



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**ANJİYOTENSİN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ ALAN  
EVRE 1 HİPERTANSİF DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA  
KARVEDİLOL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ANJİYOTENSİN  
KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Müge EREK GÜLER

**UZMANLIK TEZİ**

Bursa - 2007



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**ANJİYOTENSİN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ ALAN  
EVRE 1 HİPERTANSİF DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA  
KARVEDİLOL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ANJİYOTENSİN  
KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Müge EREK GÜLER

**UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Doç. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa - 2007

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet .....	ii-iii
İngilizce Özet .....	iv-v
Giriş .....	1-15
Gereç ve Yöntem .....	16-21
Bulgular .....	22-34
Tartışma .....	35-41
Sonuç .....	42
Kaynaklar .....	43-58
Teşekkür .....	59
Özgeçmiş .....	60

## ÖZET

Günümüzde diyabetik nefropati tedavisinde; etkinliği kanıtlanmış anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) yaygın olarak kullanılmaktadır. Son çalışmalar ise karvedilol gibi üçüncü jenerasyon beta blokerlerin diyabetik hastalarda kullanımının ilave avantajlar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Karvedilolün esansiyel hipertansif hastalarda antiproteinürik etkinliği bilinmesine karşın, diyabetik nefropatili (DN) hastalarda bu konuyla ilgili araştırma yapılmamıştır. Çalışmamız, tip 2 diyabetes mellituslu (DM), mikroalbuminürisi (MA) ve evre 1 hipertansiyonu (HT) olan hastalarda; nefroprotektif ve antihipertansif etkinliği kanıtlanmış ARB (losartan) tedavisinin, ACEİ (silazapril) ve karvedilol ile kombinasyonunun başta kan basıncı (KB) olmak üzere, proteinüri ve metabolik parametreler üzerine aditif etkilerini kısa dönemde değerlendirmek ve karşılaştırmak üzere planlandı.

Çalışmaya, tip 2 diyabetik, evre 1 hipertansif (sistolik KB: 140–159 mmHg, diyastolik KB: 90–99 mmHg) ve 30–300 mg/gün albuminürisi olan 56 hasta alındı. Hastalardan yalnızca 30 tanesi çalışmayı tamamlayabildi. Tüm hastalar tedavi ve randomizasyon öncesi 2 hafta süreyle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle izleme alındı. 2 haftalık izlem süresinden sonra tüm hastalara losartan 50 mg/gün tek doz olarak başlandı. 6 hafta kadar bu tedaviyi alan hastalar, 6. haftanın sonunda 3 gruba randomize edildi. Birinci gruptaki hastalarda (Grup 1)-(n=10); losartan dozu 100 mg/gün'e artırıldı. İkinci gruptaki hastalara (Grup 2)-(n=10) losartan 50 mg/gün tedavisine ilave olarak karvedilol 25 mg/gün tedavisi başlandı. Üçüncü grupta (Grup 3)-(n=10) losartan 50 mg/gün tedavisine ilave olarak silazapril 5 mg/gün tedavisi başlandı. Randomizasyon sonrası hastalar 6 hafta izleme alındı. 6. haftanın sonunda çalışma sonlandırıldı. Araştırmamızda her üç grupta da losartan 50 mg verilen dönemde ve randomizasyon sonrası tedavi döneminde sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerindeki düşüşler

istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Tedavi sonrası en fazla SKB ve DKB düşüşleri grup 3'te (SKB:  $16,5\pm 7,4$ ; DKB:  $10,5\pm 2,8$ ), en az düşme de grup 1'de (SKB:  $9\pm 6,1$ ; DKB:  $3\pm 4,8$ ) gözlemlendi. Her üç grupta randomizasyon sonrası dönemde, losartan 50 mg verilen dönemden farklı olarak MA'de anlamlı düşüşler saptandı ( $p<0,05$ ). Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,15$ ). Kreatinin klirensinin her üç grupta da randomizasyon sonrası tedavi döneminde anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Losartan 50 mg verilen dönemde ve ilaçsız izlem periyodunda böyle bir etki saptanmadı. Vücut kitle indeksi (VKI), açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikozile hemoglobin (A1c) düzeylerinde yüksek doz losartan alan grupta anlamlı düşüş saptanırken, diğer gruplarda farklılık gözlenmedi. Bu farklılık; yüksek doz losartan alan grupta diyetle uyum ve kilo kontrolünün, diğer gruplara göre daha başarılı olmasına bağlandı. Gruplar arasında tedavi ile diğer metabolik parametrelerde anlamlı fark saptanmadı.

Bulgularımız karvedilolün; tip 2 diyabete bağlı nefropatide, etkinliği kanıtlanmış olan ARB tedavisi ile kombine edilebileceğini göstermiştir. Bu kombinasyonun, DN tedavisinde kullanılan diğer kombinasyon tedavilerine (yüksek doz ARB ve ARB+ACEİ) göre etkinlik ve yan etki açısından farklı olmadığı belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, nefropati, hipertansiyon, mikroalbuminüri, karvedilol.

## **SUMMARY**

### **COMPARING THE EFFICACY OF CARVEDILOL THERAPY WITH ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND STAGE 1 HYPERTENSION TAKING ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS**

Angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) with established efficacy are currently used in the treatment of diabetic nephropathy. Recent studies suggest that additional benefits may be achieved with the administration of third generation beta-blockers, including carvedilol, in diabetic patients. Although carvedilol is known to have antiproteinuric activity in patients with essential hypertension, this activity was not investigated in patients with diabetic nephropathy (DN). The present study was planned to evaluate and compare short term additive effects of ARB (losartan) therapy with established nephroprotective and antihypertensive activity, and ACEI (cilazapril) and carvedilol combination on primarily blood pressure (BP) and proteinuria and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), microalbuminuria (MA) and stage 1 hypertension (HT).

Fifty-six patients with type 2 diabetes, stage 1 hypertension (systolic BP: 140 – 159 mmHg, diastolic BP: 90 – 99 mmHg) and albuminuria of 30 – 300 mg/day, were enrolled in the study. Only 30 of the patients completed the study. All patients were included in a follow-up period of 2 weeks prior to treatment and randomization, with diet and life style modifications. After the 2 week follow-up period, all patients were started on losartan 50 mg/day as a single dose. Patients receiving this treatment for approximately 6 weeks were randomized to 3 groups at the end of week 6. Patients in the first group (Group 1) (n = 10) had a losartan dose increase to 100 mg/day. Patients in

the second group (Group 2) (n = 10) were started on carvedilol 25 mg/day in addition to losartan 50 mg/day. Cilazapril 5 mg/day was started in the third group (Group 3) (n = 10) in addition to losartan 50 mg/day treatment. Patients were followed-up for 6 weeks post-randomization. The study was terminated at the end of 6 weeks. Our investigations showed that in all three groups, during the losartan 50 mg treatment period and post-randomization treatment period, the decreases in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were statistically significant ( $p < 0,05$ ). In the post-treatment period greatest decreases in SBP and DBP were seen in group 3 (SBP:  $16,5 \pm 7,4$ ; DBP:  $10,5 \pm 2,8$ ), and smallest decreases were seen in group 1 (SBP:  $9 \pm 6,1$ ; DBP:  $3 \pm 4,8$ ). In all three groups significant decreases were found in MA in the post-randomization period, as opposed to the period when losartan 50 mg was administered ( $p < 0,05$ ). There was no significant difference between groups ( $p > 0,15$ ). Creatinine clearance was found to increase in all three groups significantly in the post-randomization treatment period ( $p < 0,05$ ). This effect was not seen in the losartan 50 mg period and in the non-pharmacological follow-up period. Whereas significant decreases were found in the high dose losartan group in terms of body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (A1c) levels, no difference was observed in other groups. This difference was explained by diet compliance and weight control being better in the high dose losartan group, when compared with other groups. There was no significant difference between treatment groups in terms of other metabolic parameters.

Our findings show that in nephropathy due to type 2 diabetes, carvedilol can be combined with ARB treatment with established efficacy. This combination was not found to be different than other combination treatments (high dose ARB and ARB + ACEI) used in DN treatment, in terms of efficacy and side effects.

**Key Words:** Diabetes, nephropathy, hypertension, microalbuminuria, carvedilol.

# GİRİŞ

## DİYABETİK NEFROPATİ

### Tanım

Diyabetik hastalarda 18. yüzyıldan beri proteinüri bilinmekle beraber Bright, 1836 yılında albuminürinin diyabete özgü ciddi bir böbrek hastalığını yansıttığını bildirmiştir (1). Yüz yıl sonra Kimmelstiel ve Wilson, HT ve proteinürisi olan uzun dönem tip 2 diyabetik hastalarda glomerüler interkapiller alanda nodüler lezyonları göstermişlerdir (2). DN, diyabetik hastalarda böbreğin fonksiyonel yapısal hasarına bağlı olarak proteinüri ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile sonuçlanan klinik bir sendromdur. Albuminüri DN'nin en tipik özelliğidir. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar, MA'nin hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda DN gelişimi için bir belirteç olduğunu göstermiştir (3). MA, idrarda albumin atılımının 30 mg/24 saatten fazla ve 300 mg/24 saatten az veya eşit düzeyde olması olarak tanımlanır. DN; Avrupa, ABD ve Japonya'da son dönem böbrek hastalığının en önemli nedenidir. Bu ülkelerde son dönem böbrek hastalarının % 25-45'i DN hastalarından oluşmaktadır (4).

### Risk Faktörleri

*Genetik risk etkenleri:* DN'nin ailesel kümeleşmesi ve diyabetik renal komplikasyonlarda ırksal varyasyonların gözlenmesi, genetik etkenlerin DN gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (5–8). Çeşitli aday genler; büyüme faktörü genleri, diyabetik yatkınlık genleri ve glukoz metabolizmasında ve kan basıncının düzenlenmesinde görev alan genler bulunmaktadır (9). Renin anjiyotensin sisteminde (RAS) rol alan genler özellikle ilgi uyandırmıştır. Bir meta-analizde, ACE geninde insersiyon/delesyon polimorfizminin, dolaşımdaki ACE düzeyleri ile bağlantılı



olarak, Avrupalı ailelerdeki hastalarda DN gelişimi riski üzerinde ılımlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (10).

*Sistemik HT:* Yüksek intraluminal basınç, renal arteriollerde intrinsik lezyonların gelişmesine neden olmaktadır. Diyabetin başlaması sırasında sistemik kan basıncında ortaya çıkan normal sınırlar içindeki küçük bir artış DN'nin başlaması açısından önemli olabilir (11). Ancak böyle bir ilişki muhtemelen çalışma düzenindeki ve çalışma popülasyonundaki ya da kan basıncı ölçümündeki farklar nedeni ile bütün çalışmalarda saptanamamıştır (12,13).

*Yapısal etkenler:* İntrauterin büyüme geriliğinin nefron sayısında azalmaya yol açacağı ve bu nedenle doğuştan renal işlevsel rezerv kapasitesinde yetersizlik olacağı düşünülmüştür. İntrauterin gelişim geriliği olan tip 1 diyabetli kadınlarda (doğum ağırlığı 10. persantil altında), DN gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (14). Bu sonuç, intrauterin ya da erken yaşta etki eden etkenlerin ve genetik yatkınlığın DN başlaması ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (15).

*Oral kontraseptifler (OK)- RAS aktivasyonu:* RAS aktivasyonunun diyabetik renal hastalığın gelişimindeki önemi, yükselen pro-renin düzeylerini öngörme etkisinden kaynaklanmaktadır (16,17). Oral kontraseptiflerin RAS'ni aktive etmeleri nedeniyle, diyabetik katılımcılarda kullanılmalarının RAS üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. OK kullananlarda kullanmayanlara göre aktivite artışı saptanmıştır. Bu durum, yüksek sodyum diyetindeki katılımcılarda ACEİ (kaptopril) kullanılarak akut RAS blokajının renal hemodinamik etkileri ile değerlendirilmiştir. OK kullananların % 18'inde, kullanmayanların %2'sinde belirgin DN görülmüştür (18). Popülasyon temelli bir çalışmada da OK kullanımı ya da hormon replasman tedavisi ile MA varlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (19).

*Hiperglisemi:* Hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki Pirart (20) tarafından tanımlanmıştır ve o zamandan beri birçok gözlem çalışmasında gösterilmiştir (11–13,21,22). Bir meta-analiz, glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik yoğun tedavi, DN ve retinopati gelişimi riskini azalttığını göstermiştir (birincil koruma) (23). Bu bulgular, Diyabet kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması'nda (24) onaylanmış ve genişletilmiştir. Glukozun vasküler hasarı dört yolla tetiklediği düşünülmüştür: poliol yolu akımında artış, ileri glukozilasyon son ürün oluşumunda artış, protein kinaz C aktivasyonu ve heksozamin yolu akımında artış (25). Mitokondri tarafından süperoksitlerin aşırı üretilmesi, bu yollar arasında bir ortak bağlantı olarak kabul edilmiştir (26,27). Bu, gelecek için yeni tedavi seçeneklerini akla getirmektedir.

*Sigara kullanımı:* Tip 1 diyabetli 943 hastanın 4 yıl izlendiği bir gözlem çalışmasında sigara kullanımının kötü glisemik kontrol etkisini büyüterek hiperglisemi etkisini modifiye ettiği saptanmıştır (22). Bu nedenle, sigara kullanımı belirgin bir modifiye edilebilir risk etkenidir, ancak bunu kanıtlamak üzere girişim çalışmaları yapılmamıştır. Mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır, ancak ağır sigara içiciliğinin, MA veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) üzerinde hiçbir etkisi olmasa da sistolik kan basıncında ve kalp hızında ani bir artış yaptığı gözlenmiştir (23,24).

### **Klinik Özellikler**

DN'nin klinik yansıması farklı evrelerin patolojik özellikleri ile uyumlu görülmektedir. Mogensen, tip 1 diyabetiklerde böbrek hasarına ilerleyen basamakları tarif etmiştir (Tablo 1). Tip 2 diyabetik hastalarda evreleme için elde yeterli bilgi bulunmamakla birlikte böbrek hasarına ilerleyen süreç benzer basamakları kapsamaktadır (28). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda böbrek hasarı açısından birçok patolojik ve klinik özellik ortak olmakla birlikte nefropati gelişimi ile ilgili birtakım farklılıklar olabilmektedir. Tip 1 diyabetik hastalarda böbrek hasarı belirli evreleri takip etmektedir. Örneğin tip 1

diyabetik hastalarda erken dönemde böbrekte yapısal hasar bulunmamasına rağmen tip 2 diyabetiklerin çoğunda erken dönemde arteriyel HT ve sıklıkla böbrek tutulumu görülmektedir. Klinik olarak yeni tip 2 diyabet tanısı almış hastalarda MA veya klinik proteinüri ile beraber böbrekte histomorfolojik değişiklikler saptanabilir. Tip 1 diyabetik hastalarda tanı sırasında böbrek hipertrofisi ve hiperfiltrasyonun (artmış GFR) saptandığı ilk evre görülür. Bu evrede MA veya aşikar proteinüri yoktur. Tip 2 diyabetik hastaların ise %10'unda tanı anında MA ve %50-60'ında HT bulunmaktadır. Yine tip 2 diyabetiklerin çoğunda bu evrede artmış GFR görülmemektedir. İkinci evre, DN'nin başlangıç evresi tip 1 diyabetik hastaların %30-40'ında görülmektedir. Sürekli MA varlığı ile karakterizedir. Genellikle hastalık başlangıcından 7-13 yıl sonra gelişmektedir. Hastaların %30-40'ında kan basıncında artış gözlenmektedir. Bu sırada GFR normal değerlere düşer. Histolojik olarak glomerüller bazal membranda kalınlaşma ve mezangium hacminde artış vardır. Tip 2 diyabetik hastalarda ise histolojik bulgular heterojenite göstermektedir. Fioretto ve arkadaşları MA'li tip 2 diyabetli hastaların 1/3'ünde normal veya normale yakın böbrek yapısı tespit ederlerken %40 hastada tübülointerstisyel lezyonlar ve arteriolar hyalinizasyon bildirmektedirler (29). Aynı zamanda tip 1'den farklı olarak bu evrede tip 2 diyabetiklerin %80'i hipertansiftir. Bu nedenlerden dolayı MA sadece tip 1 diyabetiklerde tip 2 diyabetiklere göre aşikar nefropati için daha güçlü bir belirteçtir (30). Tip 2 diyabetiklerde MA, böbrek hasarındaki ilerleme için zayıf bir belirteç olmasına rağmen artmış kardiyovasküler risk ile sıkı birliktelik göstermektedir. Son evre ise artmış proteinüri, böbrek yetmezliği ve HT'un klinik olarak tespit edildiği nefropatinin yerleştiği evredir.

