

BÖLÜM 2

DIYABETİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Zeki KEMEÇ¹

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Diyabetes mellitus (DM) ve komplikasyonları, tüm dünyada halk sağlığını giderek artan oranda tehdit eden önemli bir sorundur. Diyabet prevalansındaki artışa paralel olarak diyabetik böbrek hastalığı (DBH) sıklığı da giderek artmaktadır (1). 1950'lerden beri böbrek hastalığı, diyabetin yaygın bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir ve 20 yıldan uzun süredir diyabetli hastaların %50'sinde bu komplikasyon görülmektedir (2). Diyabetik kronik böbrek hastalığı (DKBH) olan bireylerde hem kalp damar hastalıkları riski hem de son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme hızı oldukça yüksektir. Bu durum hem birey hem de toplum açısından oldukça önemli bir sağlık sorunu ve yükü olarak karşımıza çıkmaktadır. SDBH gelişiminin önlenmesi, geciktirilmesi ve yüksek morbidite-mortalite risklerinin azaltılması için bu hastaların tüm bileşenleri ile iyi bir şekilde yönetilmesi oldukça önemlidir.

TANIMLAR

Diyabetik böbrek hastalığı: Diyabet sonucu tahmini glomerüler filtrasyon hızı [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] <60 mL/dk/1.73 m² ve/veya idrar albümin atılımı ≥ 30 mg/gr kreatinin ya da mg/gün olarak tanımlanır ve tanı böbrek biyopsisi ile doğrulanmamıştır (3). DBH tanısı için altın standart böbreğin histolojisi ile tanımlanırken, klinik öykü ve laboratuvar değerlendirmesine dayalı olarak DBH olduğu varsayıldığından hastaların çoğuna böbrek biyopsisi yapılmaz. Bu klinik uygulama, kısmen, tedaviyi değiştiremeyecek invaziv bir prosedürden kaçınma arzusunun yanı sıra, yıllar önce yapılan gözlemsel çalışmalara dayalı geleneksel bir inanç olan tek tip klinik hastalık sunumu olduğu fikrine dayanmaktadır. Bununla birlikte, DBH'in artık klinik ve patolojik olarak heterojen olduğu bilinmektedir (4).

Kronik böbrek hastalığı (KBH): Böbreğin yapısı (albuminüri, idrar sedimenti anormallikleri, görüntüleme yapısal bozukluklar veya böbrek nakli gibi) veya

¹ Uzm. Dr., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Batman, Türkiye, zekikemec@gmail.com

işlevinde (eGFR<60 mL/dk/1.73 m²) 3 aydan daha uzun süre devam eden bozukluklar şeklinde tanımlanır (5).

DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetik böbrek hastalığı, birden çok fenotipi olan karmaşık bir hastalıktır (4).

Yaş: Artan yaş, eGFR'nin azaldığı DBH prevalansı ile doğrudan ilişkilidir ve yaşamın 5. dekatında %8'den 6. dekatında %19'a ve 7. dekatında %35'e yükselir (6).

Soy/etnik köken: Beyaz popülasyonlarla karşılaştırıldığında, Afrika Kökenli Amerikalı, Hispanik Amerikalı ve Kızılderili popülasyonları daha yüksek albüminüri, düşük eGFR ve SDBH oranlarına sahiptir (7-9).

Cinsiyet: Gerek genel nedenlere gerekse DBH'ye bağlı KBH kadınlarda daha sık görülür (10).

Düşük sosyoekonomik durum: Yeterli temsil edilmeyen popülasyonlar arasında DBH'deki eşitsizlik, eğitim düzeyiyle sıkı sıkıya bağlı olan sosyoekonomik durumla açıklanmaktadır (11).

Obezite: DM olmasa bile, obezite, "obezite ile ilişkili glomerülopati" olarak adlandırılan bir tür sekonder fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS) yol açar (12).

Sigara kullanımı: DM olmasa bile sigara içmek, diyabetik glomerüloskleroza benzer şekilde böbreğin nodüler sklerozuna neden olabilir (13).

Hiperglisemi: Glisemik kontrolün insidans ve progresif DBH riskini etkilediğine dair çok güçlü kanıtlar vardır (14,15).

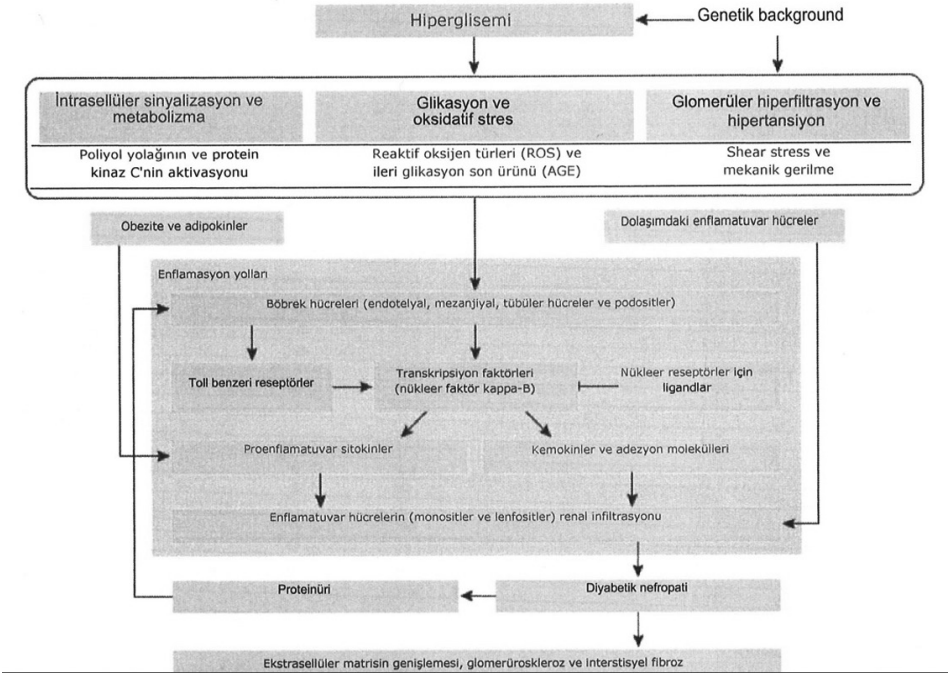
Hipertansiyon: Hipergliseminin etkisine benzer şekilde, kan basıncı ile kötü (advers) böbrek sonuçları riski arasında doğrusal bir ilişki vardır (16,17).

