



UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM VE
İDRAR GALEKTİN-3 DÜZEYİ İLE MİKROALBUMİNÜRİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CANAN ERSOY

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. CEYLA KONCA DEĞERTEKİN

ANKARA

TEMMUZ 2019



UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM VE
İDRAR GALEKTİN-3 DÜZEYİ İLE MİKROALBUMİNÜRİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CANAN ERSOY

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. CEYLA KONCA DEĞERTEKİN

ANKARA

TEMMUZ 2019

ÖZET

Ersoy C. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Serum ve İdrar Galektin-3 Düzeyi ile Mikroalbuminüri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi **Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019**

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Diyabetik nefropatiyi erken tespit etmek efektif tedavilerin başlanması açısından önemlidir. Bu amaçla yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır. Bir çok patolojik ve fizyolojik süreçte yer alan galektin-3 ün diyabetik nefropatide de rolü olabileceği yönünde çalışmalar bildirilmiştir. Serum galektin-3 düzeyleri diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili bulunduğu halde idrar galektin-3 düzeylerinin diyabetik nefropatide nasıl değiştiği bilinmemektedir.

Tip 2 diyabetli hastalarda serum ve idrar galektin-3 düzeyi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmada tip 2 diyabet tanısı olup mikroalbuminüri gelişmiş 30 hasta ve mikroalbuminüri gelişmemiş 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda açlık kan şekeri, hemogloblin A1c (HbA1c), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total kolesterol, tam idrar tetkiki, spot idrarda mikroalbumin, spot idrarda kreatinin, serum galektin-3 ve idrar galektin-3 çalışıldı.

Çalışmamızda mikroalbuminüri gelişmiş grupta, mikroalbuminüri gelişmemiş gruba göre hem serum hem de idrar galektin-3 düzeyleri yüksek tespit edildi. Mikroalbuminüri düzeyi ile serum ve idrar galektin-3 düzeyi arasında da pozitif korelasyon tespit edildi. Serum galektin-3 düzeylerinin mikroalbuminüri gelişimini öngörmede bağımsız bir etken olduğu ortaya konuldu.

Bulgular diyabetik nefropatide galektin-3 ün bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği görüşünü desteklemiştir. Galektin-3 ün diyabetik nefropati tedavisinde bir hedef molekül olarak kullanımı konusu halen belirsiz olup öncelikle patogenezin tam olarak aydınlatılması gerekmektedir. Patogenezin tam olarak ortaya konulabilmesi için hem deneysel hem de klinik olarak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: diyabetik nefropati, galektin-3, mikroalbuminüri

ABSTRACT

Ersoy C. Evaluation of the Relationship Between Serum and Urine Galectin-3 Levels and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2019.

Diabetic nephropathy is one of the leading causes of mortality and morbidity in patients with diabetes. Early detection of diabetic nephropathy is important for the initiation of effective treatments. For this purpose, new biomarkers are being investigated. It has been reported that galectin-3, which is involved in many pathological and physiological processes, may also play a role in diabetic nephropathy. Although serum galectin-3 levels are associated with diabetic kidney disease, it is not known how urine galectin-3 levels change in diabetic nephropathy.

In this study, we evaluated the relationship between serum and urine galectin-3 levels and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Thirty diabetic patients with documented microalbuminuria and 30 normoalbuminuric diabetic patients were included in the study. Fasting blood glucose, Hemoglobin A1c (HbA1c), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, low density lipoprotein (LDL), total cholesterol, urine analysis, spot urine microalbumin, spot urine creatinine, serum galectin-3 and urine galectin-3 levels were studied in all patients.

In our study, both serum and urine galectin-3 levels were found to be higher in the microalbuminuric group compared to the group without microalbuminuria. There was a positive correlation between microalbuminuria and serum and urine galectin-3 levels. Serum galectin-3 levels were found to be an independent predictor of microalbuminuria development in diabetic patients.

Our findings supported the role of galectin-3 as a biomarker in diabetic nephropathy. Galectin-3 might serve as a potential target in the treatment of diabetic nephropathy, yet the pathogenesis remains unclear and must be fully elucidated. In order to establish the exact pathogenesis, further experimental and clinical studies are needed.

Key words: diabetic nephropathy, galectin-3, microalbuminuria

İÇİNDEKİLER

1) GİRİŞ

2) GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus' un Tanımı ve Epidemiyolojisi

2.2 Diabetes Mellitus'un Tipleri ve Patofizyolojisi

2.3 Diyabetin Kliniği

2.4 Diyabetin Komplikasyonları

2.4.1 Diyabetin akut komplikasyonları

2.4.2 Diyabetin kronik komplikasyonları

2.5 Diyabetik Nefropati

2.5.1 Diyabetik Nefropatinin Tanımı ve Sıklığı

2.5.2 Diyabetik Nefropatinin Kliniği

2.5.3 Diyabetik Nefropatinin Patofizyolojisi

2.5.3.1 İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGE)

2.5.3.2 Galektin-3

2.6 Çalışmanın Amacı

3) GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

3.2 Laboratuvar Analizleri

3.3. İstatistiksel Analiz

4) BULGULAR

5)TARTIŞMA

6) KAYNAKÇA

7) ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR DİZİNİ

AGE:	İleri glikozilasyon son ürünleri
ATP:	Adenozin trifosfat
BUN:	Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)
DAMP:	Danger associated molecular pattern
DKA:	Diyabetik ketoasidoz
DM:	Diabetes mellitus
GDM:	Gestasyonel diabetes mellitus
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT:	Glukoz transporter (taşıyıcı)
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HHD:	Hiperozmolar hiperglisemik durum
İAHH:	İdrar albümin atılım hızı
LDL:	Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
NAD:	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADP:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO:	Nitrik oksit
PKC:	Protein kinaz c
ROS:	Reaktif oksijen radikalleri
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma gruplarının tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı

Tablo 2. Tanımlayıcı ve klinik parametreler arasındaki ilişki

Tablo 3. Bazı olası prediktörlerin mikroalbuminüri (+)'liğini öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliği (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

Grafik 1. Mikroalbuminüri (+) ve mikroalbuminüri (-) grupta serum ve idrar galektin-3 düzeyi

Grafik 2. Serum galektin-3 ile mikroalbumin arasındaki ilişki

Grafik 3. İdrar galektin-3 ile mikroalbumin arasındaki ilişki

ŐEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Galektin-3 hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları

Şekil 2: Galektin-3 N terminal ve C terminal ucu görevleri



1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında gittikçe artan insidansı, akut ve kronik komplikasyonları ile önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Artan bu morbidite ve mortalitenin altında yatan en önemli neden uzun süreli hipergliseminin çeşitli organlar üzerinde yarattığı hasarlara bağlı olarak ortaya çıkan kronik komplikasyonlardır. DM'nin kronik dönem komplikasyonları arasında küçük ve büyük damarları, kraniyal ve periferik sinirleri, deriyi ve göz lensini tutan bir dizi patolojik değişiklik sayılabilir (1). Damar tutulumu mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik nefropati, hafif düzeyde proteinüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar uzanan bir spektrumda böbrek tutulumuna neden olmaktadır ve tüm dünyada renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığının en önde gelen sebebidir (2). Diyabetik popülasyonun yaklaşık %90'ı tip 2 diyabetten etkilendiği için son dönem böbrek hastalığı özellikle tip 2 DM'de önem kazanmaktadır (1).

DM'li hastanın takibinde diyabetik nefropatinin başlangıç evrelerinden olan albuminüriyi erken tespit etmek efektif tedavilerin müdahaleye açık olan bir pencerede başlanması açısından oldukça önemlidir. Nitekim, albuminüri varlığı son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski açısından önemli bir göstergedir. Yapılan çalışmalarda albuminürinin geriletilmesi ile son dönem böbrek hastalığı riskinde azalma izlenmiştir (3). Bu yüzden risk altındaki kişileri en erken zamanda tespit edebilen yeni biyobelirteçlerin bulunması önemlidir.

Galektin-3 apoptozis, hücre adezyonu, migrasyonu, angiogenez ve inflamatuvar cevap gibi bir çok patolojik ve fizyolojik süreçte yer alan bir lektindir (4). Galektin-3'ün renal patolojilerde rol aldığı, renal fibrozis ile ilişkili olduğu ve diyabetik nefropatide de rolü olabileceği yönünde çalışma sonuçları bulunmaktadır (5). Diyabetik nefropatili hastaların böbrek glomerüllerinde galektin-3 pozitif hücre sayısının belirgin olarak arttığı ve bunun idrar protein atılımı ile korele olduğu bildirilmiştir (6). Serum galektin-3 düzeylerinin ise diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7). İdrar galektin-3 düzeylerinin diyabetik nefropatide nasıl değiştiği ise bilinmemektedir. Her ne kadar idrar galektin-3 düzeyleri başka hastalık modellerinde daha önce çalışılmış ve tanı ve takipte

kullanılabileceği kanaatine varılmışsa da literatürde diyabetik nefropatide idrar galektin-3 düzeylerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada erken evre diyabetik nefropatisi olan mikroalbüminürik hastalarda serum ve idrar galektin-3 düzeylerinin mikroalbüminürisi olmayan diyabetik hastalara göre nasıl değiştiğini ve galektin-3 düzeylerindeki değişikliklerin hangi durumlar ile bağlantılı olduğunu araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS' UN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (8). DM birçok organ ve sistemde sekonder patofizyolojik değişikliklere sebep olur. Amerika Birleşik Devletlerinde DM son dönem böbrek hastalığının, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonunun ve yetişkinlerde körlüğün birinci sebebidir. DM aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür (2).

Diyabet prevalansı dünyada hızlı bir şekilde artmaktadır. 1985'de 30 milyon insanda DM tanımlanmışken bu rakam 2017'de 415 milyona ulaşmıştır (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre diyabet 20-79 yaş arası ölümlerin %14.5'inden sorumludur. Dünya çapında gittikçe artan insidansı ve akut ve kronik komplikasyonları ile DM önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

2.2 DİABETES MELLİTUS'UN TİPLERİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

DM etiyolojik olarak sınıflandırıldığında tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik DM türleri ve gestasyonel DM olarak 4 gruba ayrılabilir (8).

