

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETLİ VE KONTROLSÜZ
HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
DİHİDROPİRİDİN (AMLODİPİN) VE
NONDİHİDROPİRİDİN (VERAPAMİL)
VERİLMESİNİN NEFROPATİ BELİRTECİ OLAN
MİKROALBÜMİNÜRİ VE EPİTEL KAYNAKLI
PİGMENT FAKTÖRÜ (PEDF) ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzman Dr. Suzan TABUR

ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tefik SABUNCU**

**ŞANLIURFA
2009**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABETLİ VE KONTROLSÜZ
HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
DİHİDROPİRİDİN (AMLODİPİN) VE
NONDİHİDROPİRİDİN (VERAPAMİL)
VERİLMESİNİN NEFROPATİ BELİRTECİ OLAN
MİKROALBÜMİNÜRİ VE EPİTEL KAYNAKLI
PİGMENT FAKTÖRÜ (PEDF) ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzman Dr. Suzan TABUR

ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tefvik SABUNCU**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından
821 proje numarası ile desteklenmiştir

**ŞANLIURFA
2009**

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda sürdürdüğüm yan dal uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren, yetişmemde büyük katkıları olan sayın hocam Prof. Dr. Tefik Sabuncu'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yardım ve desteğini gördüğüm sevgili kardeşim Öğr.Görv. Elif Oğuz'a ve Öğr.Görv. Hakim Çelik'e,

Bu çalışmam ve yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bana moral ve güç veren eşim Uzm. Dr. Hasan Tabur'a, canım kızlarım Hilal Ebrar ve Zeynep Dilara'ya,

Şu ana kadar yetişmemde çok büyük katkısı olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzm. Dr. Suzan Tabur

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1. Tanı ve sınıflama.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Patogenez.....	7
2.1.4. Kronik komplikasyonlar.....	8
2.2. Hipertansiyon.....	8
2.3. Diyabet ve Hipertansiyon.....	10
2.3.1. Patogenez.....	10

2.4.Diyabette Hipertansiyon Tedavisi.....	11
2.4.1. Diüretikler.....	12
2.4.2. ACE inhibitörleri.....	13
2.4.3. Anjiyotensin II reseptör blokerleri.....	13
2.4.4. ACE inhibitörü ile ARB'nün birlikte kullanımı.....	14
2.4.5. Kalsiyum kanal blokerleri.....	14
2.4.6. Beta blokerler.....	15
2.4.7. Alfa Blokerler.....	15
2.4.8. Kan basıncı tedavisindeki hedefler.....	16
2.4.9. Diyabetik hipertansif hasta için öneriler.....	17
2.5. Diyabetik Nefropati.....	17
2.5.1. Epidemiyoloji.....	17
2.5.2. Patoloji.....	19
2.5.3. Risk Faktörleri.....	21
2.5.4. Mikroalbüminüri.....	23
2.6. Tip 2 Diyabette Nefropati Tedavisi.....	25
2.6.1. PPAR-gamma agonistleri.....	25
2.6.2. Renal fonksiyonların korunması.....	27
2.6.3. Protein kısıtlaması.....	28
2.6.4. Hiperlipideminin Tedavisi.....	29
2.7. Kalsiyum Kanal Blokürleri.....	29
2.7.1. Kombine kullanımları.....	32

2.7.2. Diğer antihipertansif ilaçlarla kıyaslama.....	33
2.7.3. Dihidropiridin (DHP) türevi vazoselektif ilaçlar.....	33
2.7.4. Diğer kısa etkili dihidropiridinler.....	35
2.7.5. Amlodipin bezilat ve diğer uzun etkili DHP'ler.....	36
2.7.6. Diğer kalsiyum kanal blokörleri.....	37
2.8. Epitel kaynaklı pigment faktörü (PEDF).....	38
3. MATERYAL VE METOD.....	42
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü.....	42
3.2. Yöntem ve Ölçümler.....	43
3.3. İstatistik.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	52
6. KAYNAKLAR.....	64

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması.....	6
Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar.....	8
Tablo 3. JNC VII'e Göre Kan Basıncı Sınıflaması.....	9
Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri...	46
Tablo 5. Amlodipin grubunun tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB, üre, kreatinin, mikroalbumin/kreatinin ve PEDF değerlerinin karşılaştırılması...	47
Tablo 6. Verapamil grubunun tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB, üre, kreatinin, mikroalbumin/kreatinin ve PEDF değerlerinin karşılaştırılması.	48
Tablo 7. Amlodipin ve Verapamil gruplarının tedavi sonrası SKB, DKB, mikroalb/kr ve PEDF % değişim değerlerinin karşılaştırılması.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Verapamil grubunun tedavi öncesi ve sonrası PEDF değerlerinin grafiksel gösterimi.....	49
Şekil 2. Amlodipin grubunun tedavi öncesi ve sonrası PEDF değerlerinin grafiksel gösterimi.....	49
Şekil 3. PEDF ile HbA1c arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi.....	50
Şekil 4. PEDF ile idrar mikroalbümin/kreatinin arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi.....	51
Şekil 5. PEDF ile sistolik kan basıncı arasındaki korelasyonun grafiksel Gösterimi.....	51
Şekil 6. PEDF ile diastolik kan basıncı arasındaki korelasyonun grafiksel Gösterimi.....	52
Şekil 7. PEDF ile açlık kan şekeri arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi.....	52

KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Ad-PEDF	Rekombinant Adenovirus Eksprese Eden İnsan PEDF
AGE	İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AT2	Anjiyotensin II Reseptör Geni
A-V	Atrioventriküler
BMI	Vücut Kitle İndeksi
Ca²⁺	Kalsiyum İyonu
EDTA	Etilen Daimin Tetra Asetik Asit
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
DHP	Dihidropiridin
ESRD	Son Dönem Böbrek Hastalığı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA_{1c}	Glikolize Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Hemoglobin
H₂ O₂	Hidrojen Peroksit
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Hücreler Arası Adezyon Molekülleri
IDMM	İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
Kr	Kreatinin
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein

MAPK	Mitojen Aktif Protein Kinaz
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
NDHP	Nondihidropiridin
NIDM	İmmün bağımlı olmayan Diabetes Mellitus
NO	Nitrik Oksid
PEDF	Epitelyum Kaynaklı Pigment Faktörü
PPAR	Peroksizan Proliferatör Aktive Reseptör
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SKB	Sistolik Kan Basıncı
TGF-beta	Transforme Edici Büyüme Faktörü –Beta
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TİP 2 DİYABETLİ VE KONTROLSÜZ HİPERTANSİYONLU HASTALARDA DİHİDROPIRİDİN (AMLODİPİN) VE NONDİHİDROPIRİDİN (VERAPAMİL) VERİLMESİNİN NEFROPATİ BELİRTECİ OLAN MİKROALBÜMİNÜRİ VE EPİTEL KAYNAKLI PİGMENT FAKTÖRÜ (PEDF) ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tip 2 diyabetli ve kontrolsüz hipertansiyonu olan bireylerde dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri olan amlodipinle non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin nefropati ve serum PEDF (Pigment epitel kaynaklı faktör) üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya tip 2 diyabet ve hipertansiyon tanısı almış, ACE inhibitörü veya ARB grubu antihipertansif ajan kullanmasına rağmen kontrolsüz hipertansiyonu olan 41 hasta alındı. Hastalar iki gruba randomize edildi. Birinci gruba günlük amlodipin (5-10 mg) tablet, ikinci gruba ise verapamil (120-240 mg) tablet 6 hafta boyunca oral yoldan verildi. Altı hafta sonunda hastaların üriner albümin eksresyonuna ve plazma PEDF düzeylerine bakılarak kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi sonrasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: İdrar mikroalbümin/kreatinin değerleri hem amlodipin hem de verapamil grubunda düşüş göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0.085$ ve $p=0.502$). Tedavi sonrasında amlodipin ve verapamil gruplarının her ikisinde de sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla amlodipin grubu için $p=0.007$ ve $p<0.001$; verapamil grubu için $p<0.001$ ve $p<0.001$). Plazma PEDF düzeyi grupların her ikisinde de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p<0.001$). Ayrıca,

amlodipin ve verapamil gruplarının tedavi sonrası SKB, DKB, mikroalbümin/kreatinin ve PEDF % değişim değerleri arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Tedavi sonrasında her iki ilacın da nefropati ve PEDF üzerine etkisinin benzer olduğu görüldü. Kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif etkileri dışında farklı mekanizmalarla da renoprotektif etkilerinin olabileceği, bunun diyabetik nefropati tedavisindeki antihipertansif ilaç kombinasyon seçeneklerini belirlemede önemli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Amlodipin, verapamil, tip 2 diyabet, nefropati, PEDF

COMPARISON OF THE EFFECTS OF DIHIDROPIRIDIN (AMLODIPIN) AND NONDIHIDROPIRIDIN (VERAPAMIL) ON MICROALBUMINURIA, PREDICTIVE OF NEPHROPATHY AND PIGMENT EPITHELIUM DERIVED FACTOR (PEDF) IN UNCONTROLLED HYPERTENSIVE TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to compare the effects of a dihidropiridin calcium channel blocker amlodipin and a non-dihidropiridin calcium channel blocker verapamil on nephropathy and serum PEDF levels of type 2 diabetic patients with hypertension.

Method: Forty one type 2 diabetic patients with uncontrolled hypertension in spite of using ACE inhibitors and ARBs were enrolled in the study. The patients were randomized in two groups. First group received amlodipin (5-10 mg/day) and second group verapamil (120-240 mg/day) for six weeks. The difference between two calcium channel blocker treatments was investigated by analyzing urinary albumin excretion and plasma PEDF levels of patients at the end of six weeks.

Results: Urinary microalbumin/creatinine values were decreased in both amlodipin and verapamil groups but it was not statistically significant ($p=0.085$ and $p=0.502$, respectively). It was determined that the decrease in systolic and diastolic blood pressures was statistically significant in both groups (for amlodipin group $p=0.007$ and $p<0.001$; for verapamil group $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Plasma PEDF levels also decreased significantly in both groups at the end of the treatment ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). No difference was seen for alteration % values of SKB, DKB, microalbumin/creatinin and PEDF between two groups at the end of the study.

Conclusion: It was observed that both of the drugs have similar effects on nephropathy and PEDF at the end of the treatment. In this study we suggest that calcium channel blockers may have renoprotective effects by different mechanisms except their antihypertensive effects and

this may be important to determine the selection of antihypertensive drug combinations in diabetic nephropathy.

Key Words: Amlodipin, verapamil, type 2 diabetes mellitus, nephropathy, PEDF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) 2000 yılı verilerine göre dünya üzerinde 175 milyon diyabetik insan varken yine WHO tahmini verilerine göre 2025 yılı itibariyle bu sayının 300 milyona ulaşması beklenmektedir (1). TURDEP çalışmasında diyabet sıklığı ülkemizde %7.2 olarak bildirilmiştir (%2.3'ü daha önce tanı almamış bireylerden oluşmaktadır) (2).

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardır. Diabetes mellitusun (DM) seyri esnasında gelişen vaskülopatinin sadece diyabetle ilgili metabolik olaylara bağlı olmadığı bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabette ateroskleroz gelişiminin hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesteroldeki düşüklük ve sigara gibi risk faktörlerinin varlığına da bağlı olduğunu göstermiştir (3,4).

Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk artışına katkısı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle diyabet tedavisinde sadece kan şekeri regülasyonu ile yetinmemek aynı zamanda eşlik eden sorunlara da odaklanmak gerekmektedir (5).

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetlilerde hipertansiyon sıklığı, diyabetli olmayanlardan 1.5-2 kat yüksektir. Tip 1 diyabette gelişen hipertansiyon patogenezinin diyabetik nefropati sorumludur. Tip 2 diyabette ise hipertansiyon patogenezi multifaktöriyeldir. Tip 1 diyabette nefropati gelişenlerin %40'ında HT belirlenmiştir. Nefropatinin önemli bir göstergesi olan mikroalbuminüri varlığı, bu nedenle HT gelişmesinin belirleyicisi olarak da önemlidir. Hipertansiyon sıklığı, tip 1 diyabette nefropatisi olmayanlarda normal nüfustan farklı değildir. Hipertansiyon sıklığı, tip 2 diyabetlilerin çoğunda bulunan obezite ve buna bağlı insülin direncinin katkısı ile diyabetli olmayan obezlerden daha fazladır. Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda, hastaların %80'inde albuminürinin varlığı ile yakından ilişkili olarak, HT veya anormal sirkadiyen kan basıncı profili vardır. Ayrıca, sirkadiyen ritmi bozulmuş

tip 2 diyabette, HT ve DM komplikasyonlarının sıklığı da daha fazla bulunmuştur. Hipertansiyonun glikoz intoleranslı (IGT) kişilerdeki sıklığı %20-40 arasında değişmektedir. intoleransın ciddiyeti ile HT sıklığı arasında çok yakın ilişki bulunmaktadır. Öte yandan, esansiyel HT'li kişilerde de IGT ve tip 2 DM sıklığı %20-30 arasında değişmekte ve artış göstermektedir. Hipertansiyonlu olgularda, normotansiflere oranla 2.5 kat fazla tip 2 DM gelişme riski olduğu bildirilmiştir (6).

Ülkemizde diyabet komplikasyon istatistiklerinde 1990-1999 arasında bildirilen sonuçlara göre HT sıklığı tip 1 DM'de %14, tip 2 DM'de %88, HT+DM oranı ise %41-42 olarak bildirilmiştir. Framingham çalışmasında, 16 yıl sonunda DM'li grupta diyabetli olmayan gruba göre iki kat fazla inme, üç kat fazla periferik damar hastalığı ve kalp yetersizliği, iki kat fazla koroner damar hastalığı gelişimi bildirilmiştir. Diabetes mellitus ve HT'nin birlikte görüldüğü olgularda, bu olayların sıklığı artmaktadır. Ayrıca HT, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür (6).

İnsülin direnci mikroalbuminüri, HT ve aterosjenik lipoprotein değişiklikleri ile de beraber bulunur. Mikroalbuminüri, yaygın endotelial disfonksiyonun bir sonucudur. Son zamanlarda, mikroalbuminüri belirlenmiş tip 1 ve tip 2 DM'lilerde insülin direnci görülmüştür. Mikroalbuminüri tip 2 DM'lilerde KVH riski yüksektir. Diyabetli olmayanlarda da insülin direnci ile beraber mikroalbuminüri görüldüğü ve KVH riskinin arttığı bildirilmiştir. Mikroalbuminüri, tip 1 DM'de görülen ilerleyici renal hastalık ve KVS'ye bağlı ölüm için iyi bir gösterge; tip 2 DM'de görülen KAH, KVH ve ölüm riski için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ancak, KAH için yaş, cinsiyet, sigara, hiperlipidemi, HT gibi risk faktörleri de önemli kabul edilmektedir (6,7,8).

Diyabetlilerde ölümcül veya ölümlü sonuçlanmayabilecek inme ve MI riski yüksek olduğu için HT tedavisinin büyük önemi vardır. Ayrıca, başarılı bir tedavi diyabetik retinopati ve nefropati prognozunu da iyileştirecektir. Kan basıncının düşürülmesi ile renal fonksiyonlardaki kötüleşme hızı azalacaktır. Klinik pratikte genelde diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünde iki veya daha fazla antihipertansif ajan kullanılmaktadır. Antihipertansif ajanların kombine şekilde kullanımıyla, kan basıncını düşürmede sinerjistik ve aditif etkiler, daha az yan etki ve hasta uyumunun daha iyi olması gibi etkiler beklenmektedir. Birçok olumlu etkisinden dolayı, ACE inhibitörleri ve ARB'ler öncelikle tercih edilmelidir. Kombinasyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri de kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin alt grupları

arasında proteinürüiyi azaltıcı etkileri açısından birtakım farklılıkların ortaya çıkabilmesi mümkündür.

Son yıllarda, diyabet komplikasyonları önlemede kullanılan metotlara retinopati nefropati ve nöropati ve, bu komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaları giderek daha fazla önem kazanmıştır (9).

PEDF Joyce Tombran Tink tarafından, retinanın arka kısmını döşeyen retinal pigment hücreleri (RPE) tarafından salgılanan ve hücrelerin, normal nöronların çeşitli karakteristik özellikleriyle retinoblastoma tümör hücrelerine diferansiye olmasını indükleyebilen 50 kDa ağırlığında bir protein şeklinde keşfedilmiştir. PEDF farklı alanlarda çalışan çeşitli araştırmacılar tarafından bağımsız bir şekilde klonlanmıştır. Bu klonlamaların her biri PEDF'nin farklı bir fonksiyonuna dayanılarak yapılmıştır ve dolayısıyla da PEDF aktivitesinin yeni bir yüzünü yansıtmaktadır. PEDF'nin anti-anjiogenik, anti-oksidatif, anti-inflamatuar, nörotropik, nöroprotektif özelliklerinden dolayı diyabetik hastaların vasküler komplikasyonların tedavisine yeni bir yaklaşım getirmesi mümkün olabilir (10,11).

Biz de bu çalışmada tip 2 diyabetli ve hipertansiyonlu bireylerde farklı gruplardaki kalsiyum kanal blokerlerinin (amlodipinle ve verapamil) mikroalbüminüri ve serum PEDF (Pigment epitel kaynaklı faktör) düzeyi üzerine olan etkilerini göstererek mevcut tedavi şekillerine yeni bir bakış açısı kazandırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanı ve sınıflama

Diyabetes Mellitus (DM) yüksek morbidite ve mortalite hızı, diğer yandan yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeniyle hem hastaya hem de topluma büyük yük getiren, beta hücrelerinden sekrete edilen insülinin miktarında eksiklik (veya insülinin yokluğu), yada periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Gelişen teknolojiye bağlı sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması, hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur (12). Amerika'daki erişkin popülasyonda diyabet prevalansı %5.3 ile 12.1 arasında değişmektedir ve myokard infarktüsü, inme, son dönem böbrek yetmezliği, retinopati ve ayak ülserleri gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğundan sağlık harcamalarının yaklaşık %14'lük kısmını kapsamaktadır (13,14,15). Dünyadaki diyabetli sayısının 2000 yılında 151 milyon dolaylarında olduğu tespit edilmiş olup, bu sayının 2025 yılında iki katına çıkarak 300 milyon civarına ulaşması beklenmektedir. Bu nedenle diyabet Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından epidemik hastalıklar grubuna alınmış, hastalığa yönelik yoğun prevansiyon çalışmaları başlatılmıştır (12).

Amerikan Diyabet Birliği tarafından 1997 yılında yeniden düzenlenmiş olan diyabet tanı kriterleri ve ardından WHO tarafından da kabul edilmiştir. Bu düzenlemeyle daha önce diyabet tanısı için 140 mg/dl olarak belirlenmiş olan açlık kan glukozu sınır değeri 126 mg/dl'ye indirilmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, açlık glisemi sınırı değerinin 140 mg/dl alınarak tanı konulduğunda, hastaların önemli bir kısmında diyabete ait komplikasyonların başlamış olmasıdır.

Tanı kriterleri üç maddeyle özetlenebilir:

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar infeksiyonları gibi) varlığında rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg'dl ve üzerinde olması

3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması

Bu 3 kriterden herhangi biriyle tanı konabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 3 kriterden biriyle doğrulanmalıdır. Bunun yanında 2. saat glukozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır. Yeni bir tanı kategorisi olarak ilave edilmiş olan bozulmuş açlık glukozu ise gece açlığını takiben plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasında olmasıdır (16,17,18).

Diyabetin etyolojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Gerçi DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklılık gösterebilmektedir. DM'un bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken , diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı direnç oluşmasıdır (19,20).

DM tip1 ve tip 2 olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tip1A DM otoimmün beta hücre yıkımı ve mutlak insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan diyabet tipidir. Tip 1B DM'de ise hem insülin yetersizliği hem de ketozise meyil varken Tip 1B DM'da beta hücre harabiyetinin immünolojik belirteçleri yoktur. Bu tipte beta hücre harabiyetinin mekanizması bilinmemektedir. Tip 2 DM heterojen bir hastalık grubu olup, genellikle değişik düzeylerde insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve glukoz yapımında artma ile karakterizedir. İnsülin etkisi ve/veya sekresyonundaki farklı genetik ve metabolik defektler ortak özelliği hiperglisemi olan tip 2 DM'a neden olur. Günümüzde diyabet sınıflamasında, insülin bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) terimlerinin kullanımı artık önerilmemektedir. Çünkü birçok tip 2 DM'li hastada glisemiyi kontrol altına almak için eninde sonunda insülin kullanımı gerekmektedir ve bir kavram karmaşasına neden olmaktadır. Bu verilere göre Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından önerilen diyabetin güncel sınıflaması tablo1'de özetlenmiştir (21,22).

Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması

-
1. Tip 1 diyabet
 - A. Otoimmün
 - B. İdiyopatik
 2. Tip 2 diyabet
 3. Diğer spesifik diyabet tipleri
 - A. Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler
 - B. İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler
 - C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - D. Endokrinopatiler
 - E. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet
 - F. İmmün kaynaklı nadir görülen diyabet formları
 - G. Diğer genetik sendromlar
 4. Gestasyonel diyabet
-

2.1.2. Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet prevalansı son yıllarda, özellikle obezite ve sedanter yaşam tarzına olan eğilimdeki artışa bağlı olarak önemli düzeyde yükselişe geçmiştir (12). Örneğin, 1976-1994 yılları arasında ABD’de erişkinlerde DM prevalansı %8.9’dan %12.32 çıkmıştır. Benzer şekilde glukoz tolerans bozukluğu aynı zaman diliminde %6.5’den %9.7’ye yükselmiştir (21).

Tip 2 diyabet ve buna potansiyel taşıyan IGT sıklığı hem genetik hemde çevresel etkenlere bağlı olarak bazı Pasifik adalarında en yüksek düzeylere çıkmakta, Hindistan ve ABD’de orta düzeyde, Rusya ve Çin’de nispeten daha az sıklıkta görülmektedir. Aynı coğrafyada yaşayan farklı etnik kökenlilerde DM sıklığı da farklılık göstermektedir. Örneğin beyaz ırka göre Afrika lökenli Amerikalılarda 2 kat, Meksika kökenlilerde 2.5 kat ve yerli Amerikalılarda 5 kat daha fazla tip 2 diyabet görülmektedir. 1998’de ABD’de DM tanı kriterlerine uyan kişi sayısı yaklaşık 16

milyondur ve bu ülke nüfusunun %6'sını oluşturmaktadır. DM sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 20-39 yaş grubunda %1.5 olan sıklık, 75 yaşından sonra %20'leri bulmaktadır (21,24).

Türkiye' de 1997 yılında yapılan 20 yaş üzerinde 25 bine yakın kişinin katıldığı Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) diyabet prevalansının % 7.2 olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada, diyabetin kadınlarda erkeklere nazaran daha yüksek olduğu ve kentlerde yaşayanlarda da kırsal alanda yaşayanlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25).

2.1.3. Patogenezi

Tip 2 diyabet hiperglisemi, insülin rezistansı ve insülin sekresyonunda nispi bozulmayla karakterizedir. Obezite derecesinin artışıyla beraber belirgin şekilde prevalansı yükselen, yaygın görülen bir hastalıktır (26). Tip 2 diyabetin patogenezi insülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı olarak etkileşiminin yanında hipergliseminin kendisi de pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozarak ve insülin rezistansını şiddetlendirerek metabolik durumun kötüleşmesine neden olan kısır bir döngüye yol açabilmektedir (27,28).

