



KRONİK BÖBREK HASARINDA PROGRESYON ENGELLENEBİLİR Mİ?

Dr. Gülizar Şahin

Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği

05.12.2015

KBY Progresyonunu Önleme – Kanıtlar

Kanıt Kalitesi	
İYİ	KB kontrolü RAS blokajı
ORTA	Ürik asit düşürme Alkali tedavi Fizik egzersiz Protein kısıtlama Sigarayı kesme Tuz kısıtlama
YETERSİZ	Anemi tedavisi Statinler Kilo düşürme Su alımını arttırma
ZARARLI	Bardoxolon



**KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of
Chronic Kidney Disease**

VOLUME 3 | ISSUE 1 | JANUARY 2013

KBY EVRELEME

**Prognosis of CKD by GFR
and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

KANIT: ZARARLI

**PROGRESYONU ENGELLEME
BARDOXOLON**

Oral antioksidan - inflamasyon modölatörü

BEAM

Faz 2, çift – kör RKÇ
Tip 2 DM, n=227
Evre 3b-4 KBY
52 hafta eGFR artma
Minör yan etkiler

Pergola PE *et al.* NEJM 2011;365:327

BEACON

Çift kör RKÇ
Tip 2 DM, n =2185
Evre 4 KBY
Çalışma 9. ayda sonlandırıldı
Mortalite artışı
KY nedeniyle hospitalizasyonda artış

de Zeeuw D *et al.* NEJM 2013;369:2492

KBY Progresyonunu Önleme – Kanıtlar

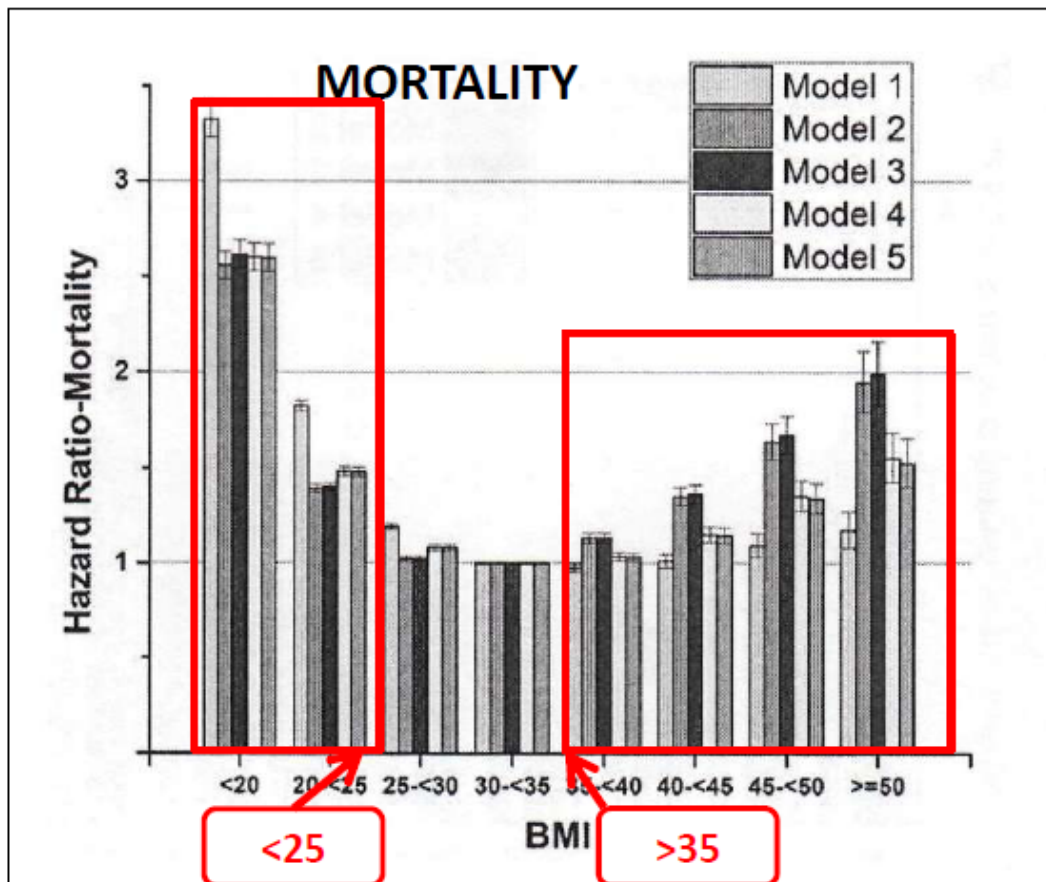
Kanıt Kalitesi	
İYİ	KB kontrolü RAS blokajı
ORTA	Ürik asit düşürme Alkali Fizik egzersiz Protein kısıtlama Sigarayı kesme Tuz kısıtlama
YETERSİZ	Anemi tedavisi Statinler Kilo düşürme Su alımını arttırmak
ZARARLI	Bardoxolon

KBY Progresyonunu Önleme – Kanıtlar

- YETERSİZ KANIT DÜZEYİ
- KİLO KAYBI
- Morbid Obezite & Segmental Skleroz
- Orta düzey obezite – KBY
kilo düşürme proteinüriyi azaltır
- İdeal vücut ağırlığı?

BMI – MORTALİTE

453,596 US veterans - eGFR < 60, mean age 73yrs, 87% White



U eğrisi
En iyi
sonuçlar:
25-35

KBY de ne kadar su içmek yararlı

Günde 8 bardak su (~ 2.5 L)

ABD 'de 8 & 8

Yaygın olarak böbrek sağlığını düzelttiği düşünülüyor

Üç tane kesitsel epidemiyolojik çalışma

USA- NHANES

<2 L/gün su içenlerde
>4.3L/gün su içenlere
göre KBY prevalansı
anlamli olarak yüksek

Sontrop JM Am J Nephrol 2013

AVUSTRALYA Beslenme sorgulama çalışması

En yüksek (3.2L/gün) sıvı
alanlarda KBY riski anlamli
derecede düşük

Stripolli GF, Nephrology 2011

KANADA İdrar volumu

İdrar V \geq 3L/gün
1-1.9L/gün olanlara göre
GFR düşüş hızı daha fazla

Clark WF, CJASN 2011

KBY de ne kadar su içmek yararlı?

