



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DIYABETİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
ÇEŞİTLİ İLAÇ TEDAVİLERİNİN BÖBREK HASTALIĞI
PROGRESYONUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus KARAGÖZ

Antalya, 2024



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DIYABETİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
ÇEŞİTLİ İLAÇ TEDAVİLERİNİN BÖBREK HASTALIĞI
PROGRESYONUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus KARAGÖZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle gelişimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve Nefroloji Bilim Dalı başkanlığı görevini yürütmüş olan, aynı zamanda tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a,

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan, üzerimde büyük emekleri bulunan sevgili aileme,

Öğrencilik ve asistanlık yıllarımdan zorlu süreçlerinde her an yanımda olan, varlığı bana mutluluk ve yaşama sevinci veren sevgili eşim Merve Nur KARAGÖZ'e ve canım kızım Nil KARAGÖZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus KARAGÖZ

ANTALYA-2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi	10
2.1.2 Epidemiyoloji.....	12
2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	13
2.2 Diyabetik Nefropati.....	14
2.2.1 Diyabetik Nefropatinin Patogenezi	14
2.2.1.1 Glukozun Doğrudan Etkileri : Protein Kinaz C'nin Katkısı	14
2.2.1.2 Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) Etkileri	15
2.2.1.3 Sorbitol Etkisi : Polyol Yolu	16
2.2.2 Diyabetik Nefropatide Hemodinamik Değişiklikler	16
2.2.3 Diyabetik Nefropatide Histolojik Değişiklikler	17
2.2.4 Risk Faktörlerinin Kontrolü	20
2.2.4.1 Genetik Risk Faktörleri	20
2.2.4.2 Hipertansiyon	20
2.2.4.3 Sigara	21
2.2.4.4 Hiperglisemi	21
2.2.4.5 Dislipidemi	22
2.2.4.6 Proteinüri.....	22
2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi Seçenekleri.....	23
2.4 Diyabetik Böbrek Hastalığında Önleme ve Tedavi	24
2.4.1 Sodyum Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri etki mekanizması.....	24
2.4.2 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE) ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Çalışmanın Tasarımı	31
3.2 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	31
3.3 Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	32
3.4 Sonlanım Noktaları	32
3.5 Veri Analizi	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	57
7. ÖZET	58
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	62

10. EKLER.....	67
-----------------------	-----------



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Anlamlı Değil
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ANG I	Anjiyotensin I
ANG II	Anjiyotensin II
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACR	Albümin/Creatinine Ratio (Albümin/ Kreatinin Oranı)
AER	Albümin Excretion Rate (Albümin Atılım Oranı)
AGEs	İleri Glikasyon Son Ürünlerinin
AR	Aldoz Redüktaz
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AT1R	Anjiyotensin II tip 1 Reseptörü
CREDIT	Chronic Renal Disease In Turkey
DBH	Diyabetik Böbrek Hastalığı
DM	Diyabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
ECM	Ekstrasellüler Matriks
ET-1	Endotelin-1
GBM	Glomerüler Bazal Membran
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLUT2	Glukoz Taşıyıcı 2 (Glucose Transporter 2)
HbA1C	Hemoglobin A1C
HD	Hemodiyaliz
HT	Hipertansiyon
HLP	Hiperlipidemi
HSPG	Heparan Sülfat Proteoglikan
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KDIGO	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein

PAH	Periferik Arter Hastalığı
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PD	Periton Diyalizi
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PKC	Protein kinaz C
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT-1	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 1
SGLT-2	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SVO	Serebrovasküler Olay
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü B
TND	Türk Nefroloji Derneği
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VEGFR-1	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptör 1

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 : Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri.....	10
Çizelge 2.2 : GFH ve albüminüri düzeylerine dayalı güncel kronik böbrek hastalığı sınıflandırması	11
Çizelge 2.3 : Kronik böbrek hastalığının nedenleri	12
Çizelge 4.1 : Genel demografik ve klinik özellikler.....	33
Çizelge 4.2 : Ek hastalıkların genel dağılım ve yüzdelikleri.....	35
Çizelge 4.3 : LDL ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	35
Çizelge 4.4 : HbA1C ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	36
Çizelge 4.5 : Statin kullanımının yıllara göre dağılımı.....	37
Çizelge 4.6 : Ürikoliz kullanımının yıllara göre dağılımı	37
Çizelge 4.7 : Kreatinin değerlerinin tekrarlı ölçümleri.....	38
Çizelge 4.8 : Kreatinin değerlerinin farklı tedavi grupları ile karşılaştırılması...	39
Çizelge 4.9 : Kreatinin değerlerindeki anlamlı farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunun karşılaştırılması.	40
Çizelge 4.10 : Değişkenlik grubu RAS blokeri ilaç alanlara göre kreatinin ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.	40
Çizelge 4.11 : Değişkenlik grubu RAS ve SGLT 2 ilaç alanlara göre kreatinin ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi	40
Çizelge 4.12 : Değişkenlik grubu hiçbir ilaç almayanlara göre kreatinin ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.....	41
Çizelge 4.13 : GFH değerlerinin farklı tedavi grupları ile karşılaştırılması.....	41
Çizelge 4.14 : Albümin değerlerinin tekrarlı ölçümleri.....	42
Çizelge 4.15 : Albümin değerlerinin farklı tedavi grupları ile karşılaştırılması...	43
Çizelge 4.16 : Değişkenlik grubu RAS blokeri ilaç alanlara göre albüminüri ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.	44
Çizelge 4.17 : Değişkenlik grubu RAS ve SGLT 2 ilaç alanlara göre albüminüri ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi	44
Çizelge 4.18 : Değişkenlik grubu hiçbir ilaç almayanlara göre albüminüri ölçümleri arasında anlamlı farkın değerlendirilmesi.....	44
Çizelge 4.19 : RRT alan hastaların değişkenlik grubuna göre analizi.....	45
Çizelge 4.20 : Ölüm oranının değişkenlik grubuna göre analizi.	46
Çizelge 4.21 : Ölüm ve RRT arasında anlamlı farklılığın analizi.	47
Çizelge 4.22 : Sekonder sonlanım noktası; kreatinin 2 kat artışı.	48
Çizelge 4.23 : Sekonder sonlanım noktası; A2 değişimi.....	48
Çizelge 4.24 : Sekonder sonlanım noktası; A3 değişimi.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 : Polyol yolu kaynaklı oksidatif stres.	16
Şekil 2.2 : A: Kimmelstiel-Wilson Nodülleri. B: Nodüler mezangiyal matriks ve mezangiyal hücreler. C: Arteriyoller de hyalinozis. D: Glomerüler kapiller subendotelyal lipohyalin birikimler.	17
Şekil 2.3 : Diyabetik nefropatiye yol açan podosit hasarının mekanizmalarına genel bakış.....	19
Şekil 2.4 : Böbreklerden SGLT2 (%90) ve SGLT1 (%10) tarafından glikozun geri emilimi	25
Şekil 2.5 : Proksimal tübülde (S1/S2/S3 segmentlerinde) glikoz yeniden emilimi	26
Şekil 2.6 : Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) İnhibitörleri. ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim. Ang I: Anjiyotensin I. Ang II: Anjiyotensin II. ATR1: Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü. ARB: Anjiyotensin II Reseptör Blokeri... 29	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreklerin fonksiyonel kapasitesinin zamanla sürekli ve geri dönüşsüz bir şekilde azaldığı bir durumdur. KBH tanısı koymak için glomerüler filtrasyon hızının üç ay veya daha uzun bir süre boyunca 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması veya böbrekte bir hasarın bulunması gerekmektedir. Böbrek hasarının göstergeleri, yapısal veya fonksiyonel olabilir ve idrar testleri, kan analizleri, görüntüleme yöntemleri veya böbrek biyopsileri ile saptanabilir. Kronik böbrek hastalığı, toplumda giderek artan bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Erken evrelerde genellikle belirti vermediği için, KBH'nın farkındalığı ve erken tanısı genellikle düşüktür. Bu düşük farkındalık, hastaların erken dönemde tanı konulamaması ve hastalığın ilerlemesine yönelik tedbirlerin gecikmesine neden olabilmektedir. KBH, ilerleyici bir hastalık olup genellikle son dönem böbrek hastalığına ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyar. Bu hastalarda, özellikle kalp damar hastalıkları nedeniyle mortalite oranları genel popülasyona göre daha yüksektir.

Bugün erişkinlerde KBH'nın en önemli nedeni diyabetes mellitustur. Türkiye'de diyaliz tedavisine başlayan her beş hastadan ikisi diyabet ile ilişkili böbrek hastalığına sahiptir. Diyabetik nefropati, idrarda anormal derecede protein bulunması ile karakterize edilir ve proteinüri miktarı, KBH'nın ilerlemesini gösteren önemli bir faktördür. Renal fonksiyonları azalmış hastalarda hipertansiyon, düzensiz kan şekeri düzeyleri ve kardiyovasküler hastalıklar gibi faktörler KBH'nın ilerlemesini etkileyebilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB), Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin hastalığın progresyonunu etkileyebileceğini göstermiştir. Hipertansiyon, KBH'da yaygın bir komorbidite olup artmış kan basıncı (SKB> 140 mmHg) hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir. Antihipertansif tedavi, proteinüri üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir. Diyabetik KBH hastalarında kardiyovasküler hastalıklar da önemli bir komorbiditedir ve bu hasta grubunda kardiyovasküler olaylar genellikle düzensiz diyabet yönetimi ve hipertansiyon gibi nedenlerle ortaya çıkar. Ayrıca, azalmış

glomerüler filtrasyon hızı ve proteinüri de kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.

Bu çalışmada, diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde çeşitli ilaç tedavilerinin hastalığın ilerlemesine etkileri incelenmiştir. Bu bağlamda, tedavi seçeneklerinden SGLT-2 inhibitörleri ile Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) gibi ilaçların, böbrek fonksiyonu ve proteinüri üzerindeki uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi

Kronik Böbrek Hastalığı, böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici bozulma ve çeşitli klinik anormalliklerle kendini gösteren bir durumdur. Bu hastalık, en az üç aydır mevcut olan veya olduğu tahmin edilen, böbrek yapısındaki ve fonksiyonlarındaki bozulmayla birlikte sağlık açısından önemli bir risk olarak kabul edilmektedir. "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO)" 2012 rehberine göre, KBH'nın tanı kriterleri Çizelge 2.1 sunulmuştur [1].

Çizelge 2.1 : Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri.

En az 1 tanesi >3 aydır var olmalı	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir veya daha fazlası)	Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Elektrolit ve tübüler hasara bağlı diğer anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFH	GFH <60 ml/dk//1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)
(AER: Albümin excretion rate (Albümin atılım oranı), ACR: Albümin/creatinine ratio (Albümin/ kreatinin oranı), GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.)	

Aynı rehberde, hastalığın şiddeti Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) ve albüminüri (albümin atılım oranı-AER) düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır (Çizelge 2.2) [1]. Mevcut veriler ışığında, KBH'nın yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olduğu, yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve ileri evrelerde tedavi maliyetinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi doğmaktadır. Ancak, klinik olarak KBH'nın son dönem

böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyişinin yavaşlatılabileceği, durdurulabileceği ve hatta geri döndürülebileceği de bilinmektedir.

Çizelge 2.2 : GFH ve albüminüri düzeylerine dayalı güncel kronik böbrek hastalığı sınıflandırması

GFH Evresi	GFH (mL/dk/1,73 m²)	Terminoloji
G1	>90	Hafif veya Yüksek
G2	60-89	Hafif Azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta Azalmış
G3b	30-44	Orta-Ciddi Azalmış
G4	15-29	Ciddi Azalmış
G5	<15	Böbrek Yetmezliği (Diyalizle tedavi ediliyorsa D eklenir)
Albüminüri Evresi	AER (mg/gün)	Terminoloji
A1	<30	Normal-Hafif Artmış
A2	30-300	Orta Artmış
A3	>300	Ciddi Artmış

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), diyabetik ve diyabetik olmayan birçok farklı nedene bağlı olarak gelişebilir (Çizelge 2.3). Diyabetik olmayan nedenler, çeşitli alt başlıklar altında sınıflandırılmaktadır;

- Vasküler nedenler: Büyük damar hastalığı (renal arter stenozu) ve küçük damar hastalığı (hipertansiyon, vaskülit, mikroanjiyopati) gibi vasküler bozukluklar böbreklere giden kan akışını etkileyerek böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açabilir.

- Glomerüler nedenler: Glomerülleri etkileyen durumlar arasında primer nefrit (örneğin IgA nefropatisi), bağ dokusu hastalıkları gibi otoimmün bozukluklar, bakteriyel, viral veya paraziter kaynaklı sistemik enfeksiyonlar, solid organ veya hematolojik malign hastalıklar, ayrıca renal kitle etkisi ve obeziteye bağlı hiperfiltrasyon yer alır. Bu durumlar böbreklerdeki filtreleme işlevini olumsuz etkileyebilir.

- Tübülointerstisyel nedenler: Tübülleri ve interstisyel dokuyu etkileyen faktörler arasında bağ dokusu ve granümatöz hastalıklar gibi otoimmün hastalıklar, uzun süreli analjezik veya metal maruziyetine bağlı ilaç toksisitesi,

kronik enfeksiyonlar, kronik idrar yolu tıkanıklığına bağlı obstrüktif nefropati ve iskemik ya da toksik hasar sonrası gelişen post-akut böbrek hasarı bulunmaktadır. Bu tür patolojiler böbrek dokusunda hasara yol açarak işlev kaybına neden olabilir.

- Kistik nedenler: Polikistik böbrek hastalığı gibi genetik temelli hastalıklar, böbreklerde çok sayıda kist oluşumuna neden olarak böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.

Bu nedenlerin tespiti ve yönetimi, hastalık ilerlemesini yavaşlatmak ve kardiyovasküler risklerin yanı sıra diğer sistemik komplikasyonları önlemek açısından büyük önem taşır.

Çizelge 2.3 : Kronik böbrek hastalığının nedenleri

1.Diyabetik Nefropati
2.Vasküler Nedenler *Büyük damar hastalığı (Renal arter stenozu) *Küçük damar hastalığı (Hipertansiyon, Vaskülit, Mikroanjiopati)
3.Glomerüler Nedenler *Primer nefrit (IgA nefropatisi) *Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı) *Sistemik enfeksiyon (Bakteri, virüs, parazit) *Malign Hastalık (Solid organ, hematolojik) *İlaçlar ve Hiperfiltrasyon (Renal kitle etkisi, obezite)
4.Tübülointerstisyel Nedenler *Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı, granülomatöz hastalık) *İlaç toksik etkileri (Analjezikler, Metaller) *Kronik enfeksiyon (Bakteri, virüs, parazit) *Obstrüktif nefropati (Kronik Üriner istem Obstrüksiyonu) *Post-Akut böbrek hasarı (iskemik/toksik hasar)
5.Kistik Nedenler *Polikistik böbrek hastalığı (Otozomal dominant)

2.1.2 Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH), erken tanı oranlarının düşük olması, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olması nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Hem dünya genelinde hem de ülkemizde giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. KBH'nin genel prevalansı %10-15 arasında değişim göstermektedir. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yürütülen ve 10.748 kişinin dahil edildiği CREDIT (Chronic

Renal Disease In Turkey) çalışmasında, 18 yaş üstü KBH prevalansı %15,7 olarak belirlenmiştir. Cinsiyet bazında incelendiğinde, kadınlarda KBH oranı %18,4, erkeklerde ise %12,8 olarak bulunmuştur. Hastaların %5,43'ü Evre 1, %5,15'i Evre 2 ve %4,67'si Evre 3 düzeyinde KBH olarak sınıflandırılmıştır [2, 3]. Bu verilere dayanarak, KBH'nın ülkemizde yaklaşık 7 milyon kişiyi etkilediği ve bunlardan yaklaşık 2 milyon kişinin evre 3-5 arasında kronik böbrek hasarı yaşadığı tahmin edilmektedir.

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığının (KBH) nedenleri, dünya genelinde ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Diyabet kaynaklı nefropati, KBH'nin başlıca etyolojik nedenidir. Aşağıda en yaygın nedenler sıralanmıştır. Türk Nefroloji Derneği 2022 kayıtlarına göre, hemodiyaliz tedavisi gören hastalar arasında en sık rastlanan etyolojik neden diyabet olarak belirlenmiştir [4]. Evre 5 KBH ve SDBH nedenlerine bakıldığında, %70'in üzerinde bir oranın diyabet ve hipertansiyon gibi nedenlerle açıklanabileceği, geri kalan nedenlerin ise glomerülonefrit, kistik hastalıklar, kronik tübülointerstisyel hastalıklar ve diğer ürolojik sorunlar olduğu gözlemlenmiştir [5].