Kardiyovasküler risk faktörleri içinde yer alan ve aynı zamanda metabolik sendromun komponentleri olan hipertansiyon, yüksek LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) sıklıkla tip 2 diyabete eşlik eder. İnsülin rezistansına cevap olarak ortaya çıkan hiperinsülinemi bu anormalliklerin ortaya çıkışında önemli rol oynar. Serbest yağ asidi ve yağ dokusuna ait inflamatuvar sitokinlerin (adinopektin, tumor nekroz factor-alfa, plasminojen activator inhibitorü, rezistin) düzeylerindeki artış ve oksidatif faktörlerin hepsi tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ve bunların kardiyovasküler komplikasyonlarının patogeneziinde yer alır (29,30,31,32).

2.1.4. Kronik komplikasyonlar

Tip 2 diyabetik hastaların dokularında ve çeşitli organlarında bazı morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikler oluşur. Kronik komplikasyonlar tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölümlerle sonuçlanabilen önemli sorunlardır. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar tablo 2’de sınıflandırılmıştır (33).

Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar

Vasküler Komplikasyonlar
Makrovasküler Komplikasyonlar
Hızlanmış koroner skleroz
Hızlanmış serebral ateroskleroz
Hızlanmış periferik vasküler hastalık
Mikrovasküler Komplikasyonlar
Retinopati
Nefropati
Nöropati Sendromları
Sensörimotor nöropati
Otonom nöropati
Mixt Vasküler ve Nöropatik Hastalıklar
Ayak ve bacak ülserleri

2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon gelişmiş olan ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelere de yüksek prevalansda görülen, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan, ciddi bir halk sağlığı problemidir. Aynı zamanda serebrovasküler ve renal hastalıkların gelişiminde de önemli bir etyolojik role sahiptir. Obezite, fiziksel inaktivite ve sağlıksız diyet gibi hastalığın gelişimine katkıda bulunan faktörlerin prevalansındaki artış hastalığın tüm dünyadaki görülme sıklığını yükseltmiştir

(34,35,36). Hipertansiyonun tüm dünyada 7.1 milyon prematür (vaktinden önce) ölüme ve tüm hastalık yükünün %4.5'ine neden olduğu tahmin edilmektedir. 1988-1991 yıllarına ait NHANES-III çalışmasında 18 yaş ve üzerinde 43.2 milyon hipertansiyon hastası olduğu, 1999-2000 yıllarında gerçekleştirilen NHANES çalışmasında ise bu sayının yaklaşık 58-65 milyon civarına çıktığı belirtilmektedir (37,38). Hipertansiyonun bu artan insidansına ve komplikasyonlarına rağmen, hastalığın yeterli kontrolü sağlanamamaktadır. NHANES 'den elde edilen veriler hipertansiyonu olan bireylerin sadece %34'ünün kan basıncının kontrol altında olduğunu (<140/90 mmHg) göstermektedir (39).

Hipertansiyonun tanısı ve düzeyi Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporu (The Seventh Report of the Joint National Committee- JNC VII)'nin tanımlamalarına göre tablo3'de gösterildiği şekilde sistolik ve diastolik kan basınçlarının derecesine göre belirlenmektedir.

Tablo 3. JNC VII'e Göre Kan Basıncı Sınıflaması

KB sınıflama	Sistolik KB mmHg	Diastolik mmHg	KB
Normal	<120	ve <80	
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89	
Evre1 hipertansiyon	140-159	veya 90-99	
Evre2 hipertansiyon	≥160	veya ≥ 100	

2.3. Diyabet ve Hipertansiyon

Hipertansiyon diyabetli hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir problemdir (29). Tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon insidansı hastalığın 10. yılında %5 iken, 20. yılında %33'e, 40. yılında da %70'e yükselmektedir (41).

Bu hastalarda hipertansiyonla diyabetik böbrek hastalığı arasında yakın ilişki vardır. Mikroalbuminürinin başlangıcından yaklaşık üç yıl sonra, tipik olarak kan basıncı yükselmeye başlamaktadır. Mikroalbuminürisi olan tüm olguların yaklaşık %15-25'i, overt diyabetik nefropatili olguların ise %75-85'i hipertansiyon hastasıdır (42).

Tip 2 diyabetli hastalarda bulgular biraz farklıdır. 3500 yeni tanı almış tip 2 diyabetik olgunun %39'unda hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon, mikroalbuminüri başlamadan önce görülmüştür. Hipertansiyon ile obezite arasında kuvvetli birliktelik görülürken, hipertansif hastalarda kardiovasküler morbidite ve mortalite riskinin arttığı saptanmıştır (43).

2.3.1. Patogenez

Diyabetik nefropatinin gelişimi dışında üç ayrı faktörün daha diyabetteki hipertansiyona neden olduğu öne sürülmüştür: hiperinsülinemi, ekstrasellüler sıvı volüm ekspansiyonu ve artmış arteriyel sertlik.

Tip 2 diyabetteki insülin rezistansı veya insülin uygulanması ile ilişkili olan hiperinsülinemi sistemik kan basıncını yükseltebilir. İnsülin tedavisine başlanan 80 hastanın yer aldığı bir çalışmada, kan basıncı 132/81'den 148/89'a yükselmiştir (44). Araştırmacılar bu hipertansif cevabın eşzamanlı kilo alımı ve insülinin prohipertansif etkisiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedirler. Hiperinsülinemi, insülinin sempatik aktiviteyi ve renal sodyum retansiyonunu artırıcı etkisinden dolayı, hem diyabetik olmayan hem de tip 2 diyabetli hastalarda obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi açıklayıcı bir halka olabilir.

İnsülin ve filtre edilen glukoz yükündeki artış (hiperglisemi nedeniyle) sodyum retansiyonu ve volüm ekspansiyonuna yol açabilir (41). Filtre edilen glukozun fazlası bir sodyum-glukoz kotransporter aracılığıyla proksimal tubulden reabsorbe edilirken aynı zamanda buna paralel bir sodyum reabsorpsiyonu gerçekleşir. Böylece, tuz yükü kan basıncının yükselmesine neden olur, bu etki tuz kısıtlamasıyla geri döndürülebilir (45).

Diyabeti olan hastalarda artmış vasküler katılık mevcuttur. Bunun artmış protein glikolizasyonu ve daha ileri evrede ateromatöz hastalığın bir sonucu olduğu

düşünülmektedir. Hem bozulmuş glukoz toleransı hem de overt diyabette görülen arteriyel gerginlikteki azalma, sistolik kan basıncındaki yükselmeye katkıda bulunabilir ve mortalite riskiyle ilişkilidir (46).

2.4. Diyabette Hipertansiyon Tedavisi

Diyabette hipertansiyonun geciktirilmeden tedavi edilmesi kardiyovasküler hastalığın önlenmesi, böbrek hastalığının ve diyabetik retinopatinin ilerlemesinin geciktirilmesi açısından oldukça önemlidir (47).

Tedaviye farmakolojik olmayan metodlarla başlanmalıdır; obezite ve kilo fazlalığı varsa kilo verilmeli, egzersiz yapılmalı, sodyum kısıtlanmalı, sigara içilmemeli diyetle meyve, sebze ve düşük yağ içeren ürünlerin tüketimi artırılmalı ve aşırı alkol alınmamalıdır. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Amerikan Diyabet Cemiyetinin 2007 kılavuzlarında da sistolik kan basıncı 130-139mmHg veya diastolik kan basıncı 80-89 mmHg arasında olan hastalar için başlangıç tedavisinin farmakolojik olmayan metodlar olması gerektiği belirtilmiştir (48). Bununla beraber, bu farmakolojik olmayan yaklaşımlarla kan basınçlarını hedef değer olan 130/80 mmHg'nın altına düşürmek pek olası değildir. Hedef kan basıncı değerlerine üç ay sonrasında ulaşamıyorsa, farmakolojik ajanlarla tedavi başlanmalıdır. Kan basıncı 140/90 üzerinde olan tüm diyabetiklerde kardiyovasküler risk yüksek olacağından, antihipertansif ilaç tedavisine başlanmalıdır (48,49,50). Farmakolojik olmayan tedavinin başarılı şekilde sürdürülmesi daha sonrasında ilaç dozunu veya antihipertansif ilaç sayısını azaltmaya imkan verir. Hipertansiyonun yoğun bir şekilde medikal tedavisi daha çok koruyucu olmaktadır. Tüm diyabetlilerin hedef kan basıncı değeri 130/80 mmHg altında olmalıdır. (47,50,51,52,53).

Diyabetli hastalarda özellikle antihipertansif tedaviyi değerlendiren tek major plasebo kontrollü randomize çalışma olan ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAX and diamicron-MR Controlled Evaluation) çalışmasında tip 2 diyabetli 11000 'nin üzerindeki hasta grubunda perindopril ve indapamid kombinasyonu plaseboyla karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktaları makrovasküler olaylar (kardiyovasküler hastalıktan ölüm, fatal olmayan inme ve myokard enfarktüsü) veya mikrovasküler olaylar (renal kaynaklı ölümler, proteinüri gelişmesi, kreatinin düzeyinin ikiye katlanması veya retinopati) olarak belirlenmiştir. Ortalama 4.3 yıllık takip sonrasında ortalama kan basıncında 5.6/2.2 mmHg düzeyinde düşüş olmasına rağmen,

takipler esnasında hedef kan basıncı değeri olan 130/80 mmHg altına erişilememiştir. Daha düşük hızda major makrovasküler veya mikrovasküler olaylar (%15.5'e karşın %16.8) ve daha düşük hızda kardiyovasküler ölüm tespit edilmiştir (%3.8'e karşı 4.6). Böylece, daha düşük kan basıncı değerlerinin kardiyovasküler sonuçlarda düzelmeye ilişkili olduğu gibi aynı zamanda renal hastalığın gelişme ve ilerleme hızlarında da düşüğe neden olduğu gösterilmiştir (52).

2.4.1. Diüretikler

Diyette tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımının diyabetik hipertansif olguların tedavisinde etkili olduğu görülmektedir. Hastaların çoğunda, en azından volem tutma eğiliminde olanlarda bu durumu tersine çevirerek kan basıncını düşürmektedir (54). İlimli sıvı kısıtlaması ACE inhibitörünün antihipertansif etkisini artırırken, hipovolemiye bağlı renin ve angiotensin II yapımı artacağından diüretiklere cevabı azalır. Diüretikle beraber ACE inhibitörü kullanımı, diüretiğe bağlı görülebilecek hipokalemi (angiotensin-II'nin indüklediği aldesteron salınımını azaltarak), hiperlipidemi (bilinmeyen mekanizmayla) ve hiperürisemi (muhtemelen proksimal sodyum ve urat reabsorbsiyonunu azaltarak) gibi metabolik komplikasyonları en aza indirebilir veya önleyebilir (55).

Diyabetik hastalarda yüksek doz diüretik kullanımından, metabolik komplikasyonlara ve olası kardiyovasküler risk artımına neden olabileceği gerekçeleriyle kaçınılmalıdır (56). Bu problemler örneğin hidroklorotiazid için günlük 12.5-25 mg ve diğerlerinde eşdeğer dozlarda, yani düşük dozlarda görülmez(57). Hipertansif tip 2 diyabetlilerde günlük 50 mg hidroklorotiazidin ortaya çıkardığı plazma potasyum düzeylerinde düşme, plazma glukoz, trigliserid ve ürik asit konsantrasyonlarında yükselme düşük doz tiazid tedavisiyle önlenmekte ya da oldukça azalmaktadır (58,59). Hafif (mild) hipertansiyon tedavisinin yer aldığı en büyük prospektif çalışma olan ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 'da antihipertansif ajanların hepsi kan basıncını hedef değer olan 140/90 mmHg altına düşürmüştür ve farklı gruptaki antihipertansif ajanlar karşılaştırıldığında, düşük doz tiazid tedavisiyle kan basıncının düşürülmesinin kardiyovasküler sonuçlar açısından daha iyi koruma sağladığı görülmüştür (60).

2.4.2. ACE inhibitörleri

Medikal tedavide ACE inhibitörlerinin kullanımının sağladığı avantajlar vardır:

- . Monoterapi ile yeterli olmasa da kan basıncını düşürürler (61).
- . Hiperkalemiye eğilim veya altta yatan böbrek yetersizliği varsa plazma potasyum düzeylerinde yükselme ve öksürük dışında toksik etkileri yoktur (62,63).
- . Lipid metabolizması üzerine olumsuz etkileri yoktur (64)
- . İnsüline cevabı artırarak plazma glukoz konsantrasyonunu düşürür. Tip 2 diyabetli 130 hasta 3 ay stabilize olduktan sonra , 4 aylık kaptopril tedavisi ile HbA_{1C} %8.6'dan %6.5'a düşmüş, insülin dozu, günlük kalori alımı ve vücut ağırlığında değişiklik olmamıştır (65).

2.4.3. Angiotensin II reseptör blokerleri

Tip 2 diyabetiklerde ARB'nin etkisini inceleyen çalışmalar vardır. Diyabetik nefropatisi olan tip 2 diyabetik olgularda iki büyük çalışma vardır. Bunlar, Irbesartan Diabetic Nephropathy ve RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmalarıdır. Bu iki çalışmada da tip 2 diyabetiklerde ARB'ler böbreklerin korunmasında yararlı olmuşlardır ve olguların kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılmalarında belirgin azalma görülmüş olmasına rağmen kardiyovasküler mortalitede anlamlı bir azalma görülmemiştir (66,67).

Bununla beraber, LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction) çalışmasında yüksek riskli hastalarda losartan ve bir beta bloker (atenolol) kıyaslanmış, losartan kullanımıyla kardiyovasküler morbidite ve mortalite de anlamlı azalma bildirilmiştir (68,69).

Bunun yanında ARB lerin de ACE inhibitörlerine benzer şekilde yeni başlangıçlı tip 2 diyabet insidansını azaltabileceğine dair bazı veriler de bulunmaktadır (70).

2.4.4. ACE inhibitörü ile ARB'nün birlikte kullanımı

Lisinopril (20mg/gün) ve kandesartan (16 mg/gün) hipertansif, mikroalbuminüri olan, tip 2 diyabetiklerde kan basıncını düşürmede benzer etkiyi gösterirken, lisinopril/ kandesartan kombinasyon tedavisiyle daha güçlü antihipertansif etki elde edilmiş, kandesartan albuminüriyi lisinopril veya kombinasyon tedavisine göre daha az düşürmüştür. Bununla beraber kombinasyon tedavisi yüksek doz monoterapiyle kıyaslanmamıştır (71).

2.4.5. Kalsiyum kanal blokerleri

Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerlerinin (diltiazem ve verapamil) lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine istenmeyen etkileri yoktur, bununla birlikte diyabetik nefropati üzerine uzun süreli etkileri bilinmemektedir (72). ACE inhibitörleri hipertansif tip 2 diyabetiklerde diyabetik nefropatinin primer korumasında verapamile göre daha üstün oldukları için halen başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedirler (73).

Majör hipertansiyon çalışmaları olan HOT ve Syst-Eur da uzun etkili kalsiyum kanal blokörlerinin diyabetik hastalarda yan etkisinin olmadığını gösterilirken, daha küçük çaptaki iki çalışmada nisoldipin veya amlodipin ACE inhibitörü ile kıyaslandığında kardiyovasküler komplikasyon riskinde artışa neden olduğu öne sürülmüştür (50,72,74,75,76).

Hipertansiyonlu ve kardiyovasküler hastalık açısından riskli hastaların yer aldığı ALLHAT çalışmasında amlodipinin koroner mortalite ve nonfatal myokard infarktüsü açısından klortalidon ve lisinopril ile benzer hıza sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber, diyabetik hastalarda amlodipinle klortalidon karşılaştırıldığında daha yüksek bir kalp yetmezliği oranı bulunmuştur (60).

Diyabeti olan hipertansif hastalarda kalsiyum kanal blokörlerinin değerlendirildiği 14 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde güvenilirlik ve etkinlik açısından benzer sonuçlar bildirilmiştir (77).

2.4.6. Beta blokerler

Beta blokerler diyabette hipertansiyonun tedavisinde etkili olmakla beraber hipoglisemi semptomlarını maskeleymesi ve periferik damar hastalığını alevlendirme olasılığı nedeniyle dikkatli kullanılan ajanlardır. UKPDS çalışmasında tip 2 diyabetiklerde atenolol kan basıncı kontrolünde ve mikrovasküler hastalıktan korunmada kaptopril kadar etkin olmuştur (78). LIFE çalışmasında losartan istenmeyen kardiyovasküler sonuçlara karşı atenolola göre daha anlamlı koruma sağlamıştır (69).

Selektif olmayan beta ve alfa-1 adrenerjik antagonistin kombine olduğu adrenerjik bir agonist olan karvedilol kalp yetmezliğinde hastaların yaşam süresini uzatmakta, diyabetlilerde kullanımı diğer beta bloklere göre birtakım avantajlar sağlamaktadır (79). Hipertansif tip 2 diyabetli 1235 hastanın yer aldığı GEMINI çalışmasında bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi edilen hastalara daha sonra randomize olarak carvedilol veya metoprolol başlanmış, gereğinde hidroklorotiazid ve dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal blokörü tedaviye eklenmiştir. Çalışma sonucunda, carvedilol kullanımıyla daha az oranda hasta glisemik kontrolün kötüleşmesi nedeniyle çalışma dışı kalmış (%0.6'ya karşın metoprolol ile %2.2), başlangıçta mikroalbuminüri olmayan hastalarda daha düşük bir hızda mikroalbuminüriye ilerleme görülmüş (%6.6'ya karşı metoprolol ile %11.1), A1C düzeyinde değişiklik gözlenmemiş (metoprolol ile %0.15) ve metoprololle aynı düzeyde kan basıncı düşüşü sağlamıştır (80).

Beta bloker kullanımı diyabet gelişme riskini artırabilir. ARIC çalışmasında diyabetli olmayan hipertansif hastalara verilen beta blokür tedavisi, antihipertansif tedavi almayanlara göre tip 2 diyabet gelişme riskini %28 düzeyinde artırmıştır. Bu durum tiazidler, kalsiyum kanal blokörleri veya ACE inhibitörlerinin kullanımıyla görülmemektedir (81).

2.4.7. Alfa Blokürler

Diyabetlilerde ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri nedeniyle primer tedavide çok sık kullanılmamaktadırlar. Bununla birlikte, ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri kadar etkin kan basıncını düşüşü sağlarken daha uygun bir metabolik profil sağlayabilmektedirler (82).

ALLHAT çalışmasında, klortalidonla karşılaştırıldığında doksazosinin konjesif kalp yetmezliği riskinde artışa yol açması nedeniyle, alfa-adrenerjik blokürler

primer tedavi olarak seçilmemektedir; ancak özellikle yaşlı prostatizmi olan erkeklerde tedaviye ilave edilmeleri yararlı olabilmektedir (83).

2.4.8. Kan basıncı tedavisindeki hedefler

Kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini engellemek için hedeflenen kan basıncı düzeyleri daha aşağı çekilmelidir. Bu sonuç HOT, UKPDS, ABCD çalışmalarından elde edilen verilere dayanmaktadır.

HOT çalışmasında, diyabetiklerde kardiyovasküler olay riskinin diyastolik kan basıncı ≤ 80 düzeyine indirilen grupta, kan basıncı ≤ 90 olan gruba göre anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (50).

UKPDS çalışmasında 1148 tip 2 diyabetik hasta hedeflenen kan basıncı düzeyleri $<150/85$ mmHg veya $<180/105$ mmHg olacak şekilde kaptopril veya atenolol primer tedavisi ile izlenmiştir. Ulaşılan kan basınçları sırasıyla 144/82 veya 154/87 mmHg olmuş; 8-9 yıl sonra daha düşük kan basıncına ulaşılan hastalarda diyabette ilişkili son noktalarda (mikrovasküler hastalık dahil) %24 azalma, diyabet ile ilişkili ölümlerde %32 azalma, %44 oranında daha az inme ve retinopatinin ilerlemesinde %34 oranında azalma, görme keskinliğinin kötüleşmesinde %47 oranında azalma saptanmıştır. Hastaların %29'unda titiz kan basıncı kontrolü için iki veya daha fazla antihipertansif gerekmiş, maliyet-etkinlik açısından değerlendirildiğinde komplikasyonlara bağlı maliyeti azalttığı için etkin olduğu ve maliyeti düşürdüğü bulunmuştur (84).

Sistolik kan basıncına göre komplikasyon gelişme riskinin değerlendirildiği bir çalışmada ortalama sistolik kan basıncı düzeyi ile son nokta (myokard infarktüsü, ani ölüm, hiperglisemi veya hipoglisemiden ölüm, kalp yetmezliği, vitreus hemorajisi, retinanın fotokoagülasyon tedavisi ve katarak operasyonu) arasında on yıllık izlemde tersine bir ilişki bulunmuş; her 10 mmHg'lık sistolik kan basıncı azalmasının %12 oranında risk azalması sağladığı, riskin en düşük olduğu sistolik kan basıncı düzeyinin ise <120 mmHg olduğu gösterilmiştir. Benzer yararlar diyabetle ilişkili ölüm, myokard infarktüsü ve mikrovasküler komplikasyonlar için de tespit edilmiştir (85).

2.4.9. Diyabetik hipertansif hasta için öneriler

Diyabetik hastalarda sistolik kan basıncı 130-139 mmHg veya diastolik kan basıncı 80-89 mmHg arasındaysa, başlangıç tedavisi farmakolojik olmayan metodlarla (kilo verilmesi, diyet değişiklikleri, eksersiz, sodyum kısıtlaması, sigara ve aşırı alkol alımından kaçınma gibi) sınırlandırılmalıdır. Eğer üç ay sonrasında hedef kan basıncı değerlerine ulaşılamazsa farmakolojik ajanlarla tedaviye başlanmalıdır.

Kan basıncı 140/90 mmHg veya üzeri olan tüm diyabetiklerde, kardiyovasküler komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, acilen farmakolojik olmayan metodların yanı sıra antihipertansif tedavi de başlanmalıdır.

Diyabetik hastalarda antihipertansif ajan seçimi kardiyovasküler komplikasyon oluşumunu önlemeye ve renal hastalığın ilerlemesini yavaşlatma yeteneğine göre yapılmaktadır. ALLHAT çalışmasında, diyabetik yüksek riskli hastalarda tiazid diüretiklerinin ACE inhibitörlerine göre daha iyi kardiyovasküler sonuçlara neden olduğu ortaya konmuştur. LIFE çalışmasında hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan yüksek riskli hastalarda losartan tedavisiyle beta bloköre göre kardiyovasküler morbidite ve mortalitede anlamlı azalma rapor edilmiştir. ACE inhibitörleri ve ARB' ler tip 1 ve tip 2 diyabette progresif nefropati gelişimine karşı koruyucu etkiye sahiptirler. Hipertansiyon ve diyabeti olan hastaların çoğunda hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için ACE inhibitörü veya ARB ile bir tiazid diüretiği kombinasyonunun kullanımı gerekmektedir (60,86,87).

2.5. Diyabetik Nefropati

2.5.1. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabette nefropatinin epidemiyolojisi genelde klinik başlangıcı bilindiği için en iyi şekilde araştırılmıştır. Yaklaşık olarak %20-30 oranında hastada ortalama 15 yıl sonrasında mikroalbüminüri gelişmektedir. Bu hastaların yarısından azı overt (aşıkâr) nefropatiye ilerlemekte; önemli bir bölümünde muhtemelen kan basıncı ve kan şekeri kontrolüyle ilişkili olarak, mikroalbüminüri gerilemekte veya sabit kalmaktadır (88,89). Son dönem böbrek yetmezliği tanı anından 20 yıl sonrasında %4-17 oranında, 30 yıl sonrasında ise yaklaşık %16 oranında bildirilmiştir (90,91,92). Bu bulgularla karşılaştırıldığında, son yıllarda kan şekeri kontrolünün yanı sıra agresif kan basıncı düşüşlerinin sağlanmasının ve ACE inhibitörlerinin kullanımının diyabetik nefropatiye ilerleme hızını azalttığı gösterilmiştir (93,94).