Bir longitudinal çalışma

AVUSTRALYA

Prospektif, n=3858

Ortalama takip 13 yıl

Günlük sıvı alımı tüm nedenlere bağlı KV mortalite ile ilişkili değil

Sıvı alımının eGFR düşüş hızına etkisi yok

Palmer SC, NDT 2014

KBY Progresyonunu Önleme – Orta Düzey Kanıtlar

Ürik asit düşürücü tedavi
Ürik asit proinflamatuvar ve vaskülotoksik
Allopurinol antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif

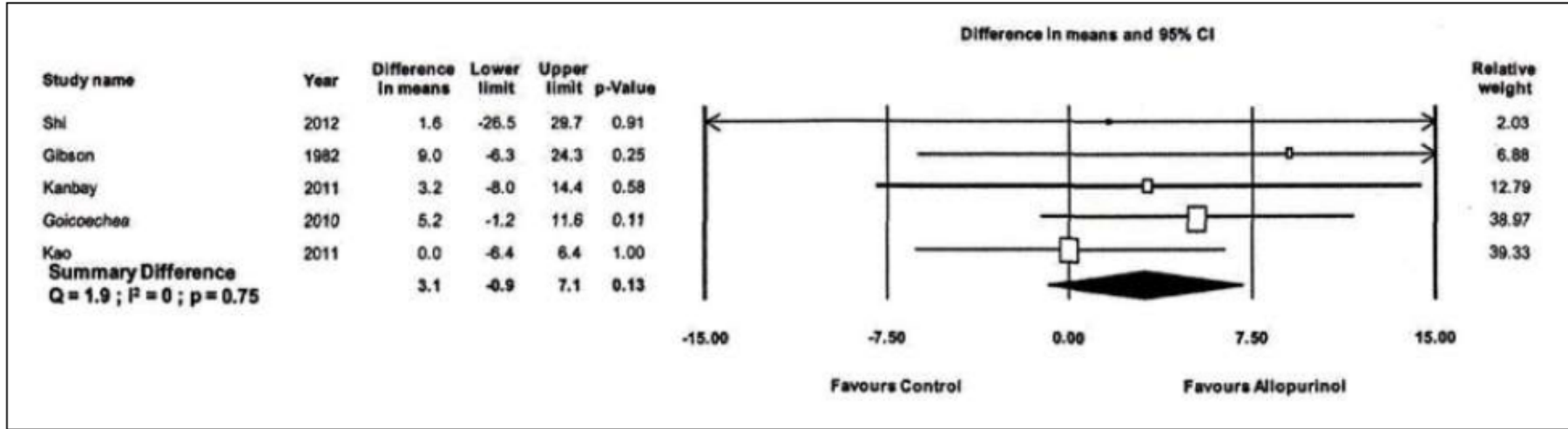
Tedavi progresyonu yavaşlatıyor mu?

Primer gut n=59
Kolsişin± Allopurinol
Allopurinol progresyonu yavaşlatmış

Gibson T. Ann Rheum Dis 1982

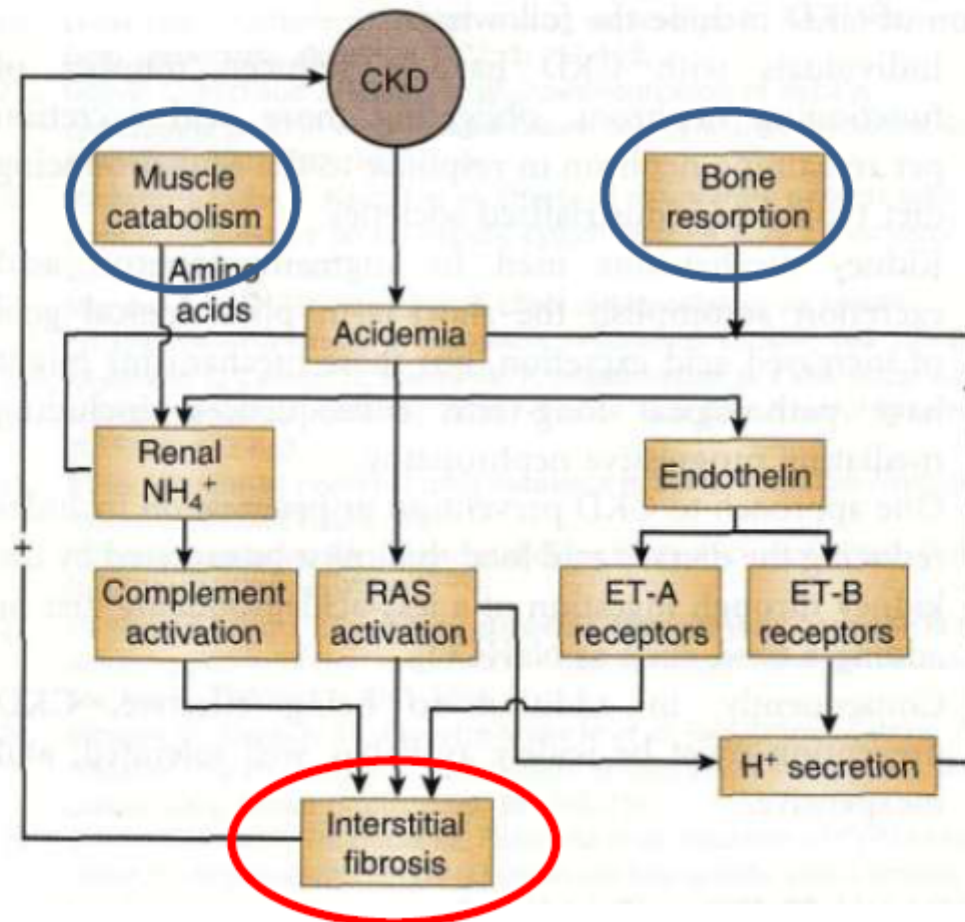
Ürik Asit Düşürücü Tedavi - Renal Sonuçlar

