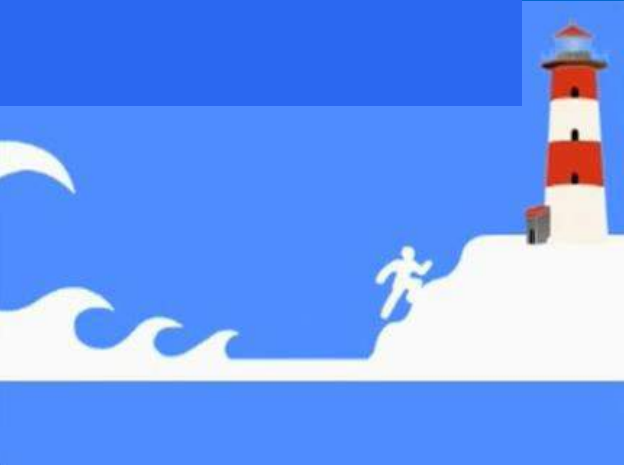


Normotansif normoalbuminürik diyabette RAS blokajının yeri var mıdır?



Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN
HÜTF Endokrinoloji Öğretim Üyesi



Kılavuzlara göre... HAYIR

- “Normotansif normoalbuminürik T1DM ve T2DM seyrinde ACEİ/ARB ile son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önlemek mümkün değil!
- ACEİ ile bu hasta grubunda makrovasküler hastalık önlenirken, ARB ile ona dair de kanıt yok!
- ARB ile normotansif hastada mikroalbuminüri önlenemiyor!

Dolayısıyla primer profilaksi için önermiyoruz”

-ADA/EASD

-American National Kidney Foundation (KDOQ1)

-AACE/ACE

-TDV/TDC

-TEMĐ

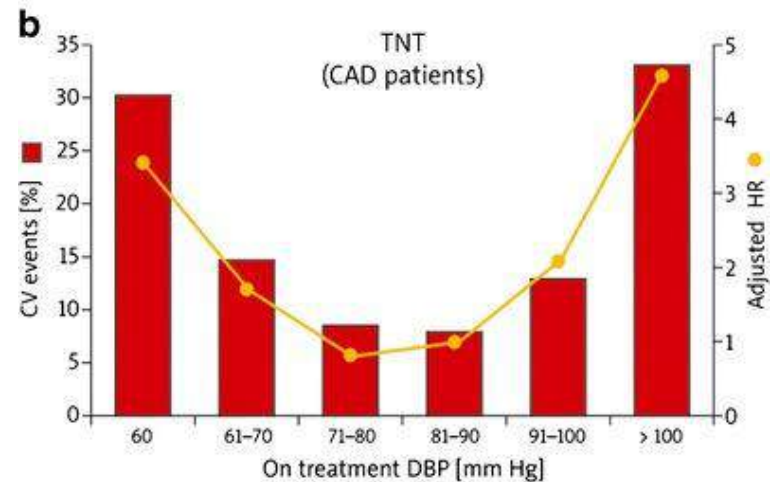
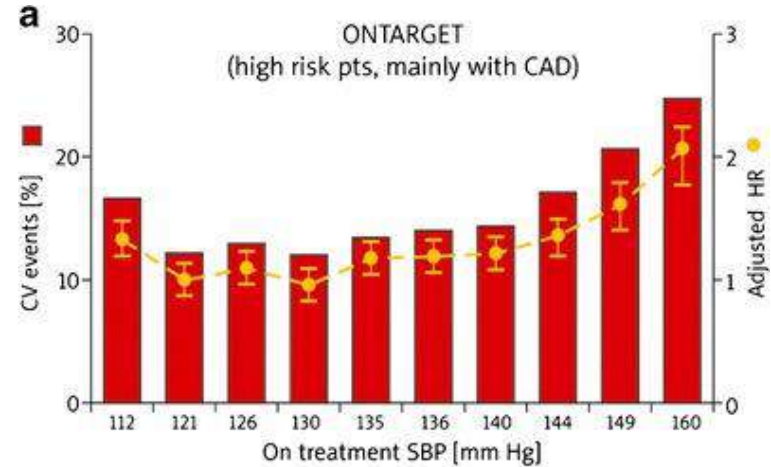
Ya normotansif, normoalbüminürik olduğu halde eGFR düşükse?

- Normotansif normoalbüminürik de olsalar, kategori G2 ve üzerindeki (eGFR<90 ml/dak) tüm diyabetlilerde AACE/ACE, RAS blokajı önermektedir.

