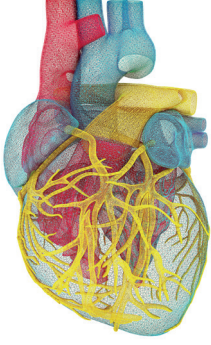


BÖLÜM 33



Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar ve Kardiyovasküler Hastalık 2: Diyabetik Nefropati

Murat ÖZDEDE¹

| GİRİŞ

Diyabet, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) ana nedenlerinden biridir, diyabet ve böbrek hastalıkları ilişkisi ise görüldüğünden çok daha karmaşıktır (1). Diyabetik nefropati ya da diyabetik böbrek hastalığı diyabetin en önemli kronik komplikasyonlarından biri olmakla birlikte kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı derecede artırmasıyla da bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (2, 3). Biraz eskimiş ve amiyane hale gelmiş bir söylem vardır diyabet bir koroner arter hastalığı eşdeğeridir. Bu söylem kanıtli koroner arter hastalığı olan ve diyabetik olmayan hastaların koroner arter hastalığından ölüm ihtimalinin, hiç myokard enfarktüsü geçirmemiş bir diyabetik ile benzer olmasının gösterildiği bir çalışmadan dayanakla ortaya çıkmıştır (4). Diyabete atfolunan kardiyovasküler hastalık risk yükü bir ölçüde diyabetik nefropati ve ilintili kardiyovasküler hastalık risk artışıyla açıklanabilir. Bu derin ilişki prospektif çalışmalarla da teyit edilmiştir (5, 6). Ancak basitleştirilmiş ya da sadece dolaşım dinamikleri gözetilerek yapılan mekanizma tarifleri diyabetik

nefropati ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bu ilişkiyi tanımlayamaz.

Diyabetik nefropati tanımında ve isimlendirilmesinde de bir güncellenme söz konusudur. Büyük ölçüde albuminüri varlığıyla tanımlanan diyabetik nefropati terimi diyabetli hastalarda görülebilen böbrek hastalıklarını tamamıyla kapsıyor gibi görünmemektedir. Albumin atılımı spot örneklerle, örneklerdeki kreatininin gram miktarına oranlanarak ya da 24 saatlik idrar toplatılarak ölçülebilir ve 30 mg/gr kreatinin ya da günde 30 mg albuminden daha fazla olan atılım artmış albuminüri olarak kabul edilir. Geçmişte mikroalbuminüri olarak, günümüzde ise orta dereceli albuminüri ya da ılımlı albuminüri olarak adlandırılan klinik durumda hastanın idrarda albumin atılımı 30 mg'ın üstündedir ancak yine spot ya da 24 saatlik ölçümlerde 300 mg'ı aşmamıştır. Eğer 300 mg/gün ya da mg/gr kreatinin'i aşıyor ise bu şiddetli albuminüri olarak kabul edilir. Glomerüller filtrasyon hızı (GFR) günümüzde serum kreatininin temel alınarak yapılan tahmin modelleriyle ölçülmektedir ve bu ölçümler 60 mL/dk/1.73 m²'nin üstündeki değerlerde yeterince kesin ya

¹ Öğr. Gör., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Genel Dahiliye BD., muratozdede@hacettepe.edu.tr

patiyeye neden olan ve önceki paragraflarda ayrıntılarıyla bahsedilen patolojik süreçlerden dolayıdır denilebilir. Yani kalp de kronik hipergliseminin hasarladığı vasküler bir diğer hedef organdır. O nedenle hasarın böbrek üzerinden artmış albuminüri ya da azalmış GFR ile görünecek kadar şiddetli hale gelmesi, koroner arterler ve miyokardiyumun da benzer şiddette hasarlandığı çıkarımını yaptırabilir.

SONUÇ

Diyabet ve kronik böbrek hastalığı sıklığı yaşam süresi, batı tipi şehirleşme ve beslenme artkça artmaya devam edecektir. Diyabetik nefropatili hastaların sayısı, ilişkili koroner arter hastalığı ve majör kardiyak olay sıklığı göz önüne alınırsa bu konu ayrıca bir halk sağlığı konusu haline gelmiştir. Bu derece sık olan, koruyucu sağlık hizmetleri ile engellenebilen ya da düzenli takiplerle erken dönemde tanınabilen epidemik bir hastalığı sadece üçüncü basamak sağlık merkezlerinde çalışan anadal ve yandal uzmanlarıyla yönetmeye çalışmak akılcı değildir. Yönetimde kardiyologun, diyabet tedavisi ve komplikasyonları yönetme konusunda deneyim kazanmış iç hastalıkları uzmanı ya da yandal uzmanının bulunduğu interdisipliner yaklaşım esastır ve ön saflarda birinci basamakta çalışan hekim, hekim-dışı sağlık çalışanların da bulunması gerekir.

Bu konu başlığında tedaviye değinilmemiştir. Ancak bilinmelidir ki tedavide ana strateji tüm diyabetlilerde olduğu gibi hipertansiyonun, hipergliseminin ve dislipideminin uygun ajanlarla tedavi edilmesi ilkelerine dayanır. Diyabetik nefropatiye ve ilişkili kardiyovasküler hastalık riskine etki eden özgül ilaçlar yoktur, ancak albuminüriyi azaltabilen veya kronik böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatabilen ilaçlar vardır. Ayrıca bu hastalarda dislipidemi agresif olarak tedavi edilmelidir. Ne denli iyi tedavi edilirse edilsin diyabetik nefropatili olan hastalar çok yüksek kardiyak risk taşırlar ve tüm bu tedavi modaliteleri ancak kısmi bir fayda sağlar. Yönetimdeki en

