

Diyabetik Nefropati Patogenezi, Kliniği ve Diyabetik Böbrek Hastalarında Yeni Tedaviler

Yasemin Coşkun Yavuz

• GİRİŞ

Diyabetik nefropati (DNP), tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir ve vakaların % 50'sinin sebebidir. Hem tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), hem tip 2 DM ve diğer DM formlarında DNP gelişebilir. Tip 1 DM'de % 30-40 oranında, tip 2 DM'de ise biraz daha az oranda (% 25) DNP gelişmektedir. 2030 yılına kadar DM olan erişkin sayısının gelişmiş ülkelerde % 20, gelişmekte olan ülkelerde % 69 artacağı öngörüsünden yola çıkarak, diyabetik nefropatili hasta sayısının daha da artabileceğini söyleyebiliriz. Diyabetik nefropati sıklığındaki bu artış, öncelikle obezite ve metabolik sendroma sekonder olarak gelişen tip 2 DM'deki artışa bağlıdır.

• DİYABETİK NEFROPATİ PATOGENEZİ

İnsanda DNP gelişimi oldukça karmaşık bir süreçtir ve metabolik-hemodinamik pek çok faktör bu süreçte rol oynamaktadır. Bu faktörlere ayrı ayrı değinilecektir:

Diyabetik Nefropatide Önemli Yolaklar

Protein Kinaz C (PKC) Yolağı

Hipergliseminin oluşturduğu zararlı etkilerin çoğu PKC aktivitesinin artması ile ilişkilidir. PKC- β , diyabetik glomerüllerde artar. PKC- β , kapiller permeabiliteyi

anyonik heparan sülfat yüklerini geri kazandırarak etki ettiği düşünülmektedir. Yapılan bir metaanalizde DNP'de proteinüriyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Pirfenidon

Antifibrotik bir ajandır. TGF- β ve konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) gibi büyüme faktörlerini inhibe ederek etki gösterir. Düşük dozda, GFH'deki düşmeyi azalttığı gösterilmiştir ancak yüksek dozda tam tersi etki yapmıştır. Bir hayvan çalışmasında MAP kinaz yolunu antagonize ederek tübülointersitisyel fibrozisi azalttığı gösterilmiştir.

GS4997

ASK-1 (apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1), son zamanlarda oksidatif stresle ilişkilendirilmiş ve inflamatuvar kemokinleri aktive ettiği bulunmuştur. GS4997, ASK-1'i inhibe eder. Evre 3-4 KBY hastalarını içeren, GS4997'nin GFH ve albumürü üzerine etkisini inceleyen bir çalışma halen devam etmektedir.

Baricitinib

Yukarıda da değinildiği gibi son yıllarda JAK aktivasyonunun DNP patogenezi üzerindeki etkileri bilinmektedir. Bu nedenle JAK1 ve JAK2 inhibitörü Baricitinib geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Baricitinib ile tip 2 DM Hastalarında albumürininin azaldığı saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Zagkotsis G, Markau M, Paschou E, Papanikolaou P, Sabanizs N. Preventing the development and progression of diabetic kidney disease: Where we do stand? Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2018;12:585-590.
2. Tang S, Sharma K. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy. Comprehensive Clinical Nephrology, Chapter 30, Sixty Edition, 357-377. Jan. 2019.
3. Crandall J, Shamoon H. Diabetes Mellitus. Goldman-Cecil Medicine, Chapter 229, 25. Twenty-Five edition, 1527-1548. 2016.
4. Zhang J, Liu J, Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. Rev. Assoc Med Bras. 2018;64(1):85-92.
5. Koz S, Kayataş M. Diyabetik Nefropati: Epidemiyoloji, Patogenez, Tanı. Türkiye Klinikleri Nefroloji Özel Sayısı 2016;9(3):19-27.
6. Furuichi K, Shmizu M, Okada H, Narita I, Wada T. Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases. Clinical and Experimental Nephrology 2018;22:1046,1051.

7. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Xuejing Z, Xiao L, Sun L. Normoalbuminuric Diabetic Kidney Disease. *Front. Med.* 2017;11(3):310-318.
8. Magae C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2017;31:579-592.
9. El Din UAS, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic Nephropathy: Time to withhold development and progression-A review. *Journal of Advanced Research.* 2017;8:363-373.
10. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Dun-Wu K, Cu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association* 2018;117: 662-675.
11. Alpers CE, Hudkins KL. Pathology identifies glomerular treatment targets in diabetic nephropathy. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2018;37:106-111,
12. Kam P, King T. Global impact of nephropathies. *Nephrology* 2017;22(4):9-13.
13. Maestroni S, Zerbini G. Glomerular endothelial cells versus podocytes as the cellular target in diabetic nephropathy. *ActaDiabetologica* 2018;55:1105-1111.
14. Anders HJ, Huber TB, Iseerman B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nature Reviews* 2018 (7);14:361-377.
15. Rossing P, Fioretto P, Rasmussen B, Parving H. Diabetic Nephropathy. *Brenner's & Rectors, The Kidney, Chapter 39, 1283-1321. 10. Edition, 2016.*