

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**DIYABETİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN
BİREYLERDE RENAL FONKSİYONLAR VE
KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSK
BİYOBELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞEGÜL KARAOĞLAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HATİCE PAŞAOĞLU

ANKARA
NİSAN 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	xii
GRAFİKLER LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Diabetes mellitus tanı kriterleri ve sınıflandırma.....	5
2.1.4. Tip 2 diabetes mellitus.....	6
2.1.5. Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları	8
2.2. Diyabetik Retinopati.....	9
2.3. Diyabetik Nöropati	10
2.4. Diyabetik Nefropati	10
2.4.1. Diyabetik nefropati nedir?	10
2.4.2. Diyabetik nefropatinin patofizyolojisi	14
2.4.3. Diyabetik nefropatide hiperkoagülabilité ve kardiyovasküler hastalık	24
2.5. Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein ve Okside LDL Antikoru	25
2.6. Çözünür-Lektin Benzeri Okside LDL Reseptörü-1.....	30
2.7. Trombomodulin	33
2.8. YKL-40	37
2.9. Lipoprotein a.....	38
2.10. Üromodulin	40
2.11. SGLT-2 İnhibitörleri ve Böbrek Glukoz Metabolizması.....	42
2.11.1. Böbrek glukoz metabolizması.....	42

2.11.2. SGLT-2 inhibitörleri	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi.....	50
3.1.1. Olgu grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	51
3.1.2. Olgu grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	51
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	51
3.3. Laboratuvar ve Antropometrik Verilerin Ölçümü	52
3.4. Analizlerin Yapılması.....	54
3.4.1. Serum okside-LDL düzeyi ölçümü	54
3.4.2. Serum sLOX-1 düzeyi ölçümü.....	57
3.4.3. Serum YKL-40 düzeyi ölçümü	60
3.4.4. Serum trombomodulin düzeyi ölçümü	62
3.4.5. Serum okside-LDL antikor düzeyi ölçümü	64
3.4.6. Serum ve idrar üromodulin düzeyi ölçümü	66
3.4.7. Serum lipoprotein A düzeyi ölçümü	68
3.5. İstatistiksel Veri Analizi.....	69
4. BULGULAR	70
4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımları.....	70
4.2. Hastaların Kullandıkları İlaçlar	72
4.3. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastalarda Laboratuvar Bulguları	73
4.4. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastaların Lipid Düzeyi Bulguları.....	75
4.5. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastaların Spot İdrarda Bakılan Parametrelerin Bulguları.....	77
4.6. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastaların lipoprotein a,okside-LDL, Anti Ox-LDL Antikoru, slox-1, YKL-40, Trombomodulin ve Üromodulin Bulguları	80
5. TARTIŞMA.....	89
6. SONUÇ	110
7. KAYNAKÇA.....	111
8. ÖZET	140

9. ABSTRACT	142
10. EKLER	144
10.1. Etik Kurul Onay Belgesi	144



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bana rehberlik eden ve değerli katkılarıyla süreci şekillendiren sevgili danışman hocam Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım. Onun eşsiz desteği ve rehberliği olmadan bu çalışmayı tamamlamak mümkün olmazdı.

Tez çalışmamın bilimsel temelini sağlamlaştıran ve nefroloji alanındaki engin bilgi birikimiyle bana yol gösteren değerli hocam ve abim Doç. Dr. Özant Helvacı'ya sonsuz minnettarım. Çalışmam süresince gösterdiği içten ilgisi, yapıcı eleştirileri ve her zaman yanımda hissettirdiği güven sayesinde bu süreci çok daha anlamlı ve verimli bir hale getirdi. Kendisine en derin şükranlarımı sunarım.

Tezimde emekleri olan; meslektaşım Dr. Alper Kağan Aslan'a, canım arkadaşım Dr. Aysel Aliyeva' ya ve biricik dostum Dr. Tuğba Loğoglu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezime destek olan TTU-2024-9496 proje koduyla Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne minnettarlığımı ifade etmek isterim. Üzerimde emeği geçen Biyokimya ABD'daki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman arkamda sağlam bir kale gibi durup zorlandığım zamanlarda bana en büyük desteği veren başta canım annem ve kardeşim Dr. Ümit Karaoğlu olmak üzere tüm aileme sonsuz müteşekkirim...

Dr. Ayşegül Karaoğlu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönütürücü Enzim
ACR	: Albümin-Kreatinin Oranı
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ADAM	: Bir disintegrin ve metalloproteinaz
ADVANCE	: Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Eylem: Preterax ve Diamicron-MR Kontrollü Değerlendirme Çalışmaları
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut koroner sendrom
ANG- II	: Angiotensin-II
APC	: Aktive Protein C
APG	: Açlık Plazma Glukozu
Apo(a)	: Apolipoprotein a
ApoB100	: Apolipoprotein B-100
ApoB100	: Apolipoprotein B-100
AR	: Aldoz Redüktaz
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASA	: Asetilsalisilik Asit
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BB	: Beta-bloker
BCG	: Bromkrezol Yeşili
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BH4	: Tetrahidrobioplerin
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CANVAS	: Kanagliflozin Kardiyovasküler Değerlendirme Çalışması

C-G	: Cockcroft-Gault Formülü
CKD-EPI	: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
CKD-EPI	: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojik İşbirliği
CONJ	: Konjugat Konsantresi
CONJBUF	: Konjugat Seyreltme Tamponu
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CREDENCE	: Kanagliflozin ve Belirgin Nefropatisi Olan Diyabet Hastalarında Böbrek Olayları Klinik Değerlendirmesi
CRP	: C-Reaktif Protein
CS	: Kondroitin Sülfat
CTGF	: Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
CTLD	: C Tipi Lektin Alanı
CTRL	: Kontrol
CXCL10	: C-X-C Motif Kemokin Ligandı 10
DAG	: Diasilgliserol
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Patern
DAPA-CKD	: Dapagliflozin ve Kronik Böbrek Hastalığında Olumsuz Sonuçların Önlenmesi
DBH	: Diyabetik Böbrek Hastalığı
DCT	: Erken Distal Kıvrımlı Tübülüsü
DELIVER	: Korumalı Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Olan Hastaların Yaşam Kalitesini İyileştirmek İçin Dapagliflozin Değerlendirme Çalışması
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabet Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DOAK	: Direkt Oral Antikoagülanlar
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
DR	: Diyabetik Retinopati
DSP	: Distal Simetrik Polinöropati

ECLIA	: Elektrokemilüminesan İmmunoassay
ECM	: Ekstraselüler Matris
ED	: Endotel disfonksiyonu
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
e-GFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünsorbent Assay
EMPA-REG OUTCOME	: Empagliflozin Kardiyovasküler Sonuç Çalışması - Tip 2 Diyabet Hastalarında Kardiyovasküler Olaylar
eNOS	: Endotel Nitrik Oksit Sentaz
EPC	: Endotel Progenitör Hücreleri
EPCR	: Endotel Protein C Reseptörü
EPO	: Eritropoietin
ER	: Endoplazmik Retikulum
ESRD	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GBM	: Glomerüler Bazal Membranın
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLUT	: Kolaylaştırıcı Glukoz Taşıyıcı
GPI	: Glikozilfosfatidilinositol
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HB	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HFMEF	: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
HFPEF	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
HFrEF	: Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
HHS	: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
HMGB1	: Yüksek Hareketlilik Grup Kutusu-1
Hsp-70	: Isı Şok Proteini-70
ICD	: Hücre İçi Alan

IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IgG1	: İmmünoglobulin G1
IgG2	: İmmünoglobulin G2
IgG3	: İmmünoglobulin G3
IgM	: İmmünoglobulin M
IL-18	: İnterlökin-18
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin 6
IP3	: İnoзит 1,4,5-Trifosfat
IR	: İnsülin Direnci
iUMOD	: İnterstisyel Üromodulin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KDIGO	: Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LA	: Laktik Asidoz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LOX-1	: Lektin Benzeri Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü-1
Lp(a)	: Lipoprotein a
MAKS	: Maksimum
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinazlar
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MDA	: Malondialdehit

MDRD	: Modifiye Diyetle İlerleyen Böbrek Hastalığı Çalışması
Mg	: Magnezyum
Mİ	: Miyokart İnfarktüsü
MİN	: Minimum
MM-LDL	: Minimal Modifiye Edilmiş Okside LDL
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri
MS	: Metabolik Sendrom
Na	: Sodyum
Na⁺/K⁺-ATPaz	: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NCC	: Na ⁺ /Cl ⁻ Kotransportör
NF-κB	: Nükleer Faktör - Kappa B
NHE-1	: Hidrojen-Sodyum Değiştiricisi
NHE3	: Na ⁺ -H ⁺ Değiştirici 3
NK	: Doğal Öldürücü
NKCC2	: Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ Kotransporter Tip 2
NLRP3	: NOD Benzeri Reseptör Ailesinin Pirin Domeni İçeren Üyesi 3
NO	: Nitrik Oksit
NON-HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
NOX	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz
NP-DN	: Proteinürik Olmayan Diyabetik Nefropati
NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NTF	: N-Terminal Parça
Nt-PROBNP	: N Terminal Pro-B Tipi Natriüretik Peptit
NYHA	: New York Kalp Derneği
O₂⁻	: Süperoksit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OH	: Hidroksil Radikali

OLAB	: Anti Ox- LDL Antikoru
ORT	: Ortalama
OS	: Oksidatif Stres
OX-LDL	: Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
OxPL	: Oksitlenmiş Fosfolipidler
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PAR-1	: Proteazla Aktive Olan Reseptör-1
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PG	: Plazma Glukozu
PKC	: Protein Kinaz C
PKOS	: Poliskistik Over Sendromu
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
ROMK	: Böbrek Dış Medüller Potasyum Kanalı
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RRI	: Renal Direnç İndeksi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
SGLT	: Sodyum-Glukoz Ko-Taşıyıcı
SGLT-1	: Sodyum-Glukoz Kotaşıyıcı-1
SGLT-2	: Sodyum-Glukoz Kotransporter-2
SIRT1-AMPK	: Sessiz Bilgi Düzenleyici Protein 1-Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
SLOX-1	: Çözünür-Lektin Benzeri Okside LDL Reseptörü-1
SMCT-1	: Sodyum Bağlantılı Monokarboksilat Taşıyıcısı 1
SPAK/OSR1	: Ste20 İle İlişkili Prolin-Alanin Açısından Zengin Kinaz/Oksidatif Stres Tepkisine Duyarlı Kinaz 1
SS	: Standart Sapma
SSPL2A/B	: Sinyal Peptit Peptidaz Benzeri 2a/b

STD	: Standart
sTM	: Çözünür Trombomodulin
sUMOD	: Serum Üromodulin
SVO	: Serebrovasküler Olay
T1D	: Tip 1 Diyabet
T2D	: Tip 2 Diyabet
TAFI	: Trombinle Aktive Olan Fibrinoliz İnhibitörü
TAL	: Henlenin Yükselen Kolu
TFPI	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
TG	: Trigliserid
TGF	: Tübüloglomerüler Geribildirim
TGF- β1	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β 1
Th-1	: Yardımcı T Hücre-1
TIMP	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
TK	: Total Kolesterol
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TM	: Trombomodulin
TMB	: Tetrametilbenzidin
TNF - α	: Tümör nekroz faktör – α
TRMP6	: Geçici Reseptör Potansiyelli Melastatin-6
TRPV5/6	: Geçici Reseptör Potansiyel Vaniloid 5/6
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
uUMOD	: İdrar Üromodulin
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WASHBUF	: Yıkama Tamponu Konsantresi
YRG	: Yüksek Risk Grubu
ZP	: Zona Pellucida

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	5
Tablo 2. Asemptomatik erişkinlerde diyabet ve prediyabet tarama kriterleri	6
Tablo 3. KDIGO'ya göre albüminüri kategorileri.....	12
Tablo 4. KDIGO'ya göre eGFR evreleri	14
Tablo 5. İmmüendiagnostik Okside-LDL kit içeriği.....	55
Tablo 6. Serum sLOX-1 analizi.....	59
Tablo 7. Serum YKL-40 analizi	61
Tablo 8. Serum trombomodulin analizi	63
Tablo 9. Serum okside-LDL antikorun analizi	65
Tablo 10. Serum ve idrar üromodulinin analizi.....	67
Tablo 11. Hastaların sosyodemografik verileri ve kronik hastalıkları	71
Tablo 12. Hastalarda KKY görülme durumu ve görülen KKY tipleri	71
Tablo 13. Hastaların kullandıkları ilaç tipleri ve oranları.....	73
Tablo 14. Hastaların kilo, VKİ, glukoz, Hb, BUN, kreatinin, GFR, ürik asit ve albümin parametrelerinin kontrol ve bazal düzeylerinin değerlendirilmesi	75
Tablo 15. Hastaların kan lipidleri ve proBNP parametrelerinin bazal ve kontrol düzeylerinin değerlendirilmesi.....	76
Tablo 16. Hastaların spot protein, spot kreatinin, protein/kreatinin, spot mikroalbumin, mikroalbumin/kreatinin parametrelerinin kontrol ve bazal düzeylerinin değerlendirilmesi.....	77
Tablo 17. Hastaların bakılan Lp(a) ve ox-LDL, anti ox-LDL antikor, slox-1, YKL-40, trombomodulin ve üromodulin)parametrelerinin bazal-kontrol düzeylerinin değerlendirilmesi.....	82
Tablo 18. Lp(a) , ox-LDL, anti ox-LDL antikor , slox-1, trombomodulin, idrar üromodulin , serum üromodulin ve YLK-40 korelasyon tablosu	87

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların kan lipit parametrelerinin kontrol ve bazal düzeylerinin değişimi	76
Grafik 2. Bazal ve kontrol grupları arasında spot protein dağılımı.....	78
Grafik 3. Bazal ve kontrol grupları arasında spot kreatinin dağılımı	78
Grafik 4. Bazal ve kontrol grupları arasında protein/kreatinin oran dağılımı	79
Grafik 5.. Bazal ve kontrol grupları arasında spot mikroadbümin dağılımı	79
Grafik 6. Bazal ve kontrol grupları arasında mikroadbümin/kreatinin oran dağılımı.....	80
Grafik 7. Bazal ve kontrol grupları arasında Lp(a), ox-LDL, anti ox-LDL antikor, slox-1, YKL-40, trombomodulin ve üromodulin parametrelerinin değerlendirilmesi	83
Grafik 8. Bazal ve kontrol grupları arasında Ox-LDL parametresinin değerlendirilmesi	83
Grafik 9. Bazal ve kontrol grupları arasında Anti Ox-LDL antikor parametresinin değerlendirilmesi	84
Grafik 10. Bazal ve kontrol grupları arasında Slox-1 parametresinin değerlendirilmesi	84
Grafik 11. Bazal ve kontrol grupları arasında trombomodulin parametresi ve trombomodulin indeksinin değerlendirilmesi	85
Grafik 12. Bazal ve kontrol grupları arasında üromodulin parametresinin serum ve idrarda değerlendirilmesi	85
Grafik 13. Bazal ve kontrol grupları arasında YKL-40 parametresinin değerlendirilmesi	86
Grafik 14. Bazal ve kontrol grupları arasında Lp (a) parametresinin değerlendirilmesi	86

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetik nefropati patofizyolojisi.	19
Şekil 2. Böbrek hücrelerinin yüksek glukoz seviyelerine maruz kalması, çeşitli genlerin ifadesinde değişikliklere ve diyabetik nefropatiye yol açan hücrel anormalliklere neden olan bir dizi sinyal olayını tetikler.....	23
Şekil 3. Oksidatif modifikasyon hipotezi.....	28
Şekil 4. Akut koroner sendrom (AKS) gibi akut inflamatuvar durumlarda, proinflamatuvar sitokinlerin artışı proteaz aktivasyonunu tetikleyerek sLOX-1 salınımına neden olur	31
Şekil 5. LOX-1 bölünme ürünlerinin potansiyel işlevleri şunlardır: Membrandan proteolitik olarak ayrılıp kan dolaşımına geçtikten sonra, sLOX-1 bir tuzak reseptör olarak işlev görebilir	32
Şekil 6. TM yapısal alanları	34
Şekil 7. Trombomodulinin anti-inflamatuvar etkileri, trombin-trombomodulin kompleksinin endotel hücre yüzeyinde protein C'yi aktive etmesiyle ortaya çıkar ve bu süreç, endotel protein C reseptörü tarafından desteklenir.....	36
Şekil 8. Glomerüler filtrattan renal proksimal tübüler hücreye ve oradan kana glukozun reabsorpsiyonu, renal tübüler hücrenin lümenal yüzeyinde yer alan SGLT'ler aracılığıyla gerçekleşir	45
Şekil 9. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak ve renal koruma özellikleriyle alakalı mekanizmalar	48
Şekil 10. Okside-LDL konsantrasyon-absorbans standart eğrisi	57
Şekil 11. sLOX-1 konsantrasyon-absorbans standart eğrisi	60
Şekil 12. YKL-40 konsantrasyon-absorbans standart eğrisi	62
Şekil 13. Trombomodulin konsantrasyon-absorbans standart eğrisi	64
Şekil 14. Okside-LDL antikor konsantrasyon-absorbans standart eğrisi.....	66
Şekil 15. Üromodulin konsantrasyon-absorbans standart eğrisi	68

1. GİRİŞ

Diyabetik nefropati (DN) , diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olup, dünya genelinde kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önemli nedenlerinden biridir. Glomerüler hiperfiltrasyon, albüminüri ve ilerleyen böbrek fonksiyon kaybı ile karakterize olup, yalnızca böbrek sağlığını değil, kardiyovasküler sistem üzerindeki yükü de artırmaktadır. Diyabetik nefropati, hastalarda oksidatif stresin (OS) artışı, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon gibi süreçlerle de yakından ilişkilidir (1). Son yıllarda kullanılan sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri,glomerüler hiperfiltrasyonu azaltarak böbrek fonksiyonunu korurken oksidatif stresin ve inflamatuvar süreçlerin hafifletilmesine de katkıda bulunmaktadır (2). Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) ve buna karşı gelişen anti ox-LDL antikorları (OLAB), diyabetik nefropati patogenezinde rol oynayan oksidatif stres ve inflamasyonun önemli göstergeleridir. SLOX-1 (çözünür-lektin benzeri okside LDL reseptörü-1) ateroskleroz ve endotelial disfonksiyonun biyobelirteci olarak kabul edilirken, lipoprotein a , kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirteci olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, trombomodulin vasküler endotel hasarını yansıtırken, üromodulin böbrek tübülüs sağlığının ve işlevselliğinin bir göstergesidir (3, 4, 5)

Bu çalışmada, diyabetik nefropatili hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımını takiben bu biyobelirteçlerdeki değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörlerinin oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve tübüler hasar gibi süreçler üzerindeki etkilerini incelerken, bu ilaçların yalnızca glisemik kontrol sağlamanın ötesinde, böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel koruyucu mekanizmalarına dair önemli bilgiler sunmayı hedefledik. SGLT-2 inhibitörlerinin faydalarının ilk aydan itibaren gözlemlendiği bilinmekle birlikte, bu etkinin yalnızca glukozüri mekanizmasıyla açıklanamayacağı düşünülmektedir. Bu doğrultuda, inflamasyon ve lipid profilinin alt bileşenlerindeki dinamik değişimlerin bu sürece nasıl katkıda bulunabileceğini anlamaya yönelik bir bakış açısı geliştirerek bu mekanizmayı aydınlatmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabet, yetersiz insülin üretimi, bozulmuş insülin etkisi veya her ikisinin bir kombinasyonu nedeniyle yüksek kan şekeri (hiperglisemi) seviyeleriyle karakterize bir metabolik hastalık grubudur (6). İnsülin; karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleyen anabolik bir hormon olarak hayati rol üstlenmektedir. Diyabete bağlı metabolik bozukluklar, insülin direnci (IR) nedeniyle başlıca yağ dokusu, böbrekler, kalp, iskelet kasları ve karaciğer gibi dokuları etkiler. Semptomların yoğunluğu, diyabetin süresi ve türüne göre farklılık gösterebilir (7).

Diyabetin iki ana türü (diğerlerinin yanı sıra) tanımlanmıştır: tip 1 diyabet (T1D) ve tip 2 diyabet (T2D). Bu sınıflandırma sistemi, T1D ve T2D hastaları arasındaki yaş, aşırı kilo, insülin direnci derecesi, metabolik sendrom (MS) varlığı, pankreas β -hücre fonksiyon kaybının derecesi, β -hücre yıkımıyla ilişkili spesifik otoantikorların varlığı, sistemik subklinik inflamasyon durumu, kanda C-peptit konsantrasyonu ve hayatta kalmak için insülin tedavisi gerekliliği gibi çeşitli faktörlere dayanır (8). Tip 1 diyabet, β -hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmesinden kaynaklanır. Vakaların çoğu, beta hücrelerinin otoimmün yıkımından (tip 1a) kaynaklanırken, daha az sayıda vaka, beta hücrelerinin nedensiz (idiopatik) yıkımı veya işlev kaybı (tip 1b) sonucu ortaya çıkar (9). Tip 2 diyabet esas olarak glukoza bağlı insülin salgılama bozuklukları ile ilişkilidir (10). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette, hipergliseminin tetiklediği stres tepkileri, β -hücrelerinin apoptozuna katkıda bulunabilir (11). T1D hastası, genellikle β -hücre

fonksiyonunun %90-100'ünü kaybetmiş ve insülin üretip salgılayamama nedeniyle hastalığın başlangıcından itibaren insülin tedavisine ihtiyaç duyan genç, zayıf bir birey olarak tanımlanır. Buna karşın, T2D hastası genellikle daha yaşlı, kilolu veya obez bireylerdir. Bu kişilerde insülin direnci gelişir ve bu durum, β -hücrelerinin işlevsel kaybına ve dolayısıyla insülin eksikliğine yol açar (12). Klinik araştırma ve tecrübelerden edinilen bilgiler doğrultusunda diyabet tanı, tarama ve sınıflama önerileri birkaç yılda bir yeniden değerlendirilmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda, diyabetin yaygınlığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde belirgin bir şekilde artmış ve bu durum, diyabeti küresel bir sağlık önceliği haline getirmiştir (13). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Atlası verilerine göre, 2021 yılında dünya genelinde yaklaşık 537 milyon kişi diyabet hastasıydı. Bu rakamın 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmüyor (14)

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), diyabet hastalarının %20 ila %40'ını etkileyen ciddi bir komplikasyondur. Batı ülkelerinde DBH, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) başlıca nedenidir (15). Ülkemizde ise diyabetik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığının en büyük nedeni olup %34 oranında görülmektedir (16). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet nefropatiye yol açabilir, ancak tip 2 diyabet hastalarının daha küçük bir yüzdesi son dönem böbrek yetersizliğine ilerler. Bununla birlikte, tip 2 diyabetin daha yaygın olması nedeniyle, bu hastalar hemodiyaliz tedavisi gören diyabetiklerin yarısından fazlasını oluşturur (17). DBH'nin SDBY 'ye katkıda bulunan bir faktör olarak insidansı her yıl artmaktadır (18).

2.1.3. Diabetes mellitus tanı kriterleri ve sınıflandırma

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) 2024 yılı DM ve Komplikasyonlarının Tanı, İzlem ve Tedavi Kılavuzu'na göre; Diabetes Mellitus tanısı; en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah ölçülen plazma glukoz düzeyi (APG), 75 g. OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyi (2. sa. PG), hemoglobin A1c (HbA1c) seviyesi ve klasik hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı veya hiperglisemik kriz) ile birlikte rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyleri üzerinden konulabilir (Tablo 1) (19).

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (19)

	DM (diyabet mellitus)	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG (yüksek risk grubu)	Ara Hiperglisemi A
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/ dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-	
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-	
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz)	≥209 mg/dL					≥155 mg/dL
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/ mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39- 47 mmol/ mol)	

* Venöz plazmada glisemi, glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dL' cinsinden ölçülür. Diyabet tanısı için, tipik diyabet semptomlarının varlığında açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2. saat plazma glukozu (PG), HbA1c ve rastgele plazma glukozu gibi dört tanı kriterinden herhangi birinin yeterli olduğu belirtilmektedir. Ancak, 'İzole Bozulmuş Açlık Glukozu' (BAG), 'İzole Bozulmuş Glukoz Toleransı' (BGT) ve 'BAG + BGT' durumları için her iki kriterin de bir arada bulunması gerekmektedir. 2024 IDF durum raporuna göre, 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de, 1. saat plazma glukozu ≥ 155 mg/dL ise "ara hiperglisemi" olarak tanımlanırken, 1. saat Plazma glukozu ≥ 209 mg/dL olduğunda ve ikinci bir test ile doğrulandığında bu durum diyabet olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, bozulmuş açlık glukozu için kesim değeri 110-125 mg/dL aralığında tanımlanmıştır. Tüm ölçümlerin standardize yöntemlerle yapılması gerekmektedir.

Prediyabetli kişilerde mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve diyabete ilerlemenin engellenmesi mümkündür. Dolayısıyla asemptomatik kişiler diabetes mellitus ve prediyabet açısından taranmalıdır (20). Tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen bireyler Tablo 2 'de verilmiştir (19).

Tablo 2. Asemptomatik erişkinlerde diyabet ve prediyabet tarama kriterleri (19)

1. 35 yaşından itibaren, vücut ağırlığı ne olursa olsun, diyabet taraması her üç yılda bir yapılmalıdır. Bu taramanın açlık plazma glukozu testi ile yapılması tercih edilmektedir.
2. Beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik bireyler, eğer aşağıdaki risk gruplarından birine dahillerse, diyabet açısından daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin, yılda bir kez) taranmalıdır. Bu uygulama, risk grubundaki bireylerin diyabetin erken dönemlerinde teşhis edilmesini ve etkin bir şekilde yönetilmesini sağlar. • Birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet bulunan kişiler, • Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplardan olanlar, • Makrozomik (doğum ağırlığı 4 kg veya üzeri) bebek doğurmuş veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar, • Hipertansiyonlu bireyler (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg), • Dislipidemiye sahip kişiler (HDL(yüksek yoğunluklu lipoprotein) -kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL), • Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar, • İnsülin direnci ile ilgili klinik bulguları (örneğin, akantozis nigrikans) olan bireyler, • Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar, • Düşük doğum ağırlığıyla doğmuş olan bireyler, • Sedanter yaşam tarzına sahip veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler, • Doymuş yağlardan zengin, lif oranı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar, • Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullananlar, • Solid organ (özellikle böbrek) nakli yapılmış hastalar, • Uzun süreli kortikosteroid veya antiretroviral ilaç kullanan hastalar.
3. Daha önce prediyabet (bozulmuş açlık glukozu , bozulmuş glukoz toleransı veya yüksek risk grubu) tespit edilmiş bireylerde, yılda bir kez diyabet taraması yapılması önerilmektedir.
4. Gebelikte diyabet tanısı almış kadınlarda, doğum sonrası yapılan değerlendirmede diyabet tespit edilmese bile, üç yılda bir düzenli diyabet taraması yapılması önerilmektedir.
Diğer tüm bireyler için diyabet taramasına 45 yaşında başlanması önerilmektedir
Sonuçlar normal çıkarsa, taramaların en az 3 yılda bir tekrarlanması tavsiye edilmektedir

2.1.4. Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diabet artan insülin direnci ve pankreasın artan insülin ihtiyacını karşılayamaması sonucu ortaya çıkar (21).

Tip 2 diyabetin gelişiminde birkaç temel mekanizma rol oynamaktadır:

İnsülin Direnci: Hücre reseptörlerinde ya da post-reseptör düzeyinde meydana gelen sorunlar nedeniyle insülin, glukozun hücre içine girmesini sağlayamaz. Özellikle kas ve yağ dokularında bu durumun etkisi daha belirgindir. Sonuç olarak, hücre içine glukoz alınamaz ve kan glukoz seviyeleri yükselir.

İnsülin Salgısında Azalma: Pankreas, kandaki glukoz düzeyine yeterli yanıt veremez ve zamanla insülin salgısı azalır. Genellikle insülin direnci, diyabetin erken dönemlerinde etkili olurken, insülin üretimindeki ciddi azalma hastalığın ilerleyen safhalarında veya ek sağlık sorunları ortaya çıktığında belirgin hale gelir.

Artan Karaciğer Glukoz Üretimi: Karaciğer, aşırı miktarda glukoz üretmeye başlar. Bu artış, insülin salınımındaki bozukluklardan ve sabah saatlerinde aktif hale gelen kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin gibi hormonlardan kaynaklanır.

İnkretin Hormon Yetersizliği: İnkretinler, yemek alımına yanıt olarak salgılanan ve insülin üretimini artıran hormonlardır. Bu hormonların yetersizliği, insülin salınımını olumsuz etkileyebilir ve tip 2 diyabetin oluşumunda önemli bir rol oynayabilir (19). Tip 2 diyabetli bireylerde inkretin etkisi incelendiğinde, sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde azaldığı veya hiç bulunmadığı tespit edilmiştir (21).

Bunların dışında, pankreasın glukagon salınımında artış, lipolizle birlikte serbest yağ asitlerinin yükselmesi, inflamatuvar sitokinlerdeki artış, böbreklerde artan glukoz geri Emilimi ve nörotransmitter disfonksiyonu da tip 2 diyabetin patofizyolojisinde önemli rol oynayan diğer faktörlerdir.

Belirlenen glisemik hedeflere ulaşmak, mikrovasküler komplikasyonların başlangıcı ve ilerlemesini önemli ölçüde azaltır ve bu etki kalıcıdır. Erken müdahale büyük önem taşır. En yüksek risk azalması, aşırı yüksek glisemik seviyelerin düzeltilmesiyle elde edilir (22). Mikrovasküler faydaların görülebilmesi için yeterli yaşam beklentisine sahip (genellikle yaklaşık 10 yıl) gebe olmayan yetişkinler için uygun bir HbA1c hedefi, yaklaşık 53 mmol/mol (%7) veya daha düşük bir seviyede

olmalıdır (23). Sınırlı yaşam beklentisi, ileri düzey komplikasyonlar, düşük tedavi toleransı veya kırılabilirlik gibi durumlar varsa, daha yüksek glisemik hedefler daha uygun olabilir. Bu nedenle, glisemik tedavi hedefleri bireyin tercihleri ve özelliklerine, genç yaş (özellikle 40 yaş altı), komplikasyon riskine, kırılabilirlik durumuna ve diğer eşlik eden hastalıklara göre ayarlanmalıdır. Ayrıca, bu faktörlerin tedavinin olumsuz etkileri üzerindeki (örneğin hipoglisemi ve kilo alımı) potansiyel risklerini de göz önünde bulundurmak gereklidir (24).

2.1.5. Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHS), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi, diyabetin akut ve yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonlarıdır (25). Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemi durumu diyabetin en ağır iki akut metabolik komplikasyonu iken diyabette en yaygın görülen akut komplikasyon hipoglisemidir. (26). Diyabetin kronik dönem komplikasyonları genellikle mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılır. Hem makrovasküler hem de mikrovasküler sistemleri etkileyen komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalık, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati), diyabetli bireylerde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (27). Büyük damarları etkileyen yaygın makrovasküler komplikasyonlar, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik arter hastalığını içerir (28). Ayrıca, kan şekeri kontrolünün yetersiz olması serebrovasküler hastalığın ilerlemesini olumsuz etkileyerek ölüm riskini artırır (29). Koroner arter hastalığı, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir ve diyabetli hastalarda uzun dönem prognozun önemli bir

göstergesidir (30). Kardiyovasküler olaylar veya hastalıklar (koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme vb.) diyabetin alt tipine bağlı olarak, diyabetli bireylerde diyabeti olmayanlara göre iki ila on kat daha yüksek risk taşımaktadır (31). Diyabetik ayak, kontrolsüz diyabetle birlikte sıkça görülen bir örnektir. Bu durum, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi ile karakterizedir (32). Diyabetli hastaların %25'ten fazlası, diyabetik ayak, iskemi, nöropati veya enfeksiyon gelişme riski taşımaktadır (33). Kötü kontrol edilen diyabetin diğer makrovasküler komplikasyonları arasında konjestif kalp yetmezliği, lipid metabolizması bozukluğu, organ iltihabı, kilo artışı, periferik damar hastalığı ve elektrolit dengesizlikleri yer alır (34). Diyabet komplikasyonlarının patogenezi üzerine yapılan geleneksel araştırmalar, büyük ölçüde hiperglisemi, oksidatif stres, inflamasyon ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), stres kinazlarının aktivasyonu ve protein kinaz C (PKC) gibi mekanizmalara odaklanmaktadır. Diyabetin neden olduğu doku hasarları, özellikle hiperglisemi ve dislipidemi ile ilişkili olarak erken dönemde kan damarlarında ve periferik sinirlerde görülmektedir (35). Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların yanı sıra, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar da yaygındır. Bu mikrovasküler sorunlar, diyabetin uzun vadeli etkileri olarak ortaya çıkar ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir (36).

2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), çalışma çağındaki bireylerde görme kaybının başlıca nedenlerinden biri olan yaygın bir mikrovasküler diyabet komplikasyonudur. Retina damarlarındaki hasar sonucu ortaya çıkan DR, non-

proliferatif (NPDR) ve proliferatif (PDR) olmak üzere iki ana formda görülür. NPDR, zayıflamış damarlar ve küçük kanamalarla erken dönemde yaygındır, PDR ise yeni, kırılğan damar oluşumuyla ilerlemiş bir aşamadır ve ciddi görme kaybına yol açabilir. Diyabetli bireylerde DR'nin yaygınlığı yaklaşık %35'tir (37) (38).

2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, hem somatik hem de otonom sinir sistemini etkileyen, özellikle distal simetrik polinöropati (DSP) formuyla uyuşma, ağrı ve güçsüzlük gibi semptomlara yol açan ve diyabetik ayak, amputasyon, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler disfonksiyon gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilen yaygın bir diyabet komplikasyonudur (39).