Effect of allopurinol on change in GFR from baseline



Daha güçlü randomize çalışmalara ihtiyaç var

KBY Progresyonunu Önleme – Orta Düzey Kanıtlar



KBY Progresyonunu Önleme – Orta Düzey Kanıtlar

ALKALİ TEDAVİ

Çalışma	Ülke	n	İnklüzyon kriteri	Tedavi	Sonuçlar
De Bristo-Ashurst 2009	ABD	134	KBY4 HCO ₃ 16-20	NaHCO ₃ 1.82+0.8g/dl	SDBY azalma eGFR düşüşünde yavaşlama
Phisitkul 2010	ABD	59	eGFR 20-60 HCO ₃ >22	Na sitrat 1 mmol/kg/g NaHCO ₃ eş	eGFR düşüşünde yavaşlama
Goraya 2012	ABD	76	KBY4 HCO ₃ <22	NaHCO ₃ 1 mmol/kg/g	eGFR düşüşü= kontrol (sebze meyve diyeti)
Majahan 2010	ABD	120	KBY2 HCO ₃ >24.5	NaHCO ₃ 0.5 mmol/kg/g	eGFR düşüşünde yavaşlama

KBY Progresyonunu Önleme – Orta Düzey Kanıtlar

ALKALİ TEDAVİ – Metaanaliz

4 uzun süreli çalışma, takip 1.5 yıl
N=295

Artma	Azalma	Değişim yok
•Serum bikarbonat düzeyi	•GFR düşüşü •Serum potasyum •Serum klorür	•Sistolik kan basıncı

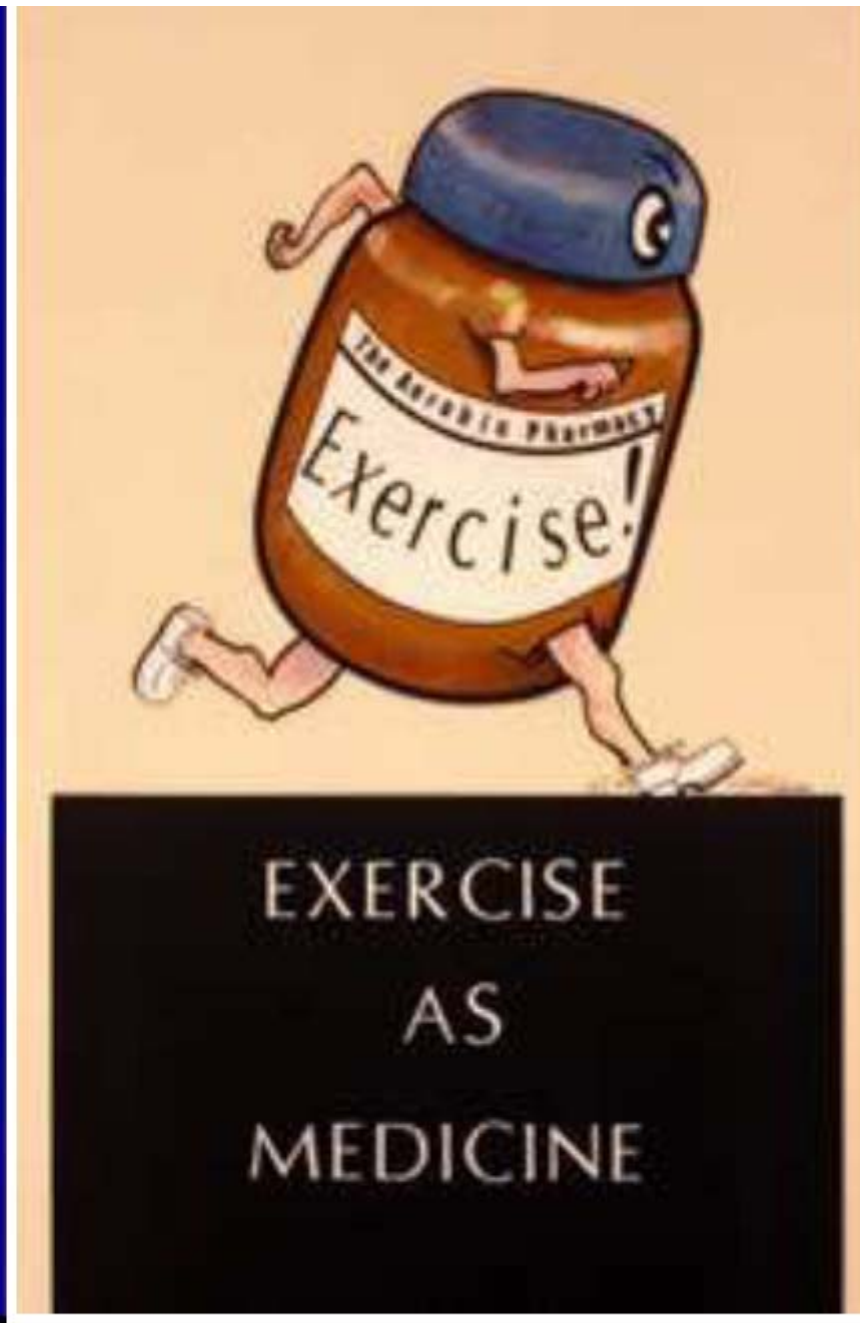
KBY Progresyonunu Önleme – Orta Düzey Kanıtlar

- Güncel kılavuzlar
- Serum HCO₃ < 22 mmol/L ise alkali tedavi öneriyor (2B)

Low cost

Low risk

Available



Fizik Aktivite ve KBY Progresyonu

KBY de Aerobik Egzersiz

Sistemik inflamasyonu azaltır
KB kontrolü düzelir
Egzersiz kapasitesi artar
Hayat kalitesi artar

