

Diyabetik Nefropatili Olgularda Kan Glukozu Kontrolu

Dr.Nuri akır

Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma B.D

Konunun önemi

- İnsülin direnci
- İnsülin yıkılımının azalması
- Glukoz metabolizmasındaki değişiklik
- Beslenme bozukluğu
- OAD kullanımında zorluk
- İnsülin tedavisindeki zorluk
- Diyalizde insülin direncinin azalması
- CAPD 'de insülin gereksinmesi artışı
- TEDAVİ KİŞİYE ÖZEL

Ön söz

- D.mellitus ve KBH olanlarda, kan glukozu kontrolüne yönelik rehberler yok
- Diyaliz tedavisinde olanlarda gözlem çalışmalarında çelişkili veriler var
- Bu olgularda yapılmış geniş kapsamlı ,iyi biçimlendirilmiş klinik çalışmalar yok

✓ *Am J Kidney Dis ,2008;52:766-777.*

Çalışmalar ne ölçüde yeterli ?

Table 2. Studies of the Association of Glycemic Control With Survival in Patients With DM With CKD

Reference	Type of Study	Patients and Background	Duration of Follow-Up	Results
Rossing et al, ⁷⁷ 1996	Observational	939 patients with type 1 DM, albuminuria, and normal creatinine	10 y	Death HR with 1% higher HbA _{1c} , 1.11 (95% CI, 1.03-1.20)
Menon et al, ⁸³ 2005	Observational	768 patients without DM with moderate and advanced CKD	125 mo	All-cause death HR with 1% higher HbA _{1c} , 1.73 (95% CI, 1.24-2.41) CV death HR with 1% higher HbA _{1c} , 1.53 (95% CI, 0.96-2.43)
Kovesdy et al, ⁸⁶ 2007	Observational	519 men with DM with moderate and advanced CKD	2.7 y	All-cause death HR with HbA _{1c} < 6.5, 1.45 (95% CI, 1.01-2.08)
Tzamaloukas et al, ⁹⁵ 1993	Observational	226 patients with DM on long-term dialysis	Unknown	Better survival in patients with good diabetic control
Tzamaloukas et al, ⁹⁴ 1993	Observational	110 diabetic patients on CAPD	Unknown	Better survival in patients with good diabetic control
Wu et al, ⁸⁹ 1997	Observational	137 Taiwanese long-term HD patients with type 2 DM	1- to 5-y survival	Death HR, 0.37 with HbA _{1c} < 10 compared with poor glycoemic group
Morioka et al, ⁹⁰ 2001	Observational	150 Japanese incident long-term HD patients	2.7 y	Death HR, 1.13% with HbA _{1c} ≥ 7.5
McMurray et al, ⁹¹ 2002	Non-randomized trial	83 US dialysis patients	1 y	HbA _{1c} ↓ & QoL ↑ after intervention, but no survival benefit
Oomichi et al, ⁹² 2006	Observational	114 Japanese long-term HD patients	45.5 mo	Death HR, 2.89 with HbA _{1c} ≥ 8 compared with < 6.5
Williams et al, ⁹³ 2006	Observational	24,875 US long-term HD patients (Fresenius)	1 y	No difference in survival across HbA _{1c} increments
Kalantar-Zadeh et al, ⁹⁶ 2007	Observational	26,187 US long-term HD patients (DaVita)	3 y	Incremental increase in death risk across HbA _{1c} increments
Schneider et al, ⁹⁷ 2008	Post hoc analysis of randomized controlled trial	597 patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	34.5 mo	Lower incidence of composite outcome of CV events in patients treated with pioglitazone

Note: To convert GFR in mL/min/1.73 m² to mL/s/1.73 m², multiply by 0.01667.

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; HD, hemodialysis; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; QoL, quality of life; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}.

Sunu akışı

- Glukoz kontrolünün önemi
- KBH glukoz metabolizması
- KBH glukoz kontrolünü değerlendirme
- KBH hipoglisemi
- OAD ajanlar
- İnsülinler
- Hemodiyalizdeki özellikler
- Periton diyalizindeki özellikler
- SONUÇ