Genetik faktörler: Afrika Kökenli Amerikalı, Hispanik Amerikalı ve Kızılderili popülasyonları arasındaki DBH'deki bazı farklılıklar çevresel faktörlerle açıklanabilir (18).

Akut böbrek hasarı: DM, özellikle DBH eşlik ediyorsa, çeşitli akut böbrek hasarı (acute kidney injury) türleri için bir risk faktörüdür (19,20).

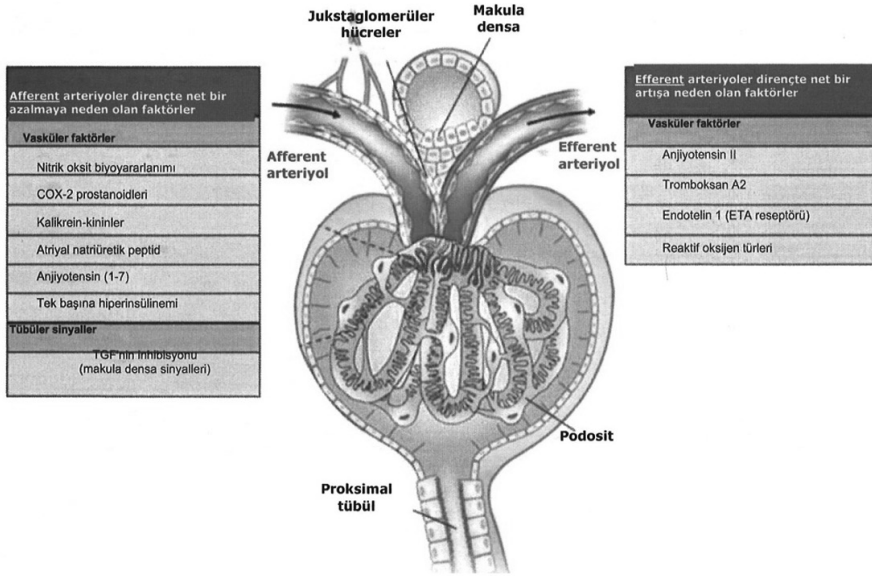
PATOGENEZ

Diyabetik böbrek hastalığı, birbiriyle örtüşen çok sayıda etiyolojik yolağa sahip, karmaşık ve heterojen bir hastalıktır (21). Hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin [advanced glycation end products (AGE)] ve reaktif oksijen türlerinin üretimi ile sonuçlanır. Bu anormal metabolik ürünler, proinflamatuvar ve profibrotik gen ekspresyonu için intraselüler sinyali aktive eder (şekil 1) (22,23).



Şekil 1: İnflamasyon ve diyabetik nefropatinin patogenezi

Glomerüler hemodinamik: Diyabetik ortam, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) ve çok sayıda alt düzeydeki mediyatörleri (downstream mediators) aktive eder. Bunun sonucunda böbrek hipertrofisi tetiklenir, renal plazma akışı [renal plazma flow (RPF)] ve filtrasyon fraksiyon [filtration fraction (FF)] artışı sağlanır. Bunlarla birlikte anormal derecede yüksek eGFR ortaya çıkar (10) (Şekil-2). Diyabetin erken evrelerinde “tüm böbrek (whole kidney) GFR’si” ve “tek nefron (single nephron) GFR’si (SNGFR)” artar. Bu durumlar genellikle “glomerüler hiperfiltrasyon” olarak adlandırılır (24,25).



Şekil 2: Diyabetik böbrek hastalığında hiperfiltrasyon mekanizmaları

Tübüler fonksiyon da tübüloglomerüler feedback yoluyla glomerüler hemodinamik üzerinde etkilidir (19). DM, makula densaya sodyum iletiminde azalma ile ilişkilendirilir. Bu durum, diyabetin erken dönemlerinde proksimal tübül hipertrofileri olarak ortaya çıkar ve sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcıların [sodyum-glucose cotransporters (SGLT1 ve SGLT2)] upregulasyonu vardır. Nispeten orta şiddetli hiperglisemide (>180 mg/dL) glukoz ve sodyumun reabsorpsiyonu artar, bu da distal tübülün makula densa kısmına sodyum klorür iletimini azaltır. Sonuç olarak, afferent arteriyoler tonus daha da azalır, böylece RPF, FF ve eGFR'de artışlar meydana gelir. Tübüler fonksiyonun DBH progresyonu üzerindeki etkisi, SGLT2 inhibisyonunun eGFR'de başlangıçta kısa süreli bir azalmaya neden olduğu, ancak böbrek hastalığının progresyonunda uzun süreli bir gecikmeye yol açtığını vurgulamaktadır (26-30). Bu etki muhtemelen proksimal nefronda sodyum ve glukozun reabsorpsiyonunun azalmasına, makula densaya distal sodyum iletiminin artmasına, tübüloglomerüler feedback restorasyonuna ve glomerüler hiperfiltrasyondaki azalmaya bağlıdır (30).