**Tablo 1.** Diyabetik hastalarda böbrekte değişiklikler ve lezyonlar

EVRE	KRONOLOJİ	YAPISAL DEĞİŞİKLİK	GLOMERÜLER FİLTRASYON ORANI	ALBUMİN ATILIMI	KAN BASINCI
<b>Evre I:</b> Akut böbrek hipertrofisi, hiper-fonksiyonu	Yeni tanı (reversibl)	Böbrek büyüklüğünde-glomerüllerde artış	%20–50 artış	Normal/ artmış (reversible)	Genellikle normal
<b>Evre II:</b> Normo-albuminüri (<30 mg/gün)	İlk 5 yıl normo-albuminürik (genellikle)	Bazal membran kalınlığında artış	%20–40 artış	Normal/ artmış	Normal (her yıl 1 mmHg artış)
<b>Evre III:</b> Diyabetik nefropati başlangıcı-Mikro-albuminüri (30–300 mg/gün)	6–15 yıl (hastaların %35'i)	Bazal membranda kalınlaşma-mezangiyal genişleme (anti-hipertansif tedavi ile reversibl)	Normalin üstünde (proteinüri ile birlikte azalma eğilimi)	%20/yıl artış (Glomerüler orijinli)	Artmaya başlamış (tedavisiz ise 3 mmHg/yıl)
<b>Evre IV:</b> Proteinüri-Aşikar diyabetik nefropati	15–20 yıl sonra (hastaların %35'i)	Aşikar ilerlemiş anormallikler	Proteinüri ile birlikte azalma (10 ml/dk/yıl)	Klinik olarak ilerlemiş proteinüri (glomerül orijinli)	Yüksek kan basıncı (tedavisiz ise 5 mmHg/yıl)
<b>Evre V:</b> Son dönem böbrek yetmezliği	25–30 yıl sonra	Glomerülo-skleroz ve ilerlemiş glomerülopati	<10 ml/dk	Nefron kaybına bağlı azalma	Yüksek kan basıncı (tedavisiz ise)

Sonuç olarak hastalar sürekli proteinürinin başlangıcından ortalama 7–10 yıl sonra son dönem böbrek hastalığı evresine girerler. Aşikar DN'si olan hastalarda sıklıkla mikro ve makrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nöropati, retinopati ve kardiyovasküler hastalıklar), enfeksiyonlar, metabolik komplikasyonlar ve psikososyal problemler görülmektedir.

### Tedavi Yaklaşımları

DN'den korunmada ve tedavide serum glukoz değerinin normal sınırlarda tutulması, antihipertansif tedavi, lipid düşürücü tedavi ve diyetle protein miktarının kısıtlanması uygulanmaktadır. Tedavi ve korunma böbrek hasarına göre üç farklı evrede tanımlanmıştır.

Primer korunma; klinik veya biyokimyasal olarak böbrek hasarı bulgusu saptanmayan diyabetik hastalarda, MA'ye ilerlemenin engellenmesi amaçlanmaktadır. Sıkı glisemik kontrol (oral antidiyabetik veya insülin kullanımı) ve beraberinde kan basıncının 130/80 mmHg altında tutacak şekilde antihipertansif kullanımı primer korunma ilkelerini oluşturmaktadır. Sekonder korunma; MA evresinden makroalbuminürik döneme geçişin engellenmesini amaçlamaktadır. Kan basıncı kontrolü ve sıkı glisemik kontrol esas tedavi yaklaşımlarını oluşturur. Hedef kan basıncı 130/80 mmHg önerilirken, son dönemde yapılan çalışmalarda günlük protein atılımı 1 gramın üstünde olan ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 125/75 mmHg olarak belirlenmiştir (31,32). Tersiyer korunmada son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi yavaşlatmak amaçlanmaktadır. Optimal kan basıncı kontrolü, proteinden fakir diyet, lipidlerin kontrolü ve ögliseminin sağlanması bu evrede korunma yöntemleridir.

#### **A) Tedavide Primer Korunma: MA'den Korunma**

DeneySEL ve klinik çalışmalar DN gelişiminde glisemik kontrolün önemini ortaya koymaktadır. Hiperglisemi diyabetik hastalarda intraglomerüler basınç artışı, büyüme faktör salınımı, mezangiyal matrikste artış, glomerüler bazal membranda kalınlaşma sonucunda glomerüloskleroza ve tübülointerstisyel fibroz gelişimine neden olmaktadır (33,34). Sıkı glisemik kontrolün diyabetik hayvan çalışmalarında hiperfiltrasyonu, hiperfüzyonu ve glomerüler HT'nu düzelttiği ve idrarda albumin atılımındaki artışı yavaşlattığı gösterilmiştir (35). Normal albumin atılımı olan tip 1 diyabetik hastalarda yakın glukoz kontrolü (A1c<7%), GFR, böbrek plazma akımı ve idrar albumin atılımını azaltmaktadır. Bazı çalışmalarda böbrek boyutlarının büyümesindeki azalma, nodüler glomerüler lezyonlarda ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasında gerileme tespit edilmiştir (36). Tip 1 diyabetik hastalarda uzun dönem sıkı glisemik kontrolün etkisini değerlendiren meta-analizlerde MA üzerine faydalı etkiler bildirilmektedir (37). DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında 9 yıllık dönemde tip 1 diyabetik hastalarda

yoğun glisemik tedavi ile MA gelişiminde %39 azalma saptanmıştır (38). Benzer şekilde tip 2 diyabetiklerde, sıkı metabolik kontrolün MA gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (39).

DN'de glomerüler HT ve hiperfiltrasyon; sistemik kan basıncı artışından ayrı olarak glukagon, prostoglandinler, IGF-1, nitrik oksit ve RAS gibi bazı mediyatörlerin etkisi ile afferent arteriyolde dilatasyon, efferent arteriyolde vazokonstrüksiyon ve endotel geçirgenliğinde artış sonucu ortaya çıkmaktadır. RAS'ni bloke eden ajanların efferent arteriyolde gevşemeye yol açmaları, diğer antihipertansiflere göre tedavide ön plana çıkmalarına neden olmuştur. Normotansif hayvan modellerinde, glomerüler kapiller kan basıncının düşük tutulmasının proteinüriyi, fokal ve segmental glomerüler yapısal lezyonların oluşumunu önlediği saptanmıştır (40). Anderson ve arkadaşları antihipertansif tedavinin DN gelişimini yavaşlattığını ve ACEİ'nin korunmada rezepin, hidralazin, hidrokloratiazid veya nifedipine göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (41). Son dönem yapılan çalışmalar glomerüler HT'un deneysel glomerüler HT'un deneysel diyabetik glomerülopati patogenezinde en önemli faktör olduğunu ve sistemik kan basıncının düşürülmesinin glomerüler kapiller basıncın azalması ile birlikte olmadıkça glomerüler hasar oluşumunu engellemekte yetersiz kaldığını göstermektedir (42). Ancak hipertansif diyabetik normoalbuminürik hastalarda yapılan çalışmalarda kan basıncının düşürülmesi ile MA gelişimini engellemedeki kazancın ACEİ ile diğer antihipertansif ajanlar açısından benzer olduğu görülmektedir (43). UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında tip 2 diyabetik hastalarda 6 yıllık dönemde kullanılan ajandan bağımsız sıkı kan basıncı kontrolünün %29 oranında MA gelişimini azalttığı bulunmuştur (44). Son dönemde yapılan normotansif ve normoalbuminürik tip 2 diyabetik hastalarda ACEİ kullanımının 6 yıllık süre sonunda %12,5 oranında MA gelişimini azalttığı gösterilmiştir (45). Tip 1 diyabetik hastalarda ise bu alanda bitmiş yeterli çalışma bulunmamaktadır. 2004 yılı içerisinde bildirilen normoalbuminürik hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda yapılan BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)

çalışmasında bir ACEİ olan trandolapril veya verapamil ile kombinasyonu ile tedavinin MA gelişimi üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir. Verapamil ile tek başına plasebo grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (46). Sonuç olarak primer korunmada normotansif normoalbuminürik hastalarda sıkı glisemik kontrol ( $A1c < 7$ ) ve hipertansif normoalbuminürik hastalarda ise kan şekeri kontrolünün yanı sıra ACEİ içeren bir antihipertansif tedavi rejimi uygun olacaktır.

### **B) Sekonder Korunma: MA'den Makroalbuminüriye Geçişten Korunma**

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda MA sürecinden aşikar DN'ye ilerlemeye neden olan risk faktörleri klinik çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu risk faktörleri; üriner albumin atılım düzeyi, A1c, sigara alışkanlığı, kan basıncı ve serum kolesterol düzeyi olarak sayılabilir. 15 yıllık takip çalışması olan UKPDS çalışmasında yoğun diyabet tedavisinin proteinüri gelişiminde ve plazma kreatinin artışını yavaşlatma etkisi gösterilmiştir (47).

Tip 1 diyabeti olan normotansif ve hipertansif, MA'si olan hastalarda yapılan çalışmaların meta-analizi 1 yılın üzerinde ACEİ kullanımının plasebo grubuna göre makroalbuminüriye gidişi anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymaktadır (48). ACEİ kullanan hastalarda plasebo grubuna göre %50 oranında daha fazla idrar albumin atılımında azalma saptanmıştır. Mathiessen ve arkadaşlarının (49) benzer hasta grubunda yaptıkları 8 yıllık izlemi olan bir çalışmada ACEİ'nün MA'li hastalarda aşikar nefropati gelişimini engellediği görülmüştür. MA'li tip 1 diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada uzun etkili dihidropiridin grubu KKB olan antihipertansif bir ajanın ACEİ kadar korunmada etkin olduğu gösterilmiştir (50). Tip 1 diyabetik hastalarda aşikar DN gelişiminin engellenmesinde ACEİ ile diğer antihipertansif ajanları bire bir karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Normotansif MA'si olan tip 2 diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar aşikar nefropati gelişiminde ACEİ ile tedavinin koruyucu etkisini göstermektedir. Ravid ve arkadaşları (51) 5 yıllık takip süresi olan çalışmalarında ACEİ kullanan normotansif MA'li hastaların ancak %12'sinde DN geliştiğini bildirmişlerdir.

Hipertansif tip 2 diyabetik ve MA'si olan hastalarda antihipertansif tedavide son yıllara kadar RAS'ni baskılayan ajanlarla tedavinin antihipertansif etkinin dışında böbrek koruyucu etkisine ait çelişkili sonuçlar söz konusuydu. Bu durum muhtemelen çalışmaların kısa süreli ve küçük hasta grubu içermesinden kaynaklanmaktaydı. Ancak son dönemde yapılan tip 2 diyabetik MA'li hastalarda ARB ile yapılan çalışmalar bu ilaçların antihipertansif etkilerinin dışında böbrek koruyucu etkilerinin olduğunu ve diğer antihipertansif ajanlardan daha etkin olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalarda (RENAAL ve IDNT çalışmaları) aşikar nefropati gelişiminde etkin azalma sağlamalarına rağmen irbesartan ile hastaların %32,6'sında ve losartan ile hastaların %43,5'unda nefropati gelişmiştir. Bu çalışmalar ile daha önceki primer sonlanım noktaları kardiyovasküler morbidite ve mortalite olan klinik çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında hipertansif diyabetik hastalarda hedef kan basıncına ulaşmada tek ajanın genelde yeterli olmadığı ve ortalama 2-3 ilaca gereksinim olduğu görülmektedir (52,53). Bu kombinasyon içerisinde özellikle RAS'ni bloke eden ACEİ veya ARB'lerin yanı sıra diüretikler de önemli bir yere sahiptir. Çünkü tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda interstisyel alanda sodyum miktarı artmaktadır. Normoalbuminürik hastalarda bile kan basıncı sıklıkla tuza hassas görünmektedir (54). Hipervolemi kontrolü için özellikle gece artan kan basıncı artışının engellenmesinde sodyum birikiminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Tiyazid diüretikler DN'nin ilk evrelerinde tercih edilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri de (KKB) anjiyotensin II'nin hipertrofik, vazokonstrüktif ve hiperplastik etkilerini reseptör sonrası kalsiyum bağımlı uyarı sistemini engelleyerek önlerler (55). ACEİ ile karşılaştırıldıklarında idrar albumin atılımına daha az



etki etmektedirler. Bununla birlikte ACEİ ile KKB kombinasyonunun tek ilaç tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir (56).

### **C) Tersiyer Korunma: Böbrek Yetmezliğine İlerlemenin Yavaşlatılması**

İleri evrelerdeki DN'nin ilerlemesi üzerine sıkı glisemik kontrolün olumlu etkisi için elde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Birkaç kontrol grubu olmayan çalışmada olumlu etki olduğu bildirilmiştir (57). DN evresindeki tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda kan basıncının, GFR'nı azaltan en önemli faktör olduğu görülmüştür (58). Bu yüzden optimal kan basıncı (125/75 mmHg) sağlanmalıdır. Öncelikle ACEİ ve/veya ARB tercih edilmekle birlikte çoğunlukla birden fazla ilaç kullanımı gerekli olmaktadır (59). Bu aşamada böbrek fonksiyon bozukluğu ilerlemiş ise (GFR<30 ml/dk) tiazid diüretikleri yerine loop diüretiklere ihtiyaç olacaktır. KKB kombinasyonu tercih edilecek ise öncelikle antiproteinürik etkileri nedeni ile non-dihidropiridin grubu KKB tercih edilmelidir.

*Protein Kısıtlaması:* Uzun dönemden beri diyetteki protein tüketiminin kronik böbrek hasarı gelişiminde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Ancak diyabetik hastalarda düşük proteinli diyetin olumlu etkisi bildirilmemektedir. DN'si olan hastalarda uzun dönem alınan düşük proteinli diyet GFR'nı düşürebilir. Aynı zamanda düşük proteinli diyet üremik semptomların oluşumunu kesin olarak azaltacaktır. Zeller ve arkadaşları protein kısıtlı diyetin (0,6 gr/kg/gün) tip 1 DN'si olan hastalarda GFR'nda azalmayı durdurduğunu göstermişlerdir (60). Protein kısıtlamasının yapıldığı (0,5–0,85 gr/kg/gün) birkaç çalışmanın meta-analizinde albuminüri ve GFR üzerine faydalı etki tespit edilmiştir (61).

*Diğer Faktörler:* DN gelişiminin önlenmesinde tuz dengesinin sağlanması, sigaranın bırakılması, vücut ağırlığının kontrolü ve fiziksel aktivitenin sağlanması en az ilaç tedavisi kadar önemlidir. Öte yandan

hiperkolesterolemi, proteinürisi olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda böbrek hasarında ilerlemeye sebep olmaktadır (62). İn vitro çalışmalar kolesterol içeren düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) özellikle okside olduğunda mezangiyal ve tübüler hücrelerde pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik etkilerinin olduğunu göstermiştir. İn vitro olarak hidroksi metil glutaril CoA (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin (statin) kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak mezangiyal hücre hasarını düzelttikleri tespit edilmiştir. Klinik ve deneysel çalışmalar statinlerin pleotropik etkilerinin olduğunu bildirmektedirler. Vasküler duvarda ve böbrekte nitrik oksit üretimini artırarak vasküler gevşemeyi, aterosklerotik plaklarda stabiliteyi ve yeni damar oluşumunu sağlarlarken aynı zamanda vasküler inflamasyonu engellemektedirler. Hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde azalma, nefropati gelişiminde yavaşlama ve diyabet gelişimini önleme etkileri bildirilmiştir (63). Auer ve arkadaşları (64) tip 2 diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada simvastatin tedavisinin LDL kolesterol düzeyi ile ilişkisiz şekilde idrar albumin atılımını azalttığını göstermişlerdir.