Diyabetik Nefropati

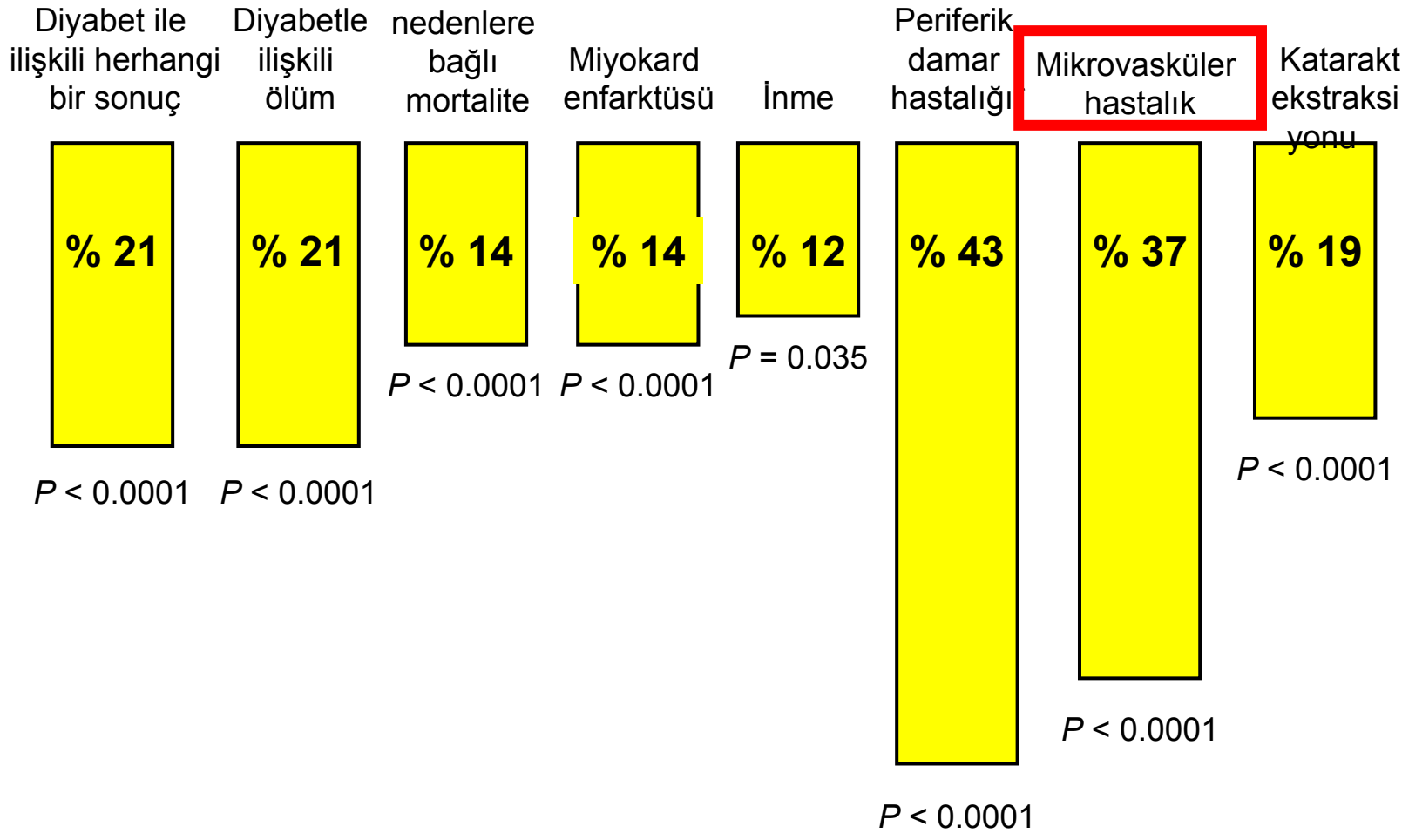
- KAN ŞEKERİ KONTROLÜ NEDEN ÖNEMLİ ?

UKPDS (tip 2 D.M)

- HbA1C'de % 1 azalma ↓
- Herhangibir komplikasyonda % 21 ↓
- Diyabetle ilgili ölümdede % 21 ↓
- **Mikrovasküler komplikasyonlarda % 37 ↓**

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinde HbA_{1c}'de %1'lik azalmaya karşılık gelen azalma

HbA_{1c}'de %1'lik azalmaya karşılık gelen, göreceli riskteki % olarak azalma



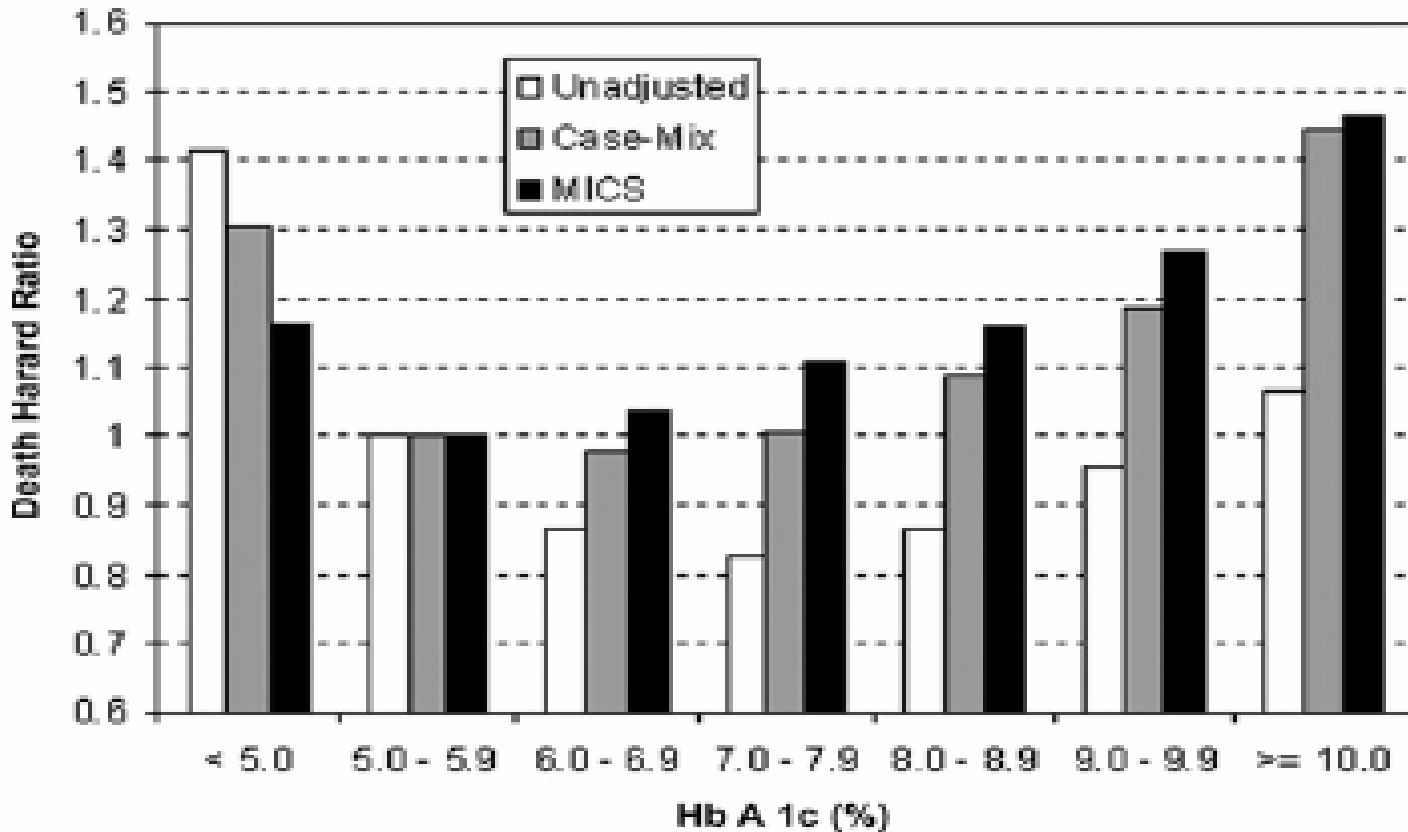
*Alt ekstremitte amputasyonu ya da fatal periferik damar hastalığı

İyi Glisemik Kontrolün Önemi (Diyaliz)

- Diyalizde d.m olgularda,beş yılda % 50 ex
- İyi glisemik kontrol,mortaliteyi azaltıyor
- Japonya'da 1569 D.m,3342 Diyabet dışı hemodiyaliz hastası (7 yıl takip)
- İyi glisemik kontrolde,mortalite daha düşük
- HbA1C ,% 7,3'ün üzerinde ise mortalite yüksek

✓ *Diabetes Care 2006; 29: 1496–1500*

Hemodiyaliz tedavisi gören olgularda mortalite oranları (23618 olgu)



KBH 'da glukoz metabolizmasını etkileyen etkenler

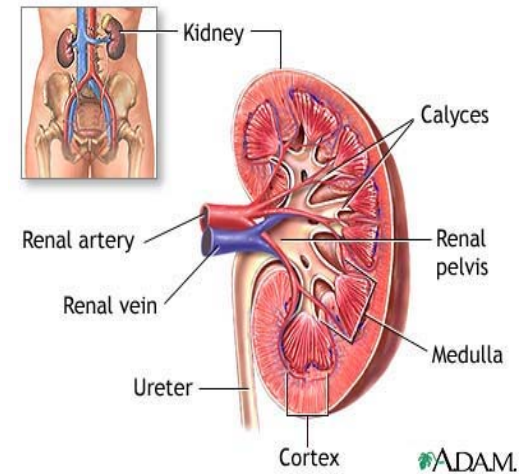
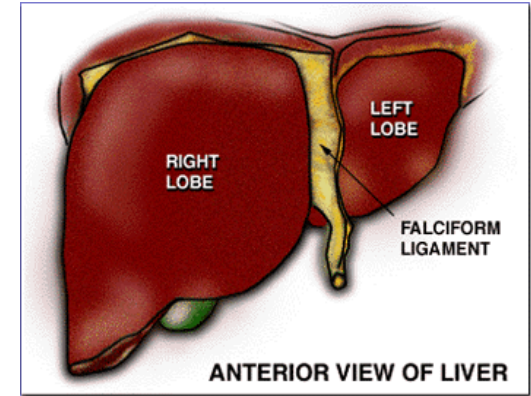
- İnsülin klirensi
- **İnsülin direnci**
- İnsülin salgılanması
- KBH'lığının metabolik ve nütrisyonel komplikasyonları
- Diyaliz şekli
- Diyalizattan glukoz emilimi
- Emilimi etkileyen gastrointestinal komplikasyonlar

