

Kalp, Böbrek, Diyabet İlişkili Yeni Bir Tanım: “Kardiyovasküler Böbrek Metabolik Sendromu”nun İncelenmesi

A New Definition Related to Heart, Kidney and Diabetes: Investigation of “Cardiovascular Kidney Metabolic Syndrome”

Büşra Dokuz Murat¹, Metin Saip Sürücüoğlu²

Geliş tarihi/Received: 15.03.2024 • Kabul tarihi/Accepted: 22.11.2024

ÖZET

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliği önemli kronik hastalıklar arasında yer almaktadır. Çalışmalar, bu üç hastalık arasında bir ilişki olabileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA), bu güçlü ilişkiye dikkat çekmek için Kasım 2023'te ilk kez “Kardiyovasküler-Böbrek-Metabolik Sendrom” (Cardiovascular Kidney Metabolic Syndrome, CKM) terimini kullanmıştır. CKM terimi literatüre yeni eklenmiş olsa da bu hastalıkların patofizyolojisi, epidemiyolojisi ve sonuçlarını inceleyen çalışmalarda bağlantıları her zaman vurgulanmıştır. Diyabete bağlı hipergliseminin patolojik mekanizmaları ve renin anjiyotensin mekanizmasındaki bozukluğun böbrek ve dolaşım sistemleri üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. İyi bir glisemik kontrol kalp ve böbrek sağlığını da koruyabilir. Kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliğinin metabolizma üzerindeki etkileri bilinse de metabolik mekanizmalarıyla ilgili daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede CKM açıklanacak ve bu üç hastalık arasında rol oynadığı düşünülen mekanizmalar literatüre dayalı olarak tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, kardiyovasküler böbrek metabolik sendromu

ABSTRACT

Diabetes, cardiovascular diseases and chronic renal failure are among the important chronic diseases. Studies provide strong evidence that there may be a relationship between these three diseases. The American Heart Association (AHA) used the term “Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome” (CKM) for the first time in November 2023 to draw attention to this strong relationship. Although the term CKM has recently been added to the literature, its connections have always been emphasized in studies examining the pathophysiology, epidemiology and consequences of these diseases. The pathological mechanisms of hyperglycemia associated with diabetes and the detrimental effects of dysregulation in the renin-angiotensin system on the kidney and circulatory systems are well established. Good glycemic control can also preserve heart and kidney health. Although the effects of cardiovascular diseases and chronic kidney failure on metabolism are recognized, there is a need for more detailed research into the metabolic mechanisms involved. This review will explain CKM and discuss the mechanisms that are thought to play a role among these three diseases based on the literature.

Keywords: Chronic renal failure, cardiovascular disease, cardiovascular kidney metabolic syndrome

1. **İletişim/Correspondence:** Avrasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon, Türkiye
E-posta: busra.murat@avrasya.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0002-3871-5269>

2. Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs • <https://orcid.org/0000-0003-3615-8494>

GİRİŞ

Bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında yer alan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kronik hastalıklara bağlı ölümlerin %4'ünden sorumlu olan diyabet (Diabetes Mellitus, DM) prevalansı dünya genelinde %9.3'tür. Türkiye'de yetişkinlerde DM prevalansının %16.5 olduğu saptanmıştır. Diyabetli hastalarda KVH en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1). Aynı zamanda, DM bireylerde yaygın görülen kronik böbrek yetmezliği (KBY) dünyada genel nüfusun %10'nundan fazlasını etkilemektedir. Küresel düzeyde KBY'nin 2040 yılında ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer alacağı öngörülmektedir (2). Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasında (Chronic Renal Disease in Turkey, CREDIT) KBY prevalansının %15.7 olduğu belirlenmiştir (3).