*Obezite:* Genellikle hiperglisemi ve hiperfiltrasyon olmaksızın kardiyovasküler hastalıklar, artmış HT insidansı, interstisyel ve glomerüler hasar ve anormal böbrek fizyolojisi ile birlikte bulunmaktadır (65). Bu yüzden özellikle tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde ideal kiloya ulaşılması önemli yer tutmaktadır. Bu yaklaşım DN'nin erken evrelerinde önerilmektedir.

### **DN'li Hastalarda Beta-bloker Tedavinin Yeri**

Diyabetli hastalarda kan basıncı için güncel kılavuz tavsiyelerine erişebilme amacıyla birkaç antihipertansif ilacın birlikte kullanılması gerekmektedir (66). Nefropati varlığında bu kombinasyon tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Bütün kılavuzlarda bu amaca erişilebilmesi için diğer ilaç sınıfları arasında beta-blokerlerin de kullanılması tavsiye edilmektedir (66,67). RAS blokerleriyle beta-blokerlerin karşılaştırıldığı randomize

çalışmalar, glisemiye koruyan ya da olumlu yönde değiştiren RAS blokerleriyle, kardiyovasküler sonuçlarının da düzeldiğini göstermektedir (68–71). Diyabetli hastalarda konvansiyonel beta-blokerlerin açlık glukozunu 1,55 mmol/L ve A1c'yi de %1'e varan oranda yükselttiği gösterilmiştir (72,73). Üçüncü kuşak beta-bloker olan karvedilol, diğer beta-blokerlere göre farklı özellikler taşımaktadır. Bu nedenle etkinliği ve farklı endikasyonlarda diğer beta-blokerlere göre ek yarar sağlayıp sağlayamayacağı konusunda karvedilol ile birçok çalışma yapılmıştır. Fakat DN'li hastalarda karvedilol tedavisini RAS blokajı yapan ajanlarla karşılaştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

### **Karvedilol**

Karvedilol, üçüncü kuşak nonselektif aynı zamanda alfa-1 reseptör blokajı da yapan, antioksidan özelliği olan lipofilik bir beta-blokerdir (74). Diğer beta-blokerler gibi kardiyak beta adrenerjik reseptörleri ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$ ) bloke eder, kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltır. Periferik vazodilatasyon yaparak (alfa adrenerjik blokaj) ön-yük ve ard-yükte azalma sağlar, böylece kalbin işini ve duvar gerilimini daha da azaltarak ek yararlı etki oluşturur.  $\beta_1$  reseptörlere  $\beta_2$  reseptörlere göre 2–3 kat daha selektiftir (75). İntrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur. Diğer beta blokerlere göre daha az bradikardiye sebep olur (76). Oral alım sonrasında hızlıca absorbe olarak, maksimum plazma konsantrasyonuna 1–2 saat içinde ulaşır. Yarılanma ömrü 7–10 saattir. Karaciğerde metabolize olur ve bazı metabolitleri farmakolojik olarak aktiftir. %60'lık kısmı karaciğerden atılır. Karaciğer hastalıklarında karvedilolün farmakokinetiği önemli ölçüde değişir.

**HT'da Karvedilol:** Toplam 3412 hastanın katıldığı 36 klinik çalışmanın meta-analizinde 25 mg/gün kullanılan karvedilolün ortalama SKB'nda %9,6, DKB'nda %10,7 azalma sağladığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda 25–50 mg/gün verilen karvedilolün günde bir kez atenolol 50–100 mg veya hidroklorotiyazid 25–50 mg ve günde iki kez kaptopril 25–50 mg

ve 50 mg günde bir kez verilen karvedilolün günde iki kez 100 mg metoprolol verilmesi ile benzer antihipertansif etkinlik gösterdiği saptanmıştır (76). Beta blokerlerin genel olarak antihipertansif etkinlikleri birbirine benzerken hemodinamik ve metabolik etkileri farklılıklar göstermektedir. HT'lu bir hastada genelde kardiyak outputun normal, sistemik vasküler direncin yüksek olduğu bir hemodinamik profil vardır. İdeal bir ilacın kan basıncını düşürürken, total Periferik direnci düşürmesi, kardiyak outputu etkilememesi, lipid ve glukoz metabolizmasını etkilememesi veya olumlu etki yapması istenmektedir. Geleneksel vazodilatör özelliğe sahip olmayan metoprolol ve atenolol gibi beta-blokerler, kan basıncını düşürürken kardiyak outputda azalmaya yol açarlar. Sistemik vasküler direnç ise değişmez veya artar. Karvedilol geleneksel beta-blokerlerden farklı olarak kan basıncını düşürürken kardiyak outputu korur, periferik direnci ise azaltır.

***Karvedilolün Renal Etkileri:*** Vazodilatör özelliği olanlar dışında geleneksel beta-blokerler renal kan akımını azaltır ve filtrasyon fraksiyonunu artırır. Propranolol ile GFR'nda azalma saptanmıştır (77). Beta blokerlerin MA üzerine etkileri ise net değildir. Tedavinin ilk dönemlerinde MA azalırken uzun dönemde ACEİ veya non-dihidropiridin KKB'ne kıyasla, kan basıncı kontrolü benzer olmasına karşın, MA'yi azaltmada başarısız gibi gözükmektedirler (78). Geleneksel beta blokerlere göre karvedilol renal hemodinami üzerine faydalı etki göstermektedir. Plazma akımı karvedilol ile önemli derecede artmakta, MA azalmaktadır (79). Karvedilol, metoprolol ve plasebonun NYHA sınıf III kalp yetmezliği olan hastalarda karşılaştırıldığı bir çalışmada sadece karvedilol renal kan akımını ve GFR'nı artırmıştır (80).

***Metabolik Etkiler:*** Beta blokerlerin trigliserid düzeyini artırdıklarını, HDL kolesterol düzeyini azalttıklarını, diyabeti olmayan hastalarda yeni diyabet gelişme riskini artırdıklarını gösteren çalışmalar vardır. Genç hastaların bu tedaviyi daha uzun bir dönem alacak olması ve bu yan etkilerle karşılaşma risklerinin daha fazla olması nedeni ile bu durum daha fazla önem taşımaktadır. Diğer beta blokerlere kıyasla karvedilol insülin direnci, trigliserid

ve kolesterol üzerine nötral hatta yararlı etkiye sahiptir. Atenolol ile kıyaslandığında açlık kan şekeri, A1c ve insülin düzeylerinde önemli iyileşmeye yol açmıştır. Diyabeti olmayan hipertansif hastalarda metoprolol ile karvedilolün etkinliği araştırılmış ve metoprolol ile karvedilolden farklı olarak insülin sensitivitesinin azaldığı gözlenmiştir (81). COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) çalışmasında karvedilol koluna randomize edilen hastalarda yeni diyabet gelişme riski metoprolol alanlara göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur (82). Tip 2 diyabeti olan hipertansif hastalarda metoprolol tartarat ve karvedilolün glisemik kontrol üzerine etkinliklerini karşılaştıran GEMINI (The Glycemic Effect in NIDDM: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) çalışmasında ACEİ veya ARB alan 1235 hastanın A1c düzeyleri takip edilmiştir. Metoprolol alanlarda bazal düzeye ve karvedilol alanlara göre A1c'de artış olduğu, karvedilolle ise değişiklik olmadığı, ayrıca insülin rezistans indeksinin karvedilolle anlamlı derecede azaldığı ve metoprolol ile arttığı görülmüştür (83). Ayrıca karvedilol tedavisi total serum kolesterolünde iyileşmeye ve trigliserid düzeyinde metoprolole göre çok daha hafif bir artışa yol açmıştır.

***İnsülin Direnci Üzerine Etkiler:*** Karvedilolün vazodilatör etkisi iskelet kasında miyositlere insülin bağımlı glukoz girişini artırır. Yani glukozun kullanılmasını artırarak dolaşımdaki insülin düzeylerinde azalmaya ve böylece insülin sensitivitesinde artışa yol açar. İnsülin rezistansını azaltarak sadece glukoz ve trigliserid düzeylerini düşürmez, aynı zamanda HDL kolesterol düzeylerini artırır. Geleneksel beta blokerler (örneğin atenolol) ise periferik vazokonstrüksiyona yol açarak glukozun kullanılmasını bozar ve insülin sensitivitesini azaltırlar (84).

Bu bilgiler doğrultusunda kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklarda iyileştirici etkinliği kanıtlanmış beta bloker tedavinin yeni kuşak beta bloker karvedilol ile daha güvenle yapılabileceği düşünülebilir. Hipertansif hastaların çoğunda monoterapi, kan basıncı kontrolünü sağlamada yetersiz kalmaktadır. Bu

durumda multipl risk faktörü taşıyan diyabetli ve hipertansif hastalarda kombinasyon tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Araştırmalarımıza göre DN'li ve hipertansif hastalarda karvedilol'ün etkinliğini ACEİ ile karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız; standart tedavi alan MA'li, hipertansif, DN'li hastalarda böbrek koruyucu ve antihipertansif etkinliği kanıtlanmış bir ARB olan losartan tedavisinin, yüksek dozda veya ACEİ ya da karvedilol ile birlikte uygulanmasının KB kontrolü, MA ve metabolik parametreler üzerine kısa dönemde etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji ve Endokrinoloji Bilim Dalları polikliniklerine başvuran tip 2 DM tanısı almış, evre 1 HT (sistolik KB: 140–159 mmHg, diyastolik KB: 90–99 mmHg) (85) öyküsü olan ve MA'si (idrarda albumin atılımı: 30–300 mg/24 saat) olan kadın ya da erkek hastalardır. Katılımcılar için çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

- Yaşın  $\geq 30$  ve  $\leq 80$  olması
- Evre 1 HT öyküsü (SKB: 140–159 mmHg, DKB: 90–99 mmHg)
- Tip 2 DM tanısı (diyet, oral antidiyabetik veya insülin ile tedavi altında)
- 24 saatlik idrarda MA (30–300 mg/ 24 saat)
- Son 3 ay içerisinde herhangi bir antihipertansif ve/ veya beta-bloker ilaç kullanmamış olması
- Doğurgan çağındaki kadın hastalarda uygun kontraseptif yöntemlerin sağlanıyor olması

#### **Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri:**

- ACEİ, ARB ve beta-blokerlere karşı aşırı duyarlılık ve alerji öyküsü
- Kontrol edilemeyen ya da semptomatik aritmiler
- Stabil olmayan anjina
- Hasta sinüs sendromu veya ikinci ya da üçüncü derece kalp bloğu
- Kalp yetmezliği
- Son 3 ay içerisinde miyokard enfarktüsü ya da inme öyküsü
- Bradikardi (atım hızı 50 atım/dk)
- İnhalasyon yolu ve/veya oral yolla sürekli bronkodilatör tedavi uygulanmasını gerektiren kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Bronşiyal astım ya da ilişkili bronkospastik durumlar

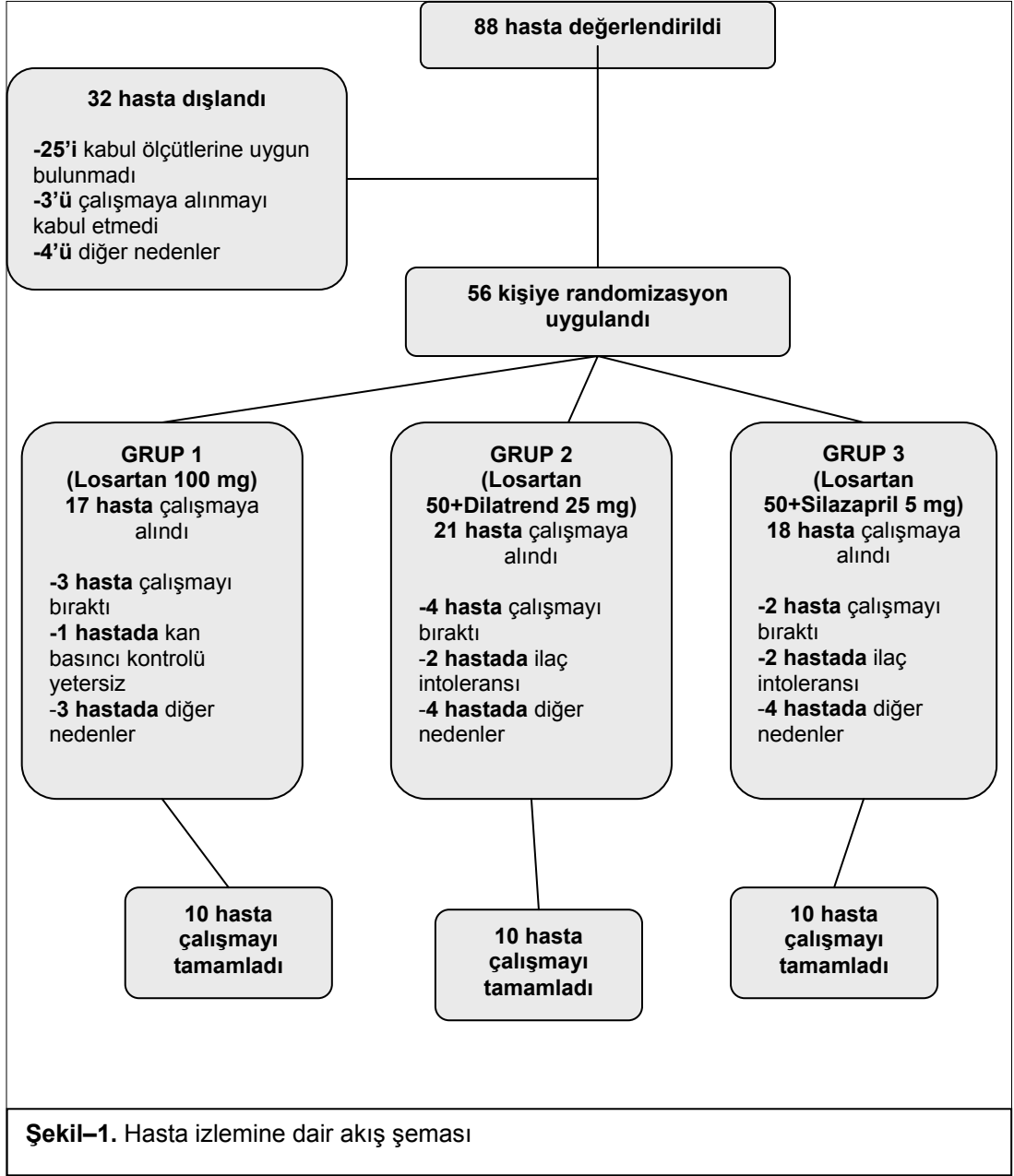
- İleri derecede renal yetmezlik (kreatinin klirensi <30 ml/dk)
- Ağır karaciğer yetmezliği
- Tromboembolik olay geçirme öyküsü olan hastalar
- İmmünosupresif ilaç tedavisi alan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Aralarında kanserin de bulunduğu ve yaşam beklentisinin azalmış olduğu (<12 ay) sistemik hastalıklar
- Hastanın anlama yeteneği ile ya da çalışmanın gereksinimlerini tamamlama yeteneğini etkileyen psikolojik durumlar ya da hastalıklar

Bu kriterlere uygun 56 hasta çalışmaya alındı. Çalışma öncesi tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve olurları alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. 30 hasta çalışmayı tamamladı (şekil 1).

#### **Çalışma Protokolü:**

Çalışmaya alınan tüm hastaların detaylı tıbbi öyküleri alınarak kapsamlı fizik muayeneleri yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. SKB ve DKB'ları hasta oturur durumda ve 10 dakika dinlendikten sonra, sağ koldan, uygun manşon boyutuyla civalı sfingomanometre kullanılarak ölçüldü. İki dakika aralarla üç ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. Ayrıca hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri ( $VKI=Ağırlık/boy^2$  formülü ile) hesaplandı. Tüm hastalar 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirildi, iki yönlü akciğer grafileri çekildi. Hastaların 24 saatlik idrar örneklerinden kreatinin ve albumin ölçümü yapıldı. Biyokimyasal analizler için en az sekiz saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı.