Tip 1 diyabette overt nefropatinin başlaması tipik olarak hastalığın başlamasından 10-15 yıl sonradır. Hastalığın başlangıcından 20-25 yıl sonrasında proteinürisi olmayan hastalarda overt renal hastalık oluşma riski her yıl sadece % 1 dolayındadır (95,96).

Kafkasyalılarda, ilerleyici böbrek hastalığı prevalansı tip 2 diyabetlilerde tip 1 diyabetlilere göre daha düşüktür (97). Ancak bu tüm tip 2 diyabetli gruplar için geçerli değildir; bazılarında daha kötü bir renal prognoz görmek mümkündür. Örneğin, 1990 yıllarda yapılan bir çalışmada, Pima Hintlilerinde 20 yıl içinde %50 oranında nefropati geliştiği, %15'inde de bu süreçte son dönem böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (98). Daha önce de belirtildiği gibi modern tedavilerin kullanımı, Pima Hintlileri gibi yüksek riskli gruplarda bile ESRD insidansını azaltmaktadır. Nitekim bunu takip eden bir çalışmada, diabetic ESRD insidansının bu hasta grubunda 1991-1994 periyodundan 1999-2002 periyoduna kadar belirgin düşüş gösterdiği rapor edilmiştir (99).

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tarafından bildirilen çalışmada tip 2 diyabetli beyaz popülasyonda diyabetik nefropati gelişimiyle ilişkili önemli veriler rapor edilmiştir (100). UKPDS farklı tedavi rejimlerinin (diyet, oral hipoglisemik ajanlar, insülin, antihipertansif ajanlar ve diğer girişimler) tip 2 diyabetli yeni tanı almış hastalarda kan şekeri kontrolü ve diyabetin komplikasyonları üzerine olan etkisini karşılaştırmak için düzenlenmiştir. Bu çalışmada; tanıyı takip eden 10 yıl içinde, mikroalbuminüri, makroalbuminüri, ve plazma kreatinin konsantrasyonunda yükselme (≥ 2 mg/dl) veya renal replasman tedavi prevalansı sırasıyla; %25, %5 veya %0.8 oranında tanı anından mikroalbuminüriye, mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ve makroalbuminüriden plazma kreatinin konsantrasyonunda yükselme veya renal replasman tedavisine ilerleme hızı sırasıyla %2, %2.8 ve %2.3 oranında tespit edilmiştir ve plazma kreatinin konsantrasyonu yüksek olanlarda (≥ 2 mg/dl) renal replasman tedavisine ortalama sadece 2.5 yıl sonrasında ihtiyaç duyulmuştur. Bu ilerleme hızının muhtemelen tedavinin dikkate alınmaması (ACE inhibitörleri gibi) ve hastaların çoğunda daha ileri düzeyde böbrek yetmezliğinin (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 2 mg/dl) olması nedeniyle diğer çalışmalardan daha yüksek bulunduğu öne sürülmüştür (100).

Tip 1 diyabette olduğu gibi tip 2 diyabetik hastalarda da iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminüride gerileme saptanmıştır (101).

2.5.2. Patoloji

Uzun süreli diyabeti olan hastalarda mikroalbüminürinin başlangıcından önce patolojik anormallikler bildirilmiştir. Diyabetik nefropatide glomerüllerde üç major histolojik değişiklik bulunmaktadır: mezengial ekspansiyon, glomeruler bazal membran kalınlaşması, ve glomeruler sklerosis (102,103). Glomerüler skleroz sıklıkla glomerüler arteriyollerde hyalin depolanma ile ilişkilidir ve nodüler bir görünümü olduğundan Kimmelstiel-Wilson lezyonu olarak tanımlanır (102,104). Bu farklı histolojik yapılar benzer prognostik öneme sahiptirler (105).

Diyabetin ilerlemesi beş evrede gerçekleşir:

Evre 1- GFR' de artışla karakterizedir.

Evre 2- Hiperfiltrasyon ve hipertrofinin devam ettiği sessiz fazı gösterir.

Evre 3- Albüminürinin çok düşük düzeylerde olduğu (<30-300mg/dl), normal sınırlarda olmasına rağmen kan basıncının artma eğiliminde olduğu, GFR düşüşlerinin başlayabileceği dönemdir.

Evre 4- makroalbüminüri (<300mg/dl) nin, progresif GFR düşüşlerinin ve kan basıncında yükselmelerin görüldüğü dönemdir.

Evre 5- Renal replasman tedavisinin gerektiği dönemdir (106).

Diyabetik nefropatideki patolojik mekanizmalardan sorumlu farklı patogenetik süreçler mevcuttur.

Diyabetik nefropatide glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonun rolü renin-anjiyotensin sistem blokajının sağladığı yararların belirgin olması ile birlikte daha da güçlenmiştir. Anjiyotensin II 'nin profibrotik etkilerinin de antagonize edilmesi bu yararlı etkinin oluşumunda önemli bir faktör olabilir. Diyabetik nefropatinin patogenezinde bunun gibi profibrotik elementlerin yer alabileceği düşüncesi yapılan bir hayvan çalışmasıyla desteklenmiştir (107).

Hiperglisemi direkt olarak mezengial ekspansiyonu ve hasarı indükleyebilir. İn vitro çalışmalar hipergliseminin mezengial hücre matrisi üretimini ve mezengial hücre apoptozunu stimüle ettiğini göstermiştir (104,108).

Doku proteinlerinin glikolizasyonu da diyabetik nefropati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilir. Kronik hiperglisemide glikozun bir kısmı dolaşan veya doku proteinlerindeki serbest aminoasitlerle bağlanırlar. Bu nonenzimatik süreç başlangıçta reverzibl erken glikolizasyon ürünlerini ve sonrasında irreverzibl ileri glikolizasyon son ürünlerini (AGEs) şekillendirir.

Dolaşan AGE düzeyleri özellikle böbrek yetmezliği olanlarda artış gösterir. Dokuda biriken AGE, kısmen kollajenle çapraz bağlar oluşturarak ilişkili renal ve mikrovasküler komplikasyonlara katılır (109,110).

Hipergliseminin protein kinaz C aktivasyonu ve heparanaz ekspresyonunun upregülasyonu da diyabetik nefropati gelişimini ilerlettiği ileri sürülmektedir (111,112).

Yapılan klinik çalışmalarda çocuklarda ve adolesanlarda artan plazma prorenin aktivitesinin diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Prorenin mitojen tarafından aktive edilen protein kinazların (MAPK) aktivasyonunu tetikleyen spesifik bir doku reseptörüne bağlanmaktadır (113,114,115).

Sitokinlerin, profibrotik elementlerin, inflamasyonun ve vasküler büyüme faktörlerinin aktivasyonu, diyabetik nefropatide matriks birikimine neden olmaktadır. Hiperglisemi artan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonunu stimüle emektedir. Diyabetik nefropatinin deneysel bir modelinde VEGF blokajının albüminüriyi düzelttiğinin gürülmesi VEGF' nin diyabetik nefropatideki patojenik rolünü desteklemektedir (116,117,118,119,120).

Streptozotosin ile diyabet oluşturulan farelerde hipergliseminin uyardığı aktive protein C deki düşüş diyabetik nefropatinin yapısal lezyonlarına katkıda bulunmakta ve proteinüriyi kötüleştirmektedir. Aktive protein C nin insanlardaki diyabetik nefropati için rolü henüz bilinmemektedir (121).

Hipergliseminin aynı zamanda glomeruldeki transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ve bu sitokin tarafından uyarılan matriks proteinlerinin ekspresyonunu artırdığı, diyabetik nefropatide görülen hem hücresele hipertrofiye hem de kollagen sentezi artışına neden olduğu gösterilmiştir (116,118,122,123).

Nefrinin renal ekspresyonu diyabetik nefropatide bozulabilir. Nefrindeki konjenital mutasyonlar ciddi konjenital nefrotik sendrom vakalarına yol açabilmektedir (124,125). Diyabetik nefropatisi olan hastalar, minimal change nefropatisi olan diyabetik olmayan hastalarla ve kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin düzeyde düşük nefrin düzeyleri tespit edilmiştir (126).

2.5.3. Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık diyabetik nefropatinin insidansı ve şiddetini önemli bir şekilde etkilemektedir (103). Diyabetik nefropati gelişme olasılığı, diyabetik bir kardeşi veya diyabetik nefropatili ailesi olan hastalarda belirgin olarak yükselmektedir (127,128).

Anormal sodyum tutulumu ve hipertansiyona genetik yatkınlık önemli olmasına rağmen riskdeki artış diyabet süresi, hipertansiyon veya glisemik kontrol derecesiyle açıklanamamaktadır (127).

Potansiyel bir risk faktörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen genotiplerinin rolünün incelendiği birçok çalışmada farklı veriler elde edilmiştir (128). Bir diğer üzerinde durulan genetik faktör, X-kromozomu üzerindeki anjiyotensin-II reseptör geni (AT2) dir (129,130,131,132).

Polyol yolunda hız kısıtlayıcı enzim olan aldoz redüktaz geninin bir allelinin kalıtımı da diyabetik nefropati oluşumunda artan bir riske yol açabilmektedir (133).

Yaşın diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin, bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda artan yaş ve beraberinde artan diyabet süresi albüminüri gelişme riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (134). Buna karşın tip 2 diyabetli Pima Hintlilerinin yer aldığı başka bir çalışmada 20 yaş öncesinde diyabet gelişen hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135).

Prospektif çalışmalarda yüksek kan basıncı ile bunu takiben gelişen diyabetik nefropati arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (42,43,51).

Beş yıldan daha kısa süreli diyabeti olan tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık yarısında normalin %25-50 'si üzerinde artmış bir glomerüler filtrasyon hızı vardır (136).

Glomerüler hiperfiltrasyonu olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığı gelişme riski daha yüksektir. Bu özellikle başlangıçtaki GFR'nin 150 mL/min üzerinde olduğu overt nefropatiler için doğrudur; buna karşın daha düşük düzeylerdeki hiperfiltrasyon mikroalbüminüri için daha düşük risk ile beraber daha yavaş bir nefropati seyrinin göstergesi olabilmektedir (137,138).

Tip 1 diyabetiklerde glomerüler hiperfiltrasyon tipik olarak glomerüler hipertrofi ve artmış böbrek boyutu ile ilişkilidir (139). Bu hemodinamik ve yapısal değişiklikler arasındaki ilişki ve diyabetik nefropati gelişimi hem glomerül içi hipertansiyon hem de glomerüler hipertrofiye bağlı olabilir.

Tip 2 diyabetiklerdeki bulgular biraz daha farklıdır. Etkilenen hastaların %45'sinden fazlası başlangıçta diyabetik olmayan ve obez kontrollere göre 2 standart deviyasyonun üzerinde bir GFR'ye sahiptirler (140,141). Bununla beraber, hiperfiltrasyon derecesi tip 1 diyabetiklerden daha düşüktür. Tip 2 diyabetikler aynı zamanda daha yaşlıdır ve bunlarda glomerüler filtrasyon ve glomerüler boyut artışını sınırlayan arteriosklerotik vasküler hastalık gelişme olasılığı daha yüksektir (142).

Diyabetik nefropatinin patogeneğinde intraglomerüler hipertansiyonun potansiyel önemi sistemik hipertansiyonun da diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu açıklamaktadır (143).

Diyabetik nefropatinin kötü glisemik kontrolü (yüksek HbA1c düzeyleri) olan hastalarda gelişme riski daha yüksek olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (144,145,146).

Diyabetik nefropatinin insidansı ve şiddeti tip 2 diyabeti olan siyahlarda, Meksikalı Amerikalılarda ve Pima Hintlilerinde artmaktadır. Bu bulgunun böyle genetik olarak farklı populasyonlarda görülmesi diyet, hipergliseminin kötü kontrolü, hipertansiyon ve obezite gibi sosyoekonomik faktörlerin primer rolü olabileceğini düşündürmektedir (97, 147, 148,149).

Bununla beraber diyabetik nefropatiye etnik eğilimdeki genetik etkilerin önemi dışlanamaz. Siyahlarda diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski 4.8 kat kadar artmıştır. Ayrıca Pima Hintlilerinin Kanadalılara göre daha büyük glomerüllerinin olması spesifik bir genetik özelliği göstermektedir. Glomerül boyutundaki artış diyabetin neden olduğu glomerüler hasar için artmış riske neden olabilir (147,150).

Yüksek vücut kitle indeksi olan diyabetik hastalarda kronik böbrek hastalığı riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diyet ve kilo kaybı diyabetli hastalarda proteinüriyi azaltmakta ve böbrek fonksiyonlarını düzeltmektedir (151,152,153).

Sigaranın diyabetik hastalarda albüminüri ve son dönem böbrek hastalığı riskin de artmaya, diyaliz hastalarında yaşam süresinde azalmaya neden olduğuna dair veriler bulunmaktadır (154,155,156).

Oral kontraseptif kullanımıyla diyabetik nefropati gelişme riski arasında ilişki olabileceğini öne süren bir çalışma bildirilmiştir (157).

2.5.4. Mikroalbüminüri

Yukarıda tanımladığımız faktörlerin her biri diyabetik nefropati gelişim riskini artırsa dahi hiçbiri henüz hastalar için yeterince prediktif değildir. Diyabetik nefropatinin en erken tespit edilebilen klinik belirtisi mikroalbüminüridir, bu evrede renal histoloji nispeten normal olabilir veya glomeruloskleroza gösterebilir (158,159).

Diyabetteki proteinüri bazen diyabetik nefropati dışında başka bir glomerüler hastalığa bağlı olabilir. Nondiyabetik glomerüler hastalığı düşündüren major klinik bulgular; proteinürinin 5 yıldan daha kısa süreli olması, renal hastalığın akut başlaması, kırmızı hücre ve silindirleri içeren idrar sedimenti, başka bir sistemik hastalığı düşündüren klinik semptomlar ve tip 1 diyabetik hastalarda retinopati ve nefropatinin olmamasıdır (160,161,162).

Mikroalbüminüri erken dönemdeki diyabetik nefropatinin tanımlanmasında önemli bir belirteç olması dışında, aynı zamanda hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayan bireylerde kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir (163).

Albümin eksresyonunun normal hızı 20 mg/gün (15µg/min) altındadır; 30-300 mg/gün (20-200 µg/min) arasındaki değer mikroalbüminüri olarak tanımlanır ve genelde diyabetik nefropatinin bir göstergesidir (158). Overt proteinüri ise 300 mg/gün (200 µg/min) üzerindeki değerlerde düşünülür (164). Spot idrar örneğinde albumin/kreatinin oranına bakılması günümüzde tüm diyabetikler için önerilen tarama yöntemidir (165,166).

Tip 1 diyabetiklerde mikroalbüminüri nadiren ilk beş yıl içinde gelişir ve sonra da zamanla artış gösterir (167). Dokuz çalışmanın yer aldığı bir derlemede ortalama 15 yıldır tip 1 diyabeti olan bireylerde mikroalbüminüri prevalansı %28 olarak bildirilmiştir (168).

Tip 2 diyabetiklerde de tanıdan 10 yıl sonra rapor edilen mikroalbüminüri prevalansı %25-40 arasındadır. Mikroalbüminüri prevalansı etnik kökene göre değişebilmektedir, özellikle beyaz olmayan ırkda daha yüksek oranda görülmektedir (168,169,170).

2.6. Tip 2 Diyabette Nefropati Tedavisi

Diyabetik nefropati kötü glisemik kontrolü, hipertansiyonu, glomerüler hiperfiltrasyonu veya genetik eğilimi olan hastalarda ortaya çıkması çok daha muhtemel olan, yaygın görülen bir problemdir (171).

Diyabet, Amerika'da son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir; her yıl yeni vakaların %37'sinden fazlasının sebebini oluşturmaktadır. ve Avrupa'da da böbrek replasman tedavisine giden tüm yeni hastaların en az %16'sından sorumludur (172,173). Hastaların renal replasman tedavisi gereksinimi ortaya çıkmadan tedavi edilmesi önem arzeder. Bu nedenle patogeneizde progresyonda rol alan faktörlerin kontrol altında tutulması uygun yaklaşım olacaktır.

Hiperglisemi tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), Kumamoto ve ADVANCE gibi çalışmalarda glisemik kontrolde düzelmenin sağlanmasının mikrovasküler sonuçları da düzeltereği gösterilmiştir (174,175,176).

İntensif insülin tedavisinin böbrek için beklenen şu etkileri bulunmaktadır:

- . Glomerüler hasar oluşumunda önemli risk faktörü olduğu düşünülen glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyonu kısmen geri döndürebilir.
- . Yükselmiş albümin eksresyonunun ilerlemesini geciktirebilir.
- . Albümin eksresyonu artmış bireylerde protein atılımını stabilize edebilir veya azaltabilir, ancak bu etkisi en az iki sene nispi normoglisemi sağlanıncaya kadar belirgin hale gelmez (174,177,178,179).

İntraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofi, hem hastalığın erken döneminde bulunması hem de daha ileriki dönemde nefron kaybına karşı ortaya çıkan kompensatuar yanıtı bağı olarak artış göstermesinden dolayı önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, intraglomerüler basıncın diyetle protein kısıtlaması veya bir ACE inhibitörü veya ARB ile düşürülmesi, glisemik kontrol yokluğunda glomerüler hastalığın ilerlemesini azaltabilir veya önleyebilir (180,181,182).

TGF-beta nefropatide görülen hem sellüler hipertrofiye hem de artan kollajen sentezine katkıda bulunur. TGF-beta'nın inhibisyonunun diyabetin deneysel

modellerinde ve insan çalışmalarında diyabetik nefropatiyi düzelttiği gösterilmiştir (183,184,185).

Deneysel çalışmalar, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin (diltiazem gibi) diyabetik renal hastalığın birçok morfolojik özelliklerinin ilerleme hızını yavaşlatabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak diltiazemin tek başına kullanımının artmış tubulointerstitial fibrosis ve segmenter glomerulosklerozla ilişkili olduğu bulunmuştur; bu etki bir ACE inhibitörü kombinasyonu ile önlenmiştir (186).

2.6.1. PPAR-gamma agonistleri

Peroksizom proliferator-activate receptorlerin (PPAR) adipogenez, lipid metabolizması, insülin sensitivitesi, inflamasyon ve kan basıncının regüle edilmesinde rolü olduğu görülmektedir. Aynı zamanda tip 2 diyabette nefropatinin gelişiminde de etkileri olabileceği düşünülmektedir (187).

Tiazolidinedionlar gibi PPAR-gama agonistleri tip 2 diyabette kan şekerini düşürmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda diyabetik nefropatinin hayvan modellerinde, fibrozisde, mezengial hücre proliferasyonunda ve inflamasyonda azalma gibi birtakım yararlı etkileri olduğu görülmektedir (188,189). İnsan çalışmalarından elde edilen sınırlı veriler, PPAR-gama agonistlerinin nefropatinin farklı evrelerinde üriner albümin eksresyonunu azalttığını ve kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir. Bu ajanların böbrek koruyucu etkilerini araştırmak için daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. Evre 3 veya daha ileri düzeyde nefropatisi olan bireylerde yapılan bir çalışmada pioglitazonun kardiyovasküler risk azalması üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir (190,191,192).

2.6.2. Renal fonksiyonların korunması

Tip 2 diyabetli hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü diyabetik nefropatinin ve diğer komplikasyonların ilerlemesinin önlenmesinde önemlidir, ancak sistolik kan basıncı için optimal alt limit açık değildir. UKPDS çalışmasında sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg düzeyindeki düşüşün diyabetik komplikasyonlarda %12'lik bir risk azalması ile ilişkili olduğunu, en düşük riskin 120 mmHg altındaki sistolik basınçta ortaya çıktığını bulmuşlardır. Benzer sonuçlar IDNT (Irbesartan Diabetik Nephropathy Trial) çalışmasında da gösterilmiştir (193,194,195).

Tip 2 diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda ARB kullanımının belirgin bir renoprotektif etkisi olduğunu gösteren iki önemli çalışma, RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) ve IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)'dır. RENAAL çalışmasının daha sonraki analizlerinde ilerleyici böbrek hastalığı için en anlamlı risk faktörünün proteinüri derecesi olduğu bulunmuştur (194,195,196,197,198).

ACE inhibitörleri tip 2 diyabetik hastaların yer aldığı iki çalışmada (ADVANCE VE DETAIL) ARB ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. ADVANCE çalışmasında perindopril ile tedavi edilen grupta plaseboya göre, ortalama kan basıncında anlamlı bir düşüş (5.6/2.2 mmHg) ve yeni başlangıçlı mikroalbuminüri hızında anlamlı bir azalma(%19.6'ya karşı %23.6) olduğu görülmüştür. Enalapril ve telmisartanın karşılaştırıldığı DETAIL çalışmasında, her iki grubun da GFR, kan basıncı, serum kreatinin, üriner albümin atılımı, son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteyi içeren ikincil son noktalar açısından benzer hızlara sahip oldukları görülmüştür (199,200).

Tüm bu verilerin ışığında, ACE inhibitörleri ve ARB'lerinin diyabetik nefropatili hastalarda renoprotektif özellik gösterdikleri ifade edilebilir.

2.6.3. Protein kısıtlaması

Diyabetik nefropatide diyetle protein kısıtlamasının uzun dönemde glomerüler filtrasyon hızı(GFR)'ndaki düşüşü yavaşlatıp yavaşlatmayacağı hala kesinlik kazanmamıştır. İki küçük kontrollü çalışmada protein kısıtlamasının GFR 'deki düşüş hızını yavaşlattığı gösterilirken, bir başka prospektif randomize çalışmada, düşük proteinli diyet veya normal proteinli diyet verilen gruplar arasında GFR iniş hızı benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca düşük proteinli diyet ile birlikte düşük karbonhidrat ve yağ rejimine hasta uyumu son derece kötüdür. Düşük proteinli diyet alan hastalarda malnütrisyon riski de yüksektir (201,202,203,204)

Glomerüler hastalıktaki proteinüri derecesi, direkt olarak intraglomerüler basınçla birlikte değişme eğilimindedir. Proteinüri eksresyonunun tedavi ile azaltılmasının intraglomerüler basınçta düşüğe yansıdığı ve bununda renal sonuçlarda düzelmeye sonuçlanacağı öne sürülmüştür. Captopril-Diabetes çalışmasında nefrotik düzeyde proteinürisi olan hasta gruplarında tedavi sonrası remisyona giren grupta GFR'nin daha stabil kaldığı ve bu grupta aynı zamanda daha iyi bir kan basıncı kontrolünün sağlandığı görülmüştür (205). Bunu takiben IDNT ve RENAAL gibi iki büyük çalışmanın analizlerinde, proteinürideki düşüşün diyabetik nefropatideki iyileşme ve son dönem böbrek hastalığı riskinde azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (196,197,198,206). Burada bir doz yanıt ilişkisi var gibi görülmektedir, proteinüride ne kadar çok azalma olursa renal yetmezlik için risk azalması da o kadar fazla olacaktır (207). Ayrıca tedavi edilmeyen hastalarda zamanla proteinürinin artma eğiliminde olduğu da gösterilmiştir (208,209).

