

## **Diyabetik Nefropatide Tedavi Yaklaşımları** *Diabetic Nephropathy Treatment Approaches*

### **Öz**

Diyabetik nefropati gelişmiş ülkelerin hemen hepsinde olduğu gibi ülkemizde de böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Klasik tedavi yaklaşımı sıkı glisemik kontrol sağlanması ve özellikle renin anjiotensin sistemini bloke eden ilaçlar ile iyi kan basıncı regülasyonunun sağlanması şeklinde özetlenebilir. Ancak bu tedaviler optimize edilse bile bazı hastalarda diyabetik nefropatinin ilerlemesi engellenememektedir. Son yıllarda diyabetik nefropatinin patogenezinde yeni mekanizmaların ortaya konulması, yeni tedavi yaklaşımlarının da geliştirilmesini sağlamıştır. Bu makalede güncel tedavi yaklaşımını gözden geçirilmiştir.

### **Abstract**

Similar to most of the developed countries diabetic nephropathy is the leading cause of renal failure in our country. Classical treatment for diabetic nephropathy, consist of tight glycemetic control and optimization of blood pressure using renin angiotensin system inhibitors. However, diabetic nephropathy can progress despite those measures. In the recent years, ongoing researches, revealed new patogenetic mechanism, and potential targets for the management of diabetic nephropathy. In this article, we review current therapeutic options for the management of diabetic nephropathy

Diyabet tüm dünya çapında önemli bir sağlık problemidir. Yapılan çalışmalar, dünya çapında 2010 yılında 285 milyon (%6.4) olan diyabetik hasta sayının 2030 yılında 439 milyona (%7.7) çıkacağını öngörmektedir (1). Diyabetik nefropati (DN) diyabetik hastaların yaklaşık %30'unda ortaya çıkar ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir, ABD'de renal replasman tedavisi (RRT) alan hastaların %42'sinde etyoloji DN'dir (2). Ülkemizde bu oran en son ulusal registry verilerine göre %33.5 civarındadır (3). DN bu kadar yaygın olarak görülmesine karşın gelişme mekanizması kesin olarak ortaya konamamıştır (4). Klasik olarak metabolik ve renin anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonuna bağlı hemodinamik hasar sonucu DN'nin geliştiği ve ilerlediği öne sürülmektedir (5). Ancak deneysel çalışmalar DN'nin ilerlemesinde inflamasyonun da temel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (4). Ayrıca diyabetik böbreğe olan

**Prof. Dr. Nurhan SEYAHİ**  
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa  
Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**  
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa  
Tıp Fakültesi, Kocamustafapaşa Cad.  
No:53, 34098 İstanbul

**Tel/phone:** +90 212 414 3000  
**E-mail:**nseyahi@yahoo.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Diyabet, Diyabetik Nefropati, Böbrek yetmezliği

### **Keywords:**

Diabetes, Diabetic Nephropathy, Renal Failure

**Geliş Tarihi - Received**  
27/02/2016  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
28/03/2016

iskemik hasarın da (doku hipoksisi) DN'nin ilerlemesinde rolü olduğu öne sürülmektedir (6). DN'nin kesin tedavisi olmasa da hastalığın yavaşlamasını sağlayan tedavi yaklaşımları mevcuttur. Bu tedavilerin standart tedaviler ve yeni tedaviler olarak iki grupta incelenebilir, son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda ise hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavilerin yanı sıra transplantasyon da uygulanabilir. DN ile ilgili önemli randomize kontrollü klinik çalışmalar literatürde kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir (7).

## Standart Tedaviler

### Optimal Glisemik kontrol

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette iyi glisemik kontrol ile diyabetik nefropatinin ortaya çıkışının ve ilerlemesinin yavaşlatılacağı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (7). Örneğin UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ve daha yeni olarak ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) çalışmaları sıkı glisemik kontrol ile micro ve macro albuminüri riskinin azaltılabileceğini göstermişlerdir (8,9). Ancak glisemik kontrolün bir göstergesi olan HbA1c için ideal hedefin ne olduğu konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. HbA1c'nin çok fazla düşürülmesi de istenmeyen sonuçlara yol açar, nitekim ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasında yoğun tedavi grubunda (HbA1c hedefi  $<6.0$ ) standart tedavi (HbA1c hedefi  $<7.0-7.9$ ) grubuna göre mortalite artmış bulunmuştur (10). Güncel olarak Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği HbA1c  $<6.5$  hedefini önerse de Amerikan Diyabet Birliği HbA1c hedefini  $<7$  olarak önermektedir (11).

