. Renin inhibisyonu ve böbrek. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2009;37 Suppl 7:28-31.
39. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney & blood pressure research*. 2018;43(3):768-79.
40. Selçuk PDY. ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri. *TÜRK Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği*. 2002.
41. Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, Wetzels JF. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney international*. 1998;53(6):1559-73.
42. Haider DG, Sauter T, Lindner G, Masghati S, Peric S, Friedl A, et al. Use of Calcium Channel Blockers is Associated with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney & blood pressure research*. 2015;40(6):630-7.
43. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(2):198-202.
44. Ando K, Ueshima K, Tanaka S, Kosugi S, Sato T, Matsuoka H, et al. Comparison of the antialbuminuric effects of L-/N-type and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria: the study of assessment for kidney function by urinary microalbumin in randomized (SAKURA) trial. *International journal of medical sciences*. 2013;10(9):1209-16.
45. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney international*. 1998;54(3):889-96.

46. Carmines PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *The American journal of physiology*. 1989;256(6 Pt 2):F1015-20.
47. Carmines PK, Fowler BC, Bell PD. Segmentally distinct effects of depolarization on intracellular [Ca²⁺] in renal arterioles. *The American journal of physiology*. 1993;265(5 Pt 2):F677-85.
48. Segura J, García-Donaire JA, Ruilope LM. Calcium channel blockers and renal protection: insights from the latest clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16 Suppl 1:S64-6.
49. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama*. 2002;288(19):2421-31.
50. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(10):761-9.
51. Bakris G, White D. Effects of an ACE inhibitor combined with a calcium channel blocker on progression of diabetic nephropathy. *Journal of human hypertension*. 1997;11(1):35-8.
52. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet (London, England)*. 2000;356(9227):366-72.
53. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama*. 2002;288(23):2981-97.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 04/03/2020
TOPLANTI NO : 2020/05

KARARLAR :

14- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Diyabetik Olgularda Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Proteinüri Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı