

Renoproteksiyon

Doç. Dr. Tefvik Ecder

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Ünitesi, İstanbul

Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların sayısı tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik böbrek hastalıkları sonucunda gelişen son dönem böbrek yetersizliği, son 10 yılda iki kat artmıştır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bu hastalık, aynı zamanda yüksek tedavi maliyeti nedeniyle ülkeler için büyük bir ekonomik yük taşımaktadır. Bu nedenlerden dolayı, böbrek yetersizliği gelişimini geciktirici veya önleyici tedavi yaklaşımları ile ilgili araştırmalar sürmektedir.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, zamanla gelişen nefron kaybı sonucunda, geriye kalan nefronlarda adaptasyon amacıyla hemodinamik değişiklikler olur. Bunun sonucunda, kronik böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun, geriye kalan sağlam nefronlarda intraglomerüler hiperperfüzyon, hipertansiyon ve hiperfiltrasyon gelişir. İlk olarak 1982 yılında Brenner, Meyer ve Hostetter, nefron kaybı sonucunda gelişen glomerüler hemodinami ile ilgili adaptasyon mekanizmalarının zamanla sağlam nefronları da harabiyete uğrattığını göstermişlerdir (1). Cerrahi olarak böbrek kütesinin 5/6'sının ablasyona uğratıldığı sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri ve hızla ilerleyen böbrek yetersizliği görülür. Bu sıçanlarda, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü tedavisi ile intraglomerüler hipertansiyonu azaltarak, böbrek yetersizliği gelişmesinin geciktirilebileceği gösterilmiştir (2). Bu önemli buluşu takiben, renoproteksiyon amacıyla özellikle intraglomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonun önlenmesine yönelik tedaviler ile ilgili araştırmalara ağırlık verilmiştir.

Düşük proteinli diyet: Deneysel çalışmalarda, 5/6 nefrektomize sıçan modelinde, düşük proteinli diyet ile glomerüler hemodinaminin normale yaklaştığı ve renoproteksiyon sağlandığı görülmüştür. Fakat, düşük proteinli diyetin bu etkisi klinik çalışmalarda net olarak gösterilebilmiş değildir. Düşük proteinli diyetin renoprotektif etkisini araştıran 5 randomize çalışmanın sonuçlarını inceleyen bir metaanalizde düşük proteinli diyetle beslenen hastalarda, normal protein içerikli diyetle beslenenlere göre böbrek yetersizliğinin daha ya-

vaş ilerlediği görülmüştür (3). Bu nedenle, protein kısıtlamasının renoprotektif etkisinin olduğunu kesin olarak gösteren bir çalışma olmamakla birlikte, kronik böbrek hastalarında orta derecede protein kısıtlamasının (0.6 g/kg/gün) önerilmesini gerektiğini savunanlar vardır.

Hipertansiyonun tedavisi: Hipertansiyon, gerek diabete, gerekse de diabet dışındaki nedenlere bağlı olan kronik böbrek hastalıklarında böbrek yetersizliği gelişimini hızlandıran önemli bir faktördür. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında, günde 1 gramın üzerinde proteinürisi olan hastalarda kan basıncının 125/75 mm Hg düzeyinde tutulmasının 135/85 mm Hg düzeyinde tutulmasına göre böbrek hastalığının progresyonunu daha yavaşlattığı görülmüştür (4).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu: Anjiyotensin II, ileriye böbrek yetersizliğinde glomerüler hemodinamik değişikliklerden sorumludur. Anjiyotensin II'nin ayrıca non-hemodinamik etkilerinin de olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkiler arasında mezangial hücre proliferasyonunu artırması, "transforming growth factor beta" ekspresyonunu artırması, endotel hücreleri ve damar düz kas hücreleri tarafından plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in yapımını uyarması ve makrofajları aktive etmesi sayılabilir. Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin gerek diabetes mellitusta, gerekse de diabet dışındaki kronik böbrek hastalarında böbrek yetersizliği gelişimini yavaşlattığı, çok sayıda randomize büyük çalışmada gösterilmiştir (5-7). Anjiyotensin II reseptör antagonisti olan losartan ve irbesartan da tip 2 diabetes mellitusta renoproteksiyon sağladığı ispatlanmıştır (8,9).

Proteinürinin tedavisi: Proteinürinin, kronik böbrek yetersizliği etyolojisinden bağımsız olarak, böbrek yetersizliği gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda, proteinüri varlığında, tubulus epitel hücrelerinin proinflamatuvar sitokinlerin ve ekstraselüler matriks proteinlerinin salınımını artırdığı gösterilmiştir (10,11). Bu maddeler, tubulointerstiyel fibrozise



yol açarak böbrek yetersizliği gelişimini hızlandırabilir. REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) çalışmasında diabetes mellitus dışındaki nedenlere bağlı olarak kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda bazal proteinürinin fazla oluşunun böbrek fonksiyonlarında daha fazla azalmaya yol açtığı ve ACE inhibitörü tedavisi ile böbrek yetersizliği gelişiminin geciktirilebileceği gösterilmiştir (7).