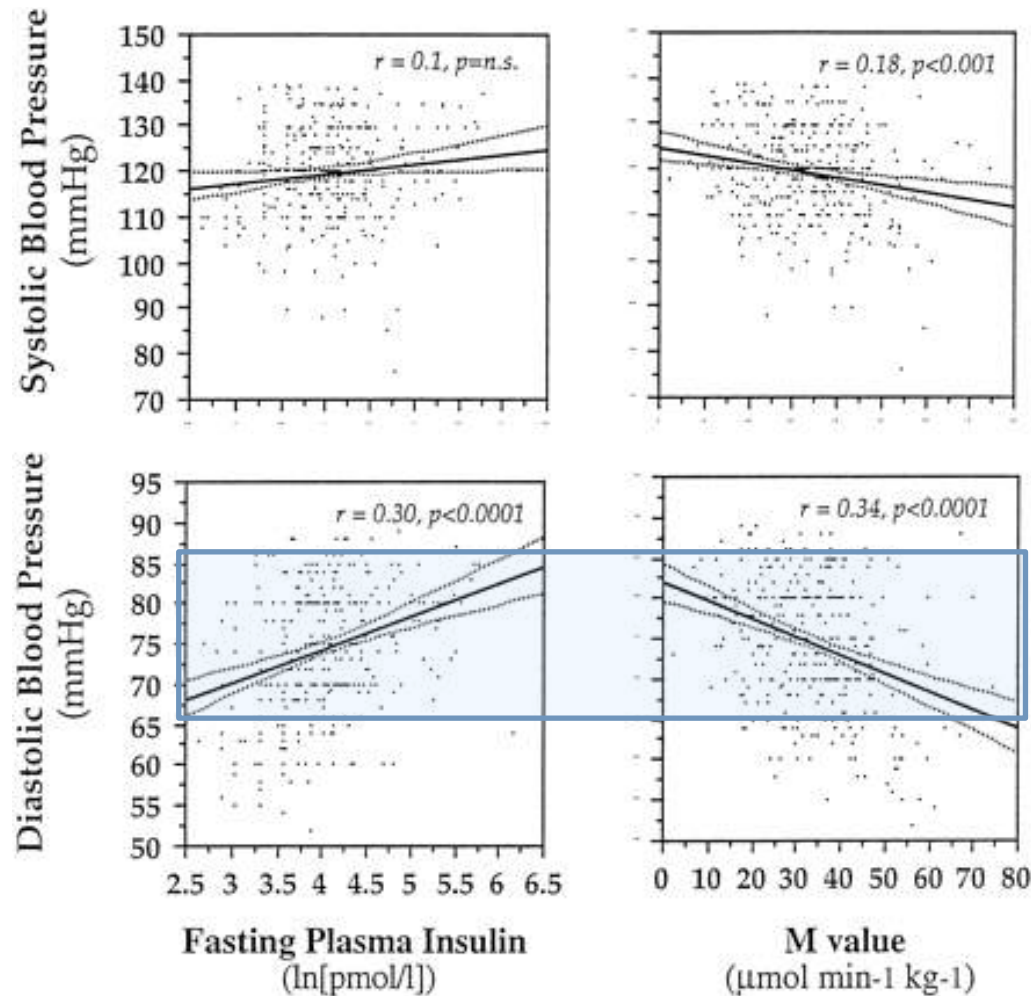
Kan Basıncı & J Eğrisi meslesi

KDOQ1:

- albuminürik hastada hedef KB <130 / 80
- non-albuminürik hastada hedef KB <140/90



Tam da diyastolik KB < 90 mmhg iken, insülin direnciyle KB arasında kuvvetli pozitif korelasyon vardı...



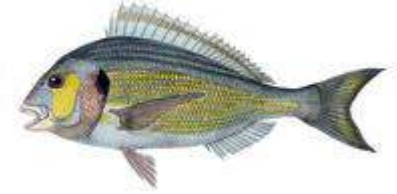
European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), 1997 Hypertension

Fakat...

Normotansif normoalbuminürik diyabette RAS blokajından beklentimiz sadece KB'ni daha da aşağıya mı çekmekti ?...



“Differential status of the renin-angiotensin system of silver sea bream (*Sparus sarba*) in different salinities”



- Çipuralar, değişen tuz oranlarındaki deniz suyuna en uyumlu balık türlerinden...
- Mekanizma?
- Düşük tuzlu ve yüksek tuzlu deniz suyunda çipuranın RAS aktivitesi ve vücut bileşimine bakmışlar...
- Yüksek tuzda, RAS inaktive, Ang II düşük, total vücut yağı düşük
- Düşük tuzda tersi...
- Ortamdaki tuz azaldıkça RAS aktive, balık yağı

Genetic Variation in the Renin–Angiotensin System and Abdominal Adiposity in Men: The Olivetti Prospective Heart Study

Pasquale Strazzullo, MD; Roberto Iacone; Licia Iacoviello, MD, PhD; Ornella Russo; Gianvincenzo Barba, MD; Paola Russo, BS; Andria D’Orazio; Antonio Barbato, MD; Francesco Paolo Cappuccio, MD, FRCP; Eduardo Farinaro, MD; and Alfonso Siani, MD

Background: The renin–angiotensin system is involved in adipocyte growth and differentiation and possibly in adipose tissue metabolism.

Objective: To investigate the association of polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) *I/D* gene, angiotensinogen *M235T* gene, and angiotensin II type 1 receptor *A1166C* gene with body mass index, body fat pattern, and obesity-associated hypertension.

Design: Cross-sectional longitudinal study.

Setting: The Olivetti factories in Marcanise and Pozzuoli, suburbs of Naples, Italy.

Participants: 959 adult men, 25 to 75 years of age.

Measurements: Renin–angiotensin system polymorphism, anthropometric indexes, blood pressure, and serum glucose and insulin levels.

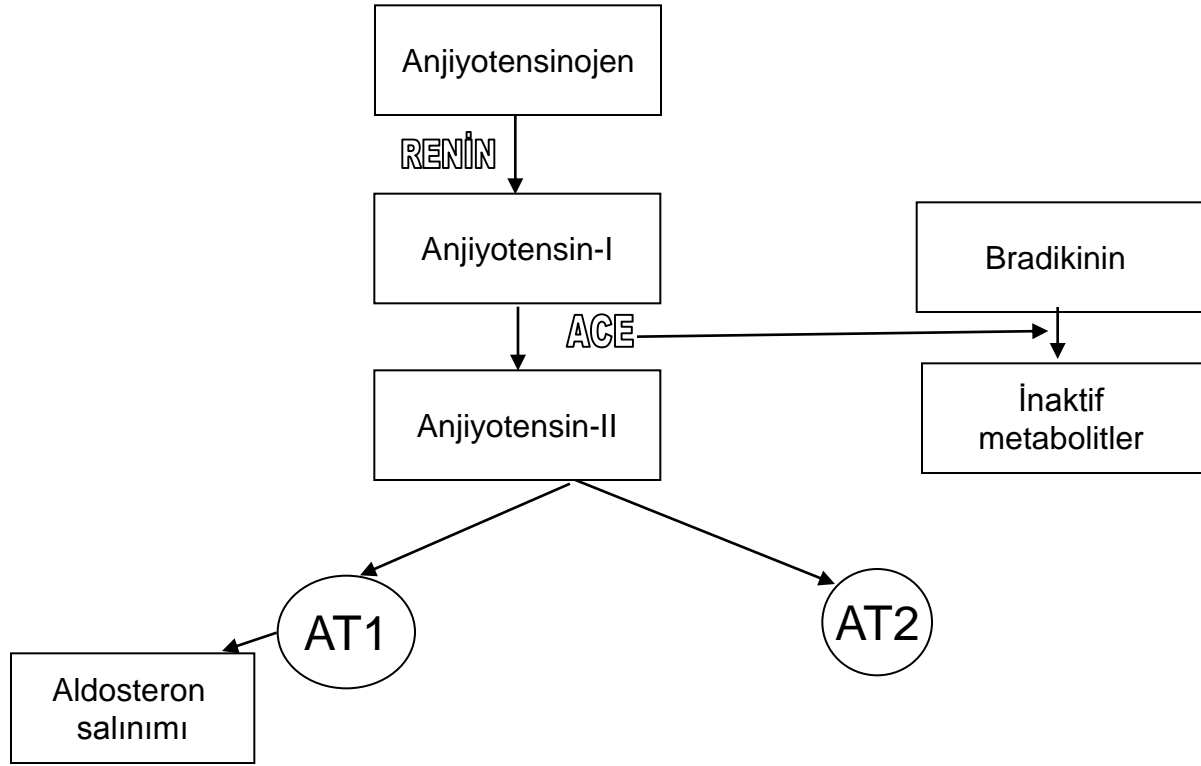
Results: No association was detected between angiotensinogen or angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and anthropometric indexes or blood pressure. For ACE *I/D* polymorphism, significant age–genotype interaction was detected on cross-