Tip 1 DM patogenezinde mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise otoimmün olmayan beta hücre yıkımı söz konusudur (8). Tip 1 DM tüm diyabetik popülasyonun yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır

Tüm diyabetlerin %90'dan fazlası ise tip 2 DM'dir .Tip 2 DM patogenezinde iki ana faktör rol oynamaktadır.

1) İnsülin direnci

İnsüline duyarlı olan hücrelerdeki insülin reseptörlerinde postreseptör düzeydeki bir defekt nedeniyle beklenen insülin yanıtı ortaya çıkamamakta ve glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamamaktadır (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas, yağ ve karaciğer dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir ve kas ve yağ dokusunda glukoz tutulumu azalmıştır, karaciğerde ise glukoz yapımı baskılanamamaktadır (8).

2) İnsülin sekresyonunda azalma

Dolaşımdaki glukozun periferik dokular tarafından yeterince alınamaması sonucu ortaya çıkan artmış kan glukoz düzeyine pankreas yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. İnsülin etkisine direnç nedeniyle periferik dokuların glukozu kullanamaması ve karaciğerdeki glukoneogenezin baskılanamaması olaya insülin yetersizliğinin de katılmasıyla hiperglisemi ile giden bir glukoz metabolizma bozukluğuna ilerler.

Tip 2 DM'nin seyrinde genellikle uzun yıllar insülin direnci tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (8).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde gelişen glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde görülen metabolik değişikliklere bağlı olarak gebelerde insülin direnci gelişir ve insülin ihtiyacı artar. Bu da gebelikte bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabete neden olur. Amerikan Diyabet Birliği gebeliğin ilk trimesterinde tespit edilen diyabetin pregestasyonel diyabet olarak sınıflandırılmasını önermektedir (2).

İnsülin sekresyonu ve etki mekanizması ile ilgili spesifik genetik defektler, insülin sekresyonunu etkileyen metabolik anormallikler, mitokondriyal anormallikler, glukoz intoleransını etkileyen durumlar spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılır. Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY) ve monogenik diyabetler otozomal dominant kalıtım, erken yaşta başlayan hiperglisemi ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize DM alttipleridir. İnsülin reseptörlerinde mutasyonlar ciddi insülin direnci ile giden bir grup nadir hastalığa neden olur. Kistik fibrozis ve kronik pankreatit de endokrin pankreastaki primer patolojik sürecin adacık hücrelerine de hasar vermesi yoluyla DM'ye sebep

olabilen patolojilerdir. İnsülin etkisini antagonize eden hormonların fazlalığı ile giden durumlar da (cushing sendromu ve akromagali gibi endokrinopatilerde olduğu gibi) DM'ye sebep olabilir. Viral enfeksiyonlar çok nadir olmak üzere adacık hücrelerinde hasar yaratabilir (2).

2.3 DİYABETİN KLİNİĞİ

Tip 1 DM genellikle 30 yaşından önce başlar. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır ve diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındır (8).

Tip 2 DM ise çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir (8).

DM de görülen klasik semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri iken daha az görülen semptomlar bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntı olarak sayılabilir (8).

GDM ise genellikle asemptomatik bir durumdur. GDM gelişen gebelerin çoğunda postpartum dönemde glukoz toleransı normale döner. Fakat bu gebelerde 10-20 yıl içinde DM gelişme riskinde artış (%35-60) izlenmektedir (8,2).

2.4 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Diyabet, neden olduğu komplikasyonlar ile önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hiperglisemi kısa dönemde akut komplikasyonlara neden olabilirken, uzun dönemde kronik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

2.4.1 Diyabetin Akut Komplikasyonlari

Akut komplikasyonlar dört başlık altında incelenebilir. İlk üçü diyabetin neden olduğu hiperglisemi ile ilişkiliyken, hipoglisemi diyabet tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır.

- 1) Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- 2) Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- 3) Laktik asidoz
- 4) Hipoglisemi

Hastalarda komaya ve ölüme varabilen olumsuz sonuçlara yol açan bu durumlar diyabetik aciller olarak da adlandırılır ve akut müdahale gerektirir. DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur ve oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. Laktik asidoz ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Doku hipoksisini artıran durumlar kontrolsüz veya tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği ya da iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ciddi enfeksiyonlar, ciddi karaciğer yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, ileri yaş (özellikle 80 yaş üstü), şok, ciddi dehidratasyon laktik

asidoz riskini artıran durumlardır. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi ise verilen antidiyabetik (insülin ve/veya oral antidiyabetik) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (8).

2.4.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Kan glukoz düzeylerinde kısa süre içerisinde ortaya çıkan dalgalanmalar mortalitesi yüksek bu akut komplikasyonlara neden olurken glukoz düzeylerinin uzun soluklu olarak kontrol altına alınamaması kronik komplikasyonlara yol açmaktadır. DM'nin kronik dönem komplikasyonları arasında küçük ve büyük damarları, kranial ve periferik sinirleri, deriyi ve göz lensini tutan bir dizi patolojik değişiklik sayılabilir. Bu lezyonlar hipertansiyona, son dönem böbrek hastalığına, körlüğe, otonom ve periferik nöropatiye, alt ekstremitte amputasyonlarına, miyokard infarktüsüne ve serebrovasküler olaylara yol açar (1).

Kronik komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayan olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar da mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Vasküler olmayan komplikasyonlar ise gastroprezi, enfeksiyonlar ve deri değişiklikleri olarak sayılabilir (2).

Kronik hiperglisemi başta mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere tüm komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Geniş randomize klinik çalışmalarda kronik hiperglisemiye azaltmanın retinopati, nöropati ve nefropatiyi engellediği ya da geciktirdiği gösterilmiştir. Hiperglisemi ile makrovasküler komplikasyonlar arasında ise aynı oranda güçlü bir ilişki gösterilememiştir (2).

Hipergliseminin hücre ve organ disfonksiyonuna hangi yollar üzerinden neden olduğu net değildir. Hipergliseminin epigenetik değişikliklere neden olduğu, etkilediği hücrelerde gen ekspresyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Başka bir hipotez hipergliseminin hücre içi ve hücre dışı proteinleri enzimatik olmayan yollarla glikozillemesi sonucu ileri glikazilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumunu

tetiklemesidir. AGE'lerin ateroskleroza hızlandığı, glomerüler disfonksiyona neden olduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonuna neden olduğu ve ekstraselüler matriks yapısını değiştirdiği bilinmektedir. Diğer bir hipotez hipergliseminin sorbitol oluşumunu arttırmasıdır. Hücre içi glikoz normalde fosforilasyon ve glikoliz ile metabolize olurken miktarı arttığı zaman bazı glukozlar aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Artan sorbitol konsantrasyonu hücre içi osmolariteyi attırır, reaktif oksijen radikalleri oluşur ve hücre hasarı gerçekleşir. Fakat aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılarak bu teorinin insanda test edilmesi sonucunda nöropati, nefropati ve retinopatide üzerinde belirgin yarar izlenememiştir. Başka bir hipotez de hipergliseminin diaçilgliserol oluşumunu ve protein kinaz c (PKC) aktivasyonunu arttırmasıdır. PKC endotel hücrelerinde ve nöronlarda fibronektin, tip 4 kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstraselüler matriks proteinlerinin gen transkripsiyonunu değiştirmektedir. Ayrıca hipergliseminin heksozamin yolağına gidişini arttırmasının da komplikasyon oluşumunda rolü olduğu düşünölmektedir. Heksozamin yolağıının protein glikozilasyonu ve gen ekspresyonu üzerinde etkileri vardır (2). Büyüme faktörleri de diyabet ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynayabilir. Örneğın, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) A diyabetik proliferatif retinopatide lokal olarak artar ve lazer fotokoagölasyon sonrası azalır (2).

2.5 DİYABETİK NEFROPATİ

2.5.1 Diyabetik Nefropatinin Tanımı ve Sıklığı

Diyabetik nefropati, kronik hiperglisemi nedeniyle oluşan renal değışikliklerin farklı evrelerde proteinüri ve renal fonksiyon kaybı olarak kliniğeye yansımalarıdır. Diyabetik nefropati renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığının en önde gelen sebebidir (2). Birleşik devletlerde her yıl diyabetik hastaların 4000 kadarında son dönem böbrek hastalığı gelişir. Bu son dönem böbrek hastalığı için tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık üçte birini oluşturur ve ulusal sağlık harcamalarının önemli bir kısmını temsil eder. Türkiye'de ise 2016 yılı verilerine göre renal replasman tedavisi olarak

hemodiyalize başlayan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımında diabetes mellitus % 38.51 (712 hasta) ile ilk sırayı almıştır (9).

Tip 1 DM'de 20 yıl sonra %30-40 oranında nefropati gelişimi izlenirken tip 2 DM'li hastalarda %15-20 oranında klinik böbrek hastalığı gelişir. Fakat dünya genelinde çok daha fazla kişi tip 2 diyabetten etkilendiği için son dönem böbrek hastalığı özellikle tip 2 DM'de önem kazanmaktadır.(1)

2.5.2 Diyabetik Nefropatinin Kliniği

Diyabetik nefropati gelişimi 5 evrede incelenmektedir

Evre 1 (Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi). Bu başlangıç evresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) %20-40 artabilir. Egzersiz esnasında belirgin üriner albümin ekskresyonu artışı ile karakterizedir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur.

Evre 2 (Sessiz Dönem) de klinik bulgu yoktur. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak yavaşça azalarak normale dönerler. Kan basıncı ve idrar albümin atılımı normal sınırlarda seyreder. Bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artış meydana gelir. Birçok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri Gelişimi) de devamlı bir mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albümin atılım hızı (İAHH) 24 saatte 30-300 mg'dir. Mikroalbuminüri kan basıncında hafif fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte. GFH yüksek veya normal olabilmekle birlikte daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu evre 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0,8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle anyijotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Evre 4 (Aşık Nefropati Dönemi) de histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri ($> 0,5$ gr/gün) ile karakterizedir, GFH da azalma izlenir. GFH'deki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Bu dönemde glomerüllerde skleroz da görülür.

