



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SUBKLİNİK KARDİYAK DİSFONKSİYONUN
POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ: NT-PROBNP
VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE
SINIFLANDIRILMIŞ OLGULARDA NLRP3, GDF-15,
HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ**

Dr. Ertunç ŞİMDİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2025
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SUBKLİNİK KARDİYAK DİSFONKSİYONUN
POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ: NT-PROBNP
VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE
SINIFLANDIRILMIŞ OLGULARDA NLRP3, GDF-15,
HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ**

Dr. Ertunç ŞİMDİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2025
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ertunç Şimdi'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SUBKLİNİK KARDİYAK DİSFONKSİYONUN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ: NT-PROBNP VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ OLGULARDA NLRP3, GDF-15, HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

(imza)

Üyeler

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

(imza)

Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

(imza)

Tarih: 19/06/2025

YAZAR BİLDİRİMİ

“TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SUBKLİNİK KARDİYAK DİSFONKSİYONUN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ: NT-PROBNP VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ OLGULARDA NLRP3, GDF-15, HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ertunç ŞİMDİ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2025

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNER katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ertunç ŞİMDİ

TEŞEKKÜR

Bu zorlu tez sürecinde her daim yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER ve saygıdeğer anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Doç. Dr. Erman ÖZTÜRK'e;

Asistanlık sürecinin hem eğlenceli hem de zorlu zamanlarını birlikte geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım;

Asistanlık sürecimde devamlı yanımda olan babam Tuncer ŞİMDİ ve annem Öngül ŞİMDİ, kardeşim Damla ŞİMDİ, babaannem Gülebatan ŞİMDİ, dedem Osman Şimdi ve Şevki Kalkancı, anneannem Neriman Kalkancı'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ertunç ŞİMDİ

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ.....	iii
BİLGİLENDİRME.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS'TA SUBKLİNİK KALP YETMEZLİĞİ VE DİYABETİK KARDİYOMYOPATİ TANIMI, EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji, sıklık ve mortalite	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.4.1. Metabolik substrat kullanımındaki değişiklikler ve kardiyak enerji metabolizması.....	6
2.1.4.2. Oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri ve redoks dengesizliği	6
2.1.4.3. Kronik inflamasyon, immün aktivasyon ve sitokin ağı.....	7
2.1.4.4. Kardiyak fibroz, ECM remodelingi ve yapısal değişiklikler	8
2.1.4.5. Kardiyak mikrovasküler disfonksiyon ve endotel-miyokard etkileşimi	8
2.1.4.6. Kardiyomiyosit hipertrofisi, apoptozu ve kontraktıl disfonksiyon	8
2.1.4.7. Epigenetik modifikasyonlar, metabolik bellek ve cinsiyet farklılıkları	8
2.3. DİYABETTE EVRE B KALP YETERSİZLİĞİNDE BİYOBELİRTEÇLER.....	9
2.3.1. Biyobelirteçlerin klinik önemi	9
2.3.2. Diyabetes mellitusta subklinik kalp yetmezliğinin erken tanısının ve erken tanıda biyobelirteç taramasının önemi.....	9
2.3.3. Biyobelirteçlerin kesme (Cut-off) değerleri ve prognostik değeri	9
2.3.4. Geleneksel biyobelirteçlerin diyabette subklinik kalp yetmezliği olgularında sensitivite ve spesivitesi.....	10
2.3.5. Spesifik biyobelirteçler	11

2.3.6. Spesifik biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllüğü.....	15
2.3.7. Diyabette kalp yetmezliğinde biyobelirteç temelli terapötik yaklaşımlar ve gelecek perspektifler.....	18
2.4. DİYABETTE SUBKLİNİK KALP YETERSİZLİĞİNDE EKOKARDİYOĞRAFİK VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGULAR	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI VE ETİK DEĞERLENDİRME.....	22
3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ	23
3.3. HASTA SEÇİMİ VE GRUPLAMA STRATEJİSİ	23
3.3.1. Dahil etme kriterleri	23
3.3.2. Dışlama kriterleri	23
3.3.3. Gruplandırma	24
3.4. TANIMLAMALAR.....	25
3.4.1. Hastalık ve klinik durum tanımlamaları.....	25
3.4.1.1. Tip 2 diabetes mellitus.....	25
3.4.1.2. Subklinik kardiyak disfonksiyon	26
3.4.1.3. Glisemik kontrol durumu.....	26
3.4.1.4. Diyabetik komplikasyonlar	26
3.5. ÖLÇÜMLER	27
3.5.1. Klinik ve antropometrik değerlendirmeler	27
3.5.1.1. Demografik ve klinik veri toplama	27
3.5.1.2. Antropometrik ölçümler	27
3.5.2. Laboratuvar analizleri ve biyomarker ölçümleri	28
3.5.2.1. Kan örneği toplama ve işleme.....	28
3.5.2.2. Rutin biyokimyasal ve hematolojik analizler	28
3.5.2.3. İdrar analizleri	28
3.5.2.4. NT-proBNP ölçümü	28
3.5.2.5. Özel biyobelirteç ölçümleri	29
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	30
3.6.1. Tanımlayıcı istatistikler ve normallik testleri.....	30
3.6.2. Karşılaştırma analizleri	30
3.6.2.1. İki grup karşılaştırmaları	30
3.6.2.2. İkidenden fazla grup karşılaştırmaları	30
3.6.2.3. Kategorik değişken analizleri	30
3.6.3. Korelasyon ve regresyon analizleri.....	31
3.6.3.1. Korelasyon analizleri.....	31
3.6.3.2. Çoklu doğrusal regresyon analizi.....	31

3.6.3.3. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi	32
3.6.4. Optimal ve persentil kesim değerlerinin belirlenmesi ve kümeleme analizleri. 32	
3.6.4.1. Kümeleme analizleri (clustering analysis)	33
3.6.4.2. Temel bileşenler analizi (principal component analysis – PCA).....	33
3.6.5. Analiz sonuçlarının doğrulanması ve duyarlılık analizleri.....	34
3.6.6. İstatistiksel anlamlılık ve raporlama standartları	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. BİYOBELİRTEÇ ANALİZLERİ	44
4.2. KÜMELEME ANALİZLERİ	53
4.2.1. BNP düzeyi düşük (≤ 125 pg/mL) hasta odaklı kümeleme analizleri	53
4.2.2. Genel biyobelirteç kümeleme analizleri.....	54
4.3. KORELASYON ANALİZLERİ.....	56
4.3.1. GDF-15 için diğer değişkenler ile korelasyon analizleri	56
4.3.2. NLRP3 için diğer değişkenler ile korelasyon analizleri.....	57
4.3.2. HE4 (WFDC2) için diğer değişkenler ile korelasyon analizleri.....	58
4.4. LİNEER REGRESYON ANALİZLERİ	60
4.4. TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ	63
4.6. BİYOBELİRTEÇLERE AİT KESİM (CUT-OFF) DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ VE TEKLİ SINIFLANDIRMA PERFORMANSLARI	66
4.7. BİYOBELİRTEÇLERE DAYALI TEMEL BİLEŞEN ANALİZİ (PCA)	69
5. TARTIŞMA	70
5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE SINIRLAYICI YÖNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	85
6. SONUÇ.....	88
KAYNAKLAR	91
EKLER	100
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU	100
EK 2: İNTİHAL RAPORU	102

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
AF	: Atrial Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu (Blood Urine Nitrogen)
CRP	: C reaktif Protein
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)
DD	: Diastolik disfonksiyon
DKM	: Diyabetik kardiyomyopati
DM	: Diyabetes Mellitus
EBKY	: Evre B kalp yetmezliği
EDIC	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
FABP	: Fatty acid-binding protein
FHS	: Framingham Heart Study
GDF15	: Growth differentiation factor 15
HB	: Hemoglobin
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCT	: Hematokrit
HDL	: High Density Lipoprotein
HE4	: Human Epididymis Protein 4
HFmrEF	: Hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFpEF	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFrfEF	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HS-CRP	: High Sensitive C-reaktive protein
HS-TROPONİN	: High Sensitive Troponin
HT	: Hipertansiyon
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KY	: Kalp Yetersizliği
LDL	: Low density lipoprotein
NLRP3	: NLR family pyrin domain containing 3

NT-pro BNP	: N-terminus pro-B-type natriuretic peptide
OR	: Odds Ratio
PLT	: Platelet (Trombosit sayısı)
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
RR	: Rölatif Risk
sST2	: Soluble suppression of tumorigenesis-2
SVO	: Serebrovasküler Olay
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TDI	: Tissue Doppler Imaging
UKPDS	: The UK Prospective Diabetes Study
VLDL	: Very low density lipoprotein
WFDC2	: WAP dört disülfid çekirdek alan proteini 2

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. ACC/AHA kalp yetmezliği evreleme sistemi.....	4
Tablo 2.2. Çeşitli kohort ve randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan biyobelirteç kesme değerleri	10
Tablo 2.3. Yeni potansiyel Biyobelirteçlerin EBKY'deki rolleri ve kullanım alanları.	15
Tablo 2.4. Diyabetik kardiyomyopati ve diyabette kalp yetmezliği spesifik patofizyolojisinde yer alan moleküllere yönelik terapötik hedeflere göre geliştirilmekte olan ilaçlar.	20
Tablo 4.1. Tüm hastaların (ana grup) Demografik, laboratuvar, biyokimyasal özellikleri.	37
Tablo 4.2. Glisemik kontrol ve NT-pro BNP düzeyine göre A1, A2, A3, B1, B2, B3 sınıflarına ayrılmış ana grubun sınıflara göre özellikleri.	40
Tablo 4.3. Ana grup ve Biyobelirteç subgrubunun kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 4.4. Ana grup ve Biyobelirteç subgrubunun numerik özelliklerinin karşılaştırılması.	46
Tablo 4.5. Tüm değişkenlerin dahil olduğu korelasyon matrisi	59
Tablo 4.6. Tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizleri ve değerleri.	63
Tablo 4.7. Lojistik regresyon modellerinin karşılaştırılması.	64
Tablo 4.8. Çoklu biyobelirteç pozitifliklerinin NT-proBNP düşük ve yüksek gruptaki dağılımları (> 75. persentile göre).....	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Tip 2 DM’de kalp yetmezliği etyolojileri.....	6
Şekil 2.2.	Düşük dereceli inflamasyon, GDF15’in etkilediği patofizyolojik yollar.	7
Şekil 2.3.	Kolşışin kullanan ve kullanmayan hastalarda GDF15 düzeylerinin karşılaştırılması.	12
Şekil 2.4.	NLRP3 inflamazomun patofizyolojik ilişkileri.	14
Şekil 2.5.	Bozulmuş EBKY ekokardiyografik parametrelere göre sağkalım analizleri. ..	21
Şekil 4.1.	Çalışmamızın kontrol ve çalışma grubu akış diyagramı	36
Şekil 4.2.	HbA1C ve NT-proBNP düzeylerine göre gruplardaki hasta sayıları ve yüzdeleri.	38
Şekil 4.3.	Box plot grafiği: Alt grupların yaşlara göre dağılımı.....	41
Şekil 4.4.	Alt gruplara göre NT-proBNP düzeylerinin medyan değerleri, BNP;NT-pro BNP değerlerini temsil etmektedir.....	42
Şekil 4.5.	İnsülin kullanımının A1,A2,A3,B1,B2,B3 sınıfları arasında dağılımları ve karşılaştırmaları.	43
Şekil 4.6.	Radar grafiği, Sistatin bazlı eGFR ve Kreatinin bazlı eGFR nin alt gruplara göre ayrılmış korelasyon güçlerinin karşılaştırılması.	44
Şekil 4.7.	Biyobelirteç alt grupları ve ana grubun NT-proBNP ve HbA1c’ye göre yüzdelerinin karşılaştırması.	45
Şekil 4.8.	NLRP3 Elisa Kalibrasyon Eğrisi, X Eksen (Cons): Bilinen standartların kapasitesi (ng/mL, pmol/mL, pg/mL) Y Eksen (OD): ELISA cihazında ölçülen absorbans değerleri (optik dağılım).	46
Şekil 4.9.	GDF15 Elisa Kalibrasyon Eğrisi, X Eksen (Cons): Bilinen standartların kapasitesi (ng/mL, pmol/mL, pg/mL) Y Eksen (OD): ELISA cihazında ölçülen absorbans değerleri (optik dağılım).	47
Şekil 4.10.	HE4 Elisa Kalibrasyon Eğrisi, X Eksen (Cons): Bilinen standartların kapasitesi (ng/mL, pmol/mL, pg/mL) Y Eksen (OD): ELISA cihazında ölçülen absorbans değerleri (optik dağılım).	47
Şekil 4.11.	Çalışmaya dahil edilen bireylerde serum NLRP3 düzeylerinin dağılımı Yatay eksen (x-axis) NLRP3 konsantrasyonunu (pg/mL), düşey eksen (y-axis) ise gözlenen olgu sayısını temsil etmektedir.....	48
Şekil 4.12.	Çalışmaya dahil edilen bireylerde serum GDF 15 düzeylerinin dağılımı. Yatay eksen (x-axis) GDF15 konsantrasyonunu (pg/mL), düşey eksen (y-axis) ise gözlenen olgu sayısını temsil etmektedir.....	48
Şekil 4.13.	Grafik, çalışmaya dahil edilen bireylerde serum HE4 (WFDC2) düzeylerinin dağılımı. Yatay eksen (x-axis) HE4 (WFDC2)konsantrasyonunu (pg/mL), düşey eksen (y-axis) ise gözlenen olgu sayısını temsil etmektedir.....	49
Şekil 4.14.	NT-proBNP 125 kesim değerine göre oluşturulan hasta alt gruplarında NLRP3 düzeyleri box plot grafik.....	49

Şekil 4.15. NT-proBNP 125 kesim değerine göre oluşturulan hasta alt gruplarında GDF-15 düzeyleri box plot grafik.....	50
Şekil 4.16. NT-proBNP 125 kesim değerine göre oluşturulan hasta alt gruplarında HE4 (WFDC2) düzeyleri box plot grafik.	50
Şekil 4.17. GDF15 düzeylerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması.	51
Şekil 4.18. NLRP3 düzeylerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması.	51
Şekil 4.19. HE4 (WFDC2) düzeylerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması.	52
Şekil 4.20. HbA1c Gruplarına göre GDF-15 ortalamaları.....	53
Şekil 4.21. Yüksek ve düşük biyobelirteç profili olan grupta (en az 1 biyobelirteç) HbA1c yüzdelerinin dağılımı.....	54
Şekil 4.22. Biyobelirteç temelli k-means kümeleme analizi ve görselleştirmesi.....	54
Şekil 4.23. GDF 15 ile NT-proBNP arasındaki korelasyon saçılım grafiği.	56
Şekil 4.24. Yüksek TyG indeksi ve düşük TyG indeksleri arasında GDF15 düzeylerinin kutu grafiği (box plot) karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.25. NLRP3 ile trombosit arasındaki korelasyon saçılım grafiği. Grafikte her bir nokta bir gözlemi temsil ederken, kırmızı çizgi regresyon doğrusunu göstermektedir.....	58
Şekil 4.26. Yüksek TyG indeksi ve düşük TyG indeksleri arasında HE4 düzeylerinin kutu grafiği (box plot) karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.27. Biyobelirteçler ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiler.	60
Şekil 4.28. TYG İndeksi ve HE4 arasında doğrusal regresyon analizi, saçılım grafiği (logaritma olarak hesaplanmıştır).	60
Şekil 4.29. TYG İndeksi ve GDF 15 arasında doğrusal regresyon analizi (biyobelirteçler logaritma alınarak hesaplanmıştır).	61
Şekil 4.30. HbA1c ve GDF 15 arasında doğrusal regresyon grafiği (biyobelirteçler logaritma alınarak hesaplanmıştır).	62
Şekil 4.31. NLRP3 ve Trombosit arasında doğrusal regresyon grafiği (biyobelirteçler logaritma alınarak hesaplanmıştır).	62
Şekil 4.32. Lojistik regresyon modelleri 1,2,3,4,5'in R ² (Nagelkerke R ²) değerlerinin analizi.	65
Şekil 4.33. Tüm lojistik regresyon modellerinin ROC (AUC), duyarlılık-özellik eğrileri.	65
Şekil 4.34. Tüm regresyon modellerinin kesinlik duyarlılık (precision-recall) eğrileri.	66
Şekil 4.35. NLRP3 dağılımı ve BNP gruplarına göre kesim (Cut-off) değerlerinin belirlenmesi.....	67
Şekil 4.36. GDF-15 dağılımı ve NT-proBNP gruplarına göre kesim (Cut-off) değerlerinin belirlenmesi.	68
Şekil 4.37. HE4(WFDC2) dağılımı ve NT-proBNP gruplarına göre kesim (Cut-off) değerlerinin belirlenmesi.	68
Şekil 4.38. HE4, GDF-15 ve NLRP3 biyobelirteç düzeylerine uygulanan temel bileşen analizi (PCA).	69

ÖZET

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SUBKLİNİK KARDİYAK DİSFONKSİYONUN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ: NT-PROBNP VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ OLGULARDA NLRP3, GDF-15, HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ANALİZİ

Subklinik kardiyak disfonksiyon, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında semptomlar gelişmeden önce ortaya çıkabilen ve Evre B Kalp Yetmezliği (EBKY) olarak sınıflandırılan önemli bir komplikasyondur. Bu çalışmada, T2DM hastalarında EBKY sıklığı, fenotipik özellikleri ve NT-proBNP ile HbA1c düzeylerine göre sınıflandırılmış potansiyel biyobelirteçler olan NLRP3, GDF15, ve HE4'ün klinik ilişkileri değerlendirilmiştir.