KBY de Direnç Egzersizleri

Kas kitlesi artar

•Üç RKÇ KBY hastalarında aerobik egzersizin progresyon hızına etkisi gösterilemedi

... Ancak çalışmanın primer sonlanımı bu parametre değildi

Fizik Aktivite ve KBY Progresyonu

Toplum bazlı cohort çalışma
Fiziksel aktivite artışı ile böbrek fonksiyonlarında daha az düşüş

Robinson-Cohen C. Arch Int Med 2009

Longitudinal cohort çalışma
n=256 KBY evre 3 & 4
3.7 yıl takip

>150 dak / hafta aktivite
En düşük GFR düşüş oranı

Her 60 dakika egzersiz artışı
yıllık GFR düşüşünde %0.5
yavaşlama

Robinson – Cohen C. CJASN 2014

Fizik Aktivite ve KBY Progresyonu

Toplum bazlı cohort çalışma
Fiziksel aktivite artışı ile KBY progresyonlarında daha az düşüş

Cohen C. Arch Int Med 2009

Güçlü renal sonlanımlı
Büyük RKÇ
gerekli

>150 dak / hafta fiziksel aktivite ile KBY progresyonlarında daha az düşüş
En düşük GFR düşüşü %0.5 yavaşlama

Robinson – Cohen C. CJASN 2014

KBY Progresyonunu Önleme – Kanıtlar

Kanıt Kalitesi	
İYİ	KB kontrolü RAS blokajı
ORTA	Ürik asit düşürme Alkali Fizik egzersiz Protein kısıtlama Sigarayı kesme Tuz kısıtlama
YETERSİZ	Anemi tedavisi Statinler Kilo düşürme Su alımını arttırma
ZARARLI	Bardoxolon

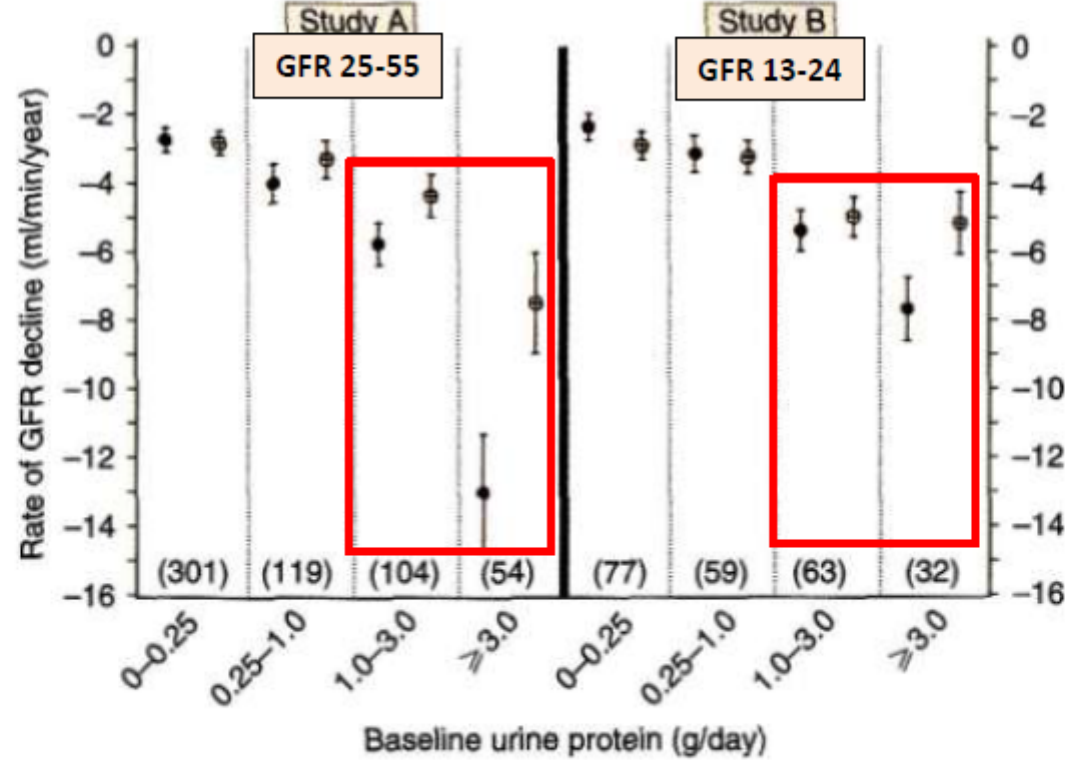
KBY KAN BASINCI ÖNERİLERİ

- **KANITLAR**
- Güçlü böbrek sonlanımlı çalışmalar
- Primer KV çalışmaların alt grup analizleri
- Gözlemsel çalışmalar

KBY KAN BASINCI ÖNERİLERİ

2 güçlü renal sonlanımlı RKÇ

MDRD



Usual BP
< 140/90

Low BP
< 125/75

Uzun takip süreli
çalışmalar
3, 10 yıllık
Düşük KB
hedefleri ile
pr>1gr olanlarda
SDBY gelişimi
azalmış