- Glomerülonefrit (%8,2)
- Kronik tübülointerstisyel nefrit (%3,6)
- Diyabetes mellitus tip 1 (%3,9)
- Diyabetes mellitus tip 2 (%30-50)
- Sekonder glomerülonefrit veya vaskülit (%2,1)
- Plazma hücre diskrazileri veya neoplazm (%2,1)
- Kalıtsal veya kistik hastalıklar (%3,1)
- Hipertansiyon (%27,2)

Risk faktörleri arasında etnik köken, düşük doğum ağırlığı, yaşın ileri olması, genetik etmenler, ailede kalp-böbrek hastalıkları öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, üriner enfeksiyonlar, proteinüri ve otoimmün hastalıklar bulunmaktadır [6].

2.2 Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), son dönem böbrek hastalığı (SDBH) vakalarının artmasıyla birlikte önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabetik nefropati, glomerüler filtrasyon hızında kademeli bir azalma ile tanımlanır ve genellikle proteinüri ile retinopati gibi diğer organ komplikasyonlarıyla birlikte görülür. Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %20-40'ında gelişen bu durum, diyabetli bireylerde en yaygın mikrovasküler kronik komplikasyonlardan biridir. Ayrıca, son dönem böbrek hastalığı vakalarının yaklaşık üçte biri diyabetik nefropati kaynaklıdır. Diyabetin neden olduğu bu durumda, glomerüler kılcal damarlar zarar görür; bu da mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve ciddi proteinüri gibi farklı proteinüri aşamalarının görüldüğü glomerüler filtrasyon hızında kademeli bir düşüşe neden olur. Sonuç olarak, böbrek replasman tedavisini gerektirebilecek çeşitli böbrek hastalıkları gelişebilir. Genellikle diyabetin ileri bir komplikasyonu olarak kabul edilse de, diyabetik nefropati öncesinde fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler de ortaya çıkabilir [7].

2.2.1 Diyabetik Nefropatinin Patogenezi

Hiperglisemi, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının ana etkenlerinden biridir. Hemodinamik, genetik ve diğer risk faktörleri, doku hasarına yol açarak veya bağımsız bir şekilde etki ederek diyabetik nefropati gelişimine sebep olabilir. Glukoz kaçışını sınırlama kapasitesine sahip olmayan hücrelerin bulunduğu organlar, yüksek kan şekeri düzeylerinden dolayı hasar görmeye daha yatkındır. Bu organlarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ortaya çıkar. Hiperglisemi, çeşitli hücre içi metabolik süreçler aracılığıyla doku hasarına yol açar. Bu süreçler arasında ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) artışı, polyol yolunda sapmalar (sorbitol etkisi) ve protein kinaz C'nin aktivasyonu örnek olarak sayılabilir [8, 9].

2.2.1.1 Glukozun Doğrudan Etkileri : Protein Kinaz C'nin Katkısı

Hiperglisemi, diyabetik nefropatiye bağlı yapısal değişikliklerin oluşumunda humoral faktörler, sitokinler ve büyüme faktörlerini etkileyerek hücre hipertrofisine, ekstraselüler matris sentezine ve dönüştürücü büyüme faktörü β

(TGF- β) üretiminin artışına neden olur [10]. Diyabetes mellitus durumunda oksidatif stres, non-enzimatik, enzimatik ve mitokondriyal yollarla gerçekleşen çeşitli süreçlerle ortaya çıkar ve genellikle sinyal yollarını oluşturan ürünlerle tetiklenir. Bu ürünlerden biri olan Protein kinaz C (PKC), hipergliseminin birçok olumsuz etkisiyle ilişkilendirilen bir enzimdir. PKC aktivasyonu, kan akışında bozukluklar, vasküler ve kapiller tıkanıklıklara neden olabilir. Ayrıca, endotelin-1 (ET-1), TGF- β 1, anjiyotensin II (ANG II) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) gibi faktörlerin devreye girmesi, anjiyogenezde ve oksidatif stres düzeylerinde artışa neden olur [10, 11].

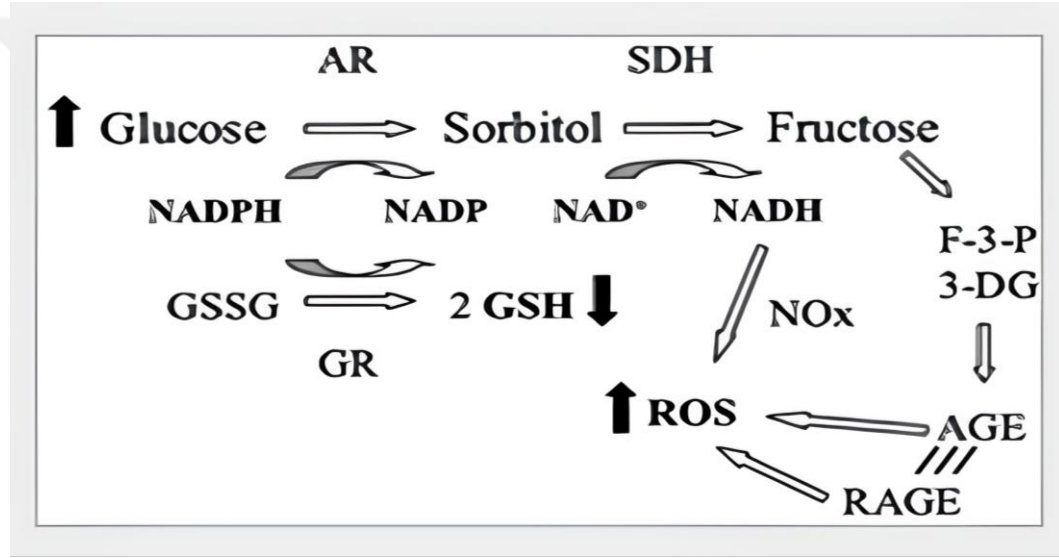
2.2.1.2 Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) Etkileri

Uzun süreli hiperglisemi, amino asitler ve proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ile sonuçlanır. Bu süreçte glukoz, amino asit kalıntılarına enzimatik olmayan bağlarla tutunarak glikozillenmiş Schiff bazları oluşturur ve bu ürünler zamanla Amadori ürünlerine dönüşür [12]. İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), hücrelerden salınarak plazma ve dokularda birikir ve uzun süreli hiperglisemi sonucunda karmaşık çapraz bağların oluşumuna katkıda bulunabilir. AGE'lerin diyabetik nefropatinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, AGE'lerin anjiyotensin II tip 1 reseptörünü (AT1R) uyarak podosit DNA hasarına ve hücre ayrılmasına neden olabileceği gösterilmiştir [13].

AGE'ler, endotelial ve mezangiyal hücreler ile makrofajlar gibi çeşitli hücre tiplerine bağlanabilir. Diyabetik nefropati, glomerüler mezangiyum ve tübulo-interstisyumda ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin birikimi ile karakterizedir. AGE'ler, ECM bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi bozarak kolajen, fibronektin ve lamininlerin patolojik birikimine yol açabilir [14, 15]. Fibronektin ve tip I-IV kolajen gibi hücre dışı proteinlerin ekspresyonu, AGE'lerin doza ve zamana bağlı etkileriyle artış gösterir. Ayrıca, AGE'ler reaktif oksidatif türlerin üretimini tetikleyerek sitokinler, büyüme ve fibrotik faktörlerin sentezini uyarır; bu da böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunur [16]. Diyabetik nefropatide, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörleri, anjiyogenez ve mezangiyal matrisin genişlemesi yoluyla ek böbrek hasarına neden olabilir [17].

2.2.1.3 Sorbitol Etkisi : Polyol Yolu

Hiperglisemi, polyollerin (birden fazla hidroksil grubu (-OH) içeren bileşikler) üretimini artırır. Aldoz redüktaz (AR), glukoz metabolizmasındaki polyol yolunun ilk ve hız sınırlayıcı basamağını katalizler. Yüksek glukoz düzeyleri, aldoz redüktaz aktivitesini artırarak glukozun polyol yolu aracılığıyla metabolize edilmesine neden olur. Aldoz redüktaz enzimi glukozu sorbitole dönüştürür ve sorbitol hücre zarından geçemediği için periferel sinir hücreleri, retina ve böbrek gibi organlarda birikir [18]. Bu birikim, diyabetin komplikasyonlarının gelişimine zemin hazırlar.



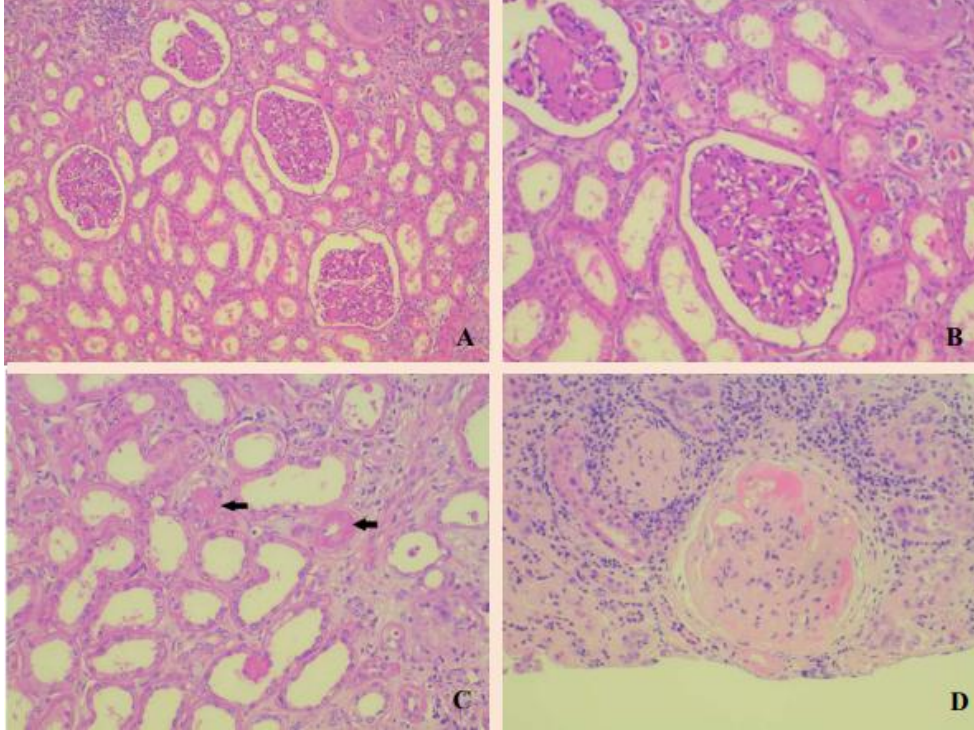
Şekil 2.1 : Polyol yolu kaynaklı oksidatif stres.

2.2.2 Diyabetik Nefropatide Hemodinamik Değişiklikler

Diyabetin erken evrelerinde yaygın olarak görülen hiperfiltrasyon, uygun glisemik kontrol ile düzeltilebilir. Bu durum, vazoaaktif faktörlerin etkisiyle afferent arteriyolün genişlemesi ve efferent arteriyolün daralması sonucunda meydana gelir. Özellikle Tip 1 diyabet hastalarında, hiperfiltrasyon diyabetik nefropatinin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir [19]. Glomerül basıncını düşürmek amacıyla sistemik kan basıncının azaltılması, düşük proteinli diyet uygulanması ve renin-anjiotensin sisteminin vasküler endotelial faktörler aracılığıyla bloke edilmesi gibi tedavi edici yaklaşımlar uygulanmalıdır. Bu uygulamalar, glomerül hasarını ve proteinürüyü azaltabilir.

2.2.3 Diyabetik Nefropatide Histolojik Değişiklikler

Hipergliseminin neden olduğu metabolik (polyol, heksozamin, protein kinaz C [PKC] ve AGE yolları), vasküler (hemodinamik değişiklikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi [RAS] aktivasyonu, iskemi ve inflamasyon) ve moleküler (genetik ve epigenetik düzenleme, podosit odofajisi, mitokondri disfonksiyonu) değişiklikler birbiriyle etkileşim halindedir. Bu süreçler bir araya gelerek glomerüler hipertrofi, glomerüloskleroz, mezangiyal hipertrofi, tübülointerstisyel fibrozis ve atrofi oluşumuna yol açmaktadır [20]. Mezangiyum da artan ekstraselüler matriks birikimi, mezangiyum genişlemesi ve glomerüler bazal membranın kalınlaşması, bu sürecin karakteristik özellikleri arasında yer alır (Şekil 2.2). İlk morfolojik değişiklik, glomerülomegali ve böbrek boyutunun büyümesiyle ilişkili olan hiperfiltrasyonun tetiklenmesidir. Diyabetik nefropatinin en karakteristik bulgusu mezangiyal genişlemedir ve bu durum zaman zaman nodüler diyabetik glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson Nodülü) oluşumunu da beraberinde getirebilir (Şekil 2.2) [21].



Şekil 2.2 : A: Kimmelstiel-Wilson Nodülleri. B: Nodüler mezangiyal matriks ve mezangiyal hücreler. C: Arteriyoller de hyalinozis. D: Glomerüler kapiller subendotelyal lipohyalin birikimler.

Şekil 2.2'de görüldüğü üzere [20];

A: Glomerüllerde görülen Kimmelstiel-Wilson Nodülleri, bu nodüller diyabetik nefropatide karakteristik bir bulgudur.

B: Nodüler yapıda, artmış mezangiyal matriks etrafında düzenlenen mezangiyal hücreler, mezangiyal hücrelerin çoğalmasını ve matriksin birikimini gösterir.

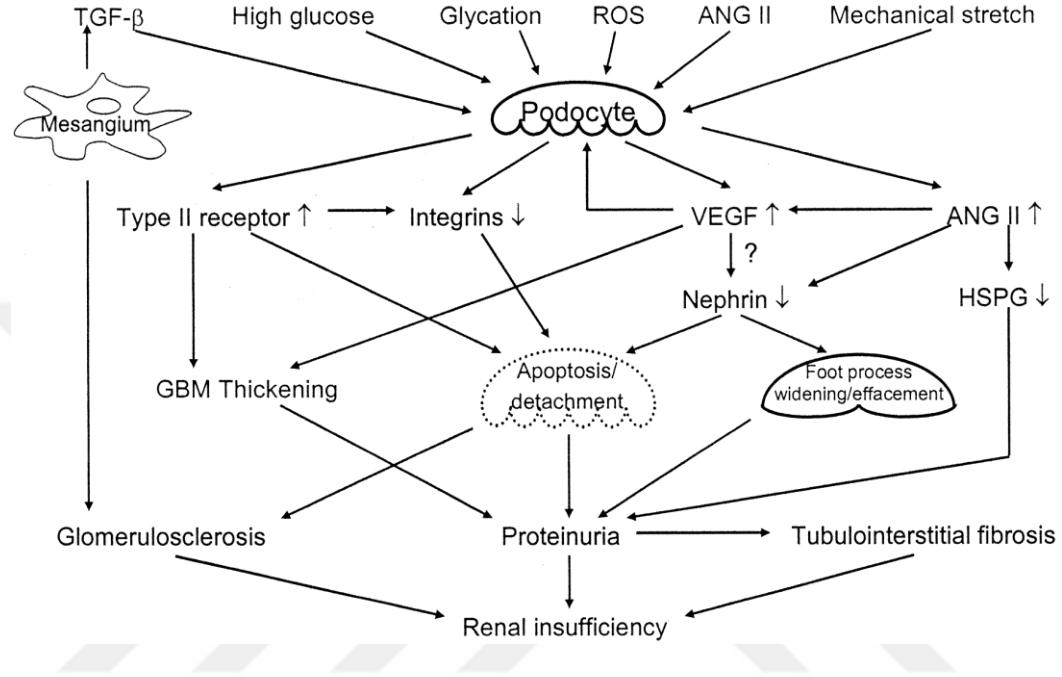
C: Arteriyollerde görülen hyalinozis, arteriyol duvarlarındaki hyalin birikimini işaret eder.

D: Glomerüler kapillerlerin subendotelyal bölgesinde görülen geniş lipohyalin birikimler (lipohyalin şapka), bu bölgede lipid birikimini ifade eder.