Glomerüler hiperfiltrasyon: Hiperfiltrasyon tek nefron seviyesinde tanımlanır. Bu noktada, eGFR ve efektif RPF arasındaki oran (FF) değişen glomeruler hemodinami ya da glomeruler hasarlanma nedeniyle yükselir (24,25,31). FF'nin insanlarda ölçülmesi zordur ve glomerüler hiperfiltrasyonla ilgili çalışmaların çoğu, genellikle normalin üzerinde ikiden fazla standart sapma olarak tanımlanan

“suprafizyolojik” tüm böbrek eGFR’ye odaklanmıştır. Bu nedenle, eGFR genellikle 120 ila 140 mL/dak/1.73 m² arasında tanımlanır (24).

Glomeruler filtrasyon hızının ölçüldüğü diyabet hastalarıyla yapılan çalışmalarda, hiperfiltrasyon hem yüksek albüminüri progresyonu ile hem de böbrek fonksiyon azalması ile ilişkilendirilmiştir (24,32,33). Bu veriler, tüm böbrek hiperfiltrasyonunun normalleşmesinin KBH progresyon hızını yavaşlatabileceği hipotezini desteklemektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin-converting enzyme (ACE)] inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri [angiotensin receptor blockers (ARB)], afferent arteriyole kıyasla efferent arteriyoler direnci daha fazla azalttıkları ve böylece glomerüler basıncı düşürdüğü için böbrek hastalığını hafifletir. Bu, birincil mekanizmalardan biri olarak kabul edilir (34). SGLT2 inhibitörlerinin tamamlayıcı fizyolojik etkileri, bu yeni antihiperглиsemik ajan sınıfının neden DBH için koruyucu olduğunu açıklayabilir (35).

TERMİNOLOJİ

Diyabetik böbrek hastalığı ve diyabetik nefropati: “Diyabetik nefropati (DN)” terimi, tarihsel olarak tip 1 DM’li hastalarda retinopatinin eşlik ettiği albüminürinin varlığı olarak tanımlanmıştır (36). Albüminüri varlığı; glomerüler bazal membran kalınlaşması, endotel hasarı, mezengial ekspansiyon ve nodüller ve podosit kaybı ile karakterize edilen klasik diyabetik glomerülopatinin erken bir belirtisi olarak kabul edilmiştir. DN ayrıca “makroalbüminüri” ile “overt nefropati” ve “mikroalbüminüri” ile “incipient nefropati” olarak alt bölümlere ayrılmıştır. Bu albüminüri ayrımları, hafif ila şiddetli bir hastalık spektrumunu yansıtmaları amacıyla önerilmiştir. “DBH”; DM’de albüminüri, düşük eGFR veya her ikisinin varlığına dayanan klinik bir tanıdır (37).

Normal-hafif artmış albüminüri (normal to mildly increased albuminuria) (<30 mg/g veya mg/gün): Daha önce normal olarak adlandırılan, normal veya hafif derecede artmış albüminüri, idrar albümin atılımının <30 mg/g kreatinin veya mg/gün olması şeklinde tanımlanır (3).

Orta derecede artmış albüminüri (moderately increased albuminuria) (>300 mg/g veya mg/gün): Daha önce “mikroalbüminüri” olarak adlandırılan, orta derecede artmış albüminüri, idrar albümin atılımının 30 ila 300 mg/g kreatinin veya mg/gün arasında olması şeklinde tanımlanır. Terminolojideki değişikliğin amacı, orta derecede artmış albüminürinin (normalin üst sınırının 10 ila 100 katı olan bir aralık) şiddetini daha doğru bir şekilde yansıtmak ve “mikroalbüminüri”nin “küçük albümin moleküllerinin” varlığına işaret ettiğine dair yaygın bir yanlış algıdan kaçınmaktır.

Şiddetli derecede artmış albüminüri (severely increased albuminuria) (>300 mg/g veya mg/gün): Daha önce “makroalbüminüri” olarak adlandırılan, şiddetli derecede artmış albüminüri>300 mg/g kreatinin veya mg/gün, idrar albümin atılımı olarak tanımlanır (37).

DOĞAL SEYİR

Güncel çalışmalar, albüminürinin şiddetli derecede artmış aralıktan bile gerileyebileceğini göstermiştir. Buna ek olarak, albuminüriden önce ya da albuminüri gelişmeden, düşük eGFR ortaya çıkabilir ve KBH'nin ileri evresine progresyon görülebilir (38). Albüminürinin DBH'nin “en erken” markeri olarak sınırlı olması, birçok uzmanın “hızlı eGFR düşüşü”nün daha büyük prognostik öneme sahip olduğunu ileri sürmesine yol açmıştır (39).

Böbrek fonksiyonunda azalma ve son dönem böbrek hastalığı: Sağlıklı bireylerde eGFR'deki yıllık ortalama düşüş oranı yılda 0,5 ila 1 mL/dak/1.73 m²'dir (40). Diyabette, eGFR'nin düşüş oranı farklılık gösterir, ancak özellikle uzun süreli diyabeti olan (>10 yıl), şiddetli derecede artmış albüminüri olan veya başlangıç eGFR'si düşük olan (<60 mL/dak/1.73 m²) hastalarda genellikle daha hızlıdır (yılda 3 mL/dak/1.73 m²'den daha fazla kayıp) (17,26,41-43).

Kardiyovasküler (KV) olaylar ve ölüm: İleri evre KBH ve SDBH'ye progresyon kaygılandırıcı bir durum olmasına rağmen, KV olaylar ve ölüm, özellikle albuminüri <1000 mg/g kreatinin veya >eGFR'si 45 mL/dak/1.73 m² hastalarda bile böbrek replasman tedavisi ihtiyacından daha fazla meydana gelir (44-49).