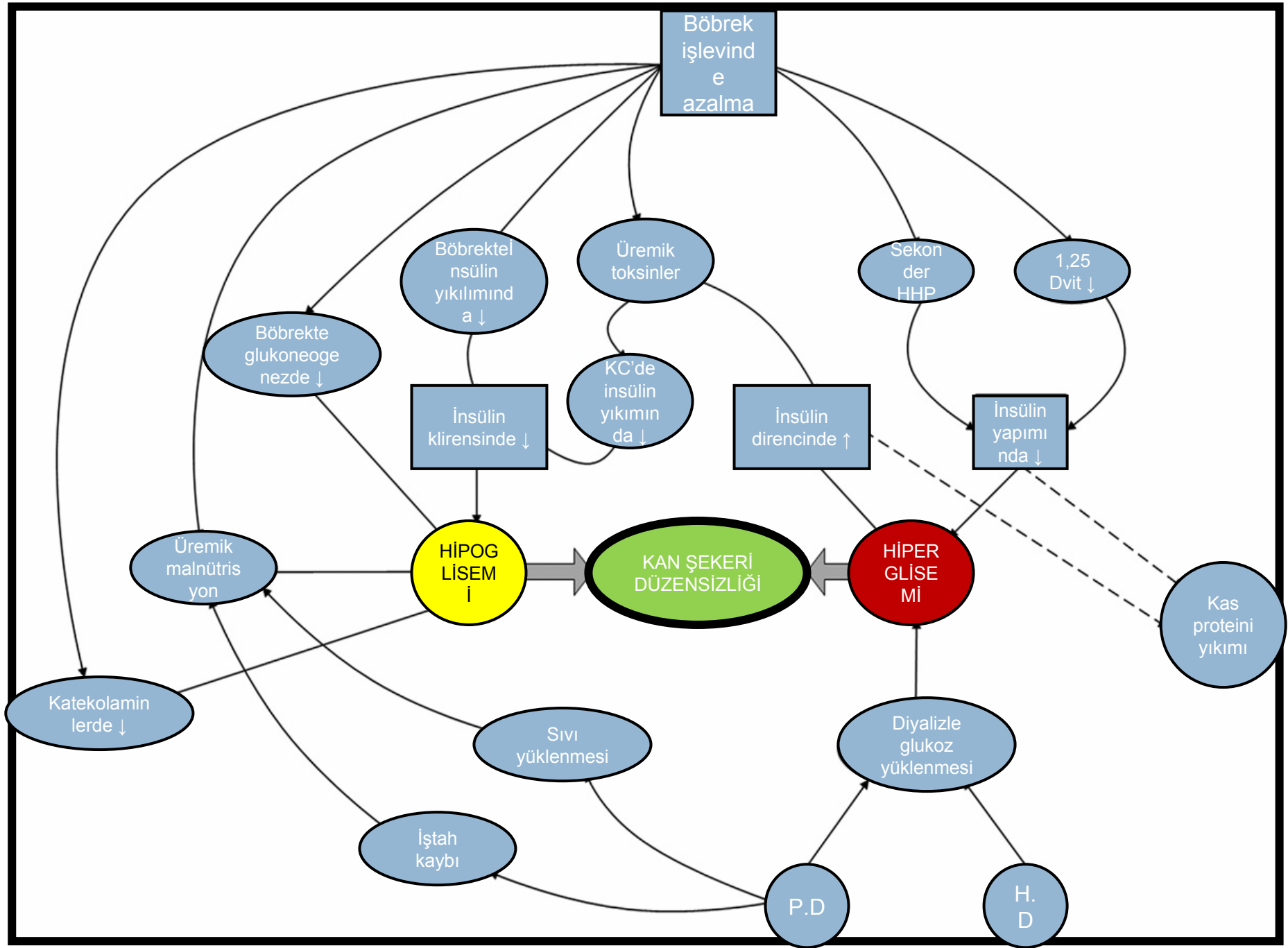
Kr.B.H ve İnsülin direnci

- KC'de glukoneogenezde ↑
- KC ve kasta glukoz tutulumu ↓
- Hücre içi glukoz metabolizması bozular
- Mekanizma ?
- Kas en önemli yer
- Üremik toksin
- PTH ↑
- Anemi

İnsülin metabolizması

- Endojen insülin asıl olarak, karaciğerde yıkılırken
- **Eksojen insülin** esas olarak böbrekte yıkılmaktadır.





DM+KBY Glisemik kontrol nasıl değerlendirilir ?

- HbA1C ?
- Carbamylated Hb yalancı yükseklik
 - Üre 84mg/dl üzerinde önemli,radyoimünassay önemli
- Eritrosit yaşam süresinde azalma
- Metabolik asidoz
- Hastanın kendi kendine şeker izlemi
- Glycated albümin düzeyi son 2-4 hafta
- ✓ *Am J Kidney Dis,2008; 52:766-777*
- ✓ *J Am Soc Nephrol,2007;18:896-903*

İleri böbrek yetmezliği olan hastalarda

- İnsülin
 - Proinsülin
 - C-peptid
- DÜZEYLERİ ARTAR**
- GFR yaklaşık 20ml /dk ↓,insülin klirensi azalır,insülin yarı ömrü artar

Diyabetik Nefropati

- SADECE HİPERGLİSEMİ Mİ ÖNEMLİ ?

HİPOGLİSEMİ

KBY ve hipoglisemi

- Kalori alımında azalma
- Böbrekte glukoneogenezde azalma
- Nöropatiye bağlı, insüline karşı hormonların salgılamasında azalma
- Eşlik eden KC hastalığı
- Pl.glukozunu etkileyen ilaçların metabolizmasındaki değişiklik

Kan glukozu kontrolu

ELİMİZDE NE VAR ?



Oral antidiyabetikler-1

1) İnsulin salgılatıcıları

- Sülfonilüreler

Glyburide, Glipizide, Gliclazide ve
Glimeperide

- Meglitinides

Repaglinide ,Nateglinide

2) Biguanid

Metformin

Oral antidiyabetikler-2

3) α -Glukozidaz inhibitörleri

Acarbose, Miglitol

4) PPAR γ agonistleri (glitazon veya thiazolidinedion)

Rosiglitazon, Pioglitazon

5) Dipeptidil peptidaz-IV inhibitörleri

Sitagliptin, Vildagliptin

Parenteral ilaçlar

1) İnsülin

2) İnsulin analogları

- Kısa etkili

Lyspro,Aspart,Glulisine

- Uzun etkili

Glargine

Detemir

4) İnkretin mimetikleri: glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Exenadite,Liraglutide

3) Amylin analogues

Pramlintide

DM+KBH, farmakolojik tedavi, OAD-sülfonilüre

İlaç	Metabolizma yolu	İdrarla atılım %	GFR ↓ kullanım
Gliburid	KC + Böbrek	<% 5 ana madde % 50 metabolit	Doz azaltılmalı dikkatli kullanılmalı
Glipizid	KC+ Böbrek	<%10 ana madde % 60 metabolit	Doz değişikliğine gerek yok
Glimeperid	KC+ Böbrek	<%1 ana madde % 60 metabolit	Doz azaltılmalı dikkatli kullanılmalı
Gliklazid			Doz azaltılmalı dikkatli kullanılmalı