Bu üç hastalık (KVH, DM, KBY) bulaşıcı olmayan, kronik hastalıklar olsa da yaygınlığı pandemik seviyeye ulaşmıştır. Sıklıkla bir arada görülmekte, bu durum morbidite ve mortalite riskini daha da arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde; inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, fibrozis, kardiyak otonom nöropati ve substrat kullanımındaki değişiklikler rol oynamaktadır. Bu etkenlerden herhangi birini aktif eden başka bir mekanizma da yine KVH'ye yol açan nedenlerden sayılabilmektedir (4). Diyabette serum glukoz ve insülin seviyelerindeki düzensizlik kalbin enerji sağlayıcısı olan miyokartta ve sistolik-diyastolik fonksiyonlarda bozulmalara yol açmaktadır. Kalp yetmezliği (KY) olan bireylerde olmayanlara göre dört kat daha fazla Tip2 DM (T2 DM) (%20) görüldüğü; T2 DM'nin, KVH gelişme riskini iki ile üç kat daha artırdığı; T2 DM'li bireylerin %40'a yakınında diyabetik böbrek hastalığı olduğu bildirilmektedir (5,6).

Kan basıncının korunması, tuz ve su homeostazisinin sağlanması kalp ve böbrek fonksiyonlarıyla yakından ilişkilidir. Bu organların herhangi

birinde görülen işlev bozukluğu diğer organın işlev bozukluğuna ya da var olan bozukluğun ilerlemesine neden olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde, glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular Filtration Rate, GFR)'nda azalma ve buna bağlı olarak suyun dışarı atılmaması kalbin ön yükünü artırarak KY'ye yol açmakta ya da var olan KY'yi kötüleştirmektedir. Kalp yetmezliğinde görülen düşük kalp debisi ve renal venöz konjesyon, renal hipoperfüzyona, işlev bozukluklarına ve KBY'nin ilerlemesine neden olmaktadır. Ayrıca; renal hipoperfüzyon renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ederek glomerül filtrasyon yapılan kanın taşınmasından sorumlu efferent arteriyol daralmasına, glomerüler perfüzyon basınçlarının artmasına ve sıvı tutulmasına neden olarak KY'yi şiddetlendirmektedir. Kalp yetmezliği hastalarının %49'unda aynı zamanda KBY ve KBY hastalarının %17-21'inde KY geliştiği bildirilmiştir (7). Kardiyovasküler hastalıklar, genel popülasyona göre KBY hastalarında daha sık teşhis edilmektedir ve prevalansının, böbrek fonksiyonuyla ters ilişkili olduğu belirtilmektedir (8).

Tip2 DM, KVH ve KBY arasındaki güçlü ilişkinin varlığının kanıtlanmasıyla (Şekil 1); hastalıkların birlikte değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır (8). Bu ilişkiyi tanımlamak için kardiyovasküler-renal-metabolik sendrom (Cardiovascular Kidney Metabolic Syndrome, CKM) terimi kullanılmaya başlanmıştır (9).

Kardiyovasküler-Böbrek-Metabolik Sendromu

Çalışmalar; KVH'ın, renal hastalıkların ve metabolik sendromun sıklıkla bir arada bulunduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (7,9,10). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin "Dislipideminin Tedavisine İlişkin Kılavuzu"nda DM ve KBY olan hastaların yüksek ya da çok yüksek KVH riski altında olduğu belirtilmektedir (11). Diyabet ve KVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı meta analiz çalışmalarında;

belirtilmiştir. Diyabetin hem KBY'de hem de son dönem böbrek hastalığının (SDBH) etiyolojisinde rol oynadığı bunu; diyabetik nefropatinin uzun dönemde diyabetik böbrek hastalığına dönüşmesiyle gerçekleştirdiği kabul edilmektedir (18). Kronik böbrek yetmezliğinin risk tahmininin yapıldığı 5 milyondan fazla katılımcıdan elde edilen verileri içeren bir meta-analiz çalışmasında; T2 DM'li kadınlarda KBY riski %3.34, T2 DM'li erkeklerde KBY riski %2.84 bulunmuştur (19). Diyabet ve KBY arasında da çift yönlü bir ilişki vardır. Kronik böbrek yetmezliğine sahip bireylerde yapılan meta analiz çalışmasında DM prevalansı %29 saptanmıştır (20). Diyabet tanısı almış bireylerde KBY gelişim riskinin tanı almayanlardan yaklaşık iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (21). Kronik Böbrek Yetmezliği Kohort (Chronic Renal Insufficiency Cohort, CRIC) çalışmasında ise, yıllık T2 DM insidansı binde 17.8 olarak tespit edilmiştir ve bu oranın genel popülasyona göre önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (22).