MANİFESTASYONLAR VE TANI

Diyabetes mellitusu olan ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalarda DN değerlendirilmelidir (2):

- Köpüklü idrar yapma
- Başka şekilde açıklanamayan proteinüri
- Diyabetik nefropati
- Hipoalbüminemiye sekonder yorgunluk ve ayak ödemi (nefrotik sendrom varsa)
- Periferik vasküler oklüzif hastalık, hipertansiyon veya koroner arter hastalığı gibi diğer ilişkili bozukluklar

Tanı: DN aşağıdaki bulgularla karakterize edilir (37):

- 3-6 arayla en az iki kez doğrulanmış kalıcı albüminüri (≥30 mg/gün veya mg/g)
- eGFR <60 mL/dak/1.73 m²

- Yüksek arteriyel kan basıncı (2).
- Ağır vakalarda albüminüri seviyeleri, 24 saatte nefrotik eşğin üzerinde (>3.5 g) olabilir ve sıklıkla nefrotik sendromla sonuçlanır (50,51).

Bu bulgular tipik olarak asemptomatiktir ve bu nedenle genellikle rutin, peyriyodik testlerle saptanır. Amerikan Diyabet Derneği [American Diabetes Association (ADA)] ve the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kuruluşları, diyabetik hastaların böbrek komplikasyonları için eGFR ve anormal albümin atılımı seviyeleri için idrar testleri kullanılarak yıllık testten geçmeleri gerektiğine dair kılavuzlar yayınlanmıştır (52,53).

Tip 2 DM teşhisten önce yıllarca asemptomatik kalırken, Tip 1 DM genellikle daha aşık bir şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle, tip 1 DM’li hastalarda tanıdan beş yıl sonra teste başlanması önerilir. Tip 2 DM’li hastalarda, böbrek hastalığı için tanı anında test yapılması önerilir (37).

İdrar albümin atılımı iki şekilde ölçülür. Birincisi, klinik uygulamada en sık kullanılan yöntem olan spot idrar numunesi ile albümin-kreatinin oranı kullanılarak tahmin edilebilir. İkincisi daha geleneksel bir yaklaşım olan zamanlanmış (24 saat veya diğer) idrar toplama yöntemi kullanılarak ölçülebilir. Çeşitli durumlar (ör. kontrol edilmeyen hiperglisemi, egzersiz, idrar yolu enfeksiyonu, kalp yetmezliği alevlenmeleri) anormal böbrek patolojisi olmasa bile geçici albüminüriye neden olabilir (54).

Anormal derecede yüksek albümin konsantrasyonlarının varlığında “pozitif” sonuç verecek olan kalitatif idrar albümin ölçüm çubukları, albüminüri progresyonunu veya tedaviye yanıtı belirlemek için zaman içinde fayda sağlamamaktadır (37).

Tahmini glomeruler filtrasyon hızı, birkaç farklı kreatinin temelli denklem kullanılarak tahmin edilebilir. Ancak en yaygın kullanılanlar Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) (55) ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (56) denklemleridir.

Diyabetik böbrek hastalığında idrar sedimenti genellikle orta şiddettedir, ancak şiddetli derecede artmış albüminürisi olan hastalarda genellikle mikroskobik hematüri (57,58) vardır ve nefrotik düzeyde proteinürisi olanlarda sedimentte sıklıkla oval yağ cisimcikleri veya lipid damlacıkları bulunur. DBH olan hastalarda dismorfik eritrositler ve eritrosit silendirleri nadirdir ve bu nedenle non-diyabetik böbrek hastalığını (özellikle glomerülonefrit) düşündürür (59).

Genel olarak, KBH nedeninin, özellikle retinopati mevcutsa, uzun süredir devam eden diyabetin (tip 1 DM durumunda en az beş yıl süre) varlığına bağlı olarak DBH olduğu varsayılır (60). Böbrek biyopsisi çalışmaları, retinopatinin

yokluğunun ve şiddetli (özellikle proliferatif) retinopatinin varlığının, sırasıyla non-diyabetik ve diyabetik böbrek patolojisi için güçlü öngörücüler olduğunu göstermiştir (61-64).

Tanı şüpheli ise doğrulayıcı biyopsi: Şiddetli derecede albüminürisi veya düşük eGFR'si olan diyabetik hastalarda, non-DBH'den (ör. glomerülonefrit veya primer nefrotik sendrom) şüpheleniliyorsa genellikle böbrek biyopsisi yapılmalıdır (37).

DIYABETİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞI YÖNETİMİ

A-Genel önlemler

Diyabetik nefropatili hastaların tıbbi bakımında birkaç konu kritik öneme sahiptir (65,66). Bunlar, glisemik kontrol, hipertansiyon yönetimi ve ileri vakalarda diyetle alınan tuz alımının azaltılması ile fosfor ve potasyum kısıtlamasını içerir.

Diyabetik böbrek hastalığı önlenmesine yönelik öneriler

Hiperlipidemi, sigara kullanımı ve hipertansiyon gibi ilişkili risk faktörlerini modifiye etmek ve/veya tedavi etmek için çaba gösterilmelidir. Özel önleme hedefleri şunları içerir (2):

- Optimum kan glukozu kontrolü [glikolize hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})] <%7
- Hipertansiyonun kontrolü (kan basıncı <120/70 mmHg)
- Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve aminoglikozitler gibi potansiyel olarak nefrotoksik maddelerden kaçınma
- Özellikle ailede diyabet öyküsü varsa, diyabetin erken tespiti ve optimum düzeyde yönetimi

1-Kan basıncı kontrolü: DBH'lerde intensif kan basıncının düşürülmesi önerilmiştir. Genel olarak, KBH olan hastalarda daha intensif kan basıncını düşürme daha az intensif düşürmeye kıyasla, mortaliteyi azaltır ve KV morbiditeyi önler. Ayrıca, şiddetli derecede artmış albüminürisi olan hastalarda (ölçülen veya tahmin edilen idrar albümin atılımı ≥ 300 mg/gün) daha intensif kan basıncının düşürülmesi SDBH'yi önleyebilir. Diyabetik böbrek hastalarında başlangıç antihipertansif tedavisi tipik olarak bir ACE inhibitörü veya ARB'den oluşur, ancak her ikisi aynı anda kullanılmaz (67).