2.4. Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

2.4.1. Diyabetik nefropati nedir?

Diyabetik böbrek hastalığı, sıklıkla diyabetik nefropati olarak adlandırılan, hiperglisemiye bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının azalması ve genellikle albüminüri ile birlikte görülen ilerleyici bir hastalıktır (40). Hiperglisemi, hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı, ırk, erkek cinsiyet, dislipidemi, yaş ve genetik faktörler, diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (41). Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatiden etkilenen bireylerde ortaya çıkan ilk belirti olarak kabul edilir. Bu aşamayı, makroalbuminüri ve böbrek fonksiyonunun ilerleyen bozulması takip eder. Mikroalbuminüri, böbreklerdeki hasarın erken bir göstergesi olup, böbrek fonksiyon kaybının zamanla artmasına yol açabilir (42). DN

tanımı, dört ana kriteri kullanan güncel kılavuzlara dayanmaktadır: böbrek fonksiyonunda azalma, diyabetik retinopati, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma (43). Yerleşik diyabetik nefropatinin ayırt edici özelliği, kalıcı albüminüri varlığıdır. Bu duruma sıklıkla eşlik eden retinopati belirtileri bulunur ve alternatif bir böbrek hastalığına dair herhangi bir kanıt olmaması da dikkat çeker. Bu bulgular, DN'nin ilerlemiş safhalarını tanımlamada önemli bir rol oynar (44). Pratikte, diyabetik nefropati , 3-6 ay boyunca yapılan 3 muayenenin en az 2'sinde kalıcı albüminüri (>300 mg/gün veya >200 μ g/dk), glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici bir azalma ve hipertansiyon varlığı ile karakterize edilen diyabet hastalarında görülen klinik bir sendromdur (42). Diyabetik nefropatinin kesin tanısı için ve prognostik bilgi için renal biyopsi altın standart olmakla birlikte tanının doğrulanması için gerekli değildir ve genellikle diyabetik olmayan böbrek hastalığından şüpheleniliyorsa yapılır (45).

Diyabetik nefropatinin doğal seyri, diyabet türüne ve albüminüri varlığına (30-300 mg/gün) göre değişiklik gösterir (46). Bu mikrovasküler komplikasyon, Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %30'unda ve Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %40'ında gelişmektedir (47). Albüminüri, spot idrar örneğinde albümin-kreatinin oranı (ACR) veya 24 saatlik idrar örneği ile ölçülebilir. Sabah ilk idrarda hesaplanan albümin-kreatinin oranı , 24 saatlik idrar albümin atılım oranı ile büyük ölçüde ilişkilidir. Bu nedenle, spot idrarda ACR ölçümü, albüminüriyi değerlendirmek için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir (44). Albüminüri, idrarda albümin atılımının ≥ 30 mg/gün (≥ 30 mg/g) olması olarak tanımlanır. Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu'na (KDIGO 2012: Kidney Disease

Improving Global Outcomes) göre, idrar albümin-kreatinin oranı erkeklerde $>2,5$ mg/mmol, kadınlarda ise $>3,5$ mg/mmol olarak anormal kabul edilir. Artık mikroalbuminüri ve makroalbuminüri terimlerinin yerine, KDIGO derecelendirmesine göre hafif, orta ve şiddetli albüminüri sınıflandırması kullanılmaktadır (tablo 3) (48).

Tablo 3. KDIGO'ya göre albüminüri kategorileri (48)

	Albümin atılım hızı (mg/24 saat)	Albümin/kreatinin oranı (mg/mmol)	Albümin/kreatinin oranı (mg/g)
Normal-hafif artmış (A1)	<30	<3	<30
Orta derecede artmış (A2)	30-300	3-30	30-300
Ciddi derecede artmış (A3)	>300	>30	>300

Tip 2 diyabetli hastalarda, diyabet tanısı konulduğunda hastaların yaklaşık %7'sinde mikroalbuminüri tespit edilmiştir (49). Eğer albüminüride bir artış tespit edilirse, bu durum 3 ila 6 ay boyunca yapılan tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır. Artmış albüminüri tanısı koymadan önce, 3 aydan uzun aralıklarla en az iki yüksek albümin/kreatinin oranı seviyesinin tespit edilmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım, yanlış pozitif sonuçların önüne geçmek için önemlidir (50).

Klasik olarak diyabetik nefropati , proteinüri ortaya çıktıktan sonra böbrek fonksiyonlarının giderek bozulmasıyla tanımlanır. Ancak bazı diyabetli hastalarda, proteinüri görülmeden de böbrek fonksiyon kaybı ve vasküler komplikasyonlar gelişebilir. Bu durum, proteinürik olmayan diyabetik nefropati (NP-DN) olarak adlandırılır (51). Tip 2 diyabetli hastalarda proteinürik olmayan diyabetik nefropati prevalansı %45 ile %70 arasında değişmektedir (52). Prognoz açısından bakıldığında, NP-DN, belirgin proteinüriye sahip diyabetik nefropatiye göre daha olumlu bir seyir izlemektedir. Bu durum, proteinüri derecesinin hastalığın ilerleme riskini belirlemede güçlü bir gösterge olduğu görüşüyle örtüşmektedir (53).

Yeterli glukoz kontrolü, diyabetik nefropatinin gelişimini ve ilerlemesini önlemede temel bir strateji olarak kabul edilmektedir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) ve Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Eylem: Preterax ve Diamicron-MR Kontrollü Değerlendirme çalışmaları (ADVANCE), yoğun tedavinin DN gibi diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonların riskini azalttığını göstermiştir. UKPDS çalışması, glisemi seviyeleri ile diyabete bağlı komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki saptamış, ancak glisemi için "güvenli" bir eşik belirlememiştir (54). HbA1c düzeyinde meydana gelen her %1'lik artışın, mikrovasküler komplikasyon riskinde %40 oranında bir artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Sıkı glisemik kontrol, diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmada kritik bir rol oynar ve kan şekeri normale döndüğünde DN'nin gerilemesi de mümkün olabilir. Bu nedenle, diyabetli tüm hastalarda HbA1c %7'nin altında olması hedeflenmelidir (55). TEMD kılavuzuna göre genç ve fit hastalarda HbA1c hedefi %6,5'in altında olacak şekilde belirlenebilir (56).

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümünün yanı sıra eGFR'nin hesaplanması da gereklidir. Serum kreatinin düzeyi kullanılarak Modifiye Diyetle İlerleyen Böbrek Hastalığı Çalışması (MDRD), Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) veya Cockcroft-Gault (C-G) formüllerinden Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) hesaplanmalıdır. Genellikle, normal GFR'nin ≥ 90 mL/dk/1.73 m² olduğu kabul edilir (tablo4) (57). Albüminüri ve azalmış eGFR, diyabetik nefropatinin birbirini tamamlayan veya "ikiz" belirtileri olarak hem birlikte hem de ayrı ayrı ortaya çıkabilir ve süregidebilir (52).

Tablo 4. KDIGO'ya göre eGFR evreleri (57)

eGFR EVRELERİ	eGFR (ml/dk/1.73 m2)	Böbrek Fonksiyonları
G1	>90	Bu değer, böbrek fonksiyonlarının normal sınırlar içinde olduğunu veya yüksek olduğunu gösterir.
G2	60-89	Bu değerler, böbrek fonksiyonlarında hafif bir düşüş olduğunu gösterir
G3a	45-59	Bu durum, böbrek fonksiyonlarında belirgin bir azalmayı ifade eder
G3b	30-44	Bu değer, böbrek fonksiyonlarında önemli bir düşüş olduğunu gösterir
G4	15-29	Bu değer, böbrek fonksiyonlarının ciddi şekilde azaldığını gösterir
G5	<15	Böbrek yetmezliği-böbrekler işlevlerini büyük ölçüde kaybetmiştir

Diyabetik nefropati riski taşıyan hastaların erken dönemde tespit edilmesi ve nefroprotektif tedavilere başlanması, hem hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak hem de DN'nin gelişimini önlemek açısından büyük önem taşır (58).

2.4.2. Diyabetik nefropatinin patofizyolojisi

Diyabetik böbrek hasarı, diyabete özgü olan hiperglisemiyle başlar. Hiperglisemi, hücre içi ve dışındaki olaylar ile hemodinamik etkilerin karmaşık bir şekilde bozulmasına yol açar. Böbreğin çeşitli hücre tipleri, hipergliseminin neden olduğu hasardan farklı derecelerde etkilenir. Bu hücreler arasında glomerüler podositler, mezanjiyal hücreler, endotel hücreleri, tübüler epitel hücreleri, interstisyel fibroblastlar ve vasküler endotel yer alır. (59). Diyabetik nefropatinin erken evreleri, genellikle glomerüler kılcal damarlardaki işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilir. Bu durum, klinik olarak hiperfiltrasyon ve mikroalbüminüri şeklinde kendini gösterir. Glomerüler filtrasyon hızında artış (hiperfiltrasyon), böbreklerin aşırı çalışmasına neden olur ve bu da uzun vadede glomerüler hasarı hızlandırır. Mikroalbüminüri ise,

böbreklerin protein sızdırmaya başladığını gösteren önemli bir işaret olarak kabul edilir. Diyabetik nefropatinin belirgin karakteristik glomerüler değişiklikleri arasında mezanjial hücre proliferasyonu ve hipertrofisi, mezanjial matriste ekstraselüler matris (ECM) proteinlerinin aşırı birikimi ve glomerüler bazal membranın (GBM) kalınlaşması bulunur. Bu değişiklikler zamanla nodüler glomerüloskleroza yol açar ve Kimmelstiel-Wilson lezyonları olarak bilinen bu yapılar, diyabetik nefropatiye özgü bir histopatolojik bulgudur (60). Diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi, pek çok yolak ve medyatörün rol oynadığı karmaşık ve çok yönlü bir süreçtir (61). Diyabetik nefropatinin gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olan temel yollar arasında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) aktivasyonu, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), protein kinaz C , mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK'ler) ve reaktif oksijen türleri (ROS) yer almaktadır. Her yolak, birden fazla medyatör aracılığıyla hasara yol açar veya diğer yollarla etkileşime girer. Bu yollar ve medyatörler arasında önemli ölçüde örtüşme görülür; örneğin, Angiotensin-II (Ang-II) oksidatif stres aracılığıyla hasara neden olurken, oksidatif stres de RAAS yoluyla hasar oluşturur. Ayrıca, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (Nox) TGF- β seviyelerini artırır, buna karşılık TGF- β de Nox aktivasyonu yoluyla reaktif oksijen türlerini yükseltir.

Oksidatif stres, diyabetik nefropati patogenezinde yer alan birçok yolun ortak bir sonucudur ve bu yolların arasında hipergliseminin kendisi de önemli bir rol oynar (şekil 2) (51).

Oksidatif Stresin Rolü

Hiperglisemiye bağı olarak artan reaktif oksijen türleri, diyabetik nefropati patogeneğinde kritik bir rol oynar. Diyabette ROS'un başlıca kaynakları arasında poliol yolu, heksozamin, AGE , protein kinaz C ve Nox yer alır (62). Nox 4 izoformu, böbreklerde reaktif oksijen türleri üretiminde en kritik rol oynayan enzimlerden biridir (63).

Normal koşullarda ROS, hücrel dengeyi sağlamak için düşük seviyelerde üretilir. Ancak hiperglisemi durumunda, ROS üretimi önemli ölçüde artar ve bu artış, çeşitli organlarda hasara yol açar (64). Böbrek hasarına yol açabilen ROS türleri arasında süperoksit (O_2^-) anyonu , hidrojen peroksit (H_2O_2), , hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve peroksinitrit yer alır. Bu zararlı molekülleri etkisiz hale getirebilen enzimler ise sitoplazmik CuZn süperoksit dismutaz , mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz ve hem oksijenaz 1'dir (65). ROS, iki ana sistem aracılığıyla üretilir: ağırlıklı olarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve daha düşük miktarlarda Nox sistemi üzerinden (66). ROS, NADH ve FADH₂ gibi elektron vericilerinin mitokondriyal iç zar boyunca proton pompalamasıyla yüksek bir zar potansiyeli oluşturduğu oksidatif fosforilasyon sürecinin bir yan ürünü olarak üretilir. Bu durum, elektron taşınmasını engelleyerek koenzim Q'nun serbest radikal ara ürünlerinin yarı ömrünü uzatır ve moleküler oksijen , oksidatif stresin artmasıyla süperoksit anyon formuna indirgenir (67). Mitokondriyal elektron taşıma sistemine benzer şekilde, Nox sistemi de böbrek hücrelerinde AGE'ler, protein kinaz C , diaçilgliserol (DAG) ve inozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃) tarafından aktive edilebilir. Ayrıca, yüksek glukoz ortamında siklo-oksijenaz yolunun metabolitleri de Nox aktivasyonuna katkıda bulunabilir (64). Aposin ve difenilen iyodonyum gibi oksidaz

inhibitörleri ile tedavi edilen tübüler veya mezanjiyal hücrelerde fibronektin ekspresyonunun azalması, Nox'un yüksek glukoz aracılı hasarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, Nox'un hücre büyümesi, apoptoz, hücre göçü ve ekstraselüler matriks modellemesi gibi redoks duyarlı süreçlerdeki önemini de desteklemektedir (68). Nitrik oksit (NO) sentezi, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) tarafından düzenlenir. Yüksek glukozlu ortamlarda, BH4 seviyeleri azalır, bu da endotelial NO sentezinde orantılı bir düşüşe ve BH4'ün oksitlenmiş formu olan BH2'ye dönüşümüne neden olur. Sonuç olarak, bu değişiklikler süperoksit anyonu üretiminin artmasına yol açar (69). Kronik hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres, Ang-II seviyelerinin, protein kinaz C aktivasyonunun ve TGF- β ekspresyonunun artmasına neden olabilir; bu faktörler, güçlü pro-oksidatif stres uyarıcıları olarak kabul edilmektedir (70). Ang-II seviyelerindeki artışla birlikte oksidatif stresin artması, TGF- β 'nin aktivasyonuna yol açar ve bu da mezangial matris sentezini uyarır. Artan Ang-II, Nox aktivasyonu yoluyla böbrekte ROS üretimini artırır. TGF- β ayrıca, yüksek glukoz seviyelerine maruz kalan mezangial hücrelerde Nox aracılığıyla ROS üretiminde rol oynar. Bu süreç, TGF- β 'nin sürekli artışı ve aktivasyonu nedeniyle mezangiyumda ekstraselüler matrisin aşırı yeniden şekillenmesine ve tübüler interstisyumda fibrotik süreçlerin gelişimine neden olur (71). Yüksek glukoz un indüklediği dört ana hücresel süreç geri dönüşümlü olarak düzenlenebilir. Bunlar arasında poliol yolu, heksosamin yolu, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve diaçilgliserol aracılığıyla protein kinaz C'nin aktivasyonu yer alır (72).

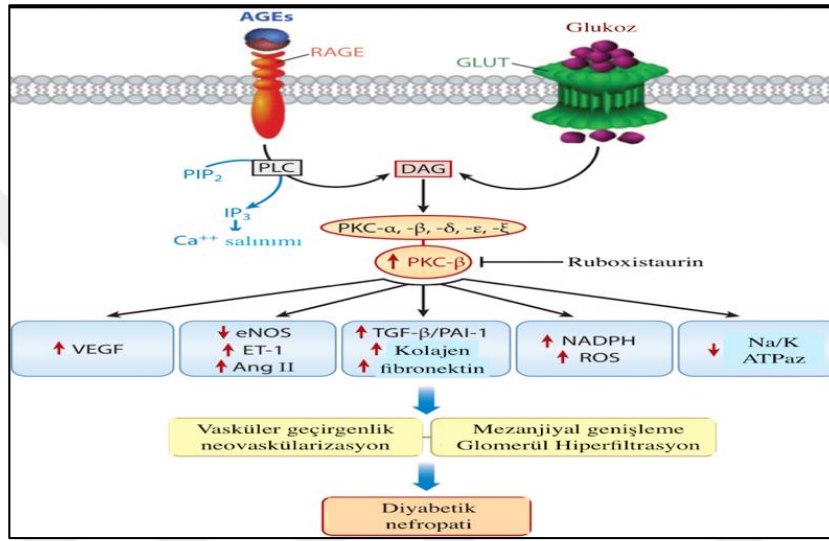
Poliol Yolak

Aşırı glukoz , nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı bir enzim olan aldoz redüktaz (AR) tarafından polialkol olan sorbitole indirgenerek poliol yoluna yönlendirilir. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi tarafından NAD⁺ kullanılarak fruktoza oksitlenir. Normalde bu yol az miktarda glukoz işlerken, yüksek glukoz seviyelerinde glukoz un %30'u bu yola yönlendirilir. Bu yolun artan aktivitesi, NADPH'nin tükenmesine, glutatyon (GSH) seviyelerinin azalmasına, NADH/NAD⁺ oranında artışa ve NO seviyelerinin düşmesine neden olur. Bu durum, hücrel redoks dengesini bozarak oksidan ve ozmotik stresi artırır (73).

Hiperglisemi Kaynaklı Glikozilasyon

AGE'lerin sentezinin ilk adımları, şeker molekülü ile serbest bir amino grubu arasında enzimatik olmayan bir yoğunlaşma ile başlar ve bu süreç kararsız bir Schiff bazı oluşturur. Schiff bazı, daha sonra bir dizi reaksiyonla, özellikle Amadori yeniden düzenlenmesiyle şekil değiştirir. Bu aşamadan sonra, dehidratasyon ve polimerizasyon süreçleri takip eder ve AGE'lerin makromoleküler formları oluşur. AGE'ler yaşlanma gibi normal fizyolojik koşullar altında az miktarda üretilir. Ancak, kronik hiperglisemi durumunda, özellikle yüksek kanlanmaya sahip organlarda ve hem hücrel hem de hücre dışı bölmelerde seviyeleri belirgin şekilde artar. Hücre içinde, AGE'ler, dikarbonil bileşiklerinden türetilir ve bu süreçte metilglioksal gibi ara ürünler yer alır. Bu bileşikler, gliseraldehit-3-fosfat (G3-P) ve dihidroksiasetondan sentezlenir ve bu reaksiyonlar, G3-P dehidrogenaz (GAPDH) enzimi tarafından katalizlenir (74). Böbrek, AGE'nin artışına katkıda bulunmasının yanı sıra, aynı zamanda hedef organlardan biridir (42). AGE'ler, hücre içinde PKC, MAPK ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerinin

aktivasyonunu düzenleyebilir. Bu süreçler, TGF- β gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin ifadesini etkileyerek, çeşitli ECM proteinlerinin sentezini doğrudan etkiler (75). Diyabetik nefropati patofizyolojisi şekil 1’de gösterilmiştir (76).



Şekil 1. Diyabetik nefropati patofizyolojisi. AGE ile reseptörlerinin (RAGE) etkileşimi ve glukoz taşıyıcı (GLUT) aracılığıyla hücreye aşırı glukoz girişini izleyen olaylar dizisi, diasilgliserol ve fosfolipaz C'nin (PLC) aktivasyonu ile başlar. Bu süreç, protein kinaz C'nin ekspresyon ve aktivitesini artırır. PKC, glomerüler patofizyolojiyi etkileyen çeşitli genlerin ifadesini düzenleyerek vasküler geçirgenliğin artması, mezangial genişleme, hiperfiltrasyon ve proteinüriye yol açar (76)

Transkripsiyon Faktörlerinin ve Protein Kinazın Rolü

Sinyal kinazları arasında PKC, diyabetik nefropatinin patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (77). Hücre içine alınan glukoz , glukoz 6-fosfata (G6-P) fosforile edilir ve ardından fruktoz 6-fosfata izomerize olur. Sonrasında, bir dizi reaksiyon sonucunda gliseraldehit 3-fosfat oluşur. G3-P, çeşitli transferazlar ve fosfatazların etkisiyle gliserol fosfata dönüşür. Gliserol fosfat, diasilgliserolün öncüsü olup, ikinci haberci olarak PKC'nin toplanması ve aktivasyonunda önemli bir rol oynayan bilinen

bir sinyal molekülüdür (78). PKC aktivasyonu, poliol yolunun artan aktivitesi sırasında ve AGE etkileşiminin ardından da gerçekleşir (79). İkinci etkileşim, membrana bağlı fosfolipaz C'nin aktivasyonunu tetikleyerek sitozolik Ca^{2+} ve DAG düzeylerini artırır. Bu moleküller ikinci haberci olarak işlev görerek PKC hücresel sinyalleşmesini güçlendirir. Bu mekanizma, DAG seviyeleri ile PKC aktivasyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu gösterir. Nitekim, yüksek glukoz ortamına maruz kalan böbrek mezanjiyal hücrelerinde bu korelasyon gözlemlenmiştir (80).

Vasküler bozulma, PKC aracılığıyla TGF- β 1 ekspresyonunun artması ve plazmalemmal NADPH oksido-redüktazın aktivasyonu ile ECM proteinlerinin birikmesi sonucu ortaya çıkar; bu durum hücresel oksidan stresi de tetikleyebilir. Vasküler hasar, fibrinoliz inhibitörü PAI-1'in PKC aracılı aşırı ekspresyonu ve eş zamanlı NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa B) aktivasyonu ile daha da kötüleşebilir. Bu durum, şiddetli inflamatuvar yanıt ve trombotik anjiyopatiye yol açabilir (81). Bu hücresel süreçler, PKC'nin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (76).

Janus kinaz / transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT) yolu, inflamatuvar sinyallere yanıt veren ve bunları ileten ana yollardan biridir. JAK-STAT, hücre içi sitokinlerle etkileşerek parakrin uyarım ve nükleer reseptörler arasında aracılık yapar. Sitokinler ve hiperglisemi, hücre aktivasyonunu, çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını düzenleyen önemli mekanizmaları tetikleyebilir. Artan kanıtlar, JAK-STAT yolunun diyabetik nefropati patogeneğinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir ve erken evre diyabetik nefropati hastalarında glomerüler hücrelerde bu yolun yukarı regülasyonu bildirilmiştir (61). Çeşitli JAK ve STAT izoformlarının tübülointerstisyel ekspresyonu,

hastalık ilerledikçe artar ve bu artış, tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılıdır. Diyabetik nefropatide önemli bir rol oynayan NF- κ B, JAK-STAT yolu aracılığıyla aktive edilir. Böbrek hücrelerinde NF- κ B, hiperglisemi, AGE, mekanik stres, ROS, inflamatuvar sitokinler, Ang-II ve albüminüri gibi çeşitli uyaranlarla hızla aktif hale gelir. Aktive olduktan sonra, NF- κ B proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin transkripsiyonunu tetikler (82). Diyabetik nefropatide inflamasyon, AGE artışıyla tetiklenen NF- κ B aktivasyonu yoluyla oluşabilir ve bunu ROS üretiminde bir artış takip eder. Aşırı ROS üretimi, DN patogenezinde önemli olan NF- κ B ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna karşılık gelir (42).

Sitokinler

Hiperglisemi kaynaklı oksidatif stresin, makrofajlara nüfuz ederek inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve böylece proinflamatuvar protein seviyelerinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir (83). Lökositler, monositler ve makrofajlar diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli rol oynamıştır, inflamatuvar biyobelirteçler de DN gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör α (TNF- α), TGF- β 1 ve IL-18 (interlökin-18) gibi inflamatuvar faktörlerin kandaki seviyeleri yüksektir ve bu faktörlerin DN'nin gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir. TGF- β 1'in, kronik ilerleyici diyabetik nefropatili hastalarda tipik olarak görülen ECM glomerüler patolojisiyle en yakından ilişkili sitokin olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. TGF- β süper ailesinin bir üyesi olan TGF- β 1, pleyotropik etkilere sahiptir; bazı hücrelerde çoğalmayı ve diğerlerinde apoptozu engellerken, mezangial hücrelerde hiperplazi ve hipertrofiye neden olur (84). TGF- β 1 sinyalleme, yüksek glukoz ortamında üretilen AGE'ler, ROS, DAG, PKC ve heksosaminler gibi birçok aracının etkisiyle başlatılır. Böbrek hasarını

hızlandıran diğer faktörler arasında anjiyotensin II, endotelin, tromboksan gibi vazoaaktif maddeler ve mezangiyal hücrelerin fiziksel döngüsel gerilmesi ve gevşemesi (intraglomerüler hipertansiyonu taklit eden) yer alır (85).

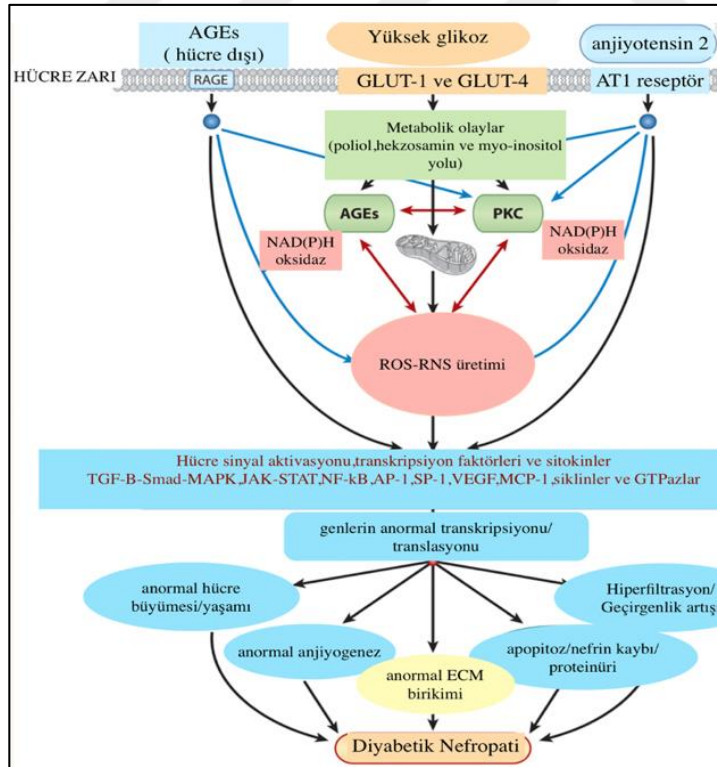
ECM sentezi ve bozunumu, Matriks Metalloproteinaz (MMP) ve Doku Metalloproteinaz İnhibitörü (TIMP) tarafından dengelenir.

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Diyabetik nefropatinin patogeneğinde önemli bir diğer unsur, hipergliseminin lokal intrarenal renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek glomerüler otoregülasyonu bozmasıdır (86). Yüksek glukoz , mezangial hücrelerde renin ve anjiyotensinojen ekspresyonunu artırarak anjiyotensin II sentezini yükseltir. İntrarenal Ang-II böbrek hücrelerinde erken hiperplazi ve geç hipertrofi süreçlerinin temelinde olduğu düşünülmektedir. Bu durum, glomerüler ECM'in patobiyolojisini düzenleyen TGF- β , Bağ Doku Büyüme Faktörü, interlökin-6, Monosit Kemotaktik Protein-1(MCP-1) ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü A gibi sitokinlerin pozitif regülasyonu ile gerçekleşir. İntrarenal Ang-II, glomerüler kılcal basınç ve geçirgenliğin artması (proteinüri), böbrek hücre proliferasyonu ve hipertrofisinin uyarılması, sitokin ve ECM sentezinin artması, ayrıca makrofaj infiltrasyonu ve inflamasyonun teşviki gibi böbrek hasarına katkıda bulunan çeşitli etkilerle ilişkilidir (87). AGE etkileşimleri gibi hiperglisemi aracılı hücresel olaylarda üretilen ROS, böbrek hücrelerinde anjiyotensinojen ve anjiyotensin II ekspresyonunu artırabilir. AGE'lerin in vivo infüzyonu, Renin-Anjiyotensin Sisteminin(RAS) çeşitli bileşenlerinin ekspresyonunda belirgin bir artışa neden olurken, anjiyotensin II infüzyonu da serum ve böbrek AGE

konsantrasyonlarını artırarak yüksek glukoz ortamında gerçekleşen hücresel olayların karmaşıklığını gösterir (88).

Anjiyotensin II ve AGE juxtakrin döngüsü, efferent arteriyolde glomerüler basıncı artırarak gerilim stresi oluşturur; bu durum, mesangial hücrelerde artan glukoz alımı, ECM birikimi ve TGF- β , PKC ve p38/MAPK yollarının aktivasyonu ile ECM üretiminin yükselmesine yol açar (89). Devam eden çalışmalar, diyabetik nefropatide tubulointerstisyumun ve mitokondriyal kaynaklı oksidatif stresin önemini vurgulamaktadır (59). Diyabetik nefropatide Yüksek glukoz seviyelerinin yol açtığı hücresel değişiklik şekil 2’de gösterilmiştir (76).



Şekil 2. Böbrek hücrelerinin yüksek glukoz seviyelerine maruz kalması, çeşitli genlerin ifadesinde değişikliklere ve diyabetik nefropatiye yol açan hücresel anormalliklere neden olan bir dizi sinyal olayını tetikler (76)

2.4.3. Diyabetik nefropatide hiperkoagülabilité ve kardiyovasküler hastalık

Kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler riskleri artırdığına dair kanıtlar mevcuttur ve bu nedenle kronik böbrek hastalığının, koroner arter hastalığı ile benzer bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmektedir (90). Tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşün, kardiyovasküler olay riskinde artışla bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır. 1 milyondan fazla hastayı içeren ve medyan takip süresi 2,84 yıl olan kapsamlı bir sağlık sistemi çalışmasında, eGFR düştükçe kardiyovasküler olayların belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir (91). Topluluklarda Ateroskleroz Riski çalışmasında, koroner arter hastalığı olmayan genel toplum tabanlı bir popülasyonda, kronik böbrek hastalığının özellikle Afrikalı Amerikalılar arasında kardiyak olaylar ve mortalite için önemli bir öngörücü olduğu gözlemlenmiştir (92). Kalp ve böbrek arasındaki karşılıklı etkileşime kardiyorenal sendrom adı verilir. Tip IV kardiyorenal sendrom, kardiyak işlevin azalmasına, kalp hipertrofisine ve kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olan kronik böbrek hastalığını tanımlar ve bu durum kronik renokardiyak sendrom olarak bilinir (93).

Tip 2 diyabetli bireylerde mikroalbuminürinin ilerlemesi, kardiyovasküler hastalık riskinde ek bir artışla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (94). Diyabetli bireylerde görülen yüksek ölüm oranının büyük oranda böbrek hastalığı bulunan alt grupta yoğunlaştığı ve bunun artan kardiyovasküler hastalık yüküyle açıklanabileceği sonucuna varılabilir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalar, diyabetik mikrovasküler hastalık ile makrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Bu bağlantı, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olarak tanımlanan diyabetik nefropatili hastalarda belirgin bir şekilde gözlemlenmektedir

(95). Diyabet ve KBH; trombosit disfonksiyonu ve pıhtılaşma faktörleriyle fibrinoliz mediatörlerinin plazma düzeylerinde değişikliklere neden olan hiperkoagülabilité durumlarıdır. Diyabetik böbrek hastalığında Kardiyovasküler Hastalığın (KVH) başlıca mekanizmaları arasında kronik inflamasyon, oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon ve aterojenik dislipidemi yer almaktadır(96).

Diyabetik nefropati, aterojenik bir lipoprotein profili ile ilişkilidir; bu profil, yüksek LDL kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol ve lipoprotein a seviyelerinin yanı sıra düşük HDL kolesterol seviyelerini içermektedir (97). Diyabetik nefropatinin hiperglisemik, inflamatuvar ve oksidatif ortamında, lipid metabolizmasındaki bu bozukluklar, ateroskleroz gelişimini ve böbrek hasarının ilerlemesini desteklemektedir (98). Bu aterojenik lipoproteinler, böbrek hücrelerinin işlevini bozarak böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunabilecek sitotoksik özelliklere sahiptir (99). Yapılan bir çalışmada,kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme kullanarak nefropatisi olan diyabetli hastaların koroner arterlerinde, nefropatisi olmayanlara kıyasla daha yüksek ateroskleroz prevalansı tespit edilmiştir (100). Yeni risk faktörlerinin ve biyobelirteçlerin keşfi, böbrek ve kalp arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamamıza ve kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler hastalığı nasıl tetiklediğini daha ayrıntılı olarak incelememize katkı sağlayacaktır.

2.5. Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein ve Okside LDL Antikoru

Plazma kolesterolünün yaklaşık %70'ini taşıyan LDL'nin Yoğunluğu 1.019-1.063 g/ml 'dir. Polar yüzeyinde fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoprotein B-100(ApoB100) bulunur. Yapısının %10'u trigliserit, %20'si fosfolipid, %45'i

kolesterol ve %25'i proteinden oluşur (101). Karaciğerden kana verilen VLDL'nin hidrolizi sonucunda trigliserit içeriği azalır ve yüzeyindeki ApoB100 hariç diğer lipoproteinler uzaklaştırılarak LDL oluşur (102).

Bir LDL molekülünde yaklaşık 2700 yağ asidi bulunur ve bu asitlerin yaklaşık yarısını çoklu doymamış yağ asitleri oluşturur. Bu yağ asitleri arasında özellikle linolenik asit yüksek oranda bulunurken, araşidonik ve dokosaheksaenoik asitler daha düşük miktarlarda yer alır (101).

Çoklu doymamış yağ asitleri, oksidasyona karşı antioksidanlar tarafından korunur. Bu antioksidanlar arasında α - tokoferol, γ - tokoferol, karotenoidler ve ubikinol-10 bulunur (103). Patolojik durumlarda damar dokularında biriken LDL, hidrojen peroksit , süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikalleri tarafından hızla modifiye edilerek okside LDL'ye dönüşür (104).

Ox-LDL , LDL molekülünde yer alan apolipoprotein B'nin lizin kalıntısının yan zincirlerindeki birincil amin gruplarının, lipid peroksidasyonunun aldehit yan ürünleri (örneğin malondialdehit(MDA)) ile kovalent bağ oluşturduğu bir LDL türüdür (105). Radikal aracılı veya fosfolipaz ve lipooksijenaz aracılı in vitro LDL oksidasyonu üç aşamada gerçekleşir.