Kronik böbrek yetmezliği aynı zamanda KY'de dahil olmak üzere KVH için majör bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Böbrekte meydana gelen bir bozukluk, kardiyovasküler sistemde de bir hastalığı başlatabilir ya da var olan bir hastalığı şiddetlendirebilir. Tıpkı DM-KBY, DM-KVH olduğu gibi KBY-KVH arasındaki mekanizma da çift yönlü işlemektedir ve tersi bir durumda da yine olumsuz süreçler tetiklenmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde tuz ve su tutulumu yoluyla kalp fonksiyonu etkilenmekte, bu da venöz tıkanıklığa ve dolayısıyla KY'ye yol açmaktadır (23). Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) azalmasıyla birlikte KVH ve mortalite riskinin arttığı (24), böbrek fonksiyon belirteçlerinden olan kreatinin düzeylerinin; KVH ve KY'ye bağlı mortalitede bir göstere olabileceği (25), KY tanısı alan bireylerde KBY görülme riskinin 2 kattan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (26).

Ayrıca; T2 DM'nin tek başına bile KVH üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda hem DM hem de böbrek yetmezliği bir arada bulunduğu mevcut riskin daha da arttığı, KVH bağlı mortalitenin ise 9 kat artış gösterdiği belirtilmektedir (8). Bu epidemiyolojik bilgilerin ışığında T2 DM, KY ve KBY arasında çok yönlü bir ilişkinin varlığı desteklenmektedir.

Kardiyovasküler-Renal-Metabolik Sendrom Mekanizması

Hipergliseminin varlığıyla hücre içinde aşırı glukoz artışı, mitokondriyal süperoksit üretimine ve oksidatif stresin alevlenmesine neden olmaktadır. Artan reaktif oksijen türlerinin (Reactive Oxygen Species, ROS) üretimi, polyol ve heksozamin yollarının aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation End Products, AGE) oluşumu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla doku hasarına neden olmaktadır (27). Özellikle oluşan AGE'ler kardiyovasküler ve renal sisteme doğrudan zarar vererek doku sertliğine neden olabilmektedir. Ayrıca oksidatif stres yollarının aktivasyonu yoluyla inflamasyonu ve fibrözisi tetikleyerek dolaylı yoldan da olumsuz etkiler göstermektedir (28). Dolayısıyla AGE'ler diyabetik kardiyomiyopati, diyabetik nefropati ve ateroskleroz gibi diyabetle ilişkili organ hasarının patogeneğinde rol oynamaktadır. Glikasyon son ürünleri ve ROS aynı zamanda diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ana etkeni olan endotel disfonksiyonu ile de yakından ilişkilidir (6). Glikasyon son ürünleri, uyumsuz kalsiyum homeostazı ve lokal RAAS'ın aktivasyonu, insülin direnci tarafından indüklenen miyokardiyal enerji verimsizliği ile, bozulmuş kontraksiyon, miyokardiyal sertlik ve fibroz gelişimini teşvik ederek diyabetik kalp disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (8). Yüksek plazma glukoz seviyesine paralel olarak gelişen insülin direnci ve bununla birlikte artan serbest yağ asidi (Free Fatty Acid,