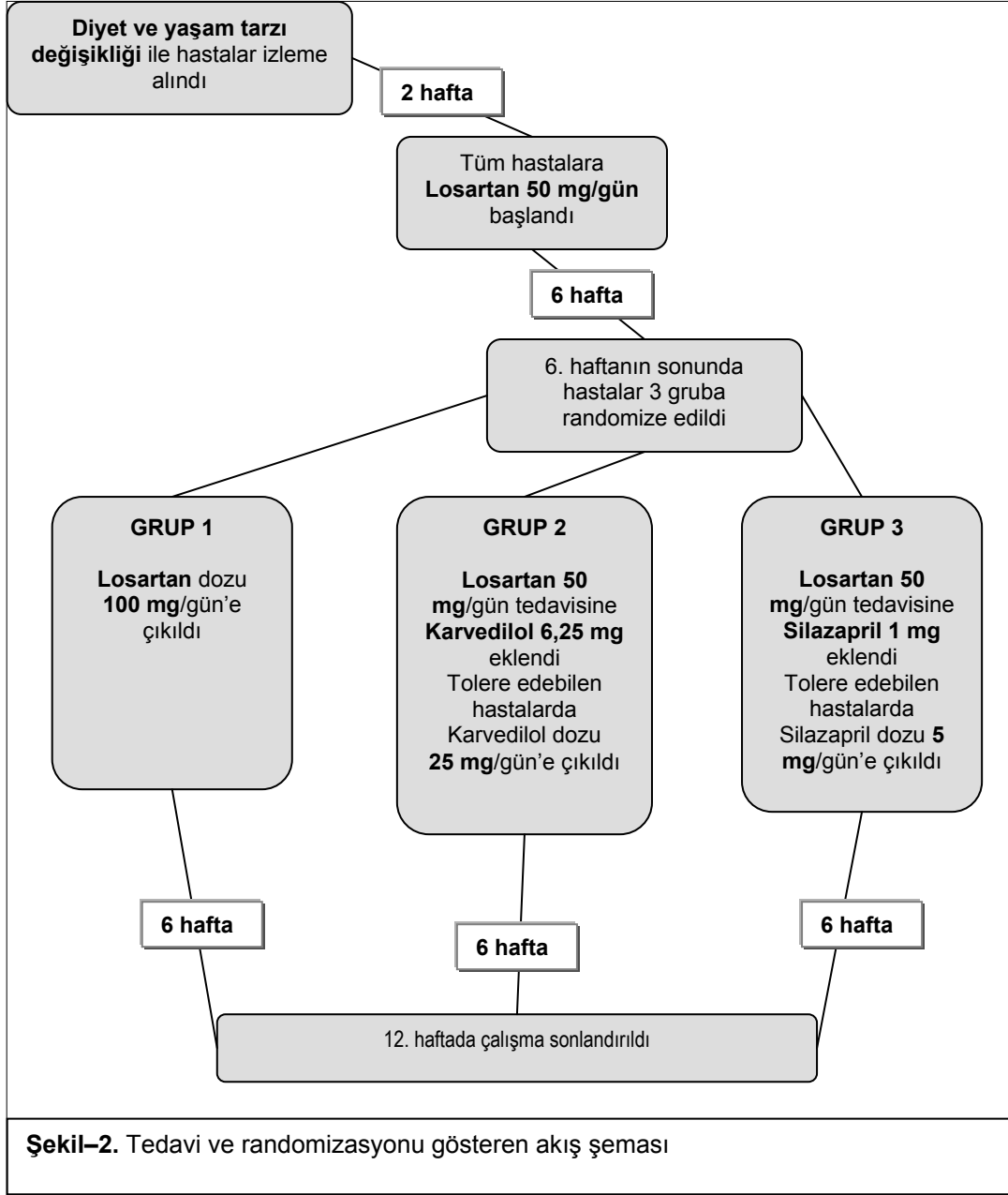
Alınan kan örneklerinden aşağıda belirtilen ölçümler yapıldı:

- Tam kan sayımı
- Serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum
- Serum total protein, albumin
- Serum açlık ve tokluk (postprandiyal 2. saat) kan glukozu
- Serum insülin ve c-peptid
- A1c, fruktozamin

- Serum lipid parametreleri (total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid (TG), apolipoprotein A1 ve B (apo A1, apo B), lipoprotein a (Lp a))

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan tüm katılımcılar tedavi ve randomizasyon öncesi 2 hafta süreyle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle izleme alındı. Tedaviden hemen önce, 6. haftada (randomizasyon öncesi) ve 12. haftada fizik muayene, EKG ve yukarıda belirtilen kan ve idrar tetkikleri tekrar yapıldı. Toplam 12 haftalık izlem süresi boyunca planlanan takip zamanları dışında kan basıncı kontrolü, ilaç yan etkileri ve/veya komplikasyonlar açısından hastalar haftalık ziyaretlerle değerlendirildi.

2 haftalık izlem süresinden sonra tüm hastalara losartan 50 mg/gün tek doz olarak başlandı. 6 hafta kadar bu tedaviyi alan hastalar, 6. haftanın sonunda değerlendirme tetkikleri yapıldıktan sonra 3 gruba randomize edildi. Birinci gruptaki hastalarda (Grup 1); losartan dozu 100 mg/gün'e artırıldı. İkinci gruptaki hastalara (Grup 2) losartan 50 mg/gün tedavisine ilave olarak karvedilol 6,25 mg/gün tedavisi başlandı. Tolere edebilen hastalarda karvedilol dozu haftalık ziyaretler sırasında 25 mg/gün'e artırıldı. Üçüncü grupta (Grup 3) losartan 50 mg/gün tedavisine ilave olarak silazapril 1 mg/gün tedavisi başlandı. Yine tolere edebilen hastalarda haftalık ziyaretler sırasında silazapril dozu 5 mg/gün'e çıkıldı. Randomizasyon sonrası hastalar 6 hafta kadar izleme alındı. 6. haftanın sonunda çalışma sonlandırıldı (şekil 2).



### Laboratuvar yöntemleri:

Alınan kan örneklerinden serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve fruktozamin düzeyleri: otoanalizör (*Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD*), lipoprotein a, apolipoprotein A1, apolipoprotein B düzeyleri: nefelometre (*N Latex Lp(a), Behring Diagnostics Inc. Westwood, ABD*), A1c düzeyleri: high

performance liquid chromatography (*BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD*), 24 saatlik idrar örneklerinden idrar kreatinin düzeyi: otoanalizör (*Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD*), albuminüri: chemiluminassay (*Immulate 2000 Analyzer, California, ABD*) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne göre belirlendi. Kreatinin klirensi Cockcroft ve Gault formülü  $[(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo} / \text{serum kreatinin} \times 72 (\text{kadınlarda} \times 0,85)]$  ile hesaplandı.

### **İstatistiksel Yöntemler:**

Araştırmanın verileri SPSS For Windows 11,5 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler alındıktan sonra gruplar arası karşılaştırmalarda nominal verilerde ki-kare ve Fisher Exact Test kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında aradaki farklar başlangıç değerlerine göre düzeltilerek tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası post-hoc karşılaştırmalarda Newman-Keuls Analizi kullanıldı. Verinin normal dağılmadığı durumlarda grup içi karşılaştırmalar için Friedman testi kullanıldı. Bu durumda gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında tedaviye başlanmadan önceki değerleriyle tedavi sonrası değerlerinin farkları Kruskal Wallis ANOVA ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık değeri için  $p < 0,05$  alındı.

## BULGULAR

Araştırma popülasyonunun yaş ortalaması  $58,9\pm 8,7$ 'di. Ortalama diyabet süreleri  $10,2\pm 5,1$ 'yıldı. HT tanısı konulması üzerinden ortalama  $8,2\pm 6,8$  yıl geçmişti. Gruplar arasında bu özellikleri yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Araştırmaya katılanların tanımlayıcı bulguları Tablo 2'de verilmiştir. Araştırmaya katılanların %50'si erkek %50'si kadındı. Grupların cinsiyet dağılımları Tablo 3'de verilmiştir. Araştırmaya katılan grupların başlangıçta oral antidiyabetik ve insülin kullanımı arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,62$ ) (Tablo 4).

**Tablo-2.** Araştırmaya katılanların tanımlayıcı bulguları

		Ort	SS	%95 GA		Min	Max
		AS	ÜS				
Diyabet yaşı	Losartan	9,9	4,1	6,93	12,87	2	15
	Losartan+Karvedilol	10,8	5,5	6,83	14,77	5	24
	Losartan+Silazapril	9,9	5,9	5,62	14,18	4	20
	Toplam	10,2	5,1	8,29	12,11	2	24
Hipertansiyon yaşı	Losartan	9,6	6,3	5,07	14,13	2	20
	Losartan+Karvedilol	6,5	4,5	3,23	9,77	2	14
	Losartan+Silazapril	8,7	9,2	2,10	15,30	2	30
	Toplam	8,2	6,8	5,70	10,83	2	30
Hastanın Yaşı	Losartan	56,4	7,3	51,12	61,68	49	70
	Losartan+Karvedilol	56,8	8,3	50,81	62,79	45	70
	Losartan+Silazapril	63,7	9,1	57,15	70,25	47	76
	Toplam	58,9	8,7	55,70	62,23	45	76

Ort: ortalama, SS: standart sapma, Max: maksimum, Min: minimum, GA: güven aralığı, AS: alt sınır, ÜS: üst sınır

**Tablo-3.** Araştırma gruplarının cinsiyete göre dağılımı

GRUP	CİNSİYET			
	Erkek		Kadın	
	s	%	s	%
Losartan	3	%30	7	%70
Losartan+Karvedilol	5	%50	5	%50
Losartan+Silazapril	7	%70	3	%30
Toplam	15	%50	15	%50

(p=0,20)

**Tablo-4.** Araştırma gruplarının başlangıçta oral antidiyabetik ve insülin kullanım oranlarına göre dağılımı

GRUP	ORAL ANTİDİYABETİK KULLANIMI		Toplam
	Kullanmayan	Kullanan	
Losartan	3	7	10
Losartan+Karvedilol	4	6	10
Losartan+Silazapril	2	8	10
Toplam	9	21	30
İNSÜLİN KULLANIMI			
Losartan	7	3	10
Losartan+Karvedilol	6	4	10
Losartan+Silazapril	8	2	10
Toplam	9	21	30

(p=0,62)

**SKB ve DKB ölçümlerinde; losartan grubunda:** SKB ve DKB değerlerinde 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). **Losartan+karvedilol grubunda:** SKB değerlerinde 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). DKB ölçümlerine bakıldığında ise 1.ölçüm–2.ölçüm, 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). **Losartan+silazapril grubunda:** SKB ve DKB düzeylerinde 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

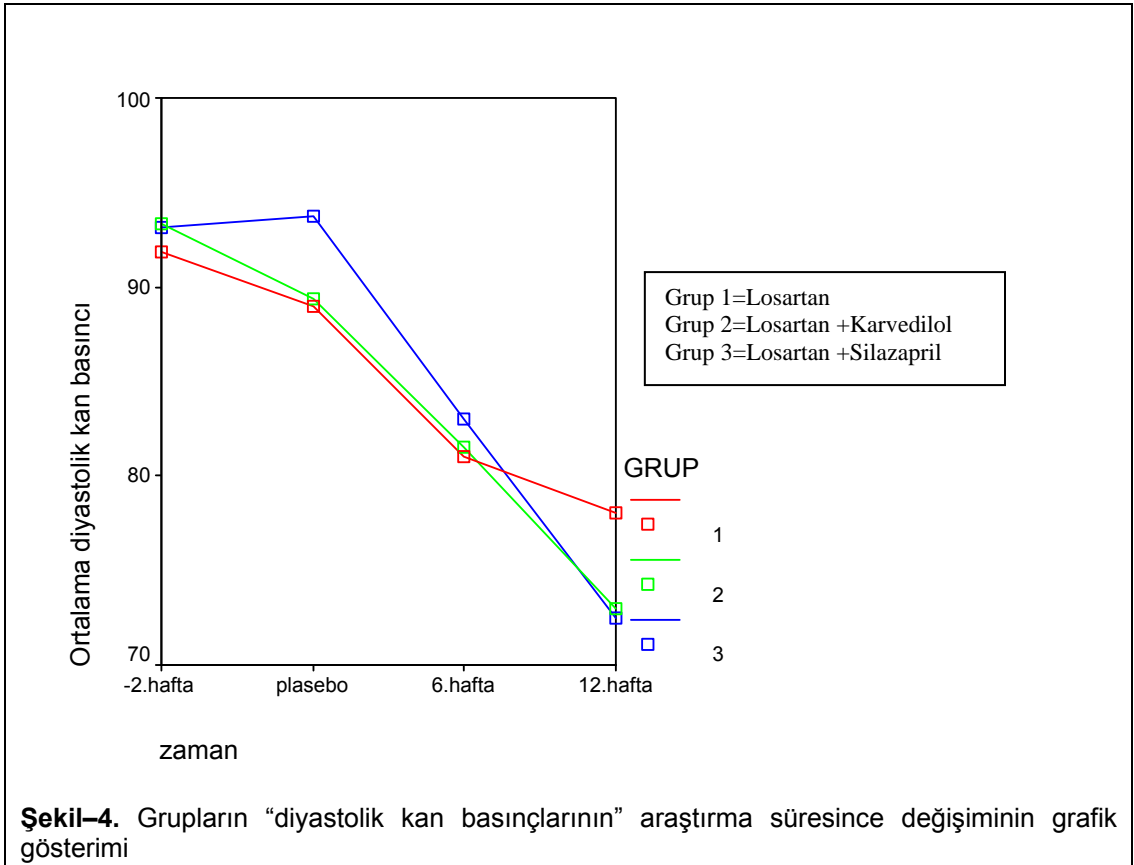
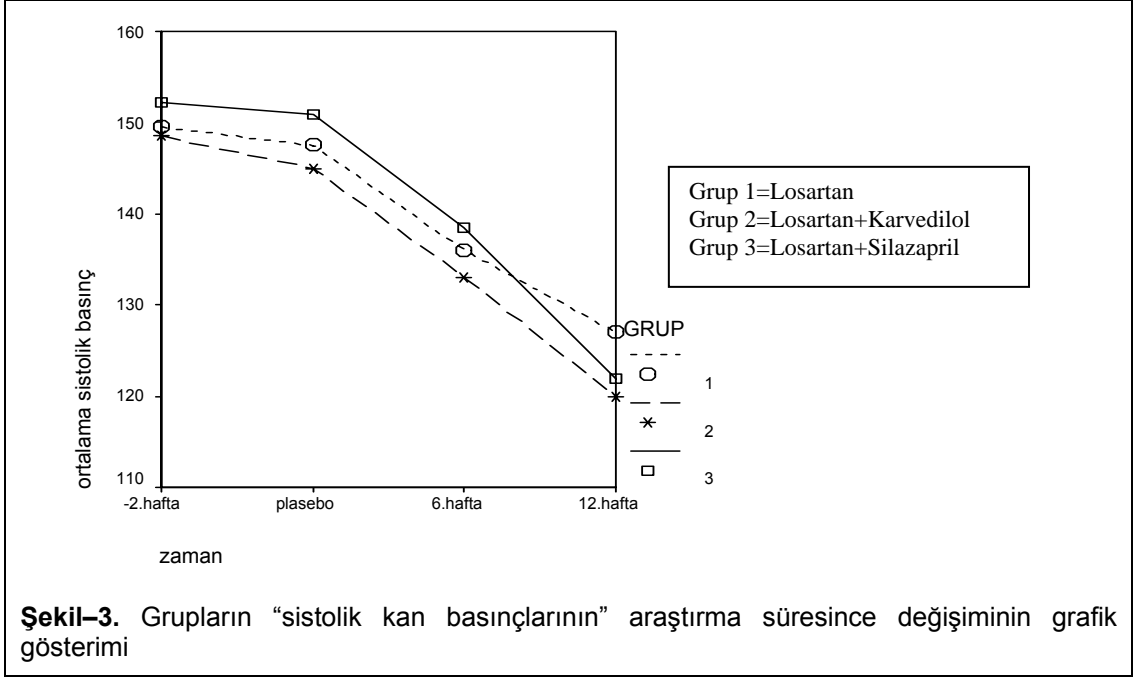
Sonuç olarak araştırmaya katılan gruplarda ilaç alamadıkları dönemde kan basınçlarında anlamlı bir fark bulunamadı. Plasebo aldıkları dönemde ve ilaç kullandıkları dönemlerde her üç grupta da SKB'larındaki düşüş anlamlıydı ( $p<0,05$ ). 6–12. hafta arasında en fazla düşüş ortalama  $16,5\pm7,4$  ss ile losartan+silazapril grubunda, sonra  $13,0\pm7,4$  ss ile karvedilol+losartan ve en az düşüş de  $9,0\pm6,1$ ss sadece losartan alan grupta gözlemlendi. Gruplar arasında SKB'larındaki düşüşler açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,09$ ).