sectional observation; the relation of body mass index, waist circumference, and diastolic blood pressure to age was significantly greater in persons with the *DD* genotype than in those with the *ID* or *II* genotype. Overweight and abdominal adiposity were more common in men with the *DD* genotype, particularly among older participants (51.1% vs. 36.5% and 33.1% vs. 22.0%, respectively). Odds ratios were 1.82 (95% CI, 1.16 to 2.87) for overweight and 1.76 (CI, 1.06 to 2.90) for abdominal adiposity. Among 314 untreated men first examined 20 years earlier, those with the *DD* genotype had greater age-adjusted weight gain (1.45 kg [CI, 0.12 to 2.78 kg]) and change in diastolic blood pressure (2.83 mm Hg [CI, 0.39 to 5.28 mm Hg]). The relative risk for overweight was 2.34 (CI, 1.32 to 4.15) among participants with the *DD* genotype versus those with the *ID* or *II* genotype.

Conclusions: The ACE *I/D* polymorphism was a significant predictor of overweight and abdominal adiposity in men. *DD* homozygosity was associated with larger increases in body weight and blood pressure in aging persons, as well as with higher incidence of overweight.

Klasik RAS: sistemik bir kaskad idi!

KC
Bb
AC
Tüm dokular
Adrenal



Vazokonstriksiyon
Anti-natriürez
Proliferasyon
Renin inhibisyonu

Susama hissi
Sempatik tonus artışı

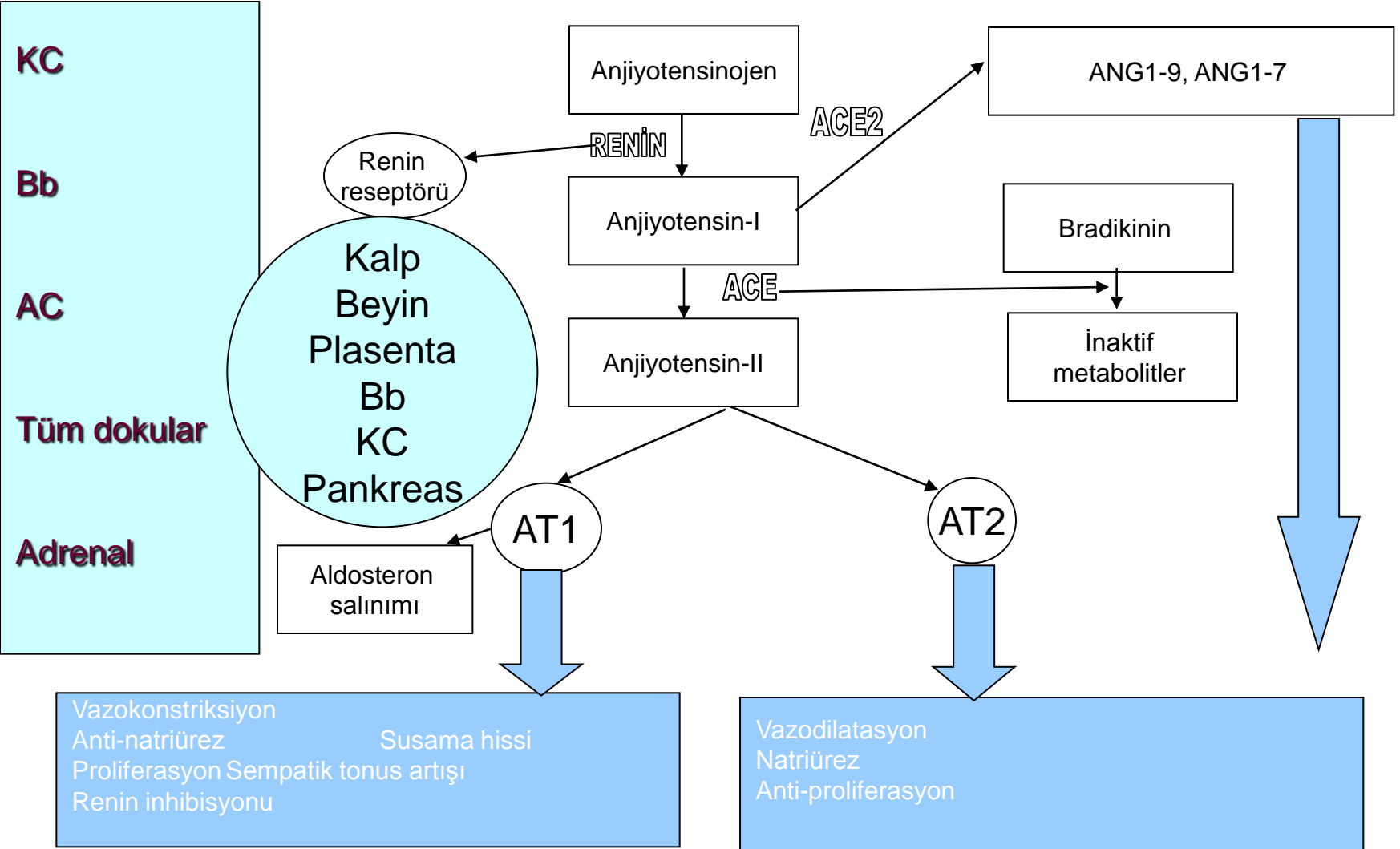
Etki ?