Prospektif biyobelirteç örnekleme ve retrospektif veri analizi kısımlarından oluşan bu gözlemsel çalışmaya 765 T2DM hastası dahil edildi. NT-proBNP düzeyine göre iki ana grup oluşturuldu; her grup HbA1c alt gruplarına ayrıldı. Rastgele seçilen 88 hastadan elde edilen serum örneklerinde GDF15, NLRP3 ve HE4 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Çok değişkenli analizlerde ileri yaş (OR=1.122 (%95 CI: 1.061–1.187), kadın cinsiyet (OR: 7.797, %95 GA: 1.301–46.735; $p = 0.0246$), diyabet süresi (OR: 1.163, %95 GA: 1.022–1.324; $p = 0.0219$) ve diyabetik retinopati (OR: 12.157, %95 GA: 1.670–88.473, $p = 0.0136$) EBKY için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. GDF15 düzeyleri HbA1c düzeyleriyle anlamlı farklılık göstermiş, GDF15 ile TyG indeksi ($\log 10(\text{Trigliseridler} \times \text{Glikoz}/2)$), HbA1c arasında; HE4 ile insülin direncini gösteren TyG indeksi arasında çok değişkenli analizlerde pozitif korelasyon bulunmuştur. (sırasıyla $r = 0.301$ - $p = 0.004$, $r = 0.270$ - $p = 0.012$, $r = 0.275$ - $p = 0.010$)) NLRP3 ise trombosit sayısı ile hem tek hem çok değişkenli analizlerde pozitif korelasyon sergilemiştir. ($r = 0.39$, $p < 0.001$). Ancak, bu biyobelirteçler NT-proBNP ile anlamlı bir doğrusal ilişki sergilememiştir.

Model 5'te Nagelkerke R²'de %4,5'lik artış olsa da biyobelirteçlerin ek katkısının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterilmiştir.

NT-proBNP'nin düşük olduğu grupta, doğrudan patofizyolojik önemi olan iki biyobelirtecin yüksek bulunduğu olguların %19,6 oranında saptanması, bu biyobelirteçlerin sessiz kardiyometabolik stresi yansıtmaya potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Çoklu biyobelirteç kombinasyonları, natriüretik peptidlerden bağımsız kardiyometabolik stres paternlerini yansıtabilir. Bu çalışma, NLRP3, GDF15 ve HE4 biyobelirteçlerinin NT-proBNP'ye dayalı mevcut sınıflamada subklinik kardiyak disfonksiyonu öngörmeye yararlı olmadığını; ancak bu biyobelirteçlerin, kardiyak patofizyolojinin volüme dayalı sınıflamadan farklı boyutlarını yansıtarak fenotipik heterojenliği açıklamada katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu bulguların doğrulanması için yeni randomize- kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: subklinik kardiyak disfonksiyon, diyabetik kardiyomiyopati, NLRP3, HE4, GDF15, biyobelirteçler, NT-proBNP, HbA1c

ABSTRACT

POTENTIAL BIOMARKERS OF SUBCLINICAL CARDIAC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CLINICAL AND BIOCHEMICAL ANALYSIS OF NLRP3, GDF-15, AND HE4 IN CASES STRATIFIED BY NT-proBNP AND HbA1c LEVELS

Subclinical cardiac dysfunction is a significant complication in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) that may arise before symptoms develop and is classified as Stage B Heart Failure (SBHF). This study evaluated the prevalence, phenotypic characteristics, and clinical associations of potential biomarkers—GDF15, NLRP3, and HE4—classified by NT-proBNP and HbA1c levels in T2DM patients.

This observational study consisted of both prospective and retrospective components and included 765 T2DM patients. Patients were divided into two main groups based on NT-proBNP levels and further stratified into subgroups according to HbA1c. Serum samples obtained from 88 randomly selected patients were analyzed for GDF15, NLRP3, and HE4 levels using the ELISA method. In multivariate analyses, older age (OR = 1.122, 95% CI: 1.061–1.187), female sex (OR: 7.797, 95% CI: 1.301–46.735; $p = 0.0246$), duration of diabetes (OR: 1.163, 95% CI: 1.022–1.324; $p = 0.0219$), and diabetic retinopathy (OR: 12.157, 95% CI: 1.670–88.473; $p = 0.0136$) were identified as independent risk factors for Stage B Heart Failure (SBHF). GDF15 levels differed significantly according to HbA1c levels, and in multivariate analyses, positive correlations were observed between GDF15 and TyG index ($\log_{10}[\text{Triglycerides} \times \text{Glucose}/2]$) as well as HbA1c ($r = 0.301$, $p = 0.004$ and $r = 0.270$, $p = 0.012$, respectively). Similarly, HE4 was positively correlated with the TyG index ($r = 0.275$, $p = 0.010$). NLRP3 exhibited a positive correlation with platelet count in both univariate and multivariate analyses ($r = 0.39$, $p < 0.001$). However, these biomarkers did not show a significant linear association with NT-proBNP. In Model 5, the 4.5% increase in Nagelkerke R^2 indicated that the incremental explanatory contribution of these biomarkers

was not statistically significant. In the group with low NT-proBNP levels, the detection of elevated levels of two biologically relevant biomarkers in 19.6% of cases suggests that these biomarkers may have the potential to reflect silent cardiometabolic stress.

This study indicates that GDF15, NLRP3, and HE4 are not individually sufficient to predict subclinical cardiac dysfunction within current NT-proBNP-based classifications. However, these biomarkers may reveal alternative dimensions of cardiac pathophysiology beyond volume-based assessment and contribute to explaining phenotypic heterogeneity. Further randomized controlled studies are needed to validate these findings.

Keywords: subclinical cardiac dysfunction, diabetic cardiomyopathy, GDF15, NLRP3 inflammasome, HE4, biomarkers, NT-proBNP, HbA1c, insulin resistance, cardiometabolic stress, Stage B heart failure

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelinde diyabet prevalansı hızla artmakta olup, 2021 yılında yaklaşık 529 milyon yetişkinin diyabetle yaşadığı tahmin edilmektedir. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve kalp yetmezliği (KY) riskini artıran önemli bir faktördür. T2DM'li bireylerde KY gelişme riski, diyabeti olmayanlara kıyasla 2 ila 4 kat daha fazladır (5).

KY'nin semptomatik hale gelmeden önceki evresi olan Evre B Kalp Yetmezliği (EBKY), yapısal veya fonksiyonel kardiyak değişikliklerin semptomsuz olarak mevcut olduğu bir durumu ifade eder. T2DM hastalarında EBKY'nin prevalansı %21 ile %63 arasında değişmektedir. Bu yüksek prevalans, EBKY'nin erken tanısının önemini vurgulamaktadır (1). 2022'de AHA kalp yetersizliği kılavuzuna EBKY tanısına biyobelirteç temelli yaklaşımın eklenmesi sonrasında JACC'de yayımlanan Reclassification of Pre-Heart Failure Stages Using Cardiac Biomarkers The ARIC Study çalışmasında değerlendirilmiştir (3). Sadece kardiyak biyobelirteçlerin (NT-proBNP ve hs-TnT) kullanımı, (Stage B biomarkers only grubu) önceden Evre A olarak sınıflandırılan bireylerin yaklaşık %20'sinin Evre B kalp yetmezliğine yeniden sınıflandırılmasını sağlamıştır. Ancak bu biyobelirteçlerin sınırlılıkları vardır. NT-proBNP düzeyleri obezite, renal fonksiyon bozukluğu ve atriyal fibrilasyon gibi faktörlerden etkilenebilir ve bazı T2DM hastalarında subklinik disfonksiyonu yansıtmada yetersiz kalabilir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, NLRP3 inflammasomu GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15), ve HE4 (Human Epididymis Protein 4) benzeri biyobelirteçlerin; inflamasyon, metabolik stres, fibrozis ve kardiyak yeniden yapılanma gibi diyabetik kardiyomiyopati ile ilişkili patolojik mekanizmalarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (3).

Bu çalışmanın birincil amaçları ADA 2025 Bakım Standartları kılavuzuna göre evre B kalp yetmezliği tanısına uyan (NT-proBNP ≥ 125 ng/ml) diyabetik hastalar ile NT-proBNP 125 ng/ml altında olan, aynı zamanda kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların özelliklerinin çok değişkenli analizler ile karşılaştırılması, risk faktörlerinin belirlenmesidir. Bu çalışmanın diğer amacı, T2DM hastalarında, NT-proBNP düzeyleri ve HbA1c seviyelerine göre gruplandırılmış subklinik kardiyak disfonksiyon

erken tanısında kullanılabilecek evre B kalp yetmezliği ve diyabetik kardiyomyopatinin farklı patofizyolojik mekanizmalarına etki eden NLRP3 (inflamasyon), HE4 (fibrosis) ve GDF15 (metabolik stres), biyobelirteçlerinin; ADA 2025 klavuzuna göre kalp yetmezliği açısından evre B kalp yetmezliği için NT-proBNP kesim noktası olan 125 ng/ml'den yüksek ve düşük alt gruplarında, HbA1c düşük, orta ve yüksek hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonlarını değerlendirmek, NT- proBNP düzeyleri normal olan hangi alt gruptaki hastalarda GDF15, HE4, NLRP3 düzeylerinin pozitif görüldüğü, bu biyobelirteçlerin kümeleme analizi ile subklinik kalp yetmezliği fenotipleri için kullanımını değerlendirmek, indeks veya skor sistemlerine temel oluşturmaktır.

NT-proBNP, ADA 2025 kılavuzunda önerilen ve klinik pratikte yaygın kullanılan bir belirteç olarak, özellikle ekokardiyografiye erişimin kısıtlı olduğu durumlarda pragmatik bir tanı aracı olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda çalışmamız, NT-proBNP'ye dayalı gruplandırmayı bir başlangıç noktası olarak kullanarak, diyabetik kardiyomyopatinin farklı patofizyolojik süreçlerini yansıtan NLRP3, GDF15 ve HE4 gibi biyobelirteçlerin klinik ve laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, farklı biyobelirteç profillerine sahip hasta alt gruplarının klinik özelliklerini tanımlamaya ve gelecekte daha kapsamlı risk değerlendirme modellerinin geliştirilmesine temel oluşturmaya yönelik keşifsel bir adımdır (4). Çalışmamızda ayrıca bu biyobelirteçlerin NT- proBNP ve HbA1c seviyeleri ile korelasyonu, diyabetin süresi ve regülasyonu ile ilişkileri, çeşitli antidiyabetik ilaçlarla ilişkisi, NT-proBNP düzeyleri normal olan hastalarda subklinik kardiyak disfonksiyonu öngörmedeki potansiyel rolleri ve diyabetik kardiyomyopatinin erken teşhisindeki kullanılabiliirlikleri incelenecektir.

Çalışmamızın keşifsel amacı ise NLRP3, HE4 ve GDF15'in kombinasyonunun, biyobelirteçlerin diyabette erken/geç renal fonksiyon belirteçleri (kreatinin, sistatin C, mikroalbüminüri) ile ilişkisini inceleyerek kardiyorenal sendromu veya diyabette eş zamanlı gerçekleşen komplikasyonları daha iyi anlamak, stage B kalp yetmezliği hastalarının hangi alt gruplarında hangi biyomarker bazlı eGFR'nin daha üstün olduğunu araştırmaktır.

Bu çalışma, daha önce birlikte incelenmemiş bu üç biyobelirtecın kombine değerlendirilmesi, hastaların NT-proBNP ve HbA1c düzeylerine göre stratifikasyonu ve diyabetik kardiyomyopatinin patofizyolojisinde yer alan belirteçlerin gerçek yaşamdaki rolünün incelenmesi açısından literatüre önemli katkılar sunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS'TA SUBKLİNİK KALP YETMEZLİĞİ VE DİYABETİK KARDİYOMYOPATİ TANIMI, EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.1.1. Tanım

Framingham Kalp Çalışması diyabetes mellitus hastalığında kalp yetmezliğinin artışı ortaya koyan ilk çalışmadır, bu çalışmanın sonuçlarına göre diyabetik erkek hastalarda kalp yetersizliği gelişme riski 2 kat, kadın hastalarda ise 3,75 kat fazladır. Bu çalışmaya göre 1987-1999 tarihleri arasında elektronik hasta kayıtları incelenerek, tip 2 diyabetli bireylerde KY prevalansı ve insidansı araştırılmıştır. Gerçek yaşamda KY oranları biraz daha yüksek olarak kabul edilmektedir, çünkü, FHS araştırmacıları tahminlerinin subklinik kardiyak fonksiyonu olan kişileri içermeye majör ve minör klinik faktörlere dayandığı için düşük olduğu düşünülmüştür (5).

Semptomatik kalp yetmezliği olmayan birçok diyabetli hasta subklinik kardiyak disfonksiyona sahiptir. Bu durum, Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından belirlenen Evre B kalp yetmezliği kriterlerine karşılık gelmektedir (Tablo 2.1). Evre B kalp yetersizliği, hastada kalp yetersizliği semptom ya da bulguları olmaksızın, yapısal kalp hastalığı (örneğin sol veya sağ ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma, ventriküler hipertrofi, atriyum dilatasyonu, valvüler kalp hastalığı gibi), dolum basınçlarında artış kanıtı (invaziv hemodinamik ölçümler ya da Doppler ekokardiyografi ile gösterilen artmış dolum basınçları) veya risk faktörleriyle birlikte artmış NT- proBNP ya da sürekli yüksek troponin düzeyleri varlığında tanımlanır. Bu biyobelirteç artışlarının diğer nedenlerle açıklanamadığı durumlar da bu evreye dahildir (6).

Diyabetik bireylerde subklinik kalp yetmezliği, aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen iskemik kardiyomiyopati veya diyabetin miyokard üzerine doğrudan etkisiyle ortaya çıkan diyabetik kardiyomiyopati (DKM) şeklinde gözlenebilir. DCM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi klasik kardiyovasküler risk

faktörlerinden bağımsız olarak tanımlanan, diyabete özgü bir yapısal ve fonksiyonel kardiyak bozukluktur (7,8).

Tablo 2.1. ACC/AHA kalp yetmezliği evreleme sistemi.