Hiperlipideminin tedavisi: Hiperlipideminin varlığı, kronik böbrek hastalarında hem kardiyovasküler hastalık riskini artırmakta, hem de son dönem böbrek yetersizliğine gidişi hızlandırmaktadır. Hiperlipideminin yapmış olduğu renal hasarın mekanizması olarak mezangial hücre proliferasyonunu uyarması, sitokin ekspresyonunu ve ekstraselüler matriks sentezini artırması, LDL'nin oksidasyonu sonucu reaktif oksijen radikallerinin oluşması ve glomerüler kapiller basıncı artırması sayılabilir. Deneysel çalışmalarda, hiperlipideminin tedavisi ile kronik böbrek yetersizliğinde renal hasarın yavaşlatılabileceği gösterilmişse de, bunun insanlardaki yararını ispatlayan büyük bir randomize çalışma yoktur. Yine de, kronik böbrek yetersizliği olan hastalardaki yüksek kardiyovasküler hastalık riskinden dolayı, hiperlipidemi tedavi edilmelidir.

Diabetiklerde kan şekerinin sıkı kontrolü: Diabetiklerde sıkı kan şekeri kontrolünün mikroalbuminüri gelişimini önlediği bilinmektedir (12,13). Kan şekerinin iyi bir şekilde kontrol altına alınması ile diğer mikrovasküler komplikasyonlar da önlenir.

Sigara içilmesinin kesilmesi: Sigara içilmesinin tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusta mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve böbrek yetersizliği gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Diabet dışındaki kronik böbrek hastalıklarında da sigara içiminin son dönem böbrek yetersizliğine gidişi hızlandırdığı ortaya konmuştur (14). Bu nedenle, gerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması, gerekse de böbrek yetersizliği gelişimini geciktirmesi açısından, hastalar sigaranın bırakılması konusunda ısrarla uyarılmalıdır.

Deneysel tedaviler: Henüz deneysel çalışmaları süren aşağıdaki tedavilerin, ileride renoproteksiyonda kullanılabileceği düşünülmektedir.

Vazopeptidaz inhibitörleri: Vazopeptidaz inhibitörleri, hem ACE'i, hem de nötral endopeptidazları inhibe edebilen yeni bir ilaç grubudur. Nötral endopeptidazlar, böbrek tubulus hücrelerinin membranında bulunan ve natriüretik peptidler, adrenomedüllin ve bradikinin gibi vazodilatör molekülleri katabolize eden enzimlerdir. Bu nedenle, vazopeptidaz inhibitörleri

hem anjiyotensin II'nin oluşumunu azaltıcı, hem de vazodilatör bazı maddelerin düzeyini artırıcı etkiye sahiptir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, bir vazopeptidaz inhibitörü olan omapatrilat tedavisi ile glomerüler kapiller basıncın ACE inhibitörlerine göre daha belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (15). Bu çalışmada, benzer kan basıncı kontrolüne rağmen, omapatrilatın ACE inhibitörlerine göre, böbrek yetersizliğine giden süreyi iki katına çıkardığı görülmüştür.

Endotelin reseptör antagonistleri: Hayvanlarda endotelin reseptör antagonistlerinin ACE inhibitörleri gibi böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir.

Antiinflamatuvar tedaviler: Son yıllarda, böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde sitokinlerin ve diğer inflamatuvar moleküllerin rolü ile ilgili araştırmalar artmaktadır. Deneysel çalışmalarda, 5/6 nefrektomize sıçanlarda, bir immunosupresif ajan olan mikofenolat mofetil ile yapılan tedavi sonrasında renoproteksiyon sağlandığı gösterilmiştir (16).

KAYNAKLAR

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659, 1982.
2. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1993-2000, 1986.
3. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-632, 1996.
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
6. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35: 695-707, 2000.
7. The GISEN group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.

8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar Shahnaz, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
10. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, Remuzzi G: Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- κ B activation. *Kidney Int* 53: 1608-1615, 1998.
11. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
13. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 47: 1703-1720, 1995.
14. Orth SR, Ogata H, Ritz E: Smoking and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1509-1511, 2000.
15. Taal MW, Nenov VD, Wong W, Satyal SR, Sakharova O, Choi JH, Troy JL, Brenner BM: Vasopeptidase inhibitor affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme inhibitor alone. *J Am Soc Nephrol* 12: 2051-2059, 2001.
16. Taal MW, Brenner BM: Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 523-531, 2001.