RAS: yeni keşifler....

- Ekstrahepatik anjiyotensinojen ekspresyonu (bb dahil)
- Ekstrapulmoner ACE ekspresyonu (tüm vasküler yatak, koronerler ve myokard dahil)
- Pankreasda lokal RAA ekspresyonu
- Lokal RAA, sistemik RAA'dan bağımsız!

Lokal RAS: otokrin-parakrin etki!

Yeni RAS



RAS'ın majör aktör ürünü: AngII

- Hemodinamik stabilizasyon
 - Vazokonstriksiyon
 - Antinatriürez
 - Sempatik tonus artışı
 - Pro-oksidan (NADPH oksidaz uyarısı)
 - Pro-inflamatuvar
 - Pro-trombotik
 - Pro-fibrotik (TGF-beta)
 - Anjiyojenik
 - Makrofaj kemoatraktan (MCP-1)
- Hipertansiyon
- Mikrovasküler
+
makrovasküler
hastalık
patogenezi

İnsülin direnci-T2DM seyrinde sistemik RAS

- Tutarlı bir ilişki yok!
- Sistemik RAS aktif olabilir, normal olabilir, hipoaktif olabilir!
 - renin normal, yüksek, düşük olabilir.
 - AngII düşüktür.
 - Plazma prorenin düzeyi artmıştır.
- Lokal/doku RAS sistemik RAS kontrolünden çıkmış, otonomi kazanmıştır.
- Ama her durumda RAS blokajı nefropati progresyonunu önler.
- Candesartan retinopatiyi önler (DIRECT)
- RAS blokajı T2DM'i önler:
 - HOPE, 2000
 - LIFE, 2002
 - VALUE, 2004
 - ANBP2, 2003

Lokal RAS aktivasyonu ve insülin

- **Periferik etkiler**
- İskelet kasında GLUT4 translokasyonu baskılanır (Wu et al, 2004)
- Ang II doğrudan insülin reseptörünü fosforile eder (Folli et al, 1999)
- Ang II intraselüler insülin sinyal yolağını (PI3-kinaz) inhibe eder (Folli et al, 1999)
- RAS blokajı adiponektin ve leptini yükseltir (Kon et al, 2004)
- **Pankreatik etkiler**
- Adacık merkezinde AT1 reseptörleri, adacık periferinde AT2 reseptörleri hakimdir! (Tahmasebi et al, 1999)
- AT1 ağırlıkla beta hücrelerinde, AT2 ağırlıkla delta hücrelerinde hakimdir.
- Lokal pankreatik RAS doğrudan adacık perfüzyonunu kontrol eder. (Janson et al, 1994)
- RAS aktivasyonu adacık merkezinden kanı, perifere yönlendirir, insülin salınımını azaltır. (Carlsson et al 1998)

İnsülin direnci

Beta hücre disfonksiyonu

Retinal/renal lokal RAS
pre-diyabet ve T2DM seyrinde
hiperaktiftir!
Zararlı kol tarafına kaymıştır
(AT1 <<<<<<<AT2)

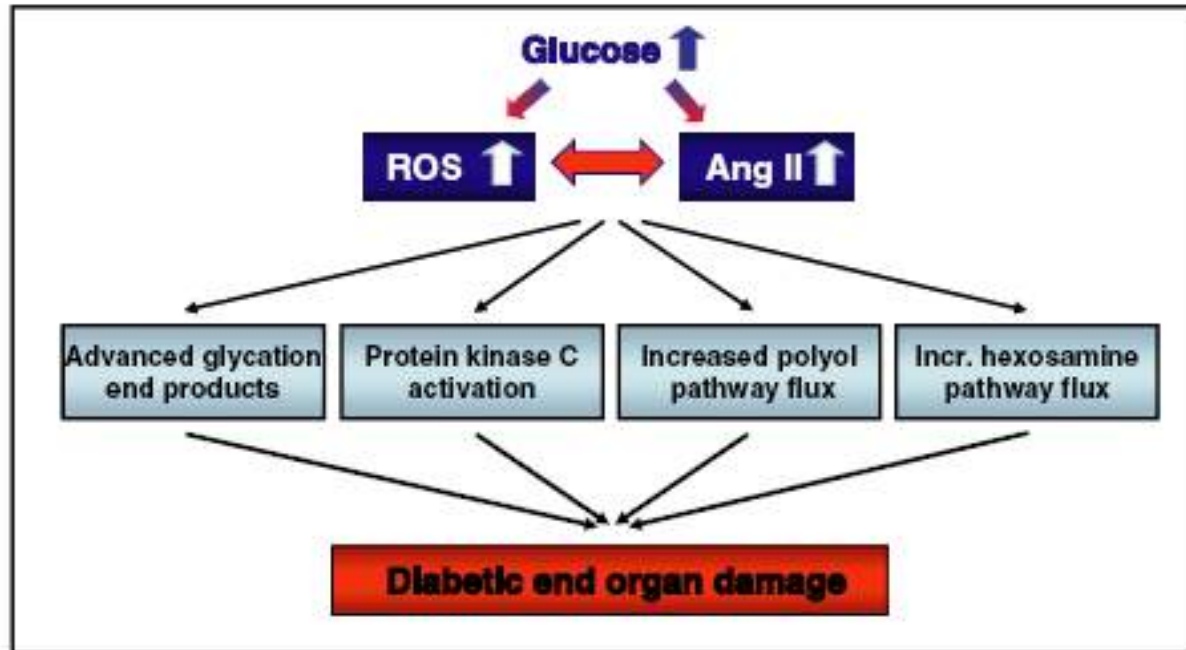
Kronik hiperglisemik hücre hasarında lokal RAS

- Anjiyotensinojen promoter'ında glukoza duyarlı bir birim mevcut. Kronik hiperglisemi ANG ekspresyonunu uyarır.
- Kronik hiperglisemi doğrudan lokal RAS aktiveştirir, ANG II oluşumu artar, AT1 sayısı artar, AT2 sayısı azalır.
- Artan ANG II, doğrudan NADPH oksidaz aktivitesini uyararak, dokuda oksidatif stres yaratır (ROS)