Kronik böbrek hastalığı olanlarda oral hipoglisemik ilaçların kullanımı sırasında dikkatli olmak gereklidir. Özellikle yaşlı hastalarda uzun etkili sülfanilüreler (clorpropamid veya glibenklamid gibi) uzamış hipoglisemiye neden olabilirler bu nedenle kaçınmak uygun olur (7). Metformin böbrek hastalığı olanlarda öldürücü olabilen laktik asidoza neden olabilir. Bazı yazarlar hesaplanmış GFR  $<30$ ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalarda kullanılmamasını GFR 30-60ml/dk/1.73m<sup>2</sup> aralığında ise yarı doz kullanımı önermektedir (7). Bazı kaynaklarda ise kreatinin değerinin 1.7 mg/dl'nin üstünde olması durumunda metformin kullanılmaması önerilmektedir (12). Metformin, böbrek fonksiyonları normal olsa bile cerrahi operasyona girecek hastalarda veya radyokontrast alacak hastalarda kullanılmamalıdır (7). Sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin böbrek yolu ile elimine olan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleridir ve GFR  $<60$ ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ise doz azaltımı yapılmalıdır, linagliptin ise GFR'den bağımsız olarak kullanılabilir. Sodyum glukoz co-transporter 2 inhibitörleri canag-

liflozin ve empagliflozin GFR  $<45$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ise kullanılmamalıdır, dapagliflozin GFR  $<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olunca kullanılmamalıdır (7).

### Kan Basıncı Kontrolü ve Renin- Anjiyotensin Sistemi

Hipertansiyon diyabetiklerde sık rastlanan bir ko-morbiditedir. Ayrıca diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesi ile de ilişkilidir. Bir çok klinik çalışma sıkı kan basıncı kontrolü ile kullanılan ilaçtan bağımsız olarak mortalitede azalma sağlandığını göstermiştir (13,14 ).

RAS inhibitörleri olan anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolü sağlamanın yanı sıra ek böbrek koruyucu etkiler de sağlarlar. Efferent arteriolün gevşemesini sağlayarak glomerül için basıncı düşürür ve proteinüriyi azaltırlar. Renoprotektif etkileri MARVAL (Microalbuminuria reduction with Valsartan) çalışması ile açıkça gösterilmiştir (15). Ayrıca RAS blokajına bağlı mikroalbuminürideki gerileme tedavi kesildikten sonra da devam edebilir, bu da muhtemelen glomerüldeki yapısal düzelmenin bir bulgusu olarak yorumlanabilir (16). RAS blokajı micro-albuminüriyi olduğu kadar macro-albuminüriye de geriletir (17, 18). ACEi ve ARB'lerin karşılaştırılabilir etkileri vardır ve bir grubun diğerine üstün olduğunu düşündüren fazla veri yoktur. Genel konsensus birbiri yerine kullanılabilecekleri şeklindedir. (7). Genellikle ACEi'ne bağlı öksürük gelişen hastalarda ARB tercih edilmektedir. Unutulmaması gereken RAS blokajı ile ilgili bir çok çalışmanın sekonder önleme çalışması olduğudur. Yani normoalbuminürik normotansif hastalarda RAS blokajı ile ilgili kesin veriler mevcut değildir (7).

ACEi ve ARB kombinasyonu daha iyi RAS blokajı sağlayacağı düşüncesi ile tavsiye edilmiş olsa da bir çok klinik çalışmada, kombinasyon tedavisi, hiperkalemi, artmış akut böbrek hasarı gibi bulgularla ilişkili bulunmuştur, buna karşın DN'nin yavaşlatılması açısından faydalı bulunmamıştır. Bu nedenle günümüzde DN tedavisi için kombinasyon tedavisi tavsiye edilmemektedir (7). ACEi veya ARB tedavisi sırasında gözlenen renin aktivitesi artışı nedeniyle direk renin inhibitörü aliskiren'in tedaviye eklenmesinin faydalı olabileceği düşünülmüş olsa da bu yaklaşım ile de artmış yan etki gözlenmiş ancak faydalı etki görülmemiştir (7). Yine aynı şekilde aldosteron antagonistlerinin de tedaviye eklenmesi hiperkalemi riskinde artmaya neden olmaktadır, ayrıca bu yaklaşım ile de DN için faydalı etkiler elde edildiğini gösteren sağlam veri yoktur (7). Tüm bu noktalar dikkate alınca DN'de RAS inhibisyonunun tek ajanla yapılması daha uygun görülmektedir. Renal perfüz-

yonun bozuk olduğu zamanlarda tek ajanla yapılan RAS inhibisyonu bile akut böbrek hasarı gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle diyare gibi dihidratasyona yol açabilecek durumlarda veya cerrahi girişim öncesi geçici olarak bu ilaç grubuna ara vermek uygun olabilir (7)