- 1. Gecikme (Lag) Fazı:** Bu başlangıç aşamasında LDL'de doğal olarak bulunan antioksidanlar devreye girerek oksidasyonu engeller.
- 2. Yayılma (Progresyon) Fazı:** Doymamış yağ asitlerinin lipid hidroperoksitlerine oksidasyonu bu aşamada başlar. Bir yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomu ayrıldığında, karbon atomunda

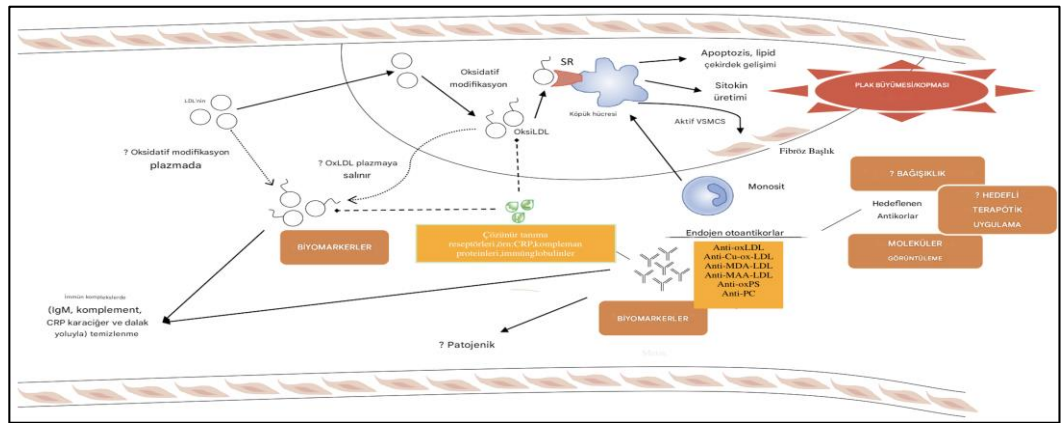
eşlenmemiş bir elektron ($\bullet\text{CH}$) kalır. Oluşan lipid radikali, oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksilleri meydana getirir. Lipid peroksillerin ortamda bulunan hidrojen atomlarıyla etkileşime girmesi lipid hidroperoksitlerinin oluşumuna yol açar (106).

3. Ayrışma (Dekompozisyon) Fazı: Bu aşamada lipid hidroperoksitleri yıkılarak reaktif aldehitlere dönüşür. Bunlar arasında en önemlileri MDA, 4-hidroksinonenal ve çeşitli 2-alkenaller bulunur. Oluşan aldehitler, oksidasyonla sayısı artan apolipoprotein B-100 üzerindeki belirli lizin kalıntılarının ϵ -amino gruplarıyla reaksiyona girerek schiff bazlarını oluşturur ve LDL'nin negatif yükünü artırır (104).

Okside LDL, başlıca iki formda bulunur: minimal modifiye edilmiş okside LDL (MM-LDL) ve tam olarak okside edilmiş okside LDL (102). LDL'nin oksidasyon sürecinde apolipoprotein B-100'de herhangi bir değişiklik meydana gelmezse, bu LDL formu minimal modifiye LDL olarak adlandırılır (107). MM-LDL ağırlıklı olarak dolaşımda tespit edilir (102). MM-LDL büyük ölçüde normal LDL reseptörleriyle etkileşime girer ve çöpçü reseptörler tarafından tanınmaz. Ancak, MM-LDL'nin monosit kemoatraktan protein-1 sentezini uyarak ve inflamatuvar hücrelerin birikmesini sağlayarak proaterojenik etkiler gösterdiği belirtilmiştir (108). LDL, oksidatif modifikasyon sonucu LDL reseptörü tarafından tanınmaz hale gelip çöpçü reseptörleri için bir ligand olduğunda okside LDL olarak adlandırılır (102).

Ox-LDL aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar (109, 110). Ox-LDL, endotel hücrelerinden kemotaktik moleküller, sitokinler, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve selektin gibi adezyon moleküllerinin

salgılanmasını teşvik eder. Endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile monositler ve T lenfositler endotele yapışır. Ayrıca, okside LDL'nin uyarısıyla endotel ve düz kas hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından salgılanan MCP-1 monositlerin intimada birikmesini sağlar (111, 112). İntimaya göç eden monositlerin makrofajlara dönüşmesi ve çöpçü reseptörleri aracılığıyla okside LDL'yi fagosite etmesi sonucu köpük hücreler oluşur. Lümende daralma yapmayan bu lezyonlar, aterosklerozun ilk aşaması olup "yağlı çizgilenmeler" olarak adlandırılır. Plazmanın yüksek antioksidan içeriği nedeniyle LDL oksidasyonu ağırlıklı olarak endotel hücreleri ve aktif lökositler tarafından yoğun miktarda reaktif oksijen türlerinin üretildiği arter duvarının subendotelyal alanında gerçekleşir (şekil 3)(113). Endotel dışında lipid peroksidasyonunun gözlemlendiği başlıca hücreler ise doku makrofajları ve düz kas hücreleridir (104, 114, 115).



Şekil 3. Oksidatif modifikasyon hipotezi (113)

Ox-LDL, diyabetik böbrek hastalığında böbrek fonksiyon kaybının temel patojenetik mekanizmaları olan oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunu (ED) yansıtır (116). Yapılan Deneysel ve klinik çalışmalar, ox-LDL'nin podositlerde hasar oluşturarak

inflatuar ve fibrotik faktörler aracılığıyla damar geçirgenliğini artırıp böbrek kan akışını bozarak proteinüri ve böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunduğunu göstermektedir (117, 118).

Aterosklerotik lezyonların gelişiminde makrofajların yanı sıra önemli bir diğer inflamatuvar hücre T lenfositleridir. Lezyon oluşumunun tüm aşamalarında önemli sayıda T hücresine rastlanır. Ox-LDL, lenfositler üzerinde kemotaktik bir etkiye sahiptir . T hücreleri aktive olarak interferon gama, TNF- α ve beta gibi sitokinler salgılar ve böylece inflamatuvar yanıt artar (119).

Ox-LDL süpürücü reseptörler ve Toll Benzeri Reseptör (TLR)' ler aracılığıyla makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından alındığında bu hücreleri aktive ederek CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin spesifik yanıtlarını oluşturur ve sistemik ox-LDL -antikor üretimini teşvik eder (120). Bu antikorlar, arter duvarında oksitlenmiş LDL ile bağlanarak immün kompleksler oluşturabilir. Makrofajlar, antikorlarla kaplanmış bu materyali fagosit etmek için Fc reseptörlerini kullanır. İmmün komplekslerin oluşumu makrofajların Fc reseptörleri aracılığıyla oksitlenmiş LDL'yi daha fazla tutmasını sağlayabilir (121).

İnsan anti-ox-LDL antikorları, IgA(İmmünoglobulin A), IgG1(İmmünoglobulin G1), IgG2(İmmünoglobulin G2), IgG3(İmmünoglobulin G3) ve IgM(İmmünoglobulin M) gibi farklı sınıf ve alt sınıflarda bulunabileceği gibi spesifik idiotipleri de içerebilir (122). Anti-ox-LDL antikorlarının farklı alt sınıfları çeşitli etkiler oluşturabilir. Örneğin, ox-LDL fosfolipit içerir ve fosfolipit içeren epitoplara karşı yanıt veren baskın alt sınıf IgG2'dir. IgG3 alt sınıfı ise komplemanı daha etkin bir şekilde sabitler ve Fc reseptörlerine daha güçlü bağlanır bu nedenle IgG2 alt sınıfına göre daha fazla patojenik özellik gösterir (123). IgM anti-ox-LDL antikorları koroner arter hastalığı ve

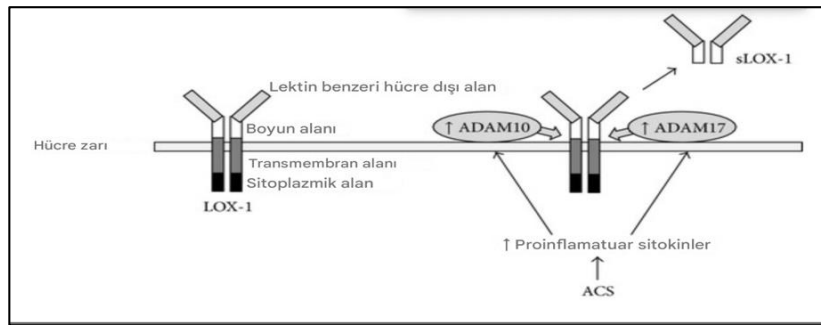
kardiyovasküler olaylara karşı koruma sağlarken; IgG (İmmünoglobulin G) antikorlarının durumu ise daha karmaşıktır bazı durumlarda koruyucu bazı durumlarda ise zararlı etkileri olabilir. Bu ilişkilerin netleştirilmesi için iyi tanımlanmış prospektif kohortlarla daha fazla çalışma yapılması önem taşımaktadır (124).

Antikorlar, patojenleri ve immünojenleri nötralize edebilme veya koruma yeteneğine sahip olduğundan ox-LDL'ye karşı gelişen humoral bağışıklık ateroskleroz insidansını azaltıcı bir etkiye sahip olabilir (125). Yaşlı iskemik inme hastalarında ve akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda ox-LDL antikor titrelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Ek olarak hiperkolesterolemik tavşanların ox-LDL veya MDA ile modifiye edilmiş LDL ile bağışıklanması, aterosklerozun belirgin şekilde baskılanmasıyla sonuçlanmıştır. Bu çalışmalar, anti-ox-LDL antikorlarının ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimine karşı koruyucu bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (126).

2.6. Çözünür-Lektin Benzeri Okside LDL Reseptörü-1

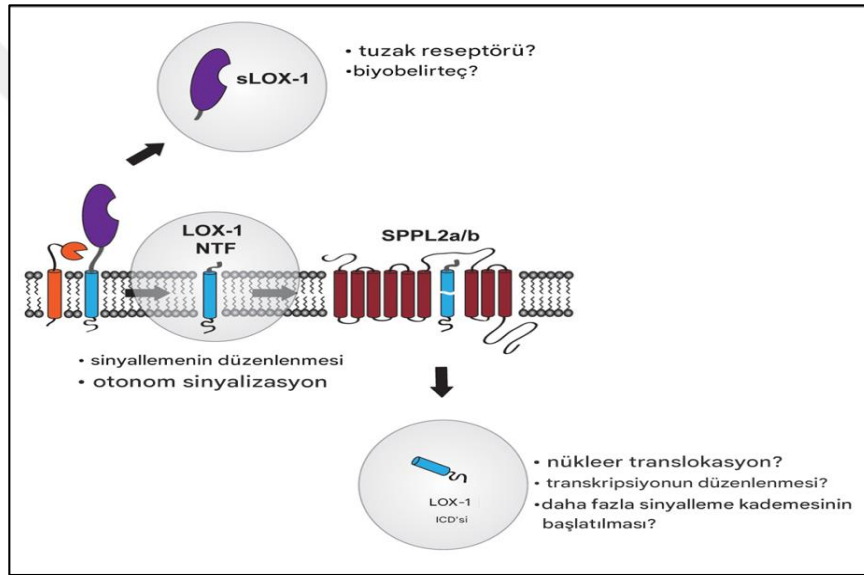
Lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1), esas olarak endotel hücrelerinde ifade edilen ve ox-LDL için ana reseptör olarak tanımlanan sınıf E süpürücü bir reseptördür (127). LOX-1, başlangıçta N-bağlı yüksek mannoz tipi karbohidrat taşıyan 40 kDa'lık bir öncü protein olarak sentezlenir ve ardından glukozillenerek 50 kDa'lık olgun bir forma ulaşır (128). LOX-1, C tipi lektin ailesine ait bir tip II membran proteini olup; kısa bir sitoplazmik alan, transmembran alan, boyun alanı ve ox-LDL ile etkileşen hücre dışı lektin benzeri bir C-terminal alan içerir; bu hücre dışı alan proteolitik olarak ayrılarak çözünür formda (sLOX-1) salınabilir (şekil 4) (129). Ox-

LDL dışında LOX-1, kimyasal olarak modifiye edilmiş lipoproteinler, C-reaktif protein (CRP) ve Hsp70 (ısı şok proteini-70) gibi çeşitli diğer ligandlarla da etkileşime girebilir (130). Ox-LDL'nin endotel hücrelerinde LOX-1'e bağlanmasının NF-κB yolunu ve reaktif oksijen türleri üretimini aktive ettiği tespit edilmiştir (131). Endotel hücrelerinin önemli bir işlevi, vazodilatasyonu destekleyen ve istenmeyen trombosit aktivasyonunu önleyen NO üretimidir. LOX-1 NO üretimini azaltarak; endotel hücrelerinin vazodilatasyonu destekleme ve trombosit aktivasyonunu önleme işlevlerini bozabilir. Endotel hücrelerinde NO üretiminin azalması, sitokin ile adezyon moleküllerinin artışı gibi LOX-1 sinyalleşmesinin etkileri, endotel disfonksiyonunun gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu durum aterosklerotik plak oluşumunu başlatan temel olaylardan biri olarak görülmektedir (132). Özellikle, LOX-1'in birincil ligandı olan ox-LDL, kendi sinyal iletimini tetikleyerek LOX-1 reseptörünün artan seviyelerde üretilmesine yol açar (130). Hücre yüzeyinde tam uzunluktaki LOX-1, zarla bağlı metalloproteinazlar (Bir Disintegrin ve Metalloproteinaz) ADAM10 ve ADAM17 ile çözünür matris metalloproteinazlar MMP-1 ve MMP-2 gibi çeşitli proteazlar tarafından işlenebilir. (130). ADAM17 aracılı sLOX-1 salınımı hücre içi ROS üretimine de bağımlıdır (133).



Şekil 4. Akut koroner sendrom (AKS) gibi akut inflammatuar durumlarda, proinflammatuar sitokinlerin artışı proteaz aktivasyonunu tetikleyerek sLOX-1 salınımına neden olur (129)

LOX-1'in proteolitik işlenmesi sırasında üç ana parça oluşur: [1] Ektodomen dökülmesiyle hücre dışına salınan ve insanlarda ve hayvanlarda tespit edilen çözünür LOX-1 (sLOX-1); [2] LOX-1'in dökülmesi ve lizozomal yıkımı sonucu oluşan kararlı LOX-1 N-terminal fragmanları (NTF); [3] SPPL2a/b (Sinyal Peptit Peptidaz Benzeri 2a/b) tarafından üretilen ve sitozole salınan LOX-1'in hücre içi alanı (ICD) (şekil 5) (130).



Şekil 5. LOX-1 bölünme ürünlerinin potansiyel işlevleri şunlardır: Membrandan proteolitik olarak ayrılıp kan dolaşımına geçtikten sonra, sLOX-1 bir tuzak reseptör olarak işlev görebilir. Ayrıca, hastaların kan dolaşımındaki sLOX-1 seviyeleri kardiyovasküler hastalık tanısı için yeni bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Diğer yandan, membrana bağlı LOX-1 N-terminal parçası, LOX-1'in ligand bağımlı ve bağımsız sinyal iletimini düzenleyerek reseptörün pro-aterojenik sinyalini artırır. SPPL2 aracılı intramembran proteoliz yoluyla serbestleşen LOX-1'in hücre içi alanı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bu sitozolik parça çekirdeğe geçip hedef genlerin transkripsiyonunu değiştirebilir veya sitozolik sinyalleme kaskadlarını düzenleyebilir (130)

sLOX-1, 187 amino asitten oluşan bir polipeptittir ve 35 kDa moleküler ağırlığa sahiptir; bu durum, 40 kDa büyüklüğündeki olgun LOX-1 proteininin daha kısa bir versiyonunu yansıtır. sLOX-1 salınımını tetikleyen proinflamatuvar

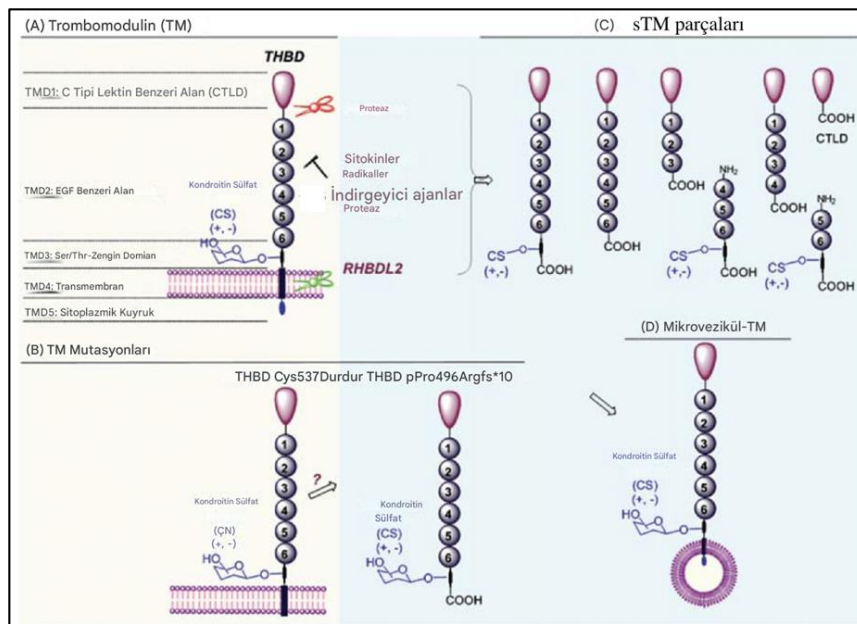
mediatörler, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diyabet durumlarında artış gösterir (134). sLOX-1 seviyeleri, artan oksidatif stresin yanı sıra vasküler inflamasyon, plak hassasiyeti ve plak fibrozu ile ilişkilidir; bu nedenle ilerleyen aterosklerotik lezyonların erken bir göstergesi olabilir (129). Akut koroner sendrom ve kronik koroner sendrom hastalarında sLOX-1 düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif bir çalışmada, sLOX-1 düzeyindeki artış ile AKS ve kardiyak mortalite arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (3).

2.7. Trombomodulin (TM)

Trombomodulin , 1981'de Esmon ve Owen tarafından endotel hücrelerinde tanımlanan bir tip-I transmembran glikoproteindir. Bu protein intrinsüz bir THBD geni tarafından kodlanmaktadır. İlk keşfinden bu yana TM'nin, makrofajlar, monositler, trombositler, nötrofiller ve mezotel hücreleri gibi çeşitli hücre türlerinde de bulunduğu belirlenmiştir. Endotel TM, yaklaşık 74 kDa moleküler ağırlığında olup 557 amino asitten oluşmaktadır. Olgun TM'nin yapısında beş farklı alan bulunur (4). N-terminalden başlayarak, bu alanlar sırasıyla lektin benzeri alan (TMD1), epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri alan (TMD2), serin/treonin açısından zengin alan (TMD3), transmembran alan (TMD4) ve sitozolik kuyruk (TMD5) olarak sıralanır.

TM'nin çeşitli bölgeleri, farklı biyolojik işlevlere sahiptir. TM'nin lektin benzeri alanı, yapısal olarak C tipi lektinlere benzese de kalsiyum bağlama bölgesine sahip değildir; bu nedenle C tipi lektin alanı (CTLD) olarak bilinir. Bu

alan, inflamasyon, tümör büyümesi ve hücre adezyonu gibi süreçlerde görev alır. Pro-inflamatuar sinyalleri hedeflerine ulaşmadan önce bağlayarak anti-inflamatuar etki gösterir. TM'nin TMD2 bölgesi, altı tane EGF benzeri tekrar içerir ve antikoagülasyon ile fibrinoliz işlevlerinin merkezidir. TM, trombini aktive ederek protein C'yi etkinleştirir ve böylece antikoagülasyon, anti-inflamasyon ve fibrinoliz süreçlerini destekler. TMD2 bölgesi, pıhtılaşma fonksiyonunun yanı sıra mitojenik aktiviteye de sahiptir. TMD3 bölgesi, kondroitin sülfat (CS) bağlanma bölgeleri içeren serin/treonin açısından zengin bir alandır. İki tür membran TM bulunur: biri CS içeren, diğeri ise CS içermeyen; TM'nin CS kısmı, trombin-TM kompleksi tarafından protein C aktivasyonunun artırılmasında önemli bir rol oynar. TMD4 bölgesi, TM'yi hücre zarına bağlayarak onu tip-I zar proteini olarak sınıflandırır. TMD5 bölgesi, TM'nin multimerleşme kapasitesinde önemli bir rol oynayan küçük bir sitoplazmik kuyruk alanıdır (şekil 6) (135).



Şekil 6. TM yapısal alanları (135)

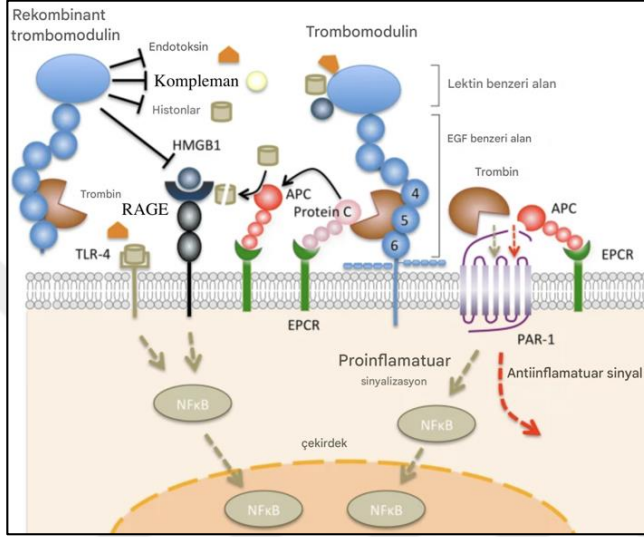
TM anti-pıhtılaşma etkileri

Doku faktörü gibi bazı uyarıcılar, pıhtılaşma sürecini düzenleyerek trombin üretimine yol açar. Trombin üretildiğinde endotel üzerindeki trombomodulin, trombin fibrinojeni fibrine dönüştürme ve trombositleri aktive etme kapasitesini azaltmak amacıyla bir reseptör gibi işlev görür. Trombomodulin ile trombinin oluşturduğu kompleks protein C'yi aktive eder; aktive protein C (APC), faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek trombin üretimini azaltır (136). Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI), trombin-TM kompleksi için önemli bir substrattır. Aktive TAFI, fibrinin karboksi-terminal bölgesindeki lizin kalıntılarını çıkararak fibrinolizi engeller ve plazminojenin fibrine bağlanmasını azaltır. TAFI, ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonunu düzenlemede de kritik rol oynar (137).

TM anti-inflamatuar etkileri

Antikoagülan etkilerinin ötesinde, APC'nin, endotel protein C reseptörü (EPCR) ve proteazla aktive olan reseptör-1 (PAR1) sistemi aracılığıyla sitoprotektif ve antiinflamatuar etkileri de bulunmaktadır. PAR1 başlangıçta trombin için bir reseptör olarak tanımlanmış olup, trombin bağlandığında proinflamatuar yanıtları tetikleyerek damar iltihabının patogeneze katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, PAR1, EPCR-APC tarafından alternatif bir şekilde aktive edilebilir ve bu aktivasyon, endotel hücrelerinde koruyucu sinyal yanıtlarını tetikleyebilir. Bu yanıtlar arasında vasküler yapışma moleküllerinin negatif yönde düzenlenmesi, endotel bariyer fonksiyonunun stabilizasyonu ve apoptotik sinyalleme engellenmesi yer alır (şekil 7) (137). Ek olarak TM; trombin aracılığıyla

gerçekleşen tamamlayıcı faktör C5 aktivasyonuna, yani anafilatoksin üretimi ve bir membran atak kompleksinin oluşumu süreçlerine de müdahale eder (138).



Şekil 7. Trombomodulinin anti-inflamatuar etkileri, trombin-trombomodulin kompleksinin endotel hücre yüzeyinde protein C'yi aktive etmesiyle ortaya çıkar ve bu süreç, endotel protein C reseptörü tarafından desteklenir. Trombin, proteazla aktive olan reseptör 1'i parçalayarak proinflamatuar sinyaller başlatır (kahverengi noktalı ok), EPCR ile ilişkili aktive protein C, PAR1'i farklı bir şekilde parçalar ve bu parçalanma, hücrede anti-inflamatuar sinyalizasyonu başlatır (kırmızı noktalı ok). TM'nin lektin benzeri alanı, yüksek hareketlilik grubu kutusu 1'e (HMGB1) bağlanarak ileri glikasyon son ürünü reseptörü (RAGE) aracılığıyla gerçekleşen sinyal iletimini engeller. HMGB1'in RAGE'yi aktive etmesi, inflammatuar bir yanıtı başlatan nükleer faktör kappa B'nin çekirdeğe geçişini tetikler. Aynı şekilde, trombomodulinin lektin benzeri alanı, TLR-4 ile endotoksin ve histonlar gibi ligandlar arasındaki etkileşimi engelleyerek proinflamatuar reaksiyonları baskılar (137)

TM hücre yüzeyinde bir zar proteini olarak bulunmakla birlikte, TM parçalarının kanda, idrarda ve diğer biyosıvılarda olduğu da gösterilmiştir. Bu TM parçaları transmembran alanına sahip olmadığından çözünür TM (sTM) olarak adlandırılır. Çözünür TM, proteoliz veya kimyasal ve fiziksel stres etkisiyle zar TM'sinden türetilir (137). Normal koşullarda sTM, kanda düşük seviyelerde bulunur;

ancak kardiyovasküler, inflamatuvar, enfeksiyon ve metabolik hastalıklar gibi endotel disfonksiyonuyla bağlantılı çeşitli patolojik durumlarda seviyesi artış gösterir.

2.8. YKL-40

YKL-40, kitinaz 3 benzeri protein 1 (CHI3L1) olarak da bilinen, N terminalinde tirozin, lizin ve lösin amino asitlerini içeren, heparin ve kitin bağlayıcı özelliklere sahip 40 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Bu protein, böbrekler tarafından glomerül filtratına filtrelendir ve proksimal tübülüslerde katabolize edilir (139, 140). Memelilerde YKL-40, başlıca makrofajlar, hepatik yıldız hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, nötrofiller ve kondrositler gibi çeşitli inflamasyonla ilişkili hücreler tarafından sentezlenip salgılanır. YKL-40, akut ve kronik inflamasyonla ilişkili bir biyobelirteç olarak işlev görür ve aterosklerozda lipid profili ile pozitif korelasyon gösterirken, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, insülin direnci ve obezite gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir (141, 142, 143). Romatoid artrit (RA), sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi sistemik ve kronik inflamatuvar hastalıklarda YKL-40'ın plazma düzeylerinin arttığı ve bu artışın hastalığın şiddetiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Raporlara göre YKL-40, fibroblastlarda mitogenle aktive olan protein kinaz ve fosfatidilinositol 3-kinaz/protein-serin-treonin kinaz (PI3K/AKT) sinyal yolağı aracılığıyla mitogenezi de kontrol edebilmektedir (139).

Bir çalışmada, mikro ve makroalbuminüri bulunan hastalarda, T2D ve/veya kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında plazma YKL-40 düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır (145).

2.9. Lipoprotein a [Lp(a)]

İnsan Lp(a), plazmada bulunan ve LDL'ye benzeyen, ilk olarak 1963'te Norveçli hekim Kåre Berg tarafından tanımlanmış benzersiz bir lipoprotein olarak kabul edilir (146). Lp(a) biyosentezi büyük oranda karaciğerde gerçekleşir ve bu süreç hepatositlerde apolipoprotein a [apo(a)] sentezlenmesi ile ardından apolipoprotein B-100'e (apoB-100) disülfür bağı aracılığıyla bağlanmasını kapsar. Lp(a) molekülü basit fosfolipitler, serbest kolesterol ve apoproteinlerden oluşan bir dış tabaka ile çevrelenmiştir. Molekülün çekirdeği ise trigliseritler ve esterleşmiş kolesterolden oluşur. İnsan ve maymun hepatositlerinde önemli miktarda apo(a) mRNA sürekli olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, az miktarda apo(a) mRNA insan ve maymunların testis, beyin, akciğer, adrenal ve hipofiz bezlerinde de bulunmuştur (147). Lp(a) katabolizması aktif bir LDL reseptöründen bağımsız olup Böbreğin Lp(a) için özel bir bağlanma kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı, plazma Lp(a) konsantrasyonunda artışa neden olabilir (148). Lp(a)'nın patofizyolojik işlevi büyük ölçüde apo(a) alt biriminin varlığına bağlıdır (149). Apo(a), fibrinolitik sistemin bir proteini olan plazminojene benzeyen bir genel yapıya sahiptir ve 80 amino asitten oluşan "kringle" adı verilen özel bir protein alanı içerir. Kringle alanlarının sayısı ve yapısal bileşimi, Lp(a)'nın aterojenik özelliklerini belirler. Daha fazla kringle tekrarı içeren büyük izoformlar, daha az sayıda tekrar içeren küçük izoformlara kıyasla daha az aterojenik görünmektedir (148). Lp(a), oksitlenmiş fosfolipidlerin (OxPL) tercih edilen lipoprotein taşıyıcısıdır ve bu rolüyle kardiyovasküler olaylara yol açabilen patofizyolojik süreçlerde yer alır; vasküler inflamasyonu, aterosklerotik lezyonları, endotel fonksiyonunu ve trombojeniteyi olumsuz etkiler (146). Lipoprotein a'nın

aterosklerotik süreçler ve aterotromboz üzerindeki etkileri: aterosklerotik plak hassasiyetini, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve kemotaktik faktörler ile plazma sitokinlerinin yapışmasını artırmasıdır. Lp(a), trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırırken, plazminojen aktivasyonunu engelleyerek fibrinolizi baskılar. Ayrıca, Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI)'yi inhibe edip doku faktörü ekspresyonunu artırır ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI-1) ekspresyonunu yükselterek pıhtılaşma eğilimini güçlendirir. (150).

In vitro çalışmalar, Lp(a) varlığında monositlerin daha yapışkan ve göç edici hale gelerek pro-inflamatuar bir fenotipe dönüştüğünü göstermektedir; bu etki apo(a) ile, özellikle de OxPL bağlayıcı bölgesiyle ilişkilidir. Apo(a), monositlerin tip I kollajene yapışmasını ve MMP-9 üretimini artırarak kollajen yıkımı ile makrofaj infiltrasyonunu teşvik eder. Bu pro-inflamatuar M1 tipi makrofajlar, yardımcı T hücre-1 (T-helper: Th1) lenfositleri ve doğal Öldürücü (Natural Killer: NK) hücrelerini aktive eden C-X-C motif kemokin ligandı 10 (CXCL10) salgılar. Ayrıca Lp(a), makrofajlardan IL-1 β (İnterlökin-1 Beta), TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasını uyarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir (151).

Lp(a), endotel progenitör hücrelerinin (EPC'ler) aktivitesini de olumsuz etkiler. Apo(a)'nın, EPC'lerin yapışma ve göç özelliklerini zayıflattığı bulunmuştur. Apo(a), anjiyogenez sinyal yollarını bozmanın yanı sıra, endotel hücrelerindeki nükleer faktörleri OxPL'ler aracılığıyla değiştirir ve endotel hücre apoptozunu tetikler. Lp(a), endotel hücrelerinin göç ve çoğalmasını artırmak için fokal yapışma kinazı ve mitojenle aktive olan protein kinaz bağımlı bir yolu aktive eder. Lp(a), in vitro olarak endotel hücre göçünü inhibe ettiği bilinen TGF- β 'yi de baskılar (152).

2.10. Üromodulin

Üromodulin, aynı zamanda Tamm-Horsfall proteini olarak bilinen böbreklere özgü bir glikoproteindir ve yalnızca henlenin yükselen kolu (TAL) ile erken distal kıvrımlı tübülüsü (DCT) kaplayan epitel hücreleri tarafından üretilir; üretimin %85-90'ı TAL, %10-15'i ise DCT kaynaklıdır. . Bu protein, 1950 yılında Tamm ve Horsfall tarafından idrarda viral hemaglutinasyonu inhibe eden bir madde olarak keşfedilmiştir. Üromodulin'in moleküler ağırlığı yaklaşık 90 kDa olup 640 amino asitlik bir öncü protein olarak sentezlenir ve birden fazla korunmuş alana sahiptir. Bu alanlar; endoplazmik retikuluma hedeflenmesini sağlayan ve daha sonra kesilen bir lider sinyal peptidi, dört N-terminal epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri alan (I-IV olarak adlandırılır), sistein açısından zengin bir bölge, C-terminalde iki parçalı bir zona pellucida (ZP) bölgesi (ZP-N ve ZP-C) olup ZP-N/ZP-C bağlantısında bir dahili hidrofobik bölge, harici bir hidrofobik bölge ve bir glikozilfosfatidilinositol (GPI) bağlantı bölgesinden oluşur. Üromodulinin hücre sel olgunlaşması; endoplazmik retikulumda 24 disülfür bağının oluşumunu ve endoplazmik retikulum ile Golgi'de kompleks N-glikozilasyon işlemlerini kapsar. Olgunlaşan üromodulin, apikal membranda serin proteaz hepsin tarafından kesildikten sonra idrarla atılır. İdrar üromodulin (uUMOD) seviyeleri, serum üromodulin (sUMOD) seviyelerinden en az 100 ila 300 kat daha yüksektir (153). Üromodulin , sağlıklı bireylerde idrardaki en bol proteinlerden biridir (> %50) ve günlük atılımı 200 mg'a kadar ulaşabilir. İdrarda yüksek moleküler ağırlıklı bir polimer formunda bulunurken serumda monomerik bir formda düşük konsantrasyonlarda tespit edilir (154).

Hücresel (hücre içi ve hücre yüzeyi) üromodulin

Üromodulin, furosemide duyarlı TAL apikal $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kotransporter tipi 2'yi (NKCC2) aktive ederek distal sodyum (Na^+) geri emilimini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla artırır. Bu mekanizmalar ; 1) NKCC2'nin endoplazmik retikulumdan (ER) apikal membrana veziküler translokasyonunu sağlamak, 2) Ste20 ile ilişkili prolin-alanin açısından zengin kinaz/oksidatif stres tepkisine duyarlı kinaz 1'i (SPAK/OSR1) aktive ederek NKCC2 fosforilasyonunu artırmak 3) TNF- α 'nın NKCC2 üzerindeki inhibe edici etkilerini ortadan kaldırmak ve 4) Böbrek dış medüller potasyum kanalının (ROMK) ekspresyonunu artırmak ve ER'den apikal membrana translokasyonunu desteklemek. DCT1'de üromodulin, SPAK/OSR1 kinazları aracılığıyla fosforilasyonu destekleyerek Na^+/Cl^- kotransportör (NCC)'yi aktive eder ve aynı zamanda ROMK kanal ekspresyonunu artırarak Na^+ dengesini düzenler (155, 156). Son olarak, hücresel üromodulin, nötrofillerin böbrek epitel monokatmanları boyunca hareketini kolaylaştırarak idrar yolu enfeksiyonlarına karşı bağışıklık yanıtını iyileştirebilir (157).