DM+KBH, farmakolojik tedavi, OAD-insülin duyarlılığını artıranlar

İlaç	Metabolizma yolu	İdrarla atılım %	GFR ↓ kullanım
Metformin	Böbrek	% 90	Verilmemeli
Rosiglitazon	Karaciğer	< % 1	Doz değişikliği yok
Pioglitazon	Karaciğer	<% 1 ana madde %15-30 metabolit	Doz değişikliği yok

✓ *Seminars in Dialysis 2004, Vol 17, No 5, pp365-370*

KBH-D.mellitus-Metformin

- Serum kreatinin düzeyi
 - Kadınlarda $1,4 \text{ mg/dl} \leq$
 - Erkeklerde $1,5 \text{ mg/dl} \leq$ise Metformin **verilmemeli**

DM+KBH, farmakolojik tedavi, OAD-insülin duyarlılığını artıranlar

İlaç	Metabolizma yolu	İdrarla atılım %	GFR ↓ kullanım
Metformin	Böbrek	% 90	Verilmemeli
Rosiglitazon	Karaciğer	< % 1	Doz değişikliği yok
Pioglitazon	Karaciğer	<% 1 ana madde %15-30 metabolit	Doz değişikliği yok

✓ *Seminars in Dialysis 2004, Vol 17, No 5, pp365-370*

Diyabetik Nefropati ve PPAR γ agonistleri (Rosiglitazon, Pioglitazon)

- Hemodinamik
 - Kan basıncı ↓
 - Vazodilatasyon
 - NO ↑
- Metabolik
 - İnsülin direnci ↓
 - UAE ↓
- Antiinflamatuvar
- Antiproliferatif
- Mekanik

KBH ve PPAR γ agonistleri

- KBY az sayıda çalışma,
 - Sülfonilüreeye ek
 - Hemodiyaliz hastalarında pioglitazon, HbA1c ↓
KB ↓, trigliserid ↓, HDL-K ↑
 - CPAD li olgularda rosiglitazon insülin direncinde azalma, insülin gereksiniminde azalma
 - Transplantasyon sonrası gelişen DM'da rosiglitazon etkili
- ✓ *European Journal of Endocrinology (2006) 154 613–621*

KBH ve PPAR γ agonistleri

- GFR 60ml/dk < olan, pioglitazon kullanan olgularda, kardiyovasküler olay az
- Glisemi düşürücü etkiden çok, insülin duyarlılığını artırması veya antiinflamatuvar etkiler ?

✓ *JAm Soc Nephrol* ,2008;19:4-7

KBH ve PPAR γ agonistleri

- Yan etki önemli
 - Kilo artışı,ödem,konjestif kalp yetmezliği
- Son yıllarda özellikle rosiglitazonla ilgili ,kalp hastalıkları morbidite ve mortalitesi artışı
- Bazı otörler yan etkileri nedeni ile önermemekte
- KBH olan olgularda düşük doz,rosiglitazon 4mg/g,pioglitazon 15mg/g

KBH ve PPARγ agonistleri



- *Kidney International; May2009, Vol. 75 Issue 9, p961-968,*
- *5290 diyabetik diyaliz hastasında*
- *İnsülin kullanmayan olgularda,glitazon kullanımı,tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltıyor*
- *İnsülin kullananlarda bu gözlenmemiş*

DM+KBH, farmakolojik tedavi, OAD- kısa etkili insülin salgılatıcıları

İlaç	Metabolizma yolu	İdrarla atılım %	GFR ↓ kullanım
Repaglinide	Karaciğer	< % 10	Doz değişikliğine gerek yok
Nateglinide	Böbrek + KC	% 16 ana madde % 83 metabolit	Doz azaltılmalı dikkatli kullanılmalı

DM+KBH, farmakolojik tedavi, OAD- glukoz emilimini azaltanlar

İlaç	Metabolizma yolu	İdrarla atılım %	GFR ↓ kullanım
Akarboz	Barsak	< % 2	Doz azaltılmalı dikkatli kullanılmalı
Miglitol	Böbrek	% 95	Verilmemeli

DM+KBH, farmakolojik tedavi, OAD- Sitagliptine

- 65 tip 2 D.mellituslu olguda 54 haftalık çalışma
 - Normal GFR 100mg/g
GFR 30-50ml/dk 50mg
GFR <30ml/dk 25 mg
 - Önemli yan etki yok
 - Hipoglisemi daha az
- ✓ *Diabetes Obes Metab. 2008 Jul;10(7):545-55.*

İnsülin endikasyonları-1

- Tip 1 D.mellitus,LADA
- Hiperglisemik aciller (DKA,HHD)
- Diyetle kontrol altına alınamayan GDM
- OAD ile iyi metabolik kontrolün sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Akut M.İ

İnsülin endikasyonları-2

- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
 - Major cerrahi operasyon
 - **Böbrek** veya KC yetersizliği
 - OAD'lere allerji veya ağır yan etkiler
 - Ağır **insülin direnci**
- ✓ *TEMED, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2008*