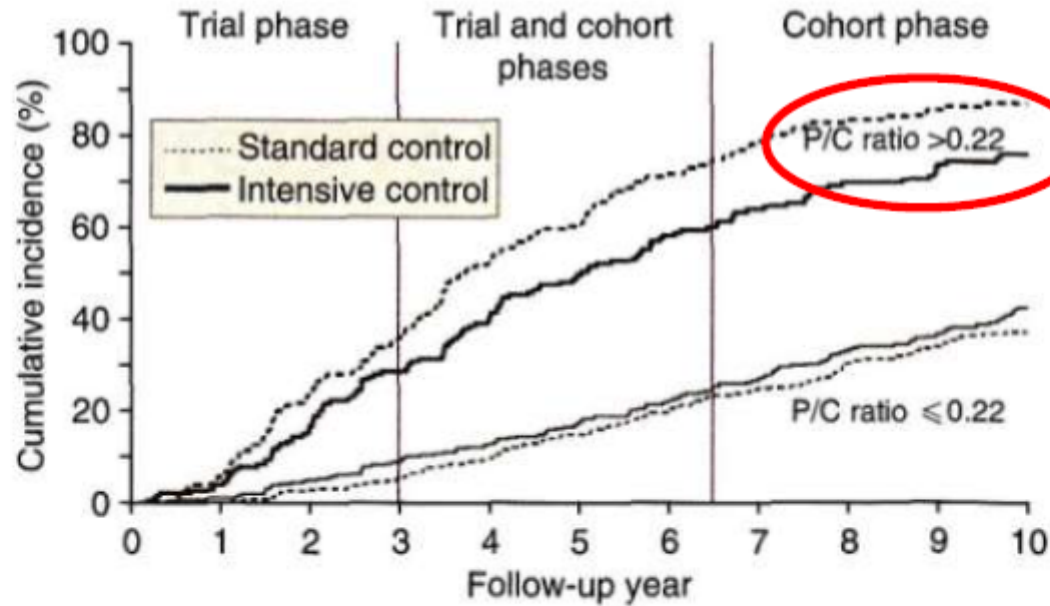
KBY KAN BASINCI ÖNERİLERİ

2 güçlü renal sonlanımlı RKÇ

AASK

Primer sonlanım
fark yok

Subgrup analizi,
Uzun takip:
Farklar doğmakta



Achieved...

Low BP
128/78

Normal BP
141/85

KBY KAN BASINCI ÖNERİLERİ

Güçlü renal sonlanımlı RKÇ yok
Aşikar diyabetik nefropatili hastalarda post hoc analizler

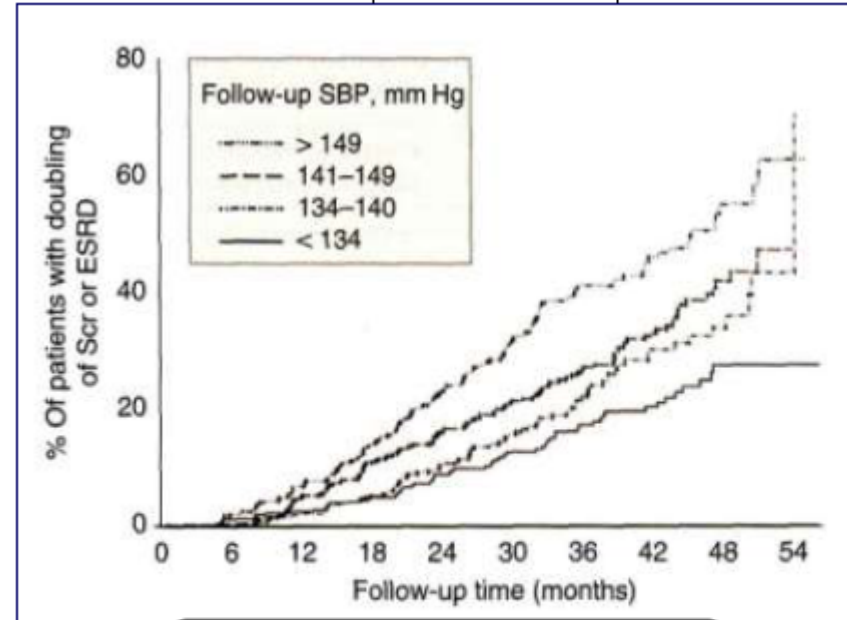
Cooperative Study Group 1999

SKB 130 ulaşım = GFR kaybı
sadece 2ml/dak/yıl

RENAAL 2003

Sistolik KB her 10mmHg artış
SDBY veya ölüm %6.7 artmış

IDNT 2005



SKB < 120mmHg
Tüm nedenli mortalite artmış

KBY KAN BASINCI ÖNERİLERİ

Güçlü renal sonlanımlı RKÇ yok
Aşkar diyabetik nefropatili hastalarda post hoc analizler

Cooperative Study Group 1999

Achieved SBP 130

GFR loss only

IDNT 2005

Bu çalışmaların sonuçlarıyla kılavuzlar
aşkar diyabetik nefropatide
KB<130/80 olmalı (1B)

Bu hedefe nasıl ulaşılır?
Çok ilaç, çok vizit

Every 10 mm

increased risk for
by 6.7%

30 36 42 48 54
p time (months)

< 120mmHg

nenenli mortalite artmış

KBY KAN BASINCI ÖNERİLERİ

Güçlü renal sonlanımlı RKÇ yok
Aşkar diyabetik nefropatili hastalarda post hoc analizler

Cooperative Study Group

Achieved SBP

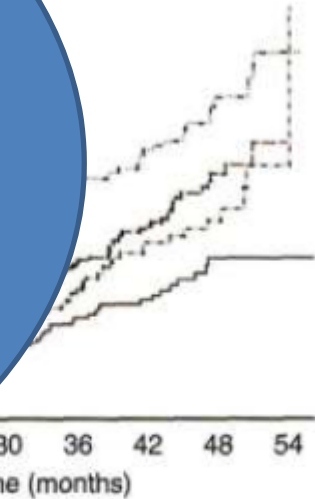
GFR loss on

RENA

Every 10 mm Hg rise

increased risk for ESRD or
by 6.7%

MDNT 2005



Fakat aşkar diyabetik nefropatisi olmayanlarda ne yapalım?