Glukozun yanı sıra glukozla bağlı oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve bazı büyüme faktörlerinin (TGF- β , VEGF, PDGF) doğrudan etkileriyle gerçekleşen mezangiyal genişleme, mezangiyal matriksin artışına ve birikimine katkı sağlayabilir [22, 23]. Proteinüri oluşumunun ana nedenleri, glomerüler bazal membranın genişlemesi ve podosit fonksiyonlarındaki bozulmalardır [24]. Glomerül geçirgenliğindeki artış, plazma proteinlerinin kaçmasına olanak tanır. Bu proteinlerin bazıları, proksimal tübüler hücreler tarafından geri emilerek interstisyel fibrozise yol açabilecek bir inflamatuvar süreci başlatır. Bu durum genellikle diyabetik nefropatinin ileri evrelerinde gözlemlenir ve böbrek yetmezliğinin önemli bir göstergesidir.

Şekil 2.3'te gösterildiği gibi, diyabetik ortamdaki metabolik faktörler (TGF- β , yüksek glikoz düzeyleri, glikozlanmış proteinler, ROS ve ANG II) ile hemodinamik faktörler (mekanik gerilme aracılığıyla) birlikte podosit üzerinde etkili olur ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiyotensin II (ANG II) üretimini artırır. Ayrıca, TGF- β 'nın tip II reseptörlerinin artışı ve hücre yüzeyindeki $\alpha 3\beta 1$ integrinlerinin azalması gibi diğer etkiler gözlemlenebilir. Podositlerden salgılanan VEGF, muhtemelen vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör 1 (VEGFR-1) sinyal yolu aracılığıyla bir otokrin döngüde çalışarak $\alpha 3(IV)$ kolajen üretimini teşvik eder ve bu da glomerüler bazal membran (GBM) kalınlaşmasına yol açar. Ayrıca, nefrin ekspresyonunun azalması, apoptoz ve ayak süreçlerinin genişlemesini ya da kaybolmasını destekler. VEGF'nin endotel

üzerinde parakrin etkileri, glomerüler kılcal geçirgenliği artırabilir ve afferent arteriyolün tonusunu gevşetebilir (endotel nitrik oksit sentaz (NOS) yolu aracılığıyla), bu da podositlere zarar verebilecek hemodinamik kuvvetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir.



Şekil 2.3 : Diyabetik nefropatiye yol açan podosit hasarının mekanizmalarına genel bakış.

ANG II, nefrin ekspresyonunu azaltırken, negatif yüklü Heparan sülfat proteoglikan (HSPG) üretimini de düşürür. ANG II ve yüksek glikoz düzeyleri, TGF-β'nın tip II reseptörlerinin artışına yol açar ve podositlerin mezangiyal hücrelerden salınan parakrin TGF-β'ye verdiği yanıtı artırabilir. TGF-β ve tip II reseptör etkileşimi, hem podositlerin GBM kalınlaşmasına katkıda bulunmasına hem de mezangiyumun matris genişlemesine neden olur. Ayrıca, podositlerdeki TGF-β sistemi, apoptozu teşvik eder ve integrin ekspresyonunu azaltır; bu da podosit ayrılmasına ve podositüriye neden olabilir. Sonuç olarak, podositopeni, nefrin kaybı, podosit ayak süreçlerinin genişlemesi, GBM disfonksiyonu, HSPG de azalma ve artan hemodinamik stres, diyabetik proteinüriyi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Ayrıca, profibrotik uyarılar (örneğin, TGF-β sistemi) ile birlikte kötüleşen proteinüri, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozisi tetikleyerek ilerleyici böbrek yetmezliğine neden olabilir [24].

2.2.4 Risk Faktörlerinin Kontrolü

Diyabetik böbrek hastalığının risk faktörleri üç ana grupta toplanabilir: duyarlılık faktörleri (yaş, cinsiyet, ırk, aile geçmişi gibi), başlatıcı faktörler (hiperglisemi, akut böbrek hasarı gibi) ve ilerleme faktörleri (hipertansiyon, beslenme alışkanlıkları, obezite gibi). En iyi bilinen risk faktörleri arasında hiperglisemi ve hipertansiyon öne çıkmaktadır [25].

2.2.4.1 Genetik Risk Faktörleri

Genetik faktörlerin diyabetik nefropati gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, özellikle bazı genlerde tip II diyabete yatkınlığın bulunduğunu ortaya koymuştur. Genetik yatkınlık ile hemodinamik ve metabolik faktörlerin karmaşık etkileşimi, diyabetik nefropatinin ilerlemesini hızlandırmaktadır [26]. Çevresel faktörlerin güçlü etkileriyle birlikte, tip I ve tip II diyabetli bireylerde nefropatiye bağlı mikrokompplikasyonların gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığını gösteren bulgular bulunmaktadır [27].

2.2.4.2 Hipertansiyon

Kan basıncının etkili bir şekilde kontrol altına alınması, diyabetik nefropatinin ilerleme hızını yavaşlatır. Bu durumun tedavisinde en önemli yaklaşımlardan biri, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajının desteklenmesidir. Diyabetik nefropatide hipertansiyonun patogenezi, tedavi seçiminde belirleyici bir rol oynar:

- Sodyum tutulumu ve hipervolemi: Diyetle sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile yönetilir.
- RAS aktivasyonu: RAS'ı bloke eden ajanların kullanımı önerilir.
- Sempatik sinir sistemi aktivasyonu: Beta blokerler tercih edilir.

Böbrek hastalığında diyet değişikliklerinin ele alındığı çalışmalar, kan basıncını düşürmenin hastalığın ilerleyişini yavaşlatmada etkili olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetik hastalarda proteinüri >1 gram/24 saat olduğunda tansiyon hedefi 130/80 mmHg olarak belirlenmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon

prevalansı, mikroalbüminüri yokken %20 iken, mikroalbüminüri varlığında %40'a, proteinüri varlığında ise %80'e kadar yükselmektedir [28, 29].

2.2.4.3 Sigara

Sigara kullanımı, önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olup, son araştırmalar böbrek yetmezliğine de katkıda bulunduğunu göstermiştir. Diyabetin her iki tipinde de diyabetik nefropati (DN) progresyonu, artan albüminüri riski ile bağlantılıdır [30]. Sigara, sempatik sistemin aktivasyonunu tetikleyerek, endotel hücreleriyle ilişkili artmış endotelin üretimi ve bozulmuş vazodilatasyon mekanizmaları üzerinden böbrek hasarının gelişiminde etkili olabilir [31].

2.2.4.4 Hiperglisemi

Diyabetik nefropati gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında yetersiz glisemik kontrol ve hastalığın süresi yer almaktadır. Araştırmalar, iyi bir glisemik kontrolün hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların azalmasıyla güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Glisemik kontrol düzeyini değerlendirmek için glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değeri kullanılmakta olup, hedef değer ≤ 7 olarak belirlenmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA, 2006) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD, 2006), HbA1c düzeyinin %7'yi aşması durumunda insülin tedavisine başlanmasını, diyabetik böbrek hastalığı şiddetli olduğunda ise insülin dozunun azaltılmasını önermektedir.

Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması, yeterli glisemik kontrolün, mikroalbüminüri ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimini önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur [32]. İngiltere Diyabet Prospektif Çalışması, Tip 2 diyabetli bireylerde yoğun insülin tedavisi ve geleneksel tedavi yöntemlerini karşılaştırarak yoğun glisemik kontrolün (HbA1c %7 vs %7,9) mikroalbüminüri ve proteinüri oranlarında (%25-30 azalma) yanı sıra serum kreatinin düzeylerinde de %50'ye varan bir azalma sağladığını ortaya koymuştur. Ayrıca, bazı araştırmalar, iyi bir glisemik kontrol (HbA1c <7) sağlandığında, geçmişte prevalansı %40'a kadar ulaşan Tip 1 diyabetlilerde Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) gelişme oranının yalnızca %9'a düştüğünü ileri sürmektedir [33, 34].

2.2.4.5 Dislipidemi

Genel popülasyonda düşük LDL düzeylerinin, kardiyovasküler olayların azalmasıyla güçlü bir bağlantı gösterdiği bulunmuştur [35]. Hiperlipidemi, diyabetin erken evrelerinde görülebilir ve böbrek hasarının ilerlemesini hızlandırabilir. Bazı çalışmalar, statinlerin gizli ya da açık diyabetik nefropati gelişimini yavaşatabileceğini göstermektedir. Öte yandan, hemodiyaliz veya böbrek nakli yapılmış diyabetik hastalarda gerçekleştirilen bazı kontrollü çalışmalar, statinlerin böbrek fonksiyon bozukluğunu kardiyovasküler koruma açısından olumlu etkiler sağladığını öne sürmektedir [36]. Statinler, lipid düzeylerinin kontrolü, özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin düşürülmesinde etkili oldukları için önerilmektedir. Bunun yanı sıra, TGF- β 1 düzeylerini azaltarak endotelyal işlevleri desteklemeleri ve inflamasyon ile fibrotik süreçler üzerinde olumlu etkiler sağlamaları nedeniyle kullanımları teşvik edilmektedir [37].

Atorvastatin ve fluvastatin karaciğerde metabolize edildikleri için, bu iki ilaç dışındaki statinlerin GFH <30 ml/dk/1,73 m² olduğunda dozlarının dikkatle ayarlanması gerekmektedir. LDL düzeylerini daha fazla düşürme ihtiyacı olduğunda, doz değişikliği yapmadan ezetimib eklenebilir. Hipertrigliseridemi, yeterli glisemik kontrol, düşük yağlı diyet ve alkol tüketiminden kaçınılmasına rağmen yaygın bir sorun olarak ortaya çıkabilir. Trigliserid düzeyleri 500 mg/dl'nin üzerine çıktığında, fibrat tedavisi uygulanabilir. Ancak böbrek yetmezliği durumunda fibrat dozları düşürülmeli ve Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) olan hastalarda, rabdomiyoliz riskini artırabileceği için fibratlar statinlerle birlikte kullanılmamalıdır [38].

2.2.4.6 Proteinüri

Klinik çalışmalar, protein düzeyinin nefropati açısından önemli bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Yeni araştırmalar, proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde etkin bir rol oynadığını ve proteinlerin tübül ve glomerüllerden anormal geçişinin belirli lezyonlara yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Diyabetik nefropatide hücresel aktivasyonun, mikroalbuminüri başlangıcından itibaren tübüler interstisyel hasar ve böbrek zedelenmesine sebep

olabileceği düşünülmektedir. Bu etkenler, nefropatinin böbrek yetmezliğine doğru ilerlemesinde etkili olur [39]. Proteinürlü diyabetli hastalar, proteinürisiz diyabetli hastalara göre daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Proteinürisi bulunmayan hastaların %25'inde, 10 yıl içerisinde Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) geliştiği gözlemlenmektedir [40]. Bu hastaların tedavisinde, proteinüriden bağımsız olarak kan basıncını düşürmek ve RAS'ı bloke eden ilaçlar kullanmak büyük önem taşır.

2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi Seçenekleri

Böbrek hasarını tetikleyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında immünolojik nedenler (glomerülonefritler, vaskülitler, kolajen doku hastalıkları), hipertansiyon, renal arter darlığına bağlı iskemik nefropati, toksik etmenler (analjezikler, kurşun gibi), metabolik durumlar (diyabetes mellitus, dislipidemi) ve enfeksiyonlar (streptokok, hepatit virüsleri) sayılabilir [41]. Renal hasarı başlatan mekanizma ne olursa olsun, nefron kaybı belirli bir düzeye ulaştığında, neden ortadan kaldırılmış olsa bile, kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesi kaçınılmazdır.

KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmak için alınabilecek önlemler arasında kan basıncının kontrolü, diyabetin düzenlenmesi, proteinürinin azaltılması, renin-anjiyotensin sisteminin blokajı, sigaranın bırakılması, proteinden kısıtlı diyet ve metabolik asidozun tedavisi yer almaktadır. Ancak, tüm önlemlere rağmen bazen KBH hızlı bir şekilde ilerleyebilir ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişebilir. Bu durumda hastalarda böbrek nakli, hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) gibi tedavi yöntemlerinden birinin uygulanması gerekmektedir [42].

Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde tedavi ve yönetim, aşağıdaki beş ana kategori altında değerlendirilebilir:

- Geri dönüşümlü böbrek yetmezliği sebeplerinin tedavisi
- Böbrek hastalığının ilerlemesini engelleme veya yavaşlatma
- Böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonların yönetimi

-Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düzeyine göre ilaç dozlarının ayarlanması

- Renal replasman tedavisinin uygun zamanlaması

2.4 Diyabetik Böbrek Hastalığında Önleme ve Tedavi

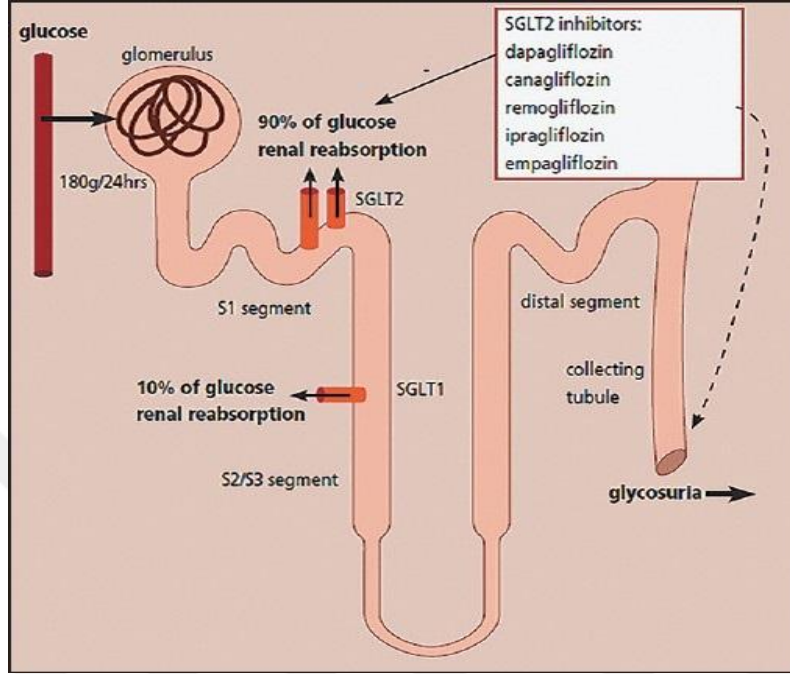
Glisemik kontrol, tip 1 diyabet tanısı almış hastalarda 20 yıl veya daha uzun sürede nefropati insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bununla birlikte, tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c değerinin %6,5 veya daha düşük düzeylere indirilmesiyle elde edilen glisemik kontrol ile %7-7,9 aralığındaki standart tedavi arasında nefropati riskinde belirgin bir farklılık gözlemlenmemiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde metformin, glisemik kontrol sağlamak için ilk tercih edilen ilaçtır; ancak böbrek fonksiyon testleri bozuk olan bireylerde böbrekler tarafından temizlenmesi nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Son araştırmalar, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin kan şekeri kontrolü yoluyla diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli taşıdığını öne sürmektedir.

Hipertansiyon, diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilişkili tedavi yöntemleri (ACE inhibitörleri ve ARB'ler), sistemik kan basıncını düşürmenin yanı sıra proteinüriyi azaltmak ve nefropatiyi yavaşlatmak gibi ek faydalar sunar. Ayrıca, sigara kullanımı, diyabetik nefropatiye bağlı böbrek fonksiyon kaybının hızlanmasıyla ilişkilidir. Diyabet hastalarının ve diyabetik nefropati riski taşıyan bireylerin, artan kardiyovasküler risk nedeniyle hiperlipidemi için statin kullanmaları önerilmektedir.

2.4.1 Sodyum Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri etki mekanizması

Böbreklerin proksimal tübüllerinde yer alan sodyum glukoz kotransporter 1 ve 2, filtre edilen glukozun %90'ından fazlasının geri emilmesini sağlar (Şekil 2.4) [43, 44]. Diyabetin erken dönemlerinde, proksimal tübül de hipertrofi ve hiperplazi ile karakterize olan tübüler büyüme, sıkça gözlemlenen bir durumdur. Araştırmalar, proksimal tübül büyümesi ile SGLT-2 ekspresyonundaki artış arasında bir ilişki

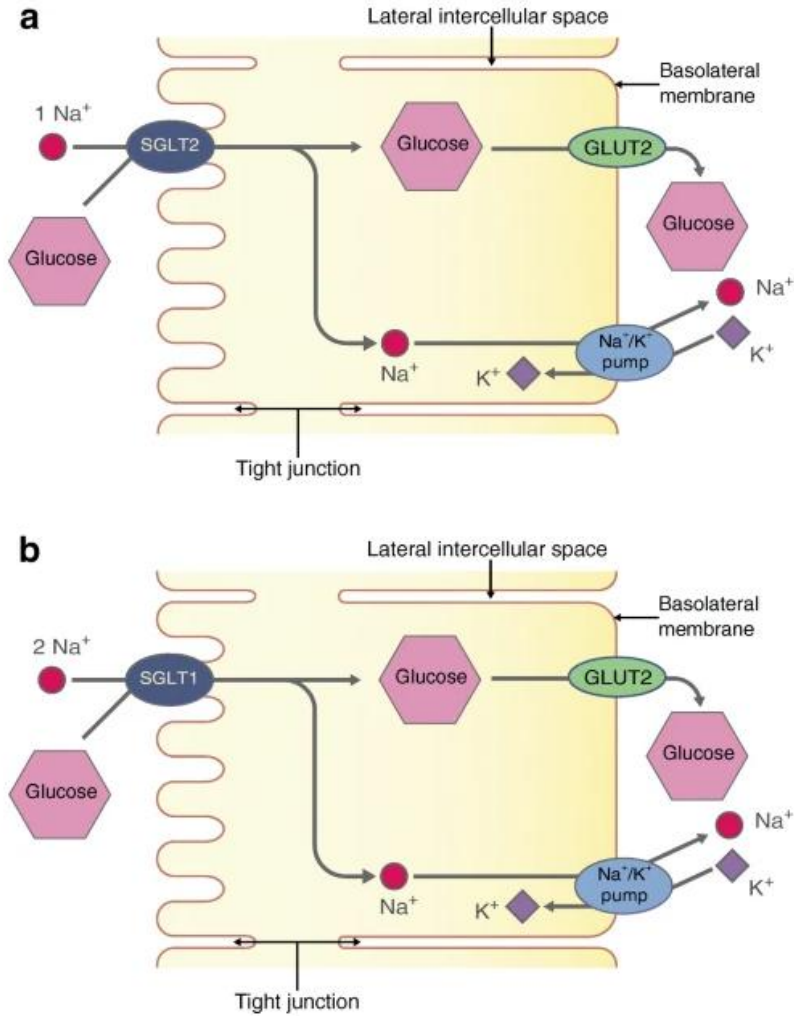
olabileceğini göstermektedir. Bu adaptasyon mekanizması, artan hiperglisemiye yanıt olarak tübüler glukoz geri emilimini artırmakta ve böylece filtrelenmiş glukozun kan dolaşımına yeniden kazandırılmasını sağlamaktadır [45].



Şekil 2.4 : Böbreklerden SGLT2 (%90) ve SGLT1 (%10) tarafından glikozun geri emilimi

Proksimal tübülün epitel hücreleri, S1 ve S2 segmentlerinde apikal membranda SGLT-2, bazolateral membranda ise Glukoz Taşıyıcı 2 (GLUT-2) ekspresyonu gösterir (Şekil 2.5a) [46]. S3 segmentindeki hücreler ise apikal membranlarında sodyum glukoz kotransporter 1 (SGLT-1) ve bazolateral membranlarında GLUT-2 bulundurmaktadır (Şekil 2.5b) [46]. Glukozun apikal membran üzerinden tübül içine alınması, S1/S2 segmentlerinde SGLT-2 aracılığıyla, S3 segmentinde ise SGLT-1 aracılığıyla gerçekleşir. Artan glukoz, bazolateral membrandan GLUT-2 aracılığıyla pasif olarak plazmaya geçer. Bazolateral membranda yer alan Na^+/K^+ pompası, hücre dışına 2 sodyum iyonu atarken, hücre içine 3 potasyum iyonu pompalar, böylece apikal membran boyunca sodyum gradyanı korunmuş olur. SGLT-1 ve SGLT-2 aracılığıyla gerçekleşen glukoz reabsorbsiyonu, Na^+ geri emilimi ile bağlantılıdır. Bu nedenle, diyabetin tetiklediği tübüler büyüme ve SGLT-2 ekspresyonundaki artış, yalnızca glukozun

değil, proksimal tübülden sodyum ve suyun geri emilimini de artırmaktadır [46, 47].



Şekil 2.5 : Proksimal tübüde (S1/S2/S3 segmentlerinde) glikoz yeniden emilimi

SGLT-2 inhibitörleri, glomerüler kapiller basınç ile hiperfiltrasyonu düşürerek filtrasyon bariyerinde meydana gelen fiziksel stresi, albüminüriyi ve tübüler reabsorpsiyon sırasında ihtiyaç duyulan oksijen miktarını azaltır. Bu etki, uzun vadede kortikal oksijenasyonu geliştirir ve bu sayede tübüler fonksiyonun yanı sıra GFH'nin korunmasını sağlar [48].

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübüllerden glukoz geri emilimini engelleyerek, idrarda glukoz atılımını artırır ve natriürez ile osmotik diürez süreçlerini tetikler. Kardiyorenal yararların temel mekanizmalarından biri bu

natriürez ve osmotik diürez olarak görülmektedir. Yapılan araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin vücut ağırlığını, sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığını göstermektedir. Ayrıca, plazma glukoz düzeyini insülin bağımsız olarak düşürmeleri, glukotoksisiteyi azaltarak pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarını iyileştirir. Hipoglisemi riski genelde düşük olmakla birlikte, insülin ya da insülin sekretegoları ile birlikte kullanıldığında bu risk artabilir [49].

SGLT-2 inhibitörleri arasında dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin ve tofogliflozin bulunmaktadır. Bu preparatlardan yalnızca dapagliflozin ve empagliflozin Türkiye'de kullanılmaktadır. Empagliflozin, EMPA-REG çalışmasıyla, kanagliflozin ise CANVAS çalışmasıyla etkinlik ve güvenlik açısından incelenmiştir. EMPA-REG çalışmasında, GFH > 30 ml/dk/1,73 m² olan ve yüksek kardiyovasküler riske sahip tip 2 diyabetli hastalar 192 hafta boyunca empagliflozin tedavisi ile takip edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, empagliflozin alan grupta herhangi bir nedene bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riski anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, Empagliflozin'in makroalbuminüri ilerlemesini yavaşlattığı ve renal replasman tedavi ihtiyacının azalttığı belirlenmiştir. Uzun süreli takiplerde, SGLT-2 ile tedavi edilen grupta GFH'nin sabit kaldığı, plasebo grubunda ise GFH'nin ilerleyici bir düşüş gösterdiği tespit edilmiştir [50, 51].

SGLT-2 inhibitörlerinin renal ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla, 2017-2020 yılları arasında 4304 katılımcının dahil edildiği DAPA-CKD isimli çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, dapagliflozinin böbrek ve kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkileri, tip 2 diyabet durumu ve kronik böbrek hastalığının (KBH) altta yatan nedenine göre incelenmiştir. Dapagliflozinin, diyabetli ve diyabetsiz kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde majör böbrek ve kardiyovasküler olay risklerini ile tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir [52].

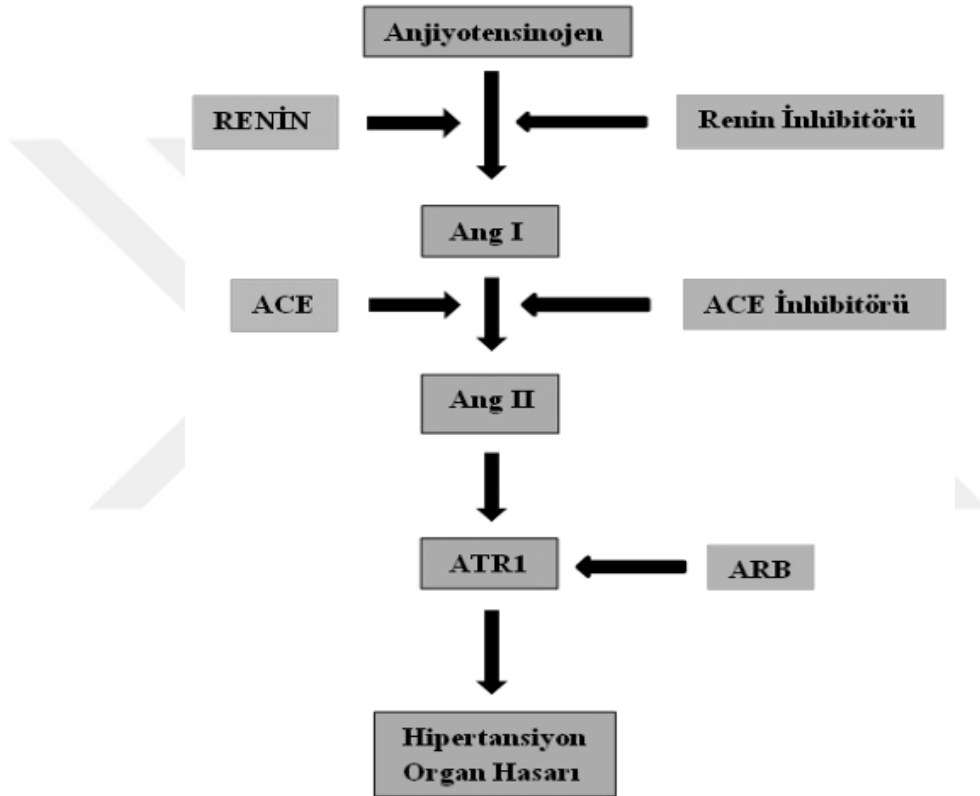
Yakın zamanda gerçekleştirilen EMPA-KIDNEY çalışmasında, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde empagliflozin tedavi etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya, GFH değeri 20 ila 45 ml/dk/1,73 m² arasında olan ya da üriner albümin/kreatinin oranı > 200 ve GFH değeri 45 ila 90 ml/dk/1,73 m² aralığında bulunan hastalar dahil edilmiştir. Toplam 6609 hasta, empagliflozin (10 mg) ve plasebo grubu olarak rastgele ayrılmıştır. İki yıllık takip süresi boyunca empagliflozin grubunda böbrek hasarının progresyonu veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranı %13,1, plasebo grubunda ise %16,9 olarak saptanmıştır. Hastaneye yatış oranı empagliflozin grubunda daha düşük bulunmuş, ancak kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya herhangi bir nedene bağlı ölüm nedeniyle hastaneye yatış oranında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [53].

2.4.2 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE) ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve ARB (Anjiyotensin reseptör blokerleri)'ler, diyabetik nefropati, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Her iki grup da anjiyotensin sistemini hedefleyerek kan basıncını düşürmekte, kalp ve böbrek sağlığını korumaktadır. Diyabetik nefropatide artmış albüminüriye sahip hastalar, Renin-anjiyotensin sisteminin önemli bir parçası olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile tedavi edilmelidir. Klinik uygulamalarda, hipertansiyonu olan ve albüminüri düzeyi ileri olmayan hastalarda da ACE inhibitörleri veya ARB'ler kullanılmaktadır [54].

ACE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri, renin anjiyotensin sisteminin (RAS) bir parçası olarak anjiyotensin II üretimini azaltarak kan basıncını düşüren önemli ilaçlardır. Normalde, anjiyotensin I, renin tarafından kan plazmasındaki anjiyotensinojen proteininden üretilir ve ACE tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür ve bu durum, kan damarlarının daralmasına ve dolayısıyla kan basıncının artmasına yol açar. ACE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü engeller.

Bu sayede anjiyotensin II düzeyi düşer, bu da damarların genişlemesine (vazodilatasyon) yol açarak kan basıncını düşürür. Ayrıca, anjiyotensin II'nin azalması, adrenal bezlerden aldosteron salınımını azaltarak, böbreklerde sodyum ve suyun geri emilimini tersine çevirir. Sonuç olarak, kan hacminde bir düşüş sağlanır ve kan basıncı kontrol altına alınır (Şekil 2.6) [55]. Düşük anjiyotensin II düzeyleri, kalp kası hipertrofisini ve damar sertleşmesini (arteriyoskleroz) azaltarak kalp ve damar sağlığını korumada yardımcı olur [56].



Şekil 2.6 : Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) İnhibitörleri. ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim. Ang I: Anjiyotensin I. Ang II: Anjiyotensin II. ATR1: Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü. ARB: Anjiyotensin II Reseptör Blokeri.

Anjiyotensin II, RAS'ın önemli bir bileşeni olarak, damarları daraltarak ve aldosteron salınımını artırarak kan basıncını düzenleyen güçlü bir peptittir. Ancak bu molekülün etkileri, kalp üzerinde baskı oluşturarak kalp yetmezliği riskini artırabilir. ARB'ler (Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri), anjiyotensin II'nin etkilerini engelleyerek çalışır. Bu ilaçlar, anjiyotensin II'nin reseptörlerine (AT1 reseptörleri) bağlanmasını engelleyerek vazokonstriktör etkisini ortadan kaldırır ve böylece damarların genişlemesine yol açar (Şekil 2.6) [55, 57].

ARB'ler, ACE inhibitörlerinin aksine bradikinin düzeylerini arttırmadıkları için, bu ilaçları kullanan hastalarda ACE inhibitörlerinde sık görülen öksürük gibi yan etkiler daha az görülür. Bu mekanizmalar sayesinde ACE inhibitörleri ve ARB'ler, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve bazı böbrek hastalıklarının tedavisinde etkili bir seçenek sunar [55].

Diyabetli bireyler veya daha geniş hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda, ACE inhibitörleri ile anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) arasındaki etkilerde belirgin bir fark bulunmamıştır [58-60]. Bu nedenle, diyabetik böbrek hastalığının tedavisinde her iki ilaç da kullanılabilir. ACE inhibitörleri ve ARB'lerin birlikte kullanımı, her iki ilacın tek başına kullanımına kıyasla albüminüriyi azaltmasına rağmen, bu kombinasyon tedavisi böbrek hastalığının ilerlemesini veya hastalığa bağlı ölümleri engelleyememektedir. Ayrıca, bu tedavi yöntemi ciddi yan etki oranlarını artırma potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kombinasyon tedavisi, diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde önerilmemektedir [61].

Diyabetik böbrek hastalığı (ortalama GFH 54 ml/dk/1,73 m²; ortalama uACR 852 mg/g) olan 1,448 erkek hasta üzerinde gerçekleştirilen Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes study (VA NEPHRON-D), hastalara 100 mg/gün losartan tedavisine ek olarak rastgele plasebo veya lisinopril (tolere edildiği sürece 10 ila 40 mg/gün) uygulanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, GFH'de %50'lik bir azalma, SDBH veya ölüm olarak belirlenmiştir. Çalışma, güvenlik endişeleri nedeniyle ortalama 2,2 yıl sonra erken sonlandırılmıştır. Kombinasyon tedavisi ve monoterapi grupları arasında benzer birincil olay oranları bulunmuştur (yüzde 18,2'ye karşı yüzde 21). Bununla birlikte, hastaneye yatış gerektiren veya hastanede yatış sırasında meydana gelen akut böbrek hasarı oranları (yüzde 18'e karşı yüzde 11) ve şiddetli hiperkalemi (yüzde 9,9'a karşı yüzde 4,4) kombinasyon tedavisi grubunda daha sık gözlemlenmiştir [62].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışmada 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde diyabetik böbrek hastalığı nedeniyle izlenen 200 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi (statin kullanan hastalar hiperlipidemi olarak kabul edilmiştir), serebrovasküler hastalıklar) ve kullandıkları ek ilaçlar gibi bilgileri hasta dosyaları ve hastane veri tabanından elde edilmiştir. İdrar albümin/kreatinin oranı 30 ve üzeri olan ve/veya GFH değeri ise CKD-EPI formülüne göre 60 ve altında olan hastalar diyabetik nefropati olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), idrarda albümin/kreatinin ve protein/kreatinin oranları, açlık kan şekeri (glukoz), HbA1C, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), ürik asit ve kullanılan RAS blokerlerinin kesilme nedenleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşabilmek adına verilerin yeterliliğine bağlı olarak alt gruplar oluşturulmuştur.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmış olup Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır. (Tarih: 29.02.2024; Karar No: 104) Etik kurul onayı EK-1’de sunulmuştur.

3.2 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş üzeri olmak
- Diyabetes mellitus tanısı
- Kronik Böbrek hastalığı olması
- Hastanın tedaviyi en az 1 yıl almış olması
- Hastanın en az 3 yıl verisinin olması

3.3 Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altında olmak
- Diyabetes mellitus tanısının olmaması

3.4 Sonlanım Noktaları

Primer sonlanım noktası, hastaların takip süreci boyunca ölüm durumunun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Sekonder sonlanım noktaları ise takipler sırasında kreatinin iki kat artış göstermesi, renal replasman tedavisinin başlatılması ve albüminüri de A1 düzeyinden A2 düzeyine veya A3 düzeyine geçiş olarak belirlenmiştir.

3.5 Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, sıra ortalamaları, min ve maks değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile gösterildi. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ya da daha fazla ilişkili grubun karşılaştırmalarında Friedman Testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde niceliksel iki bağımlı grup değerlendirmelerinde kullanılan Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin üç veya daha fazla gruba göre karşılaştırılmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılmış ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi yapıldı. Veriler değerlendirilirken serbestlik derecesi ve verilerin beklenen değerle uyumlu olup olmadığını belirtmek için ki-kare değeri verildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $64,09 \pm 10,21$ yıl (minimum 28, maksimum 84) olarak belirlenmiştir. Katılımcıların cinsiyet dağılımı, 97'si kadın (%48,5) ve 103'ü erkek (%51,5) şeklindedir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 : Genel demografik ve klinik özellikler.

Genel Demografik ve Klinik Özellikler	
Yaş, (years; mean $\pm$ SD)	64,09 $\pm$ 10,21 (min: 28, maks: 84)
Cinsiyet, (Kadın/Erkek) n(%)	97 (48,5) / 103 (51,5)
HLP n (%)	61 (20,1)
SVO n (%)	10 (3,3)
KAH n (%)	54 (17,8)
HT n (%)	179 (58,9)
SGLT2 n (%)	50 (25)
Ölüm n (%)	7 (3,5)
RRT n (%)	42 (21)
Değişkenlik Grubu n (%)	
Hiçbirini almayanlar	30 (15)
RAS blokeri ilaç alanlar	120(60)
RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	50 (25)
SGLT-2 İnhibitörü Türü n (%)	
Empagliflozin	25 (12,5)
Dapagliflozin	25 (12,5)
RAS n(%)	
Hiç almayanlar	30 (15)
Hayır	135 (67,5)
Evet	35 (17,5)
RAS Kesilen Hasta n (%)	35 (17,5)
RAS Kesilme Nedeni n (%)	
Bilinmiyor	4 (2)
Hiperkalemi	21 (10,5)
Kreatinin Artışı	10 (5)
RAS Tekrar Başlandı mı n (%)	
Evet	13 (6,5)
Hayır	21 (10,5)

Hiperlipidemi (HLP) tanısı olanların sayısı 61 (%20,1), serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş olanların sayısı 10 (%3,3), koroner arter hastalığı (KAH) tanısı konulanların sayısı 54 (%17,8) ve hipertansiyonu (HT) olanların sayısı 179 (%58,9) olarak tespit edilmiştir. SGLT2 inhibitörü tedavisi alan hastaların sayısı 50 (%25)

olarak kaydedilmiş, araştırma sürecinde ölüm gerçekleşen hasta sayısı 7 (%3,5) olarak belirlenmiştir.

Renal replasman tedavi (RRT) görenlerin sayısı 42 (%21) olarak saptanmış, katılımcılar ilaç kullanımına göre üç gruba ayrılmıştır: Hiçbir ilaç kullanmayanların sayısı 30 (%15), yalnızca RAS blokeri kullananların sayısı 120 (%60) ve hem RAS hem de SGLT2 inhibitörü kullananların sayısı 50 (%25) olarak kaydedilmiştir.

SGLT2 inhibitörü alanlar arasında empagliflozin ve dapagliflozin eşit sayıda, her biri 25 (%12,5) olarak kullanılmıştır. RAS blokeri tedavisi alanlarda, tedaviye devam edenlerin sayısı 135 (%67,5), tedaviyi bırakanların sayısı 35 (%17,5) olup, tedavi bırakma nedenleri bilinmeyen durumlar 4 (%2), hiperkalemi 21 (%10,5) ve kreatinin artışı 10 (%5) olarak belirtilmiştir. RAS tedavisine yeniden başlanan hasta sayısı 13 (%6,5), başlatılmayanların sayısı ise 21 (%10,5) olarak kaydedilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ek hastalık dağılımı ve bu hastalıkların genel yüzdelikleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir (Çizelge 4.2):

- **Hiperlipidemi (HLP):** Toplam 61 (%20,1) hasta HLP tanısı almıştır. HLP tanısı alan hastaların %31,8'i bu ek hastalığa sahiptir.
- **Serebrovasküler Olay (SVO):** 10 (%3,3) hasta SVO tanısı almıştır ve bu hastalık katılımcıların %5,2'sinde görülmektedir.
- **Koroner Arter Hastalığı (KAH):** KAH tanısı alan 54 (%17,8) hasta bulunmaktadır. Bu hastalık, katılımcıların %28,1'inde tespit edilmiştir.
- **Hipertansiyon (HT):** 179 (%58,9) hasta hipertansiyon tanısı almıştır. Katılımcıların %93,2'sinde HT görülmektedir.

Vaka Yüzdesi: Hastaların birden fazla hastalığı olabileceği için yüzdelere, bireylerin sahip olduğu ek hastalıkların toplam yüzdesini göstermektedir. Örneğin, katılımcıların %31,8'i HLP tanısı almıştır, ancak bu oran toplam hastalık yüzdesi olarak %20,1'dir. Bu farklılık, aynı bireyde birden fazla hastalık bulunabileceğini yansıtmaktadır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 : Ek hastalıkların genel dağılım ve yüzdelikleri.

EK HASTALIK				
		Yanıtlar		Vaka Yüzdesi
		N	Yüzde	
Ek Hastalık Dağılımı Nedir?	HLP	61	20,1	31,8
	SVO	10	3,3	5,2
	KAH	54	17,8	28,1
	HT	179	58,9	93,2
Toplam		304	100,0	158,3

Çalışmamızda LDL ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli bir biyokimyasal belirteçtir ve diyabet hastalarının genel sağlık durumunun takibinde önemli bir rol oynar. Bu sayfada, her yıl için LDL değerlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri yer almaktadır. Bu veriler, hastaların LDL düzeylerindeki yıllık değişimleri izlemeye olanak tanımaktadır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 : LDL ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

LDL	N	$\bar{X} \pm SS$	Min-Maks
Giriş Yılı Ölçümü	173	105,69±35,53	39-212
1. Yıl Ölçümü	164	97,48±34,28	6,6-240
2. Yıl Ölçümü	164	100,37±37,83	21-246
3. Yıl Ölçümü	128	99,61±34,25	43-221
4. Yıl Ölçümü	96	98,11±37,79	34-217
5. Yıl Ölçümü	35	87,94±30,55	32-175

Bu veriler incelendiğinde, giriş yılından itibaren LDL düzeylerinde genel bir düşüş trendi gözlemlenmektedir. Bu azalma, muhtemelen uygulanan tedavilerin veya yaşam tarzı değişikliklerinin etkisini yansıtabilir. Ancak, LDL düzeylerinin yıllara göre farklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığını değerlendirmek için yapılan Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre,

gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, tedavi gruplarının LDL düzeylerine benzer etkiler gösterdiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda ayrıca giriş yılı ve takip eden yıllar boyunca hastaların HbA1c düzeylerine dair tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. HbA1c değeri, diyabet yönetiminde kan şekeri kontrolünü gösteren önemli bir biyokimyasal parametredir. Veriler, her yıl için hasta sayısı (N), ortalama değer (mean), standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerler şeklinde sunulmuştur (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 : HbA1C ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

HbA1C	N	$\bar{X} \pm SS$	Min-Maks
Giriş Yılı Ölçümü	184	7,76±6,93	5,10-99
1. Yıl Ölçümü	174	8,03±7,00	4,60-81
2. Yıl Ölçümü	164	8,29±8,23	3,50-91
3. Yıl Ölçümü	130	7,60±5,61	4,10-69
4. Yıl Ölçümü	98	7,57±5,14	4,60-56
5. Yıl Ölçümü	37	7,11±1,51	4,90-12,10

Bu değerler, hastaların diyabet kontrol düzeylerinde yıllara göre değişim olduğunu göstermektedir. Örneğin, ilk iki yılda HbA1c düzeylerinde hafif bir artış gözlemlenirken, üçüncü yıldan itibaren bir azalma trendi görülmektedir. Bu dalgalanmalar, tedavi stratejileri veya yaşam tarzı değişikliklerinin etkisini yansıtabilir.

Çalışmamız da ayrıca statin ve ürikoliz kullanımlarının farklı hasta gruplarında yıllara göre dağılımı ve bu dağılımlar arasındaki istatistiksel farklar incelenmiştir. İki veya daha fazla kategorik değişkenin karşılaştırılması için Pearson Ki-Kare testi kullanılmış ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Statin kullanım oranları giriş yılı ve 3.yılda bu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Bu bulgu, özellikle giriş yılı ve 3.yıllarda, statin kullanım oranlarının farklı gruplarda değişiklik gösterdiğini ve bazı gruplarda daha yaygın olduğunu işaret etmektedir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5 : Statin kullanımının yıllara göre dağılımı

Değişkenlik Grubu						
Statin Kullanımı	RAS Blokeri İlaç Alanlar N (%)	RAS ve SGLT 2 Alanlar N (%)	Hiçbirini Almayanlar N (%)	χ^2	SD	P
Giriş Yılı	69(52,5)	38(31,7)	11(13,8)	8,285	2	0,016
1. Yıl	70(55,1)	37(29,1)	20(15,7)	5,797	4	AD
2. Yıl	73(55,3)	38(28,8)	21(15,9)	7,562	4	AD
3. Yıl	53(53,5)	33(33,3)	13(13,1)	9,908	4	0,042
4. Yıl	47(61)	23(29,9)	7(9,1)	5,049	4	AD
5. Yıl	22(62,9)	11(31,4)	2(5,7)	3,524	4	AD
*AD: Anlamlı Değil						

Benzer şekilde, ürikoliz kullanımının yıllara göre dağılımı da aynı değişken grupları arasında incelenmiştir. Ürikoliz kullanımında 3.yılda gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuç, özellikle 3.yılda ürikoliz kullanım oranlarının belirli gruplarda farklılaştığını göstermektedir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 : Ürikoliz kullanımının yıllara göre dağılımı

Değişkenlik Grubu						
Ürikoliz Kullanımı	RAS Blokeri İlaç Alanlar N (%)	RAS ve SGLT2 Alanlar N (%)	Hiçbirini Almayanlar N (%)	χ^2	SD	P
Giriş Yılı	20(71,4)	4(14,3)	4(14,3)	2,215	2	AD
1. Yıl	31(64,6)	8(16,7)	9(18,8)	2,796	4	AD
2. Yıl	25(62,5)	6(15)	9(22,5)	9,149	4	AD
3. Yıl	24(63,2)	5(13,2)	9(23,7)	16,990	4	0,002
4. Yıl	17(60,7)	6(21,4)	5(17,9)	5,512	4	AD
5. Yıl	7(58,3)	2(16,7)	3(25,2)	8,057	4	AD

Sonuç olarak, bu veriler statin ve ürikoliz kullanımlarının belirli gruplarda yıllara göre değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu değişimler, uygulanan tedavi stratejilerinin hastalar üzerindeki etkilerinin yıllar içinde farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kreatinin ölçümlerinde tekrarlı ölçümleri karşılaştırmak için Friedman Testi uygulanmıştır.

- **Friedman Testi Sonuçları:** $p = 0,020 < 0,05$, bu da ölçümler arasında anlamlı bir artış farkının olduğunu göstermektedir (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 : Kreatinin değerlerinin tekrarlı ölçümleri.

Kreatinin	$\bar{X} \pm SS$	Sıra Ortalaması	X^2	p
Giriş Yılı Ölçümü	1,24±,24	3,10	13,341	0,020
1. Yıl Ölçümü	1,25±,23	3,08		
2. Yıl Ölçümü	1,29±,36	3,04		
3. Yıl Ölçümü	1,33±,43	3,23		
4. Yıl Ölçümü	1,37±,38	4,04		
5. Yıl Ölçümü	1,47±,52	4,52		

Kreatinin değerlerinin farklı tedavi gruplarına (RAS blokeri alanlar, RAS ve SGLT2 blokeri alanlar, hiçbir ilaç almayanlar) göre karşılaştırılması için Kruskal-Wallis H Testi yapılmıştır. Analiz sonuçları, bazı gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$).

Çizelge 4.8'deki analiz sonuçlarına göre, giriş yılı, 1., 2. ve 3. yıl kreatinin ölçümleri, değişken gruplar arasında anlamlı farka sahiptir ($p < 0,05$). Ancak, 4. ve 5. yıl ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Çizelge 4.8).

Anlamlı farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için ikili grup karşılaştırması amacıyla Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Sonuçlar, kreatinin değerleri arasında bazı gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, tedaviye göre kreatinin değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, RAS ve SGLT2 blokeri alanlarla diğer gruplar arasındaki farkların belirgin istatistiksel anlam taşıdığı görülmüştür (Çizelge 4.9).

- **Kreatinin 1.Yıl Ölçümü:** RAS ve SGLT2 blokeri alanlar ile RAS blokeri alanlar ($p < 0,001$), RAS ve SGLT2 blokeri alanlar ile hiçbirini almayanlar ($p < 0,001$), RAS blokeri alanlar ile hiçbirini almayanlar ($p < 0,05$). Bu ölçümlerin değişken grupları arasında anlamlı farklar gözlemlenmiştir (Çizelge 4.9).
- **Kreatinin giriş yılı , Kreatinin 2. Yıl ve 3 Yıl Ölçümü:** Bu ölçümlerin değişken gruplar arasında anlamlı farklar gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.8 : Kreatinin değerlerinin farklı tedavi grupları ile karşılaştırılması.

Kreatinin	Değişkenlik Grubu	N	$\bar{X} \pm SS$	Min-Maks	p
Giriş Yılı Ölçümü	RAS blokeri ilaç alanlar	120	1,29±,46	,52-3,97	0,000
	RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	50	1,09±,37	,47-2,42	
	Hiçbirini almayanlar	30	1,72±,57	,96-3,08	
	Toplam	200	1,31±,50	,47-3,97	
1. Yıl Ölçümü	RAS blokeri ilaç alanlar	114	1,37±,55	,00-4,70	0,000
	RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	46	1,17±,56	,29-3,74	
	Hiçbirini almayanlar	29	1,74±,75	,87-4,14	
	Toplam	189	1,38±,61	,00-4,70	
2. Yıl Ölçümü	RAS blokeri ilaç alanlar	105	1,50±,90	,58-7,02	0,000
	RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	47	1,14±,50	,55-3,40	
	Hiçbirini almayanlar	30	1,96±1,15	,79-5,87	
	Toplam	182	1,48±,90	,55-7,02	
3. Yıl Ölçümü	RAS blokeri ilaç alanlar	82	1,48±,81	,54-6,60	0,000
	RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	43	1,16±,42	,52-2,71	
	Hiçbirini almayanlar	18	2,06±,98	1,11-4,43	
	Toplam	143	1,46±,78	,52-6,60	
4. Yıl Ölçümü	RAS blokeri ilaç alanlar	62	1,54±,84	,60-5,80	AD
	RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	29	1,23±,35	,47-2,38	
	Hiçbirini almayanlar	10	1,73±1,05	1,03-4,64	
	Toplam	101	1,47±,77	,47-5,80	
5. Yıl Ölçümü	RAS blokeri ilaç alanlar	25	1,54±,56	1,05-3,70	AD
	RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar	13	1,26±,38	,87-2,01	
	Hiçbirini almayanlar	3	1,94±1,16	1,00-3,25	
	Toplam	41	1,48±,58	,87-3,70	

Çizelge 4.9'daki sonuçlar, tedavi gruplarının kreatinin düzeyleri üzerindeki etkisinin dikkate değer olduğunu ve farklı tedavi gruplarının kreatinin düzeyleri üzerinde önemli değişikliklere yol açtığını göstermektedir. RAS blokeri ve SGLT-2 inhibitörleri alan hasta grubunda kreatinin değerlerinin, yalnızca RAS blokeri

kullanan veya hiçbir ilaç almayan gruplara kıyasla daha düşük olması, bu kombinasyonun böbrek koruyucu etkilerini desteklemektedir (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 : Kreatinin değerlerindeki anlamlı farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunun karşılaştırılması.

Kreatinin 1. Yıl Ölçümü * Değişkenlik Grubu	p
RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar-RAS blokeri ilaç alanlar	,000
RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar-Hiçbirini almayanlar	,000
RAS blokeri ilaç alanlar-Hiçbirini almayanlar	,002

Aynı değişkenlik grubunda, kreatinin değerlerinin zaman içindeki değişimini değerlendirmek için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır. Bu test, RAS blokeri ilaç alan, RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alan ve hiçbir ilaç almayan gruplar için kreatinin düzeylerindeki değişiklikleri analiz etmek amacıyla kullanılmıştır.

Çizelge 4.10 : Değişkenlik grubu RAS blokeri ilaç alanlara göre kreatinin ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.

Kreatinin Ölçümü	1.Yıl – Giriş Yılı	2.Yıl – 1.Yıl	3.Yıl - 2.Yıl	4.Yıl - 3.Yıl	5.Yıl - 4.Yıl
Z	-2,854	-1,323	-1,749	-1,498	-2,267
p	,004	AD	AD	AD	,023

Sonuçlar, RAS blokeri ilaç alan gruplar arasında Kreatinin 1. Yıl - Giriş Yılı ve 5. Yıl - 4. Yıl ölçümleri arasında anlamlı farklılık (kreatinin de artış) bulunmuştur ($p < 0,05$) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.11 : Değişkenlik grubu RAS ve SGLT 2 ilaç alanlara göre kreatinin ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi

Kreatinin Ölçümü	1.Yıl – Giriş Yılı	2.Yıl – 1.Yıl	3.Yıl - 2.Yıl	4.Yıl - 3.Yıl	5.Yıl - 4.Yıl
Z	-,429	-,629	-1,556	-3,463	-,210
p	AD	AD	AD	,001	AD

RAS ve SGLT2 ilaç alan gruplar arasında yalnızca kreatinin 4. Yıl - 3. Yıl ölçümlerinde anlamlı farklılık (kreatinin de artış) tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.12 : Değişkenlik grubu hiçbir ilaç almayanlara göre kreatinin ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi

Kreatinin Ölçümü	1.Yıl – Giriş Yılı	2.Yıl – 1.Yıl	3.Yıl - 2.Yıl	4.Yıl - 3.Yıl	5.Yıl - 4.Yıl
Z	-,573	-1,493	-1,657	-,663	-1,069
p	AD	AD	AD	AD	AD

Bu grupta kreatinin ölçümleri arasında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Çizelge 4.12). Bu analiz, tedavi gruplarının kreatinin düzeyleri üzerindeki etkisini zaman içindeki değişim açısından değerlendirmektedir. RAS blokeri ilaç alan grupta ve RAS ve SGLT2 blokeri alan grupta belirli zaman aralıklarında kreatinin düzeylerinde artış yönünde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir.

Çalışmada, GFH (glomerüler filtrasyon hızı) ölçümleri üzerinde yapılan istatistiksel analizlerin sonuçları sunulmuştur (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13 : GFH değerlerinin farklı tedavi grupları ile karşılaştırılması.

GFH	Değişkenlik Grubu	N	$\bar{X} \pm SS$	Min-Maks	P
Giriş Yılı Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	120	54,35±17,5	14-116	0,000
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	50	70,22±23,44	27-127	
	Hiçbirini Almayanlar	30	39,33±13,20	15-71	
1. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	113	50,57±17,18	10-104	0,000
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	46	69,00±24,40	16-148	
	Hiçbirini Almayanlar	29	40,48±13,40	15-67	
2. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	105	49,24±19,94	,00-109	0,000
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	47	69,36±21,46	19-119	
	Hiçbirini Almayanlar	30	38,20±16,52	9-79	
3. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	82	49,30±18,22	8,14-109	0,000
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	43	65,60±21,32	25-121	
	Hiçbirini Almayanlar	18	34,50±14,78	11-59	
4. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	62	49,08±20,28	9,3-107	0,019
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	29	59,68±19,91	29-124	
	Hiçbirini Almayanlar	10	42,20±15,61	12-68	
5. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	25	44,92±13,54	15-72	0,005
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	13	60,92±22,07	26-94	
	Hiçbirini Almayanlar	3	34,66±22,12	14-58	

GFH ölçümlerinin tümünde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, değişken gruplar arasında anlamlı farklar göstermektedir ($p < 0,05$). Özellikle RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanların daha yüksek GFH değerlerine sahip oldukları görülmektedir. Bu bulgular, ilaç tedavilerinin böbrek fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkilerini, özellikle de böbrek koruyucu özelliklerini anlamak açısından önemli bir veri sunmaktadır.

Çalışmada, albüminüri değerleri incelenmiş ve ölçümlerin zaman içindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Albüminüri ölçümleri arasındaki farkları karşılaştırmak için non-parametrik varyans analizi olan Friedman Testi uygulanmıştır. Test sonuçlarına göre, albüminüri değerlerinde ölçümler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p = 0,326 > 0,05$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14 : Albümin değerlerinin tekrarlı ölçümleri.

Albüminüri	$\bar{X} \pm SS$	Sıra Ortalaması	χ^2	p
Giriş Yılı Ölçümü	220,09±440,40	2,85	5,806	AD
1. Yıl Ölçümü	222,91±444,17	4,08		
2. Yıl Ölçümü	137,10±223,81	4,04		
3. Yıl Ölçümü	277,30±562,28	3,27		
4. Yıl Ölçümü	336,25±621,16	3,85		
5. Yıl Ölçümü	373,40±702,40	2,92		

Albüminüri ölçümlerinin farklı değişken gruplarına (RAS blokeri ilaç alanlar, RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar, hiçbir ilaç almayanlar) göre değişimini incelemek amacıyla Kruskal-Wallis H Testi yapılmıştır. Kruskal-Wallis H Testi sonuçlarına göre, albüminüri değerleri farklı tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 4.15). Bu bulgular, tedavi gruplarının albüminüri düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak anlamlı fark olmamasına rağmen genel olarak değişkenlik grubu RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanların albüminüri düzeyleri daha düşük ve değişkenlik grubu hiçbirini almayanların albüminüri düzeyleri genel olarak daha yüksek seyretmiştir.

Çizelge 4.15 : Albümin değerlerinin farklı tedavi grupları ile karşılaştırılması.

Albüminüri	Değişkenlik grubu	N	$\bar{X} \pm SS$	Min-Maks	Kruskal-Wallis H (p)
Giriş Yılı Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	108	381,95±721,58	,13-3468	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	44	417,81±648,97	3,5-3160	
	Hiçbirini Almayanlar	29	334,33±562,27	2,5-1759	
	Total	181	383,04±678,22	,13-3468	
1. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	104	425,31±825,77	1,6-4269	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	45	389,92±580,72	5,1-2950	
	Hiçbirini Almayanlar	29	700,24±1221,44	3,2-4700	
	Total	178	461,16±853,26	1,6-4700	
2. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	98	524,15±1103,28	,50-7212	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	46	467,34±640,02	2,90-3250	
	Hiçbirini Almayanlar	29	691,91±1559,04	,00-7594	
	Total	173	537,17±1093,04	,00-7594	
3. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	81	536,95±1005,85	,50-4314	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	43	561,54±777,47	1,4-3466	
	Hiçbirini Almayanlar	18	660,33±1376,90	3-5503	
	Total	142	560,04±992,102	,50-5503	
4. Yıl Ölçümü	RAS Blokeri İlaç Alanlar	61	668,82±1369,57	,90-6958	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	29	384,33±540,71	2,10-2392	
	Hiçbirini Almayanlar	10	353,69±716,06	4,30-1965	
	Total	100	554,80±1134,34	,90-6958	
5. Yıl Ölçümü	Ras Blokeri İlaç Alanlar	25	609,86±1237,81	4,40-5853	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar	13	348,09±407,92	3,60-1472	
	Hiçbirini Almayanlar	3	753,40±1292,63	5,60-2246	
	Total	41	537,36±1034,99	3,60-5853	

Belirli zaman aralıklarında ölçüm yapılan albüminüri verilerinin, aynı grupların ölçümlerine göre değişim gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır. Analizler, RAS blokeri ilaç alanlar, RAS ve SGLT2 blokeri alanlar ve hiçbir ilaç almayan gruplar için yapılmıştır.

Çizelge 4.16 : Değişkenlik grubu RAS blokeri ilaç alanlara göre albüminüri ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi.

Albüminüri Farklılıkları	1.Yıl - Girişi Yılı	2.Yıl - 1.Yıl	3.Yıl - 2.Yıl	4.Yıl - 3.Yıl	5.Yıl - 4.Yıl
Z	-,777	-1,688	-,975	-,234	-,456
p	AD	AD	AD	AD	AD

Sonuçlar, RAS blokeri ilaç alan grupta albüminüri ölçümleri arasında anlamlı bir değişim olmadığını göstermektedir (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.17 : Değişkenlik grubu RAS ve SGLT 2 ilaç alanlara göre albüminüri ölçümleri arasındaki farkın değerlendirilmesi

Albüminüri Farklılıkları	1.Yıl - Girişi Yılı	2.Yıl - 1.Yıl	3.Yıl - 2.Yıl	4.Yıl - 3.Yıl	5.Yıl - 4.Yıl
Z	-,833	-2,138	-,712	-1,934	-1,020
p	AD	,033	AD	AD	AD

Bu grupta, Albüminüri 2. Yıl - 1. Yıl ölçüm arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.18 : Değişkenlik grubu hiçbir ilaç almayanlara göre albüminüri ölçümleri arasında anlamlı farkın değerlendirilmesi

Albüminüri Farklılıkları	1.Yıl - Girişi Yılı	2.Yıl - 1.Yıl	3.Yıl - 2.Yıl	4.Yıl - 3.Yıl	5.Yıl - 4.Yıl
Z	-1,799	-,360	-,544	-,153	-1,069
p	AD	AD	AD	AD	AD

Hiçbir ilaç almayan grupta da albüminüri ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Çizelge 4.18).

RRT alma durumu, farklı tedavi grupları arasında anlamlı bir değişiklik göstermektedir. Yapılan istatistiksel analiz sonuçları, tedavi gruplarının RRT alma

durumunu etkileyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur ($p = 0,003$) (Çizelge 4.19).

- RAS blokeri ilaç kullanan grupta, RRT almayan hasta sayısı 94 (%78,4), tedaviye başlayan hasta sayısı ise 26 (%21,6) olarak belirlenmiştir.
- RAS ve SGLT2 blokeri kullanan grupta, RRT almayan hasta sayısı 46 (%92) olup, tedaviye başlayan hasta sayısı 4 (%8) olarak kaydedilmiştir.
- Hiçbir ilaç almayan grupta ise RRT almayan hasta sayısı 18 (%60) ve tedaviye başlayan hasta sayısı 12 (%40) olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.19 : RRT alan hastaların değişkenlik grubuna göre analizi.

	Değişkenlik Grubu					
	RAS Blokleri İlaç Alanlar N (%)	RAS ve SGLT2 Alanlar N (%)	Hiçbirini Almayanlar N (%)	χ^2	SD	P
RRT Almamış	94 (78,4)	46 (92)	18 (60)	11,654	2	0,003
Tedaviye Başlanmış	26 (21,6)	4 (8)	12 (40)			
Toplam	120 (100)	50 (100)	30 (100)			

Sonuç olarak, tedavi gruplarına göre RRT alma durumu anlamlı düzeyde farklılık göstermekte ve tedavi grubu, bu durumu etkileyen önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır ($p < 0,05$). Özellikle değişkenlik grubu hiçbirini almayan hastalarda daha yüksek oranda RRT ihtiyacı çıktığı görülmektedir. Diğer değişkenlik gruplarında ise verilen tedavi rejimlerinde hastaların RRT ihtiyacı daha az gelişmiştir.

Çalışmada ölüm oranları açısından yapılan analizlerde;

- RAS blokeri ilaç kullanan grupta, ölüm görülmeyen hasta sayısı 114 (%95) iken, ölüm görülen hasta sayısı 6 (%5) olarak belirlenmiştir.
- RAS ve SGLT2 blokeri kullanan grupta, ölüm görülmeyen hasta sayısı 50 (%100) olup, bu grupta ölüm vakası kaydedilmemiştir.
- Hiçbir ilaç almayan grupta ise ölüm görülmeyen hasta sayısı 29 (%96,6), ölüm görülen hasta sayısı 1 (%3,4) olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, ölüm oranları açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Bu durum, ölüm oranlarının tedavi gruplarından bağımsız olduğunu göstermektedir (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.20 : Ölüm oranının değişkenlik grubuna göre analizi.

	Değişkenlik Grubu						
	RAS Blokeri İlaç Alanlar N (%)	RAS ve SGLT2 Alanlar N (%)	Hiçbirini Almayanlar N (%)	Toplam	χ^2	SD	P
Ölüm yok	114 (95)	50 (100)	29(96,6)	193(96,5)	2,615	2	AD
Ölüm var	6 (5)	0 (0)	1 (3,4)	7(3,5)			
Toplam	120 (100)	50 (100)	30 (100)	200(100)			

RRT ve ölüm oranları arasındaki ilişki incelendiğinde, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmadığı görülmektedir ($p = 0,657$).

- **Ölüm Durumu:** RRT almayanlar arasında ölüm oranı 6 (%3,8), tedaviye başlayanlar arasında ise 1 (%2,4).
- **Hayatta Kalma Durumu:** RRT almayanlar arasında hayatta kalanların oranı 152 (%96,2), tedaviye başlayanlar arasında ise 41 (%97,6).

Bu sonuçlar, RRT'nin ölüm durumunu etkilemediğini göstermektedir (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.21 : Ölüm ve RRT arasında anlamlı farklılığın analizi.

	RRT Almamış N (%)	RRT Başlanmış N (%)	X²	SD	P
Ölüm var	6 (3,8)	1 (2,4)	0,197	1	AD
Ölüm yok	152(96,2)	41 (97,6)			
Toplam	158(100)	42(100)			

Çalışmada, kreatinin iki kat artışıyla ilgili olarak farklı tedavi grupları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan Pearson Chi-Square testi, değişkenlik grubu ile kreatinin iki kat artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (p = 0,005) (Çizelge 4.22).

- RAS blokeri ilaç alan 120 hastadan 117'si (%97,5) kreatinin iki kat artışı göstermemiştir, yalnızca 3 hastada (%2,5) bu artışı göstermiştir.
- RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alan grupta ise 50 hastanın tamamı (%100) kreatinin iki kat artışı göstermemiştir.
- Hiçbir ilaç almayan grupta 30 hastadan 26'sı (%86,6) kreatinin iki kat artışı göstermemiş, 4'ü (%13,4) bu artışı göstermiştir.

Sonuç olarak, kreatinin iki kat artışı, tedavi gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (p < 0,05). Bu bulgu, tedavi gruplarının kreatinin artışı üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini işaret etmektedir. Özellikle değişkenlik grubu hiçbirini almayanlarda kreatininde 2 kat artışının daha yüksek oranda görüldüğü, RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanlar grubunda ise daha az oranda görüldüğü anlaşılmıştır (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.22 : Sekonder sonlanım noktası; kreatinin 2 kat artışı.

		KREATİN İKİ KAT ARTMIŞ MI?					
		Hayır	Evet	Toplam	X ²	SD	p
DEĞİŞKENLİK GRUBU	RAS Blokeri İlaç Alanlar N (%)	117(97,5)	3(2,5)	120(100)	10,757	2	0,005
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar N (%)	50(100)	0(0)	50(100)			
	Hiçbirini Almayanlar N (%)	26(86,6)	4(13,4)	30(100)			
	Toplam	193(96,5)	7(3,5)	200(100)			

Çalışmada A2 değişimi, farklı tedavi gruplarındaki hastalarda kategorik olarak analiz edilmiştir. Bu analizde RAS blokeri ilaç kullanan grupta, A2 değişiminin olmadığı bireylerin sayısı 81 (%67,5) iken, A2 değişimi gösteren bireylerin sayısı 39 (%32,5) olarak tespit edilmiştir. RAS ve SGLT2 blokeri alan grupta ise A2 değişiminin olmadığı bireylerin sayısı 31 (%62), değişim gösterenlerin sayısı 19 (%38) olarak kaydedilmiştir. Hiçbir ilaç almayan grupta, A2 değişimi olmayanların sayısı 20 (%66,7), değişim gösterenlerin sayısı ise 10 (%33,3) olarak tespit edilmiştir. Genel toplamda A2 değişimi olmayan bireylerin sayısı 132 (%66), değişim gösterenlerin sayısı 68 (%34) olarak bulunmuştur. (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.23 : Sekonder sonlanım noktası; A2 değişimi.

		Yok	Var	Toplam	X ²	SD	p
DEĞİŞKENLİK GRUBU	RAS Blokeri İlaç Alanlar N (%)	81(67,5)	39(32,5)	120(100)	0,483	2	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar N (%)	31 (62)	19 (38)	50(100)			
	Hiçbirini Almayanlar N (%)	20(66,7)	10 (33,3)	30(15)			
	Toplam	132(66)	68(34)	200(100)			

A3 değişimi de benzer şekilde analiz edilmiştir. RAS blokeri ilaç kullanan grupta, A3 değişimi olmayan bireylerin sayısı 96 (%80), değişim gösterenlerin sayısı 24 (%20) olarak tespit edilmiştir. RAS ve SGLT2 blokeri alan grupta, A3 değişimi olmayanlar sayısı 42 (%84), değişim gösterenlerin sayısı 8 (%16) olarak tespit edilmiştir. Hiçbir ilaç kullanmayan grupta ise, A3 değişimi olmayanların sayısı 26 (%86,6), değişim gösterenlerin sayısı 4 (%13,4) olarak bulunmuştur. Toplamda, A3 değişimi olmayan bireylerin sayısı 164 (%82), değişim gösterenlerin sayısı ise 36 (%18) olarak kaydedilmiştir. (izelge 4.24).

Çizelge 4.24 : Sekonder sonlanım noktası; A3 değişimi.

		Yok	Var	Toplam	χ^2	SD	p
DEğİşKENLİK GRUBU	RAS Blokeri İlaç Alanlar N (%)	96(80)	24(20)	120(100)	0,903	2	AD
	RAS ve SGLT2 Blokeri İlaç Alanlar N (%)	42 (84)	8 (16)	50(100)			
	Hiçbirini Almayanlar N (%)	26(86,6)	4 (13,4)	30(100)			
	Toplam	164(82)	36 (18)	200 (100)			

A3 değişimi ve A2 değişimi kategorik değişkenlerinin, farklı tedavi gruplarına göre frekans dağılımı ve anlamlılık katsayıları, Pearson Chi-Square testi ile değerlendirilmiştir. Hem A3 hem de A2 değişimlerinin, tedavi gruplarına göre anlamlı bir fark göstermediği sonucuna varılmıştır ($p > 0,05$). Bu bulgular, tedavi gruplarının A3 ve A2 değişimleri üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir (izelge 4.23) (izelge 4.24). Değişkenlik gruplarının albüminüri progresyonu anlamlı fark çıkmamasına rağmen hiçbirini almayanlar da daha az gerçekleşmiştir.

5. TARTIŞMA

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda RAS blokerleri ve SGLT2 inhibitörlerinin böbrek hastalığı progresyonuna etkilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada; tedavi grupları arasında kreatinin düzeylerindeki artış ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ılımlı düşüş açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Değişkenlik gruplarına göre incelendiğinde, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan grupta GFH değerlerinin daha yüksek, kreatinin düzeylerinin ise daha düşük seyretmesi, bu tedavi kombinasyonunun böbrek koruyucu etkilerini destekler niteliktedir. Albüminüri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörü kullanan grupta albüminüri düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük seyretmesi dikkat çekmiştir. Ölüm oranları açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kreatinin düzeylerinde iki kat artış, RRT ihtiyacı ve albüminüri progresyonu gibi sekonder sonlanım noktalarından yalnızca albüminüri progresyonunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte, RAS blokerleri ve SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan grupta kreatinin artışının ve RRT gereksiniminin daha az olması, bu ilaçların böbrek koruyucu etkilerini işaret etmektedir.

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup kronik böbrek hastalığının (KBH) önde gelen nedenlerinden biridir. DBH, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ve proteinüri ile karakterizedir. DBH'nin ilerlemesi, sadece böbrek yetmezliğine değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların (KVH) artışına da yol açmaktadır. Hastalığın ilerleyişini yavaşlatacak etkili tedavi yöntemleri üzerine araştırmalar yoğun bir şekilde sürmektedir. Bu çalışmada, diyabetik böbrek hastalığı (DBH) olan hastalarda RAS blokerleri ve SGLT-2 inhibitörleri gibi çeşitli ilaç tedavilerinin böbrek hastalığı progresyonu üzerindeki etkileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu amaçla olgular değişken alt gruplara ayrılarak zaman içinde kreatinin düzeyleri, GFH düzeyleri, albüminüri düzeyleri, mortalite oranı ve sekonder sonlanım

noktaları (kreatininde 2 kat artış, RRT başlanması, A2-A3 albüminüri progresyonu) incelendi.

Çalışmamızda hem RAS inhibitörleri hem de SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan katılımcı sayısı 50 (%25) olarak belirlenmiştir. SGLT2 inhibitörü kullananlar arasında Empagliflozin ve Dapagliflozin eşit oranlarda tercih edilmiş olup, her biri %12,5'lik bir dilime (25 kişi) sahiptir. Allen Yan Lun Liu ve arkadaşlarının 2015-2020 yılları arasında SGLT2 inhibitörlerinin diyabetik böbrek hastalığının progresyonuna etkisini değerlendirmek üzere 4446 katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada ise SGLT2 inhibitörü kullanım oranı %35,9 olarak tespit edilmiştir [63].

Çalışmamızda kreatinin ve GFH (glomerüler filtrasyon hızı) düzeyleri incelendiğinde kreatinindeki anlamlı artış ve GFH'deki ılımlı düşüş gösterilmiştir. Değişkenlik grubuna göre incelendiğinde RAS blokeri ve SGLT-2 inhibitörleri alan hasta grubunda GFH değerlerinin, yalnızca RAS blokeri kullanan veya hiçbir ilaç almayan gruplara kıyasla daha yüksek olması, aynı şekilde kreatinin düzeylerinin bu hasta grubunda daha düşük seyretmesi bu kombinasyonun böbrek koruyucu etkilerini desteklemektedir. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin hemodinamik etkileri sayesinde glomerüler hiperfiltrasyonu azaltıcı rol oynadığı yönündeki literatürle tutarlıdır. DAPA-CKD, EMPA-Kidney, CREDENCE, SONAR, CANVAS, DECLARA-TIMI ve EMPA-REG OUTCOME gibi çalışmalarının analiz ettiği yayınlarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının başlangıçta gelişen geçici GFH düşüşünün uzun vadede GFH'nin yükselip ardından stabilize kalmasının izlendiğinden bahsedilmektedir [64-67]. Çalışmamızda ılımlı GFH düşüşünün ve kreatinin artışının bu sürecin bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Bu ilaçların diyabetik hastalarda böbrek hasarını azaltarak hastalık progresyonunu yavaşlatmaları, tedavi sürecinde bu ajanların önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda anlamlı fark olmamasına rağmen değişkenlik grubu RAS ve SGLT2 blokeri ilaç alanların albüminüri düzeyleri daha düşük ve değişkenlik grubu hiçbirini almayanların albüminüri düzeyleri genel olarak daha yüksek seyretmiştir. Albüminüri ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, tedavi

gruplarının albüminüri üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, CANVAS ve DECLARE-TIMI çalışmaları gibi geniş ölçekli araştırmalarla uyumludur. Söz konusu çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin albüminüriyi azaltıcı etkileri gözlemlenmiş olsa da bu etkinin tüm hasta gruplarında aynı düzeyde olmadığını bildirilmiştir [68, 69]. Özellikle DECLARE-TIMI çalışması, SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönem albüminüri üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması gerektiğini vurgulamıştır [69]. Ayrıca Doğruel ve arkadaşlarının yaptığı tip 2 diyabet mellitus tanısı ile takip edilen ve dapagliflozin (n = 228) veya empagliflozin (n = 114) tedavisi alan toplam 342 hastayı kapsayan çalışmada her iki grupta da idrar albümin-kreatinin oranı (ACR) azalmıştır. İdrar ACR'deki bu düşüş, tüm grupta ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokeri kullanımından bağımsız olarak gerçekleşmiştir [70]. Albüminüri, DBH progresyonunu gösteren önemli bir biyomarkır olmakla birlikte, çalışmamızda tedavi grupları arasındaki farkın sınırlı olması, bu ilaçların uzun dönem etkilerinin tartışmaya açık olduğunu göstermektedir. Albüminüriyi düşürme potansiyelini daha iyi değerlendirmek için, gelecekteki çalışmalarda uzun süreli izlem verileriyle birlikte daha fazla hasta grubu incelenmelidir. Ayrıca Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı'nın (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) Kronik Böbrek Hastalığı konsensusuna göre, Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık yarısında yıllık idrar albümin/kreatinin oranı taramalarının eksik kaldığı belirtilmektedir [67]. Çalışmamızda albüminüri ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, pandemi döneminde hastane başvurularındaki azalma nedeniyle verilerde oluşan eksikliklerle açıklanabilir.

Diyabetik böbrek hastalığında (DBH) RAS blokerlerinin kullanımı hem hastalığın progresyonunu yavaşlatmak hem de proteinüriyi azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır. RAS sistemi, böbreklerde anjiyotensin II düzeyini artırarak glomerüler hipertansiyon ve proteinüriye neden olmakta, bu da böbrek hasarını hızlandırmaktadır. Bu nedenle, RAS blokerleri olan ACE inhibitörleri ve ARB'ler, DBH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH) hastalarının yalnızca %30'unun RAS blokeri kullanmadığı belirlenmiştir. Albüminüri düzeyleri farklı tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, anlamlı bir fark olmamasına rağmen, RAS blokeri kullanan hastaların albüminüri düzeylerinin, hiçbir ilaç kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Colosia ve arkadaşlarının dünya çapında yaptığı bir incelemede, tip 2 diyabetli bireylerde hipertansiyon prevalansının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir [71]. Bizim çalışmamızda da DBH hastalarında hipertansiyon oranı %58,9 vaka yüzdesi olarak %93,2 bulunmuştur. DBH'deki yüksek hipertansiyon prevalansı, RAS blokerlerinin bu hastalarda nefroprotektif amaçla mı yoksa hipertansiyon tedavisi amacıyla mı kullanıldığını ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. Buna rağmen literatür, RAS blokerlerinin albüminüriyi azaltma ve böbrek fonksiyonlarını koruma konusundaki etkinliğini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Örneğin, ADVANCE ve RENAAL çalışmaları, RAS blokerlerinin albüminüriyi geriletmediğini ve böbrek fonksiyonlarını koruduğunu ortaya koymuştur [28, 29]. ADVANCE çalışmasında perindoprilin albüminüriyi azalttığı, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications (BENEDICT) çalışmasında trandoprilin albüminüri gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir [29, 72]. Benzer şekilde, RENAAL çalışmasında losartan ve ROADMAP çalışmasında olmesartan tedavisinin albüminüriyi azalttığı ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi yavaşlattığı kanıtlanmıştır [28] [73].

RAS blokeri kullanımının bazı yan etkileri, özellikle hiperkalemi ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) görülen geçici düşüşler, tedavinin sürekliliğini zorlaştırabilmektedir. Bu durum, bazı hastalarda tedaviye ara verilmesine ya da tamamen kesilmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda, RAS blokeri tedavisi alan hastaların 135'inin (%67,5) tedaviye devam ettiği, 35'inin (%17,5) ise tedaviyi bıraktığı tespit edilmiştir. Tedavi bırakma nedenleri; bilinmeyen durumlar 4 kişi (%2), hiperkalemi 21 kişi (%10,5) ve kreatinin artışı 10 kişi (%5) olarak belirtilmiştir. RAS tedavisine yeniden başlanan hasta sayısı 13 kişi (%6,5), başlatılmayanların sayısı ise 21 kişi (%10,5) olarak kaydedilmiştir. Bu bulgular,

RAS blokeri tedavisinin yan etkiler açısından düzenli izlenmesinin ve gerekli durumlarda müdahalede bulunulmasının önemini vurgulamaktadır. Tedavi sırasında karşılaşılan yan etkilerin erken tespiti ve etkin yönetimi, hastaların tedaviye uyumunu artırarak tedavi hedeflerine ulaşmayı kolaylaştırabilir. Sonuç olarak, hipertansiyonun kontrolü ve albümin atılımının azaltılması hem böbrek fonksiyonlarının korunması hem de kardiyovasküler sonuçların iyileştirilmesi açısından DBH yönetiminde kritik rol oynamaktadır. RAS blokajının albüminüri ve böbrek koruyucu etkileri üzerine yapılan kapsamlı çalışmalar, bu tedavi yönteminin etkinliğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Çalışmamızda ölüm oranları açısından yapılan analizlerde; RAS blokeri ilaç kullanan grupta ölüm görülen hasta sayısı 6 (%5), hiçbir ilaç almayan grupta ölüm görülen hasta sayısı 1 (%3,4) , RAS ve SGLT2 blokeri kullanan grupta ise ölüm vakası kaydedilmemiştir. Sonuç olarak, ölüm oranları açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, tedavi grupları arasında ölüm oranlarının benzer olduğunu ve tedavi türünün ölüm oranları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. JAMA Network Open’da yayınlanan bir meta-analize göre, SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler mortaliteyi ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları %33 oranında azalttığı gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen yüksek risk grubundaki 71.553 katılımcı üzerinde yapılan analizlerde, SGLT2 inhibitörlerinin tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette eşit derecede etkili olduğu belirtilmiştir [74]. Çalışmamızda tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, örneklem büyüklüğünün yetersizliği veya diğer faktörlerden kaynaklanabilir. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla bu bulguların doğrulanması önemlidir.

Çalışmamızda kreatinin değerlerinde iki kat artış gösteren hasta oranı, tedavi gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Özellikle değişkenlik grubu hiçbirini almayanlarda kreatininde 2 kat artışının daha yüksek oranda gözlenmesi, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörü kombinasyonu uygulanan hastalarda bu artışın daha az sıklıkla gözlenmesi, bu ilaçların böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkilerini destekler niteliktedir. Literatürde yer alan

DAPA-CKD çalışması da SGLT2 inhibitörlerinin böbrek fonksiyon bozulması riskini azalttığını bildirmektedir [75].

Çalışmamızda tedavi gruplarına göre RRT alma durumu anlamlı düzeyde farklılık göstermekte ve tedavi grubu, bu durumu etkileyen önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır. RRT ihtiyacının özellikle değişkenlik grubu hiçbirini almayan hastalarda daha yüksek oranda olması, RAS ve SGLT2 inhibitörleri alan grupta diğer gruplara göre daha düşük olması dikkat çekicidir. Bu durum, bu ilaçların böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatma potansiyelini işaret etmektedir. EMPA-KIDNEY çalışması da benzer şekilde, empagliflozin tedavisinin böbrek yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranını düşürdüğünü göstermiştir [53].

Çalışmamızda, A2 ve A3 değişimlerinin tedavi grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum, tedavi gruplarının albüminüri progresyonu üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Literatürde yer alan EMPA-REG OUTCOME çalışması, SGLT2 inhibitörlerinin makroalbüminüri riskini azalttığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Çalışmada, empagliflozin tedavisinin yalnızca albüminüri progresyonunu yavaşlatmakla kalmayıp, aynı zamanda kardiyovasküler yararlar sağladığı ve renal sonlanım noktalarını olumlu etkilediği bildirilmiştir [50]. Bu sonuçlar, ilaçların böbrek fonksiyonu üzerindeki koruyucu etkilerini destekler niteliktedir ve gelecekteki çalışmalar için rehber niteliği taşımaktadır. Ancak, çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilememesi, örneklem büyüklüğü veya hasta gruplarındaki heterojenlik gibi sınırlayıcı faktörlerden kaynaklanabilir. Daha geniş çaplı ve kontrollü çalışmalarla bu ilişkilerin daha ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın güçlü yanları arasında geniş hasta popülasyonu ve çok merkezli veri toplanması yer almakta, bu da bulguların genel popülasyona uygulanabilirliğini artırmaktadır. Ancak, retrospektif tasarımın bazı sınırlamaları mevcuttur; örneğin, verilerin doğruluğu hasta dosyalarına bağlı olduğundan, yanlışlık riski bulunmaktadır. Ayrıca, bireysel hasta faktörlerinin (örneğin genetik farklılıklar

veya komorbiditeler) ilaç yanıtları üzerindeki etkisini tam olarak değerlendiremedik.