Toma et al, J Clin Invest, 2008

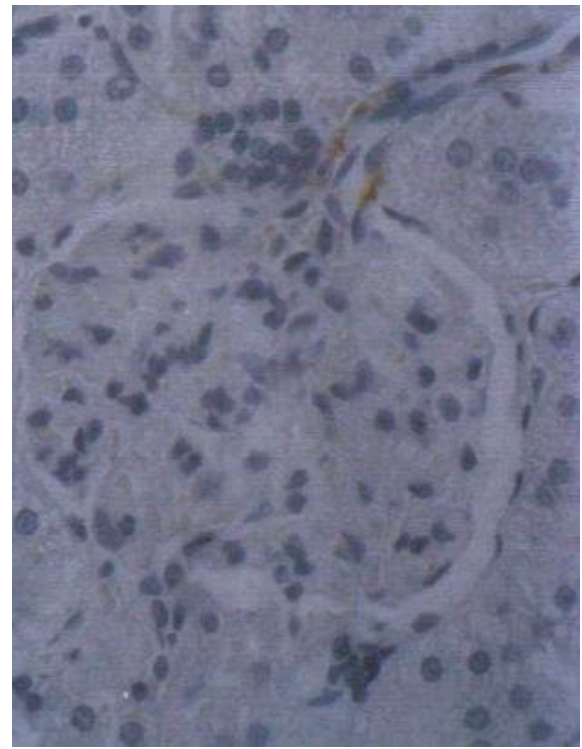
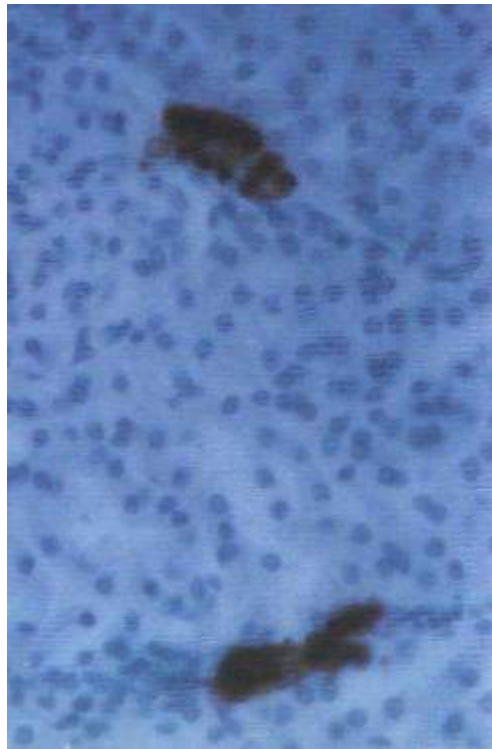
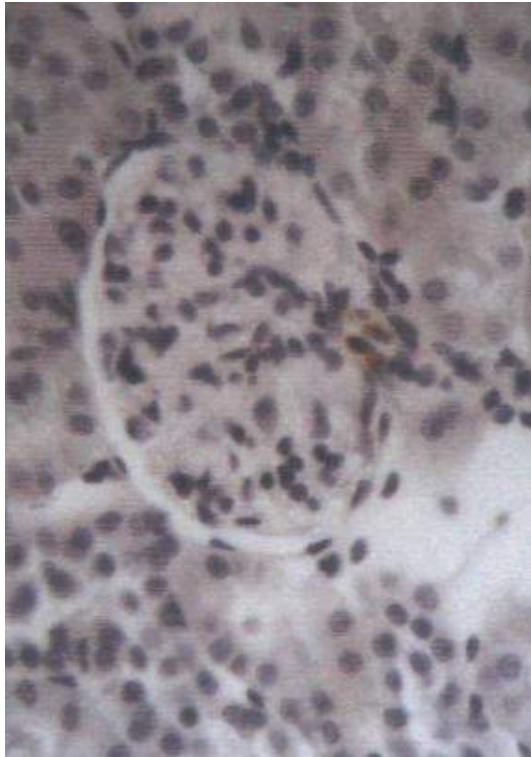
Steckelings UM et al, Fundemantal & Clin Pharmacol, 2009

Diyabetik organ hasarında Toma modeli



Toma et al, J Clin Invest, 2008

Diyabetik doku hasarında sistemik RAS vs lokal RAS: T2DM hayvan modelinde renin ekspresyonu