Biliyoruz ki

- Diyabetiklerin %10 unda aşkar diyabetik nefropati var
- Diyabetiklerin %25i >65 yaş ve GFR<60

SKB < 120mmHg

Tüm nedenli mortalite artmış

SPRINT (A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control)

Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Renal Outcomes.*						
Outcome	Intensive Treatment		Standard Treatment		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)% per year		no. of patients (%)% per year			
All participants	(N = 4678)		(N = 4683)			
Primary outcome†	243 (5.2)	1.65	319 (6.8)	2.19	0.75 (0.64–0.89)	<0.001
Secondary outcomes						
Myocardial infarction	97 (2.1)	0.65	116 (2.5)	0.78	0.83 (0.64–1.09)	0.19
Acute coronary syndrome	40 (0.9)	0.27	40 (0.9)	0.27	1.00 (0.64–1.55)	0.99
Stroke	62 (1.3)	0.41	70 (1.5)	0.47	0.89 (0.63–1.25)	0.50
Heart failure	62 (1.3)	0.41	100 (2.1)	0.67	0.62 (0.45–0.84)	0.002
Death from cardiovascular causes	37 (0.8)	0.25	65 (1.4)	0.43	0.57 (0.38–0.85)	0.005
Death from any cause	155 (3.3)	1.03	210 (4.5)	1.40	0.73 (0.60–0.90)	0.003
Primary outcome or death	332 (7.1)	2.25	423 (9.0)	2.90	0.78 (0.67–0.90)	<0.001
Participants with CKD at baseline	(N = 1330)		(N = 1316)			
Composite renal outcome‡	14 (1.1)	0.33	15 (1.1)	0.36	0.89 (0.42–1.87)	0.76
≥50% reduction in estimated GFR§	10 (0.8)	0.23	11 (0.8)	0.26	0.87 (0.36–2.07)	0.75
Long-term dialysis	6 (0.5)	0.14	10 (0.8)	0.24	0.57 (0.19–1.54)	0.27
Kidney transplantation	0		0			
Incident albuminuria¶	49/526 (9.3)	3.02	59/500 (11.8)	3.90	0.72 (0.48–1.07)	0.11
Participants without CKD at baseline 	(N = 3332)		(N = 3345)			
≥30% reduction in estimated GFR to <60 ml/min/1.73 m ² §	127 (3.8)	1.21	37 (1.1)	0.35	3.49 (2.44–5.10)	<0.001
Incident albuminuria¶	110/1769 (6.2)	2.00	135/1831 (7.4)	2.41	0.81 (0.63–1.04)	0.10

KBY Progresyonunu Yavaşlatma – İyi Kanıt Düzeyi

Kan Basıncı Kontrolü

RAS Blokajı

KBY Progresyonunu Yavaşlatma – İyi Kanıt Düzeyi

RAS Blokajı

AŞIKAR DİABETİK NEFROPATİ

Cooperative Çalışma Grubu,
RENAAL, IDNT

- ACEİ veya ARB ile serum kreatinin 2 katı artış – SDBY azalma
- Posthoc analizlerde proteinüri orta derecede uygun bir sonlanım parametresi

NON-DİYABETİK PROTEİNÜRİK KBY

REIN 2, AASK, Benazepril

- ACEİ veya ARB ile serum kreatinin 2 katı artış – SDBY azalma
- Proteinüri ne kadar yüksekse = yarar artmakta
- Proteinüri < 0.5 g/gün yararlı değil

KBY Progresyonunu Yavaşlatma – İyi Kanıt Düzeyi

RAS Blokajı

AŞIKAR DİABETİK NEFROZ

Cooperative C
RENAL

- ACEİ veya
- 2 katı a
- Posthoc
- orta derece
- pa

**NON-DİYABETİK
PROTEİNÜRİK KBY**

ASK, Benazepril

3 ile serum
tıtış – SDBY

r yüksekse =
akta
g/gün yararlı
eğil

ACE / ARB

Renal sonuçlar benzer
DETAIL çalışması
(Telm-Enapril)

ARB daha iyi tolere edilir?
MALİYET

KBY Progresyonunu Yavaşlatma – İyi Kanıt Düzeyi

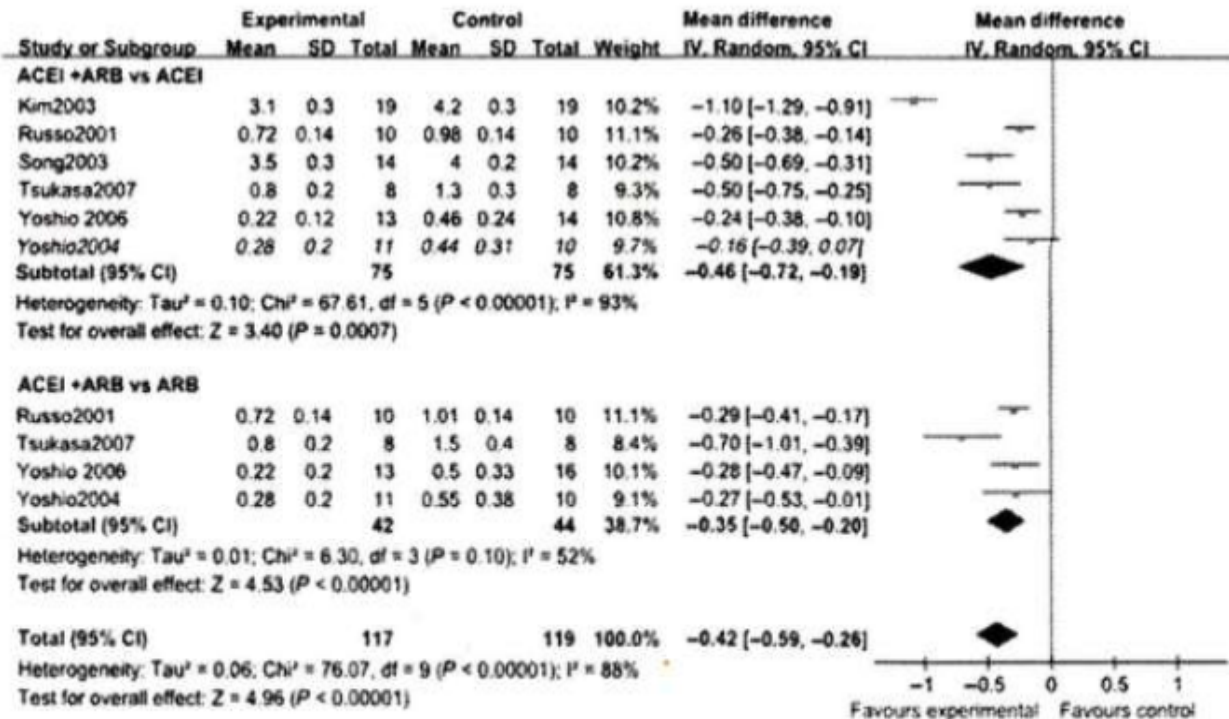
- RAS Blokajı
- Nonproteinürik KBY hastalarında renal yararlanımını gösteren kanıt yok
- 70 yaş üzeri GFR<60 hastaların % 5 inde proteinüri>0.5 gr
- Çalışmaların %75 inde 70 yaş üzeri hasta yok
- Veriler büyük KV çalışmaların alt grup analizlerine dayanmakta