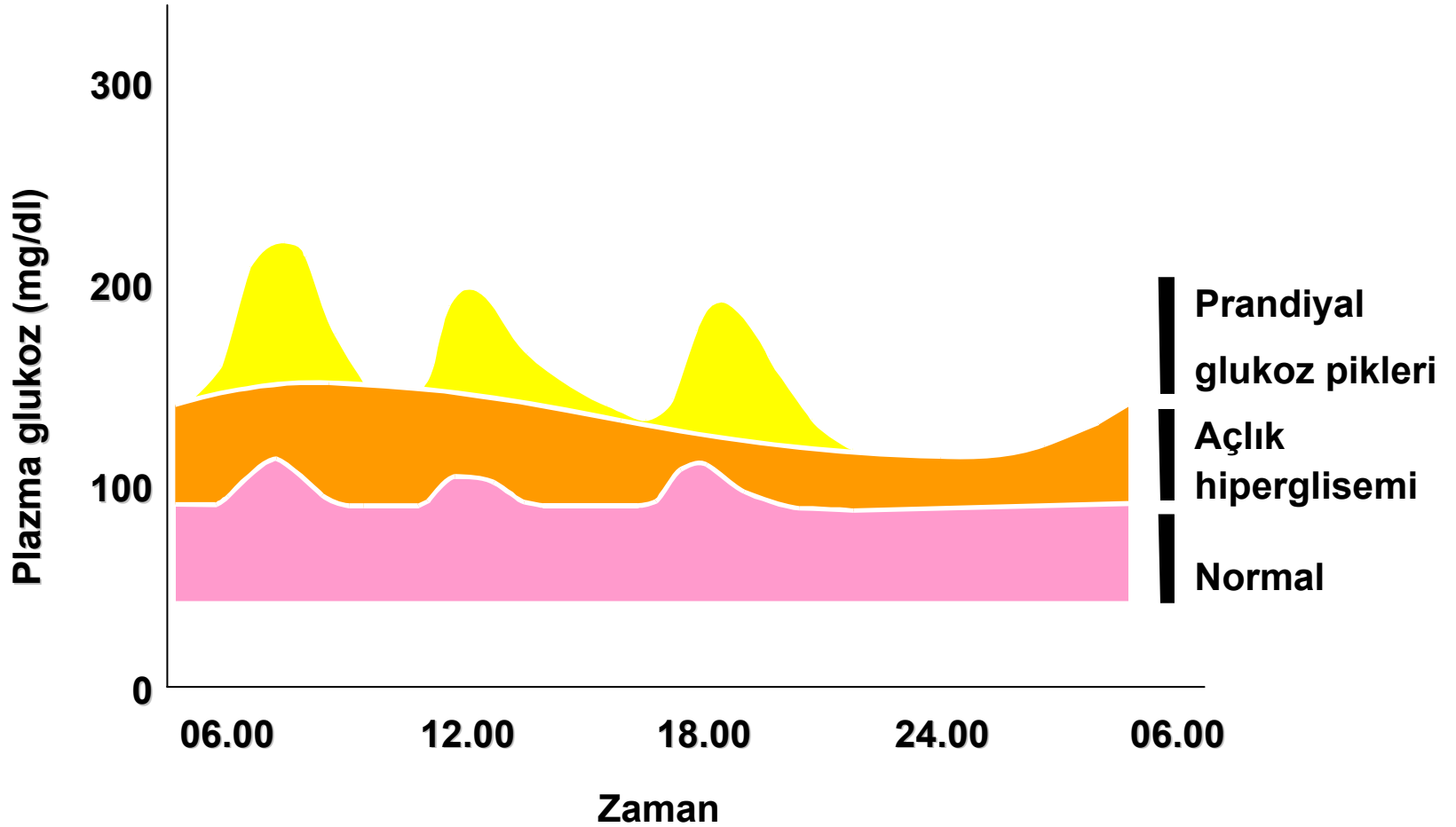
D.M+ KBH insülin gereksinmesi

- Başlangıçta,insülin direnci ile birlikte insülin gereksinimi ↑
- GFR < 50ml/dk insülin gereksinmesi azalır,insülin kesilebilir.
- Düşük kalori alımı
- Hemodiyalizle ,insülin duyarlılığı düzelinece gereksinim değişebilir

KBY ve insülin

- İnsülinin böbrek, karaciğer de metabolizması azalır, **hipoglisemi** riski artar
 - GFR 50 ml/dk ↑ ise doz değişikliği yok
 - GFR 10-50ml/dk ise doz % 25 ↓
 - GFR 10 ml/dk ↓ ise doz % 50 azaltılmalı
 - ❖ Hastadan hastaya değişiklik çok önemli
-
- ✓ *HIPPOKRATIA 2008, 12, 1: 22-27*
 - ✓ *Seminars in Dialysis 2004, Vol 17, No 5, pp365-370*

Tip 2 Diyabetik Hastada Günboyu Plazma Glukoz Seyri



KBY ve insülin

- Bazıları uzun etkili insülin kullanma
- Bazıları kullan
- Diyaliz tedavisine başlayınca insülin gereksinimi azalır (insülin direnci↓)
- Olguya göre uygun insülin programı
- İdeali çoklu injeksiyon

✓ *Semin Dial 2000,13:4-8*

✓ *Diabetes Metab 2000,26(suppl 4):73–85*

Hemodiyaliz ve insülin

- İnsülin direnci azalır (1 yıl içinde)
- İnsülin gereksinimi az, Tip 2 D.M olguların yaklaşık 1/3'ünde insülin gereksinimi ortadan kalkar
- İnsülin gereksinimi, idrar 500ml < azalıyor
- İki uzun etkili insülin, gerekirse yemek öncesi regüler insülin
- ✓ *Semin Dial ,2000;13:4-8*
- ✓ *Am J Kidney Dis,2008 ;52:766-777*