Evre	Tanım
Evre A	KY için risk altında fakat semptom, yapısal kalp hastalığı veya gerginlik veya hasar belirtileri olmayan.
KY Riski Taşıyan	Hipertansiyon, KVH, diyabet, obezite, kardiyotoksik ajanlara maruz kalma, kardiyomiyopati için genetik varyant veya kardiyomiyopati aile öyküsü olan hastalar.
Evre B	KY semptom veya belirtileri olmayan ve aşağıdakilerden birine dair kanıt olan:
	Yapısal kalp hastalığı Sol veya sağ ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma Ejeksiyon fraksiyonunda azalma, gerginlikte azalma Ventriküler hipertrofi Atrium genişlemesi Duvar hareketi anormallikleri Valvüler kalp hastalığı Dolum basınçlarında artış kanıtı İnvaziv hemodinamik ölçümlerle Noninvaziv görüntülemeyle artmış dolum basınçları gösteren (örn., Doppler ekokardiyografi) Risk faktörleri ve artmış BNP seviyeleri veya sürekli yüksek kardiyak troponin olan hastalar Akut koroner sendrom, KBH, pulmoner emboli veya miyoperikardit gibi bu tür biyobelirteç yükselmelerine yol açan rakip tanıların yokluğunda
KY Öncesi	
Evre C	Mevcut veya önceki KY semptomları olan yapısal kalp hastalığı.
Semptomatik KY	
Evre D	GDMT'yi optimize etme girişimlerine rağmen günlük yaşamı etkileyen ve tekrarlayan hastaneye yatışlara neden olan belirgin KY semptomları.
İleri KY	

Literatürde, asemptomatik tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda diyastolik disfonksiyon tespit edildiği, ancak bu bozukluğun her zaman belirgin klinik bulgularla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Örneğin, PREDICT çalışmasında 804 hastanın yalnızca %13'ünde hiçbir anormal ekokardiyografik parametre saptanmazken, %35'inde orta dereceli, %13'ünde ise belirgin subklinik disfonksiyon izlenmiştir (8). Minnesota merkezli prospektif bir analizde ise diyabetik hastalarda görülen kalp yetmezliği vakalarının %83'ünün diyastolik paternde olduğu, bu grubun 9 yıl içinde %31 oranında mortalite veya KY gelişimi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (9). Amerikan ve Avrupa kardiyoloji dernekleri, DKM'yi ventriküler disfonksiyonun hipertansiyon veya koroner arter hastalığı olmaksızın varlığıyla tanımlamakta ve bu alt grubun diyabete özgü kardiyak etkilerle ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (7,9).

2.1.2. Epidemiyoloji, sıklık ve mortalite

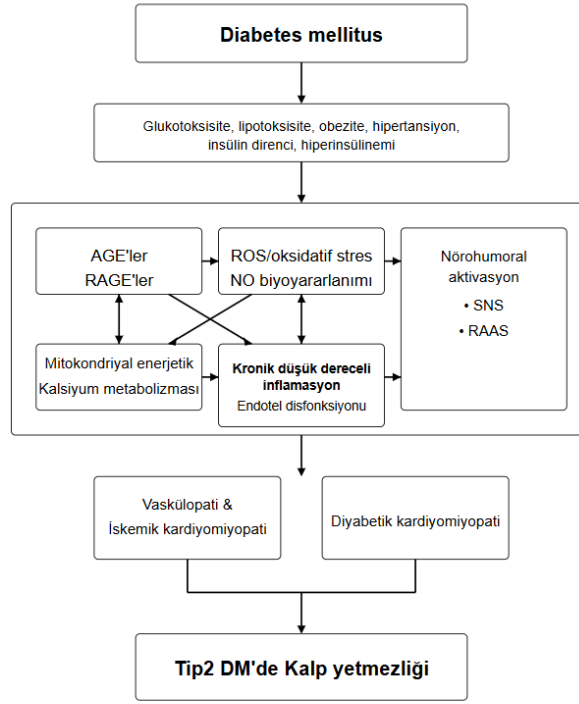
EBKY'nin prevalansı, kullanılan tanıma bağlı olarak diyabetik kohortun genelinde %8,7 ile %64,4 arasında değişebilir. Prevalans tahminlerindeki bu geniş aralık, özellikle subklinik evrelerde DKM'nin tanımlanması ve teşhisindeki zorlukların altını çizmektedir. Bu değişkenlik, daha kesin tanı kriterlerine ve biyobelirteçlere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (10).

2.1.3. Etiyoloji

Tip 2 diyabetes mellitusa bağlı kalp yetmezliği, iki temel major etyolojik mekanizma üzerinden gelişmektedir: koroner major arterlerde ateroskleroz sonucu oluşan iskemik kardiyomiyopati ve diyabetin doğrudan miyokarda etkisiyle ortaya çıkan diyabete özel bir kardiyomiyopati çeşidi olan diyabetik kardiyomiyopati etkisi ile gelişir. Bunun dışında diyabete özgü olmayan ancak metabolik sendromda sık görülen hipertansif kardiyomiyopati ve kardiyorenal sendrom (KRS) Tip 4 diğer önemli diyastolik disfonksiyon nedenlerindendir.

İskemik yolda, diyabetik ortamda görülen hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırarak koroner arter stenozuna ve miyokardiyal iskemik hasara yol açar. Diyabetik hastalarda, belirgin epikardiyal lezyonlar olmaksızın gelişen mikrovasküler disfonksiyon da perfüzyon rezervini azaltarak bu sürece katkıda bulunur (11). Diyabetik kardiyomiyopati patogenezinde ise hiperglisemi ve insülin direnci, GLUT-4 ekspresyonunun azalması ve yağ asidi oksidasyonunun artışı yoluyla glukoz kullanımını sınırlar. Bu metabolik değişim, ATP üretiminde verimsizlik, mitokondriyal disfonksiyon ve lipotoksisite (seramidler, DAG birikimi) ile sonuçlanır. Ek olarak, AGE birikimi, ekstraselüler matriksin sertleşmesine, NF-κB aktivasyonu ile inflamasyonun artmasına ve ROS üretiminin tetiklenmesine neden olur (12).

Oksidatif stres, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein modifikasyonlarına; SERCA2a ve RyR disfonksiyonu ise kalsiyum regölasyon bozukluğuna neden olarak kontraktıl disfonksiyon oluşturur. Bu süreçler birleşerek ventrikül hipertrofisi, interstisyel fibrozis ve ilerleyici diyastolik/sistolik disfonksiyona yol açar (13). Komorbiditeler (HT, obezite, KBH), bu süreci hızlandırır. Ayrıca RAAS aktivasyonu da ventrikül remodelingi ve kalp yetmezliği gelişimini kolaylaştırır. Diyabetik kardiyomiyopatinin (DKM) gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum homeostazı bozuklukları, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) birikimi ve inflamasyon gibi birçok etken rol oynar. Hücresel yaşlanma (senesans) ve makrofaj aracılı inflamasyon, bu sürecin temel bileşenlerindendir (14). Stres yanıtları ve yaşlanma süreçlerinde etkili olan GDF-15 ve Klotho proteinlerinin, DKM patogenezinde potansiyel düzenleyici roller üstlenebileceği ileri sürülmektedir. Ancak bu biyomoleküller ile patofizyolojik süreçler arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir. Ayrıca hipertansiyon, obezite, ileri yaş ve diyabet süresi gibi faktörler, subklinik kalp yetmezliği riskini artırır (15).



Şekil 2.1. Tip 2 DM'de kalp yetmezliği etyolojileri.

AGE: İleri glikasyon son ürünleri, RAGE: AGE reseptörü, ROS: Reaktif oksijen türleri, SNS: Sempatik sinir sistemi, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

2.1.4. Patofizyoloji

Tip 2 Diabetes Mellitus'ta subklinik evre B kalp yetersizliği ve diyabetik kardiyomiyopati, giderek daha sık tanınan ancak kompleks patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış klinik antitelerdir.

2.1.4.1. Metabolik substrat kullanımındaki değişiklikler ve kardiyak enerji metabolizması

IRS-1/PI3K/Akt yolundaki bozulma GLUT4 translokasyonunu engelleyerek glukoz kullanımını azaltır. CD36 aracılığıyla artan yağ asidi alımı ve PPAR- α 'nın aşırı aktivasyonu lipotoksositeye yol açar, bu da insülin direncini ve mitokondriyal disfonksiyonu derinleştirerek enerji üretimini sınırlar (16,17).

2.1.4.2. Oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri ve redoks dengesizliği

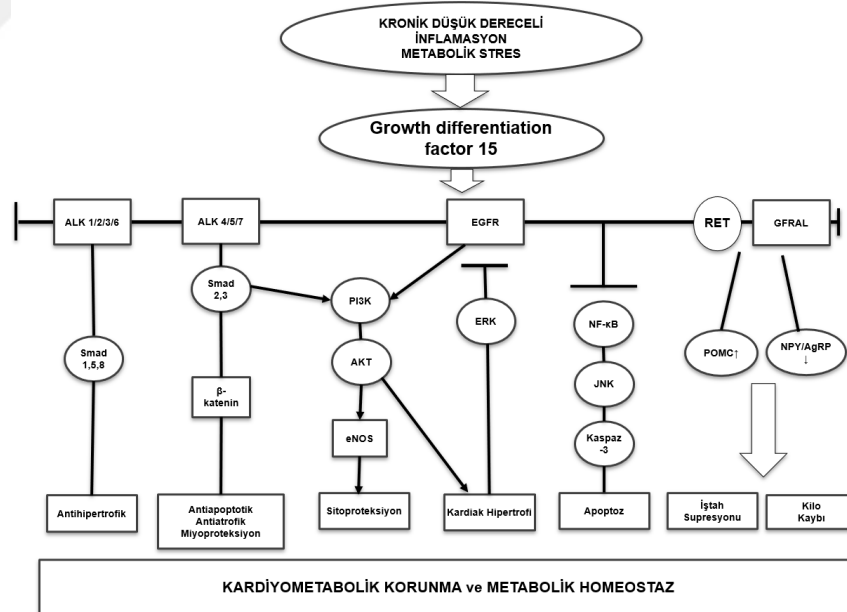
Hiperglisemi, NADPH oksidaz ve mitokondrilerden kaynaklı ROS üretimini artırırken antioksidan savunmayı baskılar. AGE-RAGE etkileşimi oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozisi tetikler. eNOS bozulmasıyla azalan NO düzeyi, peroksinitrit aracılığıyla kontraktil disfonksiyona yol açar.

2.1.4.3. Kronik inflamasyon, immün aktivasyon ve sitokin ağı

T2DM’de düşük düzeyde süren inflamasyon, TLR/NF- κ B üzerinden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üretimini artırır. NLRP3 inflammasom aktivasyonu, IL-1 β ve IL-18 salınımı ile piroptoz ve kardiyomiyosit hasarına yol açar. M1 makrofaj artışı ve Treg disfonksiyonu inflamasyonun kronikleşmesini destekler.

NLRP3 aktivasyonu; hiperglisemi, yağ asitleri, mitokondriyal stres ve ROS ile tetiklenir. Kaspaz-1 üzerinden aktive olan IL-1 β ve IL-18, kontraktıl disfonksiyon, fibrozis ve hipertrofiye neden olur. Diyabetik kalpte immün denge bozulur; M1 makrofajlar ve Th1/Th17 hücreleri artarken, M2 ve Treg aktivitesi azalır. Bu durum TGF- β aracılığıyla fibroblast aktivasyonunu tetikler.

GDF-15, diyabetik kardiyomiyopatide kardiyomiyositlerden salınan bir TGF- β süper ailesi üyesidir. ALK reseptörleri üzerinden Smad-bağımlı ve bağımsız yollarla hipertrofi, apoptoz ve fibrozisi düzenler. GDF-15 artışı başlangıçta koruyucu olsa da, kronik yüksekliği patolojik remodellinge katkı sağlar (Şekil 2.2). Son çalışmalar, GDF-15’in klasik inflamasyon belirteçlerinden farklı olarak özgün bir immün modülatör olduğunu göstermektedir (21, 22).



Şekil 2.2. Düşük dereceli inflamasyon, GDF15'in etkilediği patofizyolojik yollar.

GDF15: Growth Differentiation Factor 15, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, GFRAL: GDNF Family Receptor Alpha-Like, RET: Rearranged during Transfection, ALK: Activin Receptor-Like Kinase, Smad: Suppressor of Mothers against Decapentaplegic, PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase, AKT: Protein Kinase B, eNOS: Endothelial Nitric Oxide Synthase, ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase, NF- κ B: Nuclear Factor kappa-B, JNK: c-Jun N-terminal Kinase, POMC: Pro-opiomelanocortin, NPY: Neuropeptide Y, AgRP: Agouti-related Peptide

2.1.4.4. Kardiyak fibroz, ECM remodelingi ve yapısal değişiklikler

Diyabetik kardiyomiyopatide miyokardiyal fibrozis ve ECM yeniden yapılanması, kardiyak sertlik artışı ve diyastolik disfonksiyonla ilişkilidir. TGF- β /Smad yolu, kollajen, fibronektin ve CTGF ekspresyonunu artırarak fibrozisi tetikler. Smad7'nin azalması bu süreci güçlendirir. Fibroblastların miyofibroblasta dönüşümü; TGF- β , AGE-RAGE, anjiyotensin II ve oksidatif stresle uyarılır. Ayrıca EndMT, miyofibroblast havuzunu genişletir. ECM dengesizliği MMP-2/9 artışı ve TIMP-1/2 birikimiyle karakterizedir. HE4, kolajen sentezini uyararak fibrozise katkı sağlar. Ayrıca Galectin-3, Thrombospondin-1, Osteopontin, Tenascin-C ve SPARC da bu süreci destekler (23-25).

2.1.4.5. Kardiyak mikrovasküler disfonksiyon ve endotel-miyokard etkileşimi

Koroner mikrovasküler disfonksiyon, perfüzyon azalması ve kontraktıl disfonksiyonla ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu, NO biyoyararlanımındaki azalma ile ortaya çıkar. Hiperglisemi, insülin direnci ve inflamasyon eNOS aktivitesini baskılayarak endotelin-1 ve anjiyotensin II artışına yol açar. NLRP3 aktivasyonu vazokonstriktif yanıtları artırırken, cGMP/PKG sinyal bozulması endotel-miyokard etkileşimini zayıflatır. Bu durum miyosit sertliği ve kompiyans kaybına neden olur. Ayrıca kapiller rarefaksiyon, membran kalınlaşması ve inflamasyon mikrosirkülasyonu bozar, mikroiskemik alanları artırır (26).

2.1.4.6. Kardiyomiyosit hipertrofisi, apoptozu ve kontraktıl disfonksiyon

Mikrovasküler bozukluklar ve NO azalması, sGC/cGMP/PKG yolunun baskılanmasına, titin fosforilasyonunun azalmasına ve hücre sertliğine neden olur. Bu da hipertrofi ve apoptoz eğilimini artırır. NLRP3 inflammasomu, IL-1 β ve IL-18 salınımıyla endotel-miyokard kuplajını bozar, vazotonusu olumsuz etkiler. Ayrıca piroptozis üzerinden gazdermin D aracılığıyla hücre membran hasarına ve kardiyomiyosit kaybına yol açar. Bu süreçler fibrozis ve diyastolik disfonksiyonu ilerletir (27,28).

2.1.4.7. Epigenetik modifikasyonlar, metabolik bellek ve cinsiyet farklılıkları

Hiperglisemi; histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve miRNA değişiklikleri ile metabolik bellek oluşturarak kardiyovasküler riski kalıcı hale getirir. DNMT ve HDAC aktivitesi, kardiyoprotektif genleri baskılar; miR-1, miR-133, miR-21 gibi miRNA'lar fibrozis ve apoptozu düzenler. Kadın diyabetiklerde kardiyovasküler risk daha yüksek olma eğilimi taşımaktadır. Bu fark östrojen kaybı, RAAS farklılıkları ve inflamatuvar yanıtlarla ilişkilidir. GDF-15, NLRP3 ve HE4 bu süreçlerin biyobelirteçleridir (29,30).

2.3. DİYABETTE EVRE B KALP YETERSİZLİĞİNDE BİYOBELİRTEÇLER

2.3.1. Biyobelirteçlerin klinik önemi

Biyobelirteçler, EBKY'de erken tanı, subklinik disfonksiyonun saptanması, risk sınıflaması ve tedavi takibinde önemlidir. Ancak BNP, NT-proBNP ve troponin gibi klasik belirteçler, diyabetik kardiyomiyopatinin erken evrelerinde sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle, DKM'ye özgü yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, erken tanı ve hedefe yönelik tedaviler açısından klinik açıdan gereklidir (31,32).

2.3.2. Diyabetes mellitusta subklinik kalp yetmezliğinin erken tanısının ve erken tanıda biyobelirteç taramasının önemi

Diyabet ile kalp yetmezliği arasındaki ilişki, kardiyovasküler komplikasyonların yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli bireylerde kalp yetmezliği gelişme riski belirgin şekilde artmıştır. 2020 yılında diyabetli 750.000 bireyi içeren çok uluslu bir kohort çalışmasında, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı en sık görülen ilk kardiyovasküler manifestasyonlar olarak tanımlanmıştır.