FFA) oksidasyonu kontrol altına alınmadığında; hücrede trigliserid (TG) seviyelerinde artışa ve buna bağlı oksidatif stresin ve lipotoksitenin artmasına yol açmaktadır. Artan TG seviyeleri ve oksidatif stres ürünleri kardiyovasküler disfonksiyonu tetiklemektedir. Böylece vasküler anomaliler, inflamasyon ve T2 DM'nin komplikasyonlarından olan, düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein, LDL) seviyelerinin yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein, HDL) seviyelerinin düşük seyretmesi ile karakterize aterosklerozik dislipidemi üzerinden KVH için risk oluşturmaktadır (29). Hiperglisemi de glukoz ve metabolitlerinin modifikasyonu sonucu oluşan glikolize LDL hem AGE oluşumunu hızlandırması hem de plak oluşumunu artırması ile aterosklerozik etki göstermektedir (30). Diyabet aynı zamanda endotelial vazokonstriktör yolların vazodilatör yollardan daha aktif olmasına yol açarak kan basıncında yükselmeye ve böylece ateroskleroz ve KVH'lara yol açabilmektedir (6).

Etkileşimin ve hasarın çift yönlü olması nedeniyle KY'nin diyabet ve komorbiditeleri üzerindeki etkisi incelendiğinde KY; sempatik sinir sistemi (SSS) hiperaktivasyonu, kalp atım hızı, kan basıncının regülasyonu gibi süreçlerden sorumlu adrenerjik reseptör sinyalizasyonu aracılığıyla glukoz dengesini bozarak dokulara glukoz girişini azaltmaktadır. Ayrıca SSS'nin sürekli innervasyonu lipolizi ve hepatik glukoneogenezi artırarak insülin sekresyonunu bozarak DM'ye zemin hazırlamaktadır (31). Proinflamatuvar sitokinlerin; kalsiyum homeostazını bozarak, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına yol açarak KY'nin patogenezi için rol oynadığı bilinmektedir. Tümör nekrozis alfa, interlökin-1, interlökin-6 gibi sitokinlerin plazma düzeylerinin yüksek oluşu ile KY ve DM'nin ilişkili olduğu bildirilmektedir (32).

Diyabet, tıpkı kardiyovasküler sisteme etkisi gibi renal sistemde de benzer etkiler göstererek fonksiyon

bozukluklarına yol açmaktadır. Hücre büyümesi, gelişimi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan rapamisin memeli hedefi (mTOR) protein yolağının anormal aktivasyonu böbreklerde tübül basıncında azalmaya ve daha fazla glomerül filtrasyona neden olmaktadır. Ayrıca tübül hücrelerde artan glukoz yükü sonucunda oluşan hipertrofi ve hiperplazi, sodyum-glukoz kotransportörlerini (SGLT2) yukarı yönde regüle ederek benzer etki göstermektedir. Bunun yanı sıra sodyum ve glukozun maksimum emilimiyle birlikte; RAAS'ın yerel aktivasyonu, hiperfiltrasyon ve glomerülde ilerleyici hasara yol açmaktadır. Bu değişiklikler protein kaçaklarına yol açarak nefron yapısında değişikliklere daha sonraki aşamalarda ise, tübül hücrelerinde atrofiye ve işlev bozukluğuna ve diyabetik böbrek hastalığına neden olmaktadır (8).

Kronik böbrek yetmezliğinin DM oluşumundaki etki mekanizması netlik kazanmamış olsa da serum üre düzeylerindeki aşırı artışa bağlı pankreasın β hücrelerinde harabiyet sonucu DM'ye yol açtığı belirtilmektedir. Üremik toksinlerin tutulması ile karakterize bir hastalık olan KBY'de üre de dahil olmak üzere toksinlerin metabolizmadan uzaklaştırılması hayatta kalım süresiyle ilişkilidir. Ürenin oksidatif stresi arttırdığı, adipositlerde glukoz alımını ve barsak bütünlüğünü bozduğu, endotel disfonksiyona yol açtığı belirtilmektedir. Ürenin; adipositlerde ve endotel hücrelerinde hücre sinyal iletiminde görevli N-asetilglukozaminin serin ya da treonin amino asitlerine bağlanması sonucu oluşan bileşiğin (O-GlcNAc) modifikasyonunu artırarak reaktif bileşiklerin toksik bir bileşik olan siyanata bozunmasına yol açmaktadır. Oksidatif stresin etkisiyle de beraber insülin sekresyonunda bozukluklar görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde kronik üre birikimi, fosfofruktokinaz-1 enzimini inhibe eden, glukoz akışını azaltan ve sonuç olarak insülin sekresyonunu bozan adacık proteini O-GlcNAc de artışa yol açmaktadır (33).

Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA)'ne göre CKM dört basamaktan oluşmaktadır ve her basamak hastalığın seyri ve tedavisi açısından önemli noktalar içermektedir. İlk basamak "Aşama-0" olarak adlandırılmaktadır. Bu basamakta CKM'ye ait herhangi bir semptom yoktur. Amaç CKM'yi önleyerek sağlığın korunmasını sağlamaktır. Yetişkin bireylerin 3-5 yılda bir kere serum lipid ve glukoz düzeyleri, kan basıncı ve vücut ağırlığı değişimleri açısından değerlendirilip takip edilmesi önerilmektedir. "Aşama-1"; KVH ya da diğer metabolik sendrom risk varlığı olmadan, abdominal obezite, vücut yağındaki aşırı artış ve ağırlık artışı, bozulmuş glukoz intoleransı ya da prediyabet varlığının olduğu basamaktır. Bu basamakta hedef %5 ağırlık kaybı ile birlikte sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite ile sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesidir. Bu aşamadaki yetişkin bireylerin 2-3 yılda bir kere kan basıncı, serum glukoz ve lipid seviyeleri açısından değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Metabolik risk faktörlerinin ortaya çıktığı ve orta ya da yüksek böbrek hastalığı riskinin mevcut olduğu basamak "Aşama-2"dir. Hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabetin bir ya da birden fazlasının görüldüğü ve bunun yanı sıra 3 aydan uzun süredir düşük GFR ile albüminürinin eşlik ettiği evredir. Bu aşamada KVH ve böbrek hastalığı riskinin ilerlemesini önlemek amacıyla gerekli tedbirlerin alınması amaçlanmaktadır. Amerikan Kardiyoloji Koleji (American Cardiology College, ACC)'nin ve AHA'nın kılavuzları ile uyumlu her yıl kan basıncı, serum lipid düzeyleri, plazma glukoz düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarının taranması böbrek yetmezliği riskinin yüksek olduğu durumlarda ise taramanın daha sık yapılması gerektiği önerilmektedir. "Aşama-3"de metabolik risk faktörleri ya da böbrek hastalığı olan subklinik KVH'ı olan ya da yüksek KVH riski olan bireylerin değerlendirildiği basamaktır. KVH semptomlarının ve böbrek yetmezliğinin yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavi değişiklikleri ile hastalıkların ilerleyişini daha sıkı bir şekilde önlemek amaçlanmaktadır. Rutin taramaların

dışında arter daralmalarını değerlendirmek amacıyla koroner arterlerde kalsiyum ölçümü yapılması önerilmektedir. Kardiyovasküler-böbrek-metabolik sendromun yönetiminde son basamak olan "Aşama-4" bireylerde semptomatik KVH, vücut yağında aşırı artış, metabolik risk faktörleri ve böbrek hastalığı bir aradadır. Aşama-4 CKM'de böbrek yetmezliği olmaması durumu "4a" ve böbrek yetmezliği varlığı olması durumu "4b" olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Bu basamaktaki hastalar MI, inme ya da KY yaşamış olabileceğine, periferik arter hastalığı ya da atriyal fibrilasyon gibi komplikasyonların da gelişebileceğine dikkat çekildiği bireyselleştirilmiş tedavinin öne çıktığı aşamadır (34).