Yine ilaç alamadıkları dönemde sadece losartan+karvedilol grubunda DKB'larında anlamlı bir düşme saptanırken, diğerlerinde saptanmadı. Plasebo aldıkları dönemde ve ilaç kullandıkları dönemlerde her üç grupta da DKB'larındaki düşüş anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Gruplar arasındaki farklar anlamlı bulundu ( $p=0,03$ ). En fazla düşüş losartan+silazapril grubunda ( $10,5\pm2,8$ ), sonra karvedilol+losartan grubunda ( $8,5\pm 7,1$ )ve en az düşüş de losartan grubunda ( $3\pm4,8$ ) gözlemlendi (Tablo 5) (Şekil 3, şekil 4).

**Tablo–5.** Araştırma süresince kan basınçlarının gruplara göre değişimi

GRUPLAR / SKB	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	149±4	147±7	136±6	127±4	0,0002 <sup>a</sup>
Losartan+Karvedilol	148±9,	145±7	133±6	120±8	0,0003 <sup>b</sup>
Losartan+Silazapril	152±5	150±5	138±5	122±9	0,0002 <sup>c</sup>
GRUPLAR / DKB	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	91±4	89±5	81±3	78±4	0,0004a
Losartan+Karvedilol	93±3	89±5	81±6	73±9	0,0001b
Losartan+Silazapril	93±4	93±4	83±4	72±5	0,0002c

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, ort: ortalama, ss: standart sapma



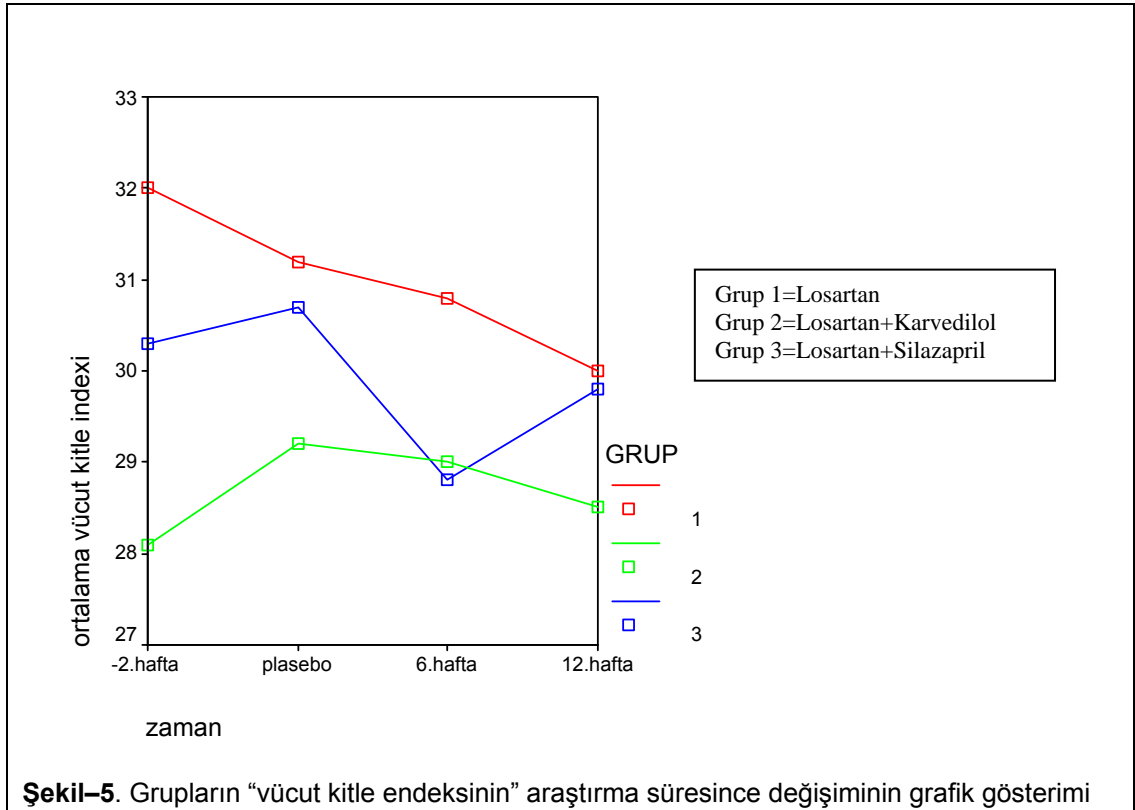


**VKI ölçümlerinde; losartan grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). 3.ölçüm–4.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). **Losartan grubunda:** araştırmanın başlangıcıyla plasebo verilmesi arasında geçen sürede ve 6. ve 12. haftalar arasında anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Diğer ölçümlerde bu fark görülmedi. **Losartan+karvedilol ve losartan+silazapril gruplarında:** ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6) (Şekil 5).

**Tablo–6.** Araştırma süresince vücut kitle endeksinin gruplara göre değişimi

	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
<b>Losartan</b>	32,00±3,23	31,20±3,15	30,80±2,97	30,00±3,16	0,0001 <sup>a</sup>
<b>Losartan+Karvedilol</b>	28,10±3,87	29,20±3,82	29,00±3,49	28,50±3,89	0,14
<b>Losartan+Silazapril</b>	30,30±5,73	30,70±6,27	28,80±6,59	29,80±5,99	0,06

Ort: ortalama, ss: standart sapma

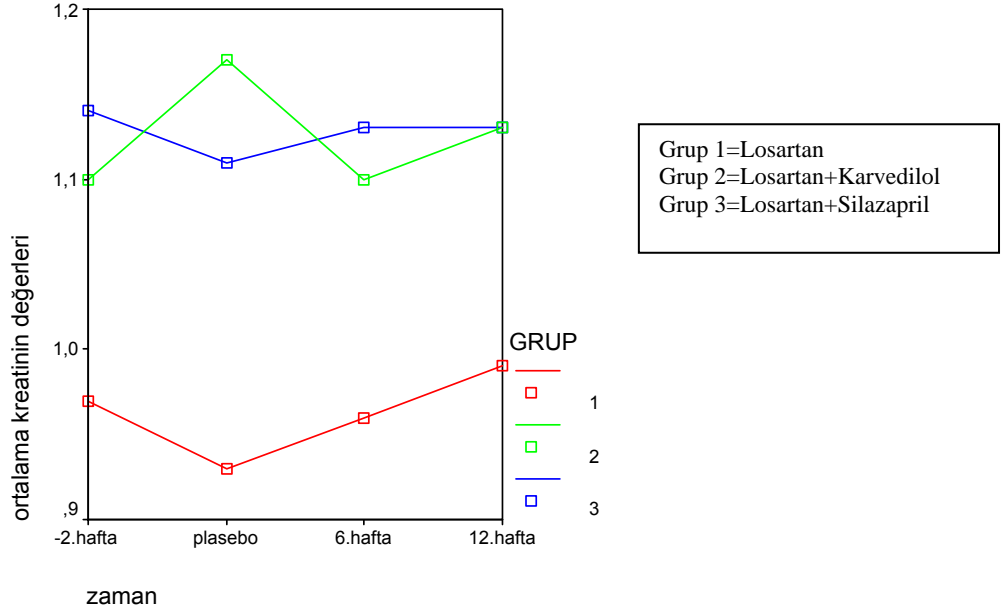


Araştırma gruplarının hiç birinde araştırma süresince üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total protein, albumin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). **Kreatinin klirensi ölçümlerinde; losartan grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ( $p<0,05$ ). **Losartan+karvedilol grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm, 2.ölçüm–3.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). **Losartan+silazapril grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm, 2.ölçüm–3.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Gruplar arasındaki değişim açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,22$ ) (Tablo 7) (Şekil 6,7,8).

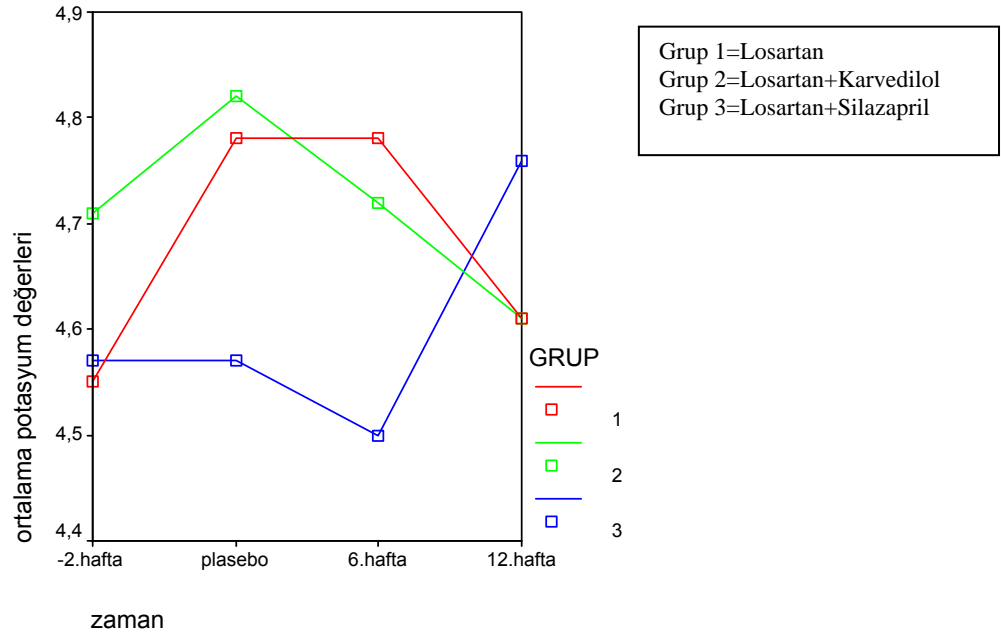
**Tablo–7.** Araştırma süresince üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kreatinin klirensi, total protein, albumin değerlerinin gruplara göre değişimi

ÜRE	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	34,4±12,3	29,9± 8,9	33,2± 7,4	32,7±10,4	0,57
Losartan+Karvedilol	39,7±17,7	38,7±14,6	38,5±16,1	40,7±10,5	0,91
Losartan+Silazapril	37,6±11,7	34,8± 6,9	33,6± 8,6	34,0±11,0	0,40
<b>KREATİNİN</b>					
Losartan	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,3	0,9±0,2	0,32
Losartan+Karvedilol	1,1±0,3	1,1±0,4	1,1±0,3	1,1±0,3	0,17
Losartan+Silazapril	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	0,85
<b>SODYUM</b>					
Losartan	139±2,5	140±3,5	141±3,7	141±4,4	0,32
Losartan+Karvedilol	141±4,6	141±2,4	140±3,6	140±3,5	0,84
Losartan+Silazapril	141±1,6	142±3,3	143±3,5	143±2,3	0,07
<b>POTASYUM</b>					
Losartan	4,5±0,3	4,7±0,4	4,7±0,3	4,6±0,3	0,35
Losartan+Karvedilol	4,7±0,4	4,8±0,3	4,7±0,4	4,6±0,3	0,69
Losartan+Silazapril	4,5±0,4	4,5±0,3	4,5±0,2	4,7±0,4	0,29
<b>KREATİNİN KLIRENSİ</b>					
Losartan	96±22,7	95±26,5	84±19	86±22,8	0,0002
Losartan+Karvedilol	74±18,7	72±16,5	71±17,7	75±9,6	0,0009
Losartan+Silazapril	78±24,7	75±25	73±23,2	76±26,7	0,0003
<b>TOTAL PROTEİN</b>					
Losartan	7,7±0,5	7,5±0,3	7,4±0,4	7,4±0,4	0,29
Losartan+Karvedilol	7,5±0,4	7,5±0,5	7,3±0,6	7,4±0,5	0,47
Losartan+Silazapril	7,2±0,2	7,±0,2	7,4±0,3	7,3±0,3	0,19
<b>ALBUMİN</b>					
Losartan	4,7±0,3	4,5±0,3	4,6±0,3	4,4±0,4	0,18
Losartan+Karvedilol	4,6±0,3	4,7±0,4	4,5±0,3	4,3±0,6	0,31
Losartan+Silazapril	4,6±0,2	4,6±0,2	4,6±0,2	4,5±0,2	0,21