2022 ADA konsensus raporu doğrultusunda, 2024 ADA Kılavuzu'na ilk kez eklenen Tavsiye 10.39a, diyabetli yetişkinlerde asemptomatik yapısal veya fonksiyonel kardiyak bozukluk (evre B) ya da semptomatik kalp yetmezliği (evre C) gelişimi açısından artmış riske dikkat çekmiştir. Bu doğrultuda, asemptomatik bireylerde BNP veya NT-proBNP ile tarama yapılması, B düzeyinde kanıtla önerilmiştir (33). TOPCAT çalışması, spironolaktonun yalnızca BNP düzeyi düşük hastalarda anlamlı fayda sağladığını göstermiştir (HR: 0.46; %95 GA: 0.26–0.79). Buna karşılık, BNP düzeyi yüksek olgularda tedavi etkinliği ortadan kalkmış; bu durum, erken evrede tanı ve müdahalenin klinik yararını vurgulamaktadır. Dolayısıyla, kalp yetmezliğinin subklinik döneminde tanı koydurabilecek özgül ve duyarlı biyobelirteçlerin geliştirilmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır (34).

2.3.3. Biyobelirteçlerin kesme (Cut-off) değerleri ve prognostik değeri

Tip 2 diyabetli bireylerde BNP ve NT-proBNP düzeyleri, kalp yetmezliği riski, semptom progresyonu ve mortalite öngörüsünde klinik değer taşır. CANVAS çalışmasında, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL olan hastalarda kalp yetmezliği ve mortalite riski artmıştır (35). EXAMINE çalışması da artan NT-proBNP düzeylerini semptomatik kalp yetmezliği gelişimiyle ilişkilendirmiştir (36). Üç büyük popülasyon çalışmasının birleşik analizinde

(ARIC, MESA, DHS), yüksek biyobelirteç düzeylerine sahip diyabetli/prediyabetli bireylerde kalp yetmezliği insidansı artmıştır (37) (Tablo 2.2).

PONTIAC çalışması, yüksek NT-proBNP düzeyine sahip T2DM hastalarında yoğun risk faktörü kontrolünün kalp hastalığına bağlı olayları azalttığını göstermiştir (38). STOP-HF çalışmasında ise BNP rehberli müdahale, kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu riskini azaltmıştır (39). Steno-2 analizinde, NT-proBNP'deki her 10 pg/mL düşüş, %1 oranında kardiyovasküler risk azalması ile ilişkilendirilmiştir (40).

2024 ADA Kılavuzu, BNP ≥ 50 pg/mL ve NT-proBNP ≥ 125 pg/mL'yi anormal eşikler olarak tanımlar (33). Ancak bu düzeyler, böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, OSA, inme, KOAH ve anemi gibi durumlarda yükselebilir; obezite ise yalancı negatif sonuçlara yol açabilir.

Tablo 2.2. Çeşitli kohort ve randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan biyobelirteç kesme değerleri

Kohort	Çalışılan Popülasyon	İncelenen Biyobelirteç(ler)	Medyan Takip Süresi	Sonuç	Biyobelirteç Eşikleri ve Sonuçlar
Pooled cohort ARIC, DHS, MESA	Disglisemili (diyabet %33.2, prediyabet %66.8) ve başlangıçta KVH olmayan 6.799 birey	NT-proBNP, hs-CRP, hs-cTn	17 yıl	Olay HF: prediyabet vs. diyabet	hs-cTn ≥ 6 ng/L NT-proBNP ≥ 125 pg/mL hs-CRP ≥ 3 mg/L
NT-proBNP Selected PONTIAC	Geçmişinde KVH olmayan T2D'li 300 birey	NT-proBNP	2 yıl	HHF veya ölüm	NT-proBNP > 125 pg/mL
Canagliflozin CANVAS	T2D'li ve KVH veya çoklu risk faktörü olan 4.330 birey	NT-proBNP	6 yıl	Olay HHF; HHF veya ölüm	NT-proBNP ≥ 125 pg/ml

HHF: Kalp Yetmezliği Nedeniyle Hastaneye Yatış hs-cTn: yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin; LV: sol ventrikül; OR: olasılık oranı. MACE: akut koroner sendrom, HF, inme ve kardiyak revaskülarizasyon ve ölüm için hastaneye yatışlar.

Diyabetli bireylerde, asemptomatik kalp yetmezliğinin (evre A/B) semptomatik evrelere (evre C/D) ilerleme riski yüksektir. Erken risk sınıflaması ve müdahale, bu ilerlemeyi azaltabilir (41,42).

2.3.4. Geleneksel biyobelirteçlerin diyabette subklinik kalp yetmezliği olgularında sensitivite ve spesivitesi

Genel popülasyonda, özellikle preklinik evredeki HFpEF (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) vakaları sıklıkla tanınmamakta; subklinik kardiyak disfonksiyonun varlığına rağmen semptomların olmayışı bu durumu daha da

zorlaştırmaktadır. Ekokardiyografik kohort çalışmaları, bu bireylerde ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler mortalite riskinin arttığını göstermektedir.

BNP ve NT-proBNP, hs-troponin T gibi geleneksel kardiyak biyobelirteçler, tanı süreçlerinde yaygın kullanılsa da, bu biyobelirteçlerin validasyonu çoğunlukla semptomatik HFrEF popülasyonlarında yapılmıştır. Buna karşın, subklinik kardiyak disfonksiyonun tanısında sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. 1936 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, NT-proBNP ve hs-troponin T düzeylerinin subklinik disfonksiyonda tanısal performansının belirgin şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir (AUC: 0.53–0.67, $p < 0.01$), oysa semptomatik disfonksiyonda bu değerler anlamlı derecede daha yüksektir (AUC: 0.72–0.78) (43).

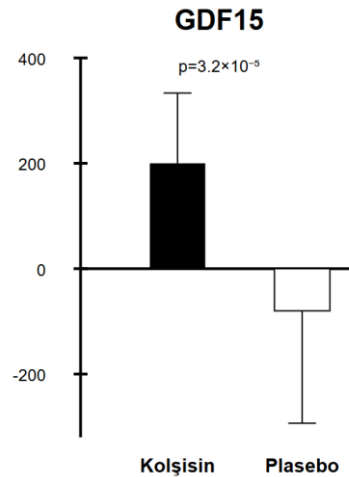
Erken dönemde ventriküler stres veya miyokardiyal hasarı yansıtan bu biyobelirteçler, hastalık ilerledikçe daha yüksek tanısal değer taşımaktadır; ancak subklinik evrede halen suboptimal sensitivite ve spesifite ile sınırlıdır. NT-proBNP ve hs-troponin T, klinik belirgin kalp yetmezliğinde yüksek tanısal doğruluk gösterirken, subklinik evrelerde duyarlılıkları sınırlıdır. NT-proBNP'nin klinik belirgin KY'de duyarlılığı %74.1, NPV'si %98–99 iken; subklinik olgularda duyarlılık %28.7–32.7'ye düşmektedir (43). Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmada, NT-proBNP'nin $GLS \geq -16\%$ ve $E/e' > 14$ saptamadaki duyarlılığı sırasıyla %38 ve %37 olarak bildirilmiş, 50 pg/mL eşik değeriyle dahi %70'in altında kalmıştır (9). Bu bulgular, NT-proBNP'nin erken evre disfonksiyon için sınırlı, ancak klinik KY'yi dışlamada etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda bu biyobelirteç, GDF15, NLRP3 ve HE4 gibi özgül belirteçlerin değerlendirilmesinde bir başlangıç noktası olarak kullanılmıştır.

2.3.5. Spesifik biyobelirteçler

Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 (GDF15), stres yanıtı veren bir sitokin olup, oksidatif stres ve kronik düşük dereceli enflamasyon, kanser gibi DKM ile ilişkili çeşitli hücrel stresler tarafından indüklenmektedir.

GDF15, önce TGF- β süper ailesinin bir üyesi olarak düşünülse de, 2017'de dört bağımsız araştırma grubu tarafından GFRAL'ın (glial cell-derived neurotrophic factor family receptor α -like) GDF15'in gerçek reseptörü olduğu keşfedilmiştir; bu reseptör sadece beynin iştah ve kilo düzenlemesinden sorumlu bölgelerinde bulunur ve GDF15'in bağlanması RET koreseptörü ile kompleks oluşumuna yol açarak ERK, AKT ve PLC γ yolaklarını aktive eder, böylece anoreksi etkisi yaratıp vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Hayvan modellerinde GDF15'in aşırı ifadesi yiyecek alımında azalma, zayıf fenotip ve obeziteye karşı direnç

gösterirken, rekombinant GDF15 uygulaması farelerde yiyecek alımını ve vücut ağırlığını azaltır; GDF15'in iştah baskılayıcı etkisi bulantı, kusma, tat nefreti, yağ tüketimini azaltan yiyecek tercihlerini etkileme ve mide boşalmasını geciktirme mekanizmalarıyla gerçekleşirken, bu bulantı yapıcı etkisi kanser kaşeksi tedavisi veya kemoterapi sırasında kusmanın azaltılması için GDF15'e karşı antikorların geliştirilmesine yol açmıştır. Obez bireylerde yüksek GDF15 seviyelerine rağmen MT1-MMP/MMP14 enziminin GFRAL'ı proteolitik olarak inaktive etmesiyle GDF15'in iştah kesici etkilerine karşı bir direnç geliştiği öne sürülmüş olup, bu enzim obezite ve tip 2 diyabet gibi ilişkili metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici bir farmakolojik hedef olarak görülmektedir. Çoğunlukla diyabeti olmayan 187 kalp yetmezliği hastasında yapılan bir çalışmada, 12 haftalık empagliflozin tedavisinin plaseboya kıyasla GDF-15 seviyelerinde %9'luk bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada nt pro-BNP, hs-CRP, hs troponin düzeylerinde değişim olmamıştır. Bu bulgular GDF 15 in bir proinflamatuvar belirteç olmasının yanında özellikle modülatör olabileceğini göstermektedir (44,45).



Şekil 2.3. Kolşisin kullanan ve kullanmayan hastalarda GDF15 düzeylerinin karşılaştırılması.

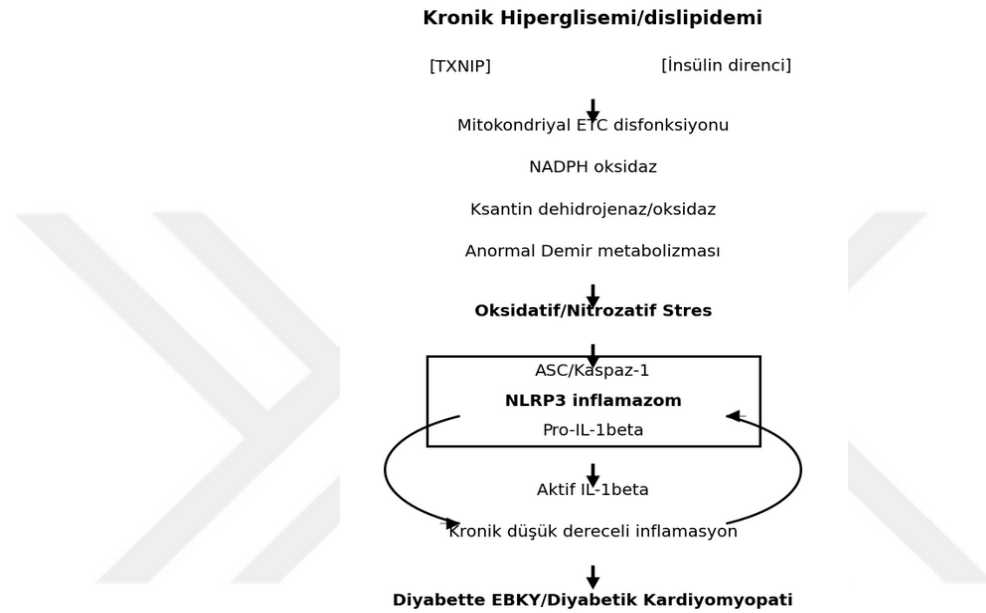
Bir çalışmada kolşisin tedavisinin GDF15 seviyelerini önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir. Bu nedenle, kolşisinin bu belirteç üzerindeki etkisi, ilacın anti-inflamatuar ve kardiyoprotektif etkilerine işaret ediyor olabilir (44). Metformin tedavisi alan hastalarda aylar içinde GDF-15 seviyelerinin yükselmesi geçmişte çalışılmış olan bir durumdur. Bir çalışmada metformin tedavisi alan grupta, tedavinin başlangıcından (0. ay) itibaren 6. aya kadar GDF-15 seviyelerinde belirgin bir artış görülmekte ve bu yüksek seviyeler 18. aya kadar devam etmekte olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada metformin tedavisi almayan grupta GDF-15 değerlerinin 607 ± 89 ng/mL iken, metformin tedavisi alan grupta 1004 ± 61 ng/mL'ye yükseldiğini gösterilmiştir ($P < 0.001$). Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) süper ailesine ait bir sitokin olup,

kardiyomiyositlerde iskemi, mekanik stres ve inflamasyon gibi durumlarda ekspresyonu artar. GDF-15'in kardiyovasküler hastalıklarda prognostik bir biyobelirteç olarak önemi vurgulanmıştır; yüksek düzeyleri, miyokardiyal hasar ve kardiyak basınç yüklenmesi ile ilişkilendirilmiştir . Ayrıca, GDF-15'in kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü sırasında inflamasyon ve kardiyak fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45).

HE4, dört disülfid çekirdek alanıyla karakterize edilen WAP four-disulfide core domain (WAP) ailesinin bir parçasıdır. Bu alanlar proteinin stabilitesine ve işlevselliğine katkıda bulunur. HE4, immunité, inflamasyon ve proteaz inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar. HE4 en yaygın olarak over kanserinin saptanması ve izlenmesinde ca125 in spesifitesini arttırmak için bir biyobelirteç olarak kullanılmasıyla tanınmıştır. Diabetik kardiomyopatinin patofizyolojisinde olan kardiyak fibrosis ve matrix remodelling süreçlerine spesifik patofizyolojilerde yer alması dikkat çekicidir. Çeşitli çalışmalarda CA125 ile birlikte over kanseri tanısında yüksek spesivite ve sensitivitesinden dolayı kullanılmaktadır. Özellikle kombinasyon şeklinde kullanımları çok yüksek performansı sağlamaktadır. HFpEF'li 79 hastanın serum HE4 seviyelerini ölçen bir çalışmada yüksek HE4 düzeyine sahip olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Diyabetik nefropati ile ilişkisi de gösterilmiştir. İnsan Epididimis Proteini 4 (HE4), son dönemde kardiyak fibrozis belirteci olarak dikkat çekmektedir. Aktive olmuş kardiyak fibroblastlar tarafından eksprese edilen HE4, kalp yetmezliği şiddeti, böbrek fonksiyonu ve diğer biyobelirteçlerle korelasyon göstermektedir. DKM'de devam eden kardiyak fibrozis ve olumsuz kardiyovasküler olaylar için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmekte ve fibroblast aktivasyonu ile fibrozisi inhibe ederek DKM'de potansiyel bir terapötik hedef olarak incelenmektedir (46).

NOD-benzeri reseptör pirin alanı içeren 3 (NLRP3) inflamazomu, hücresel tehditlere yanıt olarak sitozolde oluşan çok alt birimli bir protein kompleksidir ve immün sistemin tehlike sinyallerini algılayarak inflamatuvar yanıtı başlatmasını sağlar. NOD-benzeri Reseptör Pirin Alanı İçeren 3 (NLRP3) inflamazomunun aktivasyonu, kaspas 1 üzerinden pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-18) aktifleşmesine ve DKM'de piroptoz indüksiyonuna yol açmaktadır. Diyabet bağlamında miyokardiyal enflamasyon, fibrozis, kardiyomiyosit ölümü ve kardiyak disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. İnflamazom aktivasyonunu ve aşağı yönlü enflamatuar süreçleri inhibe ederek DKM ilerlemesini hafifletme potansiyeli nedeniyle terapötik bir hedef olarak analiz edilmektedir. NLRP3 inflammasomu, kardiyovasküler sistemde inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Diyabetik kardiyomiyopati (DKM) modellerinde bu yolak açık biçimde

tanımlanmış olup, NLRP3 aktivasyonunun kardiyomiyositlerde inflamasyon, fibrozis ve piroptoz yoluyla yapısal ve fonksiyonel kardiyak bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda, gen susturma (gene silencing) veya NLRP3 inhibisyonu gibi hedefe yönelik müdahalelerin inflamatuvar yanıtı ve hücre ölümünü azaltarak kalp fonksiyonlarını koruduğu bildirilmiştir. NLRP3 inflammasomu, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomiyositlerde ifade edilir ve inflamasyonun yanı sıra hücre ölümü mekanizmalarını da etkiler (47-49).