CAPD,CCPD ve İnsülin

- İntraperitoneal verim uygun
- Sürekli insülin infüzyonu
- Daha fizyolojik
- İnjektasyon yok
- ❖ Enfeksiyon riski
- ❖ Daha yüksek insülin
- ❖ Peritonda fibroblast proliferasyonu,KC'de subkapsüler steatozis
- ✓ *Adv Perit Dial 1989;5: 161-164*
- ✓ *HIPPOKRATIA 2008, 12, 1: 22-27*

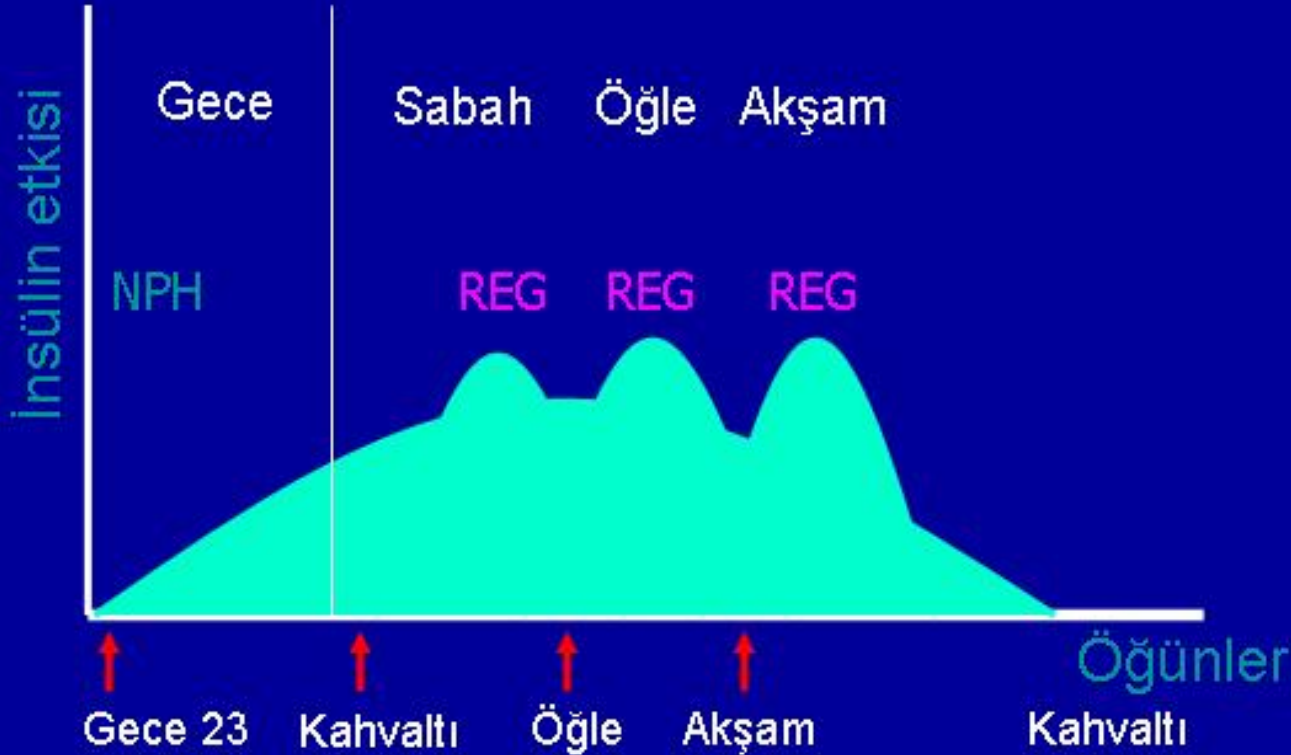
CAPD ,CCPD ve insülin

- İntraperitoneal yol en uygun
 - Başlangıç dozu,günlük regüler ve NPH toplamının iki katı
 - Doz kan şekerine göre ayarlanmalı
 - Günlük dozun % 85 'i gündüz değişimler
% 15'i gece değişimi
 - CCPD % 50 gündüz,% 50 gece
- ✓ *Perit Dial Int 17(suppl 3):S28–S31, 1997*

Önemli Noktalar

- Hemodiyaliz sırasında hipoglisemiye dikkat
- Glukoz içermeyen diyaliz sol.da sık
- İdeali 4-3'lü tedavi,hemodiyaliz öncesi doz düşük tutulur veya atlanabilir
- Hipoglisemide ,nöroglükopenik belirtiler ön planda
- Ketoasidoz nadir,olursa sıvı yüklemeden, insülin infüzyonu (2 Ü /saat)