büyük güç farkındalıktır. Bu hastaların çok yüksek riskli hastalar olduğunu bilmek hızlı harekete geçmeyi sağlar, dolayısıyla olası akut olaylarda tedavi çıktılarını iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021-1029.
2. Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *The Review of Diabetic Studies*. 2013;10(2-3):88-100. doi:10.1900/rds.2013.10.88.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement_1):S191-S202. doi:10.2337/dc23-S011.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):229-234.
5. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1662-1673.
6. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *British Medical Journal*. 2006;332(7533):73-78.
7. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32 Suppl 2:64-78. doi:10.2337/diab.32.2.s64.
8. Mogensen C. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes*. 1997;46(Supplement_2):S104-S111.
9. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-610.
10. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011;305(24):2532-2539.
11. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-2883.
12. Martínez-Castelao A, De Alvaro F, Górriz J. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney International*. 2005;68:S20-S24. doi:https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09905.x.
13. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;48(5):643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
14. Saunders W. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. 2007.

15. Rossing P, Hougaard P, Parving H-H. Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: ten-year prospective observational study. *Kidney Int.* 2005;68(4):1446-1450.
16. Pelle MC, Provenzano M, Busutti M, et al. Up-Date on Diabetic Nephropathy. *Life.* 2022;12(8):1202. <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/8/1202>.
17. He F, Xia X, Wu X, et al. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Springer*; 2013. p. 457-466.
18. Chun BY, Dobson AJ, Heller RF. The Impact of Diabetes on Survival Among Patients With First Myocardial Infarction. *Diabetes Care.* 1997;20(5):704-708. doi:10.2337/diacare.20.5.704.
19. De Boer IH, Katz R, Cao JJ, et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1833-1838.
20. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20(8):1813-1821.
21. So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2046-2052.
22. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine.* 2008;5(10):e207.
23. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58(7):1651-1658.
24. Orchard T, Secrest A, Miller R, et al. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia.* 2010;53(11):2312-2319.
25. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2013;24(2):302.
26. Krishan P, Chakkarwar VA. Diabetic nephropathy: Aggressive involvement of oxidative stress. *Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 2011;2(1):35.
27. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation.* 2005;115(5):1111-1119.
28. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(15):3711.
29. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(6):1446-1454.
30. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, et al. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabetic Medicine.* 2003;20(8):607-621.
31. Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, et al. Antioxidant roles of SGLT2 inhibitors in the kidney. *Biomolecules.* 2022;12(1):143.
32. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Comprehensive Physiology.* 2011;1(3):1175.
33. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *American Journal of Kidney Diseases.* 2021;77(2):280-286. doi:10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
34. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):14754. doi:10.1038/s41598-019-51343-1.
35. Yang Z, Li T, Xian J, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates cardiac fibrosis and inflammation by reverting the HIF-2 α signaling pathway in arrhythmogenic cardiomyopathy. *The FASEB Journal.* 2022;36(7):e22410. doi:10.1096/fj.202200243R.
36. Rivero A, Mora C, Muros M, et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. *Clinical Science.* 2009;116(6):479-492. doi:10.1042/cs20080394.
37. Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2014;306(5):F473-F485.
38. Tuttle KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes.* 2017;66(1):14-16.
39. Potenza AM, Gagliardi S, Nacci C, et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes: From Mechanisms to Therapeutic Targets. *Current Medicinal Chemistry.* 2009;16(1):94-112. doi:10.2174/092986709787002853.
40. de Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1083-1093. doi:10.1681/asn.2013080830.
41. Prabhakar SS. Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. *Seminars in Nephrology.* 2004;24(4):333-344. doi:10.1016/j.semnephrol.2004.04.005.
42. Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2018;117(8):662-675. doi:10.1016/j.jfma.2018.02.007.
43. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2005;16(3):120-126. doi:10.1016/j.tem.2005.02.003.
44. He J, Xu Y, Koya D, et al. Role of the endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis of chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2013;17(4):488-497. doi:10.1007/s10157-013-0781-0.
45. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent--novel functions for an old hormone. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009;24(8):2302-2305. doi:10.1093/ndt/gfp206.

46. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*. 2014;39(4):199-218. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>.
47. Kim H, Bae Y-U, Jeon JS, et al. The circulating exosomal microRNAs related to albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):236. doi:10.1186/s12967-019-1983-3.
48. Xiong Y, Zhou L. The Signaling of Cellular Senescence in Diabetic Nephropathy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:7495629. doi:10.1155/2019/7495629.
49. Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts. *Antioxidants & redox signaling*. 2013;19(12):1420-1445.
50. Sharma K, Karl B, Mathew AV, et al. Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2013;24(11):1901.
51. Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: An Emerging Drug Target for Diabetes and the Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*. 2009;9(5):407-416. doi:10.1016/j.cmet.2009.03.012.
52. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, et al. Oxidative stress in ESRD patients on dialysis and the risk of cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 2020;9(11):1079.
53. Ismaeel A, Papoutsi E, Miserlis D, et al. The nitric oxide system in peripheral artery disease: connection with oxidative stress and biopterins. *Antioxidants*. 2020;9(7):590.
54. Pålsson R, Patel UD. Cardiovascular Complications of Diabetic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2014;21(3):273-280. doi:10.1053/j.ackd.2014.03.003.
55. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *Mortality*. 2011;12:15.
56. Patil VC, Shah KB, Vasani JD, et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2011;2(4):213-222. doi:10.4103/0975-3583.89805.
57. Lei G, Feng X, Wang X, et al. Coexistence of diabetes mellitus and pre-existing cardiovascular disease and mortality in Chinese patients on peritoneal dialysis. *BMC Nephrology*. 2022;23(1):68. doi:10.1186/s12882-022-02702-0.