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği) devamlı proteinürinin ortalama yedinci yılında kendini gösterir. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Tedaviye yönelik olarak diyaliz gerekli olabilir (10,11).

DM'li hastanın takibinde albüminüriyi erken tespit etmek efektif tedavilerin başlanması açısından önemlidir. Tedavide iyi glisemik kontrol, sıkı kan basıncı kontrolü ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokörü kullanımı yer almaktadır (2).

2.5.3 Diyabetik Nefropatinin Patofizyolojisi

Diyabetik nefropatinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte büyüme faktörü, anjiyotensin 2, endotelin ve AGE'lerin etkisi, renal mikrosirkülasyondaki hemodinamik değişiklikler (glomerüler hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon, glomerüler kapiller basınç artışı) ve glomerülde yapısal değişiklikler (artmış ekstraselüler matriks, bazal membranda kalınlaşma, mezengial genişleme, fibrozis) patogeneizde yer almaktadır. Hastaların sadece %20-40'ında nefropati gelişmesi bilinmeyen ek genetik ve çevresel faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (2).

Diyabette görülen insülin eksikliği ve/veya insülin direnci neticesinde glukoz, glukoz transporter - 4 (GLUT- 4) ile insülin bağımlı dokulara yeterince geçemez ve hiperglisemi ortaya çıkar. Glukoz alımı insüline bağılı olmayan renal dokuda, GLUT-1 ve GLUT-2 aracılığı ile artmış glukoz alımı izlenir. Böylece DM'li hastalarda proksimal tübülde glukoz geri emilimi artar ve hiperfiltrasyon olur. İnsülin bağımlı olmayan dokulardaki bu glukoz artışı ile birlikte glukoz oksidasyon yolları stimüle olur. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin yapımında artış izlenir.

Hiperglisemik durumda renal hücrelerde enerji üretim yollarının (glikoliz, krebs döngüsü, elektron taşıma sistemi) aktivasyonunda artış olur ve artmış adenozin trifosfat (ATP) üretimi ile birlikte süperoksit anyonu da açığa çıkar. Süperoksit anyonu reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini oluşturur. Bu aşırı aktivasyon zamanla mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Artmış reaktif oksijen radikalleri (ROS) mitokondriyal biyogenezisi etkiler ve defektli mitokondriyelerin üretilmesine yol açar. ATP sentezi azalır, renal hücrelerde hasar ve apoptozis izlenir.

Artmış glikoliz ise poliol ve heksosamin yollarında hiperaktivasyona neden olur. AGE oluşumu ve PKC aktivasyonunda artış ortaya çıkar. Artmış glikoz alımı neticesinde glikozun bir kısmı nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) aracılı bir reaksiyon ile aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Sorbitol de nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) aracılığı ile fruktoza dönüşür. NADPH aynı zamanda antioksidan özellikteki glutatyonun oluşumunda önemli bir kofaktördür. Artmış aldoz redüktaz aktivitesi neticesinde NADPH antioksidan yollara daha az katılabilir ve bunun sonucunda redoks imbalansı ortaya çıkar.

Süperoksit anyonları gliseralaldehit 3 fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe eder, glikoliz azalır, bu durumda alternatif yollar aktive olur. NADH/NAD oranındaki artış diaçil gliserol üretimini artırır ve PKC aktivitesi artar. Renal hücrelerde PKC böbrek hasarı ile ilgili pek çok yolağı aktive eder. Endotelial nitrik oksit sentazı aktive ederek nitrik oksit (NO) düzeyini artırır. Artan NO, prostaglandin E1 düzeyi, anjiyotensin II aktivitesi ve VEGF aktivasyonunu artırarak hücrelerdeki geçirgenlik artışına, endotel disfonksiyonuna, glomerüler hiperfiltrasyona ve albuminüriye neden olur.

Devamlı hiperglisemi varlığında zamanla endotelial nitrik oksit sentazın kofaktörü olan tetrahidrobiopterin düzeyi azalır. Vasküler endotelde NO sentezi azalır, vazokonstriksiyon, glomerüler ve sistemik hipertansiyon gelişir.

Hiperglisemi ilişkili endotel hasarı nitroz-redoks imbalansı sonucu gelişmektedir. Süperoksit ve NO arasında reaksiyon gelişir ve NO düzeyinin azalması endotel disfonksiyonu ve diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde önemlidir.

Artan PKC aynı zamanda transforme edici büyüme faktörü beta ve plazminojen aktivator inhibitörü 1 düzeyini de arttırarak fibronektin, tip 1 ve tip 4 kollajen ve ekstraselüler

matriks depolanmasını uyarır. Böylece renal hipertrofi, glomerüskleroz ve renal fibrozis gelişimine yol açar.

Non enzimatik amino-karbonil reaksiyonu yoluyla da ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşur. AGE'ler normalde renal yolla atılır. Renal yetmezlikte atılım bozulur, serum ve dokularda AGE düzeyi artar. AGE'ler enzimatik hidrolizi azaltarak ekstraselüler matriks proteinlerinin aşırı depolanmasına, glomerüskleroz ve renal fibrozis gelişimine neden olur.

AGE'ler renal ve inflamatuvar hücrelerde bulunan reseptörleri aracılığı ile de hücre içinde proteinlerin, adhezyon moleküllerinin ve proinflamtuvar sitokinlerin transkripsiyonunu düzenler. DM ilişkili subklinik inflamasyon meydana gelir.

Diyabette kronik hiperglisemi anjiyotensin II miktarını da artırır. Sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon gelişir.

Tüm bu mekanizmalar ile birlikte böbrekte hemodinamik değişiklikler gerçekleşir. Başlangıçta glomerüler hiperperfüzyon, hipertansiyon ve hiperfiltrasyon gelişir, glomerülde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu albuminüri olur, bu süreci GFH de azalma, glomerüler hipertrofi, mesengial genişleme, podosit hasarı, glomerüskleroz ve renal fibrozis izler. Hipertansiyon ve renal hiperfiltrasyon gelişimde renin anjiyotensin aldosteron sistemi ön plana çıkar. NO'nun azalması da vazokonstriksiyona neden olur. Anjiyotensin II aktivitesi oksijen radikalleri tarafından da artırılır ve hipertansiyon, hiperfiltrasyon belirginleşir.

Diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde inflamasyonun rolü de tanımlanmıştır. Diyabetik böbrekteki sürekli metabolik ve hemodinamik değişiklikler hücre hasarına ve danger-associated molecular pattern (DAMP) adı verilen moleküllerin salınmasına neden olur. Bu moleküller tanıma (recognition) reseptörleri (Toll-like receptors 2 ve 4, AGE reseptörü) ile etkileşime girerek intrarenal immün cevabı aktive eder. İmmün cevabın aktive olması ile inflamasyon ve renal hücre hasarı gelişir. İmmün hücrelerin yanı sıra böbrek parankimal hücrelerinden de salınan sitokinler ve kemokinler ile inflamatuvar süreç şiddetlenir ve ilerleyici böbrek hasarı gelişir. Ayrıca DAMP moleküllerinin reseptör ile etkileşimi sonucu proinflamtuvar genlerin ekspresyonunu arttıran transkripsiyon faktörleri de aktive olur, diyabetik böbrek hastalığında immün cevap ve inflamasyonun

ana düzenleyicisi olan Nuclear Factor kappa B düzeyi artar ve inflamasyon desteklenir (12).

2.5.3.1 AGE

Sorumlu tutulan en önemli yollardan biri AGE düzeyindeki artıştır. Protein glikasyonu bir proteinin serbest amino grubu ile indirgeyici şekerin serbest karbonil grubu arasındaki geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve hipergliseminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Bu reaksiyon sonucu oluşan ürünler daha ileri reaksiyonlara girerek zaman içinde AGE'leri oluştururlar. AGE'ler kompleks ve heterojen ürünlerdir. Artmış glikasyon ve dokularda AGE birikimi enzimatik aktiviteyi etkileyerek diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminde rol oynar (13). AGE'ler makromolekülleri bağlama gibi direkt etkilerinin yanı sıra hücre yüzeyindeki reseptörlerinin aracılığı ile indirekt etkiler de gösterirler. AGE'lerin bu reseptörlere bağlanması ile başlayan sinyal yollarının ve transkripsiyonel etkilerin, diyabete bağlı gelişen doku hasarında esas rolü oynadığı düşünülmektedir (14). Renal dokularda AGE 'lerin diyabetik nefropatinin ciddiyeti ile korele olarak bulunduğu tespit edilmiştir (15). Hiperglisemi ve AGE'ler transforme edici büyüme faktörü beta salınımını artırarak kollajen matriks sentezini uyarır ve bazal membranda kalınlaşmaya neden olur. AGE'lerin bazal membranda birikimi ve plazma proteinlerini bağlayabilme özelliği ile filtrasyon etkilenir ve glomerüllerde fonksiyon kaybı oluşur (16). Aynı zamanda mesengiumun genişlemesi de kapiller üzerinde baskıya neden olur ve filtrasyon yüzey alanı küçülür (17).