Çoklu Doz İnsülin İnjesiyonu



↑ = insülin enjesiyon zamanı

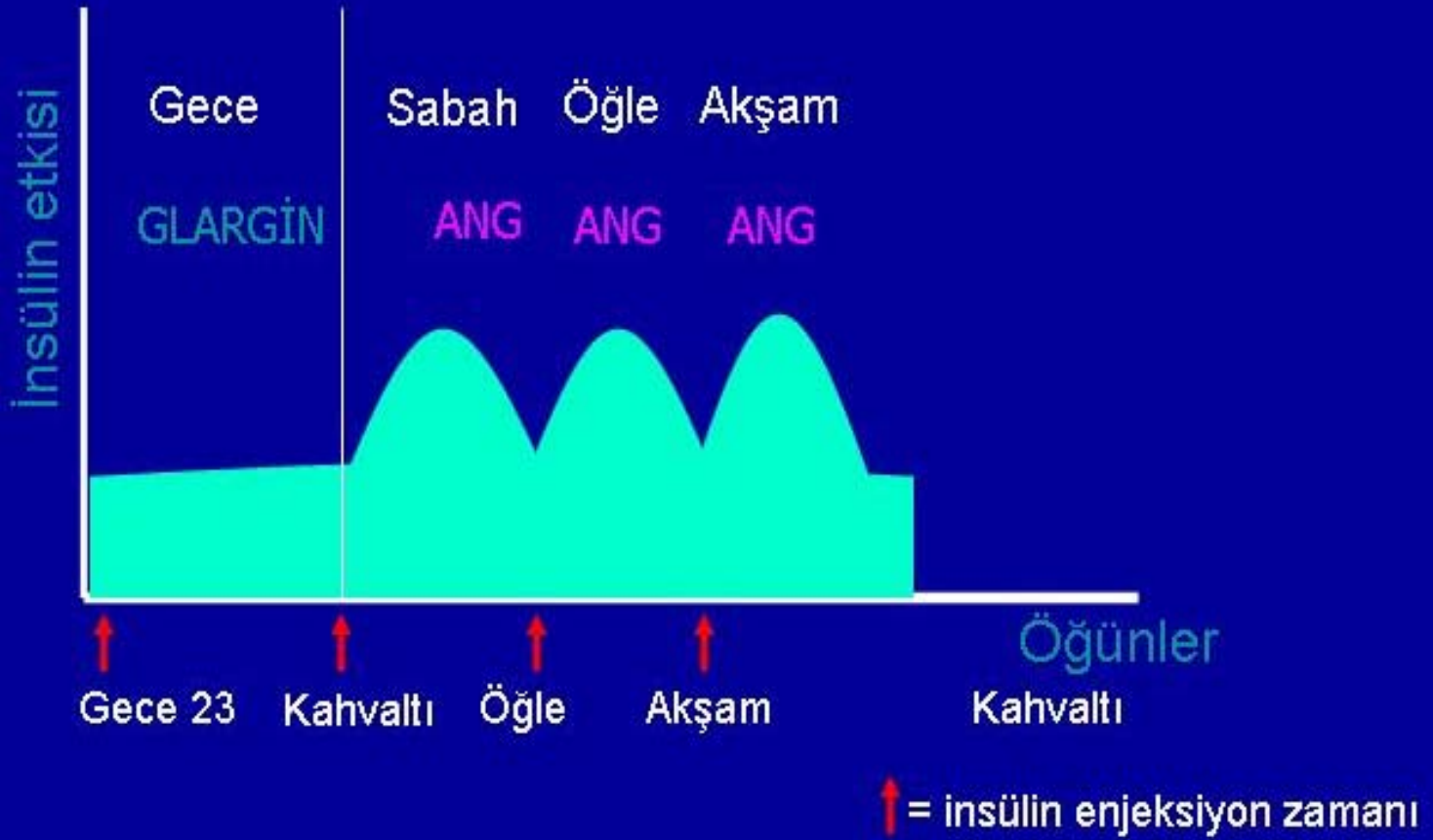
Regüler-Kısa Etkili Analog

	Etki Başlama S	Tepe Süresi	Etki Süresi
Regüler	30-90 dk	120-180 dk	6-8 saat
Lispro	0-15 dk	30-90 dk	4 saat
İns-Aspart	0-15 dk	30-40 dk	5 saat

NPH İnsülin- İnsülin Glarjin

	Etki Başlama S	Tepe Süresi	Etki Süresi
NPH-İns	1-4 saat	6-10 saat	12-18 saat
Glarjin	1 saat	Yok	24 saat
Detemir	1 saat	Yok (6-8)	24 saat

Çoklu Doz İnsülin İnjesiyonu



İnsülin analogları ve KBY

- Klinik etkinliği ve güvenliği?
- Potansiyel proliferatif,karsinogenik etki
- İnsülin lyspro,aspart,glargin denenmiş
- Etkili,hipoglisemi az
- Pahalı

✓ *Nephrol Dial Transplant,2006;21:553-554*

✓ *Diabetes, Obesity and Metabolism, 10, 2008, 811–823*

Diyabetik nefropatili olgularda glisemik kontrol hedefleri

	HbA1c (%)	<u>AKŞ</u> mg/dl	<u>TKŞ</u> mg/dl
Diyabetik nefropati	< 6,5	80-120	< 140
Diyaliz öncesi (GFR<10ml/dk)	< 7,5	100-120	<140-160
<u>Diyaliz</u>	< 7,5-8	100-140	< 200
Renal transplantasyon	< 6,5	80-120	< 140

SONUÇ

- KBH'da glukoz metabolizması çok yönlü olarak değişmektedir
- Hiperglisemi, yanında hipoglisemi de önemlidir
- OAD'lerin kullanımı sınırlıdır, Metformin kullanılmamalı, SÜ olarak glipizid, repaglinid kullanılabilir, glitazonlar seçili hastalarda kullanılmalı, yeni grup olan sitagliptin umut vadetmektedir
- İnsülin tedavisi özellik göstermektedir

SONUÇ

- İnsülin analogları gelecekte, insüline uygun bir seçenek olabilir
- Hemodiyaliz tedavisi gören olgularda hipoglisemiye özen gösterilmelidir
- Tedavinin hastaya göre düzenlenmesi önemlidir



TEŞEKKÜRLER !

村松誠 【MAKOTO】