İdrar üromodulin

uUMOD, TAL'nin su geçirmezliğini sağlamak ve sürdürmekten sorumlu en yaygın üromodulin formu olarak kabul edilir. Aynı zamanda idrar konsantrasyonunu düzenler ve serbest suyun korunmasını destekleyen karşı akım mekanizmasını devam ettirir (158). Ayrıca, uUMOD nefrolitiazise karşı koruma sağlar ve yüksek derecede negatif yüklü siyalil kalıntılarına kalsiyum (Ca^{2+}) bağlayarak kalsiyum oksalat ve fosfat kristallerinin oluşumunu engeller (159). uUMOD, DCT ve bağlantı tübülüslerinde magnezyum (Mg^{2+}) ve Ca^{2+} emilimini

düzenler. Endositozun azalmasını sağlayarak epitel magnezyum kanalı geçici reseptör potansiyelli melastatin 6 (TRPM6) ve kalsiyum kanalları geçici reseptör potansiyel vaniloid 5/6'nın (TRPV5/6) apikal yüzeydeki ekspresyonunu artırır, böylece idrarda kalsiyum ve magnezyum kaybını azaltır (160).

İnterstisyel üromodulin (iUMOD)

iUMOD TAL hücre hasarı sırasında, monositler tarafından fagosite edilerek bağışıklık sistemini aktive eden bir hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP) olarak işlev görebilir. Bu süreç, NOD Benzeri Reseptör Ailesinin Pirin Domeni İçeren Üyesi 3 (NLRP3) inflamazom aracılığıyla IL-1 β üretimini veya Toll-benzeri reseptör-4 aktivasyonunu tetikleyebilir ve makrofajlarda fagositoz ile mononükleer fagosit çoğalmasını destekleyebilir (161).

Serum üromodulin

sUMOD tübüler bütünlük ve kütlenin bir biyobelirteci olarak değerlendirilmekte ve böbrek, kardiyovasküler hastalıklar ile ölüm riski gibi sonuçlar için potansiyel bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (162).

2.11. SGLT-2 İnhibitörleri ve Böbrek Glukoz Metabolizması

2.11.1. Böbrek glukoz metabolizması

Böbrek, glukoz homeostazında üç temel rol oynar: glukoneogenez, enerji ihtiyacını karşılamak için dolaşımdan glukoz almak ve glomerüler filtratta filtrelenen glukozu geri almak. Medulla glukoz üretmez ve glikoliz yoluyla glukoz tüketir zorunlu bir glukoz kullanıcısı iken korteks glukoneogenez bölgesidir ve

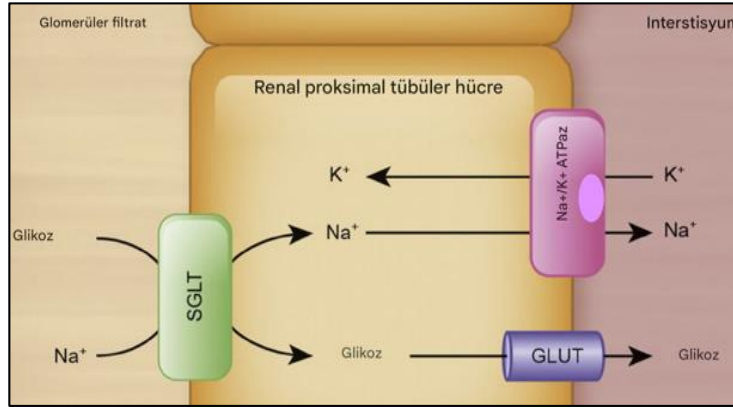
fazla glukoz tüketmez. Açlık durumunda glukozun %75-80'i karaciğerden, %20-25'i ise böbreklerden gelir. Normal koşullarda alınan glukozun yaklaşık %45'i karaciğerde glikojene dönüştürülürken, %30'u iskelet kasları tarafından glikojen sentezi için kullanılır, beyin glukozun %15'ini, yağ dokuları %5'ini ve böbrekler %10'unu tüketir (163). Böbrekler günde yaklaşık 180 litre plazmayı filtreler. Plazma glukoz konsantrasyonu 24 saatlik bir sürede ortalama olarak ~5,5 mmol/l (100 mg/dl) olduğundan günlük yaklaşık 180 g glukoz böbrekler tarafından filtrelendir. Sağlıklı bireylerde bu glukozun tamamına yakını geri emilir ve idrarda glukoz bulunmaz. Glukoz glomerülden serbestçe filtrelendir ve plazma glukoz seviyelerinin artmasıyla birlikte glomerüler filtrattaki glukoz miktarı da doğrusal olarak yükselir. Filtrelenen glukozun geri emilimi maksimum geri emilim kapasitesine ulaşana kadar doğrusal bir artış gösterir. Bu durum böbrek eşiği olarak adlandırılır ve 1,73 m² başına 250–350 mg/dk'lık bir filtrasyon hızına karşılık gelir. Genellikle plazma glukozunun yaklaşık ~11,0 mmol/l (~200 mg/dl) seviyesinde ortaya çıkar. Plazma glukoz konsantrasyonu bu seviyeyi aştığında geri emilen glukoz miktarı azalır ve idrarla atılan glukoz miktarı artarak glukozüriye yol açar (164, 165).

Glukoz hidrofilik yapısı nedeniyle hücre zarının lipit çift tabakasından yavaşça geçer ve hücrelere girişini kolaylaştırmak için spesifik taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyar. Bu proteinler iki ana aileye ayrılır:

Kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcı (GLUT) ailesi: Bu taşıyıcılar, glukozun hücre zarından konsantrasyon gradyanı doğrultusunda kolaylaştırılmış difüzyonla geçişini sağlar.

Sodyum-glukoz ko-taşıyıcı (SGLT) ailesi: Bu taşıyıcılar, glukozu konsantrasyon gradyanına karşı taşımak için elektrokimyasal sodyum gradyanını kullanır.

SGLT'ler bağırsakta glukoz ve galaktozun aktif emiliminden ve böbrekte glukozun geri emiliminden sorumludur ve aynı zamanda diyabet tedavisinde kullanılan birçok ilacın hedefidir. İnsan SGLT ailesi taşıyıcıları, filogenetik olarak iki ana gruba ayrılır: biri şekerleri ve miyo-inozitolu taşıyan (örneğin, SGLT1), diğeri ise monokarboksilatlar, iyodür ve biyotin gibi önemli metabolitleri taşıyan [örneğin, Sodyum Bağlantılı Monokarboksilat Taşıyıcısı-1 (SMCT1)] (166). Hayvan modellerinde, glukozun yaklaşık %90'ı proksimal tübülün S1 ve S2 segmentlerindeki epitel hücrelerin lüminal yüzeyinde yer alan yüksek kapasiteli, düşük afiniteli bir glukoz taşıyıcısı olan SGLT-2 tarafından geri emilir. Bu taşıyıcı aracılığıyla sodyum ve glukoz taşınması 1:1 oranında gerçekleşir (167). Glukozun geri kalan yaklaşık %10'u, yüksek afiniteli ve düşük kapasiteli bir glukoz /galaktoz taşıyıcısı olan Sodyum-Glukoz Ko-Taşıyıcı-1 (SGLT1) aracılığıyla gerçekleşir. Sodyum taşıma oranı 2:1 olan SGLT1, proksimal tübülün S3 segmentindeki epitel hücrelerin lüminal yüzeyinde bulunur (167). SGLT'ler tarafından geri emilen glukoz , proksimal tübül epitel hücrelerinin bazolateral membranında yer alan GLUT'lar aracılığıyla dolaşıma salınır. Bu taşıyıcılar, S1/2 segmentlerinde GLUT2, S3 segmentinde ise GLUT1 olarak görev yapar (168). Glukozun reabsorpsiyonu şekil 8'da gösterilmiştir (163).



Şekil 8. Glomerüler filtrattan renal proksimal tübüler hücreye ve oradan kana glukozun reabsorpsiyonu, renal tübüler hücrenin lüminal yüzeyinde yer alan SGLT'ler aracılığıyla gerçekleşir. Bu taşıyıcılar, elektrokimyasal sodyum gradyanını kullanarak glukozu konsantrasyon gradyanına karşı tübüler hücreye taşır. Hücre içine doğru sodyum gradyanı ise sodyum-potasyum adenozin trifosfataz ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$) pompası sayesinde korunur. SGLT'ler aracılığıyla geri emilen glukoz, renal tübüler hücrelerin bazolateral membranında bulunan GLUT'lar sayesinde dolaşıma aktarılır (163)

2.11.2. SGLT-2 inhibitörleri

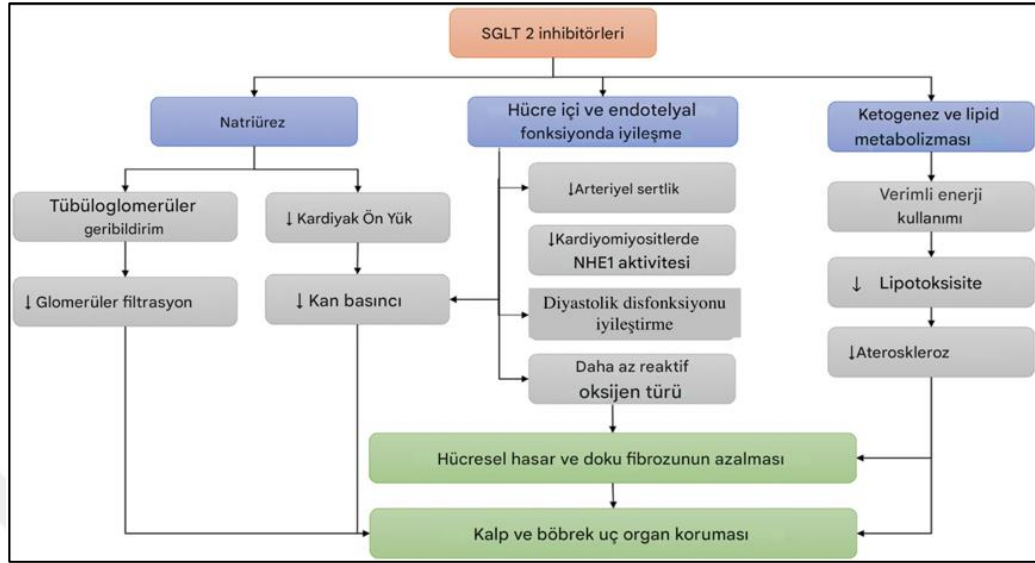
SGLT inhibitörlerinin kökeni, 1830'larda elma ağacı kök kabuğundan izole edilen ve seçici olmayan bir SGLT inhibitörü olan florizinin keşfine kadar uzanmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören yeni nesil antidiyabetik ilaçlar arasında yer almaktadır (169, 170). Bu ilaçların etkisi, pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasının kontrolüne veya insülin direncine bağlı değildir. Günümüzde empagliflozin, dapagliflozin ve luseogliflozin gibi çeşitli seçici SGLT-2 inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu ajanlar özellikle SGLT-2'yi hedef alır. Bununla birlikte, hem SGLT-1 hem de SGLT-2 taşıyıcılarını inhibe edebilen sotagliflozin ve kanagliflozin gibi ilaçlar da mevcuttur (171).

1) Nefroprotektif etkiler

Kan glukoz seviyelerinin yükselmesi, SGLT-2 reseptörleri aracılığıyla Na^+ ve glukoz geri emilimini artırır. Bu durum makula densada düşük sodyum algılanmasına ve tübüloglomerüler geribildirim (TGF) mekanizmasıyla afferent arterlerin genişleyip efferent arterlerin daralmasına yol açar. Bunun sonucunda glomerüle kan akışı artar, glomerüler basınç yükselir ve glomerüler hiperfiltrasyon gelişir. Bu durum uzun vadede böbreklerde hasara yol açabilir (172). SGLT-2 inhibitörleri glukozu rekabetçi bir şekilde bağlayarak böbrek tübüllerinde sodyum (Na^+) geri emilimini azaltır. Bu durum, TGF mekanizmasının yeniden düzenlenmesini sağlar ve küçük efferent arteriyel gevşemesine yol açarak intraglomerüler basıncı düşürür. Böylece glomerüler hiperfiltrasyon azalır (173). Proksimal tübülde Na^+ reabsorpsiyonunda rol oynayan bir diğer önemli mekanizma; Na^+ reabsorpsiyonunun yaklaşık %70'inden sorumlu olan Na^+/H^+ değişirici 3'tür (NHE3). NHE3, Na^+ reabsorpsiyonunda SGLT-2 ile sinerjik bir şekilde çalışır ve araştırmalar, SGLT-2'nin NHE3 aktivitesini sıkı bir şekilde düzenlediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle NHE3, SGLT-2 inhibitörleri tarafından modüle edilebilir bir yapıya sahiptir (174). SGLT-2 inhibitörleri makula densanın Na^+ konsantrasyonundaki değişimlere duyarlılığını artırarak adenozin üretimini yükseltir ve RAAS aktivasyonunu baskılar. Bu etkiler böbrekte oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozun azalmasına katkıda bulunarak DBH'nin ilerlemesini yavaşlatır (175, 176, 177). SGLT-2 inhibitörleri'nin eritropoietin (EPO) üretimini artırma, mitokondriyal enerji metabolizmasını destekleme, sempatik sinir sistemi aktivitesini baskılama, vasküler endoteli koruma ve kan ürik asit seviyelerini düşürerek ürik asit aracılı inflamasyon ve ateroskleroza azaltma gibi faydaları da bulunmaktadır (174).

2) Kardiyoprotektif etkileri

SGLT-2 inhibitörleri kardiyomiyositlerde bulunan hidrojen-sodyum değiştiricisi (NHE-1) ile etkileşerek sitozolik sodyum ve kalsiyum seviyelerini dūřürür ve böylece kardiyotoksik etkileri önler. Bu hedef dışı etkinin, özellikle NHE-1 taşıyıcılarının arttığı kalp yetmezliği veya diyabet hastalarında önemli bir kardiyoprotektif mekanizma olduğu düşünölmektedir (178). SGLT-2 inhibitörlerinin, sessiz bilgi düzenleyici protein 1/adenozin monofosfat aktive protein kinaz (SIRT1/AMPK) sinyal yollarını aktive ederek otofajiyi artırdığı, oksidatif stresi azalttığı ve kardiyovasküler hasara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, endotel ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek arteriyel sertliği azalttığı ve fibroz gelişimini engellediğı düşünölmektedir (178, 179). Domuzlarda kalp yetmezliği modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda, empagliflozinin NO sentezi gibi sinyal yollarını kullanarak diyastolik disfonksiyonu iyileştirdiğı, sol ventriköl fibrozunu ve sertliğini azalttığı gösterilmiştir (180). Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetli veya diyabetsiz bireylerde ateroskleroz ve sol ventriköl kütlesini azalttığını ve diyastolik fonksiyonu iyileştirdiğini gösteren insan çalışmalarınca da desteklenmiştir (181). SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak ve renal koruma özellikleriyle alakalı mekanizmalar şekil 9’da gösterilmiştir (182).



Şekil 9. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak ve renal koruma özellikleriyle alakalı mekanizmalar (182)

KDIGO, SGLT-2 inhibitörlerini diyabetik kronik böbrek hastalığı bulunan hastalar için en yüksek kanıt düzeyi olan 1A sınıfında önermektedir. KDIGO'nun 2020 kılavuzlarına göre, SGLT-2 inhibitörleri eGFR 30 mL/dak/1,73 m² seviyesine kadar başlanabilir ve diyaliz tedavisi gerekliliği oluşana dek kullanımına devam edilmesi önerilmektedir (183). ADA, Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği gibi önde gelen uluslararası meslek kuruluşları da diyabetik kronik böbrek hastalığı olan hastalara yönelik kılavuzlarını bu doğrultuda güncellemiştir. Bu kılavuzlar, özellikle albüminürinin varlığında, eGFR 30 mL/dak/1,73 m² düzeyine kadar SGLT-2 inhibitörleri ile tedaviye başlanmasını ve GFR düşüşü devam etse bile tedavinin sürdürülmesini önermektedir (184).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini ortaya koyan ilk araştırma Empagliflozin kardiyovasküler sonuç çalışması - tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler olaylar (EMPA-REG OUTCOME) çalışmasıdır. Bu

Çalışma, empagliflozin kullanımının majör advers kardiyovasküler olay riskini %14 oranında azalttığını göstermiştir (2). Kanagliflozinin kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendiren kanagliflozin kardiyovasküler değerlendirme çalışmasında (CANVAS), kanagliflozin majör kardiyovasküler olay riskini plaseboya göre %14 oranında anlamlı şekilde azaltmış ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatarak önemli faydalar sağlamıştır (185). Kanagliflozin ve belirgin nefropatisi olan diyabet hastalarında böbrek olayları klinik değerlendirmesi (CREDENCE) alışmasında tip 2 diyabet hastalarında kanagliflozinin böbrek koruma etkisi değerlendirilmiş ve kanagliflozinin böbrek hastalığının ilerlemesi, diyaliz ihtiyacı veya renal ölüm gibi renal sonuçları %30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kanagliflozin kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini de anlamlı şekilde düşürmüştür (186). Dapagliflozin ve kronik böbrek hastalığında olumsuz sonuçların nlenmesi (DAPA-CKD) alışması, dapagliflozinin kronik böbrek hastalarında SDBY, böbrek fonksiyonunda %50'den fazla azalma ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (187). Korumalı Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Olan Hastaların Yaşam Kalitesini İyileştirmek için Dapagliflozin Değerlendirme alışması (DELIVER), Sol Ventrikl Ejeksiyon Fraksiyonu %40'ın üzerinde olan ve semptomatik kalp yetersizliği [New York kalp derneği (NYHA) sınıf II-IV] bulunan hastalarda gerçekleştirilmiş olup, dapagliflozinin kalp yetersizliğine bağlı kötüleşme ve kardiyovasküler ölüm riskini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (188).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 15.05.2023 tarih ve 378 karar numarası ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve TTU-2024-9496 proje kodu ile Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onamları alınmıştır. Çalışmalar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı ünitesinde tedavi görmekte olan veya klinik değerlendirme ve tetkikler sonucunda diyabetik nefropati tanısı konulan 100 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara, tanı konulduğu anda uygun ilaç başlama endikasyonları doğrultusunda SGLT-2 inhibitörleri başlanmıştır. Hastalar KDIGO rehberine göre GFR evre 2-3-4 arasında olan bireylerden seçilmiştir. Seçilen hastalar; SGLT-2 inhibitörü kullanımına başladıkları tarihten itibaren 1-3 ay içerisinde tekrar poliklinik kontrolüne çağırılmıştır. Hastalar, ikinci poliklinik kontrollerine geldiklerinde, SGLT-2 inhibitörlerinin başlandığı gün alınan kan ve idrar örneklerinde değerlendirilen parametreler ile kontrol gününde alınan örneklerden elde edilen aynı parametreler karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, yaşları, cinsiyetleri, KDIGO evreleri, hastalara başlanan SGLT-2 inhibitörleri (Nefroloji bilim dalında

50 hastaya dapagliflozin, 50 hastaya ise empagliflozin reçete edildi) ek hastalıkları, aldıkları tedaviler, kullandıkları ilaçlar ve kontrol gününe gelme süreleri kaydedildi.

3.1.1. Olgu grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Diyabetik nefropati tanısı almış olmak
2. 18 yaşından büyük olan erişkinler
3. KDIGO evresi 2-3-4 olması
4. SGLT-2 inhibitörleri başlanma kriterlerine uygun olması
5. Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak, Helsinki Deklarasyonu'nun

yönergelerine uygun olarak hazırlanacak bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak.

3.1.2. Olgu grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 18 yaş altında olmak
2. Aktif malignensi olan hastalar
3. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
4. Geçmiş 6 ay içinde SVO/Mİ/KAH öyküsü olan hastalar
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Hastalarımızın venöz kan örnekleri 12 saatlik açlıktan sonra antikoagülan içermeyen, pıhtı aktivatörü ve separator jel içeren, 13x100 mm, 5 mL'lik tüplere (BD Vacutainer, Becton Dickinson, İngiltere) alınıp Tıbbi Biyokimya

Laboratuvarına ulaştıktan sonra yaklaşık 20 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı. Pıhtılaşma sonrası +4°C 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra bu hastaların serumları 1,5 mL’lik ependorf tüplerine 2’er adet porsiyonlanarak ayrılmıştır. Her bir porsiyon -80°C’de analiz günü gelinceye kadar saklanmıştır.

Hasta gubumuzun venöz kanlarına ek olarak spot idrar örneği de alınmıştır. Hastaya spot idrar örneği alımı için gerekli bilgilendirme yapılmış tercihen sabah ilk idrardan orta akım idrarı alınması istenmiştir. Bu, kontaminasyonu önlemek ve daha güvenilir sonuçlar elde etmek için önemlidir. İdrar örnekleri steril santrifüj tüpüne aktarılıp 3500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra 1,5 mL’lik ependorf tüplerine 1’er adet ayrılmıştır. -80°C ‘de analiz günü gelinceye kadar saklanmıştır. Aynı işlemler hastaların kontrol gününde de gerçekleştirilerek analiz gününe dek idrarlar -80°C’de saklanmıştır.

Okside-LDL, okside-LDL antikorları, lipoprotein a, trombomodulin, üromodulin YKL-40 ve sLOX-1 düzeyleri sandwich ELISA yöntemiyle belirlendi. ELISA tetkiki için yıkamalar Biotek marka yıkama cihazı (EL×50 Bioelisa Washer,Bio-Tec.Instruments, Inc.) ile absorbans okumaları Biotek marka okuyucu (EL×800 UV Universal Microplate Reader,Bio-Tec. Instruments,Inc.) ile yapıldı.

3.3. Laboratuvar ve Antropometrik Verilerin Ölçümü

Serum glukoz (mg/dL) değerleri glukoz oksidaz enzimatik yöntemiyle, kan üre nitrojeni (BUN) (mg/dL) değerleri üreaz ve glutamat dehidrogenaz enzimatik

yöntemiyle, albümin (g/dL) düzeyleri, Bromkrezol Yeşili (BCG) kolorimetrik yöntemiyle, ürik asit (mg/dL) düzeyleri, ürikaz-enzimatik yöntemiyle, serum kreatinin (mg/dL) değerleri modifiye kolorimetrik jaffe yöntemiyle, serum total kolesterol (mg/dL) değerleri enzimatik yöntemle, serum HDL kolesterol (mg/dL) değerleri eliminasyon/katalaz yöntemiyle, serum LDL kolesterol (mg/dL) değerleri; trigliserid <400 mg/dL olan değerler için Friedewald formülüyle, trigliserid >400mg/dL olan değerler için enzimatik yöntemle, serum trigliserid (mg/dL) değerleri enzimatik yöntemle Siemens Healthineers® ticari kitleri kullanılarak otomatik biyokimyasal analizör (Siemens Advia Chemistry XPT system) ile belirlendi. Non-HDL kolesterol, Siemens ADVIA Chemistry XPT otoanalizöründe ölçülen total kolesterol ve HDL kolesterol değerleri kullanılarak hesaplandı. VLDL kolesterol ise aynı otoanalizörde ölçülen trigliserid değerinden Friedewald formülü ile hesaplandı.

Friedewald Formülü: $LDL \text{ Kolesterol} = Total \text{ Kolesterol} - (HDL \text{ Kolesterol} + VLDL \text{ Kolesterol})$

Friedewald Formülü : $VLDL \text{ Kolesterol} = TG / 5$

e-GFR, CKD-EPI formülü ile elde edildi.

Hemoglobin (g/dL) klinisyen tarafından istenen CBC testinin bir parçası olarak Beckman Coulter ® DxH 900 hematoloji otoanalizöründe çalışılmıştır.

NT-proBNP (pg/mL) (N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid) Elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) sandviç yöntemiyle Roche cobas e601 cihazında çalışılmıştır.

İdrar mikroalbümin (mg/dL) değerleri nefelometrik yöntemle otomatik biyokimyasal analizör (Siemens Atellica NEPH 630 system) ile belirlendi. İdrarda total protein (mg/dL) ölçümü pyrogallol red-molibdat yöntemiyle, idrar kreatinin (mg/dL) ölçümü ise modifiye Jaffé yöntemiyle Siemens Healthineers® ticari kitleri kullanılarak ADVIA Chemistry XPT otoanalizöründe kolorimetrik olarak gerçekleştirildi. İdrar protein/kreatinin oranı, idrar protein düzeyinin idrar kreatinin düzeyine bölünmesiyle hesaplandı ve sonuçlar mg/g kreatinin cinsinden ifade edildi. İdrar mikroalbümin/kreatinin oranı, idrar mikroalbümin düzeyinin idrar kreatinin düzeyine bölünmesiyle hesaplandı ve sonuçlar mg/g kreatinin cinsinden ifade edildi.

Numune alınmadan önce katılımcıların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ), kuru vücut ağırlığının kilogram cinsinden, boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı.

3.4. Analizlerin Yapılması

3.4.1. Serum okside-LDL düzeyi ölçümü

Serum Okside-LDL düzeyi ölçümü immüendiagnostik marka K-7810 katalog numaralı kantitatif ELİSA (Enzim Bağlantılı İmmünsorbent Assay) kiti kullanılarak yapılmıştır (tablo 5). İnsan serumunda ox-LDL'yi doğrudan ölçmeye yönelik bir sandviç ELISA yöntemidir. Standartlar, kontroller ve ox-LDL içeren hasta örnekleri, yüksek afiniteye sahip antikorlarla kaplanmış mikropłaka kuyucuklarına eklenir. İlk inkübasyon sırasında, mikropłaka duvarlarına immobilize edilen antikorlar, örneklerdeki antijeni yakalar. Bağlanmamış bileşenler

yıkama adımıyla uzaklaştırıldıktan sonra, her kuyucuğa peroksidaz konjugatlı bir antikor eklenir. Ardından, peroksidaz için substrat olarak tetrametilbenzidin (TMB) kullanılır. Reaksiyon, asidik bir durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Oluşan sarı rengin yoğunluğu, örnekteki ox-LDL konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standartlardan elde edilen değerler kullanılarak, absorban birimi (optik yoğunluk, OD 450 nm’de) ile konsantrasyon arasındaki doz yanıt eğrisi oluşturulur. Hasta örneklerindeki ox-LDL miktarı bu eğri üzerinden belirlenir.

Tablo 5. İmmünoagnostik Okside-LDL kit içeriği

İçerik		Miktar
Plate	Önceden kaplanmış mikrolaka	12×8 kuyucuk
Wash-buffer	Yıkama tamponu konsantresi	2×100 mL
Konjugat	Konjugat konsantresi, keçi-anti ox-LDL, peroksidaz ile işaretlenmiş	1×150 µL
Konjugat buffer	Konjugat seyreltme tamponu Kullanıma hazır	1×15 mL
Standart	Liyofilize standartlar	4×5 şişe
Kontrol-1	Liyofilize kontrol	4×1 şişe
Kontrol-2	Liyofilize kontrol	4×1 şişe
Sample buffer	Kullanıma hazır örnek seyreltme tamponu	1×30 mL
Substrat	Kullanıma hazır substrat (tetrametilbenzidin)	1×15 mL
Stop	Kullanıma hazır durdurma çözeltisi	1×15 mL

Kullanılan reaktiflerin hazırlanması

- 1) Yıkama tamponunun hazırlanması: Yıkama tamponu konsantresi (WASHBUF), kullanımdan önce ultra saf su ile 1:10 oranında seyreltildi (100 ml WASHBUF + 900 ml ultra saf su). Yüksek tuz konsantrasyonu nedeniyle konsantrede kristaller oluşabildiğinden bu kristaller, tampon çözeltisinin seyreltilmesinden önce 37°C’de su banyosunda çözündürüldü.

- 2) Liyofilize standartlar (STD) ve kontroller (CTRL) hazırlanması : STD ve CTRL 500 µl ultra saf su ile yeniden çözülüp tamamen çözüldüğünden emin olmak için hafifçe ters çevrilerek karıştırıldı.
- 3) Konjugatın hazırlanması: Kullanımdan önce, konjugat konsantresi (CONJ) konjugat seyreltme tamponunda 1:101 oranında seyreltildi (100 µl CONJ + 10 ml CONJBUF)

Diğer tüm test reaktifleri kullanıma hazırdır.

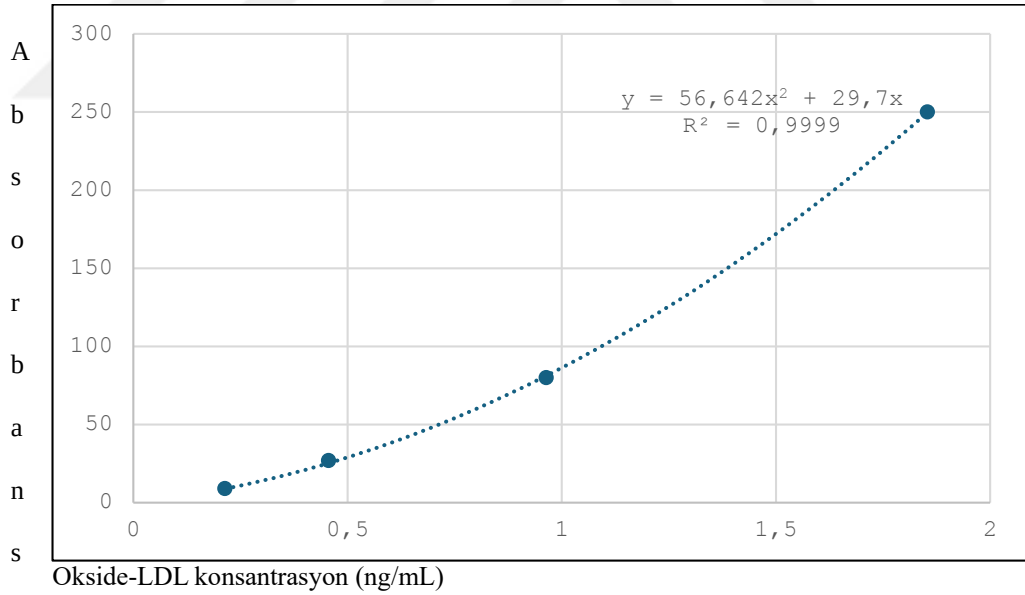
Deneyin yapılışı

Serum örnekleri 1:10 oranında seyreltme tamponu (Sample Buffer) ile seyreltildi.

Uygulama basamakları

- 1) Kullanımdan önce, kuyucuklar 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Son yıkama adımından sonra, plakadaki kalan yıkama tamponu emici kağıda sertçe vurularak uzaklaştırıldı.
- 2) Her bir kuyucuğa 100 µl standart, kontrol ve hazırlanan örnekler eklendi.
- 3) Şeritler kapatıldı ve oda sıcaklığında (15–30°C) yatay çalkalayıcı üzerinde 1 saat inkübe edildi.
- 4) Her kuyucuğun içeriği boşaltıldı ve 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Son yıkama adımından sonra, plakadaki kalan yıkama tamponu emici kağıda sertçe vurularak uzaklaştırıldı.
- 5) Her kuyucuğa 100 µl seyreltilmiş konjugat eklendi.

- 6) Şeritler kapatıldı ve oda sıcaklığında (15–30°C) yatay çalkalayıcı üzerinde 1 saat inkübe edildi.
- 7) Her kuyucuğun içeriği boşaltıldı ve 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Son yıkama adımından sonra, plakadaki kalan yıkama tamponu emici kağıda sertçe vurularak uzaklaştırıldı.
- 8) Her kuyucuğa 100 µl substrat eklendi.
- 9) Karanlık ortamda, oda sıcaklığında (15–30°C) 10–20 dakika inkübe edildi.
- 10) Her kuyucuğa 100 µl durdurma çözeltisi eklendi ve iyice karıştırıldı.
- 11) Absorbans değeri, ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçüldü ve 630 nm referans dalga boyu olarak kullanıldı (şekil 10).



Şekil 10. Okside-LDL konsantrasyon-absorbans standart eğrisi

3.4.2. Serum sLOX-1 düzeyi ölçümü

Serum sLOX-1 düzeyi ölçümü BT Lab marka E1424Hu katalog numaralı insan kantitatif ELİSA kiti kullanılarak yapılmıştır (Tablo 6). Kit insan serumu,

plazması, hücre kültür süpernatanı, asit, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarında sLOX-1'in in vitro kantitatif ölçümü için biotinle işaretli 2. monoklonal antikor içeren sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır. İnsan sLOX-1 epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri eklendiğinde sLOX-1'in antikorla bağlanması sonucu antikor-antijen kompleksi oluşmaktadır. Ardından biotinle işaretli monoklonal sLOX-1 antikorları eklenerek antikor-antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş sLOX-1 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonları eklenir ve insan sLOX-1 düzeyiyle orantılı olarak mavi renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır. Çözeltinin renginin sarıya döndüğü görülür. Oluşan rengin absorbansı sLOX-1 düzeyi ile doğru orantılıdır. Mikroplate okuyucuda 450 nm'de absorbans ölçülür. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak sLOX-1 konsantrasyonları ng/ml olarak hesaplanmıştır (Şekil 11). Kitin analiz için ölçüm aralığı 0,05-10 ng/mL, sensitivitesi 0,023 ng/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10' un altı olarak verilmiştir.