Yapılan çalışmalar, ACE inhibitörlerinin, ARB'lerin, diltiazem ve verapamilin proteinüri üzerine etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (210). Protein eksresyonundaki azalma, hem intraglomerüler basınçdaki azalmayı, hem de en azından ACE inhibitörlerinin etkisiyle glomerüler kapiller duvarın büyüklük seçici özelliğindeki düzelmeyi yansıtır (211). Diltiazem ve verapamilin protein eksresyonunu azaltıcı etkisine karşın dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin (nifedipin, amlodipin

gibi) değişken bir etkisi olduğu görülmüştür; bazı çalışmalarda artan bir protein eksresyonu tespit edilirken, diğerlerinde proteinüri üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür (211,212,213,214,215,216,217). Beta blokerlerle de farklı sonuçlar alınmıştır, ancak genelde bir ACE inhibitörü veya ARB'ye göre daha az olsa da protein atılımında azalma olduğu ifade edilmiştir (218).

Yüksek miktarda sodyum alımının diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan bireylerde ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkilerini azalttıkları ve bu hastalarda tuz kısıtlaması ve/veya diüretiklerin proteinüri üzerindeki renin –anjiotensin blokaj etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Az sayıdaki çalışmada bu etki diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde de tespit edilmiştir (219,220). İstenen kan basıncı hedefine ulaşıldığı halde ACE inhibitörü veya ARB kullanan hastalarda proteinüride yeterli düşüş sağlanamıyorsa hastaya düşük sodyum içerikli diyet önerilmelidir. Günlük ≤ 70 meq düzeyindeki tuz kısıtlamasının tip 2 diyabetiklerde ARB'nin antiproteinürik etkisini arttırdığı bulunmuştur. Ancak bu düzeyde kısıtlamaya ulaşmak ve bunu devam ettirmek zor olduğu için genelde ≤ 100 meq düzeyinde bir kısıtlama önerilmektedir (220).

2.6.3. Kilo azaltma

Kilo kaybeden obez diyabetiklerde proteinüride belirgin azalmalar tespit edilebilir. Otuz obez bireyin yer aldığı randomize bir çalışmada, 5 aylık takip sonucunda diyet yapan grupta proteinüride anlamlı azalma tespit edilmiştir. Ancak renal fonksiyonlarda hiçbir grupta anlamlı değişiklikler görülmemiştir; bunun muhtemelen bu etkinin görülebilmesi için sürenin kısa olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (221).

2.6.4. Hiperlipideminin Tedavisi

Hiperlipidemi diyabetik hastalarda yaygın görülür, renal yetmezliğin gelişimiyle de ortaya çıkma eğilimi artmaktadır. Diyabet koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edildiğinden, agresif lipid düşürücü tedavi tüm diyabetik hastaların medikal tedavisinde önemli bir yer tutar (222,223).

Lipid düşürücü tedavinin tek başına diyabetik nefropatiyi önleyici etkisinin olabileceğini gösteren çok sınırlı sayıda veri mevcuttur. DAIS (Diyabet Ateroskleroz Müdahale Çalışması) çalışmasında fenofibratla tedavi edilen grupta hem proteinürideki kötüleşmenin anlamlı olarak daha az olduğu hem de normal albümin eksresyonundan mikroalbüminüriye gidişin daha düşük olduğu görülmüştür. Fenofibratın bu etkisinin muhtemel mekanizmaları, inflamasyonun baskılanması ve mezengial hücrelerdeki tip 1 kollagen üretiminin azaltılmasıdır (224).

Sonuç olarak şu söylenebilir ki; diyabetik nefropatinin tedavisindeki optimal tedavi yaklaşımı hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemiye hedef alan intensif kombine tedavi olmalıdır. Bu tedavinin potansiyel etkinliği en iyi Steno tip 2 çalışmasında gösterilmiştir (225,226).

2.7. Kalsiyum Kanal Blokürleri

1800'lü yıllardan beri kalsiyumun içeri akışının düz kasların ve kalp kasının kontraksiyonu için gerekli olduğu bilinmektedir. Kalp kasında bir kalsiyum kanalının keşfini farklı dokularda değişik tipde kalsiyum kanallarının bulunması izlemiştir ve böylece klinik olarak yararlı bloke edici ajanların geliştirilmesi mümkün olmuştur (227).

Elektriksel olarak uyarılabilen (eksitabl) hücrelerin uyarılmasını izleyen depolarizasyon sırasında ekstrasellüler kalsiyum iyonları hücre membranı içinde yerleşmiş voltaja bağımlı (voltajla çalıştırılan) yavaş kalsiyum kanallarının açılması sonucu hücre içine girer ve depolarizasyonun yavaş fazına katkıda bulunur. Kalsiyumun eksitasyon-depolarizasyon kenetine katkısı düz kas hücrelerinde ve

kalbin nodal hücrelerinde, diğer eksitabl hücrelerde olduğundan daha fazladır. Ayrıca, kalsiyum iyonları gerek kalp kası (myokard) ve gerekse damar düz kas hücrelerinde eksitasyon-kontraksiyon kenetini oluştururlar. Çizgili kaslarda eksitasyona bağlı intrasellüler Ca^{2+} düzeyi artması kas hücresi membranındaki kanallardan giren kalsiyuma değil, sarkoplazmik retikulumdan salıverilene bağlı olduğu için kalsiyum kanal blokörü ilaçların, çizgili kas kasılması ve tonusu üzerinde bir etkisi yoktur (228).

Kalsiyum kanal blokerleri, sitoplazma membranındaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerleri olan, kendilerine özgü reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak Ca^{2+} girişini (konduktansını) azaltırlar. Bu etkiler damar düz kası ve kalp hücreleri düzeyinde oluşur. Bunun sonucu olarak damarları gevşetirler ve myokardı ve diğer kalp hücrelerini deprese edebilirler (228).

Kalsiyum kanal blokerlerinin halen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılanları, yapıcı farklı üç alt gruba ayrılırlar: (i) Dihidropiridin (DHP) türevleri (nifedipin, amlodipin ve diğer ilaçlar gibi), (ii) fenilalkilamin türevleri (verapamil ve gallopamil gibi), (iii) benzotiazepin türevleri (diltiazem gibi). Sayılan ilaçlar kalsiyum kanallarının L tipine yüksek afinite gösterirler ve L tipi kanalın, kanalı içeren ana alt biriminde (alfa-1 alt birimi), yapıcı farklı üç grup ilaç için ayrı bağlanma yerleri bulunur ve bu bağlanma yerleri kendi aralarında ve kendileri ile kalsiyum kanalı arasında allosterik etkileşme gösterirler. Bu alt gruptaki ilaçların damar-dışı düz kas hücrelerinin kalsiyum kanallarına affiniteleri ve bunlar üzerindeki etkinliği düşüktür (229).

DHP türevi blokörlerle yukarıda belirtilen diğer iki grup ilaç arasında, farmakolojik etki profili bakımından fark vardır. Bu farklılık damar düz kaslarındaki ve kalp kasındaki etki güçleri arasındaki farka dayanır. Şöyle ki DHP türevleri vazoselektiftirler; damarları gevşeten doz ve konsantrasyonlarda kalp kası ve diğer kalp hücreleri üzerinde genellikle belirgin bir depresan etki yapmazlar. Fenilalkilamin türevleri ve benzotiazepin türevleri vazodilatör etki yapan doz düzeylerinde kalpte myokard hücreleri ve özellikle nodal hücreler üzerinde belirgin depresyon yaparlar, fenilalkilamin türevlerinin kardiyak depresan etkileri, benzotiazepin türevlerine göre daha belirgindir. Damar yataklarının kalsiyum kanal blokörlerine duyarlılığı bölgesel ve segmental fark gösterir. Vazoselektif etki gösteren

DHP türevi ilaçlar arasında vazoselektifliğin derecesi bakımından fark vardır; bu grubun ilk bulunan üyesi olan nifedipin diğerlerine göre daha az ve daha yeni ilaçlar olan amlodipin, felodipin, lasidipin ve lerkanidipin en fazla vazoselektiflik gösteren ilaçlardır (228).

Kalsiyum kanal blokerlerinin damar genişletici etkisi arteriyollerde belirgindir; venüller üzerindeki gevşetici etkileri önemsiz derecededir. Hipertansiyon ne kadar ağırsa bu ilaçların vazodilatör etkileri o kadar fazla belirgin olur. Arteriyel kan basıncını düşürmelerine karşın böbrek ve serebral kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma yapmazlar. GFH'de yaptıkları belirgin artmanın aferent arteriyolu eferent arteriyole göre daha fazla genişletmelerine bağlı olması olasıdır. Vazodilatör etkilerinde kısmen damar endotelinden nitrik oksid (NO) salıverilmesini artırmaları rol oynayabilir. Kalpte de NO üretimini artırdıkları gösterilmiştir. Nifedipin ve diğer bazı dihidropiridin türevleri zayıf natriüretik ve diüretik etki de gösterirler. Bu etki klinik bakımdan önemli olacak kadar belirgin değildir (228,229).

Kalsiyum kanal blokörü ilaçlar, hafif ve orta derecedeki esansiyel hipertansiyonun tedavisinde tek ilaç olarak kullanılabilirler. Düşük reninli, plazma Ca^{2+} düzeyi düşük ve tuza duyarlı esansiyel hipertansiyonlularda, diğerlerine göre daha fazla etkili olabilirler. Düşük renin düzeyinin sık görüldüğü yaşlı hastalardaki ve siyahlardaki hipertansiyonda, göreceli olarak daha fazla başarılı olurlar. Yaşlılarda daha sık görülen izole sistolik hipertansiyonda da yararlıdırlar. Kalp ile ilgili hastalığı olmayan komplikasyonsuz olgularda, vazoselektif olmaları nedeniyle DHP türevi ilaçlar, diğer iki alt gruptakilere tercih edilir. Angina veya belirli taşiaritmileri (kronik atriyum fibrilasyonu veya paroksizmal supraventriküler taşikardi nöbetleri gibi) olan hipertansiyonlularda verapamil ve diltiazem tercih edilir. DHP türevlerinin antianginal etkinliği yeterli derecededir, ancak antiaritmik etkinlik göstermezler. Nifedipin ve diğer DHP türevleri ağır hipertansiyon tedavisinde de yararlıdırlar. Nifedipin atrioventriküler iletiyi azaltmadığı için atrioventriküler ileti anormalliklerinin varlığında daha güvenli kullanılabilir. Overt kalp yetmezliği olduğu durumda tüm kalsiyum kanal blokörleri negatif inotropik etkilerinden dolayı ileride kalp yetmezliğini kötüleştirebilirler. Ancak amlodipin sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi artırmaz ve bu hastalarda güvenle kullanılabilirler. Vazoselektif ilaçlar pulmoner arter basıncını ve veç basıncını düşürürler; bu nedenle primer pulmoner

hipertansiyonun tedavisi için kullanılırlar. Dijital alan hastalarda verapamil, farmakokinetik aktivasyonla digoksinin kan seviyesini yükseltebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Trombosit agregasyonunu hafif derecede de olsa inhibe ederler; ancak antiagregant ilaç olarak kullanılmazlar (228,230).

2.7.1. Kombine kullanımları

Kalsiyum kanal blokörlerinin hepsi hipertansiyon tedavisinde diüretikler veya anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ya da anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ile birlikte kullanılabilirler; verapamil dışındaki ilaçlar beta blokörlerle de birlikte kullanılabilirler. Kardiyak depresan etkisi belirgin olan verapamil'in beta blokörlerle kombinasyonu özel durumlar dışında tavsiye edilmez. Sayılan ilaçlar arasında aditif etkileşme vardır; kombinasyon, bileşenlerin tek başına yapacakları antihipertansif etkiden daha fazlasını yapar. Ancak bu fazlalık diüretik ilaçla olan kombinasyonda diğerlerindeki kadar büyük olmaz. Amlodipinle bir statin türevi ilacı (atorvastatin gibi) sabit kombinasyon halinde içeren preparatlar da pazarlanmaya başlanmıştır. Ayrıca amlodipinin anjiotensin reseptör blokörü valsartanla sabit kombinasyonu pazarlanmıştır. Bunlar hipertansiyonda kullanılırlar. ACCOMPLISH çalışmasında benazepril + amlodipin kombinasyonu ile benazepril + hidroklorotiazid kombinasyonu, kardiyovasküler olay riski yüksek olan toplam 11.506 hipertansiyonlu hastada karşılaştırılmış ve kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan myokard infarktusu ve inme, koroner revaskülarizasyon, stabil olmayan angina gibi) insidansını amlodipin + benazepril kombinasyonu, diğer kombinasyona göre %19.6 oranında daha fazla azaltmıştır. ACE inhibitörü + amlodipin kombinasyonunun laboratuvar hayvanlarında aterosklerotik lezyonların ilerlemesini yavaşlattıkları da gösterilmiştir (228).

2.7.2. Diğer antihipertansif ilaçlarla kıyaslama

Kalsiyum kanal blokerlerinin diüretikler, beta blokörler ve anjiotensin antagonistlerine benzer antihipertansif klinik etkinliğe sahip oldukları bilinmektedir. Diüretiklerin ve beta-blokörlerin aksine kalp, beyin ve böbrek kan akımını ve diğer yerlerdeki doku perfüzyonunu azaltmazlar; onların aksine karbonhidrat ve lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilemezler; hatta lipid metabolizması üzerinde olumlu

etki yapabilirler. Sempatolitik ilaçlara göre daha seyrek ve daha az ortostatik hipotansiyon yaparlar. Ekzersize toleransı azaltmazlar. Dihidropiridin türevleri kalp debisini artırır; verapamil ve diltiazem genellikle belirgin bir değişme yapmazlar. Nifedipin ve diğer vazoselektif dihidropiridinler hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme yapabilirler (228).

Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen hipertansiyonlu hastalarda myokard infarktusu riskinin, bu ilaçlarla tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda mortalitenin ve diyabetli hastalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve myokard infarktusu riskinin arttığı ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan ALLHAT Denemesinde incelenen amlodipinin, klortalidon (diüretik) veya lizinopril (ACE inhibitörü) kıyasla, ölümlü sonuçlanan koroner kalp hastalığı ve non-fatal myokard infarktusu riskini artırmadığı görülmüştür. Ancak altı yıl içindeki KKY riski amlodipin alanlarda daha yüksek bulunmuştur (klortalidon alanlarda %7.7, amlodipin alanlarda %10.2). Beş yıl sonunda amlodipin alan grupta sistolik kan basıncı lizinopril alanlardakine göre 2 mm Hg ve klortalidon alanlardakine göre 0.8 mm Hg yüksek bulunmuştur; diyastolik kan basıncı ise kalsiyum kanal blokörü alan grupta en düşük olmuştur. Uzun etkili dihidropiridinler, verapamil ve diltiazem, diyabetik nefropatililerde, proteinüriyi azaltıcı etki gösterirler; ancak bu klinik etkililikleri, ACE inhibitörleri ve ARB'ler kadar fazla değildir. Hipertansiyona bağlı olarak sol ventrikülde hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon gelişmesini ACE inhibitörleri veya ARB'ler kadar olmasa da azaltırlar. MDPIT (The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial)'de hastaların sistolik ventrikül işlev bozukluğu bulunan alt grubunda diltiazem mortaliteyi azaltmıştır. Ancak denemenin bu kısmı yöntem bakımından hatalı bulunmuştur. Dihidropiridin türevi ilaçların, infarktüs geçirmiş hastalarda kullanıldıklarında mortaliteyi azaltmadıkları görülmüştür (227,228,230).

2.7.3. Dihidropiridin (DHP) türevi vazoselektif ilaçlar

Bu grup ilaçların klinik kullanıma ilk gireni nifedipindir. DHP türevi ilaçların prototipi olarak kabul edilir. Daha sonra çıkan ve ikinci kuşak kalsiyum antagonistleri de denilen amlodipin, felodipin, lasidipin, nikardipin, isradipin ve larkanidipin, nifedipine

oranla daha fazla vazoselektif ve çok daha uzun etkilidir; genellikle günde 1 kez kullanılırlar ve nifedipine tercih edilirler.

Dihidropiridin türevi vazoselektif kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca indikasyonları hipertansiyon ve/veya stabil anginadır; ağız yolundan kullanılırlar. Dihidropiridin türevi ilaçların koroner dilatörü olarak akut myokard infarktusunun tedavisinde yeri yoktur; bu durumda kullanıldıkları zaman sağ kalımı uzatmazlar (228).

Nifedipin kan basıncını çabuk düşüren kısa etkili bir ilaçtır. Bu özelliği nedeniyle, yinelenen dozlarda verildiğinde kan basıncında belirgin flüktüasyonlar ve buna bağlı refleks kalp stimülasyonu yapar. Bu nedenle nifedipin ve kısa etki süreli birinci kuşak kalsiyum kanal blokörlerinin hemen-salan (hızlı salımlı) farmasötik şekilleri hipertansiyon tedavisinde tercih edilmez. Bu şekildeki nifedipinle infarktüs geçirmiş hastalarda yapılan uzun süreli incelemeler, böyle bir uygulamanın mortaliteyi kontrol grubuna göre artırdığını göstermiştir. Bu durumun kan basıncında sık olarak meydana gelen flüktüasyonlara eşlik eden refleks sempatoadrenal stimülasyona bağlı olduğu sanılmaktadır. Modifiye (diğer adıyla uzatılmış veya yavaş) salımlı nifedipin tabletleri veya uzun etki süreli amlodipin ve benzeri ilaçlarla böyle bir olumsuzluk olasılığının düşük olduğu sanılmaktadır. Bunlar verildiğinde kan basıncı yavaş düştüğü için refleks sempatoadrenal stimülasyon azalır. Belirtilen durum nedeniyle nifedipin ve diğer kısa etkili dihidropiridin türevi ilaçların (modifiye-salımlı şekilleri hariç) hipertansiyon tedavisinde önemi ve kullanılışı azalmıştır (228).

Nifedipin, oral verilişten sonra mide-barsak kanalından çabuk ve tama yakın bir derecede absorbe edilir. Sublingual verilişten sonra daha hızlı absorbe edildiği ileri sürülmüşse de ağız boşluğundan hızlı absorbe edilmediği saptanmıştır. Mide-barsak kanalından absorpsiyondan sonra karaciğerden ilk geçişteki eliminasyonu, fazla olmaz ve sistemik biyoyararlanım yaklaşık %65'tir. Esas olarak, karaciğerde polar metabolitlere dönüştürülmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Modifiye-salımlı tablet şeklindeki nifedipin 20 mg günde bir kez veya preparatına göre 10 mg günde 2 kez verilir. Gerekirse günlük doz 40 mg kadar artırılabilir. Kan basıncının aşırı yükseldiği acil durumlarda kan basıncını hızlı düşürmek için nifedipin'in hızlı salımlı şekli 10-20 mg dozunda çiğnenip yutulmak suretiyle kullanılabilir (228).

Nifedipinin göreceli sık görülen yan tesirleri, başağnsı, palpasyon, yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının vazodilatasyonuna bağlı olarak yanma hissi ve yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. Ayrıca hafif hiperkalemi yapabilir. Daha seyrek olarak başdönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı, bulantı ve sporadik ventriküler prematür atış

yapabilir. Ciltte vazodilatasyona bağlı yan tesirler ve bař dönmesi nifedipinin modifiye-salan Őekilleri veya amlodipin ve benzeri uzun etkili ilaçlarla daha az belirgin olur; bu, vazodilatasyon ve kan basıncı dūřmesinin bu durumda daha yavaş gelişmesine bağlıdır. Nifedipin, postüral hipotansiyon ve nadiren ürtiker oluşturabilir. Uzun süreli tedavi sırasında bu yan tesirlerin çoęu kendiliğinden ortadan kalkabilir veya azalır. Ventrikül disfonksiyonu olan olgularda konjestif kalp yetmezliğini belirgin hale getirebilir. Nadiren hiperprolaktinemi ve jinekomasti yapabilir. Aşın sodyum kısıtlanmasının kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen hipertansiyonlularda kan basıncını bazen paradoksik olarak artırdığı bildirilmiştir. Ayak bileği ödemi, uzun süre ayakta kalındığında doğal olarak gelişen yerçekimi ("gravitational") demine benzer; DHP türevi ilaçların sınıfa özel bir yan tesiridir. Bu ilaçlar genellikle su ve tuz tutulması yapmadıkları için onunla ilişkili değildir. Olasılıkla, ilacın dolaysız etkisiyle yaptığı prekapiler damar (arteriyol) genişlemesine ve refleks olarak postkapiler damar (venül) büzülmesi sonucu kapiler içi basıncın bacakların alt kısmında yerçekiminin de katkısıyla fazla artmasına bağlı olabilir (228,229,230).

2.7.4. Diğer kısa etkili dihidropiridinler

Kısa etki süreli kalsiyum kanal blokrlerinden isradipin sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Yan tesirleri nifedipininkilere benzer. Nikardipin, nitrendipin ve nizoldipin hem hipertansiyon ve hem de stabil angina tedavisinde kullanılır. İsradipin dahil bu ilaçların yan tesirleri esas olarak nifedipininkilere benzer (228).

Nikardipin myokard üzerindeki depresan etkisi nifedipininkinden dūřktr. Nifedipine göre daha vazoselektiftir. Nifedipin koroner kalp hastalığında sol ventrikülün kontraktilesini ve diyastolde gevşemesini azaltabildiği halde nikardipin'in böyle bir etki göstermediği bildirilmiştir. Bu zellik nikardipine konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda üstünlük sağlayabilir. Kalbin iletim sistemi ve elektrofizyolojik parametreleri üzerinde belirgin bir depresan etkisi yoktur. Tedavinin başlangıcında kalp hızını arttırabilir; fakat zamanla bu etkisi ortadan kalkar. Oral alınışından sonra karaciğerde önemli lde presistemik eliminasyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü 1-2 saattir. Böbrek hastalarında eliminasyon hızı pek değişmez. Karacięer fonksiyon yetmezliği olanlarda

eliminasyonun yavaşlaması olasıdır. Stabil anginada ağızdan günde 3 kez 20 mg dozunda verilir. Gerekirse bir kezlik doz 40 mg'a kadar artırılabilir. Başlıca yan tesirleri esas itibarıyla vazodilatasyona bağlı olan yüz kızarması (flushing), palpasyon, başağnsı, ayak bileği ödemi ve bacaklarda sıcaklıktır; bunlar doza bağımlıdır, genellikle tedavinin başlangıcında belirginler ve zamanla kaybolabilirler (228).

Nitrendipinin farmakolojik etki kalıbı nifedipininkine benzer. Onun gibi kalpte hafif refleks stimülasyona ve hiperdinamik dolaşıma neden olabilir. Ancak eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 15 (10-20) saat kadardır ve nifedipin ve nikardipininkinden daha uzundur. Bu nedenle etkisi onlarınkinden uzun sürer. Diğer dihidropiridin türevleri gibi karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir. Mide-barsak kanalından hızlı absorbe edilir; oral dozdan sonra vazodilatör ve hipotansif etkisi 30 dakika sonra başlar, 1.5-4 saatte doruğa erişir ve 8-24 saat kadar sürer. Eliminasyon hızı ve etki süresi bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Hipertansiyon tedavisinde günde 20-40 mg dozunda kullanılır; bu doz bir kerede veya ikiye bölünerek verilir. Başlıca yan tesirleri taşikardi, palpasyon, hiperdinamik dolaşım, başağnsı, ayak bileği ödemi, flushing ve solukluk, baş dönmesi ve serum alkalın fosfataz düzeyinin yükselmesidir (227,228,229,230).