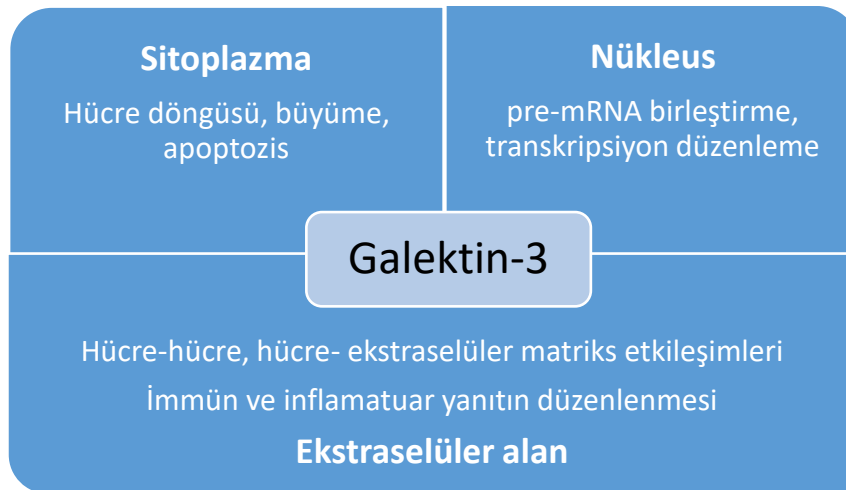
Hayvan çalışmalarında dokuya AGE verildikten sonra bazal membranda kalınlaşmanın ve mesengiumdaki genişlemenin arttığı izlenmiştir. Bu bulgu diyabetik nefropatide AGE'lerin rolünü desteklemiştir (18).

Çok sayıda AGE reseptörü tespit edilmiş olup farklı fonksiyonları bulunmaktadır. Galektin-3 de AGE reseptörlerinden biridir ve AGE'ler için temizleyici bir reseptör olup dokuyu AGE hasarından koruması özelliği ile dikkat çekmektedir (19).

2.5.3.2 Galektin-3

Galektin-3 beta galaktozidoz bağlayan lektin ailesinin bir üyesidir. Farklı dokularda ve farklı biyolojik olaylarda yer alan multifonksiyonel bir proteindir. İlk tanımlandığından bu yana hakkında 8200'den fazla yayın literatüre sunulmuştur. Galektin-3 apoptozis, hücre adezyonu ve migrasyonu, anjiogenez ve inflamatuvar cevap gibi bir çok patolojik ve fizyolojik süreçte rol alır. Çok sayıda çalışmada galektin-3 ün tanısal ya da prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir (4).

Şekil 1: Galektin-3 hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları



Galektin-3 sitoplazmada üretilir, hem sitoplazmada hem de nükleusta ve ekstraselüler alanda işlev görür. Hücre içinde bulunduğu yer hücre döngüsüne göre değişiklik gösterir. Replike olan hücrelerde nükleusta, durağan hücrelerde sitoplazmada bulunur. Nükleustan sitoplazmaya geçişi N terminal ucunun fosforilasyonu ile gerçekleşir. Hücre içi ve hücre dışında farklı görevleri vardır. Hücre dışında C terminal ucu ile ekstraselüler matriksteki beta galaktosidaz rezidüleri ve hücre yüzeyindeki proteinler ile etkileşir. Hücre içinde ise N terminal ucu peptit-peptit bağlantıları ile fonksiyon görür (4). Galektin-3 hücre içinde pre-mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) birleştirme aktivitesi, hücre kontrolü (proliferasyon, büyüme ve farklılaşma) ve apoptozisten koruma gibi görevlerde yer

alırken ekstraselüler alanda hücre adhezyonu, immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol alır ve aynı zamanda AGE reseptörü olarak işlev görür (20) (Şekil 1 ve 2).

Şekil 2: Galektin-3 N terminal ve C terminal ucu görevleri



Embriyogenez sırasında dokularda galektin-3 varlığı izlenmiştir. Solunum ve sindirim sisteminin epitelinde, deride, miyokardiyal hücrelerde, üreterik tomurcukta, kondrositlerde ve notokorda tespit edilmiştir. Matür böbrekte distal tübülde ve toplayıcı kanalda α interkale hücrelerde bulunur. Galektin-3 burada etkilerini hücre-hücre ve hücre-çevre bağlantılarını düzenleyerek gösterir. Bu bağlantılar böbrek tübülogenezinde önemlidir. Galektin-3 aynı zamanda kan damarlarında, aktif T lenfositlerde, mast hücrelerinde, makrofajlarda, eozinofillerde, lenfotik dokularda (lenf nodları, dalak, timus) ve tümör hücrelerinde de bulunmaktadır (21, 22).

Galektin-3 hücre bağlanması, hücre farklılaşması ve proliferasyonu, embriyogenez, inflamasyon, kanser invazyonu ve metastazı gibi pek çok yolakta önemli rol oynar. Buna rağmen dokularda galektin-3 ün fonksiyonu hala tam olarak anlaşılammıştır. Ekspres olduğu yere göre fonksiyonunun değiştiği düşünülmektedir. Bakteri, virüs, mantar ve protistaların hücre yüzeyindeki glikanlara bağlanarak onları tanır, böylece inflamatuvar

süreçte ve immün sistemde rol alır (23). Ayrıca yine hücre yüzey glikoproteinlerine bağlanarak hücre-hücre ve hücre- ekstraselüler alan bağlantılarını sağlar. Bu sayede hücre büyümesi, farklılaşması, inflamasyon ve fibrojeniz süreçlerinde yer alır (24,25). Hücre içinde ise bu kez karbonhidrat bağımlı olmayan mekanizmalar ile glikolipitlerin ve proteinlerin apikal yüze taşınmasında, proliferasyonun düzenlenmesinde ve apoptoziste rol oynamaktadır (26).

Galektin-3'ün profibrotik faktörleri aktive ederek fibroblast proliferasyon ve transformasyonunu ve kollajen üretimini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca karaciğer, böbrek ve kalp fibrozisinde patogeneze rol aldığına dair kanıtlar da giderek artmaktadır. Çalışmalarda galektin-3 geninde defekt yaratılarak organ fibrozisinin azaltılabileceği gösterilmiştir (27,28,29).

Galektin-3 ün görevlerinden biri de AGE reseptörü olmasıdır. AGE'ler non enzimatik glikasyon yoluyla oluşan ve diyabetik nefropati gelişiminde önemli rol oynayan moleküllerdir. Galektin-3 burada AGE moleküllerinin makrofajlar tarafından endositoz ile alınmasında işlev görür. Bu şekilde AGE'lerin eliminasyonunu kolaylaştırır (20, 30).

Galektin-3'ün AGE reseptörü olarak tanımlanması diyabetin vasküler komplikasyonlarında rolü olabileceğini düşündürmüştür. Vasküler dokulardaki galektin-3 varlığının gösterilmesi amacı ile normal ve patolojik şartlar altında in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda normal şartlarda damar duvarında, düz kas hücrelerinde galektin-3 izlenmemiş olup epitel hücrelerde az miktarda görülmüştür. Aterosklerotik plağı olan hayvan modellerinde ise proliferen olan düz kas hücrelerinde galektin-3 varlığı dikkat çekmiştir (31,32). Kültür ortamında endotel hücrelerinde normal şartlarda az miktarda galektin-3 varlığı görülmüş olup ortama AGE eklendiğinde galektin-3 düzeyinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (33). Bu bulgular galektin-3 ün diyabetik vasküler hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Ayrıca galektin-3 ün endotel hücre morfogenez ve anjiogenezini uyardığı izlenmiştir. Bu etki özellikle tümör hücre büyümesi ve metastazında önemli olmakla birlikte vasküler komplikasyonların gelişiminde de rol oynayabilir (34).

Galektin-3'ün diyabetik nefropatideki rolünü araştırmayı amaçlayan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Galektin-3 ün glomerüllerdeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada diyabetik olmayan ratlarda 12 ay boyunca glomerüllerde galektin-3 izlenmemiştir.

Diyabetik ratlarda ise hastalık başlangıcından 2 ay sonra glomerüllerde galektin-3 izlenmiş ve sonrasında düzeyi giderek artmıştır. Aynı şekilde kültür ortamında bakılan mesengial hücrelerde normal glikoz ortamında galektin-3 tespit edilmezken yüksek glikozlu ortamda veya AGE eklenmiş ortamda belirgin olarak artmış galektin-3 varlığı görülmüştür (35). Bu bulgular galektin-3 ün diyabetik nefropati patogenezinde yer alabileceğine dair şüpheleri güçlendirmiştir. Başka bir çalışmada, galektin-3 yokluğunun diyabetik nefropatideki etkilerini araştırmak amacı ile gen ablasyonu yapılmış, galektin-3 üretemeyen fareler kullanılmıştır. Galektin-3 üretemeyen farelerde albuminüride ve mesengial genişlemede artış ile hızlı bir şekilde diyabetik nefropati geliştiği izlenmiş, bu durum galektin-3 yokluğunda AGE'lerin yıkılmaması ile ilişkili olarak yorumlanmıştır. Aynı çalışmada araştırmacılar galektin-3 üretemeyen farelerden izole edilen mesengiumlara galektin-3 transfer ettiklerinde yüksek glikoz ve AGE'ler sonucu oluşan hasarın galektin-3 düzeyi ile zıt bir şekilde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ortama eklenen galektin-3 ile birlikte hasar azalmıştır (36). Tüm bu çalışmalar galektin-3'ün AGE ilişkili doku hasarından koruyan bir AGE reseptörü olduğu fikrini desteklemektedir. Bu koruma direkt ya da AGE yıkımında rol alan diğer AGE reseptörlerinin aktivasyonunu düzenleyerek olabilir.

Galektin-3'ün böbrekteki etkisi sadece AGE'ler üzerinden değildir. Galektin-3 ün renal patolojilerde de rol aldığı ve renal fibrozis ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (5). Bir çalışmada galektin-3 eksikliğinin renal fibrozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (28). Renal transplantlı hastalarla yapılan başka bir çalışmada da interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile seyreden kronik allograft hasarının galektin-3 ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Fakat başka bir çalışmada da galektin-3'ün apoptozisi sınırlayarak renal tübüleri kronik hasardan koruduğu, matriks yeniden yapılandırmasını artırarak fibrozisi azalttığı görülmüştür (38). Dolayısıyla, galektin-3 ün böbrekteki rolü biraz karmaşık gibi görünmektedir. Literatürdeki çok sayıda çalışmaya rağmen galektin-3 ün patogenezdeki yeri hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Galektin-3'un genel olarak nefropatideki değişimini değerlendiren klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Framingham Offspring çalışmasında yüksek galektin-3 düzeyleri ile kronik böbrek hastalığı gelişimi ve hızlı GFR düşüşü arasında ilişki bulunmuştur (39). 9148 katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada da yüksek plazma galektin-3 seviyeleri ile kronik böbrek hastalığı gelişme riski arasında ilişki izlenmiştir (40). Başka bir çalışmada

diyabetik nefropatili, membranöz ve immünglobülin A nefropatili, kresentrik glomerülonefrit ve minimal değişiklik nefrotik sendromu olan hastaların böbrek biyopsileri incelenmiştir. Sağlıklı insan böbreğinde normalde galektin -3 distal tübülde bulunur, glomerüllerde bulunmaz. Bu çalışmada diyabetik nefropatili hastaların böbrek glomerüllerinde diğer nefropatili hastalara göre belirgin bir şekilde artmış galektin-3 pozitif hücre izlenmiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda tübüllerdeki galektin-3 pozitif hücre/ total makrofaj oranı da belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada tüm hastalarda glomerüldeki galektin-3 pozitif hücre sayısı ile idrar protein atılımı arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (6).