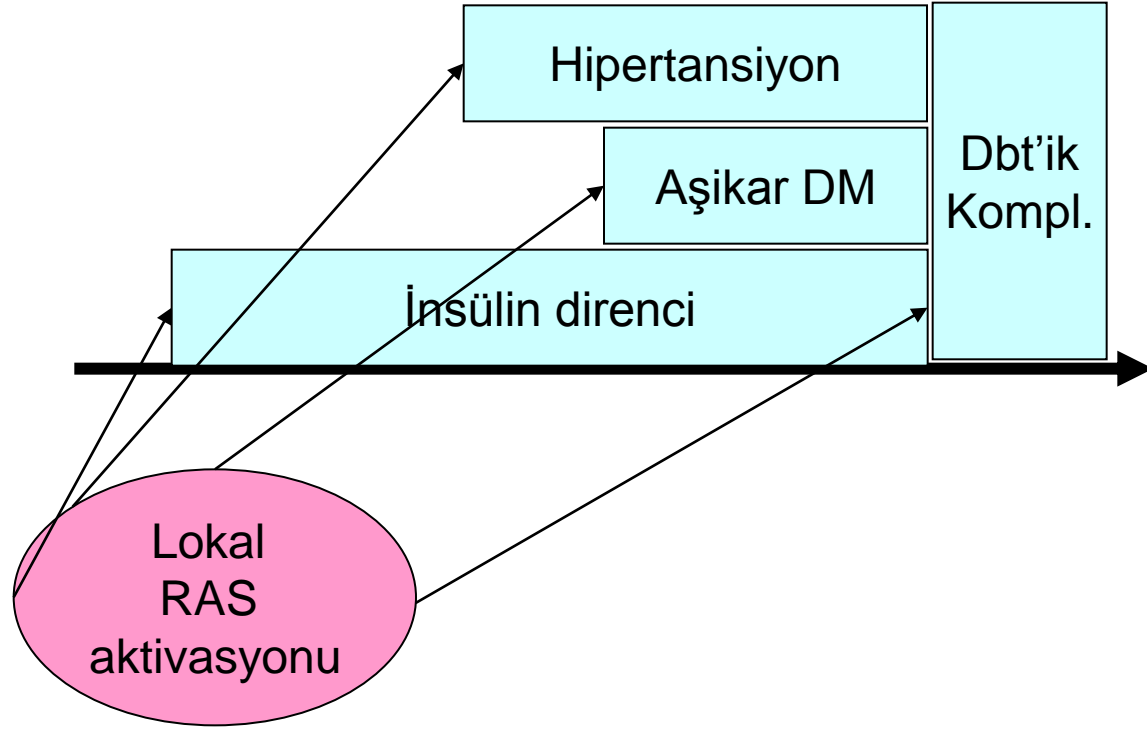
Kontroller

DM-2.ay

DM-12.ay

Hiperglisemik hücre hasarı modellerinde,
JGA renin ekspresyonu önce artarken,
takiben belirgin azalmakta, buna karşın
ANGII mRNA sı değişmemektedir.

Diyabetik kronik dejeneratif
değişikliklerde, aktive olan sistemik
değil,
lokal RAS'dır!



Lokal RAS aktivitesindeki bireylerarası değişkenliğin kökeni nedir?

- Modern insanın RAS'a ihtiyacı kalmamıştır!
- Evrimde su-tuz tutmak üzere hayati bir adaptif kazanımdı, korundu!
- Köle hipotezi: Afro-amerikalılardan sağ kalanlar, en aktif RAS sahibi olanlardı...
- Bireyler arası lokal RAS aktivitesindeki değişkenliğin % 80'i genotip (polimorfizmler)

“Nefrologlar, irreversibl RAS blokajı arıyor”

Gavras H et al, Hypertension 2007

Weder et al, Hypertension 2007

Falkner B. Hypertension, 1990

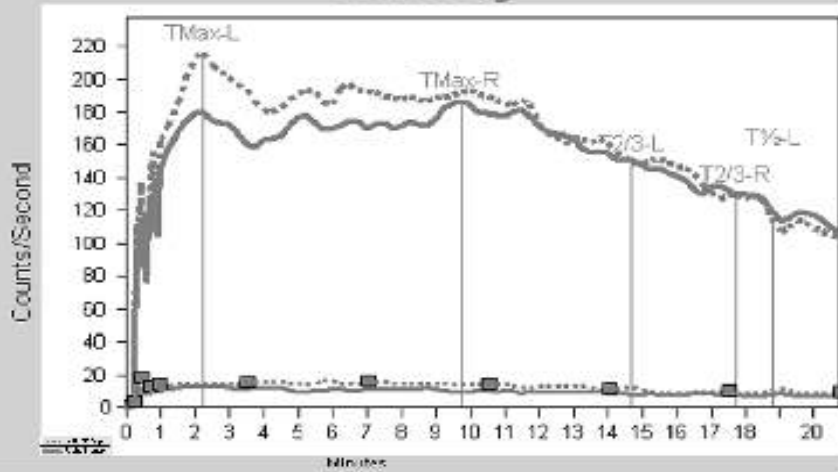
Bireyler ararsı RAS aktivitesi deęiřkenlięinin kökeni polimorfizmler olabilir mi?

- T2DM hasta popölasyonunda kaptoprile renal hemodinamik yanıt açısından RAS polimorfizmleri arasında fark var mıdır?
- ACE I/D polimorfizm (DD, ID, II)
- AT1R A1166C (AA, AC, CC)
- AGT M235T (MM, MT, TT)

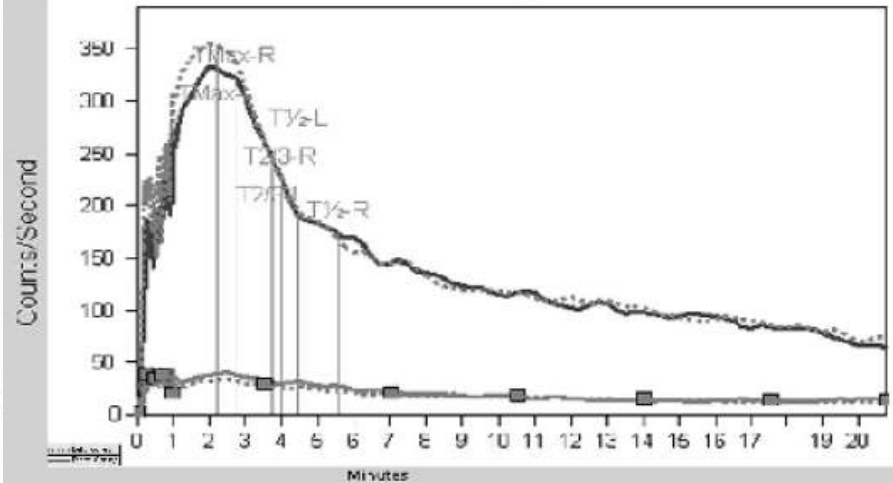
Volkan-Salanci B., Dagdelen S., Alikasifoglu M., Erbas T., Hayran M. ve Erbas B. Impact of renin-angiotensin system polymorphisms on renal haemodynamic responsiveness to acute angiotension-converting enzyme inhibition in type 2 diabetes mellitus.