Nizoldipin halen tıpta kullanılan dihidropiridin türevleri arasında, kalsiyum kanallarının DHP bağlanma yerine en yüksek afinite gösteren çok selektif bir ilaçtır. Bu özelliği dışında farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri nitrendipininkilere benzer. Plazma proteinlerine % 99'dan fazla bağlanır. Hipertansiyon ve stabil angina tedavisinde günde bir kez 10 mg dozunda kullanılır. Gerekğinde günlük doz 40 mg'a kadar artırılabilir. Yan tesirleri nitrendipininkine benzer. Nadir olarak serum transaminazlarında artma yapar ve uzun süre kullanıldığında reversibl gingiva hiperplazisi yapar (228).

2.7.5. Amlodipin bezilat ve diğer uzun etkili DHP'ler

Yukarıda açıklanan kısa etkili ilk kuşak DHP türevleri hipertansiyon tedavisinde artık fazla kullanılmazlar. Onların yerini bu indikasyonda, daha uzun etkili olan amlodipin ve benzeri ilaçlar almıştır (228).

Amlodipin bezilat, molekülünde aminoetoksümetil grubu gibi iyonize olabilen bir grup içermesi nedeniyle; nikardipin hariç, iyonize olmayan nötral DHP türevlerinin çoğundan farklılık gösterir. İyonize (bazik) olması nedeniyle kalsiyum kanalları içindeki DHP

reseptörü ile etkileşmesi de nötral türevlerinkinden farklıdır. Diğer DHP türevlerinin çoğundan farklı olarak nitro (NO₂) grubu içermez; ışığa duyarlı değildir. Nötral DHP türevleri kalsiyum kanallarında sadece voltaja bağımlı blok yaptıkları halde, amlodipin hem voltaja ve hem de frekansa bağımlı blok yapar. Diğer dihidropiridinlerden farklı olarak, kalsiyum kanallarının sadece DHP bağlanma yerlerine değil, fakat verapamil ve diltiazem bağlayan yerlerine de bağlanır. Uzun süre kullananlarda diş etlerinde hiperplazi yapar. Uzun etki süreli bir DHP türevidir. Etki süresinin uzun oluşu hem eliminasyon yarılanma ömrünün uzun oluşuna (ortalama 34 saat) ve hem de kalsiyum kanallarındaki reseptörlere bağlanmasının ve onlardan ayrılmasının yavaş olmasına bağlıdır. Yarılanma ömrünün uzunluğu, ayrıca sanal dağılım hacminin büyüklüğüne de bağlıdır. Oral biyoyararlanımı diğer dihidropiridinkilere göre yüksektir (ortalama % 64). İlk geçişte eliminasyon olayına, diğer DHP türevlerine göre daha az maruz kalır. Diğer DHP türevleri gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 98). Karaciğerde ileri derecede ve yavaş olarak metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğu nedeniyle, yinelenerek verildiğinde etkin (plato) konsantrasyonuna erişmesi bir haftalık uygulamadan sonra olur. Bu nedenle ve reseptörlerine bağlanmasının yavaş olması nedeniyle, terapötik etkinliği yavaş gelişir. Hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde günde bir kez 5-10 mg dozunda kullanılır. Baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, ayak bileği ödemi ve yorgunluk gibi DHP türevlerinin ortak yan etkilerini oluşturabilir. Nifedipin gibi fakat daha hafif refleks taşikardi yapabilir (227,228,229).

Amlodipin benzeri uzun etkili diğer ilaçlar: Bunlar felodipin, lasidipin ve lerkanidipin'dir. Son iki ilaç sadece antihipertansif olarak kullanılır (228).

2.7.6. Diğer kalsiyum kanal blokörleri

Diltiazem, benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal antagonistidir. Verapamil'den daha zayıf kardiyak negatif inotropik etkinlik gösterir. Verapamil gibi atriyoventriküler (A-V) düğümün refrakter periyodunu uzatır ve A-V iletimi deprese eder, bu bakımdan eşit etkinlik gösterirler. Akut myokard infarktusu geçirmiş kimselerde uzun süre kullanılmasının kardiyoprotektif etkinlik gösterdiği ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bulunmuştur; ancak infarktüs sırasında pulmoner konjestiyon gelişmiş olanlarda mortaliteyi olumsuz etkiler. Pulmoner konjestiyon bulunan infarktüsli veya sol ventrikül yetmezliği olan

hastalarda kullanılması kontrendikedir. Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta günde 3 kez 20 mg dozunda verilir, alınan yanıtı göre günlük doz 360 mg'a kadar artırılabilir. Modifiye-salımlı şekilleri günde bir kez 180, 240 veya 360 mg verilir; bu günlük doz iki kezde de alınabilir. En sık görülen yan tesirleri ödem, başağnsı. baş dönmesi, yorgunluk (asteni), sinüs bradikardisi, flushing, konstipasyon ve 1. derece A-V bloktur. Karaciğer transaminazlanmn plazma düzeyini yükseltebilir. Antianginal ilaç olarak da kullanılır (228).

Verapamil, Nifedipinden yapısı ve farmakolojik profili bakımından ayrılır, fenilalkilamin türevidir. Nifedipinden farklı olarak belirgin kardiyak etkinlik gösterir; negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkileri kan basıncı düşmesine bağlı refleks sempatik stimülasyonla tam olarak baskılanamayacak kadar belirgindir. Damar düz kasları üzerindeki gevşetici etkisi bakımından nifedipinden daha az güçlüdür. Antihipertansif etkinliği beta-blokörlerinkine yakın bir derecededir. Hipertansiyonla birlikte supraventriküler taşikardi veya hipertrofik kardiyomyopati gösteren hastalarda diğer kalsiyum antagonistlerine tercih edilir. Kardiyak etkilerinin aynı yönde oluşu nedeniyle hipertansiyon tedavisinde beta-blokörlerle kombinasyonu ciddi yan tesirlere neden olabilir. Hipertansiyon tedavisinde ağızdan günde 2-3 kez 120-160 mg dozunda kullanılır. 240 mg ilaç içeren modifiye-salımlı (rötar) tablet şeklinde günde 1 veya 2 kez verilebilir. Antianginal ve antiaritmik ilaç olarak da kullanılır (228).

2.8. Epitel kaynaklı pigment faktörü (PEDF)

PEDF ilk defa insan retinal pigment hücrelerinde nörotropik bir faktör olarak tanımlanan, 50 kilodalton ağırlığında bir proteindir (231). İnsan PEDF geninin sonraki analizleri serin proteaz inhibitör (serpin) gen ailesinin bir üyesi olduğunu göstermiştir (232). İlk defa gözde tespit edilmesine rağmen, beyin, spinal kord, karaciğer, kalp, plesanta, kemik, pankreas ve prostat gibi çeşitli organlarda da sentezlenir (233,234).

PEDF nörotropik, nöronotrofik, nöroprotektif, gliostatik, anti-tümörojenik, anti-anjiogenik ve antivazopermeabilite özellikleri gösterilmiş çok fonksiyonlu bir proteindir. Etkinliğini, i)retinoblastoma ve prostat kanser hücrelerinde nöronal diferansyasyonu daha az malign olan bir fenotipe dönüşümünü stimüle ederek; ii) primer gelişen motor nöronlarda nörit dışı büyümeyi artırarak; iii) fotoreseptörlerde

morfogenezisi artırarak; iv) primer retinal hücrelerde, primer serebellar granül hücre nöronlarında ve primer motor nöronlarda oksidatif stres ve toksinlerle ilişkili apoptotik hücre ölümüne karşı koruyarak; v) primer mikroglia hücrelerinde proliferasyonu inhibe ederek vi) tümör hücrelerinde proapoptotik mekanizmaları ilerleterek vii) çeşitli endotelial hücrelerde de proapoptotik mekanizmaları ilerleterek, hücre göçünü engelleyerek ve endotelial tüp formasyonunun inhibisyonuna yol açarak gösterir (235,236,237).

Diyabetik retinopatinin en erken histopatolojik göstergesi perisitlerin kaybıdır. Retinal mikrodamarlar perisit ve endotelial hücreler olmak üzere iki tip hücreden oluşur. Perisitlerin kaybolmasına paralel olarak, bazal membran kalınlaşması, hiperpermeabilite ve mikroanevrizma formasyonu gibi birtakım karakteristik değişikliklerin ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Neovaskülarizasyonla ilişkili olan proliferatif değişikliklerin perisit kaybının bir sonucu olduğu varsayılmıştır. Ayrıca perisitlerin sadece endotelial hücrelerin büyümesini inhibe etmediği, aynı zamanda prostasiklin üretimini muhafaza ettiği ve endotelial hücrelerde hidrojen peroksit tarafından uyarılan hasara karşı koruyucu rolü olduğu da ortaya konmuştur. Bu bulgular perisitlerin retinal mikrovasküler homeostazın devamında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Oksidatif stresin diyabetik retinopatinin erken karakteristik değişikliklerinden biri olan perisit kaybı ve disfonksiyonu nedenleri içinde yer aldığı düşünülmektedir. PEDF'nin, kültüre edilmiş retinal perisitlerde yüksek glikoz ve H₂O₂ tarafından indüklenen perisit apoptozunu ve disfonksiyonunu glutatyon peroksidazı uyararak, anti-oksidatif özelliği sayesinde koruduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, PEDF kültüre edilmiş retinal perisitlerde AGE tarafından indüklenen reaktif oksijen türlerini (ROS) inhibe ederek apoptotik hücre ölümünü önlediği de belirtilmiştir (238).

Vasküler permeabilite diyabetik retinopati gibi görmeyi tehdit eden göz hastalıkları için anahtar rolü oynar ve VEGF'nin retinal vasküler permeabiliteyi artıran major etyolojik faktör olduğu bilinmektedir. Liu ve arkadaşları deneysel diyabetik sıçan modelinde diyabetik retinopatide PEDF'nin VEGF tarafından indüklenen vasküler permeabiliteyi azalttığını bulmuşlardır. PEDF'nin aynı zamanda VEGF tarafından indüklenen vasküler permeabiliteyi NADPH oksidaz aracılığıyla oluşan reaktif oksijen türlerini *invivo* ve *invitro* olarak baskılayarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, sıçanlarda PEDF'nin AGE tarafından uyarılan vasküler hiperpermeabiliteyi de inhibe ettiği tespit edilmiştir. Buna ilaveten PEDF'nin VEGF'nin VEGF reseptör 2'ye bağlanmasını etkin olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir. Diyabetik maküler ödem olan

hastalarda non-diyabetik ve retinopatisi olmayan diyabetik hastalara göre vitreus PEDF düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olması PEDF'nin diyabette retinal damarlarda vasküler hiperpermeabiliteye karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (238,239).

Diyabetik retinopatide inflamatuvar reaksiyonların rolü gittikçe artan ilgi odağı haline gelmiştir. Gerçekten, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE)'nin yakın zamanda hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1)'in ekspresyonunu indükleyerek retinal mikrovasküler endotelial hücrelere lökosit adezyonunun artırdığı gösterilmiştir. VEGF 'nin de ICAM-1'in ekspresyonunu uyararak lökostaza yol açtığı ve kan-retina bariyerini bozduğu bulunmuştur. Ayrıca, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE)'nin mikrovasküler endotelial hücrelerde ROS aracılığıyla monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve ICAM-1'in ekspresyonunu artırdığı, o suretle endotelial hücrelere T hücre adezyonunu indüklediği bulunmuştur. Vitreus sıvısındaki MCP-1 düzeyi proliferatif diyabetik retinopati şiddetiyle korele olduğundan, ileri glikolizasyon son ürünleri diyabetik retinopatinin ilerlemesinde ki anahtar proinflamatuvar faktörlerden biridir. Buna ilaveten, ileri glikolizasyon son ürünleri nitrik oksit (NO) sentezini azalttığı gibi , aynı zamanda NO biyoyararlanımını da azaltmaktadır; bu da diyabetik retinopatideki vasküler hasarı hızlandırmaktadır (238).

PEDF in vitro olarak, NADPH oksidaz aracılığıyla oluşan reaktif oksijen türlerini bloke ederek, ileri glikolizasyon son ürünleri tarafından uyarılan ICAM-1, VEGF, MCP-1 up-regülasyonunu ve NO supresyonunu inhibe eder. İn vivo olarak da PEDF veya bir AGE inhibitörü olan pirioksal fosfat verilmesinin, diyabetik sıçanlarda oksidatif stres göstergesi olan 8-hidroksideoguanozinin retinal düzeylerini düşürdüğü; sonradan da ICAM-1 ekspresyonunu ve retinal lökostazı baskıladığı gösterilmiştir (238).

PEDF'nin yakın zamanda anti-oksidatif özellikleri vasıtasıyla, VEGF indüksiyonunu baskılayarak AGE tarafından uyarılan anjiogenezisi bloke ettiği bulunmuştur. Diyabetik hastalarda, özellikle de proliferatif retinopatisi olanlarda vitreus ve hümör aköz PEDF düzeyleri azaldığından, gözde PEDF kaybının proliferatif diyabetik retinopati patogenezinde katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (238).

Böbrekte azalmış PEDF düzeylerinin diyabetik nefropatiyle ilişkili olduğu, deneysel diyabetik sıçan modelinde recombinant adenovirus exprese eden insan PEDF (Ad-PEDF) uygulamasının diyabetin erken dönemlerinde mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (240). İntrasellüler adezyon molekülleri olan ICAM-1, E-Selectin , P-selectin ve MCP-1'in diyabetik hastalarda ve hayvan modellerinde diyabetik nefropati

patogenezine dahil olduğu bulunmuştur. Esasen monosit ve makrofalarca üretilen TNF-alfa, aynı zamanda glomerüler mezengial hücreler tarafından da eksprese edilmektedir ve diyabetik hayvan modellerinde yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu moleküllerin upregülasyon mekanizması henüz tanımlanmamıştır ancak, yüksek düzeydeki glukoz düzeylerinin major bir neden olabileceği öne sürülmüştür (241,242,243,244). Diyabetik sıçanlarda PEDF tedavisi sonrasında renal MCP-1, ICAM-1 ve TNF-alfa ekspresyonunun baskılandığı ve glisemik kontrol değişmeksizin renal hasarın azaldığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak diyabetik sıçan böbreğinde PEDF'nin anti-inflamatuar etkinliği olduğunu ve bunun da diyabetik nefropati üzerindeki yaralı etkisinden sorumlu olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca diyabetik böbrekte azalmış PEDF düzeylerinin böbrekteki inflamasyona katkıda bulunabileceği ve böylece diyabetik nefropatiye yol açabileceği de belirtilmiştir (245).

VEGF diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde önemli bir yere sahiptir; makromoleküllere vasküler permeabilityi artırır, monosit kemotaksisini ve doku faktör üretimini stimüle eder. VEGF'nin glomerüler permeabilityi düzenlemedeki rolü henüz tam olarak tanımlanmamıştır, ancak klinik ve deneysel veriler VEGF'nin diyabetik nefropatideki proteinüriden sorumlu olabileceğini ortaya koymaktadır. Yapılan bir çalışmada deneysel diyabetik sıçan modelinde Ad-PEDF tedavisinin uygulanmasının renal VEGF overekspresyonunu inhibe ettiği, bunun da albüminüri düşüşüne katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu bulgu PEDF'nin diyabetik nefropatide albüminüri üzerindeki etkisinin VEGF ekspresyonunun blokajıyla olabileceğini düşündürmüştür (246,247).

İn vitro çalışmalar yüksek glukoz konsantrasyonlarının primer insan glomerüler mezengial hücrelerinde PEDF düzeyini anlamlı şekilde düşürdüğünü göstermişlerdir. Ayrıca, PEDF diyabetik nefropatide major bir patojenik faktör olan, yüksek glikoz değerleriyle uyarılan transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve fibronektin overekspresyonunu da bloke eder. Diyabetik böbrekte PEDF ekspresyonunun azalması ekstrasellüler matriksin aşırı üretimine ve diyabetik nefropati gelişimine katkıda bulunur (248).

PEDF'nin endotelial hücre aktivasyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu ve endotelial hücreye lökosit adezyonunu bloke ederek ateroskleroza karşı da koruyucu rolü olduğu öne sürülmüştür (249).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta grubu ve çalışma protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran tip 2 diyabet ve hipertansiyon tanısı almış, ACE inhibitörü veya ARB grubu antihipertansif kullanmasına rağmen kontrolsüz hipertansiyonu (TA>130/80 mmHg) olan 32 kadın, 9 erkek olmak üzere toplam 41 hasta yazılı ve sözlü onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Kardiyak, hematolojik, hepatik, nondiyabetik renal hastalığı olan, inme ve hemoraji öyküsü olan, sekonder hipertansiyon ve benzeri kronik hastalığı olan, kalsiyum kanal blokerlerine karşı ilaç allerjisi olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar yaş, beden kitle indeksi (BMI) ve cinsiyet açısından benzer iki gruba randomize edildi. Randomizasyon sonucunda 17 kadın ve 4 erkek hastadan oluşan toplam 21 kişilik birinci gruba günlük amlodipin (5-10 mg) tablet, 15 kadın ve 5 erkek hastadan oluşan toplam 20 kişilik ikinci gruba ise verapamil (120-240 mg) tablet 6 hafta boyunca oral yoldan verildi. Her iki hasta grubunda öncelikle düşük dozla (amlodipin 5 mg, verapamil 120 mg) tedaviye başlanarak, 2 hafta sonra yapılan kontrollerde gerekli görülen hastalarda doz artışı (amlodipin 10 mg, verapamil 240 mg) yapıldı.

Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların sistemik muayenesi yapıp rutin tetkikleri yapıldı. En az 10 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 8.00-9.00 arasında rutin biyokimyasal tetkikler için venöz kan örneği alındı. Rutin tetkikler değerlendirildikten sonra gerekli koşulu taşıyan hastalar belirlendi. Hastalar kalsiyum kanal blokeri antihipertansif ajan (verapamil, amlodipin) kullanmaya başlamadan önce her hastadan

alınan venöz kan örneği EDTA içeren tüplere kondu. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri özel kutulara konularak çalışma zamanına kadar 80 °C'de saklandı. Ayrıca hastalardan alınan spot idrar örneklerinde gerekli biyokimyasal tetkikler çalışıldı. Daha sonra ACE inhibitörü veya ARB kullanmasına rağmen hipertansif olan (TA>130/80) hastalardan birinci gruba kullandığı antihipertansif ajana ek olarak amlodipin 5-10 mg (Norvasc 5-10 mg tablet, Pfizer® İlaç Sanayi), ikinci gruba da yine kullandığı antihipertansif ajana ek olarak verapamil 120-240 mg (İsoptin 120-240mg tablet , Abbott® İlaç Sanayi) verildi. Hastalar altı hafta sonra takibe çağrılarak ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirildi. Hastalardan rutin biyokimyasal tetkikler için venöz kan alındı ve sonuçlar değerlendirildi.

Altı haftalık tedavi sonrası hastalardan ayrıca EDTA içeren tüplere konmak üzere kan alındı. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

3.2. Yöntem ve Ölçümler

Serum üre ve kreatinin değerleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında rutin biyokimyasal yöntemlerle, Roche® marka Cobas İntegra 800 model otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçüldü. İdrar mikroalbümin ve kreatinin değerleri yine Roche® marka Cobas İntegra 800 model otoanalizörde turbidimetrik metodla ölçüldü.

HbA1c düzeyleri Celldyn 3700 (Abbott, ®USA) otoanalizörde ticari kit ile çalışıldı.

Plazma PEDF düzeyleri Sandwich ELISA Antigen Detection kiti (BioProducts MD, Cat.No. PED613) kullanılarak çalışıldı.

3.3. İstatistik

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon-Signed Ranks testi kullanıldı. Gruplara göre cinsiyetin dağılımı Chi-Square testi kullanılarak belirlendi. Korelasyon analizi için

Sperman's rho testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon olarak belirtildi ve $p < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Amlodipin grubunda (n=21) hastaların yaş ortalaması 60 ± 7 , verapamil grubunda (n=20) hastaların yaş ortalaması ise 56 ± 9 idi. BMI değerleri amlodipin grubunda 33 ± 5 , verapamil grubunda 33 ± 6 idi. Cinsiyet dağılımında, amlodipin grubunda 17 kadın, 4 erkek; verapamil grubunda ise 15 kadın, 5 erkek hasta vardı.

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, cinsiyet, BMI, diyabet süresi, hipertansiyon süresi, başlangıç sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, AKŞ, HbA1c, üre, kreatinin, idrar mikroalbümin/kreatinin ve PEDF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu iki grubun demografik özellikleri ve laboratuvar verileri tablo 4 'da gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Amlodipin gurubu	Verapamil grubu	<i>P</i> değeri
Yaş (yıl)	60 ± 7	56 ± 9	0.196
Cinsiyet (K/E)	17/4	15/5	0.476
BMI(kg/m ²)	33 ± 5	33 ± 6	0.927
Diyabet süresi (yıl)	9.2 ± 6.7	8.3 ± 4.6	0.507
Hipertansiyon süresi (yıl)	9.6 ± 6.3	7.0 ± 4.7	0.101
HbA1c (%)	8.6 ± 2.3	9.1 ± 2.5	0.523
SKB (mmHg)	163 ± 14.0	158 ± 12	0.177
DKB (mmHg)	93 ± 6.0	91 ± 4.0	0.165
AKŞ (mg/dl)	184 ± 70.0	195 ± 79.0	0.667
Üre (mg/dl)	34.5 ± 10.0	30.2 ± 6.7	0.100
Kreatinin (mg/dl)	0.76 ± 0.20	0.74 ± 0.10	0.756
İdrarmicroalb/kr (mg/L)	65 ± 63.0	46 ± 59.0	0.465

PEDF($\mu\text{g/ml}$)	2.61 \pm 1.1	2.89 \pm 1.18	0.498
--------------------------	----------------	-----------------	-------

İdrar mikoalbümin/kreatinin değerleri tedavi sonrası hem amlodipin hem de verapamil grubunda düşüş göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0.085$, $p=0.502$). Her iki grubun da serum üre değerlerinde çalışma sonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.972$, $p=0.827$). Aynı şekilde serum kreatinin düzeylerinde de tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla; $p=0.061$, $p=0.879$). Hem amlodipin hem de verapamil grubunda tedavi sonrasında sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla amlodipin grubu için $p=0.007$ ve $p<0.001$; verapamil grubu için $p<0.001$ ve $p<0.001$). Plazma PEDF düzeyi grupların her ikisinde de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p<0.001$). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basınçlarının, serum üre, kreatinin, idrar mikroalbümin/kreatinin ve plazma PEDF değerlerinin karşılaştırılması tablo 5 ve tablo 6 'da gösterilmiştir. Aynı zamanda her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası PEDF değerlerinin karşılaştırılması şekil 1 ve şekil 2'de gösterilmiştir. Ayrıca, amlodipin ve verapamil gruplarının tedavi sonrası SKB, DKB, mikroalb/kr ve PEDF % değişim değerleri arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla; $p=0.788$, $p=0.926$, $p=0.908$, $p=0.140$).