### **Yeni Tedaviler**

RAS blokajı ile ideal kan basıncı kontrolü ve sıkı glisemik kontrol sağlansa da hastaların önemli bir kısmında böbrek yetmezliğinin ilerlemesi devam etmektedir. Bu konuda bir çok çalışma yapılmaktadır ve ufukta umut verici yeni tedavi seçenekleri belirlemeye başlamıştır (7). Aşağıda DN'de denenilen yeni tedavilerden bahsedilecektir.

### **DPP-4 İnhibitörleri**

Bir incretin olan glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) barsaktan besin alımına bağlı olarak salgılanır ve insülin salınımını uyararak glukagon oluşumunu baskılar. DPP-4, GLP-1'i yıkan düzenleyici bir enzimdir (19). DPP-4 inhibitörleri hayvan çalışmalarında renoprotektif etkiler de göstermişlerdir (19,20). Ancak aynı zamanda hipoglisemik özellikleri de olduğu için klinik çalışmalarda direk etkileri yolu ile mi yoksa iyileşmiş glisemik kontrol yolu ile mi DN'yi yavaşlattıklarını ortaya koymak kolay değildir. Yine de bir miktar direk etkilerinin olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (21). Ayrıca DPP-4 inhibitörleri İyi tolere edilirler, kilo nötr etkileri vardır ve hipoglisemi riski düşüktür. Bu nedenle DN tedavisinde incretin temelli tedavileri araştıran geniş klinik çalışmalar devam etmektedir (7).

### **Sodyum-Glukoz co-transporter 2 İnhibisyonu**

Sodyum-glukoz co-transporter 2 (SGLT-2) 'nin selektif inhibitörleri glukozun proksimal kıvrıntılı tübülden emilimini engeller, glukoz atılımını artırarak glisemik kontrole yardımcı olmalarının yanı sıra, kan basıncı ve kilo kontrolüne de yardımcı etkileri vardır (22, 24). Ancak halen yeterli klinik çalışma verisi toplanmamıştır. En önemli yan etkileri hastalarda hafif orta şiddette idrar yolu infeksiyonuna neden olmasıdır (25). İlaç hakkında plasebo kontrollü büyük klinik çalışmalar devam etmektedir ve 2017 yılından itibaren sonuçlanacakları beklenmektedir (26).

### **Bardoxolone Methyl**

DN ortaya çıkması ve ilerlemesinde oksidatif stres ve inflamasyonun rolünün olabileceği düşünülmektedir, antioksidatif özelliği olan ve inflamatuvar bir modülatör olan bardoxolone methyl bu özellikleri nedeniyle DN tedavisinde denenmiştir (27). Öncü çalışmalarda ilaç, GFR'de artış ile ilişkili bulunmuş olsa da, daha büyük ölçekli çalışmalarda

saptanan artmış kan basıncı, albuminüri ve kardiovasküler istenmeyen olaylar nedeniyle ilaç ile ilgili çalışmalara ara verilmiştir (28, 29). Kardiovasküler yan etkilerinin artan sıvı tutulumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

### **Sulodexide**

Sulodexide düşük-moleküler ve yüksek-moleküler ağırlığı olan heparinler ile dermatan sülfatın bir karışımıdır. Oral kullanılan ilacın antikoagülan etkisi yoktur. Hayvan çalışmalarında DN'yi geriletmediği gösterilmiştir (31, 32). Ancak ufak klinik çalışmalarda bu etki gözlenince de, büyük klinik çalışmalarda teyit edilmemiştir (33)

### **Pirfenidone**

Pirfenidone hayvan modellerinde DN için yararlı bulunmuş anti-fibrotik bir ajandır. Ancak bu ilaçla ilgili yeterli klinik çalışma mevcut değildir (7).