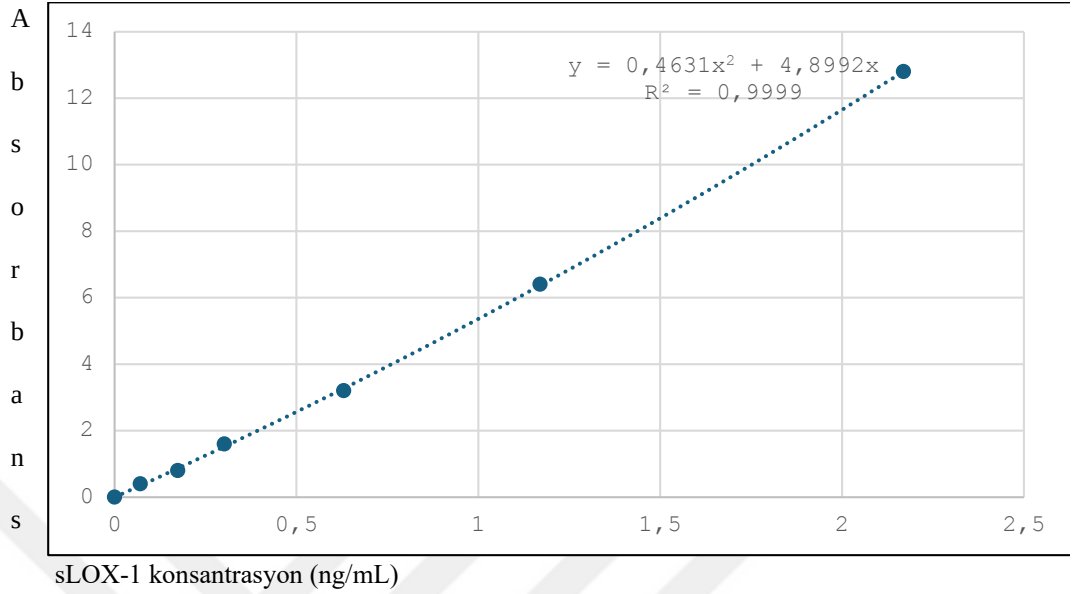
Deneyin Yapılışı

Tablo 6. Serum sLOX-1 analizi

1) Standart ve blank kuyucuklarına 50 µl standart, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
2) Biotinlenmiş antikor 10 µl sadece numune örneklerine eklendi.
3) Streptavidin-HRP hem numune hem standart örneklerine 50 µl eklendi.
4) Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
5) Substrat A solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
6) Substrat B solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
7) Solüsyonlar eklendikten sonra plate 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. Plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi. Renk maviye dönüştü.
8) Stop solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
9) Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüşmüştür. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikropate okuyucuda absorbanslar ölçülmüştür.

Hesaplama

Deney tablodaki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerden okunan absorbans değerinden blankten okunan absorbans değeri çıkarıldı. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak sLOX-1 konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı.



Şekil 11. sLOX-1 konsantrasyon-absorbans standart eğrisi

3.4.3. Serum YKL-40 düzeyi ölçümü

Serum YKL-40 düzeyi ölçümü BT Lab marka E2063Hu katalog numaralı insan kantitatif ELİSA kiti kullanılarak yapılmıştır (Tablo 7). Kit insan serumu, plazması, hücre kültür süpernatanı, asit, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarında sLOX-1'in in vitro kantitatif ölçümü için biotinle işaretli 2. monoklonal antikor içeren sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır. İnsan YKL-40 epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri eklendiğinde YKL-40'ın antikorla bağlanması sonucu antikor-antijen kompleksi oluşmaktadır. Ardından biotinle işaretli monoklonal YKL-40 antikorları eklenerek antikor-antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş YKL-40 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonları eklenir ve insan YKL-40 düzeyiyle orantılı olarak mavi renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma

solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır. Çözeltinin renginin sarıya döndüğü görülür. Oluşan rengin absorbanı YKL-40 düzeyi ile doğru orantılıdır. Mikroplate okuyucuda 450 nm'de absorban ölçülür. Standartların konsantrasyonu ve absorban değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak YKL-40 konsantrasyonları ng/ml olarak hesaplanmıştır (Şekil 12). Kitin analiz için ölçüm aralığı 1-400 ng/mL, sensitivitesi 0,61 ng/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10'un altı olarak verilmiştir.

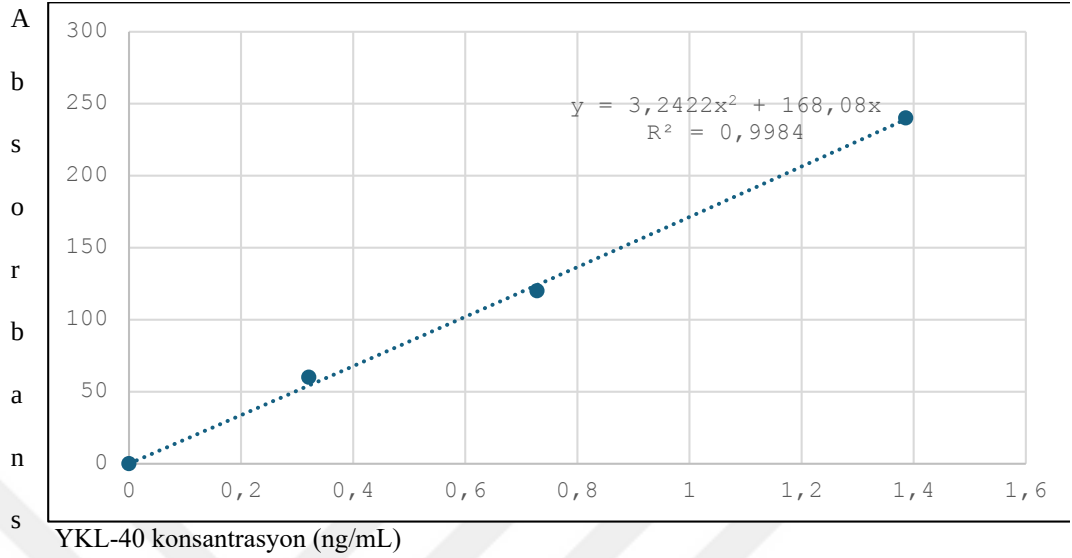
Deneyin Yapılışı

Tablo 7. Serum YKL-40 analizi

1) Standart ve blank kuyucuklarına 50 µl standart, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
2) Biotinlenmiş antikor 10 µl sadece numune örneklerine eklendi.
3) Streptavidin-HRP hem numune hem standart örneklerine 50 µl eklendi.
4) Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
5) Substrat A solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
6) Substrat B solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
7) Solüsyonlar eklendikten sonra plate 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. Plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi. Renk maviye dönüştü.
8) Stop solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
9) Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüşmüştür. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucuda absorbanlar ölçülmüştür.

Hesaplama

Deney tablodaki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerden okunan absorban değerinden blankten okunan absorban değeri çıkarıldı. Standartların konsantrasyonu ve absorban değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak YKL-40 konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı.



Şekil 12. YKL-40 konsantrasyon-absorbans standart eğrisi

3.4.4. Serum trombomodulin düzeyi ölçümü

Serum trombomodulin düzeyi ölçümü BT Lab marka E1183Hu katalog numaralı insan kantitatif ELİSA kiti kullanılarak yapılmıştır (Tablo 8). Kit insan serumu, plazması, hücre kültür süpernatanı, asit, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarında trombomodulin'in in vitro kantitatif ölçümü için biotinle işaretli 2. monoklonal antikor içeren sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır. İnsan trombomodulin epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri eklendiğinde trombomodulin'in antikorla bağlanması sonucu antikor-antijen kompleksi oluşmaktadır. Ardından biotinle işaretli monoklonal trombomodulin antikorları eklenerek antikor-antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş trombomodulin antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonları eklenir ve insan trombomodulin düzeyiyle orantılı olarak mavi renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun

eklenmesiyle sonlandırılır. Çözeltinin renginin sarıya döndüğü görülür. Oluşan rengin absorbansı trombomodulin düzeyi ile doğru orantılıdır. Mikroplate okuyucuda 450 nm'de absorbans ölçülür. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak trombomodulin konsantrasyonları ng/ml olarak hesaplanmıştır (Şekil 13). Trombomodulin seviyeleri, böbrek fonksiyonundan bağımsız bir değerlendirme sağlamak amacıyla plazma kreatinin seviyesine bölünerek normalize edildi. Trombomodulin indeksi, trombomodulin düzeyinin (ng/mL) plazma kreatinin düzeyine (mg/dL) bölünmesi ve elde edilen sonucun 100 ile çarpılmasıyla hesaplandı. Sonuçlar, ng/mg kreatinin birimiyle ifade edildi.

Kitin analiz için ölçüm aralığı 0,05-20 ng/mL, sensitivitesi 0,021 ng/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10' un altı olarak verilmiştir.

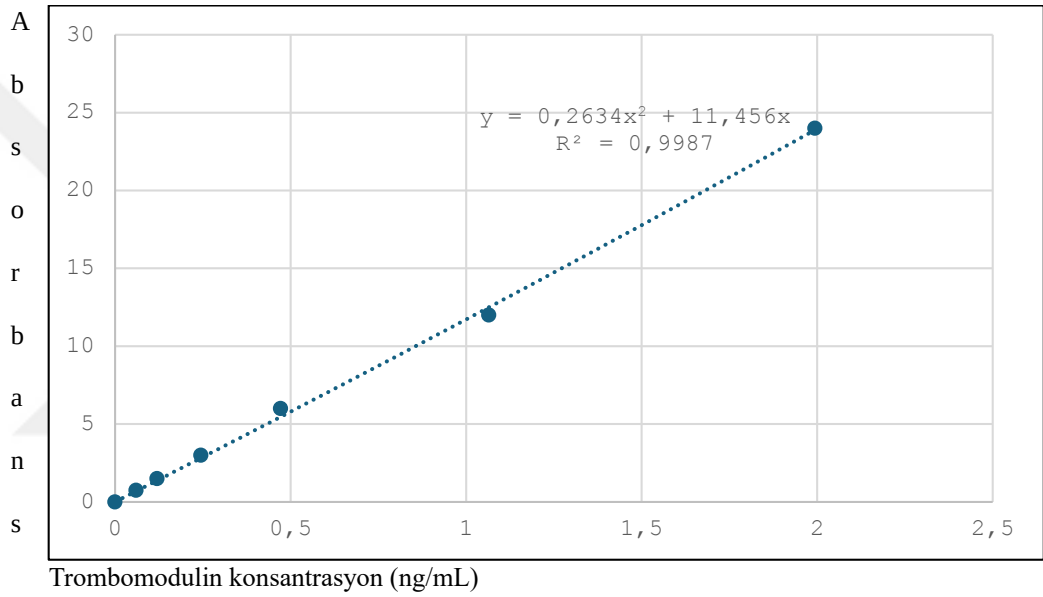
Deneyin Yapılışı

Tablo 8. Serum trombomodulin analizi

1) Standart ve blank kuyucuklarına 50 µl standart, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
2) Biotinlenmiş antikor 10 µl sadece numune örneklerine eklendi.
3) Streptavidin-HRP hem numune hem standart örneklerine 50 µl eklendi.
4) Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
5) Substrat A solüsyonu 50 µl standart,numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
6) Substrat B solüsyonu 50 µl standart,numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
7) Solüsyonlar eklendikten sonra plate 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. Plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.Renk maviye dönüştü.
8) Stop solüsyonu 50 µl standart,numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
9) Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüşmüştür. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucuda absorbanslar ölçülmüştür.

Hesaplama

Deney tablodaki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerden okunan absorbands değerinden blankten okunan absorbands değeri çıkarıldı. Standartların konsantrasyonu ve absorbands değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak trombomodulin konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı.



Şekil 13. Trombomodulin konsantrasyon-absorbans standart eğrisi

3.4.5. Serum okside-LDL antikor düzeyi ölçümü

Serum okside-LDL antikor düzeyi ölçümü BT Lab marka E2295Hu katalog numaralı insan kantitatif ELİSA kiti kullanılarak yapılmıştır (Tablo 9). Kit insan serumu, plazması, hücre kültür süpernatanı, asit, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarında okside-LDL antikor'un in vitro kantitatif ölçümü için sandviç ELISA metodunu kullanmaktadır. Plate önceden OLAB antikor ile kaplanmıştır. Serumda bulunan okside-LDL antikorunu eklenir ve kuyucukların yüzeyine kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretlenmiş insan OLAB

antikoru eklenir ve örnekteki okside-LDL antikoru ile bağlanır. Ardından Streptavidin-HRP eklenir ve biyotin ile işaretlenmiş OLAB antikoru ile etkileşime girer. İnkübasyon sonrası, bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve oluşan renk, örnekteki insan okside-LDL antikoru miktarıyla doğru orantılı olarak gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve absorbanlar 450 nm’de ölçülür. Okside-LDL antikor konsantrasyonları ng/ml olarak hesaplanmıştır (Şekil 14). Kitin analiz için ölçüm aralığı 1-300 ng/mL, sensitivitesi 0,5 ng/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10’ un altı olarak verilmiştir.

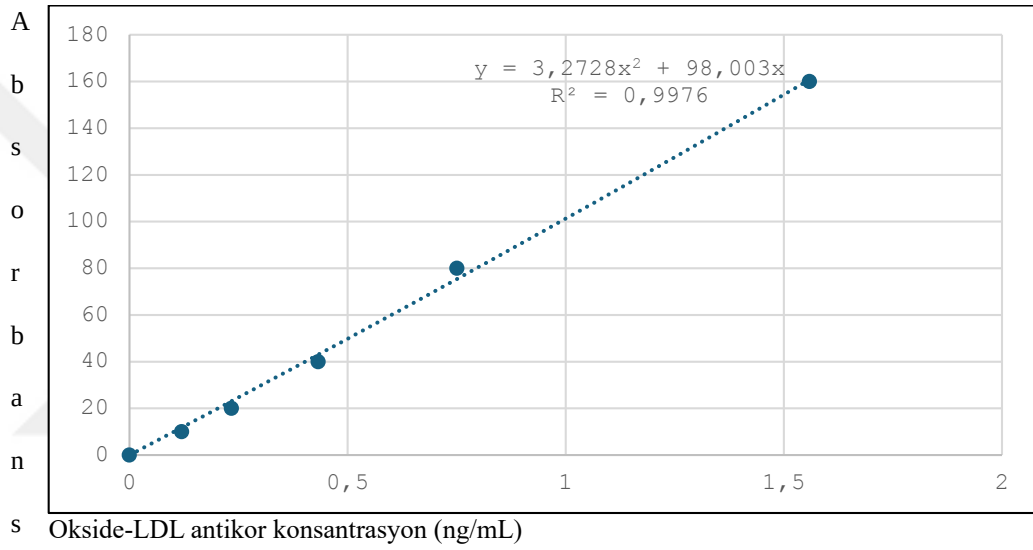
Deneyin Yapılışı

Tablo 9. Serum okside-LDL antikorun analizi

1) Standart ve blank kuyucuklarına 50 µl standart, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
2) Biyotinlenmiş antikor 10 µl sadece numune örneklerine eklendi.
3) Streptavidin-HRP hem numune hem standart örneklerine 50 µl eklendi.
4) Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak ‘S’ hareketi şeklinde karıştırıldı. 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
5) Substrat A solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
6) Substrat B solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
7) Solüsyonlar eklendikten sonra plate ‘S’ hareketi şeklinde karıştırıldı. Plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C’de inkübe edildi. Renk maviye dönüştü.
8) Stop solüsyonu 50 µl standart, numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
9) Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüşmüştür. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikropate okuyucuda absorbanlar ölçülmüştür.

Hesaplama

Deney tablodaki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerden okunan absorbans değerinden blankten okunan absorbans değeri çıkarıldı. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak okside-LDL antikor konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı.



Şekil 14. Okside-LDL antikor konsantrasyon-absorbans standart eğrisi

3.4.6. Serum ve idrar üromodulin düzeyi ölçümü

Serum ve idrar üromodulin düzeyi ölçümü BT Lab marka E4743Hu katalog numaralı insan kantitatif ELİSA kiti kullanılarak yapılmıştır (Tablo 10). Kit insan serumu, plazması, idrarı, hücre kültür süpernatanı, asit, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarında üromodulin'in in vitro kantitatif ölçümü için biotinle işaretli 2. monoklonal antikor içeren sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır. İnsan üromodulin epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri eklendiğinde üromodulin'in antikorla bağlanması sonucu antikor-antijen kompleksi oluşmaktadır. Ardından biotinle işaretli monoklonal

üromodulin antikorları eklenerek antikor-antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş üromodulin antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonları eklenir ve insan üromodulin düzeyiyle orantılı olarak mavi renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır. Çözeltinin renginin sarıya döndüğü görülür. Oluşan rengin absorbansı üromodulin düzeyi ile doğru orantılıdır. Mikroplate okuyucuda 450 nm'de absorbans ölçülür. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak serum ve idrar üromodulin konsantrasyonları ng/ml olarak hesaplanmıştır (Şekil 15). Kıtın analiz için ölçüm aralığı 1-400 ng/mL, sensitivitesi 0,51 ng/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10' un altı olarak verilmiştir.

Deneyin Yapılışı

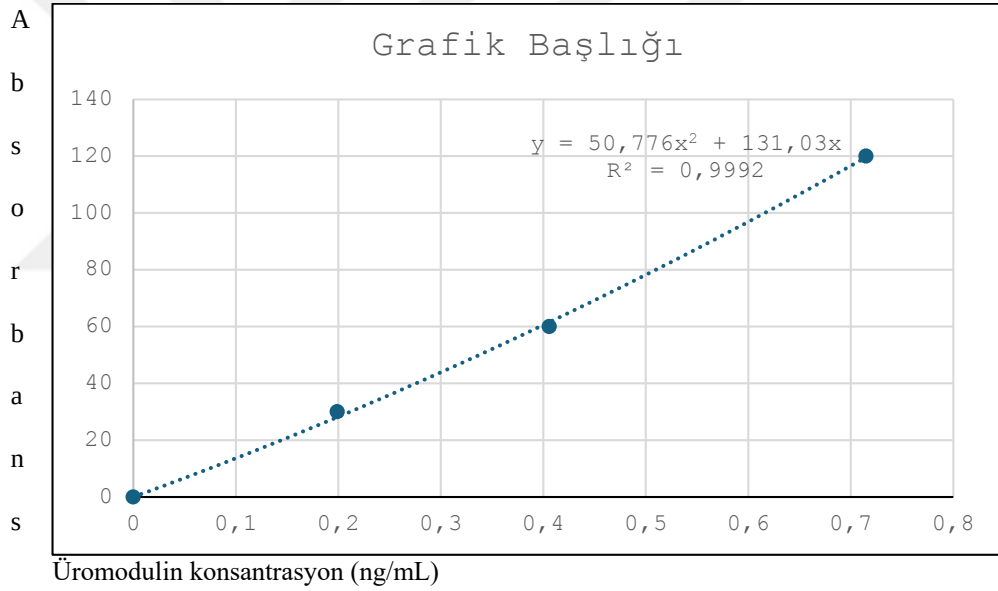
Tablo 10. Serum ve idrar üromodulinin analizi

1) Standart ve blank kuyucuklarına 50 µl standart, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
2) Biyotinlenmiş antikor 10 µl sadece numune örneklerine eklendi.
3) Streptavidin-HRP hem numune hem standart örneklerine 50 µl eklendi.
4) Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
5) Substrat A solüsyonu 50 µl standart,numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
6) Substrat B solüsyonu 50 µl standart,numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
7) Solüsyonlar eklendikten sonra plate 'S' hareketi şeklinde karıştırıldı. Plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.Renk maviye dönüştü.
8) Stop solüsyonu 50 µl standart,numune ve blank kuyucuklarına eklendi.
9) Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüşmüştür. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucuda absorbanslar ölçülmüştür.

Tablodaki adımlar hem serum hem idrar üromodulin konsantrasyonları ölçümü için geçerlidir.

Hesaplama

Deney tablodaki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerden okunan absorbans değerinden blankten okunan absorbans değeri çıkarıldı. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak üromodulin konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı.



Şekil 15. Üromodulin konsantrasyon-absorbans standart eğrisi

3.4.7. Serum lipoprotein A düzeyi ölçümü

Lipoprotein a düzeyleri, Atellica® NEPH 630 System cihazında immünel nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Analiz sırasında, tavşan kaynaklı anti-insan Lp(a) γ -globulin fraksiyonu ile kaplanmış polistiren partikülleri, Lp(a) içeren örneklerle karıştırılarak agregatlar oluşturdu. Bu agregatlar, numuneden geçen ışın demetini saçarak optik bir sinyal oluşturdu. Saçılan ışığın yoğunluğu, örnekteki

Lp(a) konsantrasyonu ile doğru orantılı olup, bilinen konsantrasyona sahip standartlarla karşılaştırılarak değerlendirildi. Lp(a) ölçümü için referans eğrileri, çok noktalı kalibrasyon yöntemiyle oluşturuldu. Örnekler 4 saat içinde analiz edildi. Sonuçlar mg/dL cinsinden verildi.

3.5. İstatistiksel Veri Analizi

Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum; kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Numerik verilerin dağılımına histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Tekrarlayan numerik veriler Wilcoxon Testi ve Bağımlı t testi ile analiz edildi. P anlamlılık değeri <0,05 olarak, 0,001'e eşit ve altındaki değerler güçlü anlamlı olarak kabul edilmiştir. Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman sıra korelasyon testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımları

Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $65,55 \pm 10,06$ ve minimum (min): 31 maksimum (maks): 88 olarak bulundu. Hastaların ikinci değerlendirmeye kadar geçen ortalama gün sayısı $48,8 \pm 12,46$; minimum gün farkı 33 maksimum gün farkı 81 olarak bulundu. Hastaların % 47'si (n=47) kadın, %53'ü (n=53) ise erkekti. Hastaların yarısı (n=50) KDIGO evre 3 iken, diğerleri evre 2 ve evre 4'tü.

Çalışmaya alınan hastalarda diyabetik nefropatiye eşlik eden hastalıklara dair bulgular incelendiğinde hipertansiyon % 100 (n=100) oranında en sık eşlik ederken, ateroskleroz %47 (n=47), koroner arter hastalığı %45 (n=45), demir eksikliği anemisi %31 (n=31), atrial fibrilasyon %8 (n=8) , hipotiroidi %7 (n=7), serebrovasküler olay %6 (n=6) oranında eşlik etmiştir. Periferik arter hastalığı %5 (n=5) oranında en az eşlik eden hastalıktır.

Hastaların tüm sosyodemografik verileri ile kronik hastalık durumları tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Hastaların sosyodemografik verileri ve kronik hastalıkları

Yaş (Ort.±SS/Min-Maks)		65,55±10,06 / 31-88	
		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	47	47,00
	Erkek	53	53,00
KDIGO evre	Evre 2	36	36,00
	Evre 3	50	50,00
	Evre 4	14	14,00
HT	Yok	0	0,00
	Var	100	100,00
KAH	Yok	55	55,00
	Var	45	45,00
SVO	Yok	94	94,00
	Var	6	6,00
PAH	Yok	95	95,00
	Var	5	5,00
Ateroskleroz	Yok	53	53,00
	Var	47	47,00
AF	Yok	92	92,00
	Var	8	8,00
DEA	Yok	69	69,00
	Var	31	31,00
Tiroid	Yok	93	93,00
	Var	7	7,00

Ort.: Ortalama S.S.: Standart sapma

Hastaların %35'inde (n=35) Konjestif Kalp Yetersizliği (KKY) mevcuttu. Bunların tiplerine bakıldığında %71,43'ünde (n=25) Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFpEF) varken ,Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFmEF) %11,43'ünde (n=4) ve Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFrEF) %17,14'ünde (n=6) mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda KKY görülme durumu ve görülen KKY tipleri

		Sayı	Yüzde
KKY	Yok	65	65,00
	Var	35	35,00
KY tipi	HFpEF	25	71,43
	HFmEF	4	11,43
	HFrEF	6	17,14

4.2. Hastaların Kullandıkları İlaçlar

Hastaların kullandıkları ilaç tiplerine bakıldığında; hastaların yarısına SGLT-2 inhibitörü Dapaglifozin başlanmışken diğer yarısına SGLT-2 inhibitörü Empaglifozin başlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların çalışma sırasında antihiperglisemik tedavi olarak kullandıkları ilaçlar sırasıyla; metformin (n=31 %31) , dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü (n=31 %31), insülin (n=23 %23) olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların çalışma sırasında antihipertansif tedavi olarak kullandıkları ilaçlar sırasıyla % 84'ü Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem İnhibitörü (RAAS), %56'sı Anjiotensin Reseptör Blokeri (ARB), %48'i Beta-bloker (BB), %46'sı Kalsiyum Kanal Blokeri (KKB), %29'u Anjiotensin Dönütürücü Enzim (ACE) İnhibitörü, %9'u Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA) kullandığı görülmüştür. Yine hastaların totalde %56'sı diüretik kullanırken bunların %22'si desal iken %34'ü tiyazid'dir.

Hastaların %42'si statin, %39'u Asetilsalisilik Asit (ASA), %19 'u P2Y12 Reseptör İnhibitörleri, %9'u Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK) ve % 1 oranında kumadin kullanma oranları vardır.

Hastaların %33'ü de Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) kullanmaktadır. Kullanılan ilaçların oranları tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13. Hastaların kullandıkları ilaç tipleri ve oranları

		Sayı	Yüzde
SGLT-2	Dapaglifozin	50	50,00
	Empaglifozin	50	50,00
ACE	Yok	71	71,00
	Var	29	29,00
ARB	Yok	44	44,00
	Var	56	56,00
MRA	Yok	91	91,00
	Var	9	9,00
RAAS	Yok	16	16,00
	Var	84	84,00
BB	Yok	52	52,00
	Var	48	48,00
KKB	Yok	54	54,00
	Var	46	46,00
Desal	Yok	78	78,00
	Var	22	22,00
Tiyazid	Yok	66	66,00
	Var	34	34,00
Statin	Yok	58	58,00
	Var	42	42,00
ASA	Yok	61	61,00
	Var	39	39,00
P2Y12 reseptör İnhibitörleri	Yok	81	81,00
	Var	19	19,00
Kumadin	Yok	99	99,00
	Var	1	1,00
DOAK	Yok	91	91,00
	Var	9	9,00
DPP4	Yok	69	69,00
	Var	31	31,00
Metformin	Yok	69	69,00
	Var	31	31,00
İnsulin	Yok	77	77,00
	Var	23	23,00
PPI	Yok	67	67,00
	Var	33	33,00

4.3. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastalarda Laboratuvar Bulguları

SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi (BAZAL) ile tedavi başladıktan sonraki serum kontrol glukoz, kan üre azotu , kreatinin, GFR, albümin, ürik asit ve hemoglobin (Hb) karşılaştırması Tablo 14’te gösterilmiştir.

Hastaların kilo ve Vücut kitle indeksi'nin (VKİ) kontrolde bazal düzeylerine göre istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta düştüğü görüldü ($p<0,001$).

Glukoz parametresine bakıldığında bazal duruma göre kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmemiştir ($p=0,06$).

BUN parametresine bakıldığında bazal duruma göre kontrolde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p=0,002$). Bu bulgu, tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber kan üre azotunun arttığını göstermektedir.

Kreatinin parametresi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir artış gösterdi ($p<0,001$). Bu bulgu, tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber kreatinin değerlerinin arttığını göstermektedir.

GFR parametresine bakıldığında bazal duruma göre kontrolde istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış gösterdi ($p<0,001$). Bu bulgu, tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber GFR değerlerinin azaldığını göstermektedir.

Albümin parametresine bakıldığında bazal duruma göre kontrolde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p=0,029$). Bu bulgu, tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber albümin değerlerinin arttığını göstermektedir.

Ürik asit parametresine bakıldığında bazal duruma göre kontrolde istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir düşüş gösterdi ($p<0,001$). Bu

bulgu, tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber ürik asit değerlerinin azaldığını göstermektedir.

Hemoglobin parametresine bakıldığında bazal duruma göre kontrolde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p=0,003$). Bu bulgu, tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber Hb değerlerinin arttığını göstermektedir.

Tablo 14. Hastaların kilo, VKİ, glukoz, Hb, BUN, kreatinin, GFR, ürik asit ve albümin parametrelerinin kontrol ve bazal düzeylerinin değerlendirilmesi

	Bazal (n=100)				Kontrol (n=100)				p
	Ort.±SS	Median	Minimum	Maximum	Ort.±SS	Median	Minimum	Maximum	
Kilo	76,6±13,6	75,00	55,00	130,00	74,9±12	74,00	55,00	117,00	<0,001**
VKİ	27,5±4,7	26,46	20,96	47,00	26,9±4,3	26,05	20,57	44,00	<0,001**
Glukoz (mg/dL)	129,11±42,9	122,00	56,00	276,00	124,5±38	114,00	58,00	302,00	0,060
BUN (mg/dL)	27,7±13,4	23,00	10,00	73,00	29,7±14,6	25,00	11,00	78,00	0,002*
Kreatinin (mg/dL)	1,46±0,53	1,33	0,77	3,09	1,56±0,6	1,42	0,81	3,40	<0,001**
GFR (%)	52,47±18,32	52,5	20,00	89,00	49,780±19,03	47	17,00	90,00	<0,001**
Albümin (g/dL)	4,3±0,4	4,40	3,40	5,30	4,4±0,3	4,50	3,70	5,20	0,029*
Ürik asit (mg/dL)	6,65 ±1,72	6,7	2,30	10,60	6,08±1,52	5,9	2,50	10,80	<0,001**
Hb (g/dL)	12,9 ±1,8	13,05	8,40	17,20	13,1±1,8	13,20	7,00	17,60	0,003*

* $p<0,05$: istatistiksel olarak anlamlı ** $p<0,001$ istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı

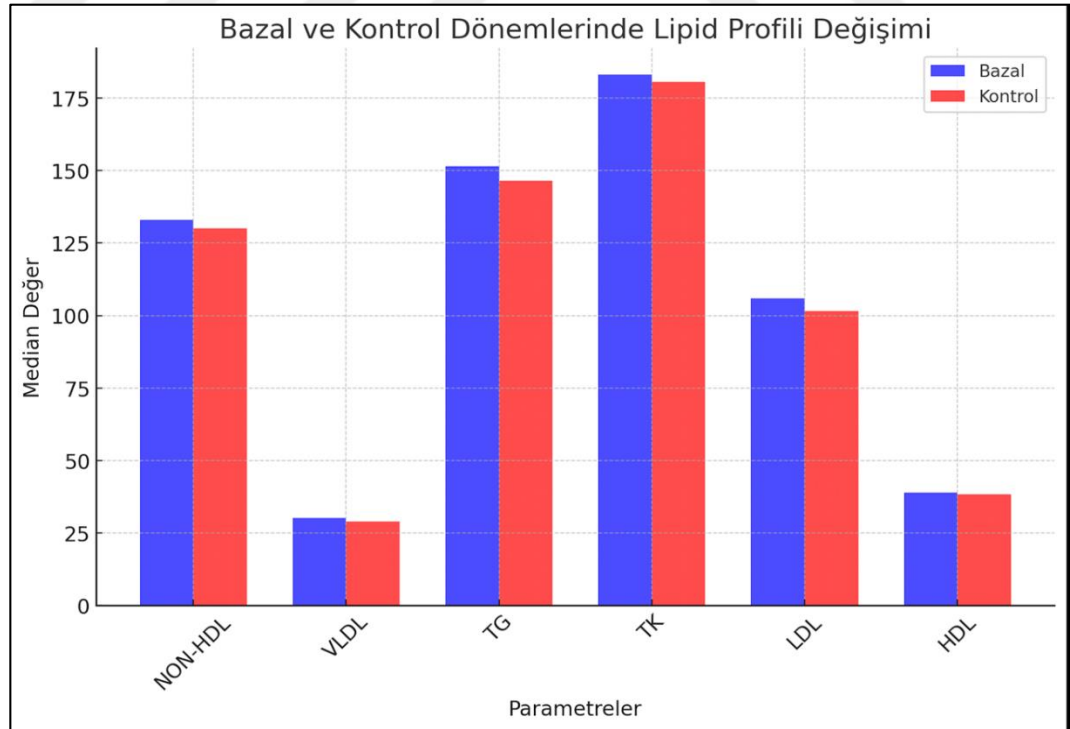
4.4. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastaların Lipid Düzeyi Bulguları

Hastaların kan lipidleri ve pro BNP değerlerinin tedavi öncesi (BAZAL) ve kontrol düzeylerine bakıldı (Grafik 1). Kan lipidlerindeki (Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol dışı (NON-HDL), VLDL, trigliserid (TG) , total kolesterol (TK), LDL, HDL) bazal ve kontrol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalarda sadece KKY saptanan 35 hastada pro BNP

düzeylerine bakıldı. Pro BNP’de kontrol döneminde bazale kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların kan lipidleri ve proBNP parametrelerinin bazal ve kontrol düzeylerinin değerlendirilmesi

	Bazal (n=100)				Kontrol (n=100)				p
	Ort.±SS	Median	Minimum	Maximum	Ort.±SS	Median	Minimum	Maximum	
NON-HDL (mg/dL)	139,9±55,4	133,00	32,20	315,00	139±52,7	130,00	58,00	334,70	0,912
VLDL (mg/dL)	34,8±16,6	30,30	12,00	91,00	36,9±22,6	29,10	13,60	125,00	0,332
TG (mg/dL)	174±83,6	151,50	60,00	455,00	182,2±105,7	146,50	68,00	625,00	0,271
TK (mg/dL)	185,2±59,6	183,00	94,00	395,00	182,9±58,4	180,50	89,00	406,00	0,953
LDL (mg/dL)	109,5±50,1	106,00	11,00	276,00	108,2±50	101,60	19,00	316,40	0,929
HDL (mg/dL)	42,5±13,1	39,05	22,60	82,40	42,1±14,5	38,40	20,20	103,10	0,314
Pro BNP(n=35) (pg/mL)	2359,5±2744,8				1689,8±1889,9				<0,001



Grafik 1. Hastaların kan lipid parametrelerinin kontrol ve bazal düzeylerinin değişimi

4.5. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastaların Spot İdrarda Bakılan Parametrelerin Bulguları

Hastaların spot protein, spot kreatinin, protein/kreatinin oranı, spot mikroalbümin ve mikroalbümin/kreatinin oranı değerlerinin bazal ve kontrol düzeylerine bakıldı (Tablo 16).

Hastaların tedavi öncesi ve kontroldeki spot idrarda protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Grafik 2).

Hastaların tedavi öncesi ve kontroldeki spot idrarda kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Grafik 3).

Hastaların tedavi öncesi ve kontroldeki idrarda protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Grafik 4).