Özel olarak 1320 DM li hasta ile yapılan başka bir çalışmada da serum galektin-3 düzeyi diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada GFH >30 mL/dk/1,73m² olan diyabetik hastalarda bazal galektin-3 seviyelerine bakılmış, daha sonra bu hastalar 9 yıl takip edilmiştir. Takipte bazal galektin-3 seviyesi yüksek olanlarda kreatin değerinde artış, makroalbuminüri gelişimi ve renal replasman tedavisi ihtiyacı daha fazla izlenmiştir. (7). Dolayısıyla serum galektin-3 düzeyleri nefropati durumlarında değişmektedir.

İdrar galektin-3 düzeyinin değerlendirildiği çok az çalışma mevcuttur. Kalp yetmezliği ile ilgili bir çalışmada hem serum hem de idrar galektin-3 düzeyine bakılmış, kalp yetmezliği olan hastalarda serum galektin-3 düzeyinde artış izlenmiş olup, idrar galektin-3 düzeyinde bu artış izlenmemiştir. Bu hastalarda renal galektin-3 atılımdaki bir defekte bağlı olarak serum galektin-3 seviyelerinde artış olabileceği düşünülmüştür (41). Kanser tanısı olan hastalarla yapılan bir çalışmada da idrar galektin-3 seviyeleri değerlendirilmiş ve hastalarda tedavi ile (kemoterapi/radyoterapi) idrar galektin-3 seviyelerinde azalma izlenmiştir. Basit ve invaziv olmayan bir yöntem olarak idrar galektin-3 düzeyinin tanı ve takipte kullanılabileceği düşünülmüştür (42). Literatürde özel olarak diyabetik nefropatide idrar galektin-3 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

2.6 ÇALIŞMANIN AMACI

Literatürde diyabetik nefropati ve plazma galektin-3 düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Fakat diyabetik nefropati ve idrar galektin-3 ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı Tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri gelişimi ile serum ve idrar galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 OLGULAR

Çalışmaya Temmuz 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 40 yaş üstü tip 2 DM tanısı olan ve tedavi altında olan veya yeni tip 2 DM tanısı alan hastalar dahil edildi.

Yeni tanı hastalar için;

1. Açlık (8 saat açlık) plazma glukozu ≥ 126 mg/dL
2. Oral glukoz tolerans testi (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
3. Diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
4. Standardize metod (Yüksek performanslı likit kromatografi) ile ölçülen glikolize hemoglobin (HbA1c) $\geq \%6,5$

tanı kriterlerinden herhangi birisinin varlığı durumunda ikinci bir test ile doğrulanarak tip 2 DM tanısı konuldu. Diyabet tedavisi almaz iken bakılan açlık plazma glukozu 100-125 mg/dL, 2. Saat plazma glukozu 140-199 mg/dL, HbA1c düzeyi % 5.7-6.5 aralığında olan hastalar prediyabet olarak kabul edilip çalışmaya alınmadı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. Tip 2 DM harici diyabet varlığı (gestasyonel diyabet, tip 1 diyabet, sekonder diyabet)
2. 40 yaş altı hastalar
3. Akut enfeksiyon varlığı
4. Kalp yetmezliği tanısı bulunması
5. Aktif malignite varlığı
6. Kronik böbrek hastalığı (evre 4 ve 5)
7. Kronik karaciğer hastalığı
8. Bağı dokusu hastalığı

9. Gebelik

10. Prediyabet

Tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) kayıt edildi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Vücut kitle indeksi hesaplanırken kilo/boy² (kg/m²) formülü kullanıldı.

Bu çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2 LABORATUAR ANALİZLERİ

Hastalardan açlık kan şekeri, HbA1c, kan üre azotu (BUN), kreatinin, LDL, total kolesterol, tam idrar tetkiki, spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin testleri çalışıldı. Açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, ldl, total kolesterol, tam idrar tetkiki, spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin testleri biyokimya otoanalizatörü (Architect c8000 Abbott diagnostics, Illinois, USA) ile çalışıldı. HbA1c venöz plazmada ve yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile (Agilent 1100, Agilent technologies, Germany) ölçüldü.

Hastalarda Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (CKD-EPI) formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (“eGFH”) hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızı >30 mL/dk/1,73m² olarak hesaplanan olgular çalışmaya dahil edildi, ≤ 30 mL/dk/1,73m² olarak hesaplanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin düzeyi çalışıldı. Spot idrarda mikroalbumin/spot idrarda kreatinin x1000 formülü ile albuminüri düzeyi hesaplandı. Albuminüri düzeyi 30 mg/gün ile 300 mg/gün arasında hesaplanan hastalardan son 6 ay içinde mikroalbüminürik bir değeri daha olan hastalar mikroalbüminüri gelişmiş kabul edildi. Makroalbüminürik (>300 mg/dl) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar idrar albümin atılımlarına göre 2 gruba ayrıldı.

1. Grup: Mikroalbuminüri gelişmiş olan tip 2 diyabetli grup (n=30)
İdrar albümin atılımı 30-300 mg/gün arasında
2. Grup: Mikroalbuminüri gelişmemiş olan tip 2 diyabetli grup (n=30)
İdrar albümin atılımı 30 mg/gün altında

Hastaların rutin tetkikler için verdiği idrar ve serum örnekleri galektin-3 çalışılması amacı ile ayrıldı (serum örnekleri 4000 rpm'lik santrifüjde 12 dk santrifüj edildikten sonra ayrıldı). Laboratuarda çalışma gününe kadar -80°C de saklandı. Çalışma günü ayrılan serum ve idrar örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra galektin-3 kiti (Architect Galectin-3 Reagent Kit, Abbott GmbH & Co. KG, Germany) kullanılarak (Architect i1000sr Abbott diagnostics, Illinois, USA) çalışıldı. Aynı gün içerisinde sonuçlar elde edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası zayıf ilişki, 0.26-0.50 arası orta derecede ilişki, 0.51-0.75 arası güçlü düzeyde ilişki, 0.76-1.00 arası ise çok güçlü düzeyde ilişki olarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak mikroalbuminüri pozitifliğini öngörmede bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında olan toplam 60 Tip 2 DM tanılı hasta idrar albümin atılımlarına göre mikroalbüminürik grup (grup 1) ve normoalbüminürik grup (grup 2) olarak incelendi. Çalışma grupları yaş, cinsiyet, VKİ, HbA1c, total kolesterol, LDL, GFH, serum galektin-3 ve idrar galektin-3 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

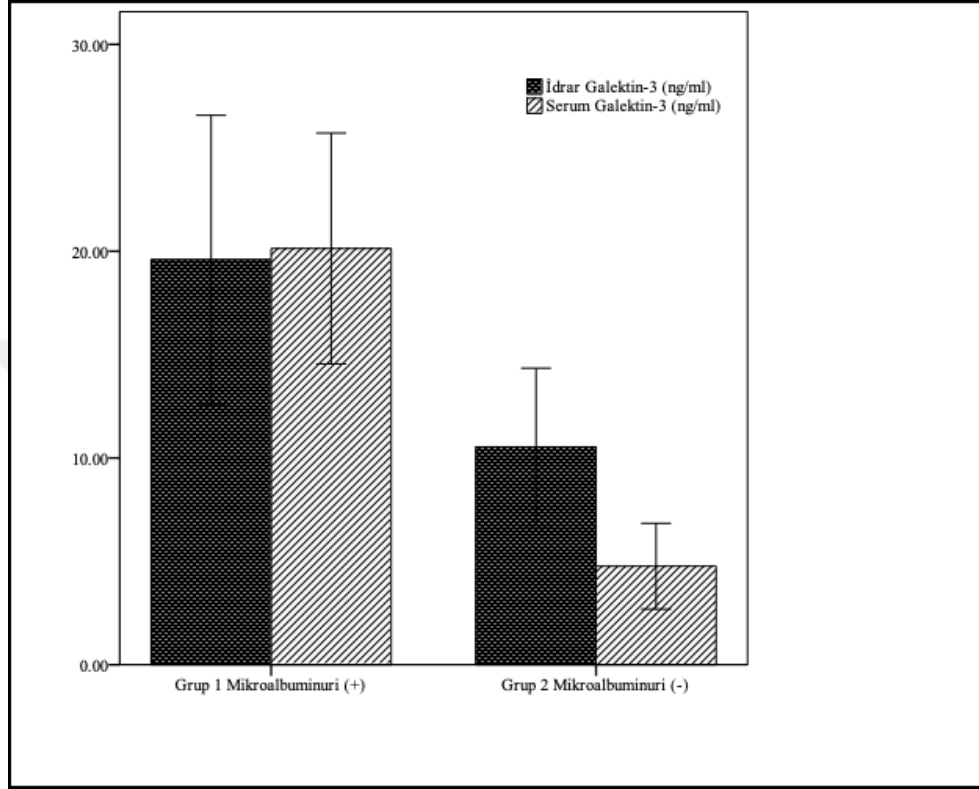
İki çalışma grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer olduğu görüldü. (**Tablo 1**).