Şekil 2.4. NLRP3 inflamazomun patofizyolojik ilişkileri.

TXNIP: Thioredoxin interacting protein, ETC: Elektron transport zinciri, ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, NLRP3: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, EBKY: Evre B kalp yetersizliği

American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) 2013 HF klavuzu, ST2 ve Galectine 3 adı altında iki yeni biyomarkardan bahsetmiştir. BNP ve NT-proBNP'ye hem HF tanısı hem de prognozu için Sınıf I öneri vermiştir (kanıt düzeyi: A). Bu natriüretik peptitlerin HF yönetimini yönlendirmek için kullanımı kronik HF için Sınıf IIa öneri (kanıt düzeyi: B) ve akut HF için IIb öneri (kanıt düzeyi: C) almıştır. TnT veya TnI, prognoz ve akut HF'nin presipitantı olarak akut miyokard enfarktüsünün tespiti için Sınıf I öneri (kanıt düzeyi: A) alırken, miyokard fibrozunun biyobelirteçleri, çözünür ST2 (ST2) ve galectin-3, Sınıf IIb öneri almıştır (kanıt düzeyi: kronik için B ve akut HF için A) (50).

Galectin-3, inflamasyon ve fibrozis süreçlerine katılan bir lektin olup, diyabetik kardiyomiyopatide (DKM) erken sol ventrikül disfonksiyonunu yansıtan potansiyel bir

biyobelirteçtir. Çalışmalarda Galektin-3 düzeyleri, hem azalmış hem korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip T2DM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş, azalmış global longitudinal strain (GLS) ile korele saptanmıştır ($p<0.01$). Düzeyleri obezite, diyabet, hipertansiyon ve fibrotik hastalıklarla artarken; yaşam tarzı değişiklikleri, bazı antihipertansifler ve Galektin-3 inhibitörleriyle düşebilmektedir (51).

Tablo 2.3. Yeni potansiyel Biyobelirteçlerin EBKY'deki rolleri ve kullanım alanları.

Biyobelirteç	Diyabette EBKY'deki Rolü	Potansiyel Klinik Kullanımı
ST2	Diyastolik disfonksiyon, kardiyovasküler mortalite	Prognoz, erken tanı potansiyeli, diğer inflamatuvar durumlarda da artış
Galektin-3	Enflamasyon, fibrozis	Tanısal potansiyel ancak renal yetmezlik ve sirozda da artış
GDF15	Stres yanıtı, enflamasyon, kardiyak remodeling	Tanı, prognoz, tedavi takibi
HE4 (WFDC2)	Fibrozis belirteci, fibroblast aktivasyonu	Tanı, prognoz, fibrozis takibi, tedavi hedefi, randomize çalışmalar sınırlı
NLRP3	İnflamasyon aktivasyonu, enflamasyon, piroptoz	Tanısal potansiyel, tedavi hedefi, çok spesifik ancak randomize çalışmalar sınırlı, kolşisin ve kanakizumumab'ın bu yolağı indirekt olarak inhibe ettiği gösterilmiştir
NT-proBNP/BNP	Kalp yetmezliği risk ve şiddet belirteci	Prognoz, tedavi takibi, obezitede yanlış düşüklük, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde düşük sensitivite, nonspesifik
IGFBP-7	Diyastolik disfonksiyon, fibrozis, hipertrofi	Erken tanı potansiyeli
Kardiyak Troponinler	Miyokardiyal hasar	Akut olayların tespiti, EBKY'de de artabilir ancak akut olaylar ile karışabilir.
hs-CRP	Genel İnflamasyon	Spesifik değil, diğer inflamasyonlarda da artabilir, gün içi ritmi vardır.

2.3.6. Spesifik biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllüğü

Braunwald, 2008'de yayımladığı çalışmasında kalp yetmezliğinde biyobelirteçlerin tanı, prognoz ve tedavide önemli olduğunu vurgulamış ve bunları farklı patofizyolojik süreçlere göre sınıflandırmıştır. Kalp yetmezliği yalnızca miyosit hasarıyla değil; genetik, nörohormonal, inflamatuvar ve biyokimyasal mekanizmaların etkileşimiyle gelişen kompleks bir sendromdur. Bu bağlamda biyobelirteçler altı grupta sınıflandırılmıştır: inflamasyon belirteçleri (hs-CRP, IL-6, TNF- α), oksidatif stres belirteçleri (MPO, okside LDL), matriks remodelingi belirteçleri (MMP'ler, TIMP'ler), nörohormonal belirteçler (renin, aldosteron, endotelin), miyosit hasarı belirteçleri (troponinler) ve miyosit stresi belirteçleri (BNP, NT-proBNP, ST2) (55).

Braunwald, klinik olarak anlamlı bir biyobelirteçte üç temel özellik arandığını vurgulamıştır: güvenilir ölçüm, klinik muayene ile elde edilemeyecek bilgi sunması ve karar süreçlerine katkı sağlamasıdır. Sonraki literatürde galektin-3, GDF-15, NLRP3, HE4, IGFBP7 ve miRNA'lar gibi yeni nesil belirteçler bu sınıflamaya eklenmiş, çoklu biyobelirteç yaklaşımıyla EBKY ve DKM gibi özgül fenotipler daha iyi tanımlanabilir hale gelmiştir.

Framingham Kalp Çalışması verilerinin post hoc analizinde, kardiyovasküler stres biyobelirteçleri (sST2, GDF-15, hsTnI, BNP, hsCRP) ile mortalite, kalp yetmezliği ve majör kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiler incelenmiştir. GDF-15, mortalite için en güçlü belirteç olarak saptanmıştır (HR: 1.66, $p<0.001$), sST2 ise kalp yetmezliği riskiyle en yüksek düzeyde ilişkilendirilmiştir (HR: 1.45, $p<0.001$). Kombine analizde, GDF-15 mortalite (HR: 1.52, $p<0.001$), sST2 ve BNP ise kalp yetmezliği için en güçlü belirteçlerdir (her ikisi HR: 1.29). GDF-15'in kalp yetmezliği için katkısı daha düşüktür (HR: 1.23). Dört belirteç (sST2, GDF-15, hsTnI, BNP) majör kardiyovasküler olaylar için anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, biyobelirteçlerin farklı patofizyolojik süreçleri yansıttığını ve kombinasyonlarının riski daha iyi öngörebileceğini göstermektedir. Ancak çalışmadaki diyabet prevalansı erkeklerde %14, kadınlarda %10'dur (56).

Bir vaka kontrol çalışmasında, İnsan Epididimis Protein 4'ün (HE4), Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığı (DKD) için yeni bir biyobelirteç olarak potansiyelini değerlendirmiştir. Çalışma, 236 Tip 2 diyabet hastası ve 82 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirilmiş olup, T2DM hastalarında serum HE4 seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir (medyan 69.7 pM'e karşı 40.3 pM). Özellikle DKD'li diyabet hastalarında HE4 seviyeleri, DKD olmayan hastalara göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (medyan 211.1 pM'e karşı 55.5 pM). Çok değişkenli analizler, yaş, eGFR, HDL, CRP ve üre gibi faktörlerin HE4 seviyeleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. HE4'ün DKD teşhisindeki performansı, 82.9 pM optimal kesim değeri ile oldukça iyi bulunmuş (AUC = 0.917), %92.1 duyarlılık ve %76.9 özgüllük göstermiştir. Lojistik regresyon analizi, artan HE4 seviyesinin, ilişkili faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile DKD için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğunu doğrulamıştır. Sonuç olarak, artmış serum HE4 seviyesi, T2DM hastalarında azalmış böbrek fonksiyonu ve artmış DKD riski ile ilişkilidir ve klinik uygulamada DKD taraması için değerli bir tanı belirteci olarak hizmet edebilir. İkinci olarak, serum HE4 ile CRP arasında pozitif bir ilişki görülmüştür ve bu da HE4'ün T2DM'de de düşük dereceli inflamatuvar yanıtın belirteci olabileceğini göstermektedir (57).

Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) ve Vitamin D CHF (VitD-CHF)’den hastaların değerlendirildiği ‘HE4 Serum Levels Are Associated with Heart Failure Severity in Patients With Chronic Heart Failure’ çalışmasında, insan epididimis protein 4’ün (HE4) ve diğer yeni biyobelirteçlerin biyobelirteç olarak tanısal ve prognostik değeri incelenmiştir. Araştırmacılar, kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda HE4 ve diğer biyobelirteçlerin performansını değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, HE4’ün 0.733 (GA %95: 0.644-0.823) AUC değeri ile N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NTproBNP), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), galektin-3 (Gal-3), tip I kollajen telopeptidi (ICTP) ve prokollajen III N-terminal propeptidi (PIIINP) dahil diğer tüm biyobelirteçlerden daha yüksek ayırt edici performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer biyobelirteçlerin AUC değerleri sırasıyla; N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NTproBNP) için 0.630 (GA %95: 0.526-0.733), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) için 0.630 (GA %95: 0.526-0.733), galektin-3 (Gal-3) için 0.612 (GA %95: 0.507-0.718), tip I kollajen telopeptidi (ICTP) için 0.616 (GA %95: 0.512-0.719) ve prokollajen III N-terminal propeptidi (PIIINP) için 0.571 (GA %95: 0.463-0.679) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, demografik, klinik ve laboratuvar verilerini içeren temel çok değişkenli modele HE4 eklenmesi, AUC değerini 0.807’den 0.840’a yükselterek tanısal ve prognostik değerin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Bu bulgular, HE4’ün kalp yetmezliği olan hastalarda hastalık şiddetini değerlendirmede ve klinik sonuçları öngörmede önemli bir biyobelirteç olarak potansiyel klinik kullanımını desteklemektedir (58).

Artan kanıtlar, NLRP3 inflamazomunun DKM’de ve diğer CVD’de daha düşük toksisiteye sahip etkili ve hedefli tedavilerin gelecekteki gelişimi için umut vadeden bir moleküler belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Anti-hiperlipidemik ilaç rosuvastatinin (RSV) koruyucu etkisinin, TXNIP yoluyla NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu inhibe etme ve DCM’deki MAPK sinyal yollarının fosforilasyonunu baskılama yeteneğiyle ilişkili olduğunu bulunmuştur. Sistemik anti-inflamatuar ilaç tedavileri, konak savunmasının veya ikincil inflammatuar süreçlerin tehlikeye girmesine yol açabileceğinden, NLRP3 inflamazomu benzeri spesifik inflammatuar yolların hedeflenmesi, diğer doğal konak savunma bileşenlerini etkilemeden zararlı inflamasyonu azaltmak için daha kesin bir yaklaşım sağlayabileceğini düşündürmektedir.

GDF-15 düzeylerindeki artış büyüklüğü, diyastolik disfonksiyonun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Dinh ve ark. kohortlarını normal diyastolik fonksiyon, hafif sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ve HFpEF (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) olarak ayırmıştır. Bu üç kategoride GDF-15 seviyeleri progresif olarak artmıştır;

en düşük seviye normal diyastolik fonksiyonu olan grupta, en yüksek seviye ise HFpEF'li hastalarda görülmüştür. Normal diyastolik fonksiyonu olanlarla hafif diyastolik disfonksiyonu olanlar arasında değerlerde örtüşme gözlenirken, kontrol grubu ile HFpEF arasında minimal örtüşme vardır.

İki çalışma, diyastolik disfonksiyon korelasyonu olan mitral E/e' ile serum GDF-15 arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Her iki çalışmada da GDF-15 düzeyi ile diyastolik disfonksiyon korelasyonu arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Çalışmalar arasında anlamlı bir heterojenite yoktur. Bazı veriler, BNP'nin GDF-15 değerlendirildikten sonra anlamlı tanısal bilgi ekmediğini göstermektedir. GDF-15 ve NT-proBNP kombinasyonu (NT-proBNP $\times$ GDF-15), tek başına GDF-15 veya tek başına NT-proBNP'den istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur (59). Bazı çalışmalarda GDF-15 düzeylerinin HFrEF ve HFpEF hastalarında benzer olduğu gösterilmiştir (60).

Galektin-3 (Gal-3) düzeyleri HFpEF hastalarında artış göstermektedir. Wu ve ark. Gal-3'ün diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Polat ve ark. Gal-3'ün HFpEF tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğunu (AUC: 0.98) göstermiştir. Ancak Gal-3 düzeyleri renal fonksiyondan etkilenebilir. HFpEF'in heterojen yapısı nedeniyle tek bir biyobelirteç yeterli olmayabilir; çoklu biyobelirteç yaklaşımı daha anlamlı görülebilir. Biyobelirteçler genel kalp yetmezliği tanısında duyarlı olsa da HF alt tiplerini ayırt etmede sınırlıdır, ancak EF normal olan ve dispne ile başvuran hastalarda katkı sağlayabilir (61,62).

2.3.7. Diyabette kalp yetmezliğinde biyobelirteç temelli terapötik yaklaşımlar ve gelecek perspektifler

Biyobelirteçler, yalnızca hastalığın tanı ve risk sınıflandırma sürecinde değil, aynı zamanda tedavi kararlarının yönlendirilmesi ve tedavi hedefi olması açısından da önem kazanmaktadır. Diyabete özgü randomize kontrollü çalışmalar kısıtlı olsa da, STARS-BNP çalışması bu yaklaşımın klinik potansiyelini ortaya koyan öncü bir örnektir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında yapılan bu çalışmada, BNP rehberliğinde tedavi, klinik değerlendirme temelli yönetimle karşılaştırıldığında, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmıştır (%24'e karşı %52; $p<0.001$) (63).

DKM tedavisinde halen kullanılan temel yaklaşımlar; yaşam tarzı değişiklikleri, glisemik kontrol (insülin, metformin, SGLT2 inhibitörleri, GLP-1 R agonistleri) ve kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi (antihipertansifler, statinler, antiplatelet tedaviler) şeklindedir. Ancak, diyabetik kalbin kompleks patofizyolojisi göz önüne alındığında, hedefe yönelik mortalite azaltıcı moleküler tedavilerin geliştirilmesi giderek

daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, özellikle GDF15, NLRP3 ve HE4 (WFDC2) gibi biyobelirteçlerin patofizyolojideki rolleri doğrultusunda geliştirilen yeni terapötik yaklaşımlar dikkat çekmektedir (Tablo 2.5):

GDF15 Agonistleri: GDF15 agonisti LY3463251 ile yapılan ilk insan çalışmasında, obezite ve kilo kaybını da hedefleyerek yapılan tek dozluk subkutan enjeksiyonlar, çoğunlukla doz bağımlı mide bulantısı ve kusma dışında tolere edilebilir bulunmuş, farmakokinetik profil ileri çalışmalar için destekleyici olmuştur (64). Semaglutid ile kombinasyonu, enerji dengesini daha etkili baskılamış; vücut ağırlığında tek ajanlardan daha belirgin azalma sağlamıştır (65).

GDF15 İnhibitörleri: 2024'te yayımlanan faz 2 bir çalışmada, ponesimab adlı monoklonal antikör ile GDF15 inhibisyonu sağlanmış ve kanser kaşeksi olan bireylerde iştah, fiziksel aktivite ve vücut ağırlığında anlamlı artış elde edilmiştir. Bu bulgular, GDF15'in sadece metabolik değil aynı zamanda inflamatuvar süreçlerdeki etkisini de doğrulamaktadır (66).

AT-001 (Aldoz Redüktaz İnhibitörü): Devam etmekte olan ARISE-HF çalışmasında, evre B kalp yetmezliği bulunan diyabetik bireylerde AT-001 kullanımı, özellikle SGLT2i ve GLP-1RA kullanmayan alt grupta egzersiz kapasitesini (peak VO₂) artırmıştır. İlacın iyi tolere edilebilir olması, potansiyel güvenli tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (67).