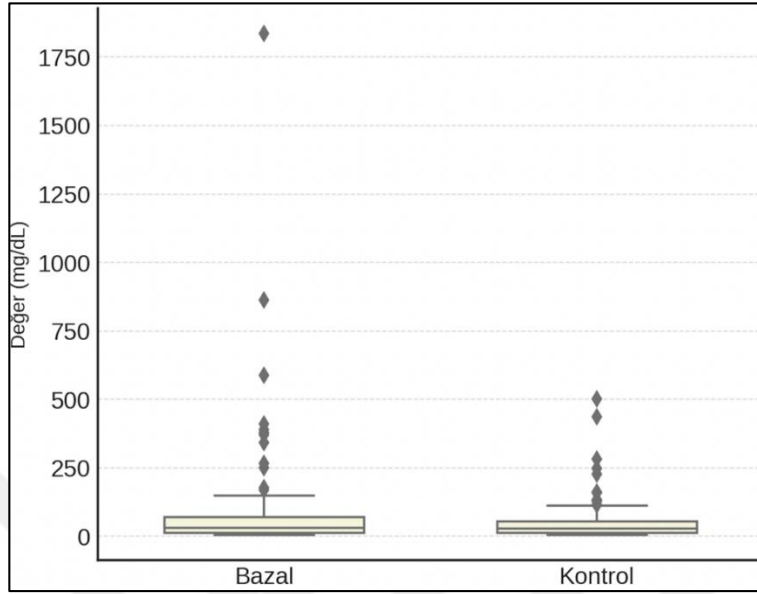
Spot mikroalbümin değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.149$) (Grafik 5).

Mikroalbümin/kreatinin oranında ise istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış izlendi ($p<0,001$) (Grafik 6).

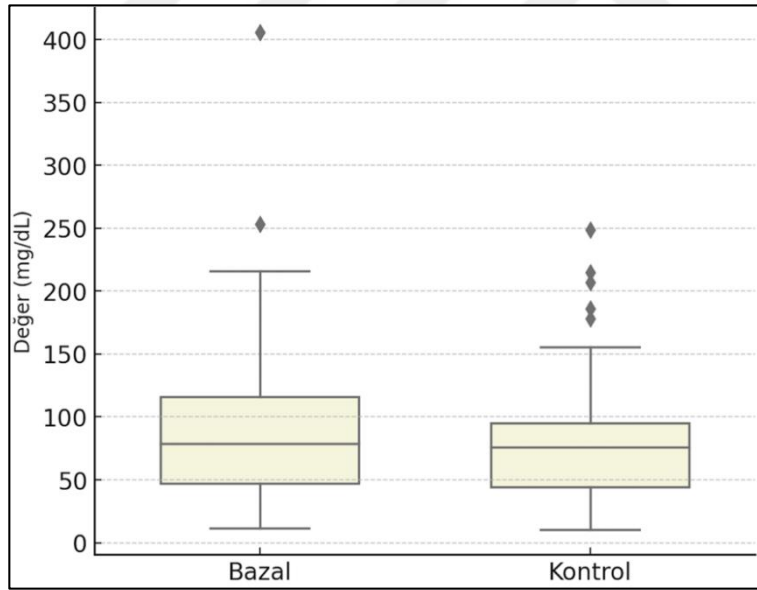
Tablo 16. Hastaların spot protein, spot kreatinin, protein/kreatinin, spot mikroalbümin, mikroalbümin/kreatinin parametrelerinin kontrol ve bazal düzeylerinin değerlendirilmesi

	Bazal (n=100)				Kontrol (n=100)				p
	Ort±SS	Median	Minimum	Maximum	Ort±SS	Median	Minimum	Maximum	
Spot protein (mg/dL)	92,04±218,89	31,40	6,00	1836,80	54,99±78,59	30,40	6,00	504,30	0,036*
Spot kreatinin (mg/dL)	91,69±62,26	79,00	11,82	405,72	76,28±43,11	76,11	10,39	248,94	0,004*
Protein/kreatinin (mg/g kreatinin)	1236,35±2244,63	390,54	62,00	12788,70	810,47±1011,02	456,42	75,45	6183,94	0,012*
Spot mikroalbümin (mg/dL)	56,38±179,35	9,02	1,11	1650,00	33±62,36	9,41	1,11	374,00	0,149
Mikroalbümin/kreatinin (mg/g kreatinin)	586,33±961,32	144,15	7,66	3777,60	387,27±627,77	145,72	10,96	586,14	<0,001**

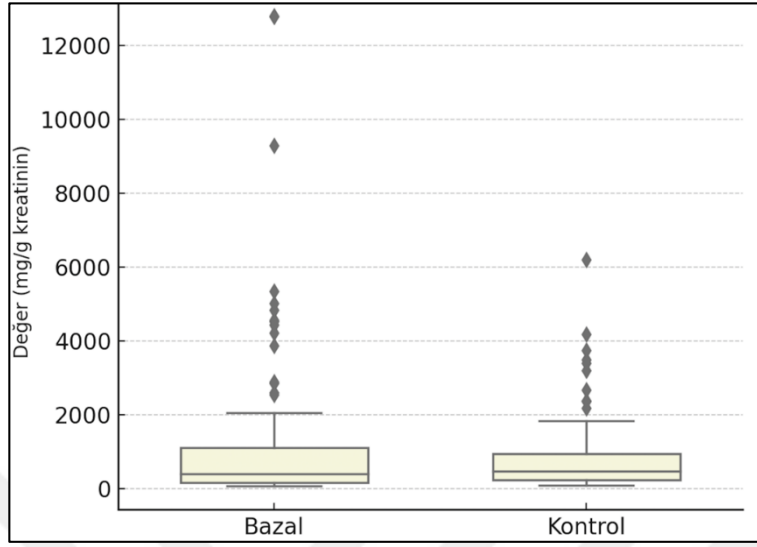
* $p<0,05$: istatistiksel olarak anlamlı ** $p<0,001$ istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı



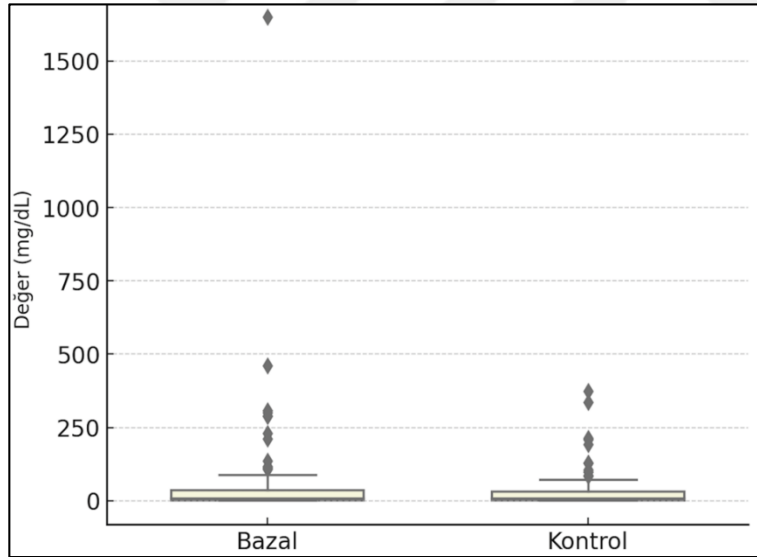
Grafik 2. Bazal ve kontrol grupları arasında spot protein dağılımı



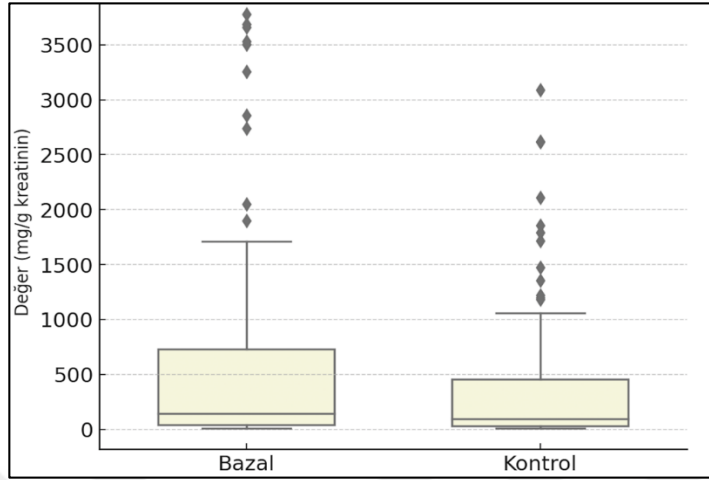
Grafik 3. Bazal ve kontrol grupları arasında spot kreatinin dağılımı



Grafik 4. Bazal ve kontrol grupları arasında protein/kreatinin oran dağılımı



Grafik 5. Bazal ve kontrol grupları arasında spot mikroalbümin dağılımı



Grafik 6. Bazal ve kontrol grupları arasında mikroalbümin/kreatinin oran dağılımı

4.6. SGLT-2 İnhibitörü Başlanan Hastaların lipoprotein a,okside-LDL, Anti Ox-LDL Antikoru, slox-1, YKL-40, Trombomodulin ve Üromodulin Bulguları

Hastalarda lipoprotein a ve elisa parametrelerinin (okside-LDL, anti ox-LDL antikoru, slox-1, YKL-40, trombomodulin ve üromodulin) bazal ve kontrol düzeylerine bakıldı (Tablo 17).

Hastaların bazaldeki değerleri LİPOPROTEİN A $35,86 \pm 49,9$ mg/dL ; OKSİDE-LDL $43,84 \pm 42,93$ ng/mL ; ANTİ OX-LDL ANTİKORU $48,21 \pm 30,56$ ng/mL; SLOX-1 $2,18 \pm 1,1$ ng/mL; TROMBOMODULİN $6,04 \pm 3,49$ ng/mL; TROMBOMODULİN İNDEKS $4,53 \pm 2,85$ ng/mg kreatinin; YKL-40 $69,85 \pm 35,28$ ng/mL; İDRAR ÜROMODULİN $22,99 \pm 39,04$ ng/mL; SERUM ÜROMODULİN $90,84 \pm 80,35$ ng/mL olarak bulundu.

Hastaların kontroldeki değerleri ise LİPOPROTEİN A $35,75 \pm 50,64$ mg/dL; OKSİDE-LDL $29,89 \pm 27,94$ ng/mL; ANTİ OX-LDL ANTİKORU $57,40 \pm 32,18$ ng/mL; SLOX-1 $1,79 \pm 1,11$ ng/mL; TROMBOMODULİN $4,42 \pm 2,77$ ng/mL; TROMBOMODULİN İNDEKS $3,23 \pm 2,29$ ng/mg kreatinin ; YKL-40 $51,33 \pm 35,81$

ng/mL; İDRAR ÜROMODULİN $97,43 \pm 29,37$ ng/mL; SERUM ÜROMODULİN $76,4 \pm 55,5$ ng/mL olarak bulundu (Grafik 7).

Ox-LDL parametresi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış gösterdi ($p < 0,001$). Bu bulgu, ilaç alan hastaların tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber serum Ox-LDL değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir (Grafik 8).

Anti ox-LDL antikor parametresi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir artış gösterdi ($p < 0,001$). Bu bulgu, ilaç alan hastaların tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber serum Anti ox-LDL antikoru değerlerinin anlamlı ölçüde arttığını göstermektedir (Grafik 9).

Slox-1 parametresi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış gösterdi ($p < 0,001$). Bu bulgu, ilaç alan hastaların tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber serum slox-1 değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir (Grafik 10).

Trombomodulin ve trombomodulin indeksi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış gösterdi ($p < 0,001$). Bu bulgu, ilaç alan hastaların tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber serum trombomodulin ve trombomodulin indeks değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir (Grafik 11).

İdrar üromodulin parametresi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir artış gösterdi

($p<0,001$). Serum üromodulin parametresi incelendiğinde ise kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış gösterdi ($p<0,001$). Bu bulgular ilaç alan hastaların tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber serum üromodulin değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığını; idrar üromodulin değerlerinin anlamlı ölçüde arttığını göstermektedir (Grafik 12).

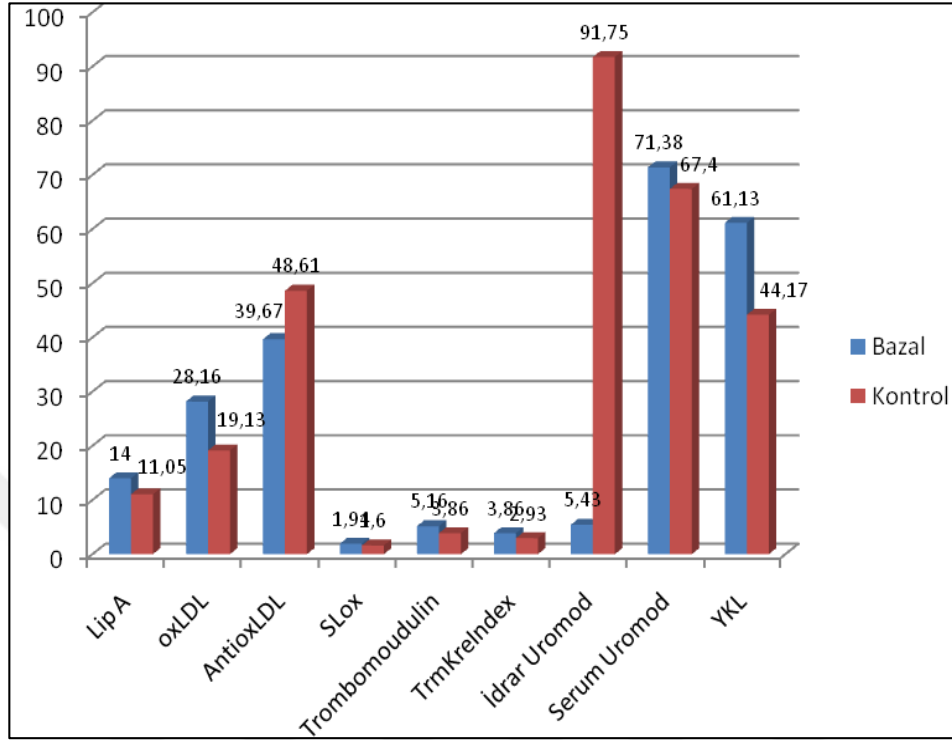
YKL-40 parametresi incelendiğinde, kontrol aşamasında bazal değerlere kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek anlamlılıkta bir azalış gösterdi ($p<0,001$). Bu bulgu, ilaç alan hastaların tedavi öncesine göre ilaç kullanımı ile beraber serum YKL-40 değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir (Grafik 13).

Lp (a) parametresine bakıldığında ise bazale göre kontrolde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,408$) (Grafik 14).

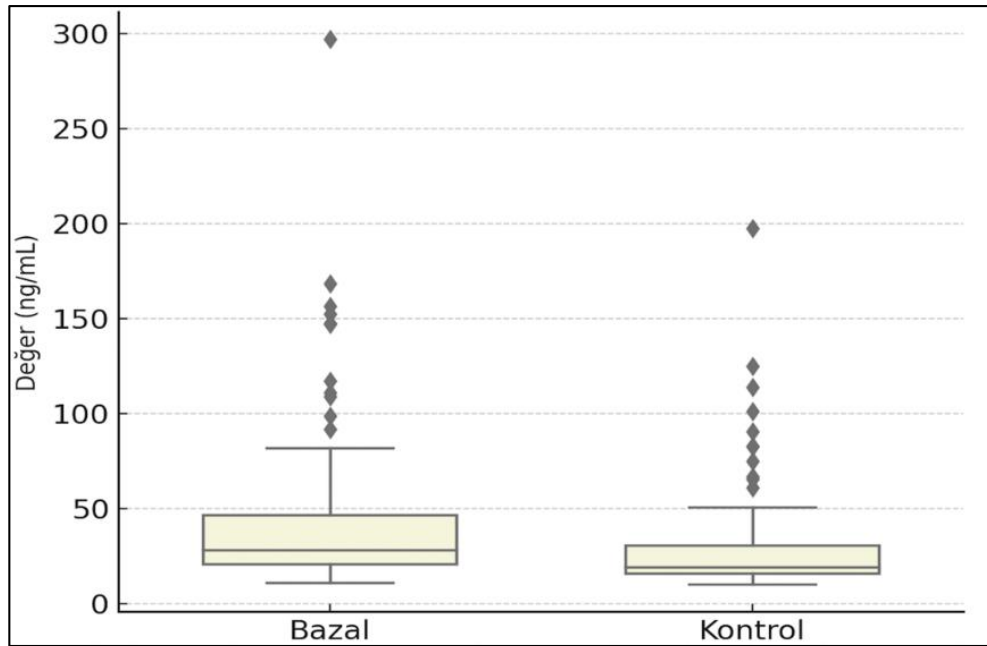
Tablo 17. Hastaların bakılan Lp(a) ve ox-LDL, anti ox-LDL antikorı, slox-1, YKL-40, trombomodulin ve üromodulin) parametrelerinin bazal-kontrol düzeylerinin değerlendirilmesi

Bazal(n=100) Kontrol(n=100)					
	Mean±SS	Med(min-max)	Mean±SS	Med(min-max)	p
Lp (a) (mg/dL)	35,86±49,9	14(1,7-180)	35,75±50,64	11,05(1,7-177)	0,408
Ox-LDL (ng/mL)	43,84±42,93	28,16(11,09-297,02)	29,89±27,94	19,13(10,08-197,57)	<0,001**
Anti Ox-LDL antikor (ng/mL)	48,21±30,56	39,67(9,93-187,01)	57,40±32,18	48,61(12-212,21)	<0,001**
SLox-1 (ng/mL)	2,18±1,1	1,94(0,1-6,98)	1,79±1,11	1,60(0,02-6,7)	<0,001**
Trombomodulin (ng/mL)	6,04±3,49	5,16(1,34-26,64)	4,42±2,77	3,86(1,32-19,14)	<0,001**
Trombomodulin indeks (ng/mg kreatinin)	4,53±2,85	3,86(1,16-19,75)	3,23±2,29	2,93(0,65-13,51)	<0,001**
YKL-40 (ng/mL)	69,85±35,28	61,13(25-209,36)	51,33±35,81	44,17(4,88-308,56)	<0,001**
İdrar Üromodulin (ng/mL)	22,99±39,04	5,43(0,97-238,24)	97,43±29,37	91,75(41,63-225,32)	<0,001**
Serum Üromodulin (ng/mL)	90,84±80,35	71,38(3,31-542,91)	76,4±55,5	67,40(1,32-330,87)	<0,001**

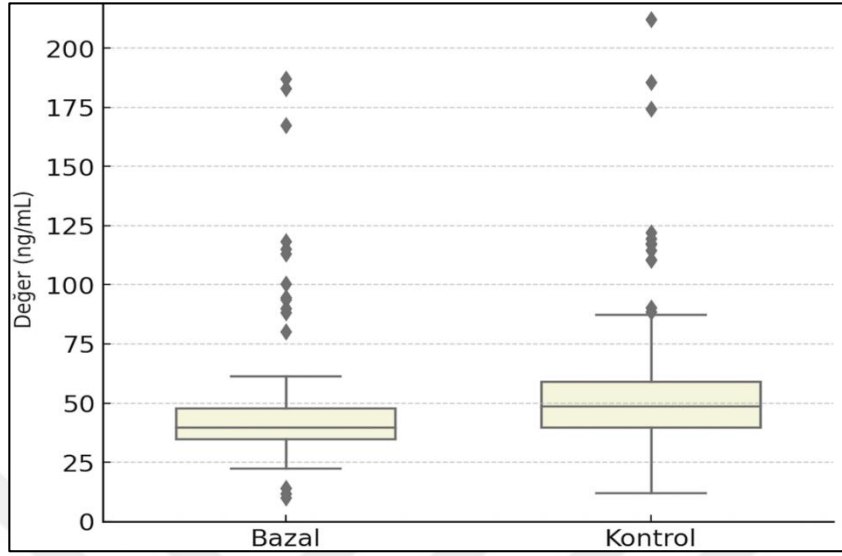
** $p<0,001$ istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı



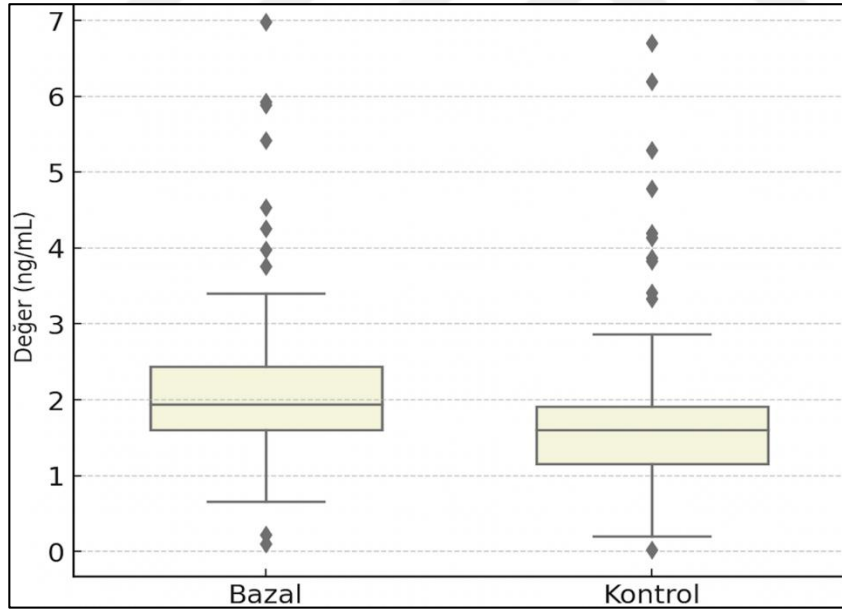
Grafik 7. Bazal ve kontrol grupları arasında Lp(a), ox-LDL, anti ox-LDL antikoru, slox-1, YKL-40, trombomodulin ve üromodulin parametrelerinin değerlendirilmesi (Tablo 17)



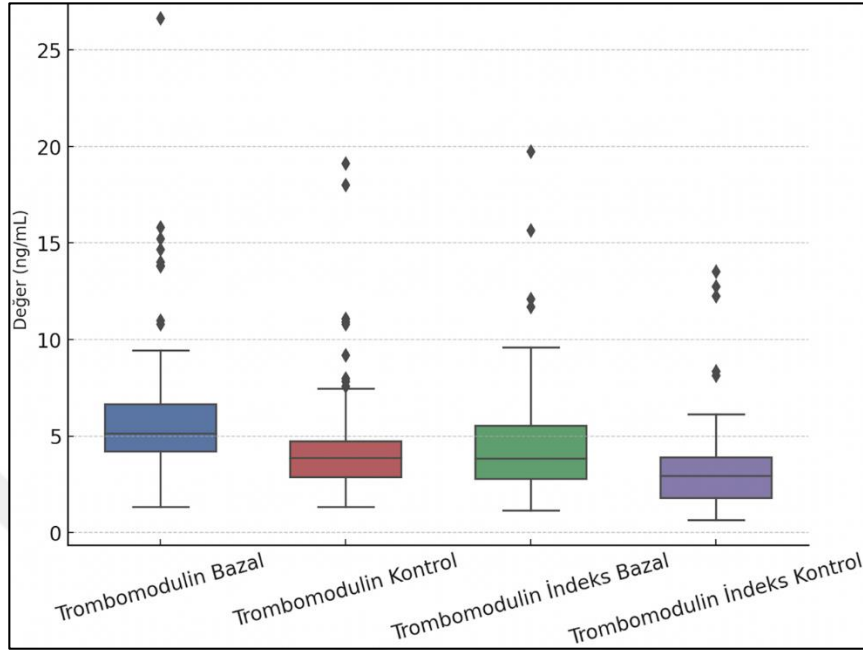
Grafik 8. Bazal ve kontrol grupları arasında Ox-LDL parametresinin değerlendirilmesi



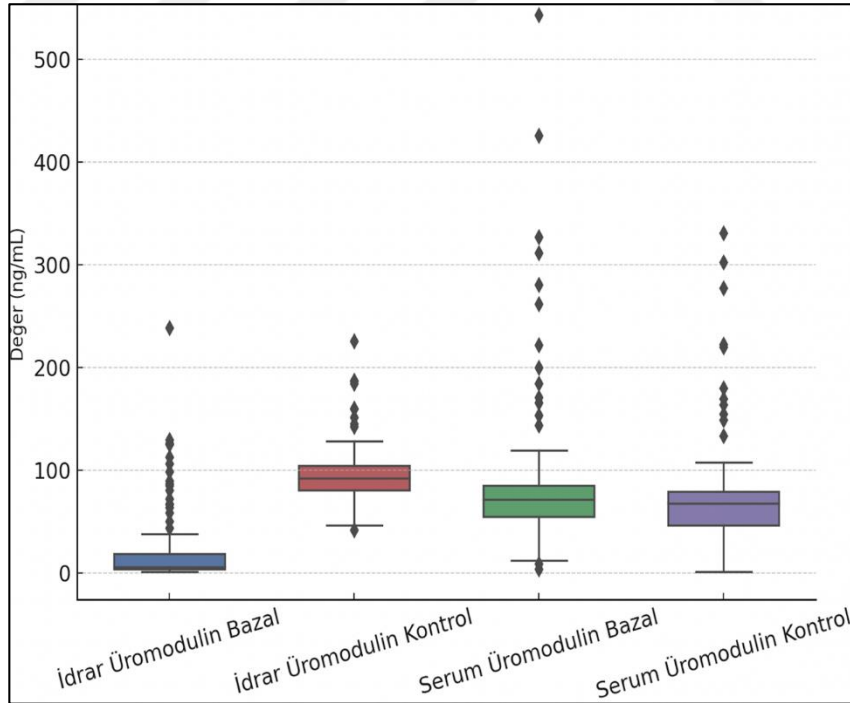
Grafik 9. Bazal ve kontrol grupları arasında Anti Ox-LDL antikor parametresinin değerlendirilmesi



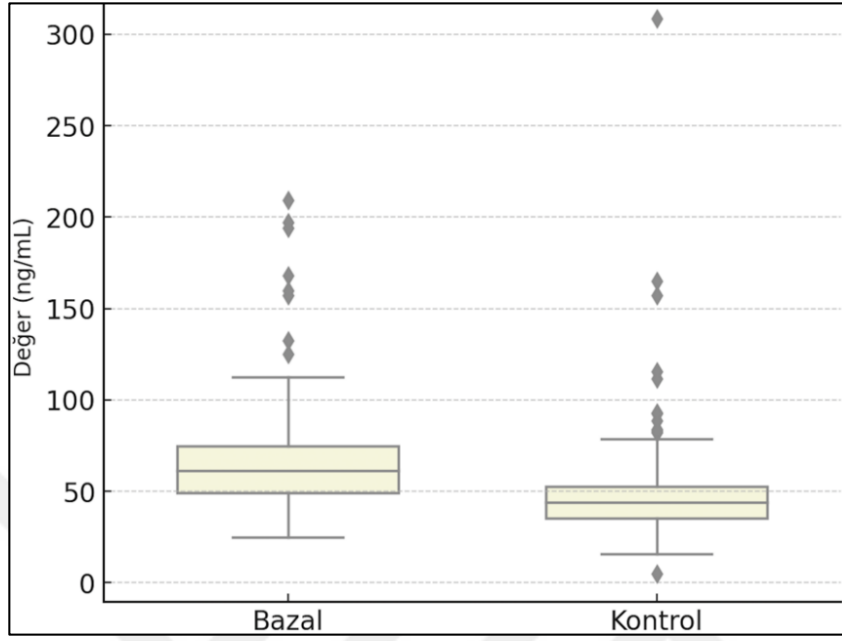
Grafik 10. Bazal ve kontrol grupları arasında Slox-1 parametresinin değerlendirilmesi



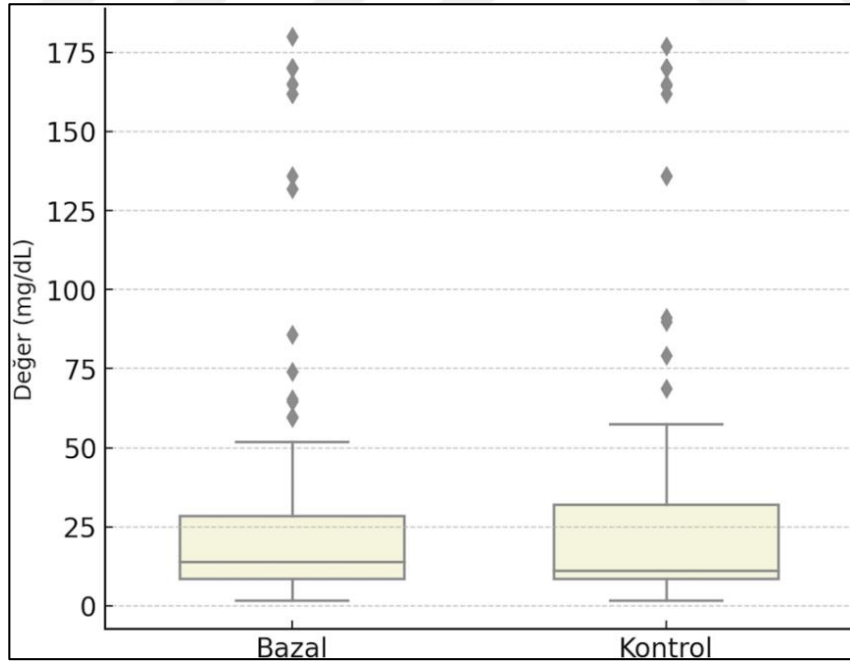
Grafik 11. Bazal ve kontrol grupları arasında trombomodulin parametresi ve trombomodulin indeksinin değerlendirilmesi



Grafik 12. Bazal ve kontrol grupları arasında üromodulin parametresinin serum ve idrarda değerlendirilmesi



Grafik 13. Bazal ve kontrol grupları arasında YKL-40 parametresinin değerlendirilmesi



Grafik 14. Bazal ve kontrol grupları arasında Lp (a) parametresinin değerlendirilmesi

Tablo 18. Lp(a), ox-LDL, anti ox-LDL antikor, slox-1, trombomodulin, idrar üromodulin, serum üromodulin ve YLK-40 korelasyon tablosu

	Lp(a)	Ox-LDL	anti-ox-LDL antikor	Slox-1	sTM	Uumod	Sumod	YLK-40
Lp(a) r	1,000	0,020	-0,205*	0,055	0,023	-0,002	0,151	-0,090
P	,	0,842	0,041	0,587	0,820	0,982	0,134	0,372
Ox-LDL r	0,020	1,000	-0,031	0,259**	-0,014	-0,454**	-0,162	0,431**
P	0,842	,	0,757	0,009	0,890	<0,001	0,106	<0,001
anti-ox-LDL r	-0,205*	-0,031	1,000	-0,312**	-0,130	0,211*	0,298**	0,110
P	0,041	0,757	,	0,002	0,197	0,035	0,003	0,277
Slox-1 r	0,055	0,259**	-0,312**	1,000	-0,219*	-0,291**	-0,112	-0,018
P	0,587	0,009	0,002	,	0,028	0,003	0,266	0,861
sTM r	0,023	-0,014	-0,130	-0,219*	1,000	-0,096	-0,148	-0,347**
P	0,820	0,890	0,197	0,028	,	0,342	0,141	<0,001
Uumod r	-0,002	-0,454**	0,211*	-0,291**	-0,096	1,000	0,244*	0,151
P	0,982	<0,001	0,035	0,003	0,342	,	0,015	0,134
Sumod r	0,151	-0,162	0,298**	-0,112	-0,148	0,244*	1,000	-0,180
P	0,134	0,106	0,003	0,266	0,141	0,015	,	0,073
YLK-40 r	-0,090	0,431**	0,110	-0,018	-0,347**	0,151	-0,180	1,000
P	0,372	<0,001	0,277	0,861	<0,001	0,134	0,073	,

r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık değeri, * Çift yönlü zayıf anlamlı korelasyon, ** Çift yönlü güçlü anlamlı korelasyon

Lp (a) ile Anti-oxLDL antikor arasında negatif yönde anlamlı zayıf korelasyon mevcuttur ($r=-0,205$; $p=0,041$).

YLK-40 ile ox-LDL arasında pozitif yönde anlamlı orta derecede korelasyon mevcuttur ($r=0,431$; $p<0,001$).

Ox-LDL seviyeleri azaldıkça üriner üromodulin seviyelerinin arttığı ve bu iki parametre arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r=-0,454$, $p<0,001$).

Ox-LDL seviyeleri azaldıkça sLOX-1 seviyelerinin de azaldığı ve bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0,259$, $p=0,009$).

Ox-LDL antikor seviyeleri arttıkça üriner üromodulin seviyelerinin de arttığı ve bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0,211$, $p=0,035$).

SLOX-1 seviyeleri azaldıkça anti ox-LDL antikor seviyelerinin arttığı ve bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde negatif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0,312$, $p=0,002$)

SLOX-1 seviyeleri azaldıkça üriner üromodulin seviyelerinin arttığı ve bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde negatif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0,291$, $p=0,003$) (Tablo 18).

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropati, diyabetin en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, böbrek sağlığını olumsuz etkilediği gibi kardiyovasküler sistem üzerinde de ek bir yük oluşturmaktadır. Bu hastalığın ilerleyişi, oksidatif stresin artışı, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla yakından ilişkilidir (189).

SGLT-2 inhibitörleri, sadece kan şekeri düzeylerini düşürmekle kalmayıp, böbrek fonksiyonlarını koruyarak kronik böbrek hastalığının ve kardiyovasküler olayların gelişme riskini de azaltmaktadır. Özellikle ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve azalmış kalp yetmezliğinin önlenmesinde önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (190). Bu ilaçlar glomerüler hiperfiltrasyonu baskılayarak böbrek fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olurken, oksidatif stresin ve inflamatuvar yanıtın da azalmasına katkı sağlamaktadır (191).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini geniş çapta değerlendiren ilk büyük klinik araştırma EMPA-REG OUTCOME çalışmasıdır. Bu çalışma tip 2 diyabetli ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan bireylerde yürütülmüştür. Zinman ve arkadaşları tarafından empagliflozinin kardiyovasküler ve böbrek sonuçlarına etkisini inceleyen bu çalışmada, hastalar günde bir kez empagliflozin ya da plasebo almak üzere seçilmiştir. Çalışmanın takip süresi 3 yıl olarak belirlenmiş olup ilaç tedavisi tamamlandıktan 30 gün sonra ilk kontrol değerlendirmesi yapılmıştır. Empagliflozin alan hastaların tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış risklerini, plasebo grubuna

kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulmuşlardır. Empagliflozin tedavisinin nefropati gelişimi veya mevcut böbrek hasarının ilerleme riskini anlamlı düzeyde azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, bu ilacı kullanan hastalarda serum kreatinin seviyelerinin iki katına çıkma olasılığının belirgin şekilde düştüğünü ve SDBH'na ilerleme riskinin azaldığını rapor etmişlerdir. Bunun yanı sıra empagliflozin tedavisinin albüminüri seviyelerinde de anlamlı bir azalma sağladığını; normoalbüminürik hastalarda %7, mikroalbüminürik hastalarda %25 ve makroalbüminürik hastalarda %32 oranında düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir (2).