Diyabetik böbrek hastalıklı çoğu kişi için antihipertansif kombinasyonu tedavisi gerekecektir. Bu gibi durumlarda genellikle ACE inhibitörü veya ARB + bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu tercih edilir (68). Bununla birlikte, şiddetli derecede artmış albüminürisi olan hastalarda dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri yerine non-dihidropiridin bir kalsiyum kanal blokeri veya

diüretik tercih edilebilir. Albüminürisi olan hastalarda, ACE inhibitörü + ARB kombinasyonu **kullanılmamalıdır**. Benzer şekilde, renin inhibitörü + ACE inhibitörü veya ARB ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (67).

2-Glisemik kontrol: Tip 1 DM'li hastalarda, yüksek kaliteli veriler, intensif kan şekeri kontrolünün DBH gelişimini önleyebileceğini ileri sürülmektedir (69,70). Ayrıca daha sınırlı veriler, böbrek hastalığı olan hastalarda yoğun glukoz kontrolü stratejisini desteklemektedir (71,72). Sonuç olarak, tip 1 DM'li ve DBH'lilerde glisemik kontrol hedefi ideal olarak %7 veya daha düşük bir HbA_{1c}, ancak hedef kişiye göre belirlenmeli ve hipoglisemi riski ile mikrovasküler komplikasyonlardaki iyileşme dengelenmelidir. Bununla birlikte, tip 1 DM'teki glisemik hedefler, ilerlemiş KBH olan hastalarda yeterli düzeyde araştırılmamıştır (67).

Yaklaşım (tolere edilmesi halinde yüzde 7 veya daha düşük bir HbA_{1c}'yi hedefleme) tip 2 DM'lilerde benzerdir, ancak tip 1 DM için olduğundan daha az destekleyici veri mevcuttur (73). İntansif glukoz kontrolü ile hipoglisemi riski, eGFR'si düşük olan hastalarda daha fazladır (74,75). Bir diğer konu da böbrek fonksiyon azalmasının derecesine bağlı olarak, DBH'lerde belirli glukoz düşürücü ilaçlardan kaçınılması veya bu ilaçların düşük dozda kullanılması gerektigidir (76).

Diyabetik kronik böbrek hastalığının evresine göre anti-glisemik tedavi

Türk Nefroloji Derneği Diyabetik Böbrek Hastalığı Çalışma Grubu'nun 2020 Uzman Görüşü Raporu'nda, DBH'nın evresine göre anti-glisemik tedaviden söz edilmiştir (3). Bu rapor detaylarını paylaşmak istiyoruz.

Diyabet ve KBH olan kişilerde anti-glisemik tedaviyi planlarken hastanın hangi evrede bulunduğu önem arz etmektedir. Çünkü farklı evrelerde farklı glisemik hedefler olabilir. Yine kullanılan tedaviler eGFR'ye göre kısıtlama içerebilir. Bu bölümde, KBH evre 1-5 hastalarında hiperglisemi tedavisinde tercih edilebilecek seçenekler üzerinde durulacaktır. Konunun anlaşılması için KBH'nın eGFR kategorisine göre (G1-G5) evrelemesini hatırlatmak istiyoruz (KDIGO 2012) (5).

eGFR evrelemesi (mL/dk/1.73 m²)

G1: Normal veya yüksek ≥ 90 mL/dk/1.73 m²

G2: Hafif azalmış 60-89 mL/dk/1.73 m²

G3a: Hafif-orta derecede azalmış 45-59 mL/dk/1.73 m²

G3b: Orta-şiddetli derecede azalmış 30-44 mL/dk/1.73 m²

G4: Şiddetli azalmış 15-29 mL/dk/1.73 m²

G5: Böbrek yetmezliği <15 mL/dk/1.73 m²

Evre 1 (eGFR \geq 90 mL/dk/1.73 m²) ve Evre 2 (eGFR 60-89 mL/dk/1.73 m²)

- Evre 1-2 DBH'da, anti-glisemik olarak ilaç gruplarının tümü kullanılabilir (77,78). Fakat, bu evredeki hastalarda öncelikli hedef KV hasarı azaltmak ve böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici kaybı durdurmak olacağı için, ilaç seçiminde buna hassasiyet gösterilmelidir (77-79). Bu acıdan, tedavide ilk olarak SGLT-2 inhibitörleri seçilmelidir. Tedaviye metformin eklenebilir (78-80).
- Hem Evre 1-2, hem diğer evrelerdeki DKBH'lılarda tedavi başlangıcındaki serum HbA_{1c} düzeyi, glisemik hedefin >%1.5 durumunda, kombinasyon tedavisi önerilir. Serum glukozu >300 mg/dL veya HbA_{1c} >%10 olan hastalarda kombinasyon tedavisinde, hipergliseminin akut etkilerinin önüne geçmek için insülin önerilir. Endikasyon durumunda insülin başlanabilir. Takipte kişiselleştirilmiş HbA_{1c} hedefleri ve hipoglisemi komplikasyonu göz ardı edilmeden, insülinin sürekliliğine karar verilmelidir (77,81).