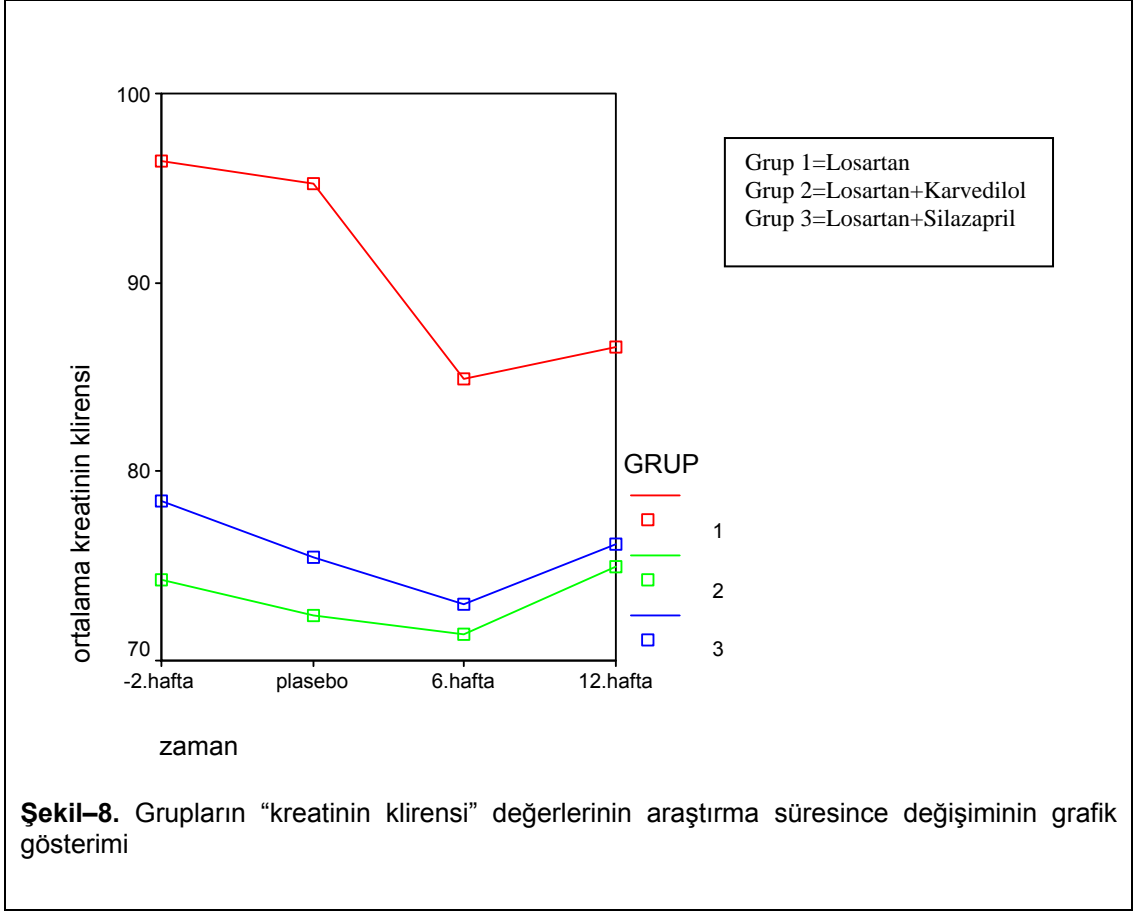
Ort: ortalama, ss: standart sapma



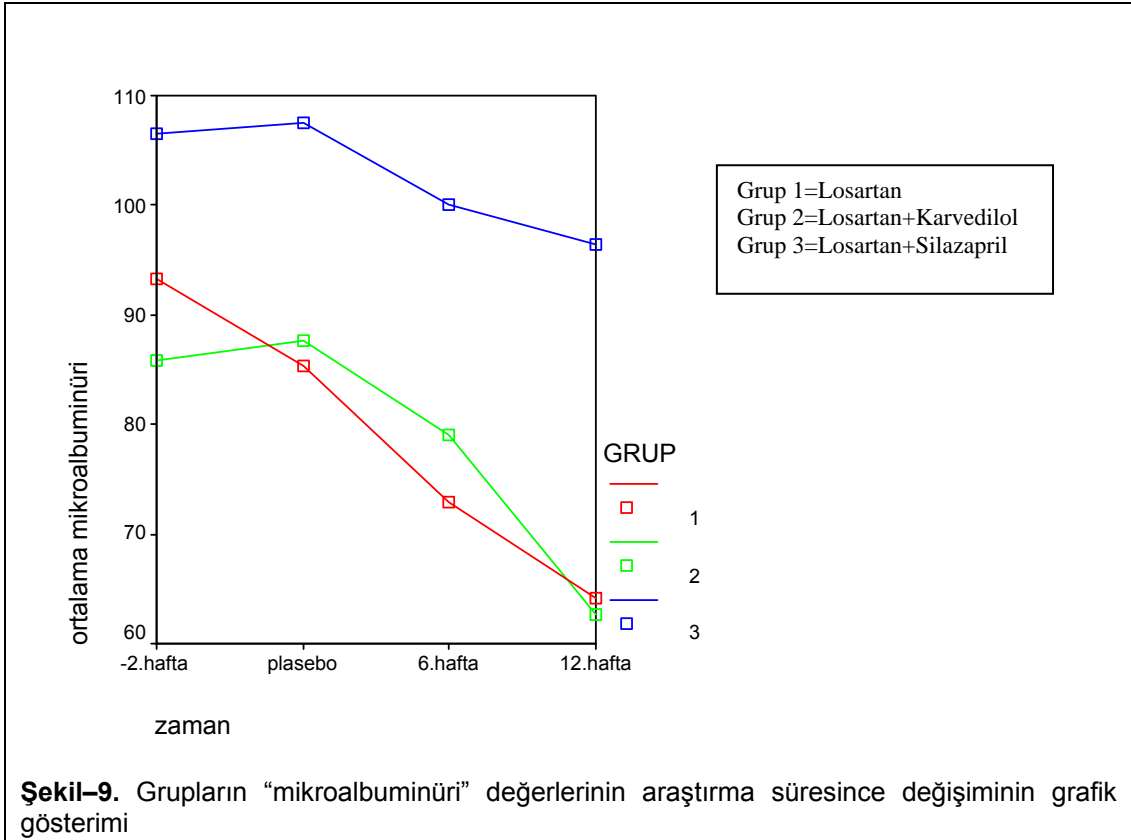
**Şekil-6.** Grupların "kreatinin" değerlerinin araştırma süresince değişiminin grafik gösterimi



**Şekil-7.** Grupların "potasyum" değerlerinin araştırma süresince değişiminin grafik gösterimi



**Mikroalbüminüri ölçümlerinde; losartan grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). **Losartan +karvedilol grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm, 2.ölçüm–3.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). **Losartan+silazapril grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Gruplar arasındaki değişim açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,15$ ) (Tablo 8) (Şekil 9).



**Tablo-8.** Araştırma süresince mikroalbuminüri değerlerinin gruplara göre değişimi

	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	93,2±55,7	85,3±50,7	72,9±51,6	64,2±44,7	0,0006
Losartan+Karvedilol	85,8±58,9	87,6±57,8	79,0±67,2	62,7±51,8	0,02
Losartan+Silazapril	106,5±65,2	107,5±64,6	100,1±62,3	96,4±64,1	0,03

Ort: ortalama, ss: standart sapma

**AKŞ ölçümlerinde; losartan grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 3.ölçüm–4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). AKŞ'nin ilaç verilen dönemde losartan grubunda anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. Diğer gruplarda ise anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo 9) (şekil 10).

**TKŞ ölçümlerinde; losartan grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.ölçüm–4.ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TKŞ'nin losartan grubunda ilaç almadığı dönemde anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. Diğer gruplarda anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9) (Şekil 11).

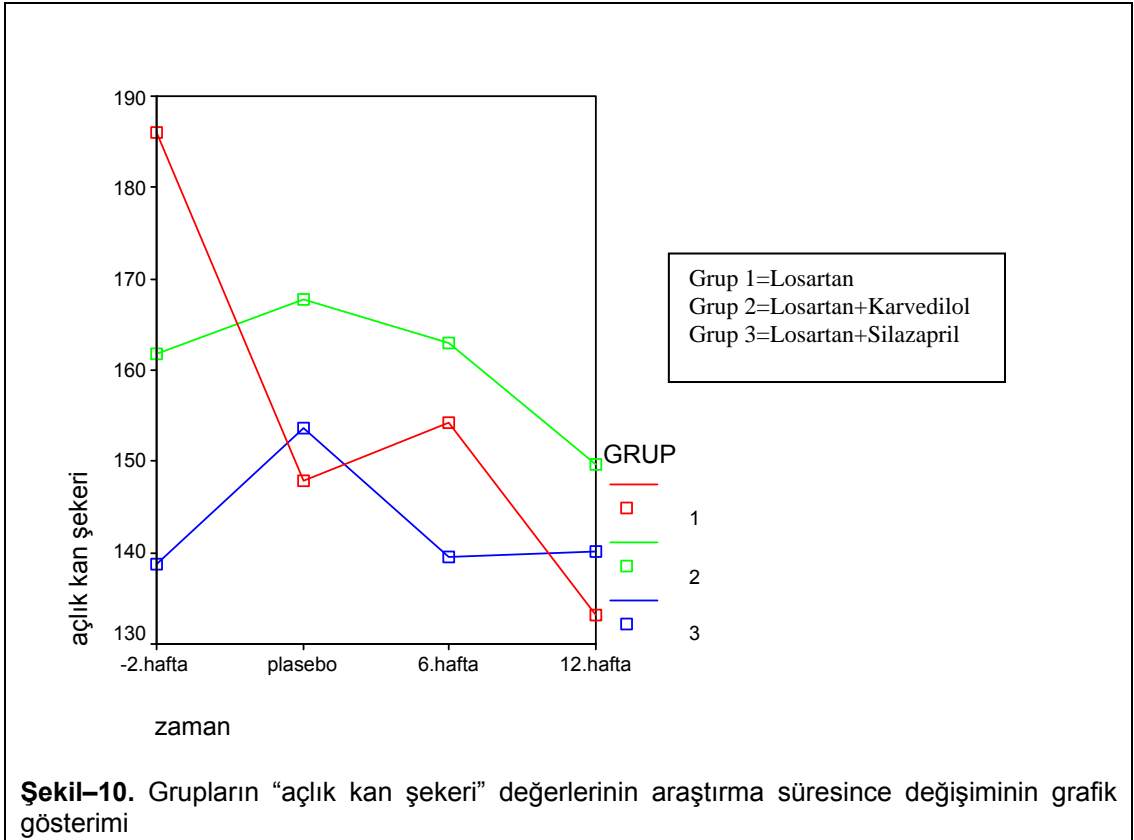
**A1c ölçümlerinde; losartan grubunda:** 1.ölçüm–2.ölçüm, 2.ölçüm–3.ölçüm ve 3.-4.ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). A1c değişim açısından losartan+karvedilol ve losartan+silazapril grubunda anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,80$ ). Losartan grubunda A1c'de anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi ( $p<0,005$ ) (Tablo 9) (Şekil 12).

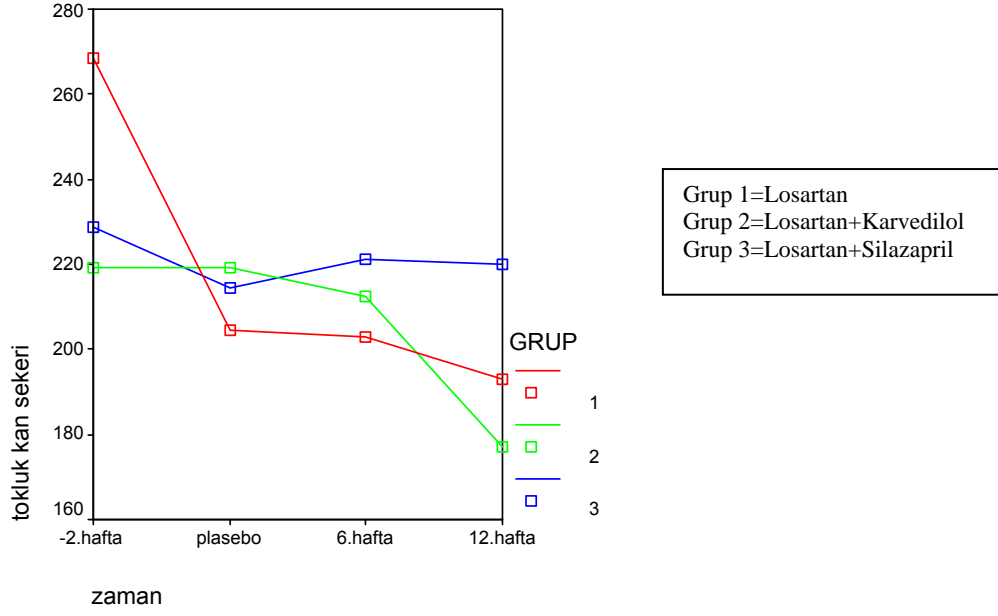
İnsülin ve früktoz ölçümlerinde; her üç grupta da anlamlı fark bulunamadı (Tablo 10). Total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) ölçümlerinde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine benzer şekilde lökosit, nötrofil-lenfosit yüzdeleri, hemoglobin ve hematokrit ölçümlerinde grupların hiçbirinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 11).

**Tablo-9.** Araştırma süresince açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, insülin, glikozillenmiş hemoglobin ve fruktoz değerlerinin gruplara göre değişimi

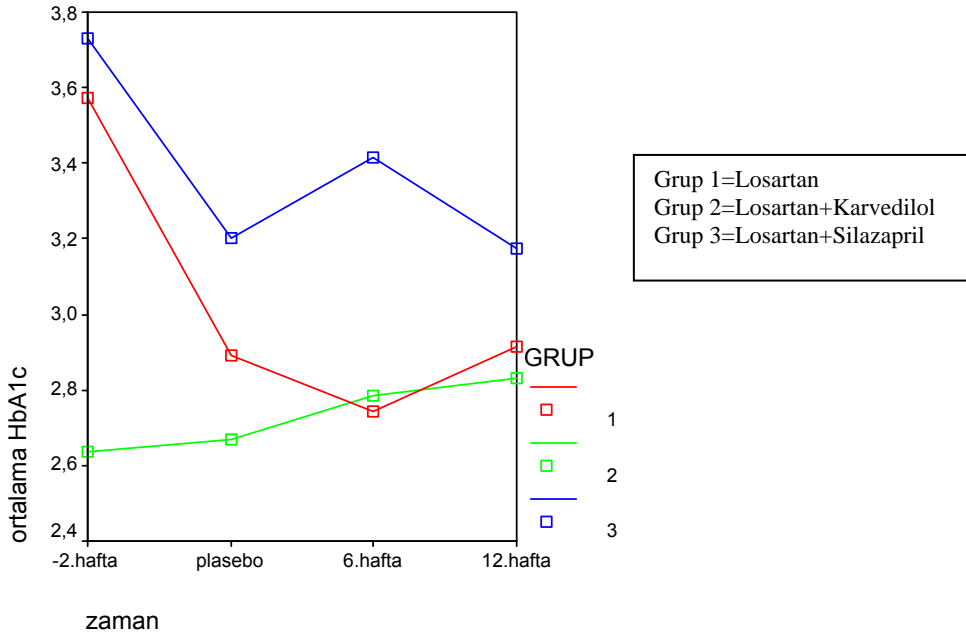
AKŞ	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	186±54,7	147±2	154±46,1	133±26,9	0,005
Losartan+Karvedilol	161±62,1	167±61	163±42,9	149±43,9	0,74
Losartan+Silazapril	138±15,2	153±23,6	139±17,8	140±28,3	0,13
<b>TKŞ</b>					
Losartan	268±64,1	204±29,3	202±56,5	193±26,2	0,0001
Losartan+Karvedilol	219±110,4	219±103,7	212±73,2	177±44,8	0,24
Losartan+Silazapril	228±54,1	214±68,5	221±47,4	219±70,7	0,76
<b>İNSÜLİN</b>					
Losartan	10±3,8	11,5±3,3	11,5±6,1	10±2,4	0,41
Losartan+Karvedilol	9,5±5,3	8,9±4,9	10,9±4,3	8,5±3,5	0,36
Losartan+Silazapril	9,2±2,5	8,3±3,2	9,1±2,75	8,1±2,3	0,64
<b>A1C</b>					
Losartan	9±1,2	8 ±1,2	7,8±1,0	7,5±0,9	0,0002
Losartan+Karvedilol	8,2±1,9	7,8±1,6	7,4±1,6	7,4±1,3	0,12
Losartan+Silazapril	7,8±1,5	7,5±1,5	7,0±0,6	6,9±0,7	0,11
<b>FRUKTOZ</b>					
Losartan	321±48,8	321±41,5	321±40,0	322±49,5	0,98
Losartan+Karvedilol	315±135,6	360±101,3	319±82,9	361±76	0,45
Losartan+Silazapril	307±61,2	301±60,5	293±48,7	289±33,5	0,73

AKŞ: açlık kan şekeri, TKŞ: tokluk kan şekeri, A1c: glikozillenmiş hemoglobin, ort: ortalama, ss: standart sapma





**Şekil-11.** Grupların “tokluk kan şekeri” değerlerinin araştırma süresince değişiminin grafik gösterimi



**Şekil-12.** Grupların “A1c” değerlerinin araştırma süresince değişiminin grafik gösterimi



**Tablo-10.** Araştırma süresince total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) değerlerinin gruplara göre değişimi

T. KOL	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	213±53,6	208±37,4	216±43,8	215±35,9	0,64
Losartan+Karvedilol	199±54,5	188±38,1	181±33,3	178±29,8	0,35
Losartan+Silazapril	179±36,6	200±34,5	196±23,8	190±29,2	0,22
<b>LDL</b>					
Losartan	138±39,1	137±31,5	133±29,4	139±15,3	0,92
Losartan+Karvedilol	135±48,9	118±32	112±25,9	107±23,2	0,06
Losartan+Silazapril	108±22,6	128±33,7	122±21	116±23,0	0,16
<b>TG</b>					
Losartan	142±60,1	146±64,1	149±71,7	153±70,5	0,92
Losartan+Karvedilol	144±78,1	127±47	130±36,8	128±51,0	0,87
Losartan+Silazapril	130±77	132±48,	132±40,9	113±33,9	0,46
<b>APO A1</b>					
Losartan	153±48,7	157±38,2	157 ±30,5	153±27,5	0,76
Losartan+Karvedilol	156±41,4	156 ±33	145 ±33,5	152±38,5	0,53
Losartan+Silazapril	154±31,5	153 ±28,6	148 ±22	152±24,7	0,73
<b>APO B</b>					
Losartan	113±46,6	123±42,2	115±24,3	120±18,8	0,76
Losartan+Karvedilol	109±23,2	107±19,1	100±18,2	107±18,9	0,65
Losartan+Silazapril	98±33,2	106±21,1	103±30,6	106±34	0,61
<b>LP (a)</b>					
Losartan	57±33,6	61±34,8	61,7±34,1	64±37,7	0,31
Losartan+Karvedilol	24±30	24±30	27,9±34,7	26,8±32,7	0,15
Losartan+Silazapril	17±18,4	16,4±17,7	16±15,2	14,7±13,8	0,48

T. KOL: total kolesterol, LDL: low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein), TG: trigliserid, APO A1: apolipoprotein A1, APO B: apolipoprotein B, LP (a): lipoprotein a, ort: ortalama, ss: standart sapma