J Renin Angiotension Aldosteron Syst. 10, 41-50 (2009)

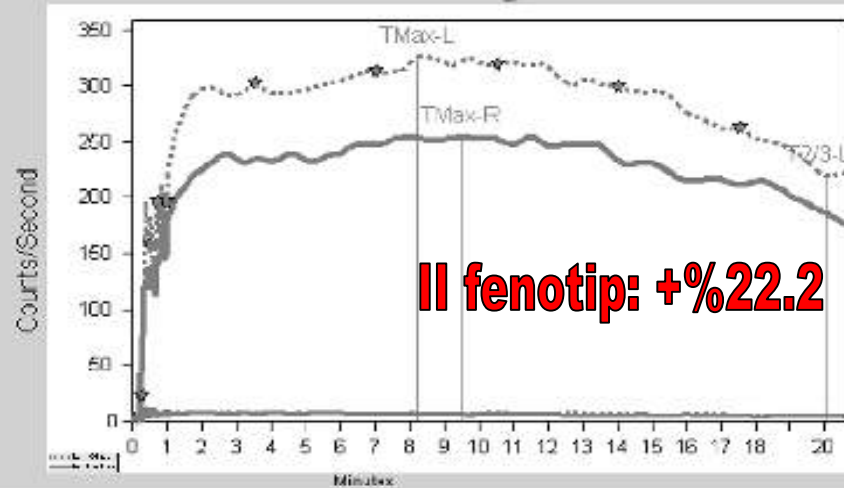
Kidney



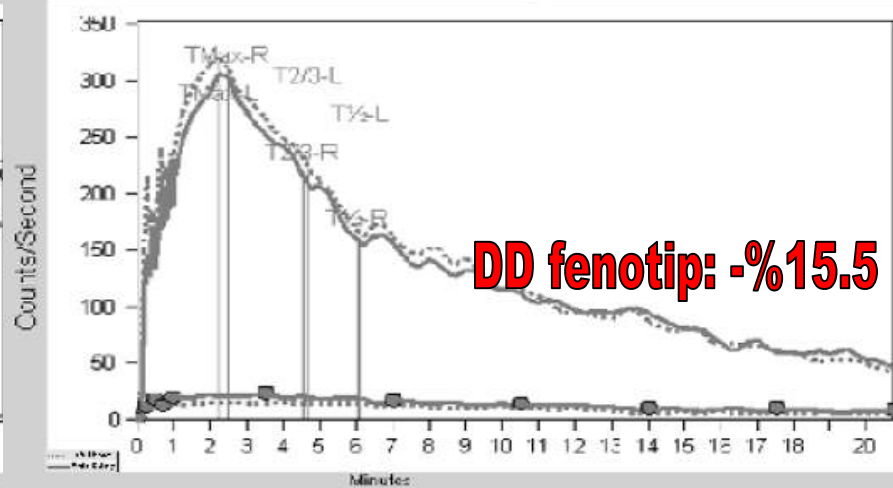
Kidney



Kidney

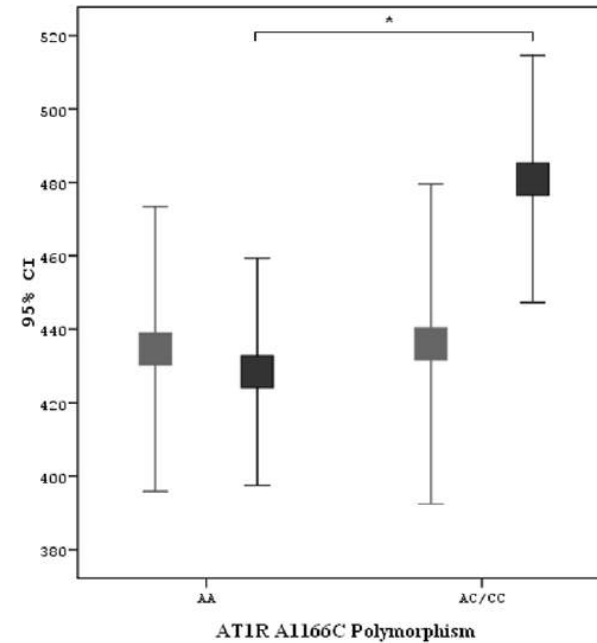
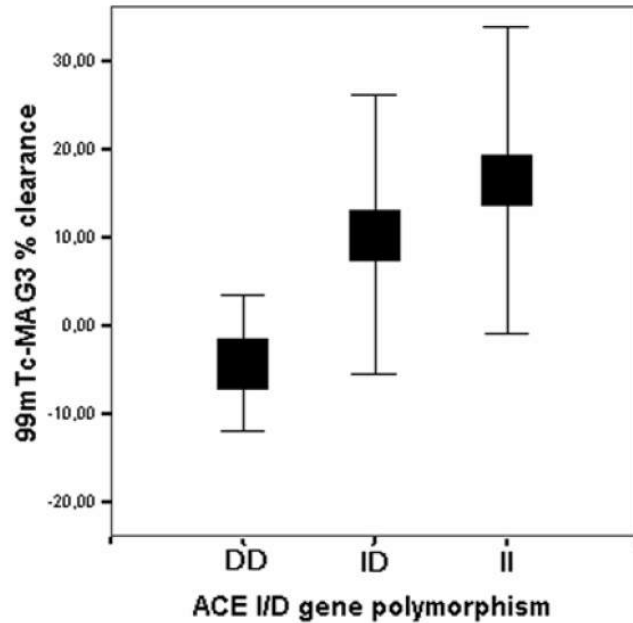


Kidney



Salancı BV, Dagdelen S et al, RAAS 2009

RAS polimorfizmlerinin, ACEI'ne renal hemodinamik yanıt değişkenliği üzerine etkisi



RAS polimorfizmi ve nefropati

- ACE polimorfizmi: ACE düzeyleri daha yüksek, daha fazla ANG II oluşturma potansiyelleri var, ACEİ'den daha az fayda görüyorlar...
- AT1R polimorfizmi: fark yok!
- ANG polimorfizmi: fark yok!

RAS gerek komplikasyonlara
yatkınlık, gerekse tedaviye
yanıtta gördüğümüz
değişkenliğin nedenlerinden
birisidir!