Evre 3 (eGFR 30-59 mL/dk/1.73 m²)

- Bu evrede ilaç gruplarının çoğu için uygun bir şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Metformin ve/veya SGLT-2 inhibitörleri gerek böbrek koruma gerekse de glisemik kontrolü sağladığı için öncelik verilmelidir (77,79,80).
- SGLT-2 inhibitör grubu, evre 3A' da (eGFR 45-59 mL/dk/1.73 m²) verilebilir. Ülkemizde var olan mevcut ruhsat bilgileri eGFR <45 mL/dk/1.73 m² durumunda kullanımı sınırlı olsa da yakın zamanda yapılan çalışmalar ve güncel kılavuzlar bu ilaçların eGFR >30 mL/dk/1.73 m² durumunda başlanabileceğini önerilmektedirler. Hatta KDIGO kılavuzu, bu sınıftaki ilaçlara böbrek ve KV koruma etkilerinin fazla olmasının ispatlanması nedeniyle <eGFR 30 mL/dk/1.73 m² durumunda bile devam edilebileceğini tavsiye etmektedir (77-79,82,83).
- Metformin, evre 3A'da (eGFR 45-59 mL/dk/1.73 m²) yeni başlanacaksa tek dozda 500 mg/gün olarak verilebilir, şayet kullanılıyor ise sıkı glisemik takiple tedaviye devam edilir. Evre 3B (eGFR 30-44 mL/dk/1.73 m²) durumunda metformin dozu %50 azaltılmalıdır (77,79,80,83,84).
- Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogu grubundan eksenatid, dulaglutid ve liraglutid doz kısıtlamasına gerek duyulmadan kullanılabilir (77-79).
- Dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4) inhibitörü grubundan linagliptin evre 3'te doz kısıtlaması yapılmadan verilebilirken, ancak bu gruptaki diğer ilaçlar %50 dozda reçete edilir (82,83,85,86).
- Sülfonilüre grubunda bulunan ilaçlar doz azaltımına gerek duyulmadan verilebilir, ancak hipoglisemi riski nedeniyle öncelik verilmez (80,83,85).
- Pioglitazon diğer evrelerde olduğu gibi, bu evrede de doz kısıtlamasına gerek

duyulmadan verilebilir. Özellikle evre 3'ten sonra sıvı yüklenmesi açısından sıkı takip gerekir (takipte ilk 15 gün içinde vücut ağırlığının >%20 durumunda, ilacın stoplanması gerekir) (82,85).

- Tüm insülin grupları, dozu %25 oranında azaltılır (78,86).

Evre 4 (eGFR 15-29 mL/dk/1.73 m²)

- Bu evredeki DBH'larda, glisemik kontrol için ilaç gruplarının çoğunun kullanımını sınırlı olup, öncelik insüline verilmelidir.
- SGLT-2 inhibitörleri ve metformin tavsiye edilmez (77,79,83).
- DPP-4 inhibitörü grubundan linagliptin doz sınırlaması olmadan, vil-dagliptin tek doz 50 mg/gün ve diğer ilacalar %25 doz oranında verilebilir (82,83,85,86).
- GLP-1 analogu grubundan dulaglutid ve liraglutid verilebilir (78,79,83).
- Sülfonilüre grubu, hipoglisemi komplikasyonu nedeniyle verilmemelidir, fakat zor durumda kalınırsa sıkı glukoz takibi ile glimeprid, glüklazid ve glipizid verilebilir (82).
- Glinid grubundan repaglinid ve nateglinid dozu azaltılarak verilebilir, ancak hipoglisemi riski nedeniyle verilmez (82,83,86).
- Pioglitazon, sıvı yüklenmesi dolayısıyla ilkinde verilmemelidir. Zor durumda kalınırsa doz sınırlaması yapılmadan verilebilir. Sıvı yükü yönüyle hastaların sıkı takibi yapılır (82,85).
- Tüm insülin grupları, %25-50 oranında doz azaltımına gidilerek önerilebilir (78,86).

Evre 5-5D (eGFR <15 mL/dk/1.73 m²)

- Bu evredeki DBH'larda, glisemik kontrol için alternatif ilaçlar sınırlı sayıdadır ve uygun doz ayarlaması yapılarak kullanılabilirler. Bu evrede böbrekten yıkılan ilaçların aktif ürünlerinin serum düzeyi yükseleceğinden, hipoglisemi riski artar. Bu evrede, oral anti-diyabetiklerden ziyade, insülin kullanımı tavsiye edilir.
- SGLT-2 inhibitörleri ve metformin tavsiye edilmez (77,79,83).
- DPP-4 inhibitörü grubundan linagliptin doz sınırlaması olmadan, vil-dagliptin tek doz 50 mg/gün ve diğer ilacalar %25 doz oranında verilebilir (82,83,85,86).
- Sülfonilüre grubu, hipoglisemi komplikasyonu nedeniyle verilmemelidir, fakat zor durumda kalınırsa sıkı glukoz takibi ile glimeprid, glüklazid ve glipizid dikkatli bir şekilde verilebilir (85).
- Glinid grubundan repaglinid ve nateglinid dozu azaltılarak verilebilir, ancak hipoglisemi riski nedeniyle verilmez.

- Pioglitazon, sıvı yüklenmesi dolayısıyla ilkinde verilmemelidir. Zor durumda kalınırsa doz sınırlaması yapılmadan verilebilir. Sıvı yükü yönüyle hastaların sıkı takibi yapılır (82).
- Tüm insülin grupları, hipoglisemi riski ve HbA_{1c} hedef düzeyleri göz önünde bulundurularak düşük dozlarda yapılır (78,86).

3-Diğer

-**Yaşam tarzı değişikliği:** Diyabet hastalarına böbrek hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve gerekirse kilo verme ve sigarayı bırakma konularında danışmanlık verilmelidir.