**Tablo-11.** Araştırma süresince lökosit, nötrofil-lenfosit yüzdeleri, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin gruplara göre değişimi

LÖKOSİT	-2.hafta ort±ss	Plasebo ort±ss	6.hafta ort±ss	12.hafta ort±ss	p değeri
Losartan	7444±1279	6923±1355	6676±1271	6688±1106	0,12
Losartan+Karvedilol	8350±2582	8021±1915	8631±1758	8149±1734	0,20
Losartan+Silazapril	8449±1481	8400±2752	8064±1377	8313±1239	0,87
<b>NÖTROFİL (%)</b>					
Losartan	56,5±8	58,7±7,1	53,6±7,1	53,5±4,4	0,08
Losartan+Karvedilol	56,2±7,2	56,9±4,7	57,5±5,7	57,1±6,3	0,85
Losartan+Silazapril	63±5,9	55,6±16,2	59,4±7,5	61,2±5,3	0,15
<b>LENFOSİT (%)</b>					
Losartan	31,6±6,8	32,3±7,1	33,5±7,2	34,1±5,2	0,60
Losartan+Karvedilol	32,3±6	31,1±4	30,4±3,8	30,6±5,7	0,39
Losartan+Silazapril	27±4	34,7±17,4	31±6,1	28,7±4,7	0,21
<b>HEMOGLOBİN</b>					
Losartan	13,3±2,1	13±2,1	13,3±1,4	13,3±1,3	0,82
Losartan+Karvedilol	13,7±1,2	13,6±1,4	13,3±1,4	13,2±1,2	0,24
Losartan+Silazapril	13,8±1,2	13,5±1,1	13,5±1,4	13,5±1,1	0,32
<b>HEMATOKRİT</b>					
Losartan	39,3±5,8	38,4±6,1	39,1±3,8	38,5±3,3	0,75
Losartan+Karvedilol	40,5±3,7	40,3±4	39,9±3,5	39,5±3,5	0,49
Losartan+Silazapril	40,9±3,7	40,6±3,5	40,3±3,5	40,8±3	0,61

Ort: ortalama, ss: standart sapma

## TARTIŞMA

Diyabet, mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. DN, diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından birisidir. Hem tip 1, hem tip 2 diyabet için önemlidir ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Diyabetin yol açtığı böbrek kaynaklı ölümler tip 2 diyabette %10–30 olarak bildirilmiştir (86,87). DN, ABD ve Avrupa’da SDBH’nın önde gelen nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (88). Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre yeni tanı konulmuş SDBH’lı hastaların %25,3’ü diyabetlidir (89). Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar. Yapılan çalışmalarda 20 yıllık tip 2 diyabetlilerde %50 oranında DN geliştiği gösterilmiştir. SDBH ise, proteinüri başladıktan sonraki 8–10 yıl içinde gelişir (90–92). Diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine yapılan bir çalışmada çeşitli araştırmalarda bildirilen oranlar şu şekilde derlenmiştir: Tip 1 diyabette %46,6, tip 2 diyabette %30 oranlarında proteinüri (Efe ve ark.); %12,5 oranında nefropati (Pınar ve ark.); %7 oranında böbrek yetmezliği (Özer ve ark.); %7 oranında nefropati (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi); %15 oranında proteinüri (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi); %25 oranında nefropati (Sayinalp ve ark.) olarak bulunmuştur (93).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski dört kat artmıştır. Diyabetik bir hastada HT varlığı, zaten artmış olan bu olasılığı daha da çoğaltmakta ve mortaliteyi iki katına çıkarmaktadır. HT, DN seyirinin erken komponenti olup, hastalığın ortaya çıkmasında da büyük bir role sahiptir. HT şiddeti arttıkça idrarla albümin atılım hızı da artmaktadır (94–96). Tip 1 DM’da HT, aşikar proteinüri oluştuğunda ortaya çıkarken, tip 2 DM’da tanı konulduğu anda 1/3 oranında HT da diyabete eşlik eder; bu durum bazen esansiyel HT’nin üzerine eklenen tip 2 DM şeklinde de olabilir (97). Ayrıca hipertansif hastalarda normotansif hastalara oranla tip 2 DM gelişme riski 2,5 kat fazladır (98). Belirgin nefropati gelişme riskinin, aileden en az bir kişinin hipertansif olması ile üç kat arttığı

saptanmıştır (99). Erken diyabet döneminde esansiyel HT görülmesi, glomerüloskleroza ve SDBH oluşumunu hızlandırır (90,91).

HT tedavisi diyabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. HT'un tedavisi, SDBH'nın oluşumunu yavaşlatmada büyük önem taşır. Ayrıca HT kontrolü ile ilerlemiş DN'de bile ölüm oranının %50–70 azaldığı gösterilmiştir (100). SKB'de 9–11 mmHg ve DKB'de 2–9 mmHg'lik düşmeler 2–5 yıl süre içinde kardiyovasküler olayları %35–70, mikrovasküler komplikasyonları %25–50 azaltmaktadır (101–105). ADA verilerine göre hipertansif hastalarda hedef KB değeri 130/80 mm/Hg ve altında olmalı; eğer hastada beraberinde diyabet ve 1gr/gün üzerinde proteinüri varsa bu değer 125/75 mmHg ve altında olması hedeflenmektedir (106). Pek çok diyabetli hastada KB'nın bu sınırlara indirilmesi için iki veya üç antihipertansif ajanın kullanılması gerekmekte ve özellikle nefropatisi olan hastalarda üç veya daha fazla ilaç KB kontrolünü sağlayabilmektedir (106,107). Büyük hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalar tiazid diüretikleri, ACEİ, ARB, dihidropiridin ve non-dihidropiridin KKB ve beta blokerlerle sağlanan KB düşüşlerinin mikro ve makrovasküler komplikasyonları azalttığını ortaya koymuştur (106,108–111). RAS; organizmada elektrolit, kan volümü ve KB'nı regüle eden çok etkin bir sistemdir. Bu sisteme etki eden ACEİ ve ARB'lerin diyabetik ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. MICRO-HOPE, PERSUADE-EUROPA çalışmalarında yüksek riskli diyabetik ve çoğu hipertansif hastada ACEİ ile plasebo kullanımı karşılaştırılmıştır (112,113). Her iki çalışmada da ACEİ, KB düşüşüne bağlı beklenen etkiden daha yüksek düzeyde kardiyovasküler son nokta azalması sağlamışlardır. Buna karşın ALLHAT çalışmasının diyabet alt grubunda ACEİ ve ARB'lerin spesifik bir kardiyoprotektif etkileri olduğuna dair bir veri elde edilememiştir (111). 27 randomize çalışmanın incelendiği bir meta analizde de buna yakın bir sonuç elde edilmiştir (110). Bu nedenle diyabetik hastalarda KB düşüşünün derecesi kardiyovasküler olayların önlenmesinde seçilen antihipertansif ilaç grubundan daha önemlidir. Buna karşın ACEİ ve ARB'ler

diyabetik hastalarda KB düşürücü etkiden ve KB düşüşünün derecesinden bağımsız olarak renoprotektif etki göstermektedirler (106,107,109,114,115). Genel kanı, proteinürili non diyabetik veya diyabetik böbrek hastalarında ACEİ tedavisinin proteinüriyi azalttığı ve SDBH'na gidişi yavaşlatmada ACEİ olmayan diğer tedavilerden daha güvenli ve etkili olduğu yönündedir. ACEİ silazaprilin etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışmada diyabetik ve non diyabetik kronik nefropatili hastalarda proteinüriyi ve GFR'daki düşme hızını güvenli bir şekilde azalttığı görülmüştür (92,98,116,117).

Proteinürisi olan tip 1 diyabetli hastalarda ACEİ ile, tip 2 diyabetik hastalarda ise ARB'lerle yapılmış daha fazla çalışma ve veri bulunmaktadır (106). Bizim çalışmamızda tüm olguların tip 2 diyabetik olması nedeniyle ilk olarak tamamına ARB (Losartan 50 mg/gün) tedavisi başlandı. Hipertansif ve nefropatili tip 2 diyabetik hastalarda ARB'lerin etkinliği, uzun süreli iki çalışmada gösterilmiştir (RENAAL ve IDNT). Her iki çalışmada da proteinüride anlamlı azalmalar olmuştur (118,119). MA'li hastalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (IRMA 2, MARVAL). Bir diğer nokta, KB'nı belirli bir düzeye getirecek şekilde antihipertansif ilacın dozu titre edilerek, maksimal bir antiproteinürik etkinin, dolayısıyla maksimal bir renal korumanın başarılabildiği görülmüştür. ARB dozu iki katına çıkıldığı zaman KB'nın daha fazla azalmadığı, fakat proteinüride anlamlı bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (120,121). ACEİ ve ARB'lerin kombinasyonu, diyabetik hipertansif hastalarda son zamanlarda ilgi çeken ve teorik olarak avantajlı olabilecek bir tedavi biçimi olarak görünmektedir. ACEİ tedavisine ARB eklenmesi, anjiyotensin II'deki tam olmayan supresyonu güçlendirmektedir. Bu tedavi biçimiyle umut verici sonuçlar yayınlanmaya başlamıştır (122,123).

Karvedilol, özellikle koroner kalp hastalıkları ve kalp yetmezliğinde kullanılan non selektif bir beta bloker ajandır (70). Karvedilolün beta reseptör blokajı ve vazodilatör etkisine bağlı (alfa-blokaj) KB düşürücü etkisi yanında, renal hemodinamik, lipid düşürücü ve antioksidan etkileriyle renoproteksiyon sağladığı ve hipertansif hastalarda insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (71).

MA'li hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda karvedilol kullanımı ile MA'de anlamlı azalmalar saptanmıştır (73–75). HT'u olan tip 2 DM hastalarında karvedilolün kardiyoselektif beta bloker metoprolol ile karşılaştırıldığında metabolik ve renoprotektif olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (76). Yine yeni yapılan çalışmalardan birinde konvansiyonel beta blokerlerle unc kuşak beta bloker karvedilol tedavileri karşılaştırılmış ve karvedilolün tip 2 diyabetli hastalarda ideal bir beta bloker olduğu sonucuna varılmıştır (77–79). Bu sonuca göre kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu diyabetli hastalarda, kardiyovasküler hastalıklarda iyileştirici etkinliği kanıtlanmış beta bloker tedavinin, yeni kuşak beta bloker karvedilol ile daha güvenle yapılabileceği düşünülebilir. Monoterapinin KB kontrolündeki yetersizliği göz önüne alındığında, multipl risk faktörü barındıran diyabetli ve hipertansif hastalarda kombinasyon tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Araştırmalarımıza göre DN'li ve hipertansif hastalarda karvedilolün etkinliğini ACEİ ve ARB'lerle karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, primer olarak evre 1 hipertansif DN'li hastalarda standart tedavi haricinde nefroprotektif ve antihipertansif özelliği etkinliği kanıtlanmış ARB tedavisinin (losartan), ACEİ (silazapril) ve karvedilol ile kombinasyon tedavilerinin aditif etkilerini kısa dönemde karşılaştırmıştır.

Araştırmamızda randomizasyon sonrası en fazla SKB ve DKB düşüşleri losartan+silazapril grubunda, en az düşme de yüksek doz losartan alan grupta gözlendi. ACEİ tedavisinin KB düşürücü etkilerinin karvedilole göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (124–127). Bizim bulgularımıza göre losartan+silazapril alan grupta SKB daha fazla düşmüşse de bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, örneklemimizin yeterince büyük olmaması veya izlem sresinin kısalığından da ileri gelebilir. Bununla beraber karşılaştırılan gruplardaki farklar nedeniyle ilk ölüm değerlerine göre düzeltme yapıldığından, başlangıç farkları kontrol edildi. Böylece sonuçlar üzerinde bu farkların etkisi en aza indirildi. DKB zerine olan etkilerin de benzer şekilde olduğu saptandı. Fakat DKB dşşlerindeki gruplar arası farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En

fazla düşüş losartan+silazapril grubunda, daha sonra losartan+karvedilol grubunda ve en az da yüksek doz karvedilol alan grupta gözlemlendi. HT tedavisindeki çoklu ilaç kullanımının etkinliği iyi incelenmiştir (124–127). Bu açıdan bulgularımız literatürle uyumludur. Esansiyel HT’u olan hastalarda yapılan üç aylık losartan ve enalapril tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada HT üzerine etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (128). Bizim çalışmamızda losartan+silazapril kombinasyonunun yüksek doz losartan verilen gruba göre anlamlı ölçüde farklı olduğu saptandı. Bununla birlikte losartan+silazapril grubuyla, losartan+karvedilol grubunda gözlenen düşüşler daha yakındı.

Karvedilolle tedavi edilen orta derecede HT’li hastalar üzerinde yapılan çok merkezli randomize deneysel bir çalışmada da karvedilolün MA’da azalmaya ve hastaların %48-55’inde tam remisyona yol açtığı bulunmuştur. Bu çalışmada MA’daki azalmanın KB düşüşüyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (129). Diğer beta blokerlerle (atenolol) karşılaştırıldığında MA’daki düşüşün daha fazla olduğu saptanmıştır (130,131). Başka bir çalışmada MA’nin non diyabetik hipertansif hastalarda karvedilol, ACEİ, beta bloker ve KKB kullanımı ile azaldığı ve azalmada en önemli belirleyici faktörün HT olduğu saptanmıştır (132). Araştırmamızda da bu bulguları destekler şekilde her üç grupta ilaç verilen dönemlerde, verilmeyen dönemden farklı olarak MA’de anlamlı düşüşler saptanmıştır. Gruplar arasında başlangıç değerlerine göre düzeltilmiş ortalama farklar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Luft ve arkadaşlarının (133) yaptıkları çalışmada karvedilolün diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında (ACEİ, ARB, KKB, diğer beta blokerler) diyabetik olmayan yüksek riskli hipertansif hastalarda MA’yı azaltıcı etkisinin anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda kreatinin klirensi her üç grupta da randomizasyon sonrası dönemde anlamlı olarak yükselmiş, losartan 50 mg verilen dönemde ve ilaçsız izlem döneminde böyle bir etki saptanmamıştır. Önemli bulgu olarak yüksek doz losartan grubunda KB düşüşleri kaydedilmesine rağmen, kreatinin klirensi anlamlı olarak düşmüştür.

Bu da diyabetli hastalarda HT tedavisinde kombinasyon tedavisinin önemini desteklemektedir.