Tablo 5. Amlodipin grubunun tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB, üre, kreatinin, mikroalb/kr ve PEDF değerlerinin karşılaştırılması

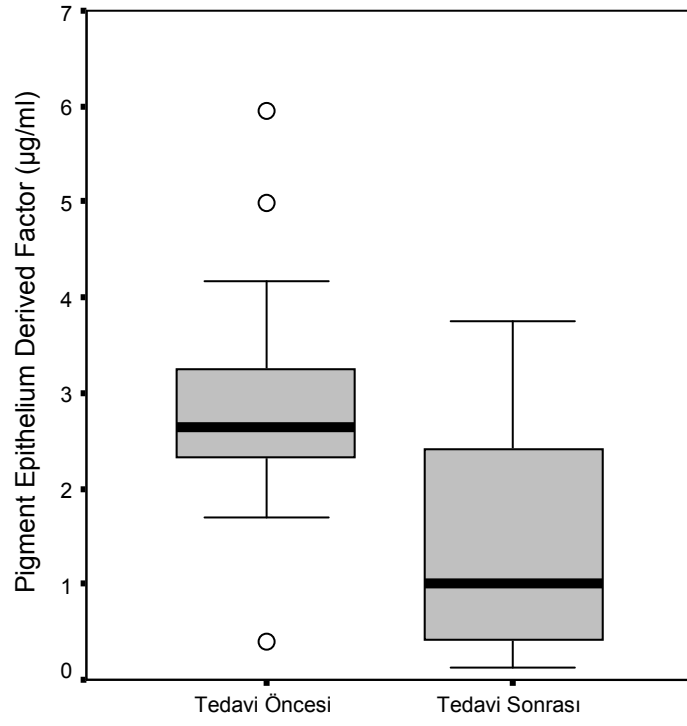
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>P</i> değeri
SKB(mmHg)	163 \pm 14	135 \pm 14	0.007
DKB mmHg)	93 \pm 6	80 \pm 7	<0.001
Üre (mg/dl)	35 \pm 10	35 \pm 10	0.972
Kreatinin (mg/dl)	0.76 \pm 0.2	0.80 \pm 0.2	0.061
İdrar mikroalb/kr (mg/L)	65 \pm 63	53 \pm 49	0.085
PEDF($\mu\text{g/ml}$)	2.61 \pm 1.1	0.94 \pm 0.8	<0.001

Tablo 6. Verapamil grubunun tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB, üre, kreatinin, mikroalb/kr ve PEDF değerlerinin karşılaştırılması

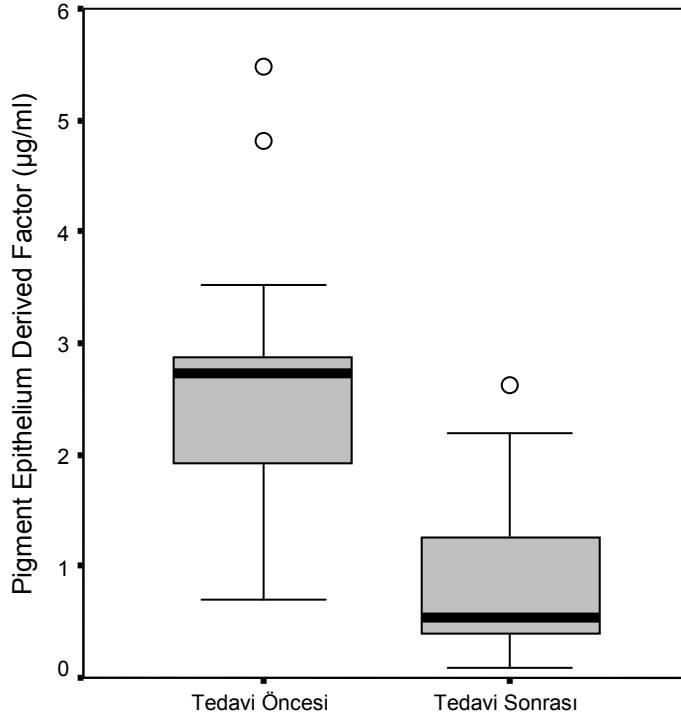
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>P</i> değeri
SKB(mmHg)	158 ±12	131±10	<0.001
DKB mmHg)	91±4	79±4	<0.001
Üre (mg/dl)	30±7	30±10	0.827
Kreatinin (mg/dl)	0.74±0.1	0.73±0.1	0.879
İdrar mikroalb/kr (mg/L)	45.7±59	32.4±31	0.135
PEDF(µg/ml)	2.89±1.2	1.40±1.1	<0.001

Tablo 7. Amlodipin ve Verapamil gruplarının tedavi sonrası SKB, DKB, mikroalb/kr ve PEDF % değişim değerlerinin karşılaştırılması

	Amlodipin	Verapamil	<i>P</i> değeri
SKB	17.1±7.6	16.3±9.6	0.788
DKB	13.1±7.4	12.9±6.9	0.926
İdrar mikroalb/kr	5.1±53.7	3.1±58.6	0.908
PEDF	64.2±24.1	45.3±52.1	0.140

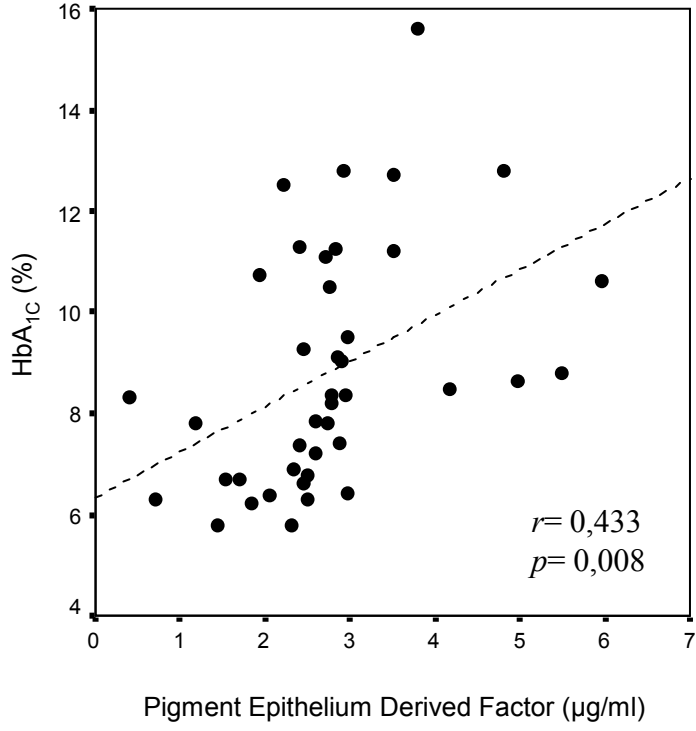


Şekil 1. Verapamil grubunun tedavi öncesi ve sonrası PEDF değerlerinin grafiksel gösterimi

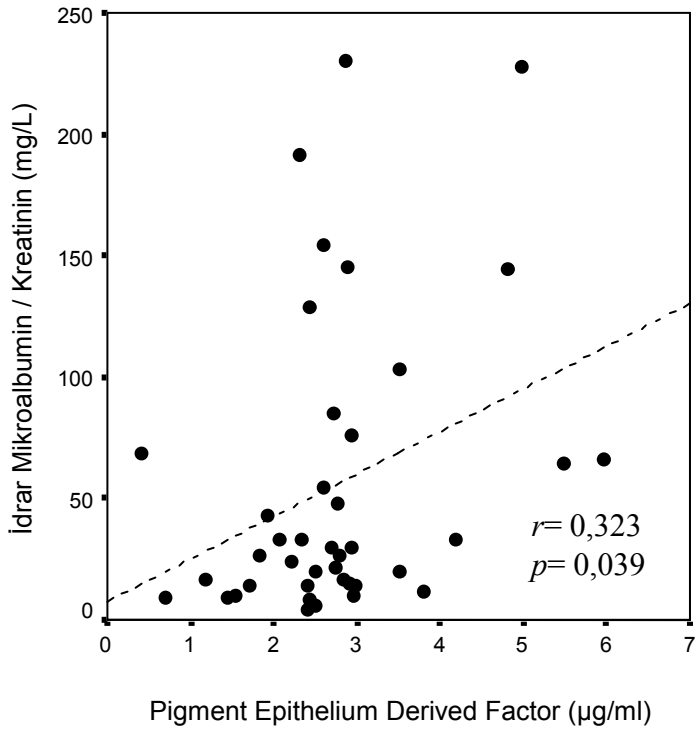


Şekil 2. Amlodipin grubunun tedavi öncesi ve sonrası PEDF değerlerinin grafiksel gösterimi

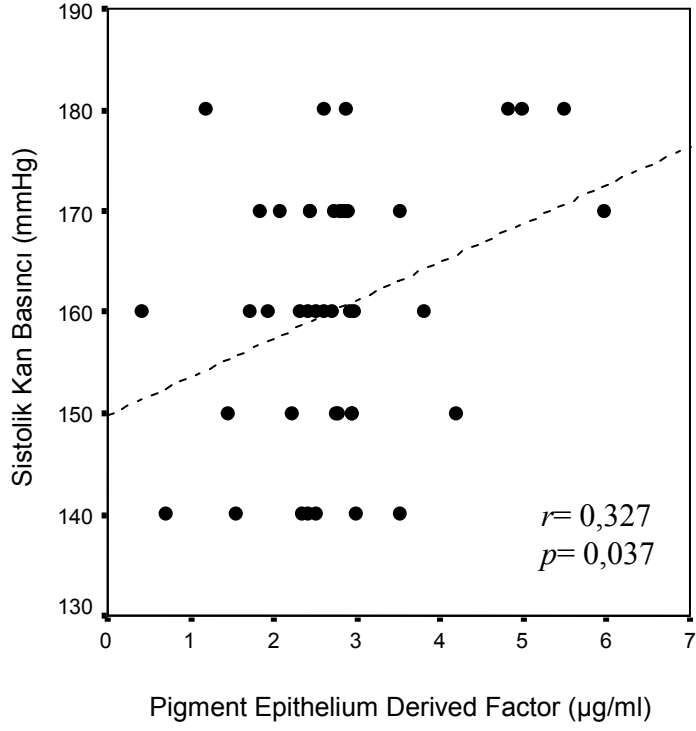
Tedavi sonrası PEDF değerleri mikroalbümin/ kreatinin, HbA1c, AKŞ, sistolik ve diastolik kan basınçlarıyla pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla; $r=0.323$, $p=0.039$; $r=0.409$, $p=0.008$; $r= 0.592$, $p<0.001$; $r=0.327$ $p=0.037$; $r=0.532$, $p<0.001$) (şekil 3,4,5,6,7). Ayrıca tedavi sonrası mikroalbümin/kreatinin değerleri de sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon göstermekteydi($r=0.561$, $p<0.001$; $r=0.593$, $p<0.001$) (Tablo 7) .



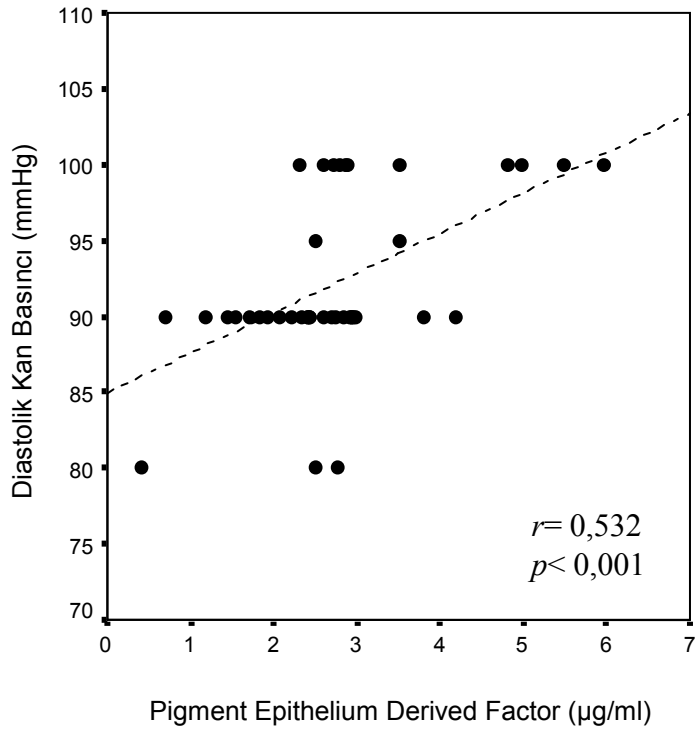
Şekil 3. PEDF ile HbA1c arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi



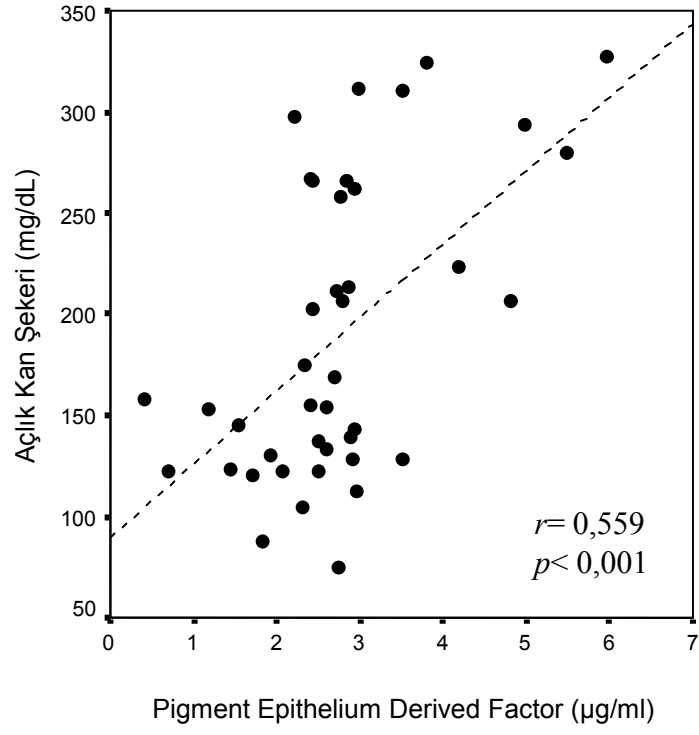
Şekil 4. PEDF ile idrar mikroalbümin/kreatinin arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi



Şekil 5. PEDF ile sistolik kan basıncı arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi



Şekil 6. PEDF ile diastolik kan basıncı arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi



Şekil 7. PEDF ile açlık kan şekeri arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati batı ülkelerinde son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerindedir ve kardiyovasküler mortalite için 20-40 kat artış gösteren bir risk taşımaktadır. Son 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansı diyabetik hastalarda ve özellikle tip 2 diyabeti olanlarda sürekli artış göstermiştir (250,251,252).

Yakın zamana kadar renal komplikasyon gelişme riskinin tip 2 diyabeti olan hastalarda tip1 diyabeti olanlara göre daha düşük olduğu düşünülmekteydi; ancak günümüzde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ile birlikte nefropati riskinin her iki grupta benzer olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet insidansı tip1 diyabetten daha fazladır; dolayısıyla ilişkili son dönem böbrek yetmezliği insidansı da buna paralel bir artış gösterecektir. Ayrıca son birkaç yıl içinde tip 2 diyabetik populasyonda son dönem böbrek yetmezliği insidansı dramatik olarak artmıştır. Bunun kısmen hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı tedavisindeki gelişmelerin, tip 2 diyabetik hastalarda nefropati ve SDBY gelişimine yetecek kadar yaşam süresini uzatmasından kaynaklandığı düşünülebilir (254). Muhtemelen daha önemli olan diğer faktör ise, hastaların doğru tedavi edilmemesi sonucunda hedef kan basıncı değerlerine ulaşamadığından böbrek yetmezliği gelişiminin kaçınılmaz oluşudur. Ayrıca, bir risk faktörü olan proteinürinin tedavi edilmemesi de buna katkıda bulunuyor olabilir. Albüminin idrarda düşük miktarda tespit edildiği (mikroalbuminüri) ve kan basıncında artışın görüldüğü diyabetik nefropatinin erken evrelerinde glomerüler filtrasyonda kayıp yoktur ve hastalar profilaktik tedavilere iyi yanıt vermektedir.

Diyabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan en önemli faktörlerden biri hipertansiyondur. Tip 2 diyabette antihipertansif tedavinin hedefi klavuzlara göre <130/80 mmHg olmalıdır. İlerlemiş renal komplikasyonu olanlarda (proteinüri >1

gr/gün), daha düşük hedef kan basıncına (<125/75 mmHg) ulaşılması önerilmektedir. Diyabetik hastalarda agresif kan basıncı kontrolünün gerekliliği UKPDS, ABCD ve HOT gibi randomize kontrollü çalışmalarda ortaya konmuştur. UKPDS çalışmasında sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg düzeyindeki düşüşün diyabetik komplikasyonlarda %12'lik bir risk azalması ile ilişkili olduğunu, en düşük riskin 120 mmHg altındaki sistolik basınçta ortaya çıktığını bulmuşlardır. Benzer sonuçlar IDNT (Irbesartan Diabetik Nephropathy Trial) çalışmasında da gösterilmiştir (50,51,75, 254,255).

Tip 2 diyabetteki hipertansiyon prevalansı yaşla artmaktadır. Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %90 kadarı hipertansiftir ve hemen hemen hepsi nefropatinin başladığı anda zaten hipertansiftir. Buna karşın tip 1 diyabetiklerin çoğu normotansiftir ve kan basınçları nefropati başlangıcından sonra progresif olarak artış göstermektedir (254,256).

Renal fonksiyonun bozulmasıyla beraber kan basıncı progresif olarak artış göstermekte ve özellikle tip 2 diyabetik, overt nefropatisi olanlarda arteriyel hipertansiyonun kontrol edilmesi zor olmaktadır. Nitekim bu hastalarda iki veya üç antihipertansif ajanı içeren kombine tedavilere rağmen hedef kan basıncına nadiren ulaşmaktadır. Yüksek kan basıncı aynı zamanda diğer mikro ve makrovasküler komplikasyonların başlangıcına ve ilerlemesine neden olabilmektedir. Tahmini olarak diyabetik komplikasyonların %35-70 kadarı hipertansiyondan kaynaklanmaktadır. Bu, hipertansiyonun aynı zamanda obezite, dislipidemi, mikroalbuminüriye ilaveten metabolik sendromun bir komponenti olmasından kaynaklanmaktadır (257).

Albüminürinin derecesinin belirlenmesi hipertansiyonu ve diyabetik nefropatisi olan bireylerde, geleneksel koroner risk faktörlerinin yanında kardiyovasküler risk ile ilişkili ek prognostik bilgi sağlamaktadır (255). RENAAL çalışmasında tüm mevcut bazal göstergeler arasında albüminürinin kardiyovasküler sonuçlar için en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca albüminürideki azalmanın kardiyovasküler sonuç için tek prediktör olduğu belirtilmiş; albüminürideki her %50'lik azalma kardiyovasküler riskde %18 ve kalp yetmezliği riskinde % 27 azalmayı göstermekteydi (198). Üriner albümin eksresyonu diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hem tip 2 diyabetik hastalarda ve aynı zamanda diyabetik olmayanlarda da kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkilidir. Artmış kardiyovasküler risk SDBY gelişmeden önce hastanın yaşam süresini dramatik olarak azaltacak ve doğal olarak bu düşüş SDBY geliştikten sonra da devam edecektir (250,251,253,258,259).

Uzun süreli klinik çalışmalar kan basıncında ne kadar düşüş sağlanırsa renal fonksiyonlarda da o derecede büyük koruma sağlanacağını göstermişlerdir. Ancak, günümüzde kan basıncını düşürmenin yeterli olmadığına, bunun yanında proteinürinin azaltılmasının da gerekli olduğuna ait görüşler gittikçe artmaktadır. UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) çalışmasında daha yeni diyabet tanısı alan hastalarda mikroalbüminüri düzeyinin %6.5 oranında olduğu ve on yıl sonrasında prevalansın % 24.9'a yükseldiği tespit edilmiştir. Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde renal fonksiyonlarda progresif bozulma tespit edilmektedir ve renal disfonksiyonun ilk klinik bulgusu mikroalbüminüridir. Birçok çalışmada proteinürideki yükselmeleri azaltan veya başlangıç proteinüri düzeylerinde en az %30 düzeyinde düşüşe neden olan antihipertansif ajanların, böyle bir etki göstermeyen ilaçlara göre renal hastalığın ilerlemesini daha fazla yavaşlatacağı gösterilmiştir. Bu veriler selektif olarak albüminüriyi düşüren antihipertansif ajanların diyabeti ve nefropatisi olan hastaların tedavisinde daha fazla yarar sağlayacağını ortaya koymaktadır (209,259,261,262,263).

Antihipertansif ajanların, özellikle de ACE inhibitörleri ve ARB'lerin antiproteinürik karakteristikleri geniş bir yelpazede incelenmiştir. Vogt ve arkadaşları ACE inhibitörleri ve ARB'lerin renal fonksiyon üzerine, kan basıncından bağımsız ek bir etkisinin olduğunu ve bunun da bu ajanların proteinüriyi azaltma potansiyellerine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna göre, renin –anjiotensin sistemini bloke eden ajanların böbrek koruyucu etkileri sadece kan basıncındaki azalmadan çok antiproteinürik özellikleriyle tanımlanabilmektedir (264).

Hipertansiyonu ve nefropatisi olan tip 2 diyabetik bireylerin dahil edildiği randomize kontrollü klinik çalışmalarda losartan ve irbesartan gibi ARB grubu ajanların etkileri değerlendirilmiştir ve bu çalışmalarda (RENAAL, IRMA-2, IDNT) ARB'lerin potansiyel mikroalbüminüriyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir (255,265,266).

Tip 2 diyabetik hastaların yer aldığı iki çalışmada (ADVANCE ve DETAIL) ACE inhibitörleri ARB ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. ADVANCE çalışmasında perindopril ile tedavi edilen grup ve plasebo grubu arasında renal parametreler açısından anlamlı farklılıklar bulunmaktaydı. Bunlar; ortalama kan basıncında anlamlı düşüş (5.6'ya karşı /2.2 mmHg), yeni başlangıçlı mikroalbüminüri hızında anlamlı bir azalma(%19.6'ya karşı %23.6), aynı zamanda yeni başlangıçlı veya nefropatisi kötüye giden (proteinüri artışı, serum kreatinin ikiye katlanması, renal replasman tedavisi ihtiyacı veya renal sebepler nedeniyle ölüm) hasta oranında belirgin azalma şeklinde özetlenebilir. Burada ADVANCE çalışmasındaki yararlı etkilerin ACE inhibitörlerine

mi yoksa daha düşük düzeydeki kan basıncına mı bağlı olduğunu tespit etmek pek olası değildir (52,200).

Enalapril ve telmisartanın karşılaştırıldığı DETAIL çalışmasında, her iki grubun da GFR, kan basıncı, serum kreatinin, üriner albümin atılımı, son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteyi içeren ikincil son noktalar açısından benzer hızlara sahip oldukları görülmüştür (52,200).

Tüm bu verilerin ışığında, ACE inhibitörleri ve ARB'lerinin diyabetik nefropatili hastalarda renoprotektif özellik gösterdikleri ifade edilebilir.

Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin albüminüriyi artırdığını gösteren çalışmalar bu ajanların diyabetik nefropatide kullanımıyla ilgili çelişkiler ortaya çıkarmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin alt grupları arasında proteinüriyi azaltıcı etkileri açısından birtakım farklılıkların ortaya çıkabilmesi mümkündür. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin proteinüriyi azalttıkları ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini gerilettikleri gösterilmiştir(210,211,212,213,214,215,216,217).

Uzun dönem çalışmalar verapamil ve diltiazem gibi non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerin nefropatinin ilerlemesini beta blokerlerden belirgin olarak daha fazla yavaşlattığını ve böbreklerdeki koruyucu etkisinin bir ACE inhibitörü olan lisinopril ile eşleştirilebileceğini ortaya koymuşlardır (268).

Proteinürik renal hastalığı olan hipertansif hastalarda non-dihidropiridin ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kullanıldığı randomize çalışmaların bir meta-analizinde, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında proteinüriyi %30 düzeyinde azalttığı, ancak dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin üriner proteinler üzerine kayda değer bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu verilerin ışığında, kronik proteinürik nefropatilerde non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kan basıncını düşürmede tek başına veya bir RAS (Renin Angiotensin System) inhibitörü ile beraber kullanımının tercih edilebileceği öne sürülmüştür (262).