Ninerafoxstat: IMPROVE-DiCE çalışmasında, bu mitotropik ajan; fosfokreatin/ATP oranını %32 artırmış, miyokardiyal trigliserit içeriğini %34 azaltmış ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı iyileşme sağlamıştır (68). Ek olarak, IMPROVE-HCM çalışmasında obstrüktif olmayan HCM'de de klinik fayda gözlenmiştir (69).

Semaglutid: Obeziteye bağlı HFpEF ve tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen STEP-HFpEF-DM çalışmasında, semaglutid 2.4 mg tedavisi ile semptomlarda, fiziksel kapasitede ve CRP düzeylerinde anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Ancak bu çalışmadaki hastaların çoğu semptomatikti (NYHA evre 2–4) ve subklinik grubu kapsamamaktadır (70, 71).

Tadalafil (PDE5 inhibitörü): RECOGITO faz 4 çalışmasında, DKM'li hastalarda tadalafil tedavisi erkeklerde kalp torsiyon parametrelerinde ve miyokardiyal lif kısalmasında anlamlı iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, albüminüri, renal arter direnç indeksi ve inflamatuvar monosit popülasyonlarında da olumlu etkiler bildirilmiştir (72).

MCC950 (CP-456,773): NLRP3 inflammasomunun en güçlü inhibitörlerinden biri olan MCC950, inflammatuvar sitokin üretimini ve piroptozisi baskılayarak diyabete bağlı inflamasyonun azaltılmasında potansiyel taşımaktadır (73).

Tablo 2.4. Diyabetik kardiyomyopati ve diyabette kalp yetmezliği spesifik patofizyolojisinde yer alan molekülere yönelik terapötik hedeflere göre geliştirilmekte olan ilaçlar.

İlaç Adı	Hedef	Klinik Faz	ClinicalTrials ID
MCC950	NLRP3 inflamazom	Faz 1	Durduruldu
LY3463251	GDF-15 reseptörü	Faz 1	NCT03764774
UR-238	HE4	Preklinik	-
AT001	AKR1B1	Faz 3	NCT04083339
Ninerafakstat	3-KAT	Faz 2	NCT04826159
Trimetazidine	3-KAT	Faz 2	NCT05556005
Tranilast	NLRP3 inflamazom	Preklinik	-
Tadalafil	PDE5A	Faz 4	NCT01803828
Dapansutril	NLRP3 inflamazom	Faz 2	NCT06047262 (Diabetes)

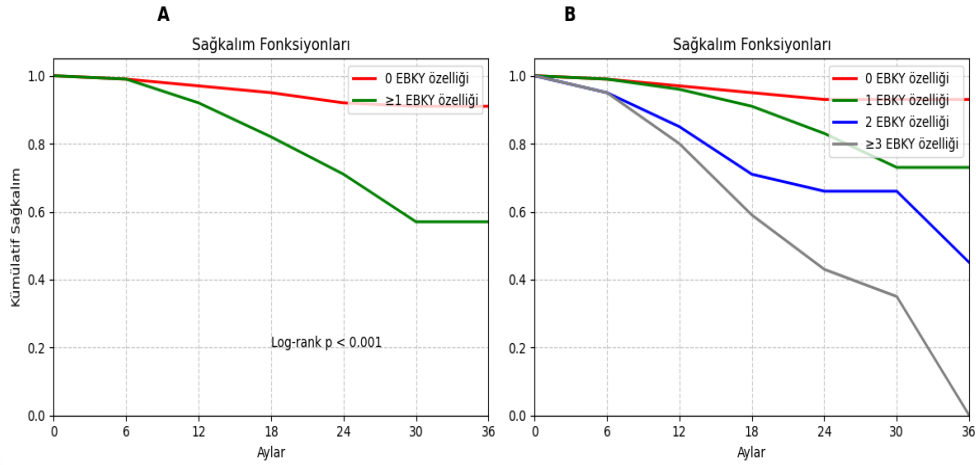
NLRP3: NOD-like receptor protein 3 (inflamazom bileşeni), **GDF-15:** Growth Differentiation Factor-15, **HE4:** Human Epididymis Protein 4 (WFDC2), **AKR1B1:** Aldo-Keto Reductase Family 1 Member B1 (aldoz redüktaz), **3-KAT:** 3-Ketoasiltiyolaz (mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu enzimi), **PDE5A:** Fosfodiesteraz tip 5A, **MR:** Mineralokortikoid Reseptörü.

DKM'nin patofizyolojisine yönelik farmakolojik araştırmalar, erken müdahale açısından önemlidir. Tranilast, diyabetik sıçan modellerinde TGF- β aracılı kardiyak fibrozis ve diyastolik disfonksiyonu, Smad'dan bağımsız olarak MAPK (p44/42) inhibisyonu yoluyla azaltmakta; bu yolun NLRP3 inflammasomunun priming ve aktivasyon süreçlerinde rol oynaması nedeniyle, Tranilastın inflamasyon ve piroptozu da baskılayarak kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozulmaları sınırladığı düşünülmektedir (74). Trimetazidin ile yapılan randomize bir çalışmada ise, Tip 2 DM'li hastalarda sol atriyal volüm, e' hızı, GLS ve dispne skorlarında anlamlı iyileşme, LDL-K düzeylerinde ise azalma izlenmiştir (75).

2.4. DİYABETTE SUBKLİNİK KALP YETERSİZLİĞİNDE EKOKARDİYOĞRAFİK VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGULAR

EKG kardiyomiopati incelenmesi için kolay erişilebilir bir araçtır. LVH tespitinde EKO'ya göre duyarlılığı daha sınırlı olsa da, EKG ile saptanan LVH, kardiyovasküler olay ve mortalite riskiyle ilişkilidir. P dalga dispersiyonu yüksek duyarlılığa (%98), QTc ise yüksek özgüllüğe (%79) sahiptir (76).

Tazmánya’da 310 asemptomatik Tip 2 diyabet hastasında yapılan prospektif bir çalışmada, EKO ile tespit edilen tek bir anormalliğin bile 36 aylık sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. Bozulmuş EBKY ekokardiyografik parametrelere göre sağkalım analizleri.

Ying Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, HbA1c > %8 olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (Erkek >115 g/m², Kadın >95 g/m²), sol atriyal genişleme (>34 ml/m²), E/e' ≥13 ve GLS <%16 gibi parametrelerin, belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olmayan bireylerde yeni başlayan kalp yetmezliği ve mortalite ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Bu veriler Türkçeye çevrilmiş ve grafikler yapılandırılmıştır.

Doku Doppler Görüntüleme (TDI) ve Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE) ile ölçülen GLS, DCM'de en erken bozulan sistolik fonksiyonlardan biridir; korunmuş LVEF'ye sahip T2DM hastalarının %43,2'sinde GLS bozukluğu saptanmıştır. Ancak REVOLUTIONARY-HF çalışması, ileri ekokardiyografik tekniklere erişimin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, GDF15, NLRP3, galektin-3, ST2 gibi biyobelirteçlerin tanı ve risk sınıflamasında kullanılabilirliği ön plana çıkmaktadır (78). TOPCAT çalışmasında sol atriyal çapta her 1 ml/m²'lik artışın kalp yetmezliği riskini %3 artırdığı gösterilmiş (HR: 1.03; %95 GA: 1.01–1.05) ve diyastolik disfonksiyonun prognostik önemi vurgulanmıştır (79).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI VE ETİK DEĞERLENDİRME

Bu çalışma, tip 2 diyabetli bireylerde subklinik kardiyak disfonksiyona yönelik biyobelirteç analizlerini içeren, gözlemsel, analitik, prospektif örnekleme ve retrospektif veri toplama kısımlarını içeren, bir prospektif alt grup çalışmasıdır.

Araştırma protokolü, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine, İyi Klinik Uygulamalar (İKU) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) kılavuzlarına uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışma, İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nin İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların elektronik tıbbi kayıtlarından elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) Eylül 2023 - Mart 2025 tarihleri arasında HBYS'ye kaydedilen tüm Tip 2 diabetes mellitus hastaları taranmıştır. Hastaların demografik verileri, tıbbi öyküleri, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları ve uygulanan tedavileri içeren kapsamlı veri seti oluşturulmuştur. Tüm veriler, hasta mahremiyeti ve veri güvenliği ilkelerine uygun olarak anonim hale getirilmiş ve şifrelenmiş bir veri tabanında saklanmıştır.

Başlangıçta retrospektif olarak taranan 765 hastalık veri havuzundan rastgele seçilen 88 hastanın güncel klinik verileri ve biyolojik örnekleri eşzamanlı olarak prospektif şekilde toplanmış ve NT-proBNP düzeylerine göre gruplandırılarak analiz edilmiştir.

Araştırmanın tüm aşamalarında veri bütünlüğü ve kalitesini sağlamak amacıyla, standart operasyon prosedürleri (SOP) geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Verilerin toplanması, işlenmesi ve analizi süreçlerinde ortaya çıkabilecek sistematik hatalar ve yanlışlıkları en aza indirmek için çeşitli kalite kontrol önlemleri alınmıştır. Tüm veri girişleri, iki bağımsız araştırmacı tarafından çapraz kontrol edilmiş ve tutarsızlıklar çözümlenmiştir. Eksik veya şüpheli veriler, kaynak verilerle kontrol edilerek doğrulanmıştır.

3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, a priori güç analizi yapılarak belirlenmiştir. Güç analizi, G*Power 3.1.9.2 yazılımı (Franz Faul, Universität Kiel, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki benzer çalışmalara dayanarak, biyobelirteçler arasındaki korelasyon katsayısı için orta düzeyde bir etki büyüklüğü ($r = 0.30$) öngörülmüştür. İki yönlü alfa değeri 0.05 ve istatistiksel güç 0.80 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, çok değişkenli analizler için gerekli olan örneklem büyüklüğü de hesaplanmıştır.

Orta düzeyde bir etki büyüklüğü ($f^2 = 0.15$), alfa = 0.05, güç = 0.80 ve 6 prediktör değişken kullanılacağı varsayılarak, biyobelirteç çalışması için örneklem en az 84 hasta olarak belirlenmiştir. Bu örneklem büyüklüğü, çalışmanın birincil ve ikincil amaçları için yeterli istatistiksel gücü sağlamaktadır (81).

3.3. HASTA SEÇİMİ VE GRUPLAMA STRATEJİSİ

3.3.1. Dahil etme kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1. 18 yaş ve üzeri olmak
2. ADA (American Diabetes Association) kriterlerine göre en az 6 ay önce T2DM tanısı almış olmak
3. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

3.3.2. Dışlama kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri şunlardır:

1. Tip 1 diyabet
2. Bilinen koroner arter hastalığı
3. Azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF <50%)
4. Bilinen kalp yetersizliği tanısı (NYHA sınıf II-IV)
5. Ciddi kapak hastalığı (orta-ciddi stenoz veya regürjitasyon)
6. Kontrol edilemeyen hipertansiyon (>140/90 mmHg, en az iki farklı ölçümde)
7. Son 6 ay içinde geçirilmiş akut koroner sendrom veya serebrovasküler olay
8. Ciddi aritmi (atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi vb.)

9. Aktif enfeksiyon (son 4 hafta içinde sistemik antibiyotik kullanımı gerektiren)
10. Aktif otoimmün veya inflamatuvar hastalık
11. Son 3 ay içinde ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya CRP >10 mg/L
12. Aktif hematolojik malignite veya solid organ kanseri
13. Son 5 yıl içinde kanser öyküsü
14. Over kanseri veya kompleks over kistleri, endometriozis
15. Hemoglobin <10 g/dL veya >16 g/dL
16. İleri-orta (KDIGO G3a'dan itibaren) evre renal yetmezlik (eGFR <60 mL/min/1.73 m²), bilinen glomeruloskleroz ve glomerulonefrit tanısı
17. Nefrotik düzeyde proteinüri (>3.5 g/gün)
18. Ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru B veya C), ve bilinen siroz tanısı
19. AST veya ALT normalin üst sınırının 3 katından fazla yüksek olması
20. Kontrolsüz tiroid hastalığı
21. Cushing sendromu, Feokromositoma
22. Gebelik veya laktasyon
23. Son 3 ay içinde majör cerrahi operasyon geçirmiş olmak
24. Aktif alkol veya madde bağımlılığı
25. Ciddi mental bozukluk veya koopere olamama durumu
26. İmmünoşüpresif ilaç kullanımı (son 3 ay içinde sistemik kortikosteroid kullanımı dahil)
27. Vücut kitle indeksi >40 kg/m² veya <18.5 kg/m²

3.3.3. Gruplandırma

Dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan hastalar, iki ana gruba ayrılmıştır:

- **Grup A: NT-proBNP <125 pg/mL**
- A1: HbA1c $<7\%$
- A2: HbA1c 7-10%
- A3: HbA1c $>10\%$

- **Grup B: NT-proBNP ≥ 125 pg/mL**
- B1: HbA1c <7%
- B2: HbA1c 7-10%
- B3: HbA1c >10%

Bu gruplandırma, subklinik kardiyak disfonksiyonun (BNP düzeyi ile temsil edilen) ve glisemik kontrolün (HbA1c düzeyi ile temsil edilen) biyobelirteçler üzerindeki bağımsız ve kombine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu yöntemde, dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar önce NT-proBNP düzeylerine, sonra HbA1c düzeylerine göre tabakalandırılmış ve her bir tabakadan gerekli sayıda hasta rastgele seçilmiştir. Daha sonrasında rastgele örnekleme ile seçilen alt grupta hem BNP düşük hem BNP yüksek hastalarda potansiyel biyobelirteçler olan NLRP3 ELISA, GDF 15 ELISA, HE4 ELISA çalışılmıştır.

3.4. TANIMLAMALAR

3.4.1. Hastalık ve klinik durum tanımlamaları

3.4.1.1. Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2021 kılavuzunda belirtilen kriterlere göre konulmuştur. Bu kriterlere göre aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığında T2DM tanısı konulmaktadır:

1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (açlık en az 8 saat süreyle kalori alımının olmaması olarak tanımlanmıştır)
2. 75 g glukoz içeren oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
3. HbA1c ≥ 6.5 (48 mmol/mol) (NGSP sertifikalı ve DCCT referans testine standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak ölçülmüş)
4. Klasik hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı) veya hiperglisemik kriz varlığında rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL

Bu çalışmada, hastaların T2DM tanısı, hastane kayıtlarındaki ICD-10 kodlarına (E11.0-E11.9) ve yukarıdaki tanı kriterlerine dayanarak doğrulanmıştır.

3.4.1.2. Subklinik kardiyak disfonksiyon

Subklinik kardiyak disfonksiyon, klinik olarak belirgin kardiyak semptomları olmayan ancak kardiyak fonksiyonlarda erken dönem değişiklikleri olan durumu tanımlamaktadır. Bu çalışmada, NT B-tipi natriüretik peptid düzeyi, subklinik kardiyak disfonksiyonun bir biyobelirteci olarak kullanılmıştır. NT-proBNP, kardiyak ventriküllerden salınan bir peptid hormon olup, ventrikül duvar gerilimine yanıt olarak salınımı artar. Çeşitli çalışmalarda, NT-proBNP'nin kalp yetersizliği tanısında ve prognozunda önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, amerikan diyabet cemiyeti klavuzu ile paralel olarak semptomu olmayan ancak NT-proBNP ≥ 125 pg/mL olan hastalar subklinik kardiyak disfonksiyon ve evre B kalp yetersizliği olarak kabul edilirken, NT-proBNP < 125 pg/mL olan hastalar normal kardiyak fonksiyona sahip olarak değerlendirilmiştir. Bu kesim değeri semptomatik kalp yetersizliği tanısı koymak için değil, sadece subklinik kardiyak disfonksiyonu ayırt etmek için kullanılmıştır. Kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı, kapak hastalığı tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4.1.3. Glisemik kontrol durumu

Glisemik kontrol durumu, HbA1c düzeylerine göre kategorize edilmiştir. HbA1c, son 2-3 aylık ortalama glukoz düzeyini yansıtan glikozillenmiş hemoglobinin yüzdesidir. Bu çalışmada, HbA1c düzeyleri üç kategoriye ayrılmıştır:

- İyi glisemik kontrol: HbA1c $< 7\%$
- Orta düzeyde glisemik kontrol: HbA1c 7-10%
- Kötü glisemik kontrol: HbA1c $> 10\%$

Bu kategorilendirme, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği'nin (EASD) önerilerine dayanmaktadır.