### **Vitamin D Reseptör Aktivatörleri**

Vitamin D reseptör aktivatörleri ile DN'nin hayvan modellerinde anti-inflamatuvar ve anti-proteinürik etki göstermiştir. Parakalsitriol ile yapılan bir çalışmada günde 2 mikrogram dozunda tedavinin albuminüriyi azalttığı görüldü de hastaların %42'sinde doz azaltılması gerekmiştir (34). Bu ilaç grubunun etkinlik ve tolerabilitesini ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Selektif Endotelin Reseptör Antagonistleri**

Endotelin (ET) etkisini ETA ve ETB adı verilen iki farklı reseptöre bağlanarak göstermektedir. ET reseptörünün aktivasyonu mesangial hücre çoğalması, inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (35). Avosentan ile 12 hafta boyunca selektif ETA inhibisyonu DN'de albuminürinin gerilemesini sağlamıştır (36). Ancak daha büyük ölçekli bir klinik çalışma ciddi kardiovasküler yan etkiler nedeniyle erken sonlandırılmıştır (37). Sıvı yüklenmesi ve kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkan kardiovasküler yan etkilerin başlıca ETB reseptörlerinin uyarılmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir, atrasentan ETA için daha yüksek selektivite gösteren bir ilaçtır, bu ilaçla ilgili de büyük bir klinik çalışma (SONAR çalışması) halen devam etmektedir (38).

### **Diğer Ajanlar**

Hypoxia-inducible faktörlerin doku hipoksisini azaltarak DN'nin ilerlemesini yavaşlattığı öne sürülmüştür (6). IL-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin hedeflenmesi ile de DN'nin yavaşlatabileceği yönünde bulgular yeni çalışmalarda öne sürülmüştür (4).

## Transplantasyon

Böbrek yetmezliği gelişen DN hastalarına canlı veya kadavradan böbrek nakli yapılabilir. Bunun yanı sıra, az sayıda yapılıyor da, olsa eş zamanlı pankreas ve böbrek nakli normo-glisemi sağlayan bir çözüm olabilir. Başlangıçta sadece tip 1 diyabetik hastalarda tercih edilse de seçilmiş tip 2 diyabetik hastalarda da yarar sağladığı yönünde bulgular vardır (39).

## Kaynaklar

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14
2. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 1): S195–S199
3. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2014: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; Miki Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti. , Ankara, 2015
4. Sakai N, Wada T. Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: the role of the Nlrp3 inflammasome in glomerular resident cells. *Kidney int.* 2015; 87: 12–14
5. Manikowski ST, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes Res* 2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/697010>
6. Nordquist L, Friederich-Persson M, Angelica F et al. Acitvation of Hypoxia-Inducible factors prevents diabetic nephropathy. *J Am soc Nephrol* 2015; 26: 328–338
7. Chan GCW, Tang SCW. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 359–369
8. 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
9. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517–523
10. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
11. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S14–S80
12. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003; 326: 4–5
13. 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
14. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555–1565
15. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678
16. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH et al. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26: 3296–3302
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869
19. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD et al. Incretin-based therapies—review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern Med J* 2011; 41: 299–307
20. Liu WJ, Xie SH, Liu YN et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 248–255
21. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36: 3460–3468
22. Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 369–384
23. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 140–151
24. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012; 44: 375–393
25. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1109–1119
26. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166: 217–223 e211
27. Pergola PE, Krauth M, Huff JW et al. Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and Stage 3b–4 CKD. *Am J Nephrol* 2011; 33: 469–476
28. Pergola PE, Raskin P, Toto RD et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327–336
29. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2492–2503
30. Himmelfarb J, Tuttle KR. New therapies for diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2549–2550
31. Yung S, Chau MK, Zhang Q et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS ONE* 2013; 8: e54501
32. Gambaro G, Venturini AP, Noonan DM et al. Treatment with a glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental dia-

- betic nephropathy. Kidney Int 1994; 46: 797–806*
33. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol 2012; 23: 123–130*
34. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet 2010; 376: 1543–1551*
35. Kohan DE, Pollock DM. Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 573–579*
36. Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S et al. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol 2009; 20: 655–664*
37. Mann JF, Green D, Jamerson K et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol 2010; 21: 527–535*
38. de Zeeuw D, Coll B, Andress D et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol 2014; 25: 1083–1093*
39. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RE-NAAL. *Kidney Int 2004; 65: 2309–2320*

Bu Makale Klinik Tıp Bilimleri Dergisi'nin Cilt: 4 Sayı: 4 Nisan 2016 sayısından alınarak tıpkısının aynısı olarak yayımlanmıştır.