Kardiyovasküler-Böbrek-Metabolik Sendrom ve Beslenme

Kardiyovasküler-böbrek-metabolik sendromu, kalp-damar hastalıkları, böbrek hastalıkları ve metabolik sendromun bir kombinasyonudur. Bu sendrom, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri düzeyleri, yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük HDL kolesterol düzeyleri gibi risk faktörleriyle ilişkilidir. Kardiyovasküler-böbrek-metabolik sendroma özel belirlenmiş bir beslenme protokolü bulunmamaktadır. Fakat gerek Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA)'nin ve Böbrek Hastalığında Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)'nun önerileri gerekse bu alanda yapılan çalışmalar ilk semptom gösteren hastalığa (DM, KY, nefrotik sendrom vb.) özgü hem medikal hem de beslenme kılavuzlarına uygun tedavi yöntemlerinin uygulanarak CKM'nin ortaya çıkışının önlenmesi ya da geciktirilmesi yönündedir. Bu nedenle bireyde var olan hastalığa özgü tıbbi beslenme tedavisi protokolünün doğru uygulanması ve takip edilmesi önem kazanmaktadır.

Amerikan Diyabet Derneği ve KDIGO'nun ortak yayınladıkları konsensus raporunda; diyabet ve böbrek hastalığının yönetiminde tıbbi beslenme tedavisinin uzmanlık eğitimi almış kayıtlı bir

diyetisyen beslenme uzmanı (Registered Dietitian, RD/Registered Dietitian Nutritionist, RDN) tarafından yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Her iki otoritede diyetle kompleks karbonhidrat kaynaklarının artırılmasını ve nişasta içermeyen sebze, meyve ve tam tahıllar, posa, baklagiller, bitkisel temelli proteinler, doymamış yağlar, yağlı tohumlar ve sert kabuklu meyvelerden zengin, süt, şeker eklenmiş meyveli süt, kefir yoğurt gibi süt ve ürünleri, salam, sucuk, sosis, pastırma gibi işlenmiş et, rafine karbonhidrat ve şekerli içeceklerden fakir, bireyselleştirilmiş bir diyet modelini desteklemektedir (B kanıt düzeyinde). Karbonhidrat kaynakları olarak günlük posa alım önerisi olan 1000 kkal başına en az 14 g miktarını karşılayabilecek minimum düzeyde işlenmiş, besin değeri yüksek karbonhidrat kaynakları önerilmektedir. Diyet modeli olarak içerdiği yağ asit türleri ve besin öğeleri açısından sağladığı denge sayesinde kalp damar hastalıkları, diyabet ve bunlara bağlı ortaya çıkan diğer hastalıkları önlemesi nedeniyle Akdeniz Diyeti modeli hem ADA hem de KDIGO tarafından desteklenmektedir ve bu öneri B kanıt düzeyindedir (35).

Amerikan Diyabet Derneği; protein açısından zengin karbonhidrat kaynaklarının T2 DM'li bireylerde, sindirilen proteinin plazma glukoz konsantrasyonlarını arttırmadan insülin tepkisini arttırması nedeniyle hiperglisemik sürecin yönetiminde tüketilmesini önerirken özellikle hipoglisemik durumlarda; bu besinlerden kaçınılması gerektiğini B kanıt düzeyinde belirtmektedir. Böbrek Hastalığında Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı'nın gerçekleştirdiği KBY varlığında protein sınırlandırılmasının KBY, DM ve diğer sağlık sorunlarına etkisinin incelendiği sistematik bir incelemede proteinin 0.8 g/kg/günün altında alınmasının anlamı bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (36). Amerikan Diyabet Derneği ve KDIGO protein alımı için ortak öneriler (0.8 g/kg/gün) sunmuş olsa da Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı diyetle alınan protein miktarının; DM olmayan, metabolik olarak stabil KBY'li bireylerde 0.55–0.60 g/

kg/gün, KBY'ye DM'nin eşlik etmesi halinde 0.6–0.8 g/kg/gün ve malnütrisyonlu diyaliz tedavisi alan KBY'li bireylerde ise 1.0-1.2 g/kg/gün seviyelerinde alması gerektiğini belirtmektedir (35,36).