-**Lipid düşürme:** DBH'lilerin çoğu yüksek KV risk altındadır ve bu nedenle statin ile tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda statin tedavisi başlatılırsa, eGFR'ye göre doz ayarlaması gerektirmediklerinden atorvastatin veya fluvastatin sıklıkla tercih edilir. Bununla birlikte, statinlerin SDBH'lilerde KV olay veya mortalite riskini azalttığı gösterilmemiştir ve bu hastalarda önerilmemektedir (67).

B-Orta derecede artmış albüminüri; anjiyotensin inhibisyonu ile tedavi

KDIGO kılavuzu, diyabet ve albüminüri düzeyleri >30 mg/g olan ve DBH veya progresyonu açısından yüksek riske sahip olan normotansif hastalarda ACE inhibitörü veya bir ARB kullanılmasını önerir (87).

C-Şiddetli derecede artmış albüminüri: Anjiyotensin inhibisyonu ile tedavi

Yukarıda ele alınan genel önlemlere ek olarak, diyabeti ve şiddetli derecede artmış albüminürisi olanların çoğu bir ACE inhibitörü veya bir ARB ile tedavi edilmiştir. Şiddetli derecede artmış albüminüri, ≥ 300 mg/g kreatinin veya mg/gün olarak tanımlanır. Uygulamada, hipertansiyonu ve DBH'ye sahip diyabetik hastaların çoğu, şiddetli derecede artmış albüminüri olmasa bile (yani, idrar albümin atılımı < 300 mg/gün olsa bile) bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi edilir. Ancak albüminürik DBH'lerde bu ilaçlar diğer antihipertansif ajanlardan daha faydalı olmakla birlikte, albüminürisi olmayanlarda kalsiyum kanal blokerlerine veya diüretiklere göre belirgin avantajları yoktur (67).

Diyabetli hastalar veya daha geniş popülasyonlar arasında yapılan çalışmalarda ACE inhibitörlerini ARB'lerle karşılaştıran çalışmalarda kanıtlanmış farklılıklar yoktur (88-90). Bu nedenle, genel olarak, DBH'lilerin tedavisinde her iki ajan da kullanılabilir. Bununla birlikte, ACE inhibitörü +ARB'nin kombinasyonu, her iki ajanın tek başına kullanımına kıyasla albüminüriyi azaltsa da kombinasyon tedavisi böbrek hastalığının progresyonunu veya ölümünü engellemez ve ciddi

advers olayların oranını artırır. Bu nedenle, ACE inhibitörü + ARB kombinasyon tedavisi DBH'lilerde **kullanılmamalıdır (67)**.

Benzer şekilde, doğrudan bir renin inhibitörü olan aliskiren+ACE inhibitörü veya ARB kombinasyonunun kullanımı böbrek fonksiyonunu koruyor gibi görünmemektedir ve advers olay riskini artırmaktadır (91).

TAKİP

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalar ideal olarak her 3-6 ayda bir kan basıncı, volum durumu, serum kreatininine dayalı eGFR, serum potasyum, HbA_{1c} ve idrar albümini veya toplam protein atılımının değerlendirilmesi ile takip edilmelidir. Takibin diğer yönleri, klinik duruma bağlı olarak belirlenmelidir (67).

Ayrıca tedbiren, RAAS inhibisyonunun başlamasından veya yoğunlaşmasından 1-2 hafta içinde serum kreatinin ve potasyum değerlendirilmelidir (92).

Serum kreatininde, başlangıcın %30-35 üzerinde olan ve tedavinin ilk 2-4 ayı içinde stabilize olan yükselmeler kabul edilebilir bu ilaçlarla tedaviyi kesmek için bir neden değildir. Bu ajanların başlatılmasından veya yoğunlaştırılmasından sonraki 1-2 hafta içinde kan basıncı değerlendirilmelidir (93-98).

Genel olarak, orta şiddette hiperkalemi, başka bir neden olmadıkça, mümkünse ACE inhibitörü veya ARB azaltmadan veya kesmeden yönetilmelidir. Benzer şekilde, serum kreatinin, serum potasyum ve kan basıncı ile hastanın volüm durumu, genellikle bir SGLT2 inhibitörü başlatıldıktan sonraki birkaç hafta içinde değerlendirilmelidir. Hem RAAS inhibisyonu hem de SGLT2 inhibitörleri, semptomatik hipotansiyon riskini artırabilir ve bu kanıta dayalı tedavilerin kesilmesi düşünülmeden önce (mümkünse) diğer antihipertansif tedaviler kesilmelidir. Benzer şekilde, SGLT2 inhibitörleri volüm azalmasına neden olabilir ve SGLT2 inhibitörü kesilmeden önce tiyazid veya loop diüretiklerin kesilmesi veya azaltılması denenmelidir (67).

SONUÇ

Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde yaşam tarzı değişikliği, glisemik kontrol, sigara kullanımı ve hiperlipidemi gibi ilişkili risk faktörlerini modifiye etmek, hipertansiyon yönetimi ve ileri vakalarda diyetle alınan tuz alımının azaltılması genel tedbirler arasında yer almaktadır. Tip 2 DM için yeni geliştirilen SGLT-2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri etkinlik, böbrek ve KV koruma açısından önemli yer edinmiştir.

Diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde bütüncül ve çok disiplinli yaklaşım esastır. Bilimsel veriler ışığında her hasta ayrı ayrı ele alınmalıdır. Hastalığın erken evrelerinden itibaren Nefroloji desteğinin gerekli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020; 98(4S): 1-115.
2. Batuman V, Schmidt RJ, Anjana S Soman AS, et al. Diabetic Nephropathy Medication. *Medscape Diabetic kidney Medicine* [online]. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/238946>. (Accessed 2 November 2021)
3. Gungor Ö, Ulu MS, Arıkan H ve ark. Diyabetik böbrek hastalarında hipergliseminin ilaçlarla yönetimi: Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu 2020 (Nisan 2021 tarihinde https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/TND_Diyabetik_Bobrek_Hiperglisemi_Yoonetimi_Raporu_2020.pdf adresinden ulaşılmıştır)
4. Mottl AK, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Pathogenesis and epidemiology. Kaynak: Up To Date Diabetic kidney Medicine [online]. Şu adreste bulunabilir: www.uptodate.com. Erişim tarihi: 14 Eylül 2021.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; Suppl 3(1): 1-163.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System-United States 2018 [online]. Available from <http://www.cdc.gov/ckd> (Accessed 19 June 2019)
7. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, editor, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2017.
8. Bryson CL, Ross HJ, Boyko EJ, et al. Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 720.
9. Narres M, Claessen H, Droste S, et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016; 11: e0147329
10. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003; 23:194.
11. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3013.
12. Choi AI, Weekley CC, Chen SC, et al. Association of educational attainment with chronic disease and mortality: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 228.
13. Choung HG, Bombardier AS, Stokes MB, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity. *Kidney Int.* 2019; 95: 647.
14. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 509.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977.
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405.
17. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, et al. Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39: 2218.
35. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596.
18. Lipworth L, Mumma MT, Cavanaugh KL, et al. Incidence and predictors of end stage renal disease among low-income blacks and whites. *PLoS One.* 2012; 7: e48407.

19. Zuk A, Bonventre JV. Recent advances in acute kidney injury and its consequences and impact on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019; 28: 397.
20. Yu SM, Bonventre JV. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25: 166.
21. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol*. 2011; 1: 1175.
22. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002; 288: 2579.
23. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, et al. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312: F716.
24. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 1023.
25. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 293.
26. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295.
27. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323.
28. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347.
29. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644.
30. van Bommel EJM, Lytvyn Y, Perkins BA, et al. Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function. *Kidney Int*. 2020; 97: 631.
31. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. Metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1205.
32. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*. 2009; 52: 691.
33. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2061.
34. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol*. 1997; 17: 431.
35. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018; 94: 26.
36. Olivarius Nde F, Andreasen AH, Keiding N, et al. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. *Diabetologia*. 1993; 36: 1007
37. Mottl AK, Tuttle KR, Bakris GL. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis. Up To Date Diabetic kidney Medicine [online]. Available from www.uptodate.com [Accessed 13 November 2020]
38. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014; 37: 226.
39. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 954.
40. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23: 19.
41. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 810.
42. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int*. 2013; 84: 164.
43. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre,

open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:605.

44. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225.
45. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 75.
46. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 302.
47. Afkarian M, Katz R, Bansal N, et al. Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcomes in the Jackson Heart Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1384.
48. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012; 380: 1662.
49. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, et al. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia.* 2010; 53: 2312.
50. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2342.
51. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, et al. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 614.
52. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019; 42: S124.
53. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72: 247.
54. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care.* 1995; 18: 572.
55. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604.
56. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461.
57. Jiang S, Wang Y, Zhang Z, et al. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 143: 288.
58. Lin HY, Niu SW, Kuo IC, et al. Hematuria and Renal Outcomes in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Med Sci.* 2018; 356: 268.
59. O'Neill WM Jr, Wallin JD, Walker PD. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med.* 1983; 74: 389.
60. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: S12.
61. Dong Z, Wang Y, Qiu Q, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 121: 112.
62. Li L, Zhang X, Li Z, et al. Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *J Diabetes Complications.* 2017; 31: 114.
63. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, et al. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5: e000412.

64. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 97.
65. Shlipak M. Diabetic nephropathy. *Clin Evid (Online)*. 2009; 14: 2009.
66. Burney BO, Kalaitzidis RG, Bakris GL. Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18(2): 107-11.
67. Vlado Perkovic V, Badve SV, Bakris GL. Treatment of diabetic kidney disease. Up To Date Diabetic kidney Medicine [online]. Available from www.uptodate.com [Accessed 23 September 2021]
68. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417.
69. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2366.
70. Fullerton B, Jettler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD009122.
71. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998; 339: 69.
72. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. 1995; 47: 1703.
73. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD008143.
74. Amod A, Buse JB, McGuire DK, et al. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). *Diabetes Ther*. 2020; 11: 53.
75. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89: 1564.
76. Flynn C, Bakris GL. Noninsulin glucose-lowering agents for the treatment of patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9: 147.
77. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44(Suppl 1): S111-S4.
78. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255-323.
79. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020; 98(4): 839-48.
80. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58(3): 429-42
81. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm. *Endocr Pract*. 2020; 26(1): 107-39.
82. Association of British Clinical Diabetologists 2018. Available from https://renal.org/wp-content/uploads/2017/07/ABCD%E2%80%93Managing-glycaemiaguideline_2018Publication.pdf
83. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(2): 208-30.
84. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline 2015. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>

85. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(5): 713-35.
86. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 (http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/201908190958542019tbl_kilavuzb48da47363). Pdf adresinden ulaşılmıştır.
87. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60 (5): 850-886.
88. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1952.
89. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1547.
90. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, 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. *Lancet.* 2008; 372: 547.
91. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2204.
92. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020; 97: 42.
93. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 685.
94. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, et al. Creatinine Rise During Blood Pressure Therapy and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension.* 2018; 72: 1337.
95. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury in CKD: A Longitudinal Subgroup Analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73: 21.
96. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Blood pressure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95: 1027.
97. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42: S29.
98. Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, et al. Acute Increases in Serum Creatinine After Starting Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Based Therapy and Effects of its Continuation on Major Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension.* 2019; 73: 84.