KBY Progresyonunu Yavaşlatma – İyi Kanıt Düzeyi

- RAS BLOKAJI KOMBİNASYONU
 - Proteinürik KBY hastaları
 - ~~COOPERATE Çalışması~~

IgA Nefropatisinde ACEi & ARB Kombinasyonu

PROTEINURIA REDUCED



GFR
KB
Serum K

Etki yok

KBY Progresyonunu Yavaşlatma – İyi Kanıt Düzeyi

RAS BLOKAJI KOMBİNASYONU

NONPROTEİNÜRİK KBY
&
KV HASTALIK + KBY

ONTARGET
ALTITUDE

ONTARGET

KV Sekonder Koruma Çalışması (n=25260) RAS Blokajı Kombinasyonu

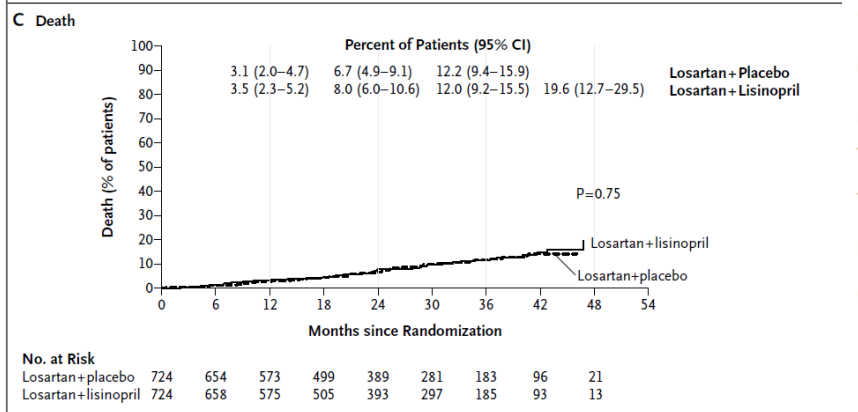
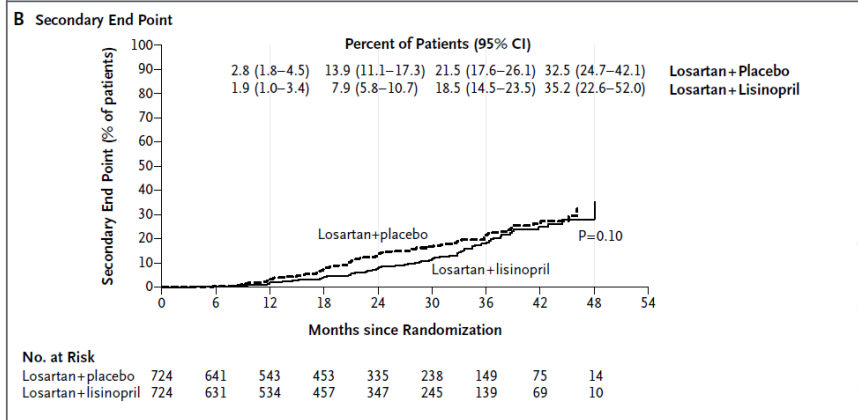
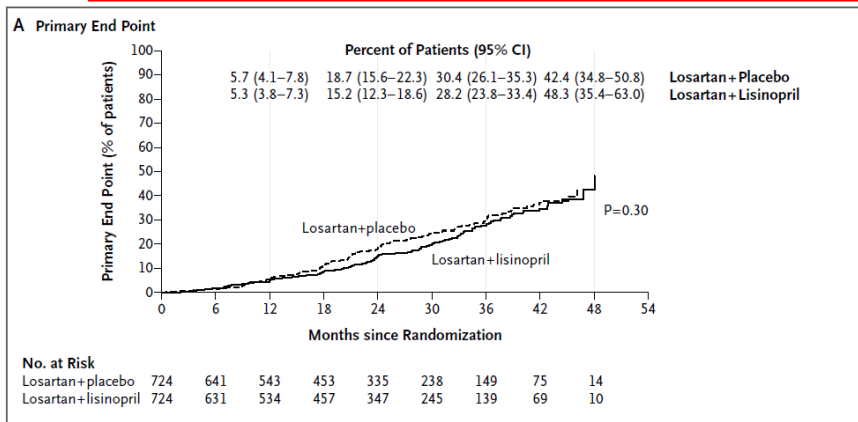
Çalışma grubu	Ortalama yaş 66 % 69 HT % 37 DM % 13 mikroalbuminürik % 4 makroalbuminürik
Kombinasyon grubunda kötü renal sonuçlar	Daha fazla hipotansiyon
	Daha fazla hiperkalemi
	Daha fazla kreatininde 2 kat artış
	ABH nedeniyle daha fazla diyaliz

ALTITUDE

**Yüksek riskli tip 2 DM (n=8561)
Renin İnhibitörlü RAS Blokajı Kombinasyonu**

Çalışma grubu	Ortalama yaş 64.5 %95 HT %100 DM %26 mikroalbuminürik %58 makroalbuminürik
Kombinasyon grubunda kötü renal sonuçlar	Daha fazla hipotansiyon
	Daha fazla hiperkalemi
	Daha fazla ABH
Renal sonuçlarda fark yok	SDBY

Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy



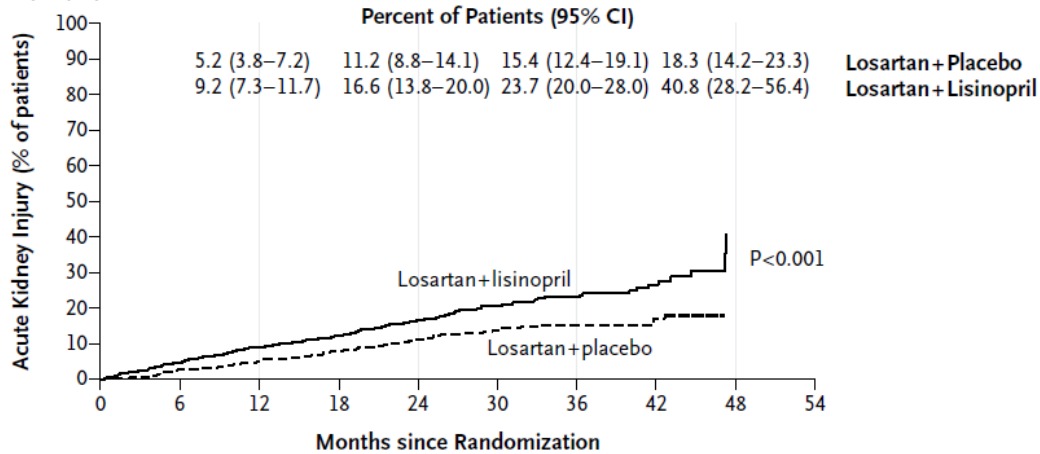
VA-NEPHRON-D
 >18 yaş Tip II DM
 Evre 2-3 KBY
 Proteinüri>0.3gr

METHODS

We provided losartan (at a dose of 100 mg per day) to patients with type 2 diabetes, a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of at least 300, and an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 30.0 to 89.9 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area and then randomly assigned them to receive lisinopril (at a dose of 10 to 40 mg per day) or placebo. The primary end point was the first occurrence of a change in the estimated GFR (a decline of ≥ 30 ml per minute per 1.73 m² if the initial estimated GFR was ≥ 60 ml per minute per 1.73 m² or a decline of $\geq 50\%$ if the initial estimated GFR was < 60 ml per minute per 1.73 m²), end-stage renal disease (ESRD), or death. The secondary renal end point was the first occurrence of a decline in the estimated GFR or ESRD. Safety outcomes included mortality, hyperkalemia, and acute kidney injury.

Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy

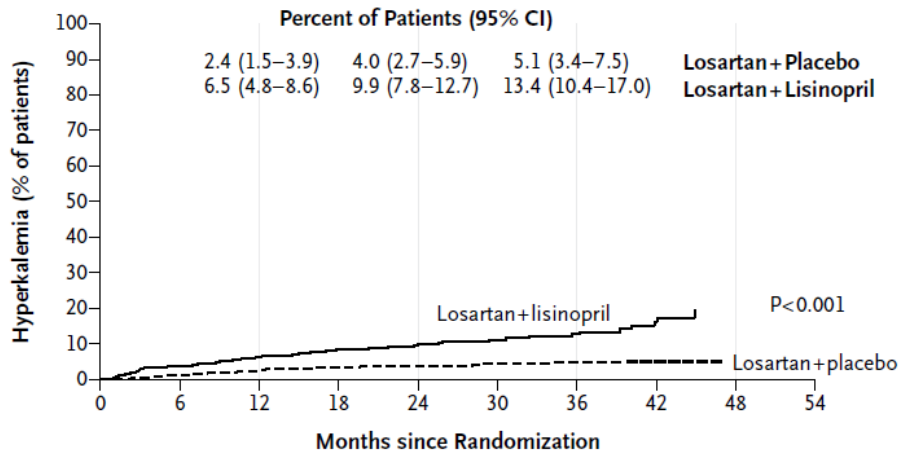
A Acute Kidney Injury



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Losartan+placebo	724	638	548	470	355	260	170	89	20	
Losartan+lisinopril	724	630	528	453	341	251	156	78	7	

B Hyperkalemia



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Losartan+placebo	724	648	563	487	379	271	174	90	20	
Losartan+lisinopril	724	631	535	458	347	258	154	71	10	

KBY HASTALARINDA KB TEDAVİ ÖNERİLERİ

- **RAS BLOKAJI**
- Proteinürik KBY hastalarında ilk seçenek (1B)
- Nonproteinüriklerde yararı az – yok
- Mikroalbuminüriden aşikar proteinüriye ilerlemeyi yavaşlatır
- Dual blokaj yaşlı vaskülopatili hastalarda uygun değil

KAN BASINCI HEDEFLERİ

	Proteinüri <0.3g/gün	Proteinüri 0.3g – 1g/gün	Proteinüri >1g/gün
Nondiyabetik	<140/90	<130/80	<130/80 veya genç ağır proteinürik hastalarda <125/75
İlaç grubu	Herhangi grup	ACEİ / ARB	ACEİ / ARB
Diyabetik	<140/90	<130/80	<130/80 veya genç ağır proteinürik hastalarda <125/75
İlaç grubu	ACEİ / ARB	ACEİ / ARB	ACEİ / ARB

KAN BASINCI HEDEFLERİ

	Proteinüri <0.3g/gün	Proteinüri 0.3g – 1g/gün	Proteinüri >1g/gün
Nondiyabetik	<140/90	<130/80	<130/80 veya genç ağır proteinürik hastalarda <125/75
ilaç grubu			ACEi / ARB
Diyabetik			<130/80 veya genç ağır proteinürik hastalarda <125/75
ilaç grubu	ACEi / ARB	ACEi / ARB	ACEi / ARB

ANCAK
Özellikle yaşlılarda doz
titrasyonu, yakın takip ile yan
etkilerden koruma

- İlginiz için teşekkürler....