Heerspink ve arkadaşları, DAPA-CKD çalışmasında dapagliflozinin, kronik böbrek hastalığı olan bireylerde SDBY , böbrek fonksiyonunda %50'den fazla düzelme ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini anlamlı ölçüde azalttığını bildirmiştir. Çalışma, tip 2 diyabetli ve diyabetsiz KBH hastalarında SGLT-2 inhibitörü dapagliflozinin uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Hastalar toplam 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Klinik değerlendirmeler ilk olarak 2. haftada, ardından 2., 4. ve 8. aylarda, sonrasında ise her 4 ayda bir düzenli olarak gerçekleştirilmiştir (187).

Wiviott ve arkadaşları, Dapagliflozin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışması – Tromboliz ve Miyokard Enfarktüsü için Değerlendirme (DECLARE–TIMI 58) çalışmasında dapagliflozinin tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Ortalama 4,2 yıl süren takip boyunca, 17.000'den fazla hastanın incelendiği çalışma bulgularına göre ; dapagliflozin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya kalp yetmezliği öyküsünden bağımsız

olarak geniş bir hasta grubunda kardiyovasküler olayları azaltmış, özellikle kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarında belirgin bir düşüş sağlamıştır (192).

KDIGO kılavuzları, SGLT-2 inhibitörlerini diyabetik kronik böbrek hastalığı olan bireylerde güçlü bir kanıt temeline dayandırarak en yüksek öneri düzeyi olan 1A sınıfında önermektedir. Amerikan Diyabet Derneği , Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği gibi önde gelen kuruluşlar, diyabetik kronik böbrek hastalığı olan bireyler için kılavuzlarını güncelleyerek SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımını önermektedir. Yapılan değerlendirmelere göre, eGFR 30 mL/dak/1,73 m²'ye kadar olan tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin, empagliflozin veya kanagliflozin tedavisinin, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (193).

Çalışmamızda, diyabetik böbrek hastalığı olan 100 bireyde serum ox-LDL, anti-okside LDL antikoru, sLOX-1, Lp(a), trombomodulin, serum ve idrar üromodulin düzeylerindeki değişimler, SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önce ve tedavi sürecinin 4-12. haftaları arasında değerlendirilmiştir.

Oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunun artan ox-LDL ile yansıtıldığı ve diyabetik böbrek hastalığında proteinüri gelişimi ile böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, podosit hasarına neden olan ox-LDL'nin anormal birikimi ile karakterizedir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte ox-LDL seviyelerinin giderek arttığı gösterilmiştir (194).

Roumeliotis ve arkadaşları, proteinürik diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda plazma okside düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ile klinik son

noktalar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya yerleşik proteinürik DBH ve diyabetik retinopatisi olan 91 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada, artmış ox-LDL seviyelerinin proteinürik DBH'de hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, ox-LDL'nin diyabetik retinopatisi olan proteinürik DBH hastalarında mortalite ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (195). Jiang ve arkadaşları, ox-LDL birikiminin DBH'den son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme sürecinde etkili olabileceğini ve bu süreçte podosit hasarına katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, evre III DBH hastalarında serum ox-LDL seviyelerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde arttığını rapor etmişlerdir (196).

Yaptığımız literatür araştırmasında, SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası ox-LDL seviyelerindeki değişimi değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir.

Xu ve arkadaşlarının 2024 yılında fare modelleri üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, SGLT-2 inhibitörü empagliflozinin otofajiyi indükleyerek ateroskleroz progresyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmada, empagliflozin tedavisinin makrofajlarda otofajiyi aktive ettiği, inflamasyonu baskıladığı ve köpük hücre oluşumunu engelleyerek aterosklerotik lezyonların ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (197).

Jian ve arkadaşları, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik nefropati ve serum ox-LDL seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik nefropati progresyonunu yavaşlattığı ve aynı zamanda

serum ox-LDL seviyelerini azaltarak oksidatif stresin hafifletilmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (198).

Sezai ve arkadaşları, kronik kalp yetmezliği ve tip 2 diyabeti olan 35 Japon hastada üç ay boyunca uygulanan kanagliflozin tedavisinin serum ox-LDL seviyelerini anlamlı ölçüde azalttığını bildirmiştir (199).

Bu çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen 100 diyabetik böbrek hastasında , serum ox-LDL seviyelerinin ilaç öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını ($p<0,001$) gözlemledik. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler hastalık riskini düşürebileceğini göstermektedir. Ayrıca, ox-LDL'nin azalması, glomerüler endotel hücreleri ve tübüler hücreler üzerindeki oksidatif hasarın hafifletilmesine katkı sağlayarak böbrek fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olur (196).

Okside düşük yoğunluklu lipoproteinin aterogeneizde rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle ox-LDL'ye karşı gelişen bağışıklık tepkisinin bu süreci modüle edebileceği öne sürülmektedir. Ox-LDL'ye karşı bağışıklık yanıtının hem aterojenik süreci destekleyici hem de engelleyici etkileri olabileceği öne sürülmüştür (200, 201).

Shoji ve arkadaşları, sağlıklı bireylerde okside düşük yoğunluklu lipoprotein antikor titreleri ile dolaşımdaki ox-LDL konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmalarında, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerle ox-LDL antikor titreleri ile dolaşımdaki ox-LDL seviyesi arasında anlamlı ve ters bir ilişki olduğunu ilk kez göstermişlerdir. Çalışmadaki ox-LDL antikor ile

ox-LDL seviyeleri arasında gözlenen ters ilişki, ox-LDL antikor'un dolaşımdaki ox-LDL'nin uzaklaştırılmasında potansiyel bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (202).

Yapılan başka bir çalışmada; Hulthe ve arkadaşları ailevi hiperkolesterolemi hastalarında, miyokard enfarktüsü öyküsü olan bireylerin öyküsü olmayanlara kıyasla daha düşük ox-LDL antikor titresi taşıdığını bildirmiştir. Ayrıca, sağlıklı bireylerde ox-LDL antikor titresi ile plazma ox-LDL konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (203).

Klimov ve arkadaşları, lipoprotein immün komplekslerinin makrofajlar tarafından aktif olarak alındığını ve bunun sonucunda hücre içinde belirgin kolesterol ester birikimine yol açarak aterosklerotik süreçleri tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmalar, özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein-immün komplekslerinin makrofajlar tarafından alındığını ve bunun ateroskleroz gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermiştir (204).

Virella ve arkadaşları, koroner arter hastalığı olan hastalarda ox-LDL antikor seviyelerini değerlendirmiş ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, bu hastalarda anlamlı derecede daha yüksek ox-LDL antikor seviyeleri tespit etmiştir. Çalışma, oksidatif modifikasyona uğramış LDL'ye karşı gelişen bağışıklık yanıtının ateroskleroz sürecinde rol oynayabileceğini ve bu antikorların KAH patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (205).

Bergesio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği tanılı 70 hastada ox-LDL antikor seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmalarında, KBH'lı

bireylerde ox-LDL antikor düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, böbrek fonksiyonundaki azalma ile ox-LDL antikor seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgular, kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) artan oksidatif stresin bağışıklık sistemi tarafından tanındığını ve ox-LDL antikorlarının hastalığın ilerleyişiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (206).

O'Byrne ve arkadaşlarının çalışmasında, hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği hastalarında, okside düşük yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili antikor seviyeleri incelenmiştir. Çalışmanın bulguları, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında oxLDL'ye karşı antikor seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (207).

Mevcut bulgular, ox-LDL antikorlarının proaterojenik mi yoksa ateroprotektif mi olduğu konusunda belirsizlikleri koruduğunu ortaya koymaktadır. Çoğu çalışma, ox-LDL antikor seviyelerindeki artışın KBY'nin kötüleşmesiyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir (208). Bu da artan ox-LDL antikorlarının aterojenik bir sürecin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda ox-LDL antikorlarının ateroprotektif etkileri olabileceği ve ox-LDL'yi temizleyerek hücrel hasarı sınırlayabileceği öne sürülmüştür (209).

Literatür incelendiğinde, SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası ox-LDL antikor seviyelerindeki değişimi değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmadık. Bu yönüyle, çalışmamız SGLT-2 inhibitörlerinin ox-LDL antikor

düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımakta ve bu alandaki önemli bir boşluğu dolduracağını düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile ox-LDL seviyeleri azalırken, ox-LDL'ye karşı gelişen antikor seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin oksidatif stres yükünü azaltarak ox-LDL düzeylerini düşürebileceğini ve bağışıklık sisteminin bu süreçte daha aktif hale gelerek ox-LDL temizlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ox-LDL'nin azalması ve buna karşı antikor yanıtının artması, SGLT-2 inhibitörlerinin ateroprotektif mekanizmalar üzerinden potansiyel kardiyovasküler faydalar sağlayabileceğini göstermektedir.

LOX-1, ox-LDL'nin alımı ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan reseptör olup özellikle ateroskleroz ve endotel hücre çoğalması üzerindeki etkileriyle dikkat çekmektedir (210).

Hermonat ve meslektaşlarının araştırmalarında da belirtildiği üzere, sağlıklı damar sisteminde düşük seviyelerde bulunan LOX-1, ox-LDL reseptörünün yüzey ekspresyonu ile birlikte, çeşitli pro-inflamatuvar ve pro-aterojenik uyarılar sonucunda belirgin bir artış göstermektedir. Ox-LDL'nin LOX-1 ile etkileşimi, endotel hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Ayrıca, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve apoptozunu tetikler, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümüne katkıda bulunur ve trombosit aktivasyonunu teşvik eder (211).

Yapılan çalışmalarda, sLOX-1'in ox-LDL bağlayarak endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunduğu, akut koroner sendromlu hastalarda erken dönemde anlamlı şekilde yükseldiği ve plak instabilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sLOX-1 seviyelerinin koroner arter hastalığının şiddetiyle bağımsız olarak ilişkili olduğu, ileri derecede obstrüktif hastalığı belirlemede prognostik değer taşıdığı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayları öngörebildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, sLOX-1'in aterosklerotik sürecin ilerleyişini ve kardiyovasküler riskin belirlenmesini destekleyen önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (3, 129, 212).

Takebayashi ve arkadaşları, zayıf kontrol edilen tip 2 diyabetli hastalarda sLOX-1 düzeyleri ile böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve dolaşımdaki sLOX-1 seviyelerinin üriner albümin atılımı ile anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgu, sLOX-1'in inflamasyon ve albüminüri derecelerini yansıtan bir belirteç olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (213).

Literatürde mevcut veriler incelendiğinde, sLOX-1 düzeyi ile diyabetik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda, çalışmamız alanında öncü araştırmalardan biri olma niteliği taşımaktadır.

Zhou ve arkadaşları, yüksek glukozun, LOX-1 ekspresyonunu artırarak böbrek tübüler epitel hücrelerinde ox-LDL kaynaklı apoptozu önemli ölçüde güçlendirdiğini bildirmiştir. Bu bulgu, yüksek glukoz seviyelerinin LOX-1 aracılığıyla tübüler hücre hasarını tetikleyebileceğini ve diyabetik nefropatinin ilerleyişinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (214).

Yamamoto ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetik nefropati hastalarında tübülointerstisyel alanda LOX-1 mRNA ekspresyonunun arttığı ve bu artışın tübülointerstisyel hasar ile idrar protein düzeyleriyle anlamlı bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgu, LOX-1'in DN patogenezinde, özellikle tübülointerstisyel hasarın gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (215). Ek olarak, Lu ve arkadaşlarının çalışmasında, LOX-1'in tübülointerstisyel fibrozisi indüklediği ve diyabetik farelerde böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (216). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, LOX-1'in DN'de tübülointerstisyel hasar ve fibrozisin önemli bir belirteci ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceği ortaya konmaktadır.

Dominguez ve arkadaşları, anti-LOX-1 antikoru ile yapılan tedavinin diyabetli ve dislipidemili sıçanlarda nefropati belirtilerini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Bu bulgu, anti-LOX-1 tedavisinin böbrek hasarını azaltmada potansiyel bir terapötik yaklaşım olabileceğini göstermektedir (217).

Terasaki ve arkadaşları, SGLT-2 inhibitörü dapagliflozin tedavisinin diyabetik farelerde makrofaj kaynaklı ateroskleroza önleyebileceğini ve bu etkinin makrofaj köpük hücre oluşumunun baskılanması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında, dapagliflozin alan diyabetik farelerden izole edilen periton makrofajlarında, LOX-1'in gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (218).

Nomura ve arkadaşlarının çalışmasında, tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörü tofogliflozin ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü anagliptinin, tek başına veya kombinasyon halinde uygulanmasının etkileri araştırılmıştır. Çalışmada,

tofogliflozin tedavisinin serumda sLOX-1 seviyelerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (219).

Çalışmamızda, diyabetik böbrek hastalarında SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesine göre tedavi sonrasında sLOX-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuar ve endotel koruyucu etkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatür tarandığında, SGLT-2 inhibitörlerinin sLOX-1 seviyeleri üzerindeki etkisini spesifik olarak diyabetik böbrek hastalarında değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız, mevcut literatüre önemli bir katkı sağlayarak bu alandaki ilk araştırmalardan biri olma özelliği taşımaktadır.

Lp(a) düzeylerinin kronik böbrek hastalığında arttığı ve oksidatif stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, artmış ox-LDL seviyeleri ve endotelial disfonksiyon ile birleşerek kardiyovasküler riskin yükselmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, Lp(a)'nın proaterojenik ve protrombotik özellikleri inflamatuvar süreçleri tetikleyerek aterosklerotik progresyonu hızlandırabilir (220).

Wang ve arkadaşlarının diyabetik böbrek hastalarında yaptığı çalışmada, yüksek Lp(a) düzeylerinin azalmış glomerüler filtrasyon hızı, artmış proteinüri ve böbrek patolojik ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, Lp(a)'nın DBH'de hemodinamik ve inflamatuvar süreçler üzerindeki potansiyel etkilerini düşündürmektedir (221). Li ve meslektaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada, serum Lp(a) düzeyleri ile diyabetik nefropati arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada, Lp(a)'nın proaterojenik ve proinflamatuvar özelliklerinin glomerüler fonksiyon bozukluğu, proteinüri ve ilerleyici böbrek hasarı

ile ilişkili olabileceği bildirilmiş, bu mekanizmaların DN patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (222). Hirano ve meslektaşlarının çalışmasında da , diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde böbrek fonksiyon bozukluğunun artmış Lp(a) seviyeleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (223).

Cha ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörünün lipid profili üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada, 24 haftalık takip süresi boyunca SGLT-2 inhibitörlerinin Lp (a) seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (224).

Yapılan bazı çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyometabolik parametreler ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkileri incelenmiş, bu tedavilerin Lp(a) seviyelerinde anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Empagliflozinin, diyabetli bireylerde Lp(a) seviyelerini düşürdüğü bulunurken, ertugliflozin tedavisinin de kalp yetmezliği gelişimi öncesindeki hastalarda kardiyak fonksiyonları iyileştirmenin yanı sıra Lp(a) seviyelerinde belirgin bir azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir (225, 226).

El Medany ve meslektaşlarının 2022 yılında diyabetik sıçan modelinde gerçekleştirdiği çalışmada, dapagliflozinin Lp(a) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (227).

Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının Lp(a) seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendiren önceki çalışmalar incelendiğinde, tedavi öncesi ve sonrası Lp(a) değişimi açısından tutarlı bir bulgu olmadığı görülmektedir. Bazı

alışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin Lp(a) seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını bildirirken, bazıları ise artış veya azalma gözlemlemiştir. Bu tutarsızlık, hasta popölasyonundaki heterojenite, çalışma süreleri, eşlik eden tedaviler ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanabilir.

Ancak araştırmalarımızda diyabetik böbrek hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin Lp(a) üzerindeki etkisini spesifik olarak inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda, çalışmamız SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik böbrek hastalarında Lp(a) seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşıyacaktır. Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü kullanımının Lp(a) seviyelerinde hafif düşme görölmele birlikte azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,408$). Bu durum, takip süremizin görece kısa olmasından ve hasta sayımızın sınırlı olmasından kaynaklanabilir. Daha uzun takip sürelerine ve daha geniş hasta kohortlarına sahip ileri çalışmalar, diyabetik böbrek hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin Lp(a) üzerindeki potansiyel etkilerini daha iyi ortaya koyabilir ve elde edilen sonuçların klinik anlamını netleştirebilir.

SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar durumun kompleks ve çok yönlü olduğunu göstermektedir. alışmalar, bu ilaçların LDL kolesterol seviyelerinde hafif bir artışa neden olabileceğini, ancak eş zamanlı olarak HDL kolesterol seviyelerini yükselterek ve trigliseridleri düşürerek genel lipid profilini olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Bu değişikliklerin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin yağ asidi oksidasyonunu artırarak ve enerji metabolizmasını ketogenez yönünde değiştirerek bu etkileri sağladığı öne sürölmektedir (228, 229, 230). Sonuç olarak,

SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkileri genel olarak olumlu olarak değerlendirilmekle birlikte, bu değişimlerin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SGLT-2 inhibitörlerinin LDL kolesterol , HDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri üzerindeki etkileri, literatürde farklı çalışmalarda incelenmiştir.

Bechmann ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analiz, SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmiş ve bu ilaçların total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olurken, trigliserid seviyelerini de anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur (228).

Heerspink ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdiği meta-analiz, SGLT-2 inhibitörlerinin LDL kolesterol seviyelerinde hafif bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve kardiyovasküler risk açısından belirgin bir klinik etki yaratmadığı bildirilmiştir (231).

Hayashi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, dapagliflozin tedavisinin lipid profili üzerindeki etkileri sitagliptin ile karşılaştırılmış ve 6 aylık izlem sonunda LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca, HDL kolesterol alt grupları incelendiğinde, HDL-2 kolesterol seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir ancak HDL-3 kolesterol seviyeleri üzerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Buna karşılık, trigliserid

seviyelerinde belirgin bir azalma gözlenmemiş ve bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (232).

Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkilerinin heterojen olabileceğini ve mevcut verilerin bu konuda net bir sonuca ulaşmak için yetersiz kaldığını göstermektedir. Özellikle dapagliflozinin lipid metabolizması üzerindeki uzun vadeli etkileri ve bu değişimlerin klinik sonuçlara yansımaları tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenle, ilacın lipid parametreleri üzerindeki etkilerini daha kesin bir şekilde belirleyebilmek ve kardiyovasküler riskler üzerindeki uzun vadeli sonuçlarını değerlendirebilmek için geniş ölçekli, uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında total kolesterol, trigliserid , LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0.05$). Tüm bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde bildirilen tutarsızlıkları destekler niteliktedir.

Endotel hasarın belirteci olan sTM ile yapılan çalışmalarda; sTM düzeyleri diyabetik nefropatili hastalarda önemli ölçüde artmıştır. Plazma sTM düzeylerinin; mikroalbuminürlü diyabetik hastalarda hafifçe arttığı belirgin diyabetik nefropatisi olan hastalarda ise önemli derecede yükseldiği görülmüştür (233). Yüksek sTM seviyelerinin tüm ölüm nedenleri ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler için artmış bir risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İdrar ve plazma sTM düzeylerinin, nefropati belirteci olan idrar albümini ile pozitif bir ilişki gösterdiği, ayrıca böbrek

fonksiyonunun temel biyobelirteci olan serum kreatinin ile pozitif, kreatinin klirensi ile ise negatif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (135).

SGLT-2 inhibitörlerinin sTM seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar günümüzde oldukça sınırlıdır. Şimdiye dek yalnızca iki çalışmada, empagliflozin ve ertugliflozinin sTM seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Nikolaou ve ark., 2025; Saxena ve ark., 2021).

Nikolaou ve arkadaşları akut miyokard enfarktüsü sonrası empagliflozin tedavisinin, endotel bütünlüğünü koruyarak ve inflamatuvar yanıtı azaltarak kardiyovasküler fonksiyon üzerinde koruyucu etkiler sağladığını belirlemiştir. Çalışmalarında, empagliflozin kullanan hastalarda 4. ayda sTM seviyelerinin belirgin şekilde azaldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, empagliflozinin endotel fonksiyonunu iyileştirme ve trombotik risk faktörlerini azaltma potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir (234).

Saxena ve arkadaşları, SGLT-2 inhibitörlerinden ertugliflozinin koronavirüs hastalığı- 2019 (COVID-19) ile ilişkili trombo-inflamatuvar süreçleri modüle etme potansiyelini ortaya koymuştur. Çalışmalarında, ertugliflozinin protrombotik bir faktör olan trombomodulin salgılanmasını inhibe ettiği ve lipopolisakkarit kaynaklı inflamatuvar yanıtları azaltarak COVID-19 sırasında gözlenen monosit birikimini düzenlediği gösterilmiştir (235).

Çalışmamız, diyabetik böbrek hastalığı grubunda SGLT-2 inhibitörlerinin endotel fonksiyon belirteçlerinden biri olan sTM seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen ilk araştırmadır ve bulgularımız, sTM seviyelerinin

empagliflozin/dapagliflozin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuştur ($p<0,001$). Bu sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik böbrek hastalığı'nda endotel disfonksiyonunu hafifletme ve potansiyel olarak trombotik riskleri azaltma mekanizmasını destekleyen yeni kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca, sTM seviyelerindeki düşüşün, SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuar ve antitrombotik etkilerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, çalışmamız literatürde önemli bir boşluğu doldurmakta ve SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal koruyucu etkilerinin endotel sağlığı üzerindeki spesifik yansımalarını daha iyi anlamak adına gelecekteki araştırmalara zemin hazırlamaktadır.

Korunan GFR'ye sahip hastalarda erken diyabetik nefropati gelişiminde YKL-40'ın önemli bir rol oynadığını gösteren ek kanıtlar, plazma YKL-40 ölçümünün erken DN başlangıcı ve T2D hastalarında böbrek tutulumunun değerlendirilmesi için yararlı ve invaziv olmayan bir araç olabileceğini düşündürmektedir (142). Lee ve arkadaşlarının Böbrek Yetmezliği Kohortu Çalışması'nda, diyabet ve hafif-orta şiddette böbrek hastalığı olan bireylerde YKL-40'ın, diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (236). Bu çalışmada, yüksek plazma YKL-40 seviyelerinin hastalığın progresyon riskiyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde, başka bir çalışmada YKL-40 seviyelerinin hem tip 2 diyabet hem de diyabetik nefropati hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir (145). Ayrıca, diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan yaşlı bireylerde yapılan bir araştırmada, YKL-40'ın başlangıç GFR ve albümin/kreatinin oranı gibi bilinen risk

faktörlerinden bağımsız olarak daha yüksek böbrek hasarı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (237).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörleri ile YKL-40 seviyelerindeki değişim arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen bir araştırmaya rastlanmadık. Ancak, YKL-40'ın inflamasyon, fibrozis ve tübüler hasarla ilişkili bir biyobelirteç olduğu ve SGLT-2 inhibitörlerinin inflamatuvar süreçleri modüle ederek böbrek fonksiyonlarını koruduğu bilinmektedir (237) . Çalışmamız, diyabetik nefropati hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının YKL-40 seviyelerini anlamlı ölçüde azalttığını ($p<0.001$) gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlamanın ötesinde, inflamasyon ve fibrozisi azaltarak diyabetik böbrek hastalığının ilerleyişini yavaşlatabileceğine işaret etmektedir. YKL-40 seviyelerindeki düşüş, SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek üzerinde anti-inflamatuvar ve antifibrotik etkilerinin önemli bir göstergesi olabilir.

Üromodulin Tamm-Horsfall proteini olarak da bilinir ve esas olarak böbrek epitel hücreleri tarafından üretilir. Büyük oranda idrara salgılanan bu protein, düşük seviyelerde serumda da tespit edilebilir (238). Son yıllarda üromodulin, kronik böbrek hastalığının tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır. Böbrek fonksiyonu ve nefron kütlesi ile olan ilişkisi, üromodulinin KBH'de umut vadeden bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir ve mevcut altın standart olan idrar albümin/kreatinin oranı ile karşılaştırıldığında yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Ayrıca, glomerüler filtrasyonu yansıtan kreatininden farklı olarak,

üromodulin tübüler fonksiyonun yeni bir biyobelirteci olarak da değerlendirilmektedir (154, 239, 240).

Zeravica ve arkadaşlarının 2024 yılındaki çalışmasında diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum üromodulin seviyelerinin belirgin şekilde azaldığını ve bunun böbrek hasarının önemli bir göstergesi olabileceğini rapor etmişlerdir. Çalışmalarında, serum üromodulin düşüklüğünün yalnızca böbrek fonksiyon kaybı ile değil, aynı zamanda metabolik sendromun potansiyel bir öngörücüsü olarak da değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir (241).

Karagiannidis ve arkadaşlarının 2024 yılındaki çalışmalarında, yüksek serum üromodulin seviyelerinin akut böbrek hasarı riskinin azalması, kronik böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlaması ve vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu etkiler göstermesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, serum üromodulinin böbrek sağlığının korunmasında önemli bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir (153).

Barr ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analiz yayınında, serum üromodulin seviyeleri ile diyabetik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde değerlendirmiştir. Bazı çalışmalarda, serum üromodulin seviyelerinin böbrek fonksiyon kaybına paralel olarak azaldığı belirtilirken, diğer bazı çalışmalarda bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (242).

Lou ve arkadaşları diyabetik böbrek hastalığında üriner üromodulinin DBH'nin ilerleyişinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmüştür. Çalışmalarında, üriner üromodulin seviyelerinin DBH hastalarında anlamlı derecede

azaldığı ve bunun böbrek tübüllerinin fonksiyonel bütünlüğünün bozulduğuna işaret edebileceği belirtilmiştir. Bu bulgu, üromodulinin yalnızca tübüler fonksiyonun değil, aynı zamanda hastalığın progresyon sürecinde tübüler-interstisyel hasarın göstergesi de olabileceğini önermişlerdir (243).

Barr ve arkadaşları 2024 yılındaki çalışmasında tip 2 diyabet hastalarında diyabetik nefropatinin erken tanısında üriner üromodulin seviyesinin non-invaziv biyobelirteç olarak potansiyel rolünü değerlendirmiştir. Bu araştırmada, diyabetik nefropati gelişen hastalarda üriner üromodulin seviyelerinin belirgin şekilde azaldığını ve bu düşüşün hastalığın ilerlemesiyle korele olduğunu rapor etmişlerdir (244).

2025 yılında 28 hastada yapılan SGLT-2 inhibitörlerinin üromodulin metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada ; SGLT-2 inhibitörleri kullanan hastalarda serum üromodulin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir (245).

Diyabetik nefropatide hem serum hem idrarda üromodulin çalışılan bir yayına rastlanmamıştır. Bu çalışmamızda hastalarımızın hem serum hem idrar üromodulin seviyelerini ölçtük. Çalışmamızın bulguları, SGLT-2 inhibitörleri sonrası idrar üromodulin seviyelerinin artarken ($p<0,001$) , serum üromodulin seviyelerinin azaldığını ($p<0,001$) göstermiştir. Daha önceki çalışmalar genellikle serum üromodulin seviyelerinin azalmasını tübüler disfonksiyon ile ilişkilendirmiştir (241, 242). Ancak bizim sonuçlarımız SGLT-2 inhibitörlerinin tübüler fonksiyonları iyileştirerek idrar üromodulin atılımını artırdığı ve bu nedenle serumda düşük ölçüldüğü hipotezini desteklemektedir. Serum üromodulin seviyelerinin azalması,

SGLT-2 inhibitörleri sayesinde tübüler hücrelerin üromodulini sistemik dolaşıma sızdırmak yerine fizyolojik olarak idrara yönlendirmesiyle açıklanabilir. Bu durum, tübüler hasarın azaldığını ve üromodulin metabolizmasının normalleştirildiğini gösterebilir. Daha önceki çalışmalarda serum üromodulin seviyelerinin düşmesinin ilerleyici böbrek fonksiyon kaybıyla ilişkili olduğu belirtilse de, çalışmamız SGLT-2 inhibitörleri sonrası bu düşüşün olumsuz bir prognoza değil, daha iyi tübüler bütünlüğe işaret edebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol üzerindeki etkileriyle sınırlı kalmayıp aynı zamanda nefroprotektif ve kardiyoprotektif rollerini de ortaya koymaktadır. Bu kapsamda, ox-LDL, anti ox-LDL antikoru , sLOX-1, lipoprotein a, trombomodulin, üromodulin ve YKL-40 seviyelerindeki değişimler incelenmiş ve bu belirteçlerin SGLT-2 inhibitörleri ile nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir. Bulgularımız, bu ilaçların vasküler inflamasyon ve endotelial disfonksiyon üzerindeki potansiyel faydalarını desteklemekte olup, özellikle ox-LDL, sLOX-1 ve YKL-40 gibi inflamatuvar belirteçler üzerindeki düzenleyici etkilerine işaret etmektedir. Ayrıca trombomodulin ve üromodulin düzeylerindeki değişimler, böbrek tübüler fonksiyonları ve vasküler bütünlük üzerindeki olası koruyucu etkileri düşündürmektedir. Bu doğrultuda, çalışmamızın bulgularının, SGLT-2 inhibitörlerinin nefroprotektif ve kardiyoprotektif mekanizmalarını daha iyi anlamaya katkı sağlayacağını ve bu biyobelirteçlerin klinik karar süreçlerinde dikkate alınması gereken önemli göstergeler olabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü kullanımının ox-LDL, anti ox-LDL antikoru ve sLOX-1 seviyelerinde anlamlı bir azalma sağladığını, ayrıca inflamasyon ve endotelial disfonksiyon belirteçleri olan serum trombomodulin ve YKL-40 seviyelerini düşürdüğünü gösterdik. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal koruyucu etkilerinde lipid peroksidasyonu ve vasküler inflamasyonu baskılayan mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, üromodulin seviyelerinin serumda azalırken idrarda artış göstermesi, SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek tübüler fonksiyonları üzerindeki etkilerine işaret etmektedir. Bu durum, üromodulinin idrarla atılımının arttığını ve renal tübüler adaptasyon mekanizmalarının devreye girdiğini düşündürmektedir.

Elde ettiğimiz veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlamanın ötesinde, oksidatif stres, inflamasyon ve endotelial disfonksiyon üzerindeki etkileriyle de nefroprotektif ve kardiyoprotektif faydalar sunduğunu göstermektedir. Bu bulgular, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine yönelik yeni tedavi stratejilerinde SGLT-2 inhibitörlerinin biyobelirteçler aracılığıyla izlenmesinin klinik karar süreçlerine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*. 2014;37(10):2864-83.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New england journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
3. Kraler S, Wenzl FA, Georgiopoulos G, Obeid S, Liberale L, von Eckardstein A, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts premature death in acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2022;43(19):1849-60.
4. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury. *Frontiers in immunology*. 2020;11:575890.
5. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):33-43.
6. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement_1):S62-S9.
7. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;168:115734.
8. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59:13-20.

9. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39(3):481-97.
10. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
11. Laybutt DR, Kaneto H, Hasenkamp W, Grey S, Jonas J-C, Sgroi DC, et al. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to β -cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes*. 2002;51(2):413-23.
12. Bielka W, Przekaz A, Molęda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Double diabetes—when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):62.
13. Magliano DJ, Islam RM, Barr EL, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *bmj*. 2019;366.
14. Popoviciu MS, Paduraru L, Nutas RM, Ujoc AM, Yahya G, Metwally K, et al. Diabetes mellitus secondary to endocrine diseases: an update of diagnostic and treatment particularities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12676.
15. Parving H-H. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney international*. 2001;60(5):2041-55.
16. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon (Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey). Registry-2008), Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul. 2009.
17. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF. Nephropathy in diabetes. *Diabetes care*. 2004;27:S79.

18. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephropharmacology*. 2016;5(1):49.
19. grubu tdbç. TEMD Diyabet mellitus ve komplikasyonlarının tanı,tedavi ve izlem kılavuzu 2024 2024.
20. Gabriel R, Boukichou Abdelkader N, Acosta T, Gilis-Januszezwska A, Gómez-Huelgas R, Makrilakis K, et al. Early prevention of diabetes microvascular complications in people with hyperglycaemia in Europe. ePREDICE randomized trial. Study protocol, recruitment and selected baseline data. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231196.
21. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.
22. Sun S, Hisland L, Grenet G, Gueyffier F, Cornu C, Jaafari N, et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised control-trials. *Therapies*. 2022;77(4):413-23.
23. Uslu UHN, Avdal EÜ, Tokem Y. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2022 Diyabette Tıbbi Bakım Standartları. *Turkish Jurnale of Diabetes Nursing*. 2022;2(1):22.
24. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.
25. Rewers A. *Acute Metabolic Complications in Diabetes*. 3rd ed: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda (MD); 2018 2018.
26. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335.

27. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*. 2020;16(7):377-90.
28. Baig MA, Panchal SS. Streptozotocin-induced diabetes mellitus in neonatal rats: an insight into its applications to induce diabetic complications. *Current diabetes reviews*. 2020;16(1):26-39.
29. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes care*. 2004;27(1):201-7.
30. Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. *Nutrients*. 2021;14(1):166.
31. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41:784-90.
32. Sawacha Z, Guarneri G, Avogaro A, Cobelli C. A new classification of diabetic gait pattern based on cluster analysis of biomechanical data. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2010.
33. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *Jama*. 2005;293(2):217-28.
34. Yu MG, Gordin D, Fu J, Park K, Li Q, King GL. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes. *Endocrine Reviews*. 2024;45(2):227-52.
35. Baynes JW. Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-12.
36. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.

37. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.
38. Guo X, Xing Y, Jin W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1183586.
39. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Harris ND, Shaw PJ, Witte DR, et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care*. 2006;29(12):2664-9.
40. Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Górriz JL, De Alvaro F. The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4(6):1207-16.
41. Lim AK. Diabetic nephropathy—complications and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014:361-81.
42. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *BioMed research international*. 2021;2021(1):1497449.
43. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10(2):255-6.
44. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22:3-15.
45. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(2):257-66.
46. Koye D, Shaw J, Reid C, Atkins R, Reutens A, Magliano D. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabetic Medicine*. 2017;34(7):887-901.

47. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney international supplements*. 2015;5(1):2-7.
48. Zac-Varghese S, Winocour P. Managing diabetic kidney disease. *British Medical Bulletin*. 2017;125(1):55-66.
49. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63(1):225-32.
50. Association AD. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement_1):S124-S38.
51. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World journal of diabetes*. 2019;10(5):269.
52. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(11):1127-50.
53. Zoccali C, Mallamaci F. Nonproteinuric progressive diabetic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2019;28(3):227-32.
54. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *bmj*. 2000;321(7258):405-12.

55. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(4_suppl_2):S86-S9.
56. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. Muka Yayıncılık. 2008;3:11-3.
57. De Zeeuw D. Definition and classification of CKD. *Kidney Int*. 2013;3:19-62.
58. Dihazi H, Müller GA, Lindner S, Meyer M, Asif AR, Oellerich M, et al. Characterization of Diabetic Nephropathy by Urinary Proteomic Analysis: Identification of a Processed Ubiquitin Form as a Differentially Excreted Protein in Diabetic Nephropathy Patients. *Clinical Chemistry*. 2007;53(9):1636-45.
59. Sun L, Xie P, Wada J, Kashihara N, Liu F-y, Zhao Y, et al. Rap1b GTPase ameliorates glucose-induced mitochondrial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(12):2293-301.
60. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiology*. 2007;106(2):p26-p31.
61. Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*. 2019;143(1):12-6.
62. Ma X, Ma J, Leng T, Yuan Z, Hu T, Liu Q, et al. Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention. *Renal failure*. 2023;45(1):2146512.
63. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *diabetes*. 2005;54(6):1615-25.

64. Lee HB, Yu M-R, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(suppl_3):S241-S5.
65. Djordjević VB. Free radicals in cell biology. *Int Rev Cytol*. 2004;237:57-89.
66. Schrauwen P, Hesselink MK. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1412-7.
67. Maassen JA, 't Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*. 2004;53(suppl_1):S103-S9.
68. Asaba K, Tojo A, Onozato ML, Goto A, Quinn MT, Fujita T, et al. Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy. *Kidney international*. 2005;67(5):1890-8.
69. Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martásek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications. *Free radical research*. 2003;37(2):121-7.
70. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(6):1446-54.
71. Xu Z, Luo W, Chen L, Zhuang Z, Yang D, Qian J, et al. Ang II (Angiotensin II)-Induced FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) Activation in Tubular Epithelial Cells Promotes Hypertensive Kidney Fibrosis and Injury. *Hypertension*. 2022;79(9):2028-41.
72. Wahab NA, Mason RM. A Critical Look at Growth Factors and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Adult Kidney Interrelationships between Growth Factors That Regulate EMT in the Adult Kidney. *Nephron Experimental nephrology*. 2006;104(4):e129-e34.

73. Castro JC, Maddox JD, Cobos M, Imán SA. Myrciaria dubia “Camu Camu” Meyvesi: Sağlığı Geliştirme Fitokimyasallar ve Fonksiyonel Genomik Özellikler.
74. Jakuš V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiological research*. 2004;53(2):131-42.
75. Thallas-Bonke V, Lindschau C, Rizkalla B, Bach LA, Boner G, Meier M, et al. Attenuation of extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy by the advanced glycation end product cross-link breaker ALT-711 via a protein kinase C- α - dependent pathway. *Diabetes*. 2004;53(11):2921-30.
76. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu F-y, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):395-423.
77. Menne J, Meier M, Park J-K, Haller H. Inhibition of protein kinase C in diabetic nephropathy—where do we stand? : Oxford University Press; 2009. p. 2021-3.
78. Griner EM, Kazanietz MG. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(4):281-94.
79. Parker PJ, Murray-Rust J. PKC at a glance. *Journal of cell science*. 2004;117(2):131-2.
80. Whiteside CI, Dlugosz JA. Mesangial cell protein kinase C isozyme activation in the diabetic milieu. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2002;282(6):F975-F80.
81. Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonoda N, et al. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD (P) H oxidase. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(suppl_3):S227-S32.

82. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, De Fuentes MM, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(6):327-40.
83. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1111-9.
84. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005;54(6):1626-34.
85. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2006;35(3):469-90.
86. Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin–angiotensin system in diabetes—new concepts. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(10):3047-9.
87. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin–angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabetic medicine*. 2003;20(8):607-21.
88. Tan AL, Forbes JM, Cooper ME, editors. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Seminars in nephrology*; 2007: Elsevier.
89. Gruden G, Zonca S, Hayward A, Thomas S, Maestrini S, Gnudi L, et al. Mechanical stretch-induced fibronectin and transforming growth factor-beta1 production in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase-dependent. *Diabetes*. 2000;49(4):655-61.
90. Debellia YT, Giduma HD, Light RP, Agarwal R. Chronic kidney disease as a coronary disease equivalent—a comparison with diabetes over a decade. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(6):1385-92.

91. Lessey G, Stavropoulos K, Papademetriou V. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*. 2019;365-73.
92. Wattanakit K, Coresh J, Muntner P, Marsh J, Folsom AR. Cardiovascular risk among adults with chronic kidney disease, with or without prior myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1183-9.
93. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive care medicine*. 2008;34:957-62.
94. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):520-9.
95. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(2):302-8.
96. Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):273-80.
97. Domingueti CP, Dusse LMSA, das Graças Carvalho M, Gomes KB, Fernandes AP. Hypercoagulability and cardiovascular disease in diabetic nephropathy. *Clinica Chimica Acta*. 2013;415:279-85.
98. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(5):1453-9.

99. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, Mezzano S, Gómez-Guerrero C, Moreno JA, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(7):2632.
100. Kim WY, Astrup AS, Stuber M, Tarnow L, Falk E, Botnar RM, et al. Subclinical coronary and aortic atherosclerosis detected by magnetic resonance imaging in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Circulation*. 2007;115(2):228-35.
101. Sivrikaya A. Sağlıklı kişilerde ve koroner kalp hastalarında bitki sterolleri, total antioksidan kapasite (TAS), okside LDL (OX-LDL) ve homosistein düzeylerinin araştırılması. 2007.
102. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxidants & redox signaling*. 2010;13(1):39-75.
103. Can Ü. Okside-LDL ve Reseptörü Lektin Benzeri Ox-LDL Reseptör-1. *Genel Tıp Dergisi*. 2016;26(4):121-6.
104. Kurnaz Ö, Yılmaz Aydoğan H. Okside LDL Reseptörü-1 (LOX-1) ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi. 2014.
105. Jehanathan N, Kapuruge EP, Rogers SP, Williams S, Chung Y, Borges CR. Oxidized LDL is stable in human serum under extended thawed-state conditions ranging from– 20° C to room temperature. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical lab*. 2023;27:18-23.
106. Bobrowski K. Free radicals in chemistry, biology and medicine: contribution of radiation chemistry. *Nukleonika*. 2005;50:67-76.
107. Chen G, Wang J-J, Xu C-B, Cao L, Lin J, Qing X-P, et al. Minimally modified LDL-induced impairment of endothelium-dependent relaxation in small mesenteric arteries of mice. *Journal of Vascular Research*. 2016;53(1-2):58-71.

108. Itabe H, Mori M, Fujimoto Y, Higashi Y, Takano T. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. *Journal of Biochemistry*. 2003;134(3):459-65.
109. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(12):2311-6.
110. Insull Jr W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *The American journal of medicine*. 2009;122(1):S3-S14.
111. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine*. 2012;29(3s):101-6.
112. Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Ishimura E, Miki T, et al. The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2003(84):S128-30.
113. Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy<sup/>. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(1):22-6.
114. Stocker R, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*. 2004;84(4):1381-478.
115. Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q, et al. Oxidation-specific biomarkers, prospective 15-year cardiovascular and stroke outcomes, and net reclassification of cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2218-29.
116. Roumeliotis S, Georgianos PI, Roumeliotis A, Eleftheriadis T, Stamou A, Manolopoulos VG, et al. Oxidized LDL modifies the association between proteinuria and deterioration of kidney function in proteinuric diabetic kidney disease. *Life*. 2021;11(6):504.

117. Lopes-Virella MF, Carter RE, Baker NL, Lachin J, Virella G, Group DER. High levels of oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with increased odds of developing abnormal albuminuria in Type 1 diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(4):1416-23.
118. Menne J, Park J-K, Boehne M, Elger M, Lindschau C, Kirsch T, et al. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C- α —Deficient diabetic mice. *Diabetes*. 2004;53(8):2101-9.
119. Chait A, Heinecke J. Lipoproteins, modified lipoproteins and atherosclerotic vascular disease. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Sheperd J (eds) *Lipoproteins in health and disease* Arnold. 1999:597-611.
120. Rhoads JP, Major AS. How oxidized low-density lipoprotein activates inflammatory responses. *Critical Reviews™ in Immunology*. 2018;38(4).
121. Chang M-K, Bergmark C, Laurila A, Hörkkö S, Han K-H, Friedman P, et al. Monoclonal antibodies against oxidized low-density lipoprotein bind to apoptotic cells and inhibit their phagocytosis by elicited macrophages: evidence that oxidation-specific epitopes mediate macrophage recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(11):6353-8.
122. Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B, et al. Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations--possible immunomodulation of atherosclerosis. *Autoimmunity*. 2003;36(2):91-7.
123. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(10):6499-503.
124. van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Kardys I, Boersma E, Haskard D, Hartley A, et al. Anti-oxidized LDL antibodies and coronary artery disease: a systematic review. *Antioxidants*. 2019;8(10):484.

125. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? : Am Heart Assoc; 2004. p. 2552-8.
126. Schumacher M, Eber B, Tatzber F, Kaufmann P, Halwachs G, Fruhwald FM, et al. Transient reduction of autoantibodies against oxidized LDL in patients with acute myocardial infarction. Free Radical Biology and Medicine. 1995;18(6):1087-91.
127. Tan KC, Shiu SW, Wong Y, Leng L, Bucala R. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in type 2 diabetes mellitus. Journal of Lipid Research. 2008;49(7):1438-44.
128. Kume N, Kita T. Roles of lectin-like oxidized LDL receptor-1 and its soluble forms in atherogenesis. Current opinion in lipidology. 2001;12(4):419-23.
129. Pirillo A, Catapano AL. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 as a biochemical marker for atherosclerosis-related diseases. Disease markers. 2013;35(5):413-8.
130. Mentrup T, Cabrera-Cabrera F, Schröder B. Proteolytic regulation of the lectin-like oxidized lipoprotein receptor LOX-1. Frontiers in cardiovascular medicine. 2021;7:594441.
131. Matsunaga T, Hokari S, Koyama I, Harada T, Komoda T. NF- κ B activation in endothelial cells treated with oxidized high-density lipoprotein. Biochemical and biophysical research communications. 2003;303(1):313-9.
132. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Inoue N, Kamioka M, Uekita H, et al. LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. Cardiovascular research. 2009;84(1):127-36.
133. Zhao XQ, Zhang MW, Wang F, Zhao YX, Li JJ, Wang XP, et al. CRP enhances soluble LOX-1 release from macrophages by activating TNF- α converting enzyme. Journal of lipid research. 2011;52(5):923-33.

134. Hofmann A, Brunssen C, Wolk S, Reeps C, Morawietz H. Soluble LOX-1: a novel biomarker in patients with coronary artery disease, stroke, and acute aortic dissection? *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1):e013803.
135. Boron M, Hauzer-Martin T, Keil J, Sun X-L. Circulating thrombomodulin: release mechanisms, measurements, and levels in diseases and medical procedures. *TH Open*. 2022;6(03):e194-e212.
136. Esmon C, Owen W. The discovery of thrombomodulin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(2):209-13.
137. Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Critical Care*. 2019;23:1-11.
138. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007;109(8):3161-72.
139. Han J, Ma X, Yu L, Shao Y, Wang Q. Correlation between serum YKL-40 levels and albuminuria in type 2 diabetes. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):18596-603.
140. KESKİN GSY, Helvacı Ö, YAYLA Ç, PAŞAOĞLU ÖT, Keskin Ç, ARINSOY ST, et al. Relationship between plasma YKL-40 levels and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(1):139-46.
141. Abd El-Fattah AA, Sadik NAH, Shaker OG, Mohamed Kamal A. Single nucleotide polymorphism in SMAD7 and CHI3L1 and colorectal cancer risk. *Mediators of inflammation*. 2018;2018(1):9853192.
142. Al-Rubeaan K, Siddiqui K, Al-Ghonaim MA, Youssef AM, Al-Sharqawi AH, AlNaqeb D. Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Scientific reports*. 2017;7(1):2684.

143. Okyay GU, Er RE, Tekbudak MY, Paşaoğlu Ö, Inal S, Öneç K, et al. Novel inflammatory marker in dialysis patients: YKL-40. Therapeutic apheresis and dialysis. 2013;17(2):193-201.
144. Nielsen KR, Steffensen R, Boegsted M, Baech J, Lundbye-Christensen S, Hetland ML, et al. Promoter polymorphisms in the chitinase 3-like 1 gene influence the serum concentration of YKL-40 in Danish patients with rheumatoid arthritis and in healthy subjects. Arthritis research & therapy. 2011;13:1-13.
145. Umapathy D, Dornadula S, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V, Viswanathan V, Ramkumar KM. YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines. Immunobiology. 2018;223(11):718-27.
146. Kronenberg F, Mora S, Stroes ES, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European heart journal. 2022;43(39):3925-46.
147. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein (a): insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity. Current opinion in lipidology. 2004;15(2):167-74.
148. Mellwig K, Vogt A. Lipoprotein (a). Springer; 2019. p. 1-4.
149. Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Vekic J, Spasic S. Combined effects of small apolipoprotein (a) isoforms and small, dense LDL on coronary artery disease risk. Archives of Medical Research. 2009;40(1):29-35.
150. Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, Ihanus E, Economopoulou M, Isermann B, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. The FASEB journal. 2006;20(3):559-61.

151. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*. 2016;134(8):611-24.
152. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*. 2023;28(3):969.
153. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024:gfae008.
154. LaFavers KA, Micanovic R, Sabo AR, Maghak LA, El-Achkar TM. Evolving concepts in uromodulin biology, physiology, and its role in disease: a tale of two forms. *Hypertension*. 2022;79(11):2409-18.
155. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(3):2224-35.
156. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M, Persson P, Bates J, et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(34):30200-10.
157. Schmid M, Prajczar S, Gruber LN, Bertocchi C, Gandini R, Pfaller W, et al. Uromodulin facilitates neutrophil migration across renal epithelial monolayers. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2010;26(3):311-8.
158. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clinica chimica acta*. 1987;162(3):329-40.
159. Mo L, Huang H-Y, Zhu X-H, Shapiro E, Hasty DL, Wu X-R. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney international*. 2004;66(3):1159-66.

160. Wolf MT, Wu X-R, Huang C-L. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney international*. 2013;84(1):130-7.
161. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):468-75.
162. Carbayo J, Verdalles Ú, Díaz-Crespo F, Lázaro A, González-Nicolás M, Arroyo D, et al. Tubular biomarkers in proteinuric kidney disease: histology correlation and kidney prognosis of tubular biomarkers. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(5):sfae146.
163. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;133:1-9.
164. Moe OW, Wright SH, Palacín M. Renal handling of organic solutes. *Brenner & Rector's the kidney*. 2008;1:214-47.
165. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews drug discovery*. 2010;9(7):551-9.
166. Wright EM, Hirayama BA, Loo D. Active sugar transport in health and disease. *Journal of internal medicine*. 2007;261(1):32-43.
167. Brown G. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 2000;23:237-46.
168. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiological Reviews*. 1994;74(4):993-1026.
169. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Ronald Kahn C, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005;21(1):31-8.
170. Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents. *Drugs in context*. 2014;3.

171. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, et al. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18:1-14.
172. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-97.
173. van Bommel EJ, Muskiet MH, van Baar MJ, Tonneijck L, Smits MM, Emanuel AL, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney international*. 2020;97(1):202-12.
174. Dai Z-C, Chen J-X, Zou R, Liang X-B, Tang J-X, Yao C-W. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1213473.
175. 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):2219-29.
176. Ravindran S, Munusamy S. Renoprotective mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors against the progression of diabetic kidney disease. *Journal of cellular physiology*. 2022;237(2):1182-205.
177. Vallon V, Osswald H. Adenosine receptors and the kidney. *Adenosine Receptors in Health and Disease*. 2009:443-70.
178. Packer M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events. *Circulation*. 2019;140(6):443-5.

179. Kale A, Sankrityayan H, Anders H-J, Gaikwad AB. Klotho: A possible mechanism of action of SGLT2 inhibitors preventing episodes of acute kidney injury and cardiorenal complications of diabetes. *Drug Discovery Today*. 2021;26(8):1963-71.
180. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Garcia-Ropero A, Ishikawa K, Watanabe S, et al. Empagliflozin ameliorates diastolic dysfunction and left ventricular fibrosis/stiffness in nondiabetic heart failure: a multimodality study. *Cardiovascular Imaging*. 2021;14(2):393-407.
181. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(12):761-72.
182. Solomon J, Festa MC, Chatzizisis YS, Samanta R, Suri RS, Mavrakanas TA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Pharmacology & therapeutics*. 2023;242:108330.
183. de Boer IH, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2020;98(4):S1-S115.
184. Säemann M, Cejka D, Schmaldienst S, Rosenkranz AR, Mayer G. Value of SGLT-2 inhibitors in the treatment of chronic kidney disease: Clinical and practical implications. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(3):97-109.
185. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
186. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England journal of medicine*. 2019;380(24):2295-306.

187. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.
188. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089-98.
189. Yılmaz T, Tüzün D, Şahin M, Kılınç M. Diyabetik Nefropati, Retinopati ve Nöropatili Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Prolidaz Aktivitesi İlişkisi. *KSU Medical Journal*. 2023;18(1):93-101.
190. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3651.
191. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis A-D, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeva HS, et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(6):3107.
192. 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):347-57.
193. Draznin B, Aroda V, Bakris G, Benson G, Brown F, Freeman R. G. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S60-S82.
194. Bussolati B, Deregibus MC, Fonsato V, Doublier S, Spatola T, Procida S, et al. Statins prevent oxidized LDL-induced injury of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-signaling pathway. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(7):1936-47.

195. Roumeliotis S, Roumeliotis A, Georgianos PI, Stamou A, Manolopoulos VG, Panagoutsos S, et al. Oxidized LDL is associated with eGFR decline in proteinuric diabetic kidney disease: a cohort study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1):2968869.
196. Jiang W, Gan C, Zhou X, Yang Q, Chen D, Xiao H, et al. Klotho inhibits renal ox-LDL deposition via IGF-1R/RAC1/OLR1 signaling to ameliorate podocyte injury in diabetic kidney disease. *Cardiovascular diabetology*. 2023;22(1):293.
197. Xu H, Fu J, Tu Q, Shuai Q, Chen Y, Wu F, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates atherosclerosis progression by inducing autophagy. *Journal of physiology and biochemistry*. 2024;80(1):27-39.
198. Jian X, Yang Q, Xiao S, Jing Z, Hu S. The effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on diabetic nephropathy and serum oxidized low-density lipoprotein levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3994-9.
199. Sezai A, Sekino H, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Tanaka M. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18:1-13.
200. Witztum JL. Immunological response to oxidized LDL. *Atherosclerosis*. 1997;131:S9-S11.
201. Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 1997;8(5):301-11.
202. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, et al. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):171-7.

203. Hulthe J, Wikstrand J, Lidell A, Wendelhag I, Hansson GrK, Wiklund O. Antibody titers against oxidized LDL are not elevated in patients with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(8):1203-11.
204. Klimov A, Denisenko A, Vinogradov A, Nagornev V, Pivovarova Y, Sitnikova O, et al. Accumulation of cholesteryl esters in macrophages incubated with human lipoprotein-antibody autoimmune complex. *Atherosclerosis*. 1988;74(1-2):41-6.
205. Virella G, Virella I, Leman RB, Pryor MB, Lopes-Virella MF. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*. 1993;23:95-101.
206. Bergesio F, Monzani G, Ciuti R, Cirami C, Martinelli F, Salvadori M, et al. Autoantibodies against oxidized LDL in chronic renal failure: role of renal function, diet, and lipids. *Nephron*. 2001;87(2):127-33.
207. O'Byrne D, Devaraj S, Islam KN, Collazo R, McDonald L, Grundy S, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-induced monocyte-endothelial cell adhesion, soluble cell adhesion molecules, and autoantibodies to oxidized-LDL in chronic renal failure patients on dialysis therapy. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2001;50(2):207-15.
208. Virella G, Carter RE, Saad A, Crosswell EG, Game BA, Lopes-Virella MF, et al. Distribution of IgM and IgG antibodies to oxidized LDL in immune complexes isolated from patients with type 1 diabetes and its relationship with nephropathy. *Clinical Immunology*. 2008;127(3):394-400.
209. Dai R, Dong J, Li W, Zhou Y, Zhou W, Zhou W, et al. Antibody to oxidized low-density lipoprotein inhibits THP1 cells from apoptosis by suppressing NF- κ B pathway activation. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2019;9(4):355.

210. Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. *Current medicinal chemistry*. 2019;26(9):1693-700.
211. Hermonat PL, Zhu H, Cao M, Mehta JL. LOX-1 transcription. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2011;25:393-400.
212. Kott KA, Genetzakis E, Gray MP, Hansen P, McGuire HM, Yang JY, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) is associated with atherosclerosis severity in coronary artery disease. *Biomolecules*. 2023;13(8):1187.
213. Takebayashi K, Suzuki T, Yamauchi M, Hara K, Tsuchiya T, Inukai T, et al. Association of circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 with inflammatory markers and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *SAGE Open Medicine*. 2021;9:20503121211064468.
214. Zhou X, Liu R, Duan S, Huang G, Ye Y, Kong Y. High glucose enhances oxLDL-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells largely via inducing lectin-like ox-LDL receptor-1. *Pharmacology*. 2016;98(1-2):20-8.
215. Yamamoto N, Toyoda M, Abe M, Kobayashi T, Kobayashi K, Kato M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the tubulointerstitial area likely plays an important role in human diabetic nephropathy. *Internal Medicine*. 2009;48(4):189-94.
216. Luo B, Wen S, Chen Y-C, Cui Y, Gao F-B, Yao Y-Y, et al. LOX-1-targeted iron oxide nanoparticles detect early diabetic nephropathy in db/db mice. *Molecular imaging and biology*. 2015;17:652-60.
217. Dominguez JH, Mehta JL, Li D, Wu P, Kelly KJ, Packer CS, et al. Anti-LOX-1 therapy in rats with diabetes and dyslipidemia: ablation of renal vascular and epithelial manifestations. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008;294(1):F110-F9.

218. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, Kohashi K, Nagashima M, Kushima H, et al. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PloS one*. 2015;10(11):e0143396.
219. Nomura S, Shouzu A, Taniura T, Okuda Y, Omoto S, Suzuki M, et al. Effects of tofogliflozin and anagliptin alone or in combination on glucose metabolism and atherosclerosis-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2023;41-55.
220. Reyes-Soffer G, Westerterp M. Beyond Lipoprotein (a) plasma measurements: Lipoprotein (a) and inflammation. *Pharmacological research*. 2021;169:105689.
221. Wang A, Zhang S, Li Y, Zhu F, Xie B. Study on the relationship between lipoprotein (a) and diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2023;37(1):108378.
222. Li M, Wang Y, Yao Q, Liang Q, Zhang Y, Wang X, et al. Association between Lipoprotein (a) and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;14:1337469.
223. Hirano T, Satoh N, Kadera R, Hirashima T, Suzuki N, Aoki E, et al. Dyslipidemia in diabetic kidney disease classified by proteinuria and renal dysfunction: A cross-sectional study from a regional diabetes cohort. *Journal of Diabetes Investigation*. 2022;13(4):657-67.
224. Cha S-A, Park Y-M, Yun J-S, Lim T-S, Song K-H, Yoo K-D, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids in health and disease*. 2017;16:1-8.

225. Lim S, Bae JH, Oh H, Hwang I-C, Yoon YE, Cho G-Y. Effect of ertugliflozin on left ventricular function in type 2 diabetes and pre-heart failure: the Ertu-GLS randomized clinical trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):373.
226. Bechlioulis A, Markozannes G, Chionidi I, Liberopoulos E, Naka KK, Ntzani EE, et al. The effect of SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists, and their sequential combination on cardiometabolic parameters: a randomized, prospective, intervention study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2023;37(4):108436.
227. El Medany AMH, Hammadi SHM, Khalifa HM, Ghazala RA, Zakaria Mohammed HS. The vascular impact of dapagliflozin, liraglutide, and atorvastatin alone or in combinations in type 2 diabetic rat model. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2022;36(4):731-41.
228. Bechmann LE, Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Benn M. SGLT2-inhibition increases total, LDL, and HDL cholesterol and lowers triglycerides: Meta-analyses of 60 randomized trials, overall and by dose, ethnicity, and drug type. *Atherosclerosis*. 2024;394:117236.
229. Basu D, Huggins L-A, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of increased LDL (low-density lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2018;38(9):2207-16.
230. Göksu UA. Sodyum Glukoz Ko-Transporter Tip 2 İnhibitörleri: Diyabet Tedavisinde Yeni Seçenek. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2018;6(3):122-39.
231. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-72.

232. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16:1-13.
233. Hirano T, Ookubo K, Kashiwazaki K, Tajima H, Yoshino G, Adachi M. Vascular endothelial markers, von Willebrand factor and thrombomodulin index, are specifically elevated in type 2 diabetic patients with nephropathy: comparison of primary renal disease. *Clinica chimica acta*. 2000;299(1-2):65-75.
234. Nikolaou PE, Konijnenberg LS, Kostopoulos IV, Miliotis M, Mylonas N, Georgoulis A, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction reduces no-reflow and preserves cardiac function by preventing endothelial damage. *Basic to Translational Science*. 2025;10(1):43-61.
235. Saxena S, Meher K, Rotella M, Vangala S, Chandran S, Malhotra N, et al. Identification of SGLT2 inhibitor Ertugliflozin as a treatment for COVID-19 using computational and experimental paradigm. *bioRxiv*. 2021:2021.06.18.448921.
236. Lee JH, Kim SS, Kim IJ, Song SH, Kim YK, Kim JI, et al. Clinical implication of plasma and urine YKL-40, as a proinflammatory biomarker, on early stage of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(4):308-12.
237. Gutiérrez OM, Shlipak MG, Katz R, Waikar SS, Greenberg JH, Schrauben SJ, et al. Associations of plasma biomarkers of inflammation, fibrosis, and kidney tubular injury with progression of diabetic kidney disease: a cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79(6):849-57. e1.
238. Takata T, Isomoto H. The versatile role of uromodulin in renal homeostasis and its relevance in chronic kidney disease. *Internal Medicine*. 2024;63(1):17-23.

239. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(8):1702.
240. Dumpatna R, Tristina N, Turbawaty DK, Tjandrawati A. Validity of serum uromodulin as early diagnosis marker of diabetic nephropathy in T2DM. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2021;53(2):107-13.
241. Žeravica R, Ilinčić B, Burić D, Jakovljević A, Crnobrnja V, Ilić D, et al. Relationship Between Serum Uromodulin as a Marker of Kidney Damage and Metabolic Status in Patients with Chronic Kidney Disease of Non-Diabetic Etiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(20):11159.
242. Barr SI, Abd El-Azeem EM, Bessa SS, Mohamed TM. Association of serum uromodulin with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2024;25(1):421.
243. Lou N-j, Ni Y-h, Jia H-y, Deng J-t, Jiang L, Zheng F-j, et al. Urinary Microvesicle-Bound Uromodulin: A Potential Molecular Biomarker in Diabetic Kidney Disease. *Journal of diabetes research*. 2017;2017(1):3918681.
244. Barr SI, Bessa SS, Mohamed TM, Abd El-Azeem EM. Exosomal UMOD gene expression and urinary uromodulin level as early noninvasive diagnostic biomarkers for diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetology international*. 2024;15(3):389-99.
245. Pathak M, Majid H, Khan P, Masoom M, Parveen R, Kapur P, et al. Effect of sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors on MCP-1 and uromodulin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2025;31:101888.

8. ÖZET

Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan Bireylerde Renal Fonksiyonlar ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Biyobelirteçleri Arasındaki İlişki

Amaç: Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan Bireylerde Renal Fonksiyonlar ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Biyobelirteçleri Arasındaki İlişkiyi incelediğimiz çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörlerinin oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve tübüler hasar gibi patofizyolojik süreçler üzerindeki etkilerini inceledik. Bu amaçla, inflamasyon, ox-LDL metabolizması ve vasküler bütünlük ile ilişkili biyobelirteçlerde meydana gelen değişimleri analiz ederek, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik nefropati ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve yönetiminde sunduğu ek faydaları daha iyi anlamayı hedefledik. Bu doğrultuda, inflamasyon, ox-LDL metabolizması ve vasküler bütünlük ile ilişkili biyobelirteçlerde meydana gelen değişimleri analiz ederek, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik nefropati ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve yönetiminde sunduğu ek faydaları daha iyi anlamayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen 100 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan alınan kandan ayrılan, bazal ve kontrol serum örneklerinde ox-LDL, anti ox-LDL antikor, sLOX-1, sTM, YKL-40, serum ve idrar üromodulin seviyeleri ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. Hastalardan eş zamanlı olarak toplanan idrar numunelerinde albümin, protein, kreatinin, miktarları ölçülmüş; albümin/kreatinin oranı ve protein/kreatinin oranı hesaplanmıştır. Hastaların ilaç kullanımı öncesinde ve sonrasında serumda glukoz, BUN, kreatinin, GFR, albümin,

ürük asit, pro-BNP, lipoprotein a ve lipid profili değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü başlanan 100 diyabetik böbrek hastasının ilaç öncesi ve sonrası ölçümlerimizi değerlendirdik. Elde edilen bulgular doğrultusunda, tedavi sonrası serum ox-LDL, sLOX-1, sTM, YKL-40 ve üromodulin seviyelerinde ilaç öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,001$). Buna karşılık, serum anti ox-LDL antikoru ve idrar üromodulin düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı ($p<0,001$). Öte yandan, serum Lp(a) seviyelerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik böbrek hastalarında glisemik kontrol sağlamanın yanısıra ,oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon belirteçlerini azalttığını göstermiştir. Bu bulgular SGLT-2 inhibitörlerinin antioksidan savunmayı ve böbrek tübüler fonksiyonlarını destekleyerek, böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel koruyucu mekanizmalarına ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik böbrek hastalığı, SGLT-2 inhibitörleri, oksidatif stres, nefroprotektif etki

9. ABSTRACT

The Relationship Between Renal Functions and Cardiovascular Disease Risk Biomarkers in Individuals with Diabetic Kidney Disease

Objective: In our study examining the relationship between renal functions and cardiovascular disease risk biomarkers in individuals with diabetic kidney disease, we investigated the effects of SGLT-2 inhibitors on pathophysiological processes such as oxidative stress, endothelial dysfunction, and tubular damage. For this purpose, we analyzed changes in biomarkers associated with inflammation, ox-LDL metabolism, and vascular integrity to better understand the additional benefits of SGLT-2 inhibitors in the prevention and management of diabetic nephropathy and cardiovascular complications.

Methods and Materials: This study included 100 patients treated with SGLT-2 inhibitors at the Nephrology Outpatient Clinic of Gazi University Hospital. In basal and follow-up serum samples obtained from patient blood, ox-LDL, anti-oxLDL antibody, sLOX-1, sTM, YKL-40, and both serum and urinary uromodulin levels were analyzed using the ELISA method. Simultaneously collected urine samples were assessed for albumin, protein, and creatinine levels, and the albumin/creatinine and protein/creatinine ratios were calculated. Before and after SGLT-2 inhibitor treatment, serum glucose, BUN, creatinine, GFR, albumin, uric acid, pro-BNP, lipoprotein(a), and lipid profile were evaluated. The collected data were statistically analyzed.

Results: In our study, we evaluated pre- and post-treatment measurements of 100 diabetic kidney disease patients who were initiated on SGLT-2 inhibitors. Based on the findings, a statistically significant decrease was observed in serum ox-LDL, sLOX-1, sTM, YKL-40, and uromodulin levels after treatment compared to baseline ($p<0.001$). In contrast, a significant increase was detected in serum anti-oxLDL antibody and urinary uromodulin levels ($p<0.001$). However, no statistically significant change was observed in serum Lp(a) levels before and after treatment.

Conclusion: Our study results have shown that SGLT-2 inhibitors not only improve glycemic control in diabetic kidney disease patients but also reduce oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation markers. These findings highlight the potential protective mechanisms of SGLT-2 inhibitors on the renal and cardiovascular systems by supporting antioxidant defense and renal tubular functions.

Keywords: Diabetic kidney disease, SGLT-2 inhibitors, oxidative stress, nephroprotective effect

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Onay Belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU					
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan Bireylerde Renal Fonksiyonlar Ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Biyobelirteçleri Arasındaki İlişki			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Öğr. Üyesi Özent Helvacı, Arş. Gör. Dr. Aysegül Karaoglan			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.04.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	14.04.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 378 Toplantı tarihi: 08.05.2023				
	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan Bireylerde Renal Fonksiyonlar Ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Biyobelirteçleri Arasındaki İlişki başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Clasiyet		Araştırmayla İlişkisi
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒

Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil Üniv Ankara Eğt Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