3.4.1.4. Diyabetik komplikasyonlar

Diyabetik komplikasyonlar, aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmıştır:

- Diyabetik retinopati: Oftalmolog tarafından yapılan fundus muayenesi ile belirlenen retina damarlarında mikroanjyopati tanısı varlığı.
- Diyabetik nefropati: Persistan albuminüri (spot idrar albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)
- Diyabetik nöropati: Distal simetrik polinöropati varlığı (semptomlar ve/veya klinik muayene bulguları ile belirlenen) veya polinöropati için ilaç kullanımı

- Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı öyküsü.

3.5. ÖLÇÜMLER

3.5.1. Klinik ve antropometrik değerlendirmeler

3.5.1.1. Demografik ve klinik veri toplama

Hastaların demografik ve klinik verileri, standartlaştırılmış veri toplama formları kullanılarak kayıt altına alınmıştır. Demografik veriler arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek ve sosyoekonomik durum yer almaktadır. Klinik öykü, T2DM tanı tarihini, diyabet süresini, diyabet komplikasyonlarını, komorbid durumları ve mevcut ilaç tedavilerini içermektedir. İlaç tedavileri, antidiyabetik ajanlar (oral antidiyabetikler, insülin, GLP-1 agonistleri), ACE inhibitörleri, beta bloker, statin olarak kategorize edilmiştir. Özellikle, metformin ve SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı, bu ilaçların kardiyovasküler ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle detaylı olarak kaydedilmiştir.

3.5.1.2. Antropometrik ölçümler

Antropometrik ölçümler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen standart prosedürlere uygun olarak gerçekleştirilmiştir:

1. Boy ölçümü: Stadiometre kullanılarak, hastanın ayakkabısız, topukları, sırtı ve başı duvara dayalı, gözler horizontal düzlemde iken yapılmıştır. Boy, en yakın 0.1 cm'ye yuvarlanarak kaydedilmiştir.
2. Vücut ağırlığı: Kalibre edilmiş elektronik tartı kullanılarak, hasta hafif kıyafetler içinde ve ayakkabısız olarak ölçülmüştür. Ağırlık, en yakın 0.1 kg'a yuvarlanarak kaydedilmiştir.
3. Vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplanmıştır. VKİ değerleri, DSÖ sınıflandırmasına göre kategorize edilmiştir: <18.5 kg/m² (zayıf), 18.5-24.9 kg/m² (normal), 25.0-29.9 kg/m² (fazla kilolu), 30.0-34.9 kg/m² (obezite sınıf I), 35.0-39.9 kg/m² (obezite sınıf II) ve ≥40.0 kg/m² (obezite sınıf III).
4. Bel çevresi: Elastik olmayan mezura kullanılarak, iliak krestin üst sınırı ile en alt kaburga arasındaki mesafenin orta noktasından, hasta ayakta, normal nefes verme sonunda ölçülmüştür. Bel çevresi, en yakın 0.1 cm'ye yuvarlanarak kaydedilmiştir.

3.5.2. Laboratuvar analizleri ve biyomarker ölçümleri

3.5.2.1. Kan örneği toplama ve işleme

Tüm laboratuvar analizleri için, hastaların en az 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-10:00 saatleri arasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri, uygun tüplere (EDTA'lı, sitratlı, jelli) alınmış ve örnek alma prosedürlerine uygun şekilde işlenmiştir. Serum örnekleri, kan alımından sonra 30 dakika içinde 2000g'de 15 dakika santrifüj edilerek ayrılmış ve analiz edilene kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.5.2.2. Rutin biyokimyasal ve hematolojik analizler

Rutin biyokimyasal parametreler (açlık plazma glukozu, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseridler), hastanenin merkez laboratuvarında Roche Cobas c701 otoanalizörü (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür. Hematolojik parametreler (tam kan sayımı, trombosit sayısı), Sysmex XN-3000 hematoloji analizörü (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) ile analiz edilmiştir. HbA1c düzeyleri, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile Bio-Rad Variant II Turbo HbA1c analizörü (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T4), elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi ile Roche Cobas e601 analizörü (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak analiz edilmiştir. D vitamini (25-OH Vitamin D) düzeyleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (HPLC-MS/MS) yöntemi ile ölçülmüştür.

3.5.2.3. İdrar analizleri

Spot idrar örnekleri, sabah ilk idrardan alınmış ve idrar mikroalbumin/kreatinin oranı hesaplanmıştır. İdrar mikroalbumin konsantrasyonu, immünoturbidimetrik yöntemle Roche Cobas c701 analizörü kullanılarak ölçülmüştür. İdrar kreatinin konsantrasyonu, Jaffe yöntemi ile aynı analizör kullanılarak ölçülmüştür. İdrar mikroalbumin/kreatinin oranı, mg/g olarak hesaplanmıştır.

3.5.2.4. NT-proBNP ölçümü

NT proB-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinden, elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi ile Roche Cobas e601 analizörü (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür. NT-proBNP

ölçümlerinin analitik duyarlılığı 5 pg/mL olup, ölçüm aralığı 5-5000 pg/mL'dir. Tüm NT-proBNP ölçümleri, kan alımından sonraki 4 saat içinde tamamlanmıştır.

3.5.2.5. Özel biyobelirteç ölçümleri

Özel biyobelirteçlerin (NLRP3, HE4, GDF15) ölçümleri için, serum örnekleri -80°C'de saklanmış ve toplu olarak analiz edilmiştir. Bu belirteçlerin ölçümleri, ticari olarak temin edilebilen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

1. NLRP3 düzeyleri: Human NLRP3 ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., Houston, TX, ABD; Katalog No: E-EL-H2573) kullanılarak ölçülmüştür. Bu sandviç ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.16-10 ng/mL, analitik duyarlılığı 0.10 ng/mL'dir. İntra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (CV) sırasıyla <%8 ve <%10'dur.
2. GDF15 düzeyleri: Human GDF15 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD; Katalog No: DGD150) kullanılarak ölçülmüştür. Bu sandviç ELISA kitinin ölçüm aralığı 23.4-1500 pg/mL, analitik duyarlılığı 4.39 pg/mL'dir. İntra-assay ve inter-assay CV'leri sırasıyla <%5 ve <%6'dır.
3. HE4 düzeyleri: Human HE4 ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD; Katalog No: DY1820) kullanılarak ölçülmüştür. Bu sandviç ELISA kitinin ölçüm aralığı 15.6-1000 pmol/L, analitik duyarlılığı 10 pmol/L'dir. İntra-assay ve inter-assay CV'leri sırasıyla <%6 ve <%8'dir.

Tüm ELISA ölçümleri, üretici firmaların protokollerine sıkı bir şekilde uyularak, aynı laboratuvarı, aynı teknisyen tarafından gerçekleştirilmiştir. Her bir örnek, duplike olarak çalışılmış ve ortalaması alınmıştır. Duplikeler arasındaki CV'nin %15'ten fazla olduğu durumlarda, ölçüm tekrarlanmıştır. Her bir ELISA plakası, yüksek ve düşük konsantrasyonlu kalite kontrol örnekleri içermektedir. Kalite kontrol örneklerinin ölçüm sonuçları, üretici firmaların belirlediği kabul edilebilir aralıklar içerisinde olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca, laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası kalite kontrol programları uygulanarak, ölçümlerin güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği sağlanmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

3.6.1. Tanımlayıcı istatistikler ve normallik testleri

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, dağılım özelliklerine bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma (normal dağılım gösteren değişkenler için) veya medyan ve çeyrekler arası aralık (25.-75. persentil) (normal dağılım göstermeyen değişkenler için) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler, frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun ölçümü için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İstatistiksel testlerde $p > 0.05$ değeri normal dağılım olarak kabul edilmiştir.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için, gerektiğinde logaritmik transformasyon uygulanmış ve transformasyon sonrası normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı tekrar değerlendirilmiştir. Transformasyon sonrası da normal dağılım göstermeyen değişkenler için, parametrik olmayan istatistiksel testler kullanılmıştır.

3.6.2. Karşılaştırma analizleri

3.6.2.1. İki grup karşılaştırmaları

Sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları için, normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

3.6.2.2. İki den fazla grup karşılaştırmaları

İki den fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post-hoc testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi ve Dunn-Bonferroni post-hoc testi uygulanmıştır.

İki den fazla grup karşılaştırmalarında, grup sayısına bağlı olarak birinci tip hata olasılığı artacağından, çoklu karşılaştırma düzeltmesi yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi, karşılaştırma sayısına göre anlamlılık düzeyini (α) ayarlamaktadır (düzeltilmiş $\alpha = 0.05/\text{karşılaştırma sayısı}$). Ayrıca, False Discovery Rate (FDR) düzeltmesi de uygulanarak, çoklu karşılaştırmalarda yanlış pozitif bulguların kontrolü sağlanmıştır.

3.6.2.3. Kategorik değişken analizleri

Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması için, Pearson Ki-kare testi veya beklenen değeri 5'ten küçük hücre sayısı %20'den fazla olduğunda Fisher's exact testi

kullanılmıştır. 2x2 kontenjans tablolarında Yates düzeltmesi uygulanmıştır. İki'den fazla kategoriye sahip değişkenler için, kategoriler arası farkın kaynağını belirlemek amacıyla post-hoc analiz olarak z-testi uygulanmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

3.6.3. Korelasyon ve regresyon analizleri

3.6.3.1. Korelasyon analizleri

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde, normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Korelasyon katsayısı (r), ilişkinin gücü ve yönü hakkında bilgi vermektedir. Korelasyon katsayıları için 0.00-0.19 arası "çok zayıf ilişki", 0.20-0.39 arası "zayıf ilişki", 0.40-0.59 arası "orta düzeyde ilişki", 0.60-0.79 arası "güçlü ilişki" ve 0.80-1.00 arası "çok güçlü ilişki" olarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizlerinde, yaş ve cinsiyet gibi potansiyel karıştırıcı faktörlerin etkisini kontrol etmek için parsiyel korelasyon analizi de uygulanmıştır. Trigliserid-glukoz (TyG) indeksi, $\ln [\text{trigliserid (mg/dL)} \times \text{glukoz (mg/dL)} / 2]$ formülü kullanılarak hesaplanmış ve korelasyon analizlerinde sürekli değişken olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, TyG ≥ 9.3 değeri kardiyometabolik risk açısından anlamlı bir eşik değeri (cut-off) olarak dikkate alınmıştır.

3.6.3.2. Çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisini değerlendirmek için, çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon analizlerinde, öncelikle model varsayımları kontrol edilmiştir: Doğrusallık: Bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken arasında doğrusal ilişki olması, normallik: hata terimlerinin normal dağılım göstermesi, eşit varyans (homoskedasticity): Hata terimlerinin varyansının sabit olması, bağımsızlık: Hata terimlerinin birbirinden bağımsız olması, çoklu bağlantı olmaması: Bağımsız değişkenler arasında yüksek korelasyon olmaması ($VIF < 10$).

Bu varsayımlar, uygun grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir. Çoklu doğrusal regresyon analizinde, değişkenlerin modele dahil edilmesi için adımsal (stepwise) yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemde, değişkenler modele katkıları anlamlı olduğu sürece ($p < 0.05$) dahil edilmekte, anlamlı katkı sağlamadıklarında ($p > 0.10$) ise modelden çıkarılmaktadır. Regresyon modellerinde, standartlaştırılmış beta katsayıları (β), standart hata, t değeri, p değeri ve %95 güven aralıkları rapor edilmiştir. Modelin açıklayıcılığını değerlendirmek için, düzeltilmiş determinasyon katsayısı (adjusted R^2) hesaplanmıştır.

3.6.3.3. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Ana grupta Evre B kalp yetmezliğini tahmin eden biyokimyasal ve klinik bağımsız değişkenlerin tanımlanması için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Spesifik Biyobelirteçlerin (NLRP3, HE4, GDF15) subklinik kardiyak disfonksiyonu (BNP ≥ 125 pg/mL) öngörmedeki bağımsız rolünü değerlendirmek için, lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizinde, potansiyel karıştırıcı faktörler için aşamalı olarak düzeltme yapılmıştır:

- Model 1: Temel demografik (Yaş, Cinsiyet)
- Model 2: Kardiyometabolik risk (HbA1c, Diyabet süresi, Lipid profili, Boy, kilo, bel çevresi)
- Model 3: Model 2 + İlaç kullanımı
- Model 4: Model 3 + Komplikasyonlar
- Model 5: Model 4+ Yeni Biyobelirteçler (NLRP3, GDF15, HE4)

Lojistik regresyon analizinin sonuçları, odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) olarak sunulmuştur. Modelin uyum iyiliği, Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiştir ($p > 0.05$ iyi uyumu göstermektedir). Modeller arası karşılaştırmalarda, biyobelirteçlerin dahil edilip edilmemesine göre biyobelirteçlerin kombine etkisini belirlemek amacıyla açıklanan varyans oranı (Nagelkerke R^2) hesaplanmıştır. Özellikle Model 5'te GDF-15, NLRP3, HE4 biyobelirteçlerinin eklenmesiyle birlikte R^2 değerinde gözlenen fark, bu değişkenlerin açıklayıcılık katkılarını göstermiştir. Logistik regresyon modellerinin sınıflayıcı performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) ve Precision-Recall (PR) eğrileri analiz edilmiştir. ROC eğrisi, modelin duyarlılık ve özgüllük arasındaki dengesini görselleştirirken; eğri altında kalan alan (AUC-ROC) modelin genel ayırım gücünü yansıtır. Bununla birlikte, sınıflar arası dengesizlik olasılığına karşı Precision-Recall eğrisi de hesaplanmış, pozitif kestirim doğruluğu (precision) ile duyarlılık (recall) arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve AUC-PR değerleri üzerinden yorumlanmıştır.

3.6.4. Optimal ve persentil kesim değerlerinin belirlenmesi ve kümeleme analizleri

Biyobelirteçlerin subklinik kardiyak disfonksiyonu (evre b kalp yetersizliği) belirlemedeki tanısal performansını değerlendirmek için, alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi yapılmıştır. ROC eğrisi, farklı kesim değerlerinde testin sensitivite (gerçek pozitif oranı) ve 1-spesifisite (yanlış pozitif oranı) değerlerini gösteren bir grafikdir. ROC

eğrisi altında kalan alan (AUC), testin ayırt edici gücünü yansıtmaktadır. AUC değerleri, 0.5 (ayırt edici gücün olmaması) ile 1.0 (mükemmel ayırt edici güç) arasında değişmektedir. AUC değerleri için 0.5-0.6 arası "zayıf", 0.6-0.7 arası "orta", 0.7-0.8 arası "iyi", 0.8-0.9 arası "çok iyi" ve 0.9-1.0 arası "mükemmel" ayırt edici güç olarak kategorize edilmiştir. Her bir biyobelirteç için optimal kesim değeri, Youden indeksi (sensitivite + spesifisite - 1) kullanılarak belirlenmiştir. Bu kesim değeri için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), pozitif olabilirlik oranı (LR+) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) hesaplanmıştır. Ayrıca, her bir biyobelirtecın optimal kesim değeri için tanısal doğruluk (accuracy) da rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, biyobelirteç profillerine göre benzer özellikler gösteren hasta alt gruplarını tanımlayabilmek amacıyla gözetimsiz makine öğrenmesi temelli kümeleme analizleri uygulanmıştır. Analizlerde GDF-15, HE4 ve NLRP3 düzeyleri dikkate alınmış; veriler z-skor standardizasyonu ile normalize edilmiştir.

3.6.4.1. Kümeleme analizleri (clustering analysis)

İlk olarak, kümeleme analizi tüm biyobelirteç verisi bulunan hasta grubunda (n=88) gerçekleştirilmiş; optimal küme sayısı elbow yöntemi, silhouette skoru ve gap statistic gibi kriterlerle belirlenmiş, ardından k-medoids (PAM – Partitioning Around Medoids) algoritması kullanılmıştır. İkinci aşamada, NT-proBNP düzeyi <125 pg/mL olan alt gruptaki hastalara özel olarak aynı yöntemle ayrı bir kümeleme analizi yapılmıştır. Bu sayede, subklinik kardiyak disfonksiyon açısından daha homojen bir alt grubun biyobelirteç temelli alt kümeleri analiz edilebilmiştir. Her iki analiz sonucunda elde edilen kümeler; yalnızca biyobelirteç düzeyleri açısından değil, aynı zamanda demografik veriler, klinik özellikler (örn. komorbiditeler, ilaç kullanımı) ve laboratuvar bulguları açısından da karşılaştırılmıştır. Bu çok boyutlu yaklaşım, biyobelirteçlerin oluşturduğu kümelerin olası klinik yansımalarının daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır.