İdrar albümin atılımları kıyaslandığında mikroalbüminürik olan grup 1’de idrar albümin atılımının (96.5 ± 77.8 mg/gün) normoalbüminürik olan grup 2’ye (11.9 ± 7.6 mg/gün) daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$). Mikroalbüminürik olan grup 1’nin HbA1c değerleri grup 2 ye kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (grup 1 7.9 ± 1.3 , grup 2 7.0 ± 1.0 ; $p = 0.004$). Mikroalbüminürik grupta normoalbüminürik gruba göre hem serum galektin-3 düzeyleri (grup 1 20.1 ± 14.9 ng/ml; grup 2 4.8 ± 5.6 ng/ml; $p < 0.001$) hem de idrar galektin-3 atılımları (grup 1 19.6 ± 18.7 ng/ml, grup 2 10.5 ± 10.2 ng/ml; $p = 0.027$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı (**Grafik 1**). Çalışma grupları arasında total kolesterol, LDL ve GFH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Çalışma gruplarının tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı

	Mikroalbüminüri (+) (n=30)	Mikroalbüminüri (-) (n=30)	p
Yaş (yıl)	62.5±11.9 (42-89)	62.7±12.2 (41-81)	0.882 ^a
Cinsiyet			
Kadın	11 (36.7)	14 (46.7)	0.432 ^b
Erkek	19 (63.3)	16 (53.3)	
VKİ (kg/m²)	29.5±3.8 (23.7-38.4)	27.8±4.0 (19.6-37.9)	0.118 ^c
Mikroalbüminüri (mg/gün)	96.5±77.8 (30.3-268.0)	11.9±7.6 (3.2-27.3)	<0.001^a
HbA1c (%)	7.9±1.3 (5.3-10.9)	7.0±1.0 (5.3-9.4)	0.004^c
Total Kolesterol (mg/dl)	201.7±42.8 (137-188)	198.8±36.8 (144-264)	0.782 ^c
LDL (mg/dl)	118.5±29.1 (58-188)	121.4±36.8 (63-196)	0.739 ^c
GFR (ml/dk/1.73)	76.4±18.9 (37-109)	85.4±15.8 (53-112)	0.051 ^c
İdrar Galektin-3 (ng/ml)	19.6±18.7 (1.4-85.5)	10.5±10.2 (1.5-52.5)	0.027^a
Serum Galektin-3(ng/ml)	20.1±14.9 (2.3-62.4)	4.8±5.6 (0.3-19.9)	<0.001^a

Grafik 1. Mikroalbuminüri (+) ve mikroalbuminüri (-) grupta serum ve idrar galektin-3 düzeyi



Hastaların tanımlayıcı ve klinik parametreleri karşılaştırıldı. İdrar galektin-3 ile serum galektin-3 arasında pozitif yönde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($\rho=0.351$; $p<0.01$). Ayrıca hem serum galektin-3 ile mikroalbumin düzeyi arasında ($\rho=0.614$, $p<0.01$) hem de idrar galektin-3 ile mikroalbumin düzeyi arasında ($\rho=0.268$, $p<0.05$) pozitif yönde anlamlı bir ilişki izlendi. Serum galektin-3 ile GFH arasında negatif yönde orta derece ilişki ($\rho=0.426$, $p<0.01$) izlenirken idrar galektin-3 ile GFH arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0.207$). Serum galektin-3 ün hem VKİ ($\rho=0.290$, $p<0.05$) hem de HbA1c ($\rho=0.310$, $p<0.05$) ile pozitif yönde korele olduğu görüldü. GFH'nin yaş ile negatif korelasyon ($\rho=-.680$, $p<0.01$) gösterdiği izlendi. Ayrıca HbA1c değeri ile mikroalbumin arasında pozitif korelasyon ($\rho=0.302$, $p<0.05$), GFH ile mikroalbumin arasında ise negatif korelasyon ($\rho=-0.346$, $p<0.01$) olduğu görüldü (**Tablo 2**).

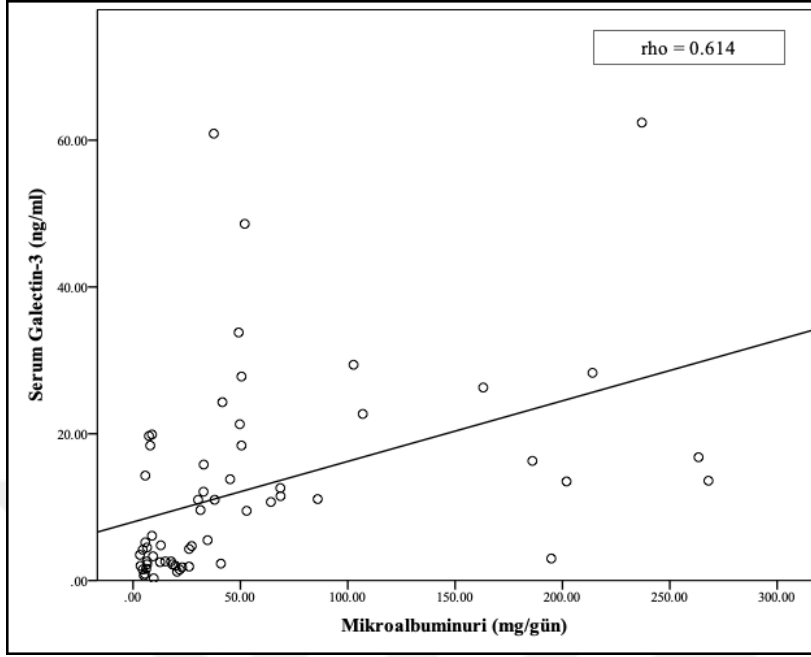
Tablo 2. Tanımlayıcı ve klinik parametreler arasındaki ilişki

	İdrar galektin- 3	Serum galektin-3	GFH	LDL	Total kolesterol	VKİ	Yaş	Mikroal- bümin	HbA1c
İdrar galektin-3	1000	.351**	-.165	-.111	.013	.071	.014	.268*	-.079
Serum galektin-3	.351**	1000	-.426**	-.102	-.045	.290*	.222	.614**	.310*
GFH	-.165	-.426**	1000	.143	.124	-.009	-.680**	-.346**	-.085
LDL	-.111	-.102	.143	1000	.804**	-.212	-.086	.016	-.071
Total kolesterol	.013	-.045	.124	.804**	1000	-.177	-.091	.044	-.060
VKİ	.071	.290*	-.009	-.212	-.177	1000	-.218	.113	.174
Yaş	.014	.222	-.680**	-.086	-.091	-.218	1000	.108	-.050
Mikroalbümin	.268*	.614	-.346**	.016	.044	.113	.108	1000	.302*
HbA1c	-.079	.310*	-.085	-.071	-.060	.174	-.050	.302*	1000

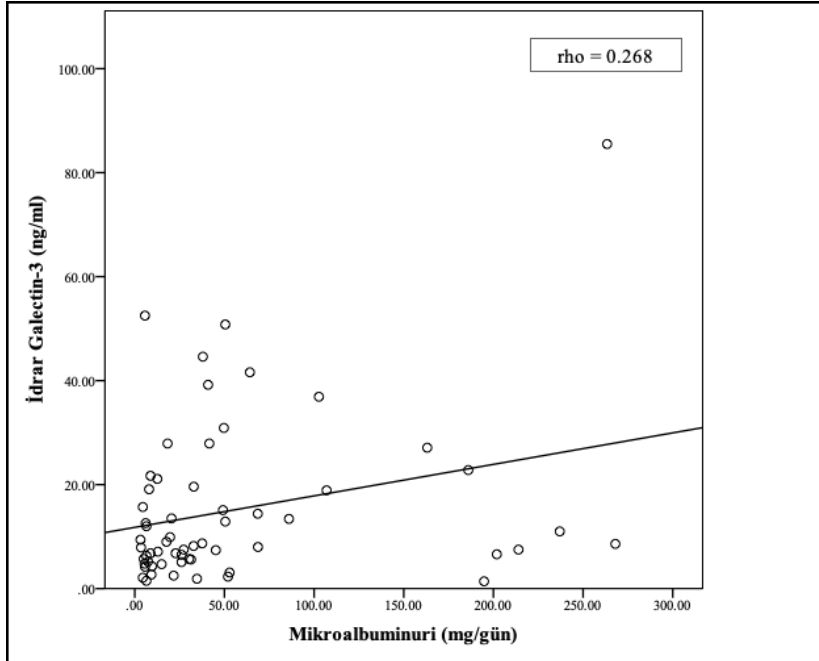
Veriler Spearman Korelasyon Katsayısı olarak sunulmuştur; *p<0.05; **p<0.01

Mikroalbüminüri ile serum galektin-3 ve idrar galektin-3 arasındaki pozitif ilişki **Grafik 2** ve **Grafik 3** de görsel olarak ifade edilmiştir.

Grafik 2. Serum galektin-3 ile mikroalbümin arasındaki ilişki



Grafik 3. İdrar galektin-3 ile mikroalbümin arasındaki ilişki



Bazı olası prediktörlerin mikroalbüminüri (+)'liğini öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliğine ait çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları **Tablo 3**'de sunulmuştur. Analiz aşamasında mikroalbüminüri pozitifliği bağımlı değişken olarak, yaş, cinsiyet, VKİ, HbA1c, total kolesterol, LDL, GFR, idrar ve serum galektin-3 değerleri bağımsız değişken olarak dahil edildi. Buna göre; serum galektin-3 değişkeninin mikroalbüminüri pozitifliğini öngörmede bağımsız etken olduğu ($p<0.05$), diğer değişkenlerin ise olmadığı saptandı ($p>0.05$). Serum galektin-3 değerindeki 1 birim artış mikroalbüminüri pozitiflik riskini yaklaşık 1.3 kat artırıyordu (**Tablo 3**).