AACE/ACE 2015

- “RAS blokajı, diyabetik retinopati gelişiminin önlenmesinde etkilidir”
- Gerekçe: DIRECT çalışmaları

AACE/ACE DM guideline, Endocr Pract 2015

DIRECT

(Diabetic Retinopathy Candesartan Trials)

- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 klinik çalışma
- Hipotez:
 - “ARB (candesartan 16 mg > 32 mg), normotansif normoalbuminürik T1DM seyrinde retinopatiji önler (DIRECT 1)”
 - “ARB (candesartan), normotansif normoalbuminürik T1DM seyrinde nonproliferatif retinopatinin progresyonunu önler (DIRECT 2)”
 - “ARB (candesartan), normotansif normoalbuminürik T12DM seyrinde nonproliferatif retinopatinin progresyonunu önler (DIRECT 3)”
- 30 ülkeden n: 1421 (DIRECT1), 1905 (DIRECT2), 1905 (DIRECT3) hasta
- T: median 5 yıl
- Çalışma başında ve seyrinde retinal fotoğraflar çekilip tek merkezden skorlandı.

Sjølie AK, DIRECT Study group, JRAAS, 2005

DIRECT

- Normotansif T2DM'de candesartan makrovasküler olayları önleyemez.
- Normotansif normoalbuminürik T1DM'de mikroalbuminüriyi önleyemez.
- Normotansif normoalbuminürik T2DM'de mikroalbuminüriyi önleyemez.



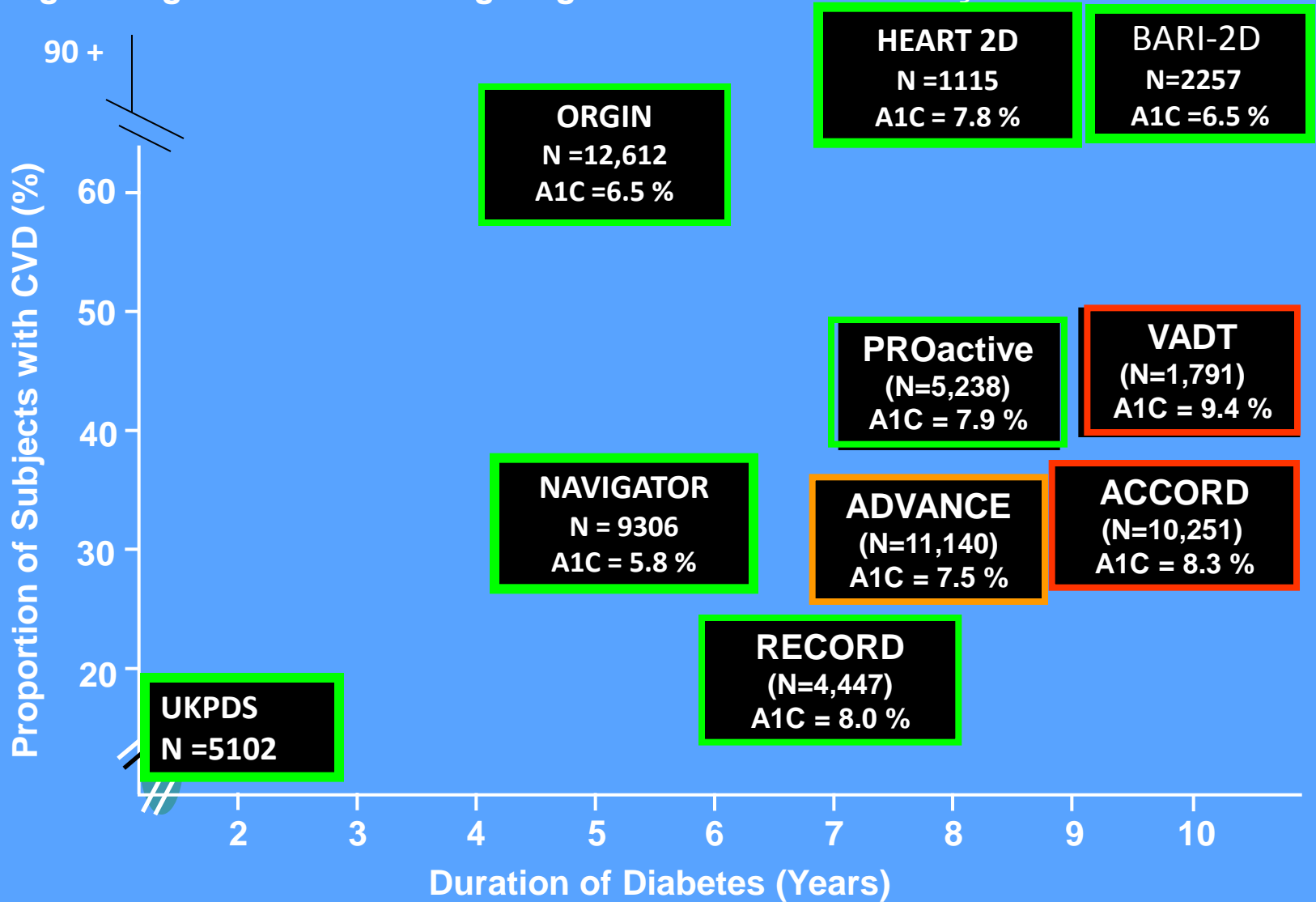
FAKAT:

- T1DM'de retinopati çıkışını önler, varolan retinopatinin ilerlemesini önleyemez.
- T2DM'de retinopatinin ilerleyişini önleyebilir.

(EUCLID çalışmasında lisinopril de retinopatiyi önlemişti)

YÖNTEM SORUNU: Diyabet seyrinde bir tedavi,

hastalığın hangi evresinde verildiğine göre farklı hatta zıt sonuçlar verebilir!



Yöntem sorunu...

- RAS blokajına yanıt açısından ACE/Ang reseptör gen polimorfizmleri tarafından belirlenen ciddi bireysel farklılıklar var. D/I alleli yaygın deneklerle yürütülen bir çalışma, D/D ağırlıklı bir grupta aynı sonucu vermez.
- ARB'ler ve ACEİ kendi içinde hepsi birbirinin aynı moleküller değil! Doku penetransı yüksek bir molekül ile düşük bir molekül aynı sonucu vermez.

Sonuç

- RAS hem diyabet gelişiminde hem diyabetin komplikasyonlarının gelişiminde çok önemli bir yolaktır.
- T1DM'de RAS blokajı retinopatiyi önler.
- Ulusal veya uluslar arası hiçbir kılavuz normoalbuminürik normoalbuminürik diyabette primer profilaksi için RAS blokajı önermemektedir.