3.6.4.2. Temel bileşenler analizi (principal component analysis – PCA)

Bu çalışmada, biyobelirteçlerin (GDF-15, HE4, NLRP3) birlikte gösterdiği varyasyonları ve olası ortak desenleri incelemek amacıyla Temel Bileşenler Analizi (Principal Component Analysis, PCA) uygulanmıştır. PCA, çok değişkenli bir boyut indirgeme yöntemidir ve yüksek boyutlu veri setlerinde değişkenler arasındaki korelasyonları dikkate alarak verinin toplam varyansını en iyi yansıtan daha az sayıda bileşen (principal component) elde edilmesini sağlar. Bu analiz, biyobelirteçler arasında örüntü oluşturabilecek ilişkilerin görselleştirilmesine ve klinik alt grupların (örneğin, BNP

ve HbA1c düzeylerine göre sınıflanmış hastalar) bu biyobelirteç profilleri temelinde nasıl dağıldığının değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Analiz öncesinde tüm sürekli değişkenler z-skor standardizasyonuna tabi tutulmuş, böylece değişkenler arasında ölçüm birimi farklılıklarının PCA sonucuna etkisi minimize edilmiştir. Elde edilen temel bileşenler, özdeğer (eigenvalue) >1 kriteri ve scree plot eğrisi incelenerek yorumlanmıştır. PCA sonuçları iki boyutlu düzlemde görselleştirilmiş, yük değerleri (loadings) ve bireylerin bileşen düzlemlerindeki dağılımı değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, biyobelirteçlerin bir arada nasıl kümelendiğini ve hasta alt gruplarının biyobelirteç temelli ayrışma potansiyelini ortaya koymada destekleyici bir analiz olarak kullanılmıştır.

3.6.5. Analiz sonuçlarının doğrulanması ve duyarlılık analizleri

İstatistiksel analizlerin sağlamlığını ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, çeşitli duyarlılık analizleri yapılmıştır. Bunlar arasında, uç değerlerin (outlier) analizlere etkisini değerlendirmek için uç değerleri dahil eden ve etmeyen analizlerin karşılaştırılması, eksik verilerin yönetiminde farklı yaklaşımların (listwise deletion, pairwise deletion, multiple imputation) etkisinin incelenmesi, ve farklı kesim değerleri kullanılarak yapılan analizlerin sonuçlarının karşılaştırılması yer almaktadır.

Ayrıca, potansiyel etki modifikasyonları ve etkileşimleri değerlendirmek için, alt grup analizleri ve etkileşim terimleri içeren regresyon modelleri uygulanmıştır. Alt grup analizleri, cinsiyet, yaş grupları, diyabet süresi, HbA1c düzeyleri ve ilaç kullanımı gibi faktörlere göre yapılmıştır. Etkileşim terimleri, özellikle biyobelirteçler ile HbA1c düzeyleri arasındaki potansiyel etkileşimleri değerlendirmek için regresyon modellerine dahil edilmiştir.

3.6.6. İstatistiksel anlamlılık ve raporlama standartları

Tüm istatistiksel testlerde, iki yönlü p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda, Bonferroni düzeltmesi veya False Discovery Rate (FDR) düzeltmesi uygulanarak, birinci tip hata olasılığı kontrol edilmiştir. İstatistiksel analizlerin sonuçları, güncel raporlama standartlarına (STROBE Statement for observational studies) uygun şekilde sunulmuştur.

Etki büyüklükleri, uygun istatistiksel yöntemlerle hesaplanmış ve rapor edilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında, Cohen's d (ortalama farkının ortak standart sapmaya bölünmesi) veya r değeri (effect size correlation); ANOVA için eta-kare (η^2) veya parsiyel

eta-kare (η^2); kategorik değişkenler için Cramer's V veya phi (ϕ) katsayısı; ve regresyon analizleri için standardize edilmiş beta katsayıları (β) veya R^2 değerleri kullanılmıştır.

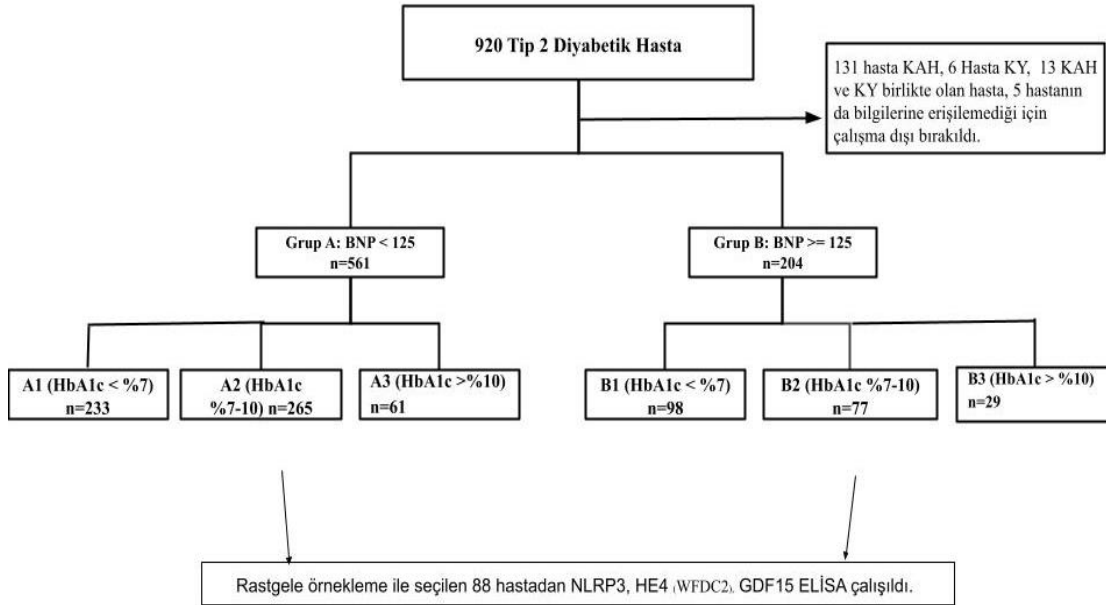
Anlamlı p değerlerine ek olarak, %95 güven aralıkları da rapor edilmiştir. Güven aralıkları, tahmin edilen parametre etrafındaki belirsizlik derecesini göstermektedir ve etki büyüklüğü hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır. Anlamlı olmayan sonuçlar için de p değerleri ve güven aralıkları rapor edilmiş, böylece negatif bulguların da değerlendirilmesi mümkün kılınmıştır.

İstatistiksel analizler ve sonuçların yorumlanması, güncel biyoistatistik ilkelerine ve klinik araştırma standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm analizlerde, klinik anlam ve istatistiksel anlamlılık birlikte değerlendirilmiş, sadece p değerlerine dayalı yorumlardan kaçınılmıştır.



4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışma; İstanbul Medeniyet Üniversitesi iç hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda epidemiyoloji, etiyoloji ve risk faktörlerine göre incelenmesi amacıyla yapılmıştır. 1 Eylül 2023 ile 31 Ocak 2025 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran çalışma kriterlerine uyan 920 tip 2 diyabetik hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 13'ünde (%1.4) hem KAH hem de KY tanısı bulunmaktaydı; dolayısıyla sadece KAH tanısı olan 131 hasta (%14.0) ve sadece KY tanısı olan 6 hasta (%0.7) dışlandı. Toplamda bilinen kardiyak patoloji nedeniyle 148 hasta (%16.1) dışlandı. Analiz edilen 765 hastanın n=561 hasta BNP seviyesi 125 pg/mL'nin altında (Grup A), 204 hasta BNP seviyesi 125 pg/mL ve üzerinde (Grup B) idi. Hastalar ayrıca glisemik kontrol düzeylerine göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve tedavi süreçleri hastane otomasyon sisteminden toplanmıştır (Şekil 4.1).

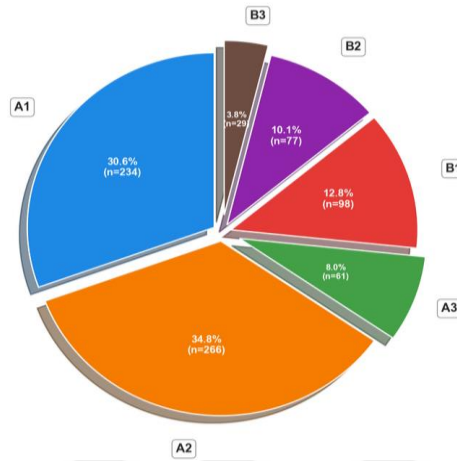


Şekil 4.1. Çalışmamızın kontrol ve çalışma grubu akış diyagramı

Tablo 4.1. Tüm hastaların (ana grup) Demografik, laboratuvar, biyokimyasal özellikleri.

	Parametre	Tüm Hastalar (n=765)	Düşük BNP (n=561)	Yüksek BNP (n=204)	p-değeri
Demografik Faktörler	Yaş (yıl)	61.00 (55.00-69.00)	59.00 (53.00-66.00)	68.00 (61.75-73.00)	0,001
	Cinsiyet	Kadın:442 Erkek: 323	Kadın:302 (%53.8), Erkek: 259 (%46.2)	Kadın:140(%68.6), Erkek: 64 (%31.4)	0,001
	NT-proBNP (pg/mL)	64.00 (30.00-132.00)	46.00 (24.00-72.00)	195.50 (151.00-287.50)	0,001
Hemogram	WBC (/mm ³)	7600 (6600-9675)	7800 (6775-9725)	7450.00 (6225-8925)	0,327
	Trombosit (g/dL)	266500 (227000-315000)	266500 (230000-314000)	267000.00 (220750-319000)	0,56
Biyokimya	D Vitamini (ng/mL)	25.05 (17.00-34.30)	24.60 (16.95-33.10)	27.00 (17.70-36.70)	0,053
	AST (U/L)	17.00 (14.00-21.25)	17.00 (14.00-22.00)	17.00 (13.00-21.00)	0,092
	Glukoz (mg/dL)	134.00 (114.00-174.00)	136.00 (114.00-174.00)	131.00 (112.50-174.00)	0,66
	HbA1c %	7.20 (6.50-8.60)	7.20 (6.50-8.60)	7.00 (6.40-8.50)	0,274
	Kreatinin (mg/dL)	0.77 (0.67-0.93)	0.76 (0.66-0.90)	0.81 (0.69-0.98)	0,001
	LDL Kolesterol (mg/dL)	104.00 (74.00-133.00)	103.50 (74.00-133.00)	107.00 (76.00-130.00)	0,821
	HDL Kolesterol(mg/dL)	49.00 (41.00-59.00)	48.00 (41.00-58.00)	51.00 (42.00-60.00)	0,039
	Trigliserid (mg/dL)	133.00 (100.50-184.00)	136.00 (103.00-185.00)	125.00 (94.00-176.00)	0,084
	Spot Mikroalbumin (mg/g kreatinin)	11.62 (5.80-35.16)	10.45 (5.26-27.97)	18.16 (7.09-50.41)	0,001
	Bel Çevresi (cm)	85.00 (75.00-87.25)	85.00 (75.00-88.00)	82.00 (68.00-87.00)	0,107
İlaç Kullanımı	Dişabet Süresi (yıl)	10.00 (5.00-15.00)	10.00 (5.00-15.00)	10.50 (7.00-17.25)	0,001
	Metformin	602/765 (78.7%)	453/561 (80.7%)	149/204 (73.0%)	0,028
	Pioglitazon	180/765 (23.5%)	138/561 (24.6%)	42/204 (20.6%)	0,289
	SGLT2 İnhibitörü	348/765 (45.5%)	262/561 (46.7%)	86/204 (42.2%)	0,301
	DPP-IV İnhibitörü	348/765 (45.5%)	249/561 (44.4%)	99/204 (48.5%)	0,349
	GLP-1 Agonisti	21/765 (2.7%)	16/561 (2.9%)	5/204 (2.5%)	0,96
	İnsülin	184/765 (24.1%)	128/561 (22.8%)	56/204 (27.5%)	0,219
	Sülfonilüre	60/765 (7.8%)	42/561 (7.5%)	18/204 (8.8%)	0,648
	Statin	335/765 (43.8%)	260/561 (46.3%)	75/204 (36.8%)	0,226

Çalışmaya dahil edilen toplam 765 hastanın yaş ortalaması $61,63 \pm 9,38$ yıl (aralık: 30-91 yıl), medyan yaş değeri ise 61.00 yıl (IQR: 55.00-69.00) olarak saptanmıştır. Toplamda, 442 (%57.8) kadın ve 323 (%42.2) erkek hasta mevcuttu. Düşük NT-proBNP grubunda kadın cinsiyet prevalansı %53.8 (302/561) iken, yüksek NT-proBNP grubunda bu oran %68.6 (140/204) olarak saptandı ($\chi^2=12.89$, $p=0.0003$). Yüksek NT-proBNP grubunda median yaş değeri, düşük NT-proBNP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu [68.00 yıl (IQR: 61.75-73.00) vs 59.00 yıl (IQR: 53.00-66.00), $p<0.0001$] (Tablo 4.1).



Şekil 4.2. HbA1C ve NT-proBNP düzeylerine göre gruplardaki hasta sayıları ve yüzdeleri.

A1: BNP <125 pg/mL, HbA1c <7%, A2:BNP <125 pg/mL HbA1c 7-10% A3: HbA1c >10% B1: BNP ≥125 pg/mL, HbA1c <7% BNP ≥125 pg/mL, B2: HbA1c 7-10% B3: BNP ≥125 pg/mL, HbA1c >10% olan hastaları temsil etmektedir.

A1 grubu, tüm popülasyonun %30,6'sını (n=234) oluşturmuştur. A2 grubu, %34,8 (n=266) ile en geniş alt grubu temsil etmiştir. HbA1c > %10 olan A3 grubu ise %8,0 (n=61) oranında gözlenmiştir. B1 grubu toplamın %12,8'ini (n=98) oluşturmuştur. B2 grubu %10,1 (n=77), B3 grubu ise %3,8 (n=29) oranında saptanmıştır. Alt gruplar arası biyobelirteç düzeyleri ve klinik özellikler daha sonra karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir (Şekil 4.2).

Çalışmada hastalar NT-proBNP düzeylerine göre iki ana gruba ayrılmıştır: NT-proBNP<125 pg/mL olanlar Grup A (subklinik kardiyak disfonksiyon açısından düşük riskli), NT-proBNP≥125 pg/mL olanlar ise Grup B (yüksek riskli) olarak tanımlanmıştır. Her iki ana grup içerisinde, glisemik kontrol düzeyini yansıtmak amacıyla HbA1c düzeylerine göre alt grup sınıflaması yapılmıştır. Buna göre HbA1c < %7 olanlar iyi glisemik kontrol (1. grup), HbA1c %7–10 arası olanlar orta düzey kontrol (2. grup) ve HbA1c > %10 olanlar zayıf kontrol (3. grup) kategorisine alınmıştır. Bu sınıflama sonucunda, A1, A2 ve A3 grupları NT-proBNP<125 pg/mL olan hastaların HbA1c temelli

alt gruplarını; B1, B2 ve B3 grupları ise NT-proBNP $\geq$ 125 pg/mL olan hastaların HbA1c temelli alt gruplarını temsil etmektedir. Tanımlanan bu alt gruplar; biyobelirteç düzeyleri (GDF-15, HE4, NLRP3), klinik değişkenler, laboratuvar bulguları ve demografik veriler açısından karşılaştırılarak, hem kardiyak risk hem de metabolik kontrol düzeylerinin hasta profilleri üzerindeki etkisi çok boyutlu olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

NT-proBNP yüksekliği ($\geq$ 125 pg/mL) yaş ile anlamlı biçimde arttığı gözlenmiştir. Yaş katmanlarına göre cinsiyet analizi yapıldığında bu oran, 50 yaş altı grupta sadece %7,6