Tablo 3. Bazı olası prediktörlerin mikroalbüminüri (+)'liğini öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliği (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

	OR	%95 GA	p
Yaş	0.92	0.80-1.05	0.197
Cinsiyet			
Kadın	<i>Referans</i>		
Erkek	4.36	0.53-35.96	0.172
VKİ	1.09	0.81-1.46	0.566
HbA1c	1.47	0.66-3.28	0.341
Total Kolesterol	1.00	0.97-1.04	0.771
LDL	1.00	0.96-1.04	0.877
GFR	0.96	0.88-1.04	0.333
İdrar Galektin-3	1.04	0.97-1.11	0.275
Serum Galektin-3	1.26	1.07-1.46	0.004

OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; Cox&Snell R²: 0.50; Nagelkerke R²: 0.66; Hosmer&Lemeshow χ^2 : 12.9; p:0.114

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM'li hastalarda mikroalbüminüri gelişimi ile serum ve idrar galektin-3 düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmada mikroalbüminüri gelişen grupta normoalbüminürik gruba göre serum ve idrar galektin-3 seviyelerinin daha yüksek olduğunu, serum galektin-3 düzeylerinin diğer parametrelerden bağımsız olarak mikroalbüminüri gelişimi ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Galektin-3 ün hem AGE reseptörü olarak görev alması hem de organ fibrozisinde önemli olması diyabetin vasküler komplikasyonlarının patogenezinde de yer alabileceğini düşündürmüştü ve bu yönde hem deneysel hem de klinik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kikuchi ve arkadaşları diyabetik nefropatili hastaların renal biyopsi örneklerini değerlendirdiklerinde glomerüllerde galektin-3 pozitif hücrelerin varlığını göstermişlerdir. Glomerüllerdeki galektin-3 pozitif hücre sayısı ile idrar protein atılımı ve renal fonksiyonlardaki kayıp arasında korelasyon izlenmiştir (6). Kathryn C. B. Tan ve arkadaşlarının 1320 tip 2 diyabetli hasta ile yaptığı nefropati ve galektin-3 ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada da serum galektin-3 düzeyi idrar albümin atılımı ile pozitif korele ve GFH ile negatif korele izlenmiştir (7). Daha yakın zamanda Hodeib H. ve arkadaşları diyabetik nefropatide galektin-3 ün prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdıkları bir çalışmada tip 2 DM tanısı olan 100 normoalbüminürik, 100 mikroalbüminürik ve 100 makroalbüminürik hastayı değerlendirilmiş, makroalbüminürik grupta serum galektin-3 düzeyi diğer iki gruba göre belirgin yüksek, mikroalbüminürik grupta da normoalbüminürik gruba göre serum galektin-3 düzeyi belirgin yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada da serum galektin-3 düzeyi idrar albümin atılımı ile pozitif korele, GFH ile ise negatif korele bulunmuştur (43). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde serum galektin-3 düzeyi ile albüminüri arasında pozitif korelasyon ,serum galektin-3 düzeyi ve GFH arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Galektin-3 düzeyinin albüminüri ile korelasyonunun bulunması diyabetik nefropatide serum galektin-3 düzeyinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda idrar galektin-3 düzeyleri de ölçülmüş ve hem serum galektin-3 düzeyi ile hem de mikroalbuminüri düzeyi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Literatürde daha önce diyabetik nefropati ile idrar galektin-3 düzeyinin değerlendirildiği başka bir çalışma bizim tespitlerimize göre yoktur. Çalışmamız mikroalbuminüri düzeyi ile idrar galektin-3 arasındaki korelasyonunun gösterildiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Çalışmamızda serum galektin-3 düzeyi ile idrar galektin-3 düzeyi arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum idrar düzeylerinin renal filtrasyon yoluyla serum düzeylerinin bir yansıması olması veya glomerüler düzeyde aktif olan fizyopatolojik sürecin bağımsız bir sonucu şeklinde açıklanabilir. Bu noktanın netleşebilmesi için galektin-3'ün glomerül bazal membranındaki etkilerinin ne olduğunun daha net anlaşılması gerekmektedir.

Serum galektin-3 düzeylerinin HbA1c ile pozitif korelasyon göstermesi, kötü glisemik kontrolün galektin-3 düzeylerindeki değişikliklerde, nefropati gelişiminde olduğu gibi, rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Serum galektin-3 düzeyleriyle VKİ arasında da pozitif korelasyon izlenmiş olup bu etki HbA1c ve GFH gibi VKİ ile potansiyel olarak ilişkili parametrelerden de bağımsızdır. Bu konuda literatürdeki veriler farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Örneğin, Hodeib H. ve arkadaşlarının tip 2 DM'li 300 hasta ile yaptıkları çalışmada da serum galektin-3 düzeyi HbA1c ve VKİ ile korele bulunmuştur (43). Tip 2 DM 'li hastalar ile yapılan iki başka çalışmada ise galektin-3 HbA1c ile pozitif korele izlenirken VKİ ile galektin-3 arasında korelasyon izlenmemiştir (7,44). Yine tip 2 DM'li hastalar ile yapılan iki farklı çalışmada ise galektin-3 HbA1c ve VKİ ile korele izlenmezken, prediyabet ve tip 2 DM de galektin-3 düzeylerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da galektin-3 ile VKİ arasında korelasyon bulunamamıştır (45, 46, 47). Obez adölesanların, koroner arter hastalığı olanların ve de sağlıklı popülasyonun değerlendirildiği farklı çalışmalarda da galektin-3 düzeyi ile VKİ arasında korelasyon izlenmemiştir (48,49,50). Serum galektin-3 düzeyinin VKİ ile pozitif korele izlenirken HbA1c ile negatif korele izlendiği bir çalışma da literatürde mevcuttur (51). Çalışmalarda galektin-3 ile VKİ arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar izlenmiş olsa da nefropati gelişimi ile ilişkili faktörler olarak kötü HbA1c ve yüksek VKİ'nin serum galektin-3 düzeyleri ile ilişkili olması beklenen bir sonuçtur. Burada dikkat çekici olan bir başka nokta da bizim çalışmamızda serum galektin-3 düzeylerinin, çoklu regresyon analizinde ortaya konulduğu üzere, VKİ ve HbA1c'den etkilenmeksizin mikroalbuminüri ile

bağlantılı olmasıdır. Çalışmamızda idrar galektin-3 düzeyleri ise HbA1c veya VKİ ile ilişkili bulunmamıştır. Bu konuda literatürde karşılaştırılabilir veri bulunmamaktadır. İdrar galektin-3 düzeyleri ile ilişki izlenmemiş olması hasta sayısının azlığı veya glomerülden filtre olan galektin-3 düzeylerine glomerül düzeyinde gelişen olayların katkısı ile açıklanabilir.

Diyabetik nefropatide veri olmamakla birlikte literatürde idrar galektin-3 düzeyi ile ilgili başka hastalık durumlarına ait çok az sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin, kanser tanısı olan hastalarla yapılan bir çalışmada idrar galektin-3 seviyeleri değerlendirilmiş ve hastalarda tedavi ile (kemoterapi/radyoterapi) idrar galektin-3 seviyelerinde azalma izlenmiştir. Basit ve invaziv olmayan bir yöntem olarak idrar galektin-3 düzeyinin kanser tanısı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür (42). Kalp yetmezliği olan hastalarda serum ve idrar galektin-3 düzeylerinin birlikte değerlendirildiği bir başka çalışmada ise kalp yetmezliği olan grupta sağlıklı gruba göre serum galektin-3 düzeylerinde artma izlenmiş, fakat idrar galektin-3 düzeyinde artış izlenmemiştir. Bu durum çalışmada kalp yetmezliği olan grupta GFH'nin daha düşük olması ve renal perfüzyonun bozulmuş olması ile açıklanmıştır (41). GFH düşüklüğünün potansiyel olarak idrar galektin-3 düzeyleri üzerine önemli etkisi olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda ikisi arasında korelasyon izlenmemiş olmakla birlikte bu durum hasta grubumuzun GFH ortalamasının yüksek olması ve az sayıda GFH<50 mL/dk/1,73m² olan hasta olması, renal replasman tedavi ihtiyacı olan hastaların alınmamış olması ve hasta sayısının azlığı gibi durumlar ile ilişkili olabilir. Ayrıca yukarıdaki çalışma sonuçlarından yola çıkılarak çalışmamızda kalp yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Galektin-3 gibi yaygın ekspresyon gösteren bir proteinin düzeylerini etkileyebilecek diğer potansiyel durumlar olan akut enfeksiyon varlığı, aktif malignite varlığı, kronik böbrek hastalığı (evre 4 ve 5), kronik karaciğer hastalığı, bilinen bağ dokusu hastalığı ve gebelik varlığı da çalışma dışı bırakılmıştır.

Hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki diğer çalışmalarda diyabetik nefropatide serum galektin-3 düzeyinde artış izlenmesine rağmen bu artışın tam mekanizması bilinmemektedir. Galektin-3 hem AGE reseptörü görevi ile dokuyu AGE ilişkili hasardan korumakta, fakat aynı zamanda renal fibrozis gelişiminde de yer almaktadır. Galektin-3'ün doku tamirine mi katılacağı renal hasarı mı tetikleyeceği altta yatan etiyolojiye göre değişiyor gibi gözükmemektedir; yani galektin-3 ün doku hasarı ve inflamasyonun

derecesine göre birbirine zıt farklı rollerde bulunduğu düşünülmektedir (30). Bu rolü belirleyen faktörlerden biri ortamdaki AGE düzeyi olabilir. AGE düzeyinin yüksek olduğu bir ortamda galektin-3'ün AGE'ler için temizleyici reseptör rolü ön plana çıkmakta ve galektin-3 anti inflamatuvar etki göstermektedir (53). Akut inflamasyon ve fibrozis deneysel modellerinde ise galektin-3 geni çıkarıldığında hedef organ hasarında azalma dikkati çekmiştir (54). Her iki mekanizmada da sonuçta dokuda ve serumda galektin-3 düzeyinde artış beklenmektedir. Çalışmamızda diyabetik nefropati gelişmiş olan grupta galektin-3 düzeylerinde anlamlı yükseklik bulunmuş olması da beklenen bir sonuçtur.