Birçok vakada dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin bir ACE inhibitörü yokluğunda proteinüriye ek bir katkısı olmadığı görülmüştür. Ramipril ve felodipin tedavilerinin tek başına veya kombinasyon şeklinde nondiyabetik renal hastalığı olan bireylerde kullanıldığı uzun süreli bir çalışmada (NEPHROS çalışması) ramiprilin tek başına proteinüriyi düşürücü etkisinin kombinasyon tedavisiyle benzer olduğu görülmüştür, ayrıca fenoldipinin tek başına kullanılması proteinüriyi artırmıştır (269).

Yine daha yakın zamanda yapılan benzer bir çalışmada (REIN-2; Ramipril Efficacy in Nephropathy 2) ACE inhibitörü kullanan nondiyabetik kronik nefropatisi olan hastalarda tedaviye felodipin eklenmesi proteinüride azalmaya yol açmamıştır ve SDBY'ne gidişatı sınırlamamıştır (270).

Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin kan damarlarının preglomerüler kısımlarında (afferent) vazodilatör etkinliğinin olması sistemik kan basıncının normal olmadığı durumlarda glomerüler hipertansiyon için bir risk teşkil edebilir. Bu durumda belki de bu grup ilaçların sadece kan basınçlarını regüle etmek amacıyla kullanımının daha doğru olacağı düşünülebilir.

Tip 2 diyabetik ve mikroalbuminüri hastalarda bir ARB (valsartan) ile kalsiyum kanal blokerinin (amlodipin) direkt karşılaştırılmasının yer aldığı MARVAL (Microalbuminuria Reduction With Valsartan) çalışmasında aynı düzeyde ulaşılan kan basıncı ve aynı düzeyde kan basıncı azalmasının olduğu durumda valsartan amlodipine göre albuminüride daha iyi bir düşüş sağlamıştır (271).

AASK (African American Study of Kidney Disease) çalışmasında bir ACE inhibitörü (ramipril), bir dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (amlodipin) ve bir beta bloker hipertansiyonla ilişkili nefropati progresyonu üzerine olan etkileri açısından karşılaştırılmışlardır. Ramiprille tedavi edilen grupta daha düşük insidansda proteinüri olduğu ve en yüksek renoprotektif etki sağlandığı tespit edilmiştir (272).

Kloke ve arkadaşları non dihidropiridin kalsiyum kanal blokerinde görülen kan basıncı düşüşünün ACE inhibitörü ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokeriyle benzer seviyede olduğunu ve non dihidropiridin kalsiyum kanal blokerinin proteinüriyi ACE inhibitörleriyle benzer şekilde düşürürken dihidropiridin kalsiyum kanal blokerinin proteinüri üzerine etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir (273).

Yasuda ve arkadaşları hipertansif ve overt nefropatisi olan tip 2 diyabetik hastalarda losartan ve amlodipinin kan basıncını anlamlı düzeyde düşürdüğünü, bununla birlikte losartanın proteinüriyi anlamlı seviyede azaltırken amlodipinin hiçbir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar overt nefropatisi olan tip 2 diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünün proteinüriyi azaltmak için yetersiz olduğunu ve losartanın intraglomerüler mekanizma üzerine ek etkilerinin antiproteinürik özelliği açısından oldukça önemli olduğunu ortaya koymuştur (274).

Velussi M ve arkadaşları amlodipin ve silazaprilin hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda albumin eksresyonunu, sistolik ve diastolik kan basınçlarını anlamlı bir

şekilde düşürdüklerini göstermişlerdir. Her iki ajanın albüminüri üzerine olan etkilerinin benzer olduğu ve kan basıncı düşüşü ile korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir (275).

Bir ARB olan valsartanın mikroalbüminüri üzerine olan etkisini bir kalsiyum kanal blokeri olan amlodipinle karşılaştırmak amacıyla planlanmış olan SMART (The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial) çalışmasında hedef kan basıncı < 130/80 olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda valsartanın albüminüriyi amlodipine göre anlamlı olarak daha fazla düşürdüğü ve aynı zamanda valsartan grubunda kontrolsüz sistolik kan basınçları olanlardaki albümin /kreatinin oranındaki düşüşün, amlodipin grubunda kontrollü sistolik kan basınçları olanlardan daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular valsartanın kan basıncından bağımsız bir antiproteinürik etkisinin olabileceğini vurgulamaktadır. Buradan ARB'lerin tip 2 diyabet ve mikroalbüminürisi olan hastalarda ilk basamak tedavi olabileceği sonucuna varılabilmektedir (276).

Klinik pratikte genelde diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünde iki veya daha fazla antihipertansif ajan kullanılmaktadır. Antihipertansif ajanların kombine şekilde kullanımıyla, kan basıncını düşürmede sinerjistik ve aditif etkiler, daha az yan etki ve hasta uyumunun daha iyi olması gibi etkiler beklenmektedir. Kombinasyon tedavisi için ilaç seçenekleri fazla olmakla beraber ancak tip 2 diyabetik hastalarda renin-angiotensin sistemini bloke etme potansiyeli olan ajanlar temel bir komponent olarak tercih edilirler. İkinci antihipertansif ajanın seçiminde renin –anjiotensin sistem inhibisyonunun etkisini artırabilen özellik göstermesi önemli olabilir. Gerçekten de, diyabetik hastalarda ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonunun muhtemel bir aditif veya sinerjistik renoprotektif etkisi rapor edilmiştir; bu sonuç bazı hastalarda bu kombinasyonun daha yeterli bir kan basıncı kontrolü sağlamak için kullanılabileceğini göstermektedir (277,278).

ACE inhibitörleri ve ARB'ler diğer antihipertansif ilaçlarla da kombine edilebilmiştir.

Bakris ve arkadaşlarının hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda ACE inhibitörü (benzapril) nün diüretik (hidroklorotiazid) ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (amlodipin) ile olan kombinasyonlarının albüminüri ve kan basıncı üzerine etkilerini karşılaştırdıkları GUARD(Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) çalışmasında amlodipin kombinasyonu ile özellikle diastolik kompenette olmak üzere kan basıncında, diüretik kombinasyonu ile ise albüminüri düzeyinde daha fazla azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu kan basıncı ve

albüminüri düşüşleri arasındaki farklılığın kan basıncı dışındaki faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmüştür (279).

Hipertansif yüksek riskli hastalarda kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler olaylar üzerine rölatif etkisini karşılaştıran ilk çalışma olan ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) benazepril/amlodipin ve benazepril/hidroklorotiazid kombinasyonlarının randomize olarak uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada primer sonlanım noktası kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm, nonfatal myokardiyal enfarkt, anjina nedeniyle hospitalizasyon, inme ve koroner revaskülarizasyonu kapsamaktaydı. Çalışmada yer alan hastaların %60'ı diyabetikti. Primer sonlanım noktasının kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda %50 daha fazla olduğu ve KBH olanların da %58'inin diyabetik olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda diyabetik hastalarda primer sonlanım noktasına ulaşımın benazepril/amlodipin grubunda daha az sıklıkta olduğu görülmüştür (280).

Fogari ve arkadaşları telmisartan ve amlodipin kombinasyonunun hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda, farklı dozlarda kullanımının üriner albümin eksresyonu üzerine olan etkisini inceledikleri bir çalışmada, telmisartanın doz artışıyla üriner albümin eksresyonu üzerine etkisi amlodipindeki doz artışının üriner albümin eksresyonu üzerine etkisi karşılaştırıldığında telmisartan için bu etkinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (281).

Tip 2 diyabetik hastalarda antihipertansif ajanların metabolik kontrol ve albüminüri üzerine etkisinin araştırıldığı TRAVEND çalışmasında, trandolapril ve verapamil kombinasyonunun enalapril ve hidroklorotiazid kombinasyonuna göre daha iyi metabolik kontrol sağladığı gösterilmiştir (282).

Günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanların metabolik etkileri ve kardiyovasküler risk azalması üzerine olan etkileri daha da önem kazanmıştır. Beta bloker veya diüretik kullanan hastalarda, bunları kullanmayanlara göre artmış diyabet riski vardır. Trandolapril ve verapamil kombinasyonunun, her iki ajanın tek kullanımına göre albüminüriyi daha fazla düşürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca kan basıncı düşüşü benzer olmasına rağmen, albüminüriyi bir beta bloker veya düşük doz diüretik kombinasyonun dan da daha fazla düşürdüğü tespit edilmiştir (283,284). Verapamil ve trandolapril kombinasyonu, metabolik, antihipertansif, albüminüriyi modifiye edici etkileri açısından, bir beta bloker ve düşük doz diüretik kombinasyonu ile hipertansif tip 2 diyabetik hastaların yer aldığı bir çalışmada karşılaştırılmışlardır. Atenolol ve

klortalidon kombinasyonunun insülin resistansını a greve etmesine rağmen verapamil ve trandolapril kombinasyonunun metabolik olarak nötür olduğu bulunmuştur. Burada verapamil ve trandolapril kombinasyon tedavisinin tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda, eklenen renal ve kardiyovasküler koruma ile birlikte daha iyi bir kan basıncı kontrolü sağlayarak ACE inhibitörlerinin etkinliğini artırabileceği öne sürülmüştür (285).

BENEDICT çalışması (Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial) tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda, bir ACE inhibitörü olan trandolapril, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri verapamil ve bunların kombinasyonunun mikroalbuminüriyi önleme etkinliği açısından karşılaştırıldığı ilk geniş çaplı çalışmadır. Bu çalışmada ACE inhibisyonunun renoprotektif etkisinin bir non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri eklenmesiyle artmadığı görülmüştür. Burada tip 2 diyabetik ve hipertansif bireylerde kan basıncı kontrolünde, ACE inhibitörlerinin seçilmesinin, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da önemli bir risk faktörü olan mikroalbuminürinin gelişimini önleme avantajının da olduğu sonucuna varılmıştır (286,287). Buna karşın Bakris ve arkadaşlarının daha küçük çaptaki bir çalışmada hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda ACE inhibitörü trandolapril ile non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri verapamil kombinasyonunun tek başına trandolaprile göre proteinüriyi daha fazla azalttığı öne sürülmüştür. Bakris ve arkadaşlarının lisinopril ve verapamil kombinasyonunu kullanıldığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Nefropatili hastalarda kalsiyum kanal blokerlerinin ACE inhibitörleri veya ARB'lerle karşılaştırıldığı çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, renoprotektif etkinin kalsiyum kanal blokerlerinde daha düşük olduğu görülmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin nefropati üzerine etkinliğini değerlendiren bazı çalışmalarını analiz ettiğimizde NDHP grubunun DHP grubundan daha fazla bir antiproteinürik etkisi var gibi görünmektedir, ancak burada BENEDICT çalışmasının verilerini de göz önünde bulundurmak gerekir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri olan amlodipin ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri olan verapamilin tip 2 diyabetik ve hipertansif hastalarda kullanımını karşılaştıran bizim ulaşabildiğimiz tek bir çalışma bulunmaktadır.

Biz çalışmamızda bir ARB veya ACE inhibitörü ajan kullanmasına rağmen kontrolsüz hipertansiyonu olan tip 2 diyabetik hastaların tedavilerine amlodipin veya

verapamil ekleyerek, bu iki tedavi rejiminin nefropati üzerine olan etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızın sonucunda, mikoalbumin/kreatinin değerleri amlodipin ve verapamil gruplarının her ikisinde de tedavi sonrası düşüş göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi, bunun yanında sistolik ve diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon göstermekteydi.

Yakın zamanda rapor edilen Toto ve arkadaşlarının çalışması tip 2 diyabetik hastalarda çalışmamıza benzer şekilde planlanan tek çalışmadır. Bu çalışmada daha önce ACE inhibitörü ve diüretik kombinasyonu kullanan tip 2 diyabetik hastalara trandolapril/ verapamil kombinasyonu ile benazepril/amlodipin kombinasyonu verilerek albuminüri üzerine olan etkileri incelenmiştir (288). Çalışmamıza benzer şekilde tedavi sonrasında her iki gupta üriner albumin eksresyonu azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bu çalışmada başlangıç tansiyon değerlerinin çok yüksek olmamasının antihipertansif ilaç tedavisinin sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek, maskeleyebilecek bir faktör olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda başlangıç tansiyon değerleri daha yüksek olmasına rağmen yine de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca çalışmalarında trandolapril/ verapamil ile benazepril/amlodipin gruplarında tedavi sonrası kan basıncındaki azalma birbirinden farklı olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kan basınçları hem amlodipin hem de verapamil grubunda tedavi sonrası, birbirine benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ve her iki ajanın aynı düzeyde kan basıncı düşüşünün sağlandığı durumda albuminüri üzerine olan etkinliğini gösterdik. Toto ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızdan daha uzun süre devam etmiştir. Biz kalsiyum kanal blokerlerinin daha kısa dönem etkilerini değerlendirdirmediği amaçladık; sonuçta mikroalbuminüri üzerine olan etki de benzer olarak görülmektedir.

Davis ve arkadaşları deneysel olarak hipertansif ve diyabetik sıçanlarda valsartan, amlodipin, verapamil, valsartan/ amlodipin kombinasyonu ve valsartan /verapamil kombinasyonunu albuminüri üzerine etkileri açısından karşılaştırmıştır. Valsartan tek başına albumin ekresyonunu anlamlı şekilde azaltırken, her iki kalsiyum kanal blokerinin monoterapilerinin veya kombinasyon tedavilerinin albuminüri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (289).

Boero ve arkadaşları trandolaprille tedavi edilen nondiyabetik proteinürik nefropatisi olan hastalara verapamil veya amlodipin eklenmesinin, çalışmamıza benzer

şekilde proteinüride hafif bir düşüş sağlamasına rağmen trandolaprilin antiproteinürik etkisini anlamlı olarak artır- madığı göstermişlerdir (290).

Diyabetik nefropatide görülen erken değişiklikler glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüriye öncülük eden glomerüler bazal membran kalınlaşması ve ekstrasellüler matriksde genişlemedir. Hiperglisemi, kan basıncı ve hiperlipideminin intensif kontrolü diyabetik nefropati risklerini azaltmakla birlikte mikroalbuminürisi olan diyabetik hastaların overt nefropatiye ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini yeterince önleyememektedir. Başta transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) olmak üzere birçok büyüme faktörünün diyabetik nefropati ve retinopatinin patogenezinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (291).

İlk defa insan retinal pigment hücrelerinde nörotropik bir faktör olarak tanımlanan PEDF 50 kilodalton ağırlığında bir proteindir. Daha sonra yapılan analizler insan PEDF geninin serin proteaz inhibitör (serpin) gen ailesinin bir üyesi olduğunu göstermiştir (292,293). PEDF'nin endotelial hücrelerin göçünü doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği ve etkisinin anjiostatin, trombospondin-1 ve endostatinden daha güçlü olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda PEDF anjiogenezisin en potent inhibitörleri içinde yer almaktadır (294).

PEDF akciğer, beyin, böbrek ve özellikle de karaciğeri içeren geniş aralıktaki insan dokularında sentezlenir. PEDF adipoz dokuda da sentezlenir ve seviyesi hücrelerin matur adipositlere diferansiyasyonu esnasında down regüle edilir. Bu ekspresyon paterni adiponektinle ters orantılı bir şekilde gerçekleşir; PEDF ekspresyonunun obezite ve insülin resistansı ile arttığı düşünülmektedir (295,296).

PEDF, VEGF ve FGF tarafından indüklenen endotel hücrelerin migrasyonunu inhibe eder, VEGF tarafından indüklenen vasküler hiperpermeabilityi de azaltır. Klinik ve deneysel veriler VEGF'nin diyabetik nefropatideki proteinüriden sorumlu olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu PEDF'nin diyabetik nefropatide VEGF ekspresyonunu bloke ederek albuminüri üzerinde etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca PEDF'nin antiinflamatuvar bir sitokin olduğu ileri sürülmüştür. PEDF tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), VEGF, monosit kemoatraktan faktör-1 (MCP-1) ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) 'in ekspresyonunu inhibe eder. PEDF aynı zamanda mikrovasküler endotel hücrelerinde ileri glikolizasyon son ürünlerinin aktivasyonunu anlamlı şekilde inhibe eder. Bu bulgular göz önüne alındığında, PEDF'nin endotel hücrelerinde ortaya çıkan hasarlara karşı oluşan

proliferatif inflamatuvar cevabı baskılayarak vasküler hasarlara karşı koruyucu bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (294,297,298).

Kronik, düşük derecede inflamasyon diyabetik mikroanjyopatiden (retinopati ve nefropati gibi) sorumlu olması retinopati veya nefropatili hastalarda plazma PEDF düzeylerindeki artışın, diyabette vasküler hasarları inhibe ederek karşı harekette bulunan bir sistem olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu veriler, PEDF'nin büyük olasılıkla metabolizma ve anjiopati ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (299,300).

Nahoko ve arkadaşları plazma PEDF düzeylerinin tip 2 diyabetik hastalarda ve aynı zamanda proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'si olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (301). Chen ve arkadaşları tip 2 diyabetik hastalarda serum PEDF düzeyinin anlamlı olarak yükseldiğini ve PEDF deki bu artışın diyabetik nefropatinin şiddetiyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca üriner albümin eksresyonunun serum PEDF değeri için bağımsız bir determinant olduğunu belirtmişlerdir (302). Jenkins ve arkadaşları diyabetik hastaların serumlarında yükselmiş PEDF düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (303). Kayako ve arkadaşları da plazma PEDF düzeylerinin hem diyabetik retinopati hem de nefropatide hastalığın ilerlemesiyle birlikte artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda kandaki yükselmiş PEDF düzeylerinin diyabetik hastalarda mikrovasküler hasarı gösterebileceğini, retinopati ve nefropati progresyonunun prediktörü olabileceğini ifade etmişlerdir (300).

Plasma PEDF düzeyinin hem diyabetik retinopati hem de nefropatideki ilerleme ile birlikte yükseldiği bulunmasına rağmen, intraoküler ve böbrek dokusundaki PEDF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. PEDF potent bir anti-anjiogenik ve antiinflamatuvar bir sitokin olduğundan, endotelial hücrelerin anjiogenik ve inflamatuvar cevaplarına karşı koyduğu esnada tükenebileceği ve bunun diyabetik retinopati ve nefropatideki daha düşük seviyelerdeki doku PEDF düzeyinin nedeni olabileceği öne sürülmüştür (300,304,305).

Biz de bu çalışmamızda kalsiyum kanal blokerlerinin, daha önceki çalışmalarda diyabetik nefropati patogenezine dahil olduğu gösterilen PEDF üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık. Hem amlodipin hem de verapamil grubunda tedavi sonrası plazma PEDF düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermesi bu ajanların direkt veya dolaylı olarak diyabetik nefropatide farklı etki mekanizmalarının olabileceğini düşündürmektedir. Rosenthal ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada insan retina pigment epitel hücrelerindeki VEGF sekresyonunun L-tipi

kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlı olduğunu bulmuşlardır (306). Eğer benzer mekanizmaların böbrek hücreleri için de geçerli olabileceğini düşünürsek, bu ilaçların nefropati patogenezinde rol oynayan büyüme faktörlerini şu anda tam olarak bilemediğimiz mekanizmalarla inhibe ediyor olabileceği ihtimali üzerinde durulabilir. Bu durumda vasküler hasarda da azalma olacağından, buna karşı defans sistemi oluşturan PEDF'nin serum düzeyleri de düşmüş olacaktır. Tabii ki, tüm bu değerlendirmeler şu anda daha ileriki çalışmalarla desteklenmesi gereken varsayımlardır. Ancak kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif etkileri dışında farklı mekanizmalarla renoprotektif etkilerinin olabileceği hipotezi diyabetik nefropati tedavisindeki antihipertansif ilaç kombinasyon seçeneklerini belirlemede önem arzedebilir.

Çalışmamızda PEDF mikroalbümin/ kreatinin, HbA1c, AKş, sistolik ve diastolik kan basınçlarıyla pozitif korelasyon göstermekteydi. Jenkins ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde PEDF ile sistolik kan basıncı, HbA1c ve üriner albümin eksresyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (303). Yine Chen ve arkadaşları PEDF ile HbA1c ve üriner albümin eksresyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (302). Yamagashi ve arkadaşları da metabolik sendromda serum PEDF düzeyini yüksek bulmuşlardır, aynı zamanda PEDF ile kan şekeri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (307). Nahoko ve arkadaşları ise PEDF ile HbA1c arasında ilişki tespit edemediklerini belirtmişlerdir (301). Bunun tam olarak nedenini bilemiyoruz, ancak bizim hastalarımızın daha yüksek HbA1c değerleri olduğu dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde edilen veriler kalsiyum kanal blokerlerinin, antihipertansif özellikleri yanında nefropati patogenezinde rol oynayan büyüme faktörlerini de farklı mekanizmalarla etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bulgular diyabetik nefropati tedavisindeki antihipertansif ilaç seçeneklerini belirlemede yeni bir yaklaşım sağlayabilir. Bu çalışmada ayrıca, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri olan amlodipin ve nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri olan verapamilin nefropati ve PEDF zerine olan etkisinin de benzer olduğunu gösterdik.

KAYNAKLAR

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414- 31.
2. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
3. Yenigün M. Diabetes mellitusun geç komplikasyonları. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı Yayını II; 1995; 546-85.
4. Carlsen SM, Folling I, Grill V, Bjerve KS, Schneede J, Refsum H. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:521-7.
5. Serhat Işık, Tuncay Delibaşı, Dilek Berker, Yusuf Aydın, Serdar Güler Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi-Derleme *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 238-47.
6. Armağan Tuğrul, Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 19 (1): 44-54.
7. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998; 47:1786-92.
8. Hayoz D, Ziegler T, Brunner HR, Ruiz J. Diabetes Mellitus and vascular lesions. *Metabolism* 1998; 47 (12): 16-9.
9. Mehlika Işıldak, Alper Gürlek Diabetes Mellitusta mikrovasküler koruma *Türk J Cardiol* 2006; 9:22-27.
10. Cao, W. et al. In vitro protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1646–1652
11. Dawson, D.W. et al. Pigment epithelium derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 1999; 285: 245–248
12. Yılmaz MT. Diabetes mellitus'un tanı kriterleri ve sınıflaması, *Diabetes Mellitus' un Modern Tedavisi*, 1. Baskı, Bilmedya Grup, İstanbul, 2003;1-2.
13. Kilmer G, Roberts H, Hughes E, Li Y, Valluru B, Fan A, Giles W, Mokdad A, Jiles R. Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected

local areas - behavioral risk factor surveillance system (BRFSS), United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008; 57(7): 1-188.

14. Mokdad, AH, Ford, ES, Bowman, BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76.

15. Harris, MI (Ed). *Diabetes in America*. Second ed. National Institutes of Health Publication, 1995: 95-1468.

16. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183.

17. Genuth S, Alberti, KG, Bennett, P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160.

18. Alberti, KG, Zimmet, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539.

19. Harris, MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 12:464.

20. Atkinson, MA, Maclaren, NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428.

21. Yönel A, Özata M. *Diyabetes Mellitus Tanısı, Sınıflamasını, Klinik özellikler; Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, Özata M, 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti, İstanbul, 2006; 277-278.

22. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2003.

23. Sullivan PW, Morrato EH Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes –related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1599.

24. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21:3-6.

25. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al. And The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.

26. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 12: 464.

27. Weyer C, Bogardus C, Mott D et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.

28. Li Y, Xu W, Liao Z et al. Induction of long term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597.
29. DeFronzo, RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for type 2 DM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173.
30. Mantzoros, CS, Li, T, Manson, JE, et al. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4542.
31. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87.
32. Kanaya AM, Wassel Fyr, C, Vittinghoff, E, et al. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med* 2006; 166: 350.
33. Burant CF. *Tip 2 Diyabetin Tibbi Tedavisi*, 5. baskı, ADA. Port City Pres, 2004: 100.
34. Singh RB, Suh IL, Singh VP, Chaithiraptan S, Laothavorn P, Sy RG, et al. Hypertension and stroke in Asia. Prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. *Hum Hypertens* 2000;14: 749-763.
35. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104(22): 2746-53.
36. Khor GL. Cardiovascular epidemiology in the Asia –Pacific region . *Asia Pac J Clin Nutr* 2001; 10:76-80.
37. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence , awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199.
38. Fields LE, Burt vl, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 199 to 2000: arising tide. *Hypertension* 2004; 44:398.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report or the Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure: The JNC 7 Report *JAMA* 2003; 289:2560.
40. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37:1053
41. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403.

42. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes care* 1991; 14 (4):13.
43. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309.
44. Randeree HA, Motala AA , Sedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992; 15:1258.
45. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1993; 44:139.
46. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?. *Circulation* 2002; 106: 2085.
47. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353-617.
48. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115:114.
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289-2560.
50. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755.
51. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and mikrovascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703.
52. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE TRIAL): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829.
53. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410.

54. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension 1994; 23:145.
55. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting–enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983; 5:III 132.
56. Warram, JH, Laffel LMD, Valsania, P, et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151:1350.
57. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.
58. Passmore AP, Whitehead EM, Crawford V, et al. The antihypertensive and metabolic effects of low and conventional dose cyclopentiazide in type 2 diabetics with hypertension. *Q J Med* 1991; 81:919.
59. Harper R, Enis CN, Heaney AP, et al. A comparison of the effects of low- and conventional dose thiazide diuretic on insulin action hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:853.
60. 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; 288:2981.
61. Materson, BJ, Reda, DJ, Cushman, WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo (Correction: *N Engl J Med* 1994; 330:1689). *N Engl J Med* 1993; 328:914.
62. Reardon, LS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 1998; 158:26.
63. Israili, ZH, Hall, WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117:234.
64. Berne, C, Pollare, T, Lithell, H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4:39.
65. Alkharouf J, Nalinkumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non- insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6:337.
66. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851.
67. Berner BM, Copper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861.

68. Dahlof B 2002, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995.
69. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004.
70. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24:1405.
71. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440.
72. Birkenhager WH, Staessen JA . Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 225.
73. Ruggenti P, Fassi A, Illieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941.
74. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645.
75. Schrier RS, Estacio RA. Additional follow-up from the ABCD Trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1969.
76. Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677.
77. Grossman E, Messerli FH . Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004; 116: 44.
78. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713.
79. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin- dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized , controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955.
80. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227.

81. Gres TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension nad antyihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905.
82. Giordano M, Matsuda M, Saunders L et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ antagonists, and alpha- adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in non- insulin-dependent diabetes mellitus patients and hypertension. *Diabetes* 1995; 44: 665.
83. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000; 355:863.
84. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 720.
85. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412.
86. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Niemenen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B; LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004 ;292(19): 2343-9.
87. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM; Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003 May;41(5):1063-71.
88. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39:1116.
89. Newman DJ, Mattock MB, Dawmay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005; 9(30): iii-vi, xiii-163.
90. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985;78: 785.
91. Matsushima M, Tajima N, LaPorte RE, et al. Markedly increased renal disease mortality and incidence of renal replacement therapy among IDDM patients in Japan in contrast to Allegheny County, Pennsylvania, USA. *Diabetes Epidemiology Research International (DERI) U.S.-Japan Mortality Study Group. Diabetologia* 1995; 38: 236.

92. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996; 50: 2041.
93. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, et al. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330:15.
94. Finne P, Reunanen A, Stenman S, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294:1782.
95. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br M* 1998; 296: 156.
96. Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 721.
97. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 1074.
98. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *Diabetes Care* 1993; 16: 335.
99. Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, et al. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int* 2006;70: 1840.
100. Adler AI, Stevens RS, Manley SE, Bilous RW. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes. The United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Kidney Int* 2008, 63: 225.
101. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factor associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983.
102. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauner SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 549.
103. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66: 2095.
104. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int.* 1991 ;40(1):107-14.
105. Ruggenti P, Gambarà V, Perna A, et al. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2336.

106. Mogensen CE, Vestbo, Poulsen PL, et al. Mikroalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*; 18: 2005. E *Diabetes Care* 2005.
107. Nagai Y, Yao L, Kobori H, et al. Temporary Angiotensin II Blockade at the Prediabetic Stage Attenuates the Development of Renal Injury in Type 2 Diabetic Rats. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 703.
108. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signalling pathway in mesangial cells. *Kidney Int* 2005; 67: 82.
109. Makita Z Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836.
110. Singh AK, Mo W, Duena G, Arruda JA. Effect of glycated proteins on the matrix of glomerular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:802.
111. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213.
112. van den,Hoven MJ, Rops SL, Bakker MA, et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 2100.
113. Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 323:1101.
114. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic adolescents. *Kidney Int* 1994; 46: 1154.
115. Nguyen G. Renin /prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503.
116. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 1999; 56: 393.
117. Navarro- Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 :433.
118. Sharma K, Ziyadeh FN, Wang A, et al. Hyperglycemia and diabetic kidney disease: The case for transforming growth factor –beta asa key mediator. *Diabetes* 1995; 44: 1139.
119. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, et al. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int* 2006; 69:1654.
120. Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3093.

121. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007; 13: 1349.
122. Isaka Y, Akagi Y, Kaneda Y, et al. Gene therapy by transforming growth factor beta receptor-Ig G Fc chimera blocked glomerular hypertrophy in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 639A.
123. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 818.
124. Hallman, N, Hjelt, L. Congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1959; 55:152.
125. Lenkkeri, U, Mannikko, M, McCready, P, et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 51.
126. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 2193.
127. Trevisan R, Viberti G. Genetic factors in the development of diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 342.
128. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438.
129. Satko SG, Langefeld CD, Daeihagh P et al. Satko SG, Langefeld CD, Daeihagh P, et al. Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 489.
130. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997; 52:473.
131. Boright AP, Paterson AD, Mirea L, et al. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. *Diabetes* 2005; 54:1238.
132. Hadjadj S, Tarnow, L, Forsblom, C, et al. Association between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms and Diabetic Nephropathy: Case-Control, Haplotype, and Family-Based Study in Three European Populations. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1284.
133. Shah, VO, Scavini, M, Nikolic, J, et al. Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2886.

134. Tapp, RJ, Shaw, JE, Zimmet, PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 792.
135. Pavkov, Me, Bennett, PH, Knowler, WC, et al. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006; 296:421.
136. Bank, N. Mechanisms of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 1991; 40:792.
137. Svensson, M, Nystrom, L, Schon, S, Dahlquist, G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 538.
138. Rudberg, S, Persson, B, Dahlquist, G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy — An 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992; 41: 822.
139. Tuttle, KR, Bruton, JL, Perusek, MC, et al. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 1626.
140. Vora, JP, Dolben, J, Dean, JD, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 829.
141. Nowack, R, Raum, E, Blum, W, Ritz, E. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 342.
142. Gambara, V, Mecca, G, Remuzzi, G, Bertani, T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1458.
143. Earle, K, Viberti, GC. Familial, hemodynamic and metabolic factors in the predisposition to diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45:434.
144. Bash, LD, Selvin, E, Steffes, M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:2440.
145. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837.
146. Ohkubo, Y, Kishikawa, H, Araki, E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103.

147. Brancati, FL, Whittle, JC, Whelton, PK, et al. The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. A population-based study of potential explanatory factors. *JAMA* 1992; 268: 3079.
148. Smith, SR, Svetkey, LP, Dennis, VW. Racial differences in the incidence and progression of renal diseases. *Kidney Int* 1991; 40: 815.
149. Kohler, KA, McClellan, WM, Ziemer, DC, et al. Risk factors for microalbuminuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 903.
150. Schmidt, K, Pesce, C, Liu, Q, et al. Large glomerular size in Pima Indians: Lack of change in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 229.
151. Gelber, RP, Kurth, T, Kausz, AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 871.
152. de Boer, IH, Sibley, SD, Kestenbaum, B, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 235.
153. Morales, E, Valero, MA, Leon, M, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:319.
154. Haire-Joshu, D, Glasgow, RE, Tibbs, TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1887.
155. Biesenbach, G, Zazgornik, J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care* 1996; 19:625.
156. Chaturvedi, N, Stephenson, JM, Fuller, JH, and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 785.
157. Ahmed, SB, Hovind, P, Parving, HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1988.
158. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes*. 1990 (7):761-7.
159. Gross JL, de Azevedo, MJ, Silverio SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164.
160. Parving, HH, Lewis JB, Ravid M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057.

161. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Med Kidney Dis* 2007; 49(2): 12.
162. Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1396.
163. Gerstein, HC, Mann, JF, Yi, Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421.
164. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617.
165. Gross JL, de Azevedo Silverio SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164.
166. Zelmanovitz, T, Gross, JL, Oliveira, JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 516.
167. Microalbuminuria in type 1 patients. Prevalence and clinical characteristics. Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabetes Care* 1992; 15: 495.
168. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005; 9.
169. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, et al. Racial ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pathways study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 219.
170. Parving HH, Gall MA, Scott P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41:758.
171. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127.
172. Horney MJ, Shirley DW, Kurtz DT, Rosenzweig SA. Elevated glucose increases mesangial cell sensitivity to insulin-like growth factor I. *Am J Physiol* 1998; 274: 1045-53.
173. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH. The Multinational Study Group. Risk factors for renal failure: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(12): 46-53.
174. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837.

175. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103.
176. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560.
177. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977.
178. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (2) :B21.
179. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159.
180. Anderson S, Rennke HG, Garcia DI, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36: 526.
181. Fliser D, Wagner KK, Loos A, et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces intra (renal) vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1135.
182. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1253.
183. Akahori, H, Ota, T, Torita, M, et al. Tranilast prevents the progression of experimental diabetic nephropathy through suppression of enhanced extracellular matrix gene expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 514.
184. Soma, J, Sato, K, Saito, H, Tsuchiya, Y. Effect of tranilast in early-stage diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2795.
185. Soma, J, Sugawara, T, Huang, YD, et al. Tranilast slows the progression of advanced diabetic nephropathy. *Nephron* 2002; 92: 693.
186. Gaber, L, Walton, C, Brown, S, Bakris, G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidney Int* 1994; 46:161.
187. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2801.

188. Weissgarten J, Berman S, Efrati S, et al. Apoptosis and proliferation of cultured mesangial cells isolated from kidneys of rosiglitazone-treated pregnant diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1198.
189. Tang SC, Leung JC, Chan LY, et al. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy and the role of peroxisome proliferator-activated receptor(γ) agonist. *J Am Nephrol* 2006; 17: 1633.
190. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 285.
191. Bakris GL, Ruijter LM, McMorn SO, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006; 24: 2047.
192. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 182.
193. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412.
194. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170.
195. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027.
196. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861.
197. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld JP. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003; 63:1499.
198. De Zeeuw, D, Remuzzi, G, Parving, HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309.
199. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829.

200. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952.
201. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78.
202. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2:1411.
203. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220.
204. Brodsky IG, Robbins DC, Hiser E, et al. Effects of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus patients with early nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 351.
205. Hebert LA, Bain RP, Verme D, et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int* 1994; 46: 1688.
206. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456
207. Atkins, RC, Briganti, EM, Lewis, JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281.
208. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients.
209. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline proteinuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45:150.
210. Bohlen, L, de Courten, M, Weidmann, P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 84S.
211. Morales E, Valero MA, Leon M, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:319.
212. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912.
213. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 84S.

214. Guasch A, Parham M, Zayas CF, et al. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:793.
215. Ferder L, Daccordi H, Martello M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 1992; 19: 237.
216. Velussi M, Brocco E, Frigato F, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216.
217. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, et al. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1862.
218. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Comparative effects of enalapril, atenolol, and chlorthalidone on blood pressure and kidney function of diabetic patients affected by arterial hypertension and persistent proteinuria. *Nephron* 1991; 58:52.
219. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996; 125: 201.
220. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 663.
221. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia--a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1994; 45:125.
222. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 153.
223. O'Brien T, Nguyen TD, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 969.
224. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45: 485.
225. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383.
226. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617.

227. Bertram G. Katzung. Calcium Channel-Blocking Drugs, Lange Basic and Clinical Pharmacology. Ninth ed. The McGraw-Hill Companies, Singapore, 2004; 176.
228. Oğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Kalsiyum Kanal Blokörleri, 12. baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 391-394.
229. Laurance L Brunton, John S Lazo, Keith L Parker. Tedavinin Farmakolojik temelleri. Ca²⁺ Kanal Blokerleri, Öner Süzer(çeviri editörü). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 2009, İstanbul, 832-838.
230. Laurance L Brunton, John S Lazo, Keith L Parker. Tedavinin Farmakolojik temelleri. Ca²⁺ Kanal Blokerleri, Öner Süzer(çeviri editörü). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, 2009, 857-858.
231. Tombran-Tink J, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Exp Eye Res* 1991; 53: 411-414.
232. Steele FR, Chader GJ, Johnson LV, Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serin protease inhibitor gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1992; 90:1526-1530.
233. Karakousis PC, John SK, Behling KC, Surace EM, Smith JE, Hendrickson A, Tang WX, Bennett J, Milam AH: Localization of pigment epithelium derived factor (PEDF) in developing and adult human ocular tissues. *Mol Vis* 2001; 7:154-163.
234. Tombran-Tink J, Barnstable CJ: PEDF: a multifaceted neurotrophic factor. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 628-636.
235. Becerra SP. Structure- function studies on PEDF: a non-inhibitory serpin with neurotrophic activity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997; 425: 223-237.
236. Bouck N. PEDF: antiangiogenic guardian of ocular function. *Trends Mol . Med.* 2002; 8, 330-334.
237. Bacerra SP. Focus on Molecules: Pigment epithelium-derived factor (PEDF). *Exp Eye Res* 2006: 82; 739-740.
238. Yamashi S, Matsui T, Nakamura SU, Noda Y, Imaizumi T. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF): Its potential therapeutic implication in diabetic vascular complications. *Current Drug Targets*, 2008, 9:1025-1029.
239. Liu H, Ren JG, Cooper WL, Hawkins CE, Cowan MR, Tong PY. Identification of the antivasopermeability effect of pigment epithelium-derived factor and its active site. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2004; 101(17): 6605-6610.
240. Wang JJ, Zhang SX, Mott R, Knapp RR, Cao W, Lau K, Ma JX. Salutary effect of pigment epithelium-derived factor in diabetic nephropathy: evidence for antifibrogenic activities. *Diabetes* 2006; 55: 1678-1685.

241. Shikata K, Makino H. Role of macrophages in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2001; 134: 46-54.
242. Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, Akiyama K, Matsuda M, Kushiro M, Shikata Y, Miyateke N, Miyasaka M, Makino H. Increased expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. *Diabetes* 1997; 46: 2075-2081.
243. Kato S, Luyckx VA, Ots M, Lee KW, Ziai F, Troy JL, Brenner BM, MacKenzie HS. Renin-angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 1999; 56: 1037-1048.
244. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Lenag K. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1991; 40: 1007-1012.
245. Wang J J, Zhang SX, Mott R, Chen Y, Knapp RR, Cao W, Ma J. Anti-inflammatory effects of pigment epithelium –derived factor in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294(5):1166-73.
246. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Vriese AS, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1427-1430.
247. Wang JJ, Zhang SX, Mott R, Chen Y, Knapp RR, Cao W, Ma JX.. Anti-inflammatory effects of pigment epithelium –derived factor in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294(5): 1166-73.
248. Wang jj, Zhang SX, Lu K, Chen Y, Mott R, Sato S, Ma J. Decreased expression of pigment epithelium –derived factor is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54(1): 243-50.
249. Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Imaizumi T, Takeuchi M, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced C-reactive protein expression in hepatoma cells by suppressing Rac-1 activation *FEBS Lett*. 2006; 580(11): 2788-96.
250. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S: End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-808.
251. US Renal Data System: *USRDS 2000 Annual Data Report: Atlas of End-stage Renal Disease in United States*, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000, pp 1-18.
252. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH. The Multinational Study Group. Risk factors for renal failure: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 44(12): 46-53, 2001.
253. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus: A clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 1982; 21: 730 –738.

254. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C: Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 859–863.
255. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial Collaborative Study Group: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138 : 542–549.
256. Epstein M, Sowers JR: Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–418.
257. Flack JM, Sowers JR: Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91 : 11S–21S.
258. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, Albuminuria, Risk Assessment, Detection, Elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 : 1004–1010,.
259. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27 : 2033–2039,.
260. Bakris GL, Copley B, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S: Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50 : 1641–1650,.
261. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A: Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65 : 1991–2002.
262. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G: Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control in chronic, nondiabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2096–2101.
263. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, on behalf of the UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-232
264. Vogt L, Novis GJ, de Zeeuw D. Renoprotection: a matter of blood pressure reduction or agent characteristics? *J Am An Soc Nephrol* 2002;13: 202-207.
265. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001;345:861-869.

266. Lewis EJ, Hunsicker LG. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
267. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:582-584.
268. Bakris GL, Williams B: Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists alone or combined: Does the progression of diabetic renal disease differ? *J Hypertens Suppl* 1999;513: 95 –101.
269. Herlitz H, Harris K, Risler T, Boner G, Bernheim J, Chanard J, Aurell M: The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: The Nephros study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158 –2165.
270. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G: REIN-2 Study Group; for the Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) study group: Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939 –946.
271. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672 –678.
272. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G et al.; African American study of kidney disease and hypertension (AASK) study group, Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *Jama* 2001;285 (21): 2719-28.
273. Kloke HJ, Branten AJ, Huysmaus FT, Welzels JF. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: Risks or benefits of calcium channel blockers. *Kidney Int* 1998; 53: 1559-1573.
274. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. Effects of losartan and amlodipin on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28 (8): 1862-8.
275. Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoj AM, Fioretto P, Nosadini R. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996 ; 45:2 16-22
276. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) *Diabetes Care* 2007; 30:6.
277. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria,

and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.

278. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin – angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95-100.

279. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P; (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008 Jun; 73 (11):1303-9.

280. Bakris G, Hester A, Weber M, Dahlof B, Pitt B, Velasquez E, Staikos-Byrne L, Shi V, Jamerson K. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Cardiometab Syndr.* 2008; 3(4): 229-33.

281. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Preti P, Lazzari P, Destro M, Fogari E, Rinaldi A, Mugellini A. Effect of telmisartan-amlodipin combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007; Apr, 20(4): 417-22.

282. Fernandez R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, Garrido J, Redon J; TRAVEND Study Group: Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: A randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 849 –856.

283. Mykkainen L. Increased risk on non-insulin- dependent diabetes mellitus in elderly hipertensive patients. *J Hypertens* 1994; 12: 1425-1432.

284. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-919.

285. The National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23 : 145 –158,.

286. The BENEDICT Group: The Bergamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT): Design and baselines group. *Control Clin Trials* 2003; 24 : 442 –461.

287. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova AI, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G: Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351 : 1941 –1951.

288. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 Oct;10(10):761-9.

289. Davis BJ, Cao Z, de Gasparo M, Kawachi H, Cooper ME, Allen TJ. Disparate effects of angiotensin II antagonists and calcium channel blockers on albuminuria in experimental diabetes and hypertension: potential role of nephrin. *J Hypertens* 2003; 21(1):209-16.
290. Boero R, Rollino C, Masara C, et al. The verapamil versus amlodipine in nondiabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT) study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:67-75.
291. Wang JJ, Zhang SX, Lu K, Chen Y, Mott R, Sato S, Ma JX. Decreased expression of pigment epithelium-derived factor is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54:243-50.
292. Tombran-Tink J, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Exp Eye Res* 1991; 53: 411-414.
293. Steele FR, Chader GJ, Johnson LV, Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 90:1526-1530.
294. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 1999; 285: 245-248.
295. Tombran-Tink J, Mazuruk K, Rodriguez IR, Chung D, Linker T, Englander E, Chader GJ. Organization, evolutionary conservation, expression and unusual Alu density of the human gene for pigment epithelium-derived factor, a unique neurotrophic serpin. *Mol Vis* 1996; 2:11.
296. Kratchmarova I, Kalume DE, Blagoev B, Scherer P, Podtelejnikov AV, Molina H, Bickel PE. A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2002;1: 213-222.
297. Zhang SX, Wang JJ, Gao G, Shao C, Mott R, Ma JX. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous antiinflammatory factor. *FASEB J* 2006; 20:323-5.
298. Inagaki Y, Yamagishi S, Okamoto T, Takeuchi M, Amano S. Pigment epithelium-derived factor prevents advanced glycation end products-induced monocyte chemoattractant protein-1 production in microvascular endothelial cells by suppressing intracellular reactive oxygen species generation. *Diabetologia* 2003; 46:284-7.
299. Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Eser C, Janicki H, Schraermeyer U, Kociok N, Fauser S, Kern TS, Adamis AP. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004;18:1450-2.
300. Kayako Matsuyama, Nahoko Ogata, Masato Matsuoka, Chiko Shima, Mitsumasa Wada, Nobuo Jo, Miyo Matsumura. Relationship between pigment epithelium-derived factor (PEDF) and renal function in patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2008; 14: 992-996

301. Nahoko Ogata, Masato Matsuoka, Kayako Matsuyama, Chieko Shima, Aran Tajika, Toshiyuki Nishiyama, Mitsumasa Wada, et al. Plasma concentration of pigment-epithelium-derived factor in patients with diabetic retinopathy. *J Clin Endocr Metab* 2007 92(3):1176-1179.
302. Chen HB, Jia WP, Lu JX, Bao YO, Li O, Lu FD, Lu W, Yu HY, Xiang KS. Change and significance of serum pigment epithelium-derived factor in type 2 diabetic nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007 15;87(18): 1230-3.
303. Jenkins AJ, Zhang SX, Rowley KG, Karschimkus CS, Nelson CL, Chung JS, O'neal DN, Januszewski AS, Croft KD. Croft KD, Mori TA, Dragicevic G, Harper CA, Best JD, Lyons TJ, Ma JX. Increased serum pigment epithelium-derived factor is associated with microvascular complications, vascular stiffness and inflammation in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24(12): 1345-51.
304. Ogata N, Tombran-Tink J, Nishikawa M, Nishimura T, Mitsuma Y, Sakamoto T, Matsumura M. Pigment-epithelium-derived factor in the vitreous is low in diabetic retinopathy and high in rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:378-382.
305. Wang JJ, Zhang SX, Lu K, Chen Y, Mott R, Sato S, Ma JX. Decreased expression of pigment epithelium-derived factor is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005 ;54(1):243-50.
306. Rosenthal R, Heimann H, Agostini H, Martin G, Itansen LL, Strauns O. Ca²⁺ channels in retinal pigment cells regulate vascular endothelial growth factor secretion rates in health and disease. *Mol Vis* 2007; 13: 443-56.
307. Yamagishi S, Adachi H, Abe A, Yashiro T, Enomoto M, Furuki K, Hino A, Jinnouchi Y, Takenaka K, Matsui T, Nakamura K. Elevated serum levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2447-2450.