Daha önce yapılan büyük ölçekli araştırmalarda glisemik kontrolün kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi gösterilmiştir (134-136). HT'un farmakolojik tedavisi, endokrin sistemde ve glukoz homeostazisinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olur. A1c seviyelerinin ve kan glukozunun klasik beta bloker tedavisinde yükseldiği bilinmektedir. Yeni kuşak beta blokerlerden karvedilol üzerinde yapılan çalışmada insüline bağlı olmayan diyabetli hipertansif hastaların kan glukozu ve A1c'nin değişmediği saptanmıştır (137,138). Normal glukoz düzeyi sağlandığında mikroanjiyopatik lezyonların engellenmesi, DN'de görülen bazal membran kalınlaşması, mezangium genişlemesi olan bir hayvan böbreğinin histolojisinin normal hayvana transplante edilince düzelmesi, diyabete genetik yatkınlığı olmayan pankreatite bağlı hiperglisemisi olan bireylerde yukarıdaki böbrek lezyonlarının görülmesi; fizyopatolojide hipergliseminin önemini göstermektedir. Gliseminin kötü kontrolü MA'yi artırarak erken dönemde DN'nin ilerlemesine neden olmakta, geç dönemde HT'un ortaya çıkmasıyla nefropati oluşmaktadır (139). Gerek tip 1 diyabette, gerekse tip 2 diyabette hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (140). Tip 2 diyabette MA olmasının nefropati ve SDBH gelişme riskini on kat artırdığı bildirilmiştir (141). Ayrıca tip 2 diyabette tipik diyabetik glomerülopati gelişiminin daha çok mikro ve makroalbüminüriklerde olduğu; bu olgularda KB kontrolüne rağmen, böbrek fonksiyon kaybının hızlı geliştiği belirtilmiştir (142). Tip 1 diyabette de proteinüri olması, hem böbrek yetersizliği, hem de makrovasküler aterosklerotik komplikasyonlar ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirleyicidir (87,143). Tip 1 diyabette on yıllık izlem süresinde ölüm oranı proteinürisi olmayanlarda %15, MA'li hastalarda %25, makroalbüminüriklerde %44 düzeyinde bulunmuştur (143). MA riski, A1c değerisi %10,1'in üzerine çıktıkça diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır (144). DCCT alışmasında A1c %8,8 üzerine çıkınca MA gelişme riskinin arttığı, A1c %7'den küçük olursa MA'nın geri dönebildiği; bu

sonuçların Joslin Klinik ve Stockholm alışma sonuçlarıyla da benzer olduğu bildirilmiştir (140). Bizim alışmamızda gruplar arasında randomizasyon sonrası dönemde glisemik kontrol ve diğer metabolik parametrelerde anlamlı fark saptanamamıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda karvedilolün DN tedavisinde ARB'ler ile kombinasyonu, diğer standart tedavi yöntemleri gibi tercih edilebilir görülmektedir. Bulgularımız, karvedilol ile yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak, uzun dönem takipli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## SONUÇ

Çalışmamızda; tip 2 diyabetli evre 1 hipertansif ve MA'si bulunan hastalarda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

1. Yüksek doz losartan, losartan+silazapril ve losartan+karvedilol alan her üç grupta da tedaviyle SKB ve DKB düzeylerindeki düşüşler anlamlıydı.
2. SKB ve DKB' en fazla düşüren grup losartan+silazapril, en az düşüren grup ise yüksek doz losartan alan gruptu. Ancak gruplar arası bu farklar istatistik olarak anlamlı değildi.
3. MA düzeylerinde her üç grupta da randomizasyon sonrası anlamlı düşme gözlemlendi. Gruplar arası farklılık saptanmadı.
4. Kreatinin klirensi, randomizasyon sonrası dönemde tüm gruplarda anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.
5. VKI, AKŞ ve A1c düzeylerinde yüksek doz losartan alan grupta anlamlı düşüş saptanırken, diğer gruplarda farklılık gözlenmedi.
6. Bakılan diğer parametreler (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, TKŞ, früktoz, total protein, albumin, total kolesterol, LDL, trigliserid, Apo A1, Apo B, lipoprotein (a), lökosit, nötrofil, lenfosit yüzdeleri, hemoglobin ve hematokrit) açısından gruplar arasında randomizasyon öncesi ve sonrası dönemlerde herhangi bir değişiklik saptanmadı.

Bulgularımız karvedilolün; tip 2 diyabete bağlı nefropatide, etkinliği kanıtlanmış olan ARB tedavisi ile kombine edilebileceğini göstermiştir. Bu kombinasyonun, DN tedavisinde kullanılan diğer kombinasyon tedavilerine (yüksek doz ARB ve ARB+ACEİ) göre etkinlik ve yan etki açısından farklı olmadığı belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Bright R: Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy Hosp Rep* 1: 1836; 338–400.
2. Kimmelstiel P, Wilson C: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83–96.
3. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset Diabetes. *N Eng J Med* 1984; 310: 356–360.
4. American Diabetes Association. Diabetes 2001 Vital Statistics. Alexandria, VA, ADA, 2001.
5. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: Evidence of genetic susceptibility to diabetic Nephropathy. *N Eng J Med* 1989; 320: 1161–1165.
6. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438–443.
7. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E et al. Is diabetic Nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992; 41: 719–722.
8. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Eng J Med* 1989; 321: 1074–1079.
9. Tarnow L. Diabetic Nephropathy. Pathogenetic aspects and cardiovascular risk factors. *Dan Med Bull* 2002; 49: 19–42.
10. Tarnow L, Gluud C, Parving HH. Diabetic Nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1125–1130.

11. Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Br Med J* 2004; 328: 1105.
12. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic Nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year Prospective observational Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 859-864.
13. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between Blood Pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245–249.
14. Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Hansen BV, Brenner BM, Parving HH. Low birth weight. A risk factor for development of diabetic nephropathy? *Diabetes* 1995; 44: 1405–1407.
15. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number and kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005: S 68-S 77.
16. Daneman D, Crompton CH, Balfe JA et al. Plasma prorenin as an early marker of Nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994; 46: 1154–1159.
17. Denium J, Ronn B, Mathiesen ER, Derkx FHM, Hop WCJ, Schalekamp MADH. Increase in serum prorenin precedes onset of micrpalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1006–1010.
18. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH et al. Oral contraceptives, Angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1988–1994.
19. Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2000–2005.
20. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168–188.

21. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 859–864.
22. Scott LJ, Warram JH, Hana LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842–2849.
23. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306–1309.
24. 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 Eng J Med* 1993; 329: 977–986.
25. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
26. Du XL, Edelstein D, Rosetti L et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12222–12226.
27. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–790.
28. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 2): S 104–11.
29. Fioretto P, Mauer M, Brocco E et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 1569–76.
30. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical Nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430–2.

31. Feldman RD. The 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. On behalf of the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertensions. *Can J Cardiol* 1999; 15 (suppl G): S57–64.
32. Bakris GL, Williams M, Dworkin L. For the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with Hypertension and diabetes: A Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646–61.
33. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic Nephropathy. In Brenner BM Ed. The Kidney. Philadelphia, PA: W. B. Saunders 1996; 1864–92.
34. Di Paolo S, Gesualdo L et al. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. *Am J Pathol* 1996; 149: 2095–106.
35. Jensen PK, Christiansen JS, Steen K, Parving H. Strict metabolic Control and renal function in the streptozotocin diabetic rat. *Kidney Int* 1987; 31: 47–51.
36. Mogensen CE, Andersen MJF: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 1973; 22: 706–712.
37. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late Complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306–1309.
38. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic Nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703–1720.
39. 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* 1998; 352: 837–853.
40. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW et al: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary Hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925–1930.
  41. Andersen S, Rennke HG, Brenner BM: Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Int* 1992; 41: 891–897.
  42. Flyihara CK, Padilha RM, Zatz R: Glomerular abnormalities in long term experimental diabetes. *Diabetes* 1992; 41: 286–293.
  43. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al: Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events Randomized Trial (FACET) in patients with Hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
  44. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P: Effects of aggressive Blood Pressure Control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–1097.
  45. The EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled Trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.
  46. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. *N Eng J Med* 2004; 4: 351 (19): 1934–36.
  47. 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* 1998; 352: 837–853.
  48. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all type 1 diabetic microalbuminuric patients receive ACE inhibitors? A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.

49. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP et al: Randomised controlled Trial of long term Efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999; 319: 24–25.
50. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G et al: Effects of lisinopril and nifedipine on the progression of overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal normal blood pressure. *Diabetes Care* 1998; 21: 104–110.
51. Sano T, Kawamura T, Matsumae H et al: Effects of long-term Enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 7: 420–424.
52. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria Study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2000; 345: 870–8.
53. Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110 (8): 921–7.
54. Ritz E, Orth SR, Strzelczyk P: Angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and their combination in the treatment of glomerular disease. *J Hypertens* 1997, 15 (suppl XX): S 21–6.
55. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715–9.
56. Ferder L, Daccordi H, Martello M, Panzalis M, Inserra F: Angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 1992; 19 (suppl 2): S 237–42.

57. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic Control in progression of clinical diabetic Nephropathy. *Diabetologica* 1987; 30: 82–6.
58. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715–9.
59. Della Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M, Fioretto P. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic Nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26 (suppl 4): S 8–14.
60. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases-a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–32.
61. Mihch WE, Walser M. Nutritional therapy fort the uremic patient. In Brenner BM Ed. The Kidney Philadelphia: *WB Saunders* 1996; 2382–423.
62. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of Nephropathy in diabetes mellitus type 2: effects of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907–10.
63. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Clinical significance of pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Curr Med Chem* 2002; 9: 1831–50.
64. Tonolo G, Melis MG, Formato M et al: Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 980–7.
65. Reisin E, Messerli FH. Obesity-related hypertension: mechanisms, cardiovascular risks and heredity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 67–71.
66. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.



67. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
68. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension Study (LIFE): a Randomized Trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
69. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of Angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in Hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised Trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
70. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
71. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised Trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension–2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
72. Dornhorst A, Powell SH, Pensky J, Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type 2 diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet* 1985; 1: 123–126.
73. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlortalidone on glycaemic Control. *Am J Hypertens* 2003; 16: 381–386.
74. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.

75. The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
76. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90. 1765–73.
77. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
78. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
79. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1–82.
80. Eichhorn EJ. Experience with beta blockers in heart failure mortality trials. *Clin Cardiol* 1999; 22: V21–9.
81. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Heart Disease. 7th edition. Philadelphia: *Saunders Company*; 2005. p.569–601.
82. Abraham WT, Hensen J, Schrier RW. Elevated plasma noradrenaline concentrations in patients with low-output cardiac failure: dependence on increased noadrenaline secretion rates. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79: 429–35.
83. Hall JA, Kaumann AJ, Brown MJ. Selective beta 1 adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous

- catecholamines mediated through beta 2 adrenoceptors in human atrial myocardium. *Circ Res* 1990; 66: 1610–23.
84. Ahmed A. Myocardial beta–1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 709–15.
  85. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;2560–2571.
  86. Bayraktar M. Diabetik nefropati. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;1:607–12.
  87. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1932–8.
  88. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S ve ark: Population-based Study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551–1556.
  89. Yılmaz T: Turkey responds to St Vincent. *Diabetes Voice* 2001;46:32–33.
  90. Hostetner TH. Early renal function in diabetes and risk factors for development of diabetic nephropathy. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, editors. The principles and practice of nephrology. 1st ed. Philadelphia: *BCC Decker*; 1991. p. 460–70.
  91. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127–33.
  92. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:660–7.
  93. Hatemi H. Diabet komplikasyon istatistikleri. 1. baskı, İstanbul: *Servier Araştırma Grubu Yayınları*; 1998.
  94. Yang DW, Jia RH, Yang DP, Ding GH, Huang CX: Dietary hypercholesterolemia aggravates contrast media-induced nephropathy. *Chin Med J (Eng)* 2004;117:542–546.

95. French SW, Yamanaka W, Ostwald R: Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig. *Arch Pathol* 1967;83:204–210.
96. Wellmann KF, Volk BW: Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and in normal and in subdiabetic rabbits. II. Long term studies. *Lab Invest* 1971;24:144–145.
97. American Diabetes Association: *Nephropathy in Diabetes Care* 2004;27 (suppl 1):79–83.
98. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati Ş. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905–12.
99. Pickup J, Williams G (editors). Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: *Blackwell Science*; 1997. p. 52.1–52.
100. European Societies of Hypertension and Cardiology: Guidelines for the management of arterial hypertension, 2003. *J Hypertens* 2003;21:1011–1052.
101. UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study 38: tight Blood pressure Control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*;1998;317:703–713.
102. Hansson L, Zanchetti A, Carrthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
103. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure Control in normotensive type 2 diabetics on albuminuria, retinopathy, and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
104. 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;321:412–419.

105. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancina G et al. Clinical outcomes in the diabetic cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2004;44:643–648.
106. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005;28:4–36.
107. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Lewis EJ. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
108. ALLHAT Collaborative Research Group: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401–1409.
109. LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–1010.
110. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
111. On behalf of the EUROPA Investigators: The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA Study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369–1378.
112. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
113. Telmisartan and Enalapril Study Group: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.

114. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eisjaer H, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:273–277.
115. Doultou TWR, He FJ, Mac Gregor GA. Systematic review of combined Angiotensin-converting enzyme inhibition and Angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880–886.
116. Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S, Clavant SP, Kiriazis Z, Pike RN, et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000; 49:87–93.
117. Svarstad E, Gerdt E, Omvik P, Ofstad J, Iversen BM. Renal hemodynamic effects of captopril and doxazosin during slight physical activity in hypertensive patients with type-1 diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res* 2001;24:64–70.
118. Kurokawa K, Chan JC, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Zhang Z. Renin angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes: a subanalysis of Japanese patients from the RENAAL study. *Clin Exp Nephrol*.2006 Sep;10(3):193–200.
119. Palmer AJ, Roze S, Rodby RA, Valentine WJ, Ritz E, Lehnert H. Clinical and health economic implications of early treatment with irbesartan of patients with type 2 diabetes mellitus, hypertension and nephropathy irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *Dtsch Med Wochenschr*. 2006 Aug 4;131(31–32):1721–6.
120. Persson F, Rossing P, Hovind P et al. Irbesartan Treatment Reduces Biomarkers of Inflammatory Activity in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria: An IRMA 2 Substudy. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3550–5.
121. Smith DG, Nguyen AB, Peak CN, Frech FH. Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan

- versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) study. *J Manag Care Pharm.* 2004 Jan-Feb;10(1):26–32.
122. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, Ravid M. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:471–475.
  123. Black HR: Evolving role of aldosterone blockers alone and in combination with Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II receptor blockers in hypertension management: a review of mechanistic and clinical data. *Am Heart J* 2004;147:564–572.
  124. Himmeimann A, Hansson L, Hansson BG, Hedstrand H, Kay Skogström, Öhrvik J, Furangen A. Long Term Renal Preservation in Essential Hipertansion Angiotensin Converting Enzyme Inhibition is Superior to  $\beta$ -Blockage. *Am J Hypertens* 1996; 9:850–853.
  125. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl M, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprospective Effects of the Angiotensin Receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, Vol.345, No. 12. September 20,2001.
  126. Ruffalo RR, Feurstein GZ. Pharmacology of Carvedilol: Rationale for use in Hypertension, Coronary artery Disease and congestive heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11:247–256.
  127. Albergani F, Paterno E, Venuti RP, Boeri D, Lombordo I, Semino S, Viviani GL, Adezati L. Comparison of the effects of carvedilol and nifedipine in patients with essential hipertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19 suppl 1:s86–9.

128. Ruffolo RR, Feuerstein GZ, Ohlstein EH. Recent Observations with  $\beta$ -Adrenoceptor Blockage: Beneficial Effects in Hypertension and Heart Failure. *Am J Hypertens* 1998; 11:9S-14S.
129. Fassbinder W, Quarder O, Waltz AÇ Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract* 1999; 53(7):519–22.
130. Wong VY, Laping NJ, Nelson AH, Contino LC, Olson BA, Gygielko E, Campell WG Jr, Barone F, Brooks DP. Renoprotective effects of carvedilol in hypertensive- stroke prone rats may involve inhibition of TGF beta expression. *Br J Pharmacol* 2001; 134(5):977–84.
131. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995;12(4):212–21.
132. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996 Aug; 10(8):551–5.
133. Luft FC, Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *J Cardiovasc Pharmacol*; 1999;33 Suppl 1:11–5.
134. Song SH, Brown PM. Coronary heart disease risk assesment in diabetes mellitus. Comparison of UKPDS risk engine with Framingam risk assesment function and its clinical implications. *Diabet Med* 2004, 21:238–245.
135. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are lower fasting glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? US Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002;25:1410–1417.
136. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291:335–342.



137. Ehmer B, Van der Does R, Rudorf J. Influence of carvedilol on blood glucose and glycohaemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. *Drugs* 1988;36 Suppl 6:136–40.
138. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, ET AL. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616.
139. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M, et al. Effect of the antiplatelet drug diltiazem dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;23:1168–71.
140. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S101–3.
141. Lemley KV, Blouch K, Abdullah I, Boothroyd DB, Bennett PH, Myers BD, et al. Glomerular permselectivity at the onset of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2095–105.
142. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000;49:476–84.
143. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999;22:1555–60.
144. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251–5.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanmasında emeği geçen, büyük bir titizlik ve özenle çalışmama destek veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Alparslan Ersoy'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkısı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, tezimin oluşmasında katkısı olan UÜTF Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Emre Sarandöl'e, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Nefroloji polikliniği çalışanlarına,

Ayrıca hayatımın her döneminde benden ilgi, sevgi ve desteğini esirgemeyen biricik anneme, aileme ve her zaman yanımda olan hayat arkadaşım sevgili Dr. Ahmet Güler'e en içten teőekkürlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

18.10.1977 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1994 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2000 yılında mezun oldum. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi'nde asistanlık eğitimine başladım. Beş yıldır Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.