Galektin-3 sadece biyobelirteç olarak değil aynı zamanda hedefe yönelik tedavi için bir hedef molekül olarak da düşünülmektedir. Bir çalışmada galektin-3'ün farmakolojik inhibisyonunun hipertansif nefropatiyi önlediği görülmüştür (55). Galektin-3 ün böbrekte fibrozis ile seyreden durumlarda terapötik hedef bir molekül olabileceği de öne sürülmektedir. Bu yüzden diyabetik nefropatide galektin-3'ün koruyucu bir rolü mü olduğu yoksa tam tersine nefropati ilişkili hasarı mı arttırdığı tam olarak aydınlatılmalıdır. Bunun için de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız birçok faktör açısından kontrol edilmiş ve iyi seçilmiş bir grupta gerçekleştirilmiş olmakla birlikte bazı sınırlılıkları mevcuttur. Örneklem büyüklüğünün görece küçük olması çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini zorlaştıran en önemli faktördür. Ayrıca kesitsel bir çalışma olması nedeniyle glomerüler patofizyolojideki değişime yönelik anlık bir bilgi sunmakta olup mikroalbuminürinin seyri ve değişkenliği konusunu aydınlatamamaktadır. Potansiyel olarak ilişkili olduğu yolak olan AGE'lerdeki değişim çalışılmamış olup bu kısıtlılıkları gidermeye yönelik daha çok hasta içeren ve moleküler yolakları değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri gelişimi ile serum ve idrar galektin-3 düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmada mikroalbuminüri gelişmiş hastalarda hem serum hem de idrar galektin-3 düzeylerinde artış bulunmuş olup galektin-3'ün bu hastaların takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği görüşü desteklenmiştir. Galektin-3 ün diyabetik nefropati tedavisinde bir hedef molekül olarak kullanımı konusu halen belirsiz olup öncelikle patogenezin tam olarak aydınlatılması

gerekmektedir. Patogenezin tam olarak ortaya konulabilmesi için hem deneysel hem de klinik olarak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6- KAYNAKÇA

- 1- Papadakı MA, Mcphee SJ, Rabow MW. Current Medical Diagnosis and Treatment 2016. Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi 2016. 54. Baskı, Editör: Müftüođlu E. Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi 2016
- 2- Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Principles of Harrison's Internal Medicine, 20th Edition. Mc Graw Hill Education 2018
- 3- De Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int.* 2006 May; 69(9):1675-82.
- 4- Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018, 41, 599–614.
- 5- Desmedt V, Desmedt S, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM Galectin-3 in renal pathology: more than just an innocent bystander. *Am J Nephrol* 43:305–317
- 6- Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N, Ikee R, Hyodo N, Saigusa T, et al. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Mar; 19(3):602-7
- 7- Tan KCB, Cheung CL, Lee ACH, Lam JKY, Wong Y, Shiu SWM. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus *Diabetologia.* 2018 May;61(5):1212-1219
- 8- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneđi, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2018
- 9- T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneđi Ortak Raporu. Türkiye'de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon kayıt sistemi 2016. Ankara: Türk Nefroloji Derneđi Yayınları 2017.
- 10- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy *Diabetes* 1983 Jun; 32(Supplement 2): 64-78.
- 11- Atasoy A, Atay A, Ahabab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış *Med Bull Haseki* 2015;53(1):16-19
- 12- Amorim RG, Guedes GDS, Vasconcelos SML, Santos JCF. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):577-587
- 13- Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts, *J. Intern. Med.* 251 (2002) 87–101
- 14- Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res* 56: 1–21, 2001

- 15- Sugiyama S, Miyata T, Horie K, Lida Y, Tsuyuki M, Tanaka H, et al. Advanced glycation endproducts in diabetic nephropathy, *Nephrol. Dial. Transplant.* 11 (1996) 91–94
- 16- Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH, Miyata S, Grandhee S, Odetti P, et al. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging and uremia, *Diabetes* 41 (1992) 36–41.
- 17- Skolnik EY, Yang Z, Makita Z, Radoff S, Kirstein S, Vlassara H. Human, rat and mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodelling and diabetic nephropathy, *J. Exp. Med.* 174 (1991) 931–938.
- 18- Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, Fuh H, Li YM, Steffes M. Advanced glycosylation endproducts induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 (1994) 11704–11708
- 19- Iacobini C, Menini S, Oddi G, et al. Galectin-3/AGE-receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as an AGE receptor. *FASEB J* 2004 ,18:1773–1775
- 20- Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, et al. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology* 2015; 25: 136–150
- 21- Nio J, Takahashi-Iwanaga H, Morimatsu M, Kon Y, Iwanaga T. Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of galectin-3, a beta-galactoside binding lectin, in the urinary system of adult mice. *Histochem Cell Biol* 2006;126:45–56.
- 22- Van den Brule FA, Fernandez PL, Buicu C, et al. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 during first trimester human embryogenesis. *Dev Dyn* 1997;209:399–405.
- 23- Vasta GR. Galectins as pattern recognition receptors: structure, function, and evolution. *Adv Exp Med Biol* 2012;946:21–36.
- 24- Friedrichs J, Manninen A, Muller DJ, Helenius J. Galectin-3 regulates integrin alpha2beta1-mediated adhesion to collagen-I and -IV. *J Biol Chem* 2008;283:32264–32272.
- 25- Nieminen J, Kuno A, Hirabayashi J, Sato S. Visualization of galectin-3 oligomerization on the surface of neutrophils and endothelial cells using fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem* 2007;282:1374–1383.
- 26- Von Mach T, Carlsson MC, Straube T, Nilsson U, Leffler H, Jacob R. Ligand binding and complex formation of galectin-3 is modulated by pH variations. *Biochem J* 2014;457:107–115.
- 27- Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos E.M, van Goor H, Sanjabi B, van der Harst P, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ. Heart Fail.* 2013, 6, 107–117
- 28- Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2008, 172, 288–298.

- 29- Abu-Elsaad NM, Elkashef WF. Modified citrus pectin stops progression of liver fibrosis by inhibiting galectin-3 and inducing apoptosis of stellate cells. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 May;94(5):554-62.
- 30- Vlassara H, Li YM, Imani F, et al. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med* 1995;1:634–646.
- 31- Arar C, Gaudin JC, Capron L, Legrand A. Galectin-3 gene (LGALS3) expression in experimental atherosclerosis and cultured smooth muscle cells. *FEBS Lett* 430: 307–311, 1998
- 32- Nachtigal M, Al-Assaad Z, Mayer EP, Kim K, Monsigny M. Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 152: 1199–1208, 1998
- 33- Stitt AW, He C, Vlassara H. Characterization of the advanced glycation end-product receptor complex in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 256: 549–556, 1999
- 34- Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol* 156: 899–909, 2000
- 35- Pugliese G, Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobini C, Romeo G, et al. The diabetic milieu modulates the AGE-receptor complex in the mesangium by inducing or up-regulating galectin-3 expression. *Diabetes* 49: 1249–1257, 2000
- 36- Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, Leto G, Amadio L, Barsotti P, et al. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. *FASEB J* 15: 2471–2479, 2001
- 37- Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3. *Transplantation* 2012, 93:477–484
- 38- Okamura DM, Pasichnyk K, Lopez-Guisa JM et al. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011, 300:F245–F253
- 39- O’Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013, 24:1470–1477
- 40- Rebholz CM, Selvin E, Liang M et al Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018,93:252–259
- 41- Meijers WC, Schrotten NF, Ruifrok WP, Assa S, Dokter MM, Damman K. et al. Urinary and plasma galectin-3 in heart failure - insights in renal handling. *Eur Heart J*, Volume 34, 1 August 2013, P4243
- 42- Balasubramanian K, Vasudevamurthy R, Venkateshaiah SU, Thomas A, Vishweshwara A, Dharmesh SM. Galectin-3 in urine of cancer patients: stage and tissue specificity. *J Cancer Res Clin Oncol* (2009) 135:355–363
- 43- Hodeib H, Hagraas MM, Abdelhai D, Watany MM, Selim A, Tawfik MA, et al. Galectin-3 as a prognostic biomarker for diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12 325–331

- 44- Song G, Sun H, Han P, Ge N, Wang W, Yi T, et al. Increased serum galectin-3 levels are associated with the development of type 2 diabetic nephropathy: a novel marker for progression? *Int J Clin Exp Med* 2018;11(7):7156-7164
- 45- Ohkura T, Fujioka Y, Nakanishi R, Shiochi H, Sumi K, Yamamoto N, et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 106.
- 46- Yücel N, Çakır Madenci Ö, Bölük A, Köroğlu Dağdelen L, Temel Y, Sargın M, et al. Is galectin-3 associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes? *Endokrynologia Polska* DOI: 10.5603/EP.a2016.0036
- 47- Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *J Endocrinol Invest*. May 2015, Volume 38, Issue 5, pp 527–533
- 48- Dag H, Dag NC, Turkkan E, Ozdemir E, Dikker O. Evaluation of galectin-3 levels in obese adolescents. *Int J Biomed Sci* 2019 3(3).
- 49- Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, Bozzini S, D'Angelo A, Schirinzi S, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Oct-Dec;24(4):905-13.
- 50- Danese E, Salvagno GL, Caruso B, Montagnana M, Gomar FS, Lippi G. Physiologic determinants of serum galectin-3 in a general healthy population *Ann Res Hosp* 2017;1:35
- 51- Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum Galectin-3 Is Elevated in Obesity and Negatively Correlates with Glycosylated Hemoglobin in Type 2 Diabetes *J Clin Endocrinol Metab*, March 2010, 95(3):1404 –1411
- 52- Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 382-391
- 53- Iacobini C, Amadio L, Oddi G, Ricci C, Barsotti P, Missori S, et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl):S264–70
- 54- Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 2009;230:160–71
- 55- Frenay AR, Yu L, van der Velde AR et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 protects against hypertensive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 308:F500–F509

7) ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Canan Ersoy

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul 15.12.1989

Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İş Deneyimi

Çalıştığı Kurumlar : Hacettepe Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Ufuk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İletişim

E-Posta Adresi : cananersoy@outlook.com

Tarih : 5.7.2019