Diyetin makro besin öğeleri için bir referans aralık belirlemek yerine metabolik hedeflere uygun bireysel beslenme planlarının oluşturulması gerektiği vurgulanmaktadır. Her iki kılavuz da büyük ölçüde kan basıncını kontrol etmek ve kardiyovasküler riski azaltmak için düşük sodyumlu bir diyet (KDIGO <2.000 mg/gün, ADA 1.500-<2.300 mg/gün) önermektedir. Tüm yetişkinlerin sedanter yaşamdan aktif yaşama geçmeleri hareketsiz kaldıkları süreleri azaltmaları, oturarak geçirdikleri sürenin en fazla 30 dakika olması gerektiği, haftada 3 gün ve art arda olmamak koşuluyla en az 150 dakika orta ila şiddetli yoğunlukta aerobik aktivite, daha genç yetişkinlerin ise en az 75 dakika ve yüksek yoğunluklu veya aralıklı antrenman yapmaları önerilmektedir. Diyabetli bireylerde alkol kullanımının olması durumunda günlük tüketimin bir küçük kadeh (148 mL) şarap ya da bir kutu (350 mL) bira ile sınırlandırılması gerektiği belirtmektedir (36, 37). Genel olarak DM, KVH ve KBY gibi hastalık risklerinden korunmak için önerilen beslenme modeli uygulaması CKM için de geçerli olmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet, KVH ve KBY birbirleriyle sıkı bir etkileşim içinde olan ve ortak patolojik mekanizmalarla ilişkilendirilen üç önemli kronik hastalıktır. Her bir hastalığın varlığı, diğerlerinin gelişim riskini arttırmakta ve mevcut olanların seyrini karmaşıklştırmaktadır. Diyabetli bireylerde, anormal glukoz metabolizması, damar sağlığını etkileyerek ateroskleroz gelişimine yol açabilmektedir. Bu durum, kalp hastalıkları, inme, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların riskini arttırmaktadır. Hem DM hem de onunla ilişkili risk faktörleri (örneğin, obezite, dislipidemi) KVH seyrini ağırlaştırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, böbreklerdeki kan

akışını etkileyerek böbrek hasarına, böbrek fonksiyon bozukluklarına ve sonucunda da KBY'ye neden olabilmektedir. Ayrıca özellikle uzun süreli yüksek kan glukoz seviyeleri, böbreklerde glomerüler hasara neden olarak diyabetik nefropatiye yol açarak KBY'ye zemin hazırlamaktadır. Diyabetik bireylerde KBY riski, kontrolsüz glukoz metabolizması ve hipertansiyon varlığı ile önemli ölçüde artmaktadır. Öte yandan, böbrek fonksiyonlarının bozulması, insülinin metabolizmasında da bozulmalara neden olarak glukoz regülasyonunun ve diyabetin kontrolünün zorlaşmasına yol açmaktadır. Bu üç hastalık arasındaki etkileşim, çok faktörlü bir patogenezi sürecini işaret etmektedir. Bu nedenle, multidisipliner bir yaklaşım benimseyerek sürecin bir arada yönetilmesi, hastaların sağlığını korumak ve komplikasyon risklerini azaltmak açısından son derece önemlidir. Bu duruma dikkat çekmek için CKM terimi tanımlanmıştır. Yaşam tarzı değişiklikleri, vücut ağırlık kaybı, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve ilaç tedavisi gibi yöntemler CKM'nin ortaya çıkmasını önlemek ve seyrini yavaşlatmak için uygulanan tedavi yöntemlerindedir. Amerikan Diyabet Derneği ve KDIGO kılavuzları, sebze, meyve ve tam tahıllar açısından zengin, ancak rafine karbonhidratlar ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin sınırlandırıldığı, bireysel ve dengeli beslenmeyi önermektedir. Kardiyovasküler-böbrek-metabolik sendromunun hangi aşamada olduğu belirlenip o aşamaya uygun tıbbi müdahaleler yapılarak maksimum fayda sağlanmalıdır. Bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve uygulanması için bu alanlarda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, etkileşimlerin karmaşık yapısını anlamaya yardımcı olarak, daha etkin sağlık hizmetleri sunumuna temel oluşturacaktır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: BDM, MSS; İlgili literatürün taranması: BDM; Makale taslağının oluşturulması: BDM; İçerik için eleştirel gözden geçirme: BDM, MSS; Yayınlanacak versiyonun son onayı: BDM, MSS. • **Study design:** BDM, MSS; **Literature review:** BDM; **Draft preparation:** BDM; **Critical review for content:** BDM, MSS; **Final approval of the version to be published:** BDM, MSS.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye kalp ve damar hastalıkları önleme ve kontrol programı (2021-2026). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021. s. 104.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71.
4. Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, pathophysiologic mechanisms, and the role of SGLT2 inhibitors. *Life*. 2023;13(2):497.
5. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl FR, Hulot JS, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4243-54.
6. Usman MS, Khan MS, Butler J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. *ADA Clin Compend*. 2021;2021; 13-8.
7. Parmar SS, Muthuppalaniappan V, Banerjee D. Gaps in modern heart failure and chronic kidney disease research. *Eur Cardiol*. 2023;18:e51.
8. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):195.
9. Larkin H. Here's what to know about cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, newly defined by the AHA. *JAMA*. 2023;330(21):2042-3.
10. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1607-18.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H. Et al. Dislipidemilerin tedavisine ilişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2017.
12. Cai X, Li J, Cai W, Chen C, Ma J, Xie Z, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021;35(4):107833.

13. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, et al. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):645-54.
14. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. a consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1670-90.
15. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2018;138(24):2774-86.
16. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):79.
17. Pecoits-Filho R, Jimenez BY, Ashuntantang GE, de Giorgi F, De Cosmo S, Groop PH, et al. Renewing the fight: a call to action for diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;203:110902.
18. Martínez-Castelao A. Diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the future is already here. *J Clin Med.* 2023;17:2914.
19. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(1):66-76.
20. Borges LD, Dias HH, Ferreira E de S, Alves PM, Silva BO, Santos K de P, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus among individuals with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *J. Evid. Based Healthc.* 2023;5:e4060.
21. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121-32.
22. Jepson C, Hsu JY, Fischer MJ, Kusek JW, Lash JP, Ricardo AC, et al. Incident type 2 diabetes among individuals with CKD: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1):72-81.
23. Xanthopoulos A, Papamichail A, Briasoulis A, Loritis K, Bourazana A, Magouliotis DE, et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *J Clin Med.* 2023;12(18):6105.
24. Guaricci AI, Sturdà F, Russo R, Basile P, Baggiano A, Mushtaq S, et al. Assessment and management of heart failure in patients with chronic kidney disease. *Heart Fail Rev.* 2023;29:379-94
25. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Kronmal RA, Bleyer AJ, Gottdiener JS, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1364-72.
26. George LK, Koshy SKG, Molnar MZ, Thomas F, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8): e003825.
27. Macit S, Akbulut G. Diabetes Mellitus ve oksidatif stres. *Bes Diy Derg.* 2015;43(1):59-65.
28. Koçyiğit E, Gezmen Karadağ M. Diyabette hiperglisemi kaynaklı oksidatif stresin moleküler mekanizması. *Bes Diy Derg.* 2020;48(3):76-83.
29. Lumu W, Bahendeka S, Wesonga R, Kibirige D, Mutebi Kasoma R, Ssendikwanawa E. Atherogenic index of plasma and its cardiovascular risk factor correlates among patients with type 2 diabetes in Uganda. *Afr Health Sci.* 2023;23(1):515-27.
30. Poznyak A V., Sukhorukov VN, Surkova R, Orekhov NA, Orekhov AN. Glycation of LDL: AGEs, impact on lipoprotein function, and involvement in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;24:1094188.
31. Mirzadeh Z, Faber CL, Schwartz MW. Central nervous system control of glucose homeostasis: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2022;62(1):55-84.
32. Denizaltı M. İnflamasyon. Kerry Z, Yağdı T, editörler. *Kalp yetersizliği ve tedavisinde yeni hedefler.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. s. 35-9.
33. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai XQ, Nguyen BN, et al. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest.* 2016;126(9):3598-612.
34. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-35.
35. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-90.
36. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(5):1-127.
37. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supp1):60-82.