Sonuç olarak, bu çalışma, diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda RAS blokerleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin birlikte kullanımının, böbrek fonksiyonlarının korunmasına önemli katkılar sağladığını ortaya koymaktadır. Ancak, albüminüri üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması ve bu tedavi stratejisinin uzun dönem faydalarının değerlendirilmesi için ileriye dönük, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Bu çalışma, diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde RAS blokerleri ve SGLT2 inhibitörlerinin böbrek hastalığı progresyonuna etkilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir. Tedavi grupları arasında kreatinin düzeylerindeki artış ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ılımlı düşüş açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Değişkenlik gruplarına göre incelendiğinde, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan grupta GFH değerlerinin daha yüksek, kreatinin düzeylerinin ise daha düşük seyretmesi, bu tedavi kombinasyonunun böbrek koruyucu etkilerini destekler niteliktedir.

Albüminüri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörü kullanan grupta albüminüri düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük seyretmesi dikkat çekmiştir. Ölüm oranları açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kreatinin düzeylerinde iki kat artış, RRT ihtiyacı ve albüminüri progresyonu gibi sekonder sonlanım noktalarından yalnızca albüminüri progresyonunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte, RAS blokerleri ve SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan grupta kreatinin artışının ve RRT gereksiniminin daha az olması, bu ilaçların böbrek koruyucu etkilerini işaret etmektedir.

Sonuç olarak, diyabetik böbrek hastalığının progresyonunun önlenmesi ve yavaşlatılması için etkili tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, hasta yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Ancak, çalışma gruplarındaki heterojenite ve örneklem büyüklüğünün sınırlılığı, bulguların genellenebilirliğini sınırlayan faktörlerdir. Daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar, bu tedavi yaklaşımlarının etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Literatürdeki bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin hem renal fonksiyonları koruyucu etkileri hem de kardiyovasküler yararlar sunduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, tedavi kararlarının bireysel hasta özellikleri ve komorbiditeler göz önünde bulundurularak planlanması gerekmektedir.

7. ÖZET

Giriş: Diyabetik böbrek hastalığı, diabetes mellitusun (DM) ciddi komplikasyonlarından biri olup, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Kılavuzlar, diyabetik böbrek hastalığının önlenmesi ve tedavisinde etkinlikleri klinik çalışmalarla kanıtlanmış ilaçların kullanımını güçlü önerilerle desteklemektedir. Bu çalışmada, diyabetik böbrek hastalığı olan tip 2 DM hastalarında, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerleri ve sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri gibi tedavi yaklaşımlarının hastalık progresyonuna olan etkileri araştırılmıştır.

Amaç: Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH) bulunan hastalarda, RAS blokerleri ve SGLT2 inhibitörlerinin; kreatinin düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve albüminüri üzerindeki etkilerini, ayrıca ölüm oranı, kreatinin değerlerinde iki kat artış, RRT gereksinimi ve albüminürde A2 ile A3 progresyonu gibi sekonder sonlanım noktalarına olan etkilerini değerlendirmek.

Yöntemler: Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde diyabetik kronik böbrek hastalığı tanısıyla izlenen ve takip edilen toplam 200 hasta incelenmiştir. Hastalar, tedavi rejimlerine göre üç gruba ayrılmıştır: tedavi almayanlar, yalnızca RAS blokeri kullananlar ve RAS blokerleri ile SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullananlar.

Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve serebrovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri ile kullandıkları ilaçlar gibi klinik ve demografik verileri değerlendirilmiştir. Ayrıca kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), idrarda albümin/kreatinin ve protein/kreatinin oranları, açlık kan şekeri (glukoz), HbA1C, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve ürik asit düzeyleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmada, RAS blokerlerinin kesilme nedenleri de kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Tedavi grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, kreatinin düzeylerindeki artış ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ılımlı düşüş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Özellikle, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan grupta GFH değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek, kreatinin düzeylerinin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Albüminüri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörü kullanan grupta albüminüri düzeylerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu dikkat çekmiştir. Ölüm oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sekonder sonlanım noktalarından kreatinin düzeylerinde iki kat artış ve RRT ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde, RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörleri kombinasyonunu kullanan grupta RRT ihtiyacının en düşük oranda olması, böbrek koruyucu etkiler yönünden olumlu bir eğilim olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, albüminüri progresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: RAS blokeri ve SGLT2 inhibitörlerini birlikte kullanan grupta, GFH değerlerinin daha yüksek, kreatinin düzeylerinin ise daha düşük seyretmesi ve bu grupta RRT ihtiyacının en düşük oranda bulunması, SGLT2 inhibitörlerinin potansiyel böbrek koruyucu etkilerini desteklemektedir. Albüminüri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, bu grupta albüminüri düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkilerini vurgulamakla birlikte, klinik uygulamalara rehberlik edebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Kronik Böbrek Hastalığı, Glomerüler Filtrasyon Hızı, Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri, Proteinüri

8. ABSTRACT

Introduction: Diabetic kidney disease is a serious complication of diabetes mellitus and one of the leading causes of end-stage renal disease. Guidelines strongly recommend the use of medications with proven efficacy in preventing and treating diabetic kidney disease. This study investigates the effects of treatment approaches such as renin-angiotensin system (RAS) blockers and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on disease progression in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease.

Objective: To evaluate the effects of RAS blockers and SGLT2 inhibitors on creatinine levels, glomerular filtration rate (GFR), and albuminuria, as well as secondary outcomes such as mortality, doubling of creatinine levels, need for supportive therapy, and A2 to A3 albuminuria progression in patients with diabetic kidney disease.

Methods: This retrospective study included 200 patients followed at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital Nephrology Outpatient Clinic with a diagnosis of diabetic chronic kidney disease between January 1, 2018, and December 31, 2023. Patients were divided into three groups based on their treatment regimens: untreated, treated with RAS blockers only, and treated with a combination of RAS blockers and SGLT2 inhibitors. Demographic and clinical data such as age, sex, comorbidities (hypertension, cardiovascular diseases, hyperlipidemia, cerebrovascular diseases), and medications used were evaluated. Laboratory parameters including creatinine, GFR, urine albumin/creatinine and protein/creatinine ratios, fasting glucose, HbA1C, low-density lipoprotein (LDL), and uric acid levels were retrospectively analyzed. Reasons for discontinuation of RAS blockers were also recorded.

Results: Significant differences were observed between treatment groups in terms of creatinine increase and moderate GFR decline. Patients treated with a combination of RAS blockers and SGLT2 inhibitors had higher GFR levels and lower creatinine levels compared to other groups. While no significant differences

in albuminuria levels were found between groups, albuminuria was lower in the group using both RAS blockers and SGLT2 inhibitors. Mortality rates did not differ significantly among the groups. Regarding secondary outcomes, the need for supportive therapy was lowest in the combination therapy group, indicating a potential renal protective effect. However, no significant differences were observed in albuminuria progression between groups.

Conclusion: The combination of RAS blockers and SGLT2 inhibitors is associated with higher GFR levels, lower creatinine levels, and reduced need for supportive therapy, highlighting the potential renal protective effects of SGLT2 inhibitors. Although no significant differences were found in albuminuria progression, the lower albuminuria levels observed in the combination therapy group are noteworthy. Larger studies are needed to confirm these findings and guide clinical practice.

Keywords: Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, Glomerular Filtration Rate, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, Proteinuria

9. KAYNAKLAR

1. Levin, A. and P.E. Stevens, *Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward*. Kidney international, 2014. **85**(1): p. 49-61.
2. GÜNGÖR, Ö., *NEFROLOJİ KİTABI*. Ankara Üniversitesi.
3. Süleymanlar, G., *Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. **3**(38): p. 1-7.
4. *Türkiye 2022 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu*. 2022 [cited 2024 06.09]; Available from: <https://nefroloji.org.tr/tr/tnd-kayit-raporlari>.
5. Eknoyan, G., et al., *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney int, 2013. **3**(1): p. 5-14.
6. Arıcı, M., *Kronik böbrek hastalığında yeni risk faktörleri*.
7. Pasupulati, A.K., et al., *Non-enzymatic glycation and diabetic kidney disease*. Vitamins and Hormones, 2024. **125**: p. 251-285.
8. Kurt, M., A. Atmaca, and A. Gürlek, *Diyabetik nefropati*. Acta Medica, 2004. **35**(1): p. 12-17.
9. Kumar Pasupulati, A., P.S. Chitra, and G.B. Reddy, *Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy*. Biomolecular concepts, 2016. **7**(5-6): p. 293-309.
10. Teng, B., et al., *Role of protein kinase C in podocytes and development of glomerular damage in diabetic nephropathy*. Frontiers in Endocrinology, 2014. **5**: p. 179.
11. Noh, H. and G. King, *The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy*. Kidney International, 2007. **72**: p. S49-S53.
12. Demirel, Y. and H. Yıldırım, *İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları*. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2018. **7**(1): p. 210-217.
13. Nakamura, K., et al., *Telmisartan inhibits expression of a receptor for advanced glycation end products (RAGE) in angiotensin-II-exposed endothelial cells and decreases serum levels of soluble RAGE in patients with essential hypertension*. Microvascular Research, 2005. **70**(3): p. 137-141.
14. Charonis, A.S. and E.C. Tsilibary, *Structural and functional changes of laminin and type IV collagen after nonenzymatic glycation*. Diabetes, 1992. **41**(Supplement_2): p. 49-51.
15. Tarsio, J.F., et al., *Nonenzymatic glycation of fibronectin and alterations in the molecular association of cell matrix and basement membrane components in diabetes mellitus*. Diabetes, 1985. **34**(5): p. 477-484.
16. Vlassara, H., et al., *Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats*. Proceedings of the national academy of sciences, 1994. **91**(24): p. 11704-11708.

17. Forbes, J.M., et al., *Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(suppl_3): p. S254-S258.
18. Chung, S.S., et al., *Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(suppl_3): p. S233-S236.
19. Mogensen, C., *Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1986. **46**(3): p. 201-206.
20. Ersoy, A., *Diyabet ve Böbrek Hastalığı*. Editörler: Prof. Dr. Şazi İmamoğlu Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy: p. 185.
21. Kimmelstiel, P. and C. Wilson, *Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney*. The American journal of pathology, 1936. **12**(1): p. 83.
22. Goldfarb, S. and F.N. Ziyadeh, *TGF-beta: a crucial component of the pathogenesis of diabetic nephropathy*. Transactions of the American Clinical and Climatological Association, 2001. **112**: p. 27.
23. Chen, S., et al., *Podocyte-derived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of $\alpha 3$ (IV) collagen production by transforming growth factor- $\beta 1$ in mouse podocytes*. Diabetes, 2004. **53**(11): p. 2939-2949.
24. Wolf, G., S. Chen, and F.N. Ziyadeh, *From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy*. Diabetes, 2005. **54**(6): p. 1626-1634.
25. TIP, S., *Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu: Diyabetik Nefropati*.
26. Cooper, M.E., *Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy*. The Lancet, 1998. **352**(9123): p. 213-219.
27. Freedman, B.I., et al., *Genetic factors in diabetic nephropathy*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **2**(6): p. 1306-1316.
28. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. New England journal of medicine, 2001. **345**(12): p. 861-869.
29. Patel, A., *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2007. **370**(9590): p. 829-840.
30. Kar, D., et al., *Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. Acta diabetologica, 2019. **56**: p. 839-850.
31. Hovind, P., et al., *Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes*. Diabetes care, 2003. **26**(3): p. 911-916.
32. Control, D. and C.T.R. Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. New England journal of medicine, 1993. **329**(14): p. 977-986.

33. Feldt-Rasmussen, B., E. Mathiesen, and T. Deckert, *Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes*. The Lancet, 1986. **328**(8519): p. 1300-1304.
34. Group, U.P.D.S., *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. The lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-853.
35. Group, L.-T.I.w.P.i.I.D.S., *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(19): p. 1349-1357.
36. Çavdar, C., T. Çamsarı, and Ö. GÜNGÖR, *Statinlerin Böbrek İşlevleri Üzerine Etkisi*. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2005. **14**(3).
37. Rodriguez-Vita, J., et al., *Essential role of TGF- β /Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation*. PloS one, 2008. **3**(12): p. e3959.
38. Keskin, F.E., *Diabetes Mellitus' ta Hiperlipidemi ve Hipertansiyon Tedavi İlkeleri*. Klinik Tıp Bilimleri, 2004. **5**(4): p. 1-4.
39. Caramori, M., et al., *Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study*. Diabetes care, 1999. **22**(9): p. 1512-1516.
40. Rossing, K., et al., *Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients*. Kidney international, 2004. **66**(4): p. 1596-1605.
41. KIYKIM, A.A., *Akut böbrek yetmezliği nedenlerine genel bakış*. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2006. **15**(1).
42. Mh, T., *Kronik böbrek yetmezliği*. Konuralp Medical Journal, 2010. **2**(2): p. 27-32.
43. Karahan, İ., Ç. Alp, and A. Güngüneş, *Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri*. Ortadoğu Tıp Dergisi, 2018. **10**(3): p. 381-385.
44. Singh, S.K. and A. Gupta, *SGLT2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus: Focus on canagliflozin*. Muller Journal of Medical Sciences and Research, 2014. **5**(2): p. 166-173.
45. Vallon, V., *The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2011. **300**(5): p. R1009-R1022.
46. Ghezzi, C., D.D. Loo, and E.M. Wright, *Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2*. Diabetologia, 2018. **61**: p. 2087-2097.
47. Wright, E.M., D.D. Loo, and B.A. Hirayama, *Biology of human sodium glucose transporters*. Physiological reviews, 2011. **91**(2): p. 733-794.
48. Vallon, V. and S.C. Thomson, *The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease*. Nature Reviews Nephrology, 2020. **16**(6): p. 317-336.

49. Vasilakou, D., et al., *Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2013. **159**(4): p. 262-274.
50. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. New england journal of medicine, 2015. **373**(22): p. 2117-2128.
51. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(4): p. 347-357.
52. Wheeler, D.C., et al., *Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2021. **9**(1): p. 22-31.
53. Group, E.-K.C., *Empagliflozin in patients with chronic kidney disease*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(2): p. 117-127.
54. Gross, J.L., et al., *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment*. Diabetes care, 2005. **28**(1): p. 164-176.
55. Çiçek, Z., K. Akıllıoğlu, and A. Dogan, *Lokal ve Sistemik Renin Anjiyotensin Sistemi*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2019. **28**(4): p. 259-269.
56. Schmidt-Ott, K.M., S. Kagiya, and M.I. Phillips, *The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis*. Regulatory peptides, 2000. **93**(1-3): p. 65-77.
57. Forrester, S.J., et al., *Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology*. Physiological reviews, 2018. **98**(3): p. 1627-1738.
58. Hilgers, K.F. and J.F. Mann, *ACE inhibitors versus AT1 receptor antagonists in patients with chronic renal disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(4): p. 1100-1108.
59. Mann, J.F., et al., *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. The Lancet, 2008. **372**(9638): p. 547-553.
60. Barnett, A.H., et al., *Angiotensin-receptor blockade versus converting–enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(19): p. 1952-1961.
61. Kunz, R., et al., *Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin–angiotensin system on proteinuria in renal disease*. Annals of internal medicine, 2008. **148**(1): p. 30-48.
62. Fried, L.F., et al., *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(20): p. 1892-1903.
63. Liu, A.Y.L., et al., *A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression*. Clinical Kidney Journal, 2022. **15**(7): p. 1403-1414.
64. Heerspink, H.J., D.E. Kohan, and D. de Zeeuw, *New insights from SONAR indicate adding sodium glucose co-transporter 2 inhibitors to an endothelin receptor antagonist mitigates fluid retention and enhances albuminuria reduction*. Kidney International, 2021. **99**(2): p. 346-349.

65. Jongs, N., et al., *DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial.* *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. **9**(11): p. 755-766.
66. Heerspink, H., A. Langkilde, and D. Wheeler, *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.* *New England Journal of Medicine*, 2021. **384**(4): p. 389-390.
67. de Boer, I.H., 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): p. 3075-3090.
68. Neal, B., et al., *Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes.* *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(7): p. 644-657.
69. Mosenzon, O., et al., *The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58.* *Diabetes Care*, 2021. **44**(8): p. 1805-1815.
70. Doğruel, H., et al., *Comparative evaluation of clinical outcomes of dapagliflozin and empagliflozin in type-2 diabetes mellitus.* *Irish Journal of Medical Science (1971-), 2023.* **192**(5): p. 2189-2195.
71. Colosia, A.D., R. Palencia, and S. Khan, *Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review.* *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2013: p. 327-338.
72. Ruggenenti, P., et al., *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes.* *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(19): p. 1941-1951.
73. Haller, H., et al., *Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes.* *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(10): p. 907-917.
74. Bhattarai, M., et al., *Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis.* *JAMA network open*, 2022. **5**(1): p. e2142078-e2142078.
75. Heerspink, H.J., et al., *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease.* *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.

10. EKLER

EK 1:

