



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA KALSİYUM KANAL  
BLOKERLERİNİN, MİNEROLOKORTİKOİD RESEPTÖR  
ANTAGONİSTLERİNİN VE SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2  
İNİHİTÖRLERİNİN ANTİPROTEİNÜRİK ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Gizem Pınar ŞİRİN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**





**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA KALSİYUM KANAL  
BLOKERLERİNİN, MİNEROLOKORTİKÖİD RESEPTÖR  
ANTAGONİSTLERİNİN VE SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2  
İNİHİBİTÖRLERİNİN ANTİPROTEİNÜRİK ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Gizem Pınar ŞİRİN**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Egemen CEBECİ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**

## TEŞEKKÜR

*Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeği olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, vakit ayırıp yardımcı olan, gelecekteki meslek hayatımda kendisinden öğrendiğim değerli bilgilerden faydalanabileceğimi bildiğim; akademik bilgi ve tecrübesiyle, azmi, çalışkanlığıyla her zaman örnek alacağım saygıdeğer tez danışman Hocam Doç.Dr.Egemen Cebeci'ye teşekkür ederim.*

*İç Hastalıkları eğitim sürecinde klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman desteğini hissettiren, hekimlik adına birçok şey öğrenmemi sağlayan, yol gösteren değerli Hocam Uzm.Dr.Hikmet Feyizoğlu'na,*

*Bilgisinden faydalandığım, her zaman saygı duyduğum, çalışkanlığını örnek aldığım değerli Hocalarımız Prof.Dr.Esra Ataoğlu, Prof.Dr. Süleyman Ahab başta olmak üzere tüm Hocalarıma ve Uzman doktorlara desteklerinden dolayı teşekkür ederim.*

*Her zaman yanımda olan, sevgisini, ilgisini esirgemeyen, beni destekleyen canım ailem Ceyhan Şirin'e ve Ercan Şirin'e teşekkür ederim.*

*Üniversite döneminde kazandığım, sevgisini, desteklerini hep hissettiğim Dr.Dicle Acaban'a, Dr.Derya Bakır'a teşekkür ederim.*

*Asistanlık süresince beraber eğlendiğimiz, öğrendiğimiz Uzm.Dr.Ece Çiftçi Öztürk'e, Uzm.Dr.Elif Yivli'ye, Uzm.Dr.Edibe Sevde Eker'e, Uzm.Dr.Birsu Us'a, Uzm.Dr.Göknur Ertürk'e, Dr.Nilsu Kalaycı'ya teşekkür ederim.*

*Asistanlık ve tez yazım aşamalarını birlikte geçirdiğimiz Dr.Elif Ceren Ak Göçer'e, Dr.Betül Avcı'ya teşekkür ederim.*

*Asistanlık dönemini birlikte geçirdiğimiz, daima birbirimize destek olduğumuz eşkıdemlerim Dr.Özge Çoruk'a, Dr.Enis Aydoğan'a, Dr.Emin Aktaş'a teşekkür ederim.*

*Asistanlık süresince birlikte çalıştığım, asistanlık sürecimi daima güzel hatırlamamı sağlayacak olan, süreç boyunca tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan Asistan, Hemşire ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS VE PROTEİNÜRİ.....	2
2.2. DİYABET HASTALARINDA HİPERTANSİYON.....	2
2.3. HİPERTANSİYON VE PROTEİNÜRİ.....	4
2.4. DİYABETES MELLİTUS PROTEİNÜRİ TEDAVİLERİ.....	6
2.4.1. Renin Anjiotensin Sistem Blokerleri.....	6
2.4.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	7
2.4.3. Minerolokortikoid Reseptör Antagonistleri.....	9
2.4.4. Sodyum Glukoz Ko-Transporter Tip-2 İnhibitörleri.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	13
3.1. Araştırmanın Türü.....	13
3.2. Katılımcı Seçimi.....	13
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri.....	13
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	14
3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri.....	14
3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	15
4. BULGULAR .....	15
5. TARTIŞMA .....	25

<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>29</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>30</b>



## KISALTMALAR

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus

MRA: minerolokortikoid reseptör antagonistleri

SGLT-2i: sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri

IQR: interquartile range

RAS: renin anjiotensin sistemi

RAAS: renin anjiotensin aldosteron sistem

tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

ACE: angiotensin converting enzyme

ARB: anjiotensin reseptör blokeri

KDIGO: kidney disease improving global outcomes

KKB: kalsiyum kanal blokeri

ESC/ESH: European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension

ICD: International classification of disease

LDL: low density lipoprotein

HDL: high density lipoprotein

ALT: alanin aminotransferaz

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration

HbA1c: Glikolize hemoglobin

S.B.Ü: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

- Tablo 1:** Kronik böbrek hastalarında albüminüriye göre gruplandırma.....4
- Tablo 2:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplamak için CKD-EPI formülü..15
- Tablo 3:** Hastaların tedavi öncesi laboratuvar parametreleri.....16
- Tablo 4:** Hastaların tedavi sonrası laboratuvar parametreleri.....17
- Tablo 5:** Benidipin veya benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya minerolokortikoid reseptör antagonistleri veya sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası spot idrar proteinüri, serum kreatinin, albümin ve tGFH değerlerinin karşılaştırılması.....18
- Tablo 6:** Benidipin veya benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya minerolokortikoid reseptör antagonistleri veya sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası glukoz, HbA1c, üre, ürik asit, sodyum ve potasyum değerlerinin karşılaştırılması.....19
- Tablo 7:** İlaç gruplarının birbirleri ile karşılaştırmalı delta proteinüri, proteinüri değişim yüzdesi, yaş, tGFH ve HbA1c değerlerinin p değerleri.....22
- Tablo 8:** Erkek hastalarda gruplar arasında spot idrar proteinüri değişim yüzdelerinin karşılaştırılması.....23
- Tablo 9:** Kadın hastalarda gruplar arasında spot idrar delta proteinüri ve spot idrar proteinüri değişim yüzdelerinin karşılaştırılması.....24
- Tablo 10:** Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası proteinüri değerleri ile delta proteinüri ve proteinüri değişim yüzdelerinin ortanca değerleri.....25

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1: Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı.....17



## ÖZET

**Amaç:** Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarımıza yeni başlanan kalsiyum kanal blokerleri, minerolokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörlerinin (SGLT-2i) proteinürüye üzerine etkileri ve gruplar arasında antiproteinürik etki farklılıklarını araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel çalışmamıza T2DM tanısı konulup benidipin(%12,1), benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri(%32,6), non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri(%4,4), MRA(%2), SGLT-2i (%49) başlanan 1790 ilaç başlama verisi dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrası spot idrar proteinüri miktarları değerlendirilip gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Dahil edilen 1639 hastanın ortanca yaşları 60 (IQR 53-67) yıl idi ve 976'sı (%59,5) kadındı. MRA veya SGLT2i kullanan hastaların tedavi sonrası proteinürileri başvuru proteinürilerine göre azalmakta iken benidipin, benidipin harici dihidropüridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve non-dihidropüridin grubu kalsiyum kanal blokeri kullanan hastaların proteinürilerinde değişiklik olmamıştı (sırasıyla  $p=0,029, p<0,001, p=0,872, p=0,823, p=0,685$ ). SGLT-2i tedavisi alan hastaların proteinürileri ortanca %10,6 (IQR %-22,2 - %34,3) azalmış iken, MRA alan hastaların ise %19,5 (IQR %-32,6 - %43,9) oranında azalmıştı. Proteinüri azalma oranları SGLT-2i'nin MRA'lar ile benzerken diğer kalsiyum kanal blokerlerinden yüksekti. Benidipin diğer grup kalsiyum kanal blokerleri ile karşılaştırıldığında proteinüri azalma değerleri ve yüzdeleri açısından benzer saptandı. Benzer şekilde non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokerleri de dihidropüridin kalsiyum kanal blokerlerine proteinüri üzerine etkileri benzerdi. Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olanlarda, 5 grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece MRA ve SGLT-2i başlanan hastaların spot idrar proteinüri değerleri azalmıştı (sırasıyla  $p=0,012, p<0,001$ ). Bu hastalarda MRA başlanan hastaların proteinürileri %36,9 (IQR 14,1-76,5) azalmışken, SGLT-2i başlanan hastaların proteinürileri %34,8 (IQR -7,8 – 59,8) oranında azalmıştı.

**Sonuç:** SGLT-2i ve MRA'lar diyabetik hastalarda proteinürüye azaltırken kalsiyum kanal blokerlerinin proteinüri üzerine etkisini saptamadık. SGLT-2i ve

MRA'lar, diyabetik hastaların proteinüri seviyesi aşıkâr düzeylere geldiğinde proteinüriyi azaltma oranları belirgin artıp yaklaşık %35-40 düzeyine kadar çıkmaktadır. Benidipin'in diğêr dihidropiridin ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörlerinden, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörlerinin de dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinden proteinüriyi azaltma oranları açısından bir fark bulunmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetes mellitus, kalsiyum kanal blokeri, minerolokortikoid reseptör antagonisti, proteinüri, sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörü

## ABSTRACT

**Aim:** We investigated the effects of calcium channel blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) and sodium glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2i) on proteinuria and the differences in antiproteinuric effects between groups in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods:** In our single-center, retrospective, observational study, 1790 drug initiation data of patients diagnosed with T2DM and started benidipine (12.1%), non-benidipine dihydropyridine calcium channel blocker (32.6%), non-dihydropyridine calcium channel blocker (4.4%), MRA (2%), SGLT-2i (49%) were included. Pre- and post-treatment spot urine proteinuria amounts were evaluated and compared between groups.

**Results:** The median age of the 1639 patients included was 60 (IQR 53-67) years and 976 (59.5%) were women. Patients on MRA or SGLT2i had decreased post-treatment proteinuria compared to admission proteinuria, while patients on benidipine, non-benidipine dihydropyridine calcium channel blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers had no change in proteinuria ( $p=0.029$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.872$ ,  $p=0.823$ ,  $p=0.685$ , respectively). Patients receiving SGLT-2i treatment had a median decrease in proteinuria of 10.6% (IQR -22.2 - 34.3), while patients receiving MRA had a median decrease of 19.5% (IQR -32.6 - 43.9). Proteinuria reduction rates of SGLT-2i were similar to those of MRAs but higher than those of other calcium channel blockers. Benidipine was similar to other calcium channel blockers in terms of proteinuria reduction values and percentages. Similarly, non-dihydropyridine calcium channel blockers and dihydropyridine calcium channel blockers had similar effects on proteinuria. In patients with pretreatment proteinuria above 500 mg/g, when the 5 groups were evaluated separately, spot urine proteinuria values decreased only in patients who were started on MRA and SGLT-2i ( $p=0.012$ ,  $p<0.001$ , respectively). In these patients, proteinuria decreased by 36.9% (IQR 14.1 - 76.5) in patients started on MRA, whereas proteinuria decreased by 34.8% (IQR -7.8 - 59.8) in patients started on SGLT-2i.

**Conclusion:** While SGLT-2i and MRAs reduce proteinuria in diabetic patients, we did not detect any effect of calcium channel blockers on proteinuria. When the proteinuria level of diabetic patients reaches overt levels, the proteinuria reduction rates of SGLT-2i and MRAs increase significantly up to approximately 35-40%. There is no difference between benidipine and other dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium channel blockers and between non-dihydropyridine calcium channel blockers and dihydropyridine calcium channel blockers in terms of proteinuria reduction rates.

**Key Words:** Diabetes mellitus, calcium channel blocker, mineralocorticoid receptor antagonist, proteinuria, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus ülkemizde ve dünyada giderek sıklığı artan bir toplum sağlığı problemi olup nefropati başta olmak üzere birçok komplikasyona sebep olması nedeniyle ülke sağlık sistemleri üzerine ciddi bir yük getirmektedir. Bu hastalarda nefropatinin erken bulgusu olan albuminüri tedavisi, hem böbrek fonksiyonlarının korunmasında hem de hastalık progresyonunu yavaşlatmada önemli bir yer tutar. Proteinüriyi azaltmaya yönelik diyet uygulamaları ve ilaç tedavileri renal fonksiyon kaybını azaltabilmektedir.

Doksanlı yılların sonundan itibaren kullanılan renin-anigotensin-aldosteron (RAS) blokerlerinin antihipertansif etkisinden bağımsız bir şekilde proteinüriyi azalttığı ve renal sonlanımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Özellikle bu hastalarda, artan glomerüler kapiller basıncı azaltarak etki ettiği net bir şekilde ortaya konulmuş olup bu hastaların tedavisinde uzun yıllardır ilk basamakta kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise çoğu RAS blokajı kullanan hastalara eklenen SGLT-2 inhibitörleri ve MRA kullanımında bu hasta grubunda renal sürviyi uzattığı gösterilmiştir.(1-6) Çoğunlukla antiproteinürik etkileri de mevcuttur. Dihidropüridin kalsiyum kanal blokerlerinin (amlodipin vb) proteinüriyi arttırabileceği ön görülmekte iken yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda benidipinin diğer dihidropüridinlerden farklı mekanizma ile etki ettiği (hem L tipi hem de T tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek) ve bu yüzden de antiproteinürik etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Henüz literatürde RAS inhibisyonundan bağımsız bir şekilde bu ilaçların antiproteinürik etkileri ve bu grup ilaçların birbirleriyle karşılaştırılmalı çalışmaları mevcut olmadığından kalsiyum kanal blokerlerinin (benidipin ve diğerleri), minerolokortikoid reseptör antagonistlerinin ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörlerinin antiproteinürik etkileri karşılaştırılmalı şekilde tam olarak aydınlatılamamıştır.

Biz de çalışmamızda İç Hastalıkları, Nefroloji, Endokrinoloji ve Diyabet polikliniğimize başvuran erişkin tip 2 diyabetes mellitus hastalarımıza yeni başlanan kalsiyum kanal blokerleri, minerolokortikoid reseptör antagonistlerinin ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörlerinin proteinüriyi azaltma etkileri ve bu gruplar arasında antiproteinürik etki farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİYABETES MELLİTUS VE PROTEİNÜRİ

Sıklığı giderek artan kronik hastalıklardan biri olan diyabet, tanı konduğu takdirde, önlenabilir, tedavi edilebilir toplum sağlığı problemlerindedir. Diyabetin yaygın olması ve sistemik etkiler oluşturması, diyabetin multidisipliner yaklaşımla yürütülmesini sağlamıştır. Diyabet, İç Hastalıkları, Nefroloji, Endokrinoloji gibi birçok uzmanlık branşı tarafından takip edilmekte, standart tedavi algoritmaları oluşturulması amaçlanmaktadır.

Tip 2 diyabet, tüm dünyada kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir.(7,8) Diyabet tanılı bireylerin %30-50'sinde diyabetin yaygın bir komplikasyonu olarak diyabetik böbrek hastalığı görülmektedir.(9,10) Tanı konulmayan, tedavi edilmeyen diyabet hastalarda diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları görülmektedir.(11,12) Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik ayak, nefropati, retinopati diyabet hastalarında görülebilecek başlıca komplikasyonlardır.(13) Diyabetik böbrek hastalığı; son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok komplikasyona yol açabilmektedir.(11) Bu nedenle hastalığın erken tarama, tanısı ve tedavisi, morbidite ve mortalite açısından önem kazanmaktadır. Erken glisemik kontrol sağlanması hastalarda diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarını azaltır.(13) Diyabet hastalarında koroner arter hastalık mortalitesi artmıştır ve koroner arter hastalığının prognozu kötüleşmiştir.(13) Bu hasta grubunda yaşam tarzı değişikliği, hastanın kilo vermesi, obezitenin önlenmesi, fiziksel aktivite, sigara ve alkolün bırakılması hedeflenmeli, değiştirilebilir risk faktörleri takip edilmelidir. Renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kullanımı tahmini glomerüler filtrasyon hızının (tGFH) düşüşünü %50'den fazla azaltmaktadır.(14) SGLT-2 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 (GLP1) antagonistleri ve nonsteroidal minerelokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) böbrek koruyucu etkisi sayesinde kronik böbrek hastalarında proteinüri kontrolü sağlamada kullanılacak ilaç gruplarıdır.

### 2.2.DİYABET HASTALARINDA HİPERTANSİYON

Yüksek kan basıncı, tip 1 ve daha çok tip 2 diyabette sık görülen bir özelliktir. Hipertansiyon, metabolik sendromun bileşenlerinden olduğundan diyabetli bireylerde sıklıkla görülmektedir.(15) Diyabet hastalarında hipertansiyon, diyabet tanısı olmayanlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrin Hastalıkları Prevelans (TURDEP- II) çalışmasına göre diyabeti olan kadın hastaların %67,8 ve erkeklerin ise %57,7'sinde hipertansiyon saptanmıştır.(16) Hipertansiyon prevelansı tip 1 diyabet hastalarında %10-30, tanı sırasında tip 2 diyabet hastalarında ise %40-50 civarındadır.(15) Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, hiperinsülinemi, insülin direnci, kronik inflamasyon, santral obezite ve dislipidemi gibi metabolik sendromun diğer bileşenleri tip 2 diyabet hastalarında; albüminüri ve nefropatinin progresyonu ise tip 1 diyabet hastalarında hipertansiyon gelişiminin en önemli nedenleridir.(15) Bunun dışında hipervolemi, hiperürisemi, koroner kalp hastalığı ve albüminüri varlığı da tip 2 diyabet hastalarında hipertansiyon gelişimine katkı sağlamaktadır.

Özellikle hipertansif hedef organ hasarı gelişen diyabet hastalarında, hasta normotansif bile olsa 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçüm sistemleri (tansiyon holter) ile takip önerilmekte, hipertansiyon açısından tanısız nitelikte olabilmektedir. Yapılan araştırmalarla, diyabet hastalarında kan basıncında düşüş sağlayarak diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarında, son dönem böbrek yetmezliği oranında, retinopati, albuminüri ve mortalitede azalma sağlanabildiği kanıtlanmıştır.(17)

80 yaş ve üzerinde, kırılğan hasta grubunda ve düşük riskli evre 1 hipertansiyonda öncelikle monoterapi tercih edilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde tek bir ilacın maksimum ya da yüksek dozda kullanılması yan etki ihtimalini artırırken, birden çok ilacın düşük dozlarda kombine kullanılması halinde daha etkili kan basıncı regülasyonu sağlanmaktadır. Diyabet hastalarında antihipertansif tedaviye genellikle ACE inhibitörü ya da ARB ve kalsiyum kanal blokeri ya da tiyazid/tiyazid benzeri diüretik olacak şekilde ikili ilaç kombinasyonu olarak başlanmaktadır. Bu kombinasyon tedavisinde ACE inhibitörü ya da ARBler kullanılarak hastada albuminüri ve diyabetik nefropatinin progresyonunun yavaşlatılması amaçlanmaktadır.(18) Kombinasyon tedavileri planlanırken ACE inhibitörü ve ARBlerin bir arada kullanımının kontraendike olduğu bilinmektedir. Sodyum glukoz

ko-transporter tip 2 inhibitörleri (SGLT-2 inhibitörleri) antidiyabetik etkisinin yanı sıra kan basıncı düşürücü ve son dönem böbrek yetmezliğine progresyonu yavaşlatıcı etkisi de bulunmaktadır.(19,20)

### 2.3.HİPERTANSİYON VE PROTEİNÜRİ

Proteinüri, böbrek hasarının önemli bir belirleyicisi, kronik böbrek hasarının ilerlemesinde ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalarında hipertansiyon proteinüri ile birlikte değerlendirilmelidir. Proteinüri miktarı ile hastanın tedaviye yanıtı da takip edilebilmektedir. Hipertansif hastalarda proteinürisi olanlarda, proteinürisi olmayan hastalara göre daha sıkı kan basıncı kontrolü önerilmektedir. Yüksek kan basıncının düşürülmesi ile proteinüri miktarı da azalmakta, proteinüri azaldığından kronik böbrek hastalığının ilerleme riski azalmaktadır. Bu nedenle antihipertansif bir ilacın proteinüriyi azaltıcı etkisinin olması, hem kan basıncının düşürülmesini sağlamakta hem de böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkı sağlamaktadır. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 yılında yayınlanan Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease verilerine göre aşağıdaki tabloda kronik böbrek hastalarında albüminüriye göre sınıflandırma yapılmıştır (Tablo 1). Albüminüri sınıflandırmasında 24 saatlik idrarda albümin miktarı ve idrarda albüminin kreatinine oranından faydalanılmaktadır.

Tablo 1: Kronik böbrek hastalarında albüminüriye göre gruplandırma

Kategori	Albümin Atılım Oranı (mg/24 saat)	Albümin Kreatinin Oranı		
		mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Normal-ılımlı artış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta şiddette artış
A3	>300	>30	>300	Şiddetli artış

KDIGO kılavuz verilerine göre kronik böbrek hastalığı; 3 ay ya da daha uzun süre ile idrar albümin kreatinin oranının 30 mg/g ya da 3 mg/mmol ve üzeri olması, tGFH 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>'nin altında olması ya da ikisinin aynı anda olması olarak tanımlanmaktadır.(11) KDIGO önerilerine göre kronik böbrek hastalığı ve diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolü sağlamak üzere tip 1 diyabette insülin önerilirken tip 2 diyabette metformin ve SGLT-2 inhibitörleri kombinasyonu önerilmektedir.(11,21–23) Metformin tGFH $\geq$ 30 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üzerinde, SGLT-2 inhibitörleri ise tGFH $\geq$ 20 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üzerinde ise ve hasta tolere edilebiliyorsa tercih edilebilmektedir.(11,15) Diyabeti olan hastada monoterapi olarak antihipertansif başlanacaksa temel belirleyici albüminüri ve koroner arter hastalığı varlığıdır. Albüminürisi olan hastalarda RAS inhibitörleri, diüretikler ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri; albüminüriye koroner arter hastalığının eşlik ettiği durumlarda ise RAS blokerlerinden ACE inhibitörü ya da ARBlardan biri tercih edilmektedir.(15,24,25) Tip 1 diyabet hastalarında hipertansiyon olmasa bile persistan albüminüri saptandığında nefropati progresyonunu geciktirmek için ACE inhibitörleri başlanmaktadır.(11,12) Hipertansif tip 2 diyabet hastalarında mikroalbüminüri progresyonunu geciktirmek için RAS blokerleri tercih edilmektedir.(15,25) Makroalbüminürisi olan hipertansif tip 2 diyabet hastalarında RAS blokeri kullanımı ile son dönem böbrek yetmezliğine progresyon geciktirilmeye çalışılmaktadır.(11) Hedef tansiyon değerine ulaşamadığında RAS blokerlerinden birine ek olarak diüretik ya da kalsiyum kanal blokerleri (KKB) tercih edilebilmektedir.(11) ACE inhibitörü, diüretik ve KKB gibi üç ilaçla kontrol sağlanamayan dirençli hipertansif hastalarda tedaviye spironolakton, epleronon ve finerenon gibi MRA grubu ilaç eklenmesi düşünülmelidir.(15) Steroid yapıda olmayan MRAlar, tip 2 diyabet tanısı olan böbrek yetmezliğine progresyon ve kardiyovasküler riski yüksek, 30 mg/g ya da 3 mg/mmol ve üzeri olacak şekilde devamlı proteinürisi olan hastalarda ön planda tedaviye eklenmesi düşünülecek ilaç grubudur.(11,15,25) Tedavi altında primer hiperaldosteronizm testleri doğru sonuç vermeyeceğinden steroid yapıda MRA tedavisi başlanmadan önce primer hiperaldosteronizmin tanısı dışlanmalıdır.(15) ARBlere ek olarak steroid yapıda MRA başlanan hastalarda hiperpotasemi açısından dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonları yakın takip edilmelidir.(15) Steroid yapıda olmayan MRAlar, steroid yapıda MRAlara göre hiperpotasemi açısından daha düşük

risklidir.(11,15) Kardiyovasküler ölüm ve olay riskini azalttığından, renal hastalığın progresyonunu engellediğinden ve kan basıncında düşüş sağladığından tip 2 diyabet hastalarında, dirençli hipertansiyon tedavisinde SGLT-2 inhibitörleri tercih edilmektedir.(11,20)

## **2.4. DİYABETES MELLİTUS PROTEİNÜRİ TEDAVİLERİ**

### **2.4.1. Renin Anjiotensin Sistem Blokerleri**

Hiperfiltrasyon teorisine göre diyabetik ve diyabeti olmayan hastalarda glomerüler kapiller basınç artışı yani glomerüler hipertansiyon böbrek hastalığı progresyonunda önem taşımaktadır.(5) İntraglomerüler kapiller basınç, glomerüler arteriyoller basınca ve sistemik arteriyoller basınca bağlıdır. Anjiotensin II, efferent arteriyollerde potent bir konstriktördür. ACE inhibitörleri ve ARB'ler gibi RAS blokerleri ile anjiotensin II'nin üretimini ya da fonksiyonunu inhibe ederek glomerüler hipertansiyonun azaltılması amaçlanmaktadır.(5) Bu nedenle ACE inhibitörleri ve ARB'ler diyabet tanısından bağımsız şekilde kronik böbrek hastalarında hipertansiyon tedavisinde ilk basamak tedavide tercih edilmektedir.(26)

Tansiyonu kontrol altına almak amacıyla ACE inhibitörü ya da ARB başlanan hipertansif hastalarda; ACE inhibitörü, ARB, beta-bloker ve KKB'ü gibi farklı antihipertansiflerin renal etkilerini araştıran, karşılaştıran AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) ve IDNT (Ibresartan Diabetic Nephropathy Trial) gibi çalışmalar bulunmaktadır. AASK çalışmasında hipertansif nefrosklerozis hastalarında, IDNT çalışmasında ise albüminürik diyabetik nefropati hastalarında ACE inhibitörü ya da ARB kullanımı ile renal fonksiyon kaybında yavaşlama sağlandığı gösterilmiştir.(26–28) RAS inhibitörlerinin, plasebo ve diğer antihipertansif ilaçlar ile karşılaştırıldığında, proteinüri takibi yapılarak renal hastalık progresyonunu azalttığı gösterilmiştir.(26,29) RAS inhibisyonu ile kronik böbrek hastalığı gibi riskli gruplarda, hipertansiyon tanısından bağımsız olarak kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir.(26,29,30)

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Blood Pressure in Chronic Kidney Disease verilerine göre kontraendikasyon yoksa diyabet tanısından bağımsız şekilde albüminürisi olan, kan basıncı yüksek kronik böbrek yetmezliği hastalarında ACE inhibitörü ya da ARB gibi RAS blokerlerinin tercih edilmesi önerilmektedir.(26)

Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) çalışmasında, diyabet tanısı olmayan şiddetli proteinürinin eşlik ettiği kronik böbrek yetmezliği hastalarında, ramipril ve plasebo karşılaştırılarak RAS inhibisyonunun renal faydaları, tansiyonu düşürücü etkisinden bağımsız şekilde kronik böbrek yetmezliği progresyonuna etkileri ortaya konmuştur.(26,31)

The Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) çalışmasında ise diyabet tanısı olmayan proteinürik kronik böbrek yetmezliği hastalarında ACE inhibitörü olan benazepril ve ARB olan losartan karşılaştırılmış ve primer sonuç olarak renal sonlanım açısından ve kardiyovasküler olay açısından RAS inhibitörü iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.(26,32)

#### **2.4.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Primer fizyolojik etkilerine göre dihidropiridin ve nondihidropiridin olarak iki temel grupta değerlendirilen kalsiyum kanal blokerleri, hipertansiyon tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir.(15) 1970li yıllardan itibaren kullanımda olan KKBleri; sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, supraventriküler disritmiler, anjina pektoris, koroner spasm, hipertrofik kardiyomiopati, raynaud fenomeni, migren baş ağrıları ve subaraknoid kanama gibi çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır.(15,25,33–36) Nondihidropiridin grubu KKBlerinden fenilalkilamin türevi olarak verapamil, benzodiazepin türevi olarak ise diltiazem bulunur. Dihidropiridin KKBleri grubunda ise -pin ile biten amlodipin, nikardipin vb. ilaçlar bulunmaktadır.(24,25,33)

Nondihidropiridin grubu KKBleri, sinoatriyal ve atriyoventriküler nod üzerinden inhibitör etkiyle kardiak ileti ve kasılmayı yavaşlatarak oksijen ihtiyacını azaltıcı, taşidisritimleri kontrol altına alıcı ve tansiyonu düzenleyici etki gösterir.(5,15,25) Dihidropiridin grubu KKBleri ise miyokard üzerinde daha az etkiye sahip, tedavi edici dozlarda periferel vazodilatör etkili olup bu etki sayesinde hipertansiyon, intrakranial hemorajik bağlantılı vazospasm, migren tedavisinde kullanılmaktadır.(5,15,25)

Proteinürisi olmayan KBHlarda birinci basamak tedavide tek başına ya da kombinasyon tedavisi olarak amlodipin gibi dihidropiridin grubu KKBleri tercih edilmektedir.(37–39) Proteinürik KBH'da KKBlerinin etkisi RAAS blokerlerinden daha az olmakla birlikte, ESC/ESH önerilerine göre RAAS blokeri tedavisi ile

hedeflenen tansiyon değerlerine ulaşamayan proteinürik hastalarda tansiyon regülasyonunu sağlamak amacıyla tedaviye dihidropiridin grubu KKBleri eklenmektedir.(25) Verapamil gibi dihidropiridin olmayan KKBleri ise kan basıncının ve proteinürinin azaltılmasında etkili olması nedeniyle ödemi olmayan proteinürinin eşlik ettiği KBH hastalarında ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.(15,25,33) Araştırmalarla KKBlerinin karotis aterosklerozu progresyonunu yavaşlatmada beta-blokerlerden daha etkin olduğu, sol ventriküler hipertrofiyi ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir.(40)

Yapılan araştırmalarda, kalsiyum kanallarının buldukları lokalizasyona ve fonksiyona göre L, T, N, P/Q ve R olmak üzere beş temel gruba ayrıldığı gösterilmiştir.(5) Afferent arteriyollerde L ve T tipi, efferent arteriyollerde sadece T tipi kalsiyum kanal blokerleri bulunur ve klinik kullanımları mevcuttur.(41) Benidipin, L ve T tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek afferent ve efferent arteriyollerde dilatasyon sağlamaktadır. (42) KKBleri temel etkisini kalp, vasküler düz kas ve pankreasta bulunan L-tipi (uzun etkili) voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanarak ve kalsiyumun içeri geçişini engelleyerek yapmaktadır.(5,41)

KKBlerinin oral absorpsiyonu iyidir fakat karaciğerde CYP3A4 ile ilk geçiş metabolizmasına uğradığından biyoyararlanımı düşüktür, metabolize edildikten sonra böbrekten atılırlar, CYP3A4 ile metabolize edilen diğer ilaçlarla ilaç-ilac etkileşimi potansiyeli bulunur.(15,35,36)

Nondihidropiridin grubu KKBleri, konstipasyon, bradikardi, kardiyak output üzerine olumsuz etki; dihidropiridin grubu KKBleri ise baş dönmesi, flushing, baş ağrısı ve intravasküler volümün interstisyuma dağılması nedeniyle periferik ödem yapabilmekte, ek olarak gingiva hiperplazisi saptanan hastalar mevcuttur.(35,36)

Kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve hipertansiyon patofizyolojisinde aldosteron etkilidir, bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde aldosteron önemli yer tutmaktadır.(5) Adrenal bezin zona glomerulosa tabakasından angiotensin II, adrenokortikotropik hormon ve artmış ekstraselüler potasyuma yanıt olarak kalsiyuma bağlı aldosteron sentezlenmektedir.(5,41,42) In vivo çalışmalarla, T-tipi kalsiyum kanal blokerlerinin adrenal bezden aldosteron salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.(5,41) Kronik böbrek hastalarında, KKB kullanımı ile plazma aldosteron konsantrasyonlarının azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(5) Bu nedenle

kronik böbrek hastalarında T ve L-tipi KKBlerinin albüminüri ve RAAS üzerine etkileri araştırma konusu olmuştur.

Morikowa ve çalışma arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan Benidipin randomize kontrollü çalışması ile L ve T-tipi kalsiyum kanal antagonisti benidipinin ve L-tipi KKB olan amlodipinin hafif-orta düzey kronik böbrek hastalarında albüminürik etkileri karşılaştırılmıştır.(5) Yapılan araştırmalarla diyabetik olmayan nefropati hastalarında, benidipin gibi uzun etkili kalsiyum antagonistlerinin, efferent arteriyoler basıncı azaltarak glomeruler kapiller hidrolük basınçta azalma sağlayarak glomeruler hipertansiyonu ve proteinüriyi azalttığıının, nefropati progresyonunu baskıladığının klinik olarak kanıtlanması amaçlanmıştır.(5,41) Hastalara benidipin verilmeden önce ve tedavi altındayken tansiyon takibi, proteinüri, sodyum sensitivite indeksi (basınç-natriürez eğrisinin tersi), renal klirensten faydalanılarak afferent ve efferent arteriyoler rezistans ve glomeruler kapiller basınç gibi glomerüler hemodinami; plazma total protein konsantrasyonu, basınç-natriürez ilişkisi takibi yapılmıştır.(5) Benidipinin efferent arteriyoler basıncı düşürerek sistolik ve diyastolik basınçlarda düşme, sodyum sensitivite indeksinde azalma sağladığı fakat nondiyabetik nefropati hastalarında proteinüriyi etkilemediği kanıtlanmıştır.(5)

Non-dihidropiridin grubu KKBleri ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliğinde, ikinci ve üçüncü derece atrioventriküler bloklarda, kardiyak outputu azaltması ve bradikardiye neden olma ihtimali nedeniyle hasta sinüs sendromunda kontraendikedir.(5,35,36,41,42) Bunun dışında şiddetli hipotansiyonda, akut miyokard infarktüsünde ve akciğer ödeminde kullanımı önerilmemektedir. Periferik ödem, KKBleri başlandıktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanımı önerilmektedir.(5,35,36,41,42) Periferik vazodilatasyon ve kardiyak kontraktilitede azalma nedeniyle ortaya çıkan; hipotansiyon, bradikardi gelişen hastalarda KKB toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır.(5,35,36,41-43)

#### **2.4.3. Minerolokortikoid Reseptör Antagonistleri**

Aldosteron, renal sodyum absorpsiyonunu, potasyum ve hidrojen iyonlarının ise atılımını stimüle eder. Aldosteronu da içeren RAS aşırı aktivasyonu ise hipertansiyona yol açmaktadır.

Aldosteron antagonistleri, miyokard infarktüsü sonrası ventriküler remodelingi düzelttiğinden, miyokard fibrozunu azalttığından, miyokard infarktüsü sonrası dönemde beta bloker ve ACE inhibitörleri altında, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve evre II- IV kalp yetmezliği ya da diyabeti olan hastalarda tercih edilmektedir.(15,44–46) Üçlü antihipertansif tedavi altında kan basıncı kontrolü sağlanamayan dirençli hipertansif hastalarda, sekonder hipertansiyon nedenlerinin araştırılması ve tedaviye MRA grubundan antihipertansif ilaç eklenmesi düşünülebilir.(15,45–47) Etkin şekilde kan basıncında düşme, albuminüride azalma, erken KBH evrelerinde sistolik ve diyastolik fonksiyonda iyileşme ve kardiyovasküler ek yarar sağlayan MRA grubu ilaçlar, sol ventrikül disfonksiyonu olan erken evre KBH olan hastalarda hiperkalemiyi şiddetlendirme riski de göz önünde bulundurularak tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir.(15) Hipertansif hastada potasyum tutucu ajana ihtiyaç duyulduğunda tiazidler yerine MRAlar kullanılabilir.(15)

MRAların kullanımı sırasında hiperpotasemi riski bulunduğu ve tGFH'da azalma olabileceğinden, ACE inhibitörleri ve ARBlerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalı, renal fonksiyon ve serum potasyum düzeyi takibi önerilmektedir.(47) Serum potasyum düzeyi  $\geq 5$  mEq/L; serum kreatinin düzeyi kadın hastalarda  $\geq 2$  mg/dL, erkek hastalarda  $\geq 2,5$ mg/dL olduğunda yakın takip edilmelidir.(15,47) KBH tanısı olup tedaviye MRA grubu ilaç eklenen olgularda tedaviden bir hafta sonra, uzun süreli tedavilerde ise 3 aylık periyotlarla serum potasyum kontrolü önerilmekte, gerekli durumlarda potasyum bağlayıcı reçine olan patiromer başlanması değerlendirilmelidir.(15,45)

MRAların bir diğer kullanım alanı ise tek taraflı adrenal hiperplazide cerrahi istemeyen veya cerrahiye uygun olmayan hasta grubu ve bilateral hiperaldosteronizmdir.(44–47) Spironolakton, hirsütizmde ve obstrüktif uyku apne sendromunda da kullanılmaktadır.(15) Dirençli hipertansiyon olgularında PATHWAY-2 randomize çift kör çalışma ile spironolakton ve plasebo, bisoprolol, doksazosin karşılaştırılmış ve spironolaktonun dirençli hipertansiyonda etkinliği kanıtlanmıştır.(44) Çoğunlukla 12,5-25 mg dozunda spironolakton başlanarak 400mg/güne kadar doz artırılabilir.(15,45–47) Nonselektif MRA olan spironolakton kullanımı sırasında; kadın hastalarda progesteron reseptörleri üzerine

agonistik etki oluşturması nedeniyle menstrüel düzensizlik, erkek hastalarda ise androjen reseptörleri üzerinde antagonistik etki nedeniyle erektil disfonksiyon, jinekomasti ve libido azalmasına yol açabilmektedir.(15) Epleronon, selektif MRA olduğundan yan etki profili açısından spironolaktone göre daha güvenlidir.(45–47) Günde 2 kez 25mg olacak şekilde başlanır ve önerilen maksimum doz 100 mg/gün olmakla birlikte primer hiperaldosteronizm olgularında 200-300 mg/güne kadar kullanımı kabul edilmektedir.(15) Epleronon kullanımında halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde artış görülebilecek yan etkiler olmakla birlikte ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontraendikedir.(15,45–47) Spironolaktone ve epleronon gibi steroid yapıda MRAlar başlanmadan önce, test sonuçları tedavi altında doğru sonuç vermeyeceğinden, hastalara primer hiperaldosteronizm açısından tarama testleri yapılmalıdır.(15)

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında MRA grubu antihipertansifler tek başına ya da RAS blokerleriyle kombine olarak kullanıldıklarında anlamlı antiproteinürik etki oluşturmaktadır.(45)

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO-DKD) çalışmasında nonsteroidal selektif MRA olan finerenonun, kronik böbrek yetmezliği ve tip 2 diyabet hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında, idrarda albüminin kreatinine oranında azalma sağladığı, kronik böbrek yetmezliği progresyonu ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir.(4,48,49) Çalışmada, RAS blokeri tedavi almaktayken hipertansif seyreden hastaların tedavisine finerenon eklendiğinde plasebo ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncında azalma sağlandığı gösterilmiştir.(4)

#### **2.4.4. Sodyum Glukoz Ko-Transporter Tip-2 İnhibitörleri**

Glikolize hemoglobin seviyesinde azalma sağlayan SGLT-2 inhibitörlerinin tip 2 diyabet tanılı hastalarda renal ve kardiyovasküler iyileşme sağladığı çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur.(1,2,50–52) SGLT-2 inhibitörlerinin HbA1c'yi düşürücü etkisinden bağımsız şekilde, natriürez ve glukoz tarafından uyarılmış osmotik diürez nedeniyle intraglomeruler basınçta azalma sağladığı kabul edilmektedir.(1,2,52,53)

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) çalışmasında, kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda tip 2 diyabet varlığından

bağımsız şekilde dapagliflozinin renal ve kardiyovasküler etkileri araştırılmıştır.(2,52) Çalışmaya tGFH'ı 25-75 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> aralığında, idrarda albüminin kreatinine oranı 200-5000 mg/g aralığında olan randomize seçilmiş hastalar dahil edilmiş ve günlük 10 mg dapagliflozin tedavisi verilmiştir.(2,50-52) Çalışma sonucunda, tip 2 diyabet tanısından bağımsız şekilde, kronik böbrek hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin kullanımında son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ve renovasküler sebeplerden ölüm oranlarında anlamlı azalma kaydedilmiştir.(1,2,50,52)

Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (The CREDENCE) çalışmasında tip 2 diyabetis mellitus tanılı kronik böbrek yetmezliği hastalarında uzun süreli kanagliflozin kullanımı ile renal ve kardiyovasküler koruma sağlandığı; Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events Trombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) ve Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) çalışmaları ile de dapagliflozin ile plasebo karşılaştırıldığında dapagliflozin kullanımında kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarında ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.(50,54-56)

The Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin (EMPA-KIDNEY) çalışmasında, normoalbuminürik ya da mikroalbuminürik aralıkta, tGFH'ı azalmış (tGFH<45 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) hasta popülasyonunda, tip 2 diyabetis mellitus varlığından bağımsız şekilde, empagliflozin kullanımı ile renal hastalık progresyonunda ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm riskinde plasebo ile karşılaştırıldığında azalma saptandığı kanıtlanmıştır.(3) EMPA-KIDNEY çalışması, daha önce yapılan CREDENCE, DAPA-CKD ve IDNT (Ibresartan Diabetic Nephropathy Trial), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study) çalışmalarında araştırmaya dahil edilmeyen düşük tGFH'a sahip hasta grubunu içermesi yönünden önem taşımaktadır.(3)

SGLT-2 inhibitörlerinin tüm yararlı etkilerine rağmen; daha önce diyabetik ketoasidoz öyküsü olan, hipotansiyon ve volüm deplasyonu riski olan, 65 yaş üstü hastalarda, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varlığında, alt ekstremitte ampütasyon öyküsü olanlarda ve perineal nekrotizan fasiit (fournier kangreni) varlığında dikkatli olunmalıdır.(2)

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı alınarak başlanmıştır. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan "72-2023" karar numarasıyla etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

### 3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Nefroloji, Endokrinoloji ve Diyabet Polikliniklerimize 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında 18-80 yaş arası başvuran, hastane bilgi işlem sistemi "PROBEL" üzerinden "E11, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9" ICD kodu girilen hastalar arasında benidipin, benidipin dışı dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri, MRA, SGLT-2 inhibitörü başlanan 64997 veri değerlendirmeye alındı, değerlendirilen verilerin içinde ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan sonraki 60.-360. günler arasında spot idrar protein/kreatinin oranı verisi olan 3760 veri tarandı. Eş zamanlı iki farklı grup ilaç başlanan hastalar veya renal replasman tedavisi gören hastalar dışlanıp, kalsiyum kanal blokerleri, MRA ya da SGLT-2i ilaç gruplarından aynı grupta yer alıp farklı ilaç molekülü reçetelenen hastaların ilk başlanan molekül sonuçları çalışmaya dahil edilip sonra başlanan benzer grup ilaçlar duplikasyon kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı ve 1790 ilaç başlama verisi çalışmaya dahil edildi. Araştırmamıza dahil edilen 1790 ilaç başlama verisinden 151 hastaya farklı zamanlarda aynı ilaç grubundan olmayacak şekilde araştırma konusu ilaç gruplarından tedaviler uygulanmış olup 1639 hastanın 1790 ilaç başlama verisi çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 1790 ilaç başlama verisinin %12,1'i benidipin, %32,6'sı benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri, %4,4'ü Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, %2'si MRA, %49'u ise SGLT-2 inhibitörü idi.

#### 3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- 18 – 80 yaş arası erişkin hastalar
- "E11, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9" ICD kodu girilen hastalar

- Benidipin veya benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya minerolokortikoid reseptör antagonistleri veya sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri başlanan hastalar

### 3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Eş zamanlı iki farklı grup ilaç başlanan hastalar
- Renal replasman tedavisi gören hastalar
- Sistemde ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan sonraki 60. gün ile 360. gün arasından kontrol spot idrar proteinürisi olmayan hastalar

### 3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Hastaların cinsiyet, yaş verileri hastane bilgi işlem sistemi üzerinden alınmış olup, ilacın ilk başlanmadan önceki spot idrar proteinüri tetkik tarihi ile ilaç başlandıktan sonraki süreçte 60-360. günler arasında bakılan ilk kontrol spot idrar proteinüri tetkik tarihleri arasında geçen süre gün cinsinden hesaplanarak takip süresi olarak kaydedildi. Hastaların tüm laboratuvar tetkikleri SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında çalışılmıştır. İlaç başlanmadan önceki son tetkikleri (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, albümin, ALT, spot idrar protein/kreatinin oranı, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, HbA1c) PROBEL sistemi üzerinden kaydedildi. Hastanın araştırma konusu ilaç başlandıktan sonraki 60-360.günleri arasında bakılan kontrol spot idrar protein/kreatinin oranları ve diğer laboratuvar verileri de kaydedildi. Biyokimyasal ve idrar incelemeleri ROCHE HITACHI COBAS c702, HbA1c değerlendirmesi Arkray ADAMS TM A1c HA8180V cihazları ile çalışılmıştır.

Hastaların proteinüri miktarı spot idrar portein / spot idrar kreatinin oranlarının hesaplanmasıyla mg/g cinsinden cinsinden kaydedildi. Delta proteinüri, hastanın tedavi öncesi spot idrar proteinürisinden kontrol proteinürisi çıkarılarak hesaplanmıştır. Hastaların proteinüri miktarındaki değişim oranları ise [(tedavi öncesi spot idrar proteinüri – kontrol proteinüri) x 100] / (tedavi öncesi spot idrar proteinüri) formülünden hesaplanmıştır. Hastaların tGFH değerleri Kafkas ırkı için belirlenen CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 2: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplamak için CKD-EPI formülü

Cinsiyet	Serum kreatinin	tGFH hesabı için formül
Kadın	≤0,70 mg/dL	144 x (Kreatinin/0,7) <sup>-0,329</sup> x 0.993 <sup>yaş</sup>
Kadın	> 0,70 mg/dL	144 x (Kreatinin/0,7) <sup>-1,209</sup> x 0.993 <sup>yaş</sup>
Erkek	≤ 0,90 mg/dL	141 x (Kreatinin/0,9) <sup>-0,411</sup> x 0.993 <sup>yaş</sup>
Erkek	> 0,90 mg/dL	141 x (Kreatinin/0,9) <sup>-1,209</sup> x 0.993 <sup>yaş</sup>

### 3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için dağılımı anormal olduğundan verilerde ortanca, interquartile range (%25-75) olarak verildi. İki grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İki grubun dağılımı normal olmayan numerik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenler farkları normal dağılım koşulu sağlamadığından Wilcoxon analizi ile karşılaştırıldı. Beş grubun (Benidipin, Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri, Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, minerolokortikoid reseptör antagonistleri, sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri) kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Beş grubun dağılımı numerik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Alt grup analizleri karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p <0,05 olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

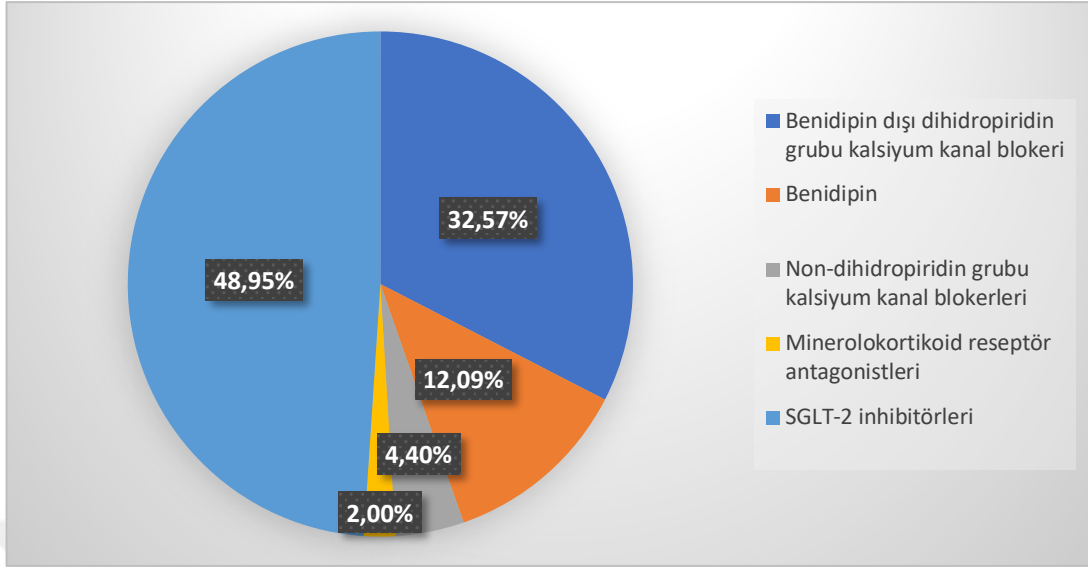
Çalışmaya dahil edilen 1639 hastanın ortanca yaşları 60 (IQR 53-67) yıl idi ve hastaların 976'sı (%59,5) kadındı. 1639 hastaya başlanan 1790 ilaç verisi incelendiğinde tedavi öncesi serum glukoz ortancaları 161 mg/dl (IQR 126-212) ve HbA1c ortancaları %8,0 (IQR 7,0-9,3) olarak saptandı. Tedavi öncesi kreatinin ortancası 0,84 mg/dl (IQR 0,67-1,10), tGFH ortancaları 85 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> (IQR 59-

101) ve spot idrar protein/kreatinin oranları ise 160 mg/g (IQR 102–385) saptandı. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar tetkikleri Tablo 3’da verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların tedavi öncesi laboratuvar parametreleri

	<b>Ortanca</b>	<b>IQR(25-75)</b>
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	161	126-212
<b>HbA1c (%)</b>	8,0	7,0-9,3
<b>Üre (mg/dl)</b>	34,6	27,4-46,2
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,84	0,67-1,10
<b>Spot idrar Protein/Kreatinin Oranı (mg/g)</b>	160	102–385
<b>Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	85	59-101
<b>Albümin (g/dl)</b>	4,3	4,1-4,5
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	189	162-222
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	161	117-236
<b>Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)</b>	44	37-51
<b>Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)</b>	108	84-134
<b>Alanin aminotransferaz (U/L)</b>	18	14-25
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5,5	4,2-6,8
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	139	138-141
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,7	4,4-5,0
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,6	9,3-9,9
<b>Magnezyum (mg/dL)</b>	1,9	1,7-2,0
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3,7	3,3-4,1

Toplamda 1790 yeni başlanan ilaç verileri incelendiğinde benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri, benidipin, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, minerolokortikoid reseptör antagonistleri, SGLT-2 inhibitörleri olmak üzere 5 ana tedavi grubu oluşturulmuş olup, %32,6’sı (584) benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri, %12,1’i (216) benidipin, %4,4’ü (78) non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, %2’si (35) MRA, %49’u (877) SGLT-2 inhibitörü tedavileri almıştır. Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir. Tedaviler başladıktan en az 60 gün sonra, en fazla 360 gün sonra tetkikleri kontrol edildiğinde hastaların tedavi başladıktan ortanca 121 gün (IQR:97-176) sonra kontrol spot idrar protein/kreatinin sonucu olduğu saptandı.



Şekil 1: Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı

Vakaların tedavi sonrası verileri incelendiğinde glukoz ortancaları 148 mg/dl (IQR 120-189), HbA1c %7,6 (6,7-8,6) iken ortanca kreatinin değerleri 0,85 mg/dl (IQR 0,68-1-10), tGFH 87 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> (IQR 59-101) ve spot idrar protein/kreatinin oranı 147 mg/g (IQR 96-346) idi. Hastaların tedavi sonrası laboratuvar verileri Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların tedavi sonrası laboratuvar parametreleri

	Ortanca	IQR(25-75)
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	148	120-189
<b>HbA1c (%)</b>	7,6	6,7-8,6
<b>Üre (mg/dl)</b>	35,5	28,1-47,0
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,85	0,68-1,10
<b>Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/g)</b>	147	96-346
<b>Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	87	59-101
<b>Albümin (g/dl)</b>	4,3	4,1-4,5
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	184	157-217
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	157	113-224
<b>Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)</b>	44	38-51
<b>Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)</b>	102	79-131
<b>Alanin aminotransferaz (U/L)</b>	17	13-24
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5,4	4,3-6,7
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	140	138-141
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,7	4,4-4,9
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,6	9,3-9,9

<b>Magnezyum (mg/dL)</b>	1,9	1,8-2,1
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3,7	3,4-4,3

Tüm tedavi alan grup değerlendirildiğinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre spot idrar proteinürinin, glukozun, HbA1c'nin azaldığı, tGFH'nin ise arttığı saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p=0,015$ ). Serum albümin ve ürik asit seviyeleri tedavi öncesine göre benzerdi (sırasıyla  $p=0,261$ ,  $p=0,881$ ). Tüm tedavi alan hastaların ortanca delta spot idrar proteinüri 7,2 mg/g (IQR -4,1 - 6,6) iken spot idrar proteinüri değişim yüzdesinin ortancası ise %5,7 (IQR %-29,1 - %31,7) olarak hesaplanmıştır.

Beş ayrı ilaç grubuna ayrılıp gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında ise benidipin, benidipin harici dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri kullanan hastaların proteinüri değerleri benzer saptandı (sırasıyla  $p=0,872$ ,  $p=0,823$ ,  $p=0,685$ ). MRA veya SGLT2i kullanan hastaların ise proteinürileri azalmakta idi (sırasıyla  $p=0,029$ ,  $p<0,001$ ). İlaç grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde serum albümin düzeyleri ve tGFH değerleri tüm gruplarda da tedavi öncesi ve sonrası benzer saptandı. Benidipin veya Benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri veya sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı laboratuvar parametreleri Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5: Benidipin veya benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri veya sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası spot idrar proteinüri, serum kreatinin, albümin ve tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (n=584)	Benidipin (n=216)	Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (n=78)	Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (n=35)	SGLT-2 inhibitörleri (n=877)
Proteinüri TÖ	175 (IQR:104-479)	347 (IQR:127-1391)	329 (IQR:119-1521)	222 (IQR:113-486)	138 (IQR:95-242)

	TS	171 (IQR:102-534)	316 (IQR:125-1296)	283 (IQR:119-1840)	162 (IQR:90-275)	125 (IQR:89-209)
	p	0,823	0,872	0,685	0,029	0,000
Kreatinin (mg/dl)	TÖ	0,87 (IQR:0,69-1,21)	1,17 (IQR:0,80-1,81)	0,94 (IQR:0,72-1,38)	1,03 (IQR:0,83-1,56)	0,78 (IQR:0,65-0,94)
	TS	0,89 (IQR:0,71-1,19)	1,25 (IQR:0,83-1,76)	0,95 (IQR:0,74-1,60)	1,08 (IQR:0,82-1,66)	0,79 (IQR:0,65-0,93)
	p	0,007	0,005	0,103	0,344	0,003
Albumin (g/L)	TÖ	42 (IQR:40-44)	42 (IQR:38-44)	40 (IQR:38-41)	42 (IQR:37-44)	45 (IQR:42-46)
	TS	42 (IQR:40-44)	42 (IQR:39-44)	40 (IQR:38-43)	42 (IQR:38-44)	45 (IQR:43-46)
	p	0,949	0,524	0,623	0,915	0,124
tGFH (ml/dk/1.72 <sup>2</sup> )	TÖ	78 (IQR:51-96)	52 (IQR:34-91)	69 (IQR:46-96)	67 (IQR:47-85)	94 (IQR:75-104)
	TS	78 (IQR:52-97)	51 (IQR:35-89)	75 (IQR:42-94)	64 (IQR:42-91)	95 (IQR:76-104)
	p	0,108	0,311	0,331	0,465	0,215

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

SGLT2 inhibitörü kullanan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası glukoz ve HbA1c değerleri azalmaktaydı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). MRA ve SGLT2 inhibitörü kullanımı sonrası serum üre düzeyleri artmaktaydı (sırasıyla  $p=0,047$  ve  $p<0,001$ ).

Tablo 6: Benidipin veya benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri veya minerolokortikoid reseptör antagonistleri veya sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası glukoz, HbA1c, üre, ürik asit, sodyum ve potasyum değerlerinin karşılaştırması

		Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri	Benidipin	Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	Minerolokortikoid reseptör antagonistleri	SGLT-2 inhibitörleri
Glukoz (mg/dl)	T.Ö.	145 (IQR:116-187)	138 (IQR:106-178)	145 (IQR:110-215)	156 (IQR:114-200)	181 (IQR:145-230)
	T.S.	146 (IQR:117-191)	137 (IQR:109-174)	143 (IQR:107-195)	154 (IQR:126-197)	151 (IQR:123-192)
	p	0,571	0,654	0,297	0,519	<0,001
Hb A1	T.Ö.	7,3 (IQR:6,3-8,6)	7,2 (IQR:6,2-8,8)	7,6 (IQR:6,6-8,6)	7,5 (IQR:6,5-9,3)	8,5 (IQR:7,6-9,8)

	T.S	7,4 (IQR:6,5-8,6)	7,6 (IQR:6,4-8,6)	7,9 (IQR:6,8-9,0)	7,5 (IQR:6,6-8,7)	7,7 (IQR:6,9-8,6)
	p	0,598	0,046	0,983	0,052	<0,001
Üre (mg/dl)	T.Ö	37,0 (IQR:30,35-51,85)	48,3 (IQR:34,0-71,5)	43,0 (IQR:32,5-53,4)	38,0 (IQR:33,0-56,7)	31,0 (IQR:25,0-38,8)
	T.S	38,0 (IQR:30,0-50,1)	46,2 (IQR:32,6-68,0)	43,2 (IQR:35,5-59,2)	45,0 (IQR:33,9-62,7)	32,0 (IQR:26,1-40,0)
	p	0,585	0,634	0,147	0,047	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	T.Ö.	6,2 (IQR:5,0-7,4)	6,2 (IQR:5,1-7,3)	6,5 (IQR:5,6-7,5)	6,2 (IQR:4,5-7,7)	4,6 (IQR:3,8-5,8)
	T.S.	6,0 (IQR:5,0-7,2)	6,2 (IQR:5,1-7,5)	6,4 (IQR:4,9-7,6)	5,0 (IQR:4,3-7,5)	4,6 (IQR:3,7-5,6)
	p	0,772	0,255	0,898	0,337	0,208
Sodyum	T.Ö	140 (IQR:138-141)	139 (IQR:138-141)	140 (IQR:137-141)	140 (IQR:137-141)	139 (IQR:137-141)
	T.S	140 (IQR:138-141)	140 (IQR:138-141)	139 (IQR:138-140)	139 (IQR:138-142)	140 (IQR:138-141)
	p	0,195	0,828	0,837	0,408	<0,001
Potasyum	T.Ö.	4,7 (IQR:4,4-5,1)	4,8 (IQR:4,4-5,2)	4,7 (IQR:4,4-5,1)	4,7 (IQR:4,5-4,8)	4,7 (IQR:4,4-5,0)
	T.S.	4,7 (IQR:4,4-4,9)	4,7 (IQR:4,4-5,2)	4,6 (IQR:4,3-5,0)	4,7 (IQR:4,3-5,1)	4,6 (IQR:4,4-4,9)
	p	<0,001	0,155	0,955	0,172	0,120

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokerlerinin delta spot idrar proteinüri ortancaları -1,5 mg/g (IQR -58,8 – 60,8) ve proteinürideki değişim yüzdesi ise %-1,2 (IQR %-36,1 - %28,7) idi. Benidipin kullanan hastaların delta spot idrar proteinüri ortancaları -2,4 mg/g (IQR -11,8 – 13,0) ve proteinürideki değişim yüzdesi ise %-0,5 (IQR %-43,6 - %31,5) idi. Non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokerlerinin delta spot idrar proteinüri ortancaları -15,3 mg/g (IQR -150 – 1104) ve proteinürideki değişim yüzdesi ise %-8,9 (IQR %-40,8 - %27,6) idi. MRA'ların delta spot idrar proteinüri ortancaları 33 mg/g (IQR -29 – 249) ve proteinürideki değişim yüzdesi ise %19,5 (IQR %-32,6 - %43,9) idi. SGLT-2 inhibitörlerinin delta spot idrar proteinüri ortancaları 13,5 mg/g (IQR -24,7 – 61,0) ve proteinürideki değişim yüzdesi ise %10,6 (IQR %-22,2 - %34,3) idi.

Tüm ilaç başlanan hastalar değerlendirildiğinde delta spot idrar proteinüri, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş ve tedavi öncesi HbA1c, tGFH değerleri gruplar arasında farklı saptandı (delta proteinüri için p=0,001, diğerleri için p<0,001).

Farklılığın da hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için yapılan analizlerde benidipin ile benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokerleri karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş ve tedavi öncesi HbA1c benzerken, tGFH benidipin başlanan hastalarda daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,947$ ,  $p=0,814$ ,  $p=0,510$ ,  $p=0,855$ ,  $p<0,001$ ). Benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokerleri non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri başlanan hastalar ile karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH benzer saptandı (sırasıyla  $p=0,636$ ,  $p=0,615$ ,  $p=0,287$ ,  $p=0,163$ ,  $p=0,330$ ). Benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokerleri MRA başlanan hastalar ile karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri daha düşükken, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH benzer saptandı (sırasıyla  $p=0,02$ ,  $p=0,088$ ,  $p=0,824$ ,  $p=0,457$ ,  $p=0,058$ ). Benidipin dışı dihidropüridin kalsiyum kanal blokerleri SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalar ile karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri daha düşük, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri daha az, yaşı daha yüksek, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH'ı daha düşüktü (tüm  $p$  değerleri  $<0,001$ ). Benidipin ile non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri başlanan hastalar ile karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş, tedavi öncesi HbA1c benzerken ve tGFH değeri daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,793$ ,  $p=0,812$ ,  $p=0,201$ ,  $p=0,284$ ,  $p=0,007$ ). Benidipin ile MRA karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH benzer saptandı (sırasıyla  $p=0,05$ ,  $p=0,082$ ,  $p=0,594$ ,  $p=0,575$ ,  $p=0,183$ ). Benidipin ile SGLT-2 inhibitörleri karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri daha düşük, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri daha az, yaşı daha yüksek, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH'ı daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,029$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri başlanan hastalar ile MRA başlanan hastalar karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinüri, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri, yaş, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH benzer saptandı (sırasıyla  $p=0,052$ ,  $p=0,082$ ,  $p=0,688$ ,  $p=0,842$ ,  $p=0,354$ ). Non-dihidropüridin kalsiyum kanal blokeri başlanan hastalar ile SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalar karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinürileri benzerken, spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri daha az, yaşı daha yüksek, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH'ı daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,051$ ,  $p=0,013$ ,

p=0,024, p<0,001, p<0,001). MRA başlanan hastalar ile SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalar karşılaştırıldığında delta spot idrar proteinürileri ve spot idrar proteinüri değişim yüzdeleri benzerken, yaşı daha yüksek, tedavi öncesi HbA1c ve tGFH'ı daha düşüktü (sırasıyla p=0,107, p=0,518, p=0,021, p=0,002, p<0,001). İlaç gruplarının birbirleri ile karşılaştırmalı verileri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: İlaç gruplarının birbirleri ile karşılaştırmalı delta proteinüri, proteinüri değişim yüzdesi, yaş, tGFH ve HbA1c değerlerinin p değerleri

Karşılaştırılan İlaçlar	Delta proteinüri	Proteinüri değişim yüzdesi	Yaş	TÖ tGFH	TÖ HbA1c
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve benidipin	p:0,947	p:0,814	p:0,510	p<0,001	p:0,855
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	p:0,636	p:0,615	p:0,287	p:0,330	p:0,163
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,20	p:0,088	p:0,834	p:0,058	p:0,457
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Benidipin ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	p:0,793	p:0,812	p:0,201	p:0,007	p:0,284
Benidipin ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,057	p:0,082	p:0,594	p:0,183	p:0,575
Benidipin ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,029	p:0,002	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,052	p:0,082	p:0,688	p:0,354	p:0,842
Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,051	p:0,013	p:0,024	p<0,001	p<0,001
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,107	p:0,518	p:0,021	p<0,001	p:0,002

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri başlanan hastaların kadın cinsiyet oranı SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalara göre yüksek saptandı (%67,0 ve %55,3,  $p<0,001$ ). Diğer grupların kadın cinsiyet oranları benzerdi. Erkek hastaların verileri incelendiğinde tüm ilaçlardan sonra delta spot idrar proteinürüde anlamlı değişiklik yokken, spot idrar proteinürü değişim yüzdesi gruplar arasında farklılık saptanmıştı (sırasıyla  $p=0,171$  ve  $p=0,042$ ). Spot idrar proteinürü değişim yüzdesi açısından değerlendirildiğinde erkek cinsiyette benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile SGLT-2 inhibitörleri arasında ve benidipin ile SGLT-2 inhibitörleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,013$ ). Diğer gruplarda spot idrar değişim yüzdeleri erkek cinsiyette benzerdi (Tablo 8). Erkek hastalarda ilaç grupları arasında sadece SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların sonraki proteinürü değerleri önceki proteinürü değerlerine göre azalmıştı, diğer grupların önceki ve sonraki proteinürü değişimleri benzerdi (SGLT-2 inhibitörü için  $p<0,001$ ).

Tablo 8: Erkek hastalarda gruplar arasında spot idrar proteinürü değişim yüzdelerinin karşılaştırılması

Erkek Hastalarda Karşılaştırılan ilaçlar ile spot idrar proteinürü değişim yüzdeleri arasındaki ilişki	P
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve benidipin	p:0,479
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	p:0,635
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,444
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,013
Benidipin ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	p:0,502
Benidipin ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,350
Benidipin ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,014
Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,639
Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,504
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,975

Kadın hastaların verileri incelendiğinde ise tüm ilaçlardan sonra delta spot idrar proteinürüde ve spot idrar proteinürü değişim yüzdesi gruplar arasında farklılık saptanmıştı (sırasıyla  $p=0,007$  ve  $p=0,003$ ). Bu farklılık benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile SGLT-2 inhibitörleri arasında ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile MRA arasında ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile SGLT-2 inhibitörleri arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı (Tablo 9). Ayrıca kadın hastalarda ilaç grupları arasında sadece SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların sonraki spot idrar proteinürü değerleri önceki

spot idrar proteinüri değerlerine göre azalmıştı, diğer grupların önceki ve sonraki proteinüri değişimleri benzerdi (SGLT-2 inhibitörü için  $p<0,001$ ).

Tablo 9: Kadın hastalarda gruplar arasında spot idrar delta proteinüri ve spot idrar proteinüri değişim yüzdelerinin karşılaştırılması

Kadın Hastalarda Karşılaştırılan İlaçlar	Delta proteinüri	Proteinüri değişim yüzdesi
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve benidipin	p:0,912	p:0,842
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	p:0,209	p:0,299
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,069	p:0,108
Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,006	p:0,002
Benidipin ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri	p:0,386	p:0,390
Benidipin ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,107	p:0,161
Benidipin ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,086	p:0,061
Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri	p:0,045	p:0,043
Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,013	p:0,011
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri	p:0,224	p:0,358

Tedavi öncesi spot idrar proteinürisi tüm ilaç gruplarının %79,4'unda 500 mg/g'nin altında iken, %20,6'sının tedavi öncesi spot idrar proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde idi. Spot idrar proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olan hastaların tedavi öncesi proteinüri miktarı ortancaları 1381 mg/g (IQR 764-3399), sonraki proteinürileri 1238 mg/g (IQR 550-3540) idi, delta proteinürileri 225 mg/g (IQR -351 - 785) ve proteinüri değişim yüzdeleri %17,7 (IQR %-22,5-47,9) idi. Spot idrar proteinürisi 500 mg/g'nin altında olan hastaların tedavi öncesi proteinüri miktarı ortancaları 131 mg/g (IQR 92-204), sonraki proteinürileri 123 mg/g (IQR 89-193) idi, delta proteinürileri 3 mg/g (IQR -33 - 39) ve proteinüri değişim yüzdeleri %3,0 (IQR %-31,8 - 27,7) idi. Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olan grubun proteinüri azalma oranı ve miktarı daha yüksekti (her ikisi için  $p<0,001$ ). Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olanlarda sonraki spot idrar proteinüri değerleri önceki spot idrar proteinüri değerlerine göre azalmışken, tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin altında olanlarda benzerdi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,135$ ). Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olanlarda, 5 grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece MRA ve SGLT-2

inhibitörü başlanan hastaların sonraki spot idrar proteinüri değerleri önceki spot idrar proteinüri değerlerine göre azalmıştı, diğer ilaç grupları benzer saptandı (MRA için  $p=0,012$  ve SGLT-2 inhibitörü için  $p<0,001$ ). MRA başlanan hastaların proteinüri değişim yüzdesi %36,9 (IQR 14,1-76,5) iken SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların proteinüri değişim yüzdesi %34,8 (IQR -7,8 – 59,8) saptandı. Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası proteinüri değerleri ile delta proteinüri ve proteinüri değişim yüzdelерinin ortanca değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'nin üstünde olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası proteinüri değerleri ile delta proteinüri ve proteinüri değişim yüzdelерinin ortanca değerleri

Tedavi öncesi proteinürisi <500 mg/g	Tedavi öncesi proteinüri (mg/g)	Tedavi sonrası proteinüri (mg/g)	Delta proteinüri (mg/g)	Proteinüri değişim yüzdesi (%)
<b>Benidipin dışı dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri</b>	1407	1383	158	15,9
<b>Benidipin</b>	2126	1983	213	112
<b>Non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri</b>	2073	2018	63	7,2
<b>Mineralokortikoid reseptör antagonistleri</b>	1545	563	1208	36,9
<b>Sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri</b>	902	703	305	34,8

## 5.TARTIŞMA

Diyabetik böbrek hastalığı diyabetin yaygın bir komplikasyonu olup tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek yetmezliği dahil olumsuz klinik sonuçlara yol açabilir. Bu hastalarda nefropatinin erken bulgusu olan albuminürinin tedavisi, hem böbrek fonksiyonlarının korunmasında hem de hastalık progresyonunu yavaşlatmada önemli bir yer tutar. Biz de çalışmamızda erişkin tip 2 diyabetes mellitus hastalarımıza yeni başlanan kalsiyum kanal blokerleri (benidipin, benidipin dışı dihidropiridin grubu, non-dihidropiridin grubu), mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörlerinin proteinüriyi azaltma etkilerini

inceledik. Benidipin veya benidipin dışı dihidropiridin grubu veya non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri başlanan hastaların proteinürilerinde anlamlı bir değişiklik olmazken MRA veya SGLT-2 inhibitörü tedavileri sonrası hastaların proteinürilerinin azaldığını saptadık. MRA tedavisi sonrası proteinüri miktarındaki azalma oranı %19,5 iken, SGLT-2 inhibitörleri sonrası proteinürideki azalma oranını %10,6 saptadık. Bu proteinürideki azalma oranı tedavi öncesi proteinürisi 500 mg/g'ın üzerinde olan hastalarda MRA'lar için %36,9'a, SGLT-2 inhibitörleri için %34,8'e kadar çıkmakta idi. Doksanlı yılların sonundan itibaren kullanılan RAS blokerlerinin antihipertansif etkisinden bağımsız bir şekilde proteinüriyi azalttığı ve renal sonlanımı iyileştirdiği gösterilmiştir.(26–29) Özellikle bu hastalarda, artan glomerüler kapiller basıncı azaltarak etki ettiği net bir şekilde ortaya konulmuş olup bu hastaların tedavisinde uzun yıllardır ilk basamakta kullanılmaktadır. SGLT-2 inhibitörü veya MRA çalışmalarının birçoğunun tasarımında RAS blokajını maksimum tolere edebilen dozlarda kullanan hastalarda proteinüriyi azaltıcı etkileri gösterilmiş olup, bizim gerçek yaşam verilerimiz göstermiştir ki RAS blokajı kullanımından bağımsız bu iki ilaç grubu da bu hasta popülasyonunda proteinüriyi azaltabilmektedir. Çalışmamızın bir diğer güçlü tarafı ise genellikle proteinürisi belirgin hastalar çalışmaya dahil edilirken bizim çalışmamıza her düzeyde proteinürisi olan dahil edilmiş olup bu hastalar dahil edildiğinde dahi antiproteinürik etkilerinin ortaya çıktığının gösterilmesidir. SGLT-2 inhibitörlerinin HbA1c'yi düşürücü etkisinden bağımsız şekilde, natriürez ve glukoz tarafından uyarılmış osmotik diürez nedeniyle intraglomeruler basınçta azalma sağladığı kabul edilmektedir.(1,2,52,53) DAPA-CKD çalışma sonucunda, kronik böbrek hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin kullanımında son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ve renovasküler sebeplerden ölüm oranlarında ve albüminüride anlamlı azalma kaydedilmiştir.(1) Yine benzer şekilde CREDENCE çalışmasında canagliflozin ve EMPA-KIDNEY çalışmasında empagliflozinin renal hastalık progresyonunda plasebo ile karşılaştırıldığında azalma sağladığı kanıtlanmıştır.(3,54) Bu veriler gerçek yaşam verileriyle de doğrulanmıştır. 15 ülkeden 34 gerçek dünya gözlemsel çalışmasında yer alan 1494373 katılımcıyı içeren bir meta-analizde SGLT2'nin diğer glikoz düşürücü ajanlara kıyasla %46 daha düşük böbrek yetmezliği riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(57) Çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörleri kullanılan hastalarda

proteinürüyi azaltmakla kalmadı, benzer zamanlarda diğer hastalarda kullanılan benidipin veya benidipin dışı dihidropiridin veya non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri başlanan hastalar ile karşılaştırıldığında proteinürüdeki azalma oranları daha yüksekti. Bu verilerde birçok çalışmada plasebo ile karşılaştırılan SGLT-2 inhibitörlerinin her grup kalsiyum kanal blokerlerine karşı da proteinürüyi belirgin azaltmasını göstermesi yönünden değerlidir. Birinci nesil MRA olan spironolaktunun albuminürüyi %39 azalttığı daha önce gösterilmişti ve yakın zamanda üçüncü jenerasyon eksarenon ve finerenon geliştirilmesiyle daha az hiperkalemi yan etkisi ile birlikte daha etkili renoproteksiyon sağlamaları beklentisi gelişmişti.(58) ESAX-DN çalışmasına ise 455 tip 2 diyabetik ve albüminürik KBH (Evre 1-3b) hastasını randomize etmişler ve nonsteroidal MRA olan esakserenonun plaseboya göre albüminürüde %58 azalma ve yeni başlangıçlı makroalbüminürüde %77 azalma saptamışlardır.(59) Finerenonun faz 3 FIDELIO çalışmasında ise diyabetik kronik böbrek hastalarında albuminürüyi plaseboya göre %31 oranında azalttığı ve böbrek yetmezliği, tahmini glomerüler filtrasyon hızında %40 artış veya renal ölüm birleşik sonlanımını %18 oranında azalttığı gösterilmişti.(4) 44 çalışmanın dahil edildiği 5745 katılımcıyı içeren bir Cochrane analizinde evre 1-4 KBH'ı olan hastalarda RAS'a steroidal bir MRA'nın eklendiğinde albüminürüde %46 azalma saptanmışken başka bir meta-analizde de RAS inhibisyonuna steroidal bir MRA'nın eklenmesi proteinürüyi neredeyse %40 oranında azaltmıştır.(60,61) Bizim çalışmamızda da ülkemizde bulunan steroidal yapıdaki spirinolaktin ve eplerenon tedavisi başlanmasının özellikle aşikar proteinürüsü olan hastalarda proteinürüyi %36,9 azalttığı gösterildi. Özellikle steroidal yapıdaki MRA'lar başlandıktan sonra tedavi devamlılığındaki en büyük sorun olan hiperpotasemi olmasına rağmen çalışmamıza dahil edilen hastalarında MRA öncesi ve sonrası serum potasyum seviyeleri benzerdi. Ayrıca çalışmamızda MRA'lar ile SGLT2-inhibitörlerinin proteinürüyi azaltma miktarları ve oranları benzerdi. Bu açıdan da çalışmamız SGLT-2 inhibitörleri ile MRA'ların diyabetik hasta grubunda antiproteinürik etkilerini karşılaştırması nedeniyle değerli sonuçlar içerir.

Primer fizyolojik etkilerine göre dihidropiridin ve non-dihidropiridin olarak iki temel grupta değerlendirilen kalsiyum kanal blokerleri antiproteinürik etkileri açısından da değerlendirildiğinde benidipin'in üyesi olduğu diğer dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinden farkı mevcuttur. Böbrekte afferent arteriyollerde L ve T

tipi, efferent arteriyollerde sadece T tipi kalsiyum kanal blokerleri bulunur ve benidipin, diğer dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinden farklı olarak hem L ve hem de T tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek afferent ve efferent arteriyollerde dilatasyon sağlamaktadır.(41,42) Morikowa ve çalışma arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan Benidipin randomize kontrollü çalışması ile L ve T-tipi kalsiyum kanal antagonisti Benidipinin ve L-tipi KKB olan Amlodipinin hafif-orta düzey kronik böbrek hastalarında albüminürik etkileri karşılaştırılmıştır.(5) Yapılan araştırmalarla diyabetik olmayan nefropati hastalarında, benidipin gibi uzun etkili kalsiyum antagonistlerinin, efferent arteriyoler basıncı azaltarak glomeruler kapiller hidrolük basınçta azalma sağlayarak glomeruler hipertansiyonu ve proteinürüiyi azalttığıın, nefropati progresyonunu baskıladığıın klinik olarak kanıtlanması amaçlanmıştır ancak benidipinin efferent arteriyoler basıncı düşürerek sistolik ve diyastolik basınçlarda düşme, sodyum sensitivite indeksinde azalma sağladığı fakat nondiyabetik nefropati hastalarında proteinürüiyi etkilemediği kanıtlanmıştır.(5) Biz de çalışmamızda gerçek yaşam verisi olarak benidipini hem diğer dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ile hem de non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ile karşılaştırdık. Benidipin tedavisi başlanan hastaların spot idrar proteinürilerinde azalma olmadığını, diğer kalsiyum kanal blokerleri ile arasında hem proteinüri miktarını azaltma açısından bir fark saptamadık. Proteinürik KBH'da KKBlerinin etkisi RAAS blokerlerinden daha az olmakla birlikte, ESC/ESH önerilerine göre RAAS blokeri tedavisi ile hedeflenen tansiyon değerlerine ulaşamayan proteinürik hastalarda tansiyon regülasyonunu sağlamak amacıyla tedaviye dihidropiridin grubu KKBleri eklenmektedir.(25) Verapamil gibi non-dihidropiridin KKBleri ise kan basıncının ve proteinürinin azaltılmasında etkili olması nedeniyle ödemi olmayan proteinürinin eşlik ettiği KBH hastalarında ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.(15,25,33) Çalışmamızda ise non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin de diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi tedaviye eklendikten sonra proteinüride azalmaya sebep olmadığı ve diğer kalsiyum kanal blokerleri ile karşılaştırıldığında proteinürideki azalma oranlarının benzer olduğunu saptadık.

Çalışmamızın birçok limitasyonu mevcut olup, çalışmamızın retrospektif dizayn edilmesi önemli bir kısıtlılığımızdır. Ancak retrospektif dizayna rağmen elde ettiğimiz 1790 ilaç verisi çalışmamızı güçlü kılmaktadır. Çalışmamızın bir diğer

kısıtlılığı hekimin reçete ettiği ilacı düzenli kullanıp kullanmadığının bilinmemesidir. Birçok ilaç kullanan diyabetik hastaların ilaç uyumunun veya farkındalığının nasıl olacağı bilinmemekle birlikte birçok hastanın ilaç başlandıktan sonra birçok kez ilacını yazdırmak için hastaneye başvurmuş olması önemli bir bulgudur. Bir diğer kısıtlılığımız çalışmaya dahil edilen hastaların RAS blokajı kullanım anamnezlerinin olmamasıdır. RAS blokajı bu hasta grubunda proteinüri tedavisinde olmazsa olmaz tedavilerin başında gelmekle birlikte RAS'tan bağımsız gerçek yaşam verilerini sunuyor olmamız da çalışmamız sonuçlarını daha ilgi çekici kılmaktadır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen ilaçlardan sadece SGLT-2 inhibitörleri ve MRA'lar diyabetik hastalarda proteinüriyi azaltırken dihidropiridin ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin proteinüri üzerine etkisini saptamadık. SGLT-2 inhibitörleri ve MRA'lar, diyabetik hastaların proteinüri seviyesi aşık düzeylere geldiğinde proteinüriyi azaltma oranları belirgin artıp %35-40 düzeyine kadar çıkmaktadır. Eski nesil MRA'ların proteinüriyi azaltıcı etkisi SGLT-2 inhibitörlerine benzer olup, anlamlı bir serum potasyum değişikliğine sebep olmamaktadırlar. Hem T tipi hem de L tipi kalsiyum kanal blokeri olan benidipin'in diğer dihidropiridin ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörlerinden proteinüriyi azaltma oranları açısından bir fark bulunmamaktadır. Bu günlük pratikte sık kullanılan ilaçların diyabetik ve nondiyabetik proteinürik hasta gruplarında yeni nesil MRA'ları ve GLP-1 RA'ları da içeren karşılaştırmalı prospektif gözlemsel gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15).
2. Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(1).
3. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(24).
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23).
5. Morikawa T, Okumura M, Konishi Y, Okada N, Imanishi M. Effects of benidipine on glomerular hemodynamics and proteinuria in patients with nondiabetic nephropathy. *Hypertension Research*. 2002;25(4).
6. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(24).
7. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225).
8. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Vol. 12, *Nature Reviews Nephrology*. 2016.
9. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. Vol. 25, *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2018.
10. Low SKM, Sum CF, Yeoh LY, Tavintharan S, Ng XW, Lee SBM, et al. Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singap*. 2015;44(5).
11. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4).
12. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;(113).
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Diabetes Mellitus Kılavuzu. 2022. [cited 2023 Dec 18]; Available from: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus\\_2022.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf)
14. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. Vol. 46, *Diabetes Care*. 2023.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Hipertansiyon Kılavuzu. 2022 [cited 2023 Nov 27]; Available from: <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/Hipertansiyon-Kilavuzu-2022.pdf>
16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2).
17. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses. *BMJ (Online)*. 2016;352.
18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(5).
19. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood Pressure Targets Recommended by Guidelines and Incidence of Cardiovascular and Renal Events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011;124(16).
20. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4).

21. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Vol. 120, Nephron - Clinical Practice. 2012.
22. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(2).
23. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? Vol. 83, *Kidney International*. 2013.
24. American College of Cardiology. New ACC / AHA High Blood Pressure Guidelines Lower Definition of Hypertension. ACC News Story. 2017;
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 36, *Journal of Hypertension*. 2018.
26. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3).
27. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19).
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12).
29. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135(2).
30. Mann JFE, Gerstein HC, Poque J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(8).
31. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9176).
32. Fan FH, Xie D, Zhang X, Ping YC, Wei RZ, Liang M, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) study: A randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(6).
33. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(23).
34. Taylor J. *The Journal of Hypertension*. Vol. 33, European heart journal. 2012.
35. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, et al. Corrigendum to "Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications" [*Int. J. Cardiol*. 283 (2019) 55–63]. *Int J Cardiol*. 2020;321.
36. Yu L, M M, Lina M, Lin Y, Ma L. Blood pressure lowering effect of calcium channel blockers on perioperative hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48).
37. Arici M, Birdane A, Güler K, Yildiz BO, Altun B, Ertürk S, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu. Vol. 43, *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi*. 2015.
38. BÖCEK AKER E, DOĞANER YÇ, AYDOĞAN Ü. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporları: 2015'den 2019'a Neler Değişti? *Konuralp Tıp Dergisi*. 2020 Jun 4;12(2):326–33.
39. Aydogdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abaci A, et al. 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi*. 2019;47(6).
40. Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
41. Ozawa Y, Hayashi K, Nagahama T, Fujiwara K, Saruta T. Effect of T-type selective calcium antagonist on renal microcirculation: Studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. *Hypertension*. 2001;38(3).
42. Carmines PK, Fowler BC, Bell PD. Segmentally distinct effects of depolarization on intracellular [Ca<sup>2+</sup>] in renal arterioles. *American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology*. 1993;265(5 34-5).

43. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. Erratum: The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: A rationale for the EMPAKIDNEY study (Clinical Kidney Journal (2018) 11:6 (749-761) DOI: 10.1093/ckj/sfy090). Vol. 13, Clinical Kidney Journal. 2020.
44. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2015;386(10008).
45. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: A systematic review and meta-Analysis of randomized controlled trials. Vol. 37, *Journal of Hypertension*. 2019.
46. Epstein M, Duprez DA. Resistant Hypertension and the Pivotal Role for Mineralocorticoid Receptor Antagonists: A Clinical Update 2016. Vol. 129, *American Journal of Medicine*. 2016.
47. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8).
48. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2022;79(12).
49. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anker SD, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2023;41(2).
50. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4).
51. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2018;130(2).
52. Wheeler DC, Stefansson B V., Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: Baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(10).
53. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7).
54. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24).
55. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Vol. 389, *The Lancet*. 2017.
56. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction: Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2019;139(22).
57. Forbes AK, Suckling RJ, Hinton W, Feher MD, Banerjee D, Cole NI, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and kidney outcomes in real-world type 2 diabetes populations: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8).
58. Hou J, Xiong W, Cao L, Wen X, Li A. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. Vol. 37, *Clinical Therapeutics*. 2015.
59. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(12).
60. Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 17, *BMC Nephrology*. 2016.
61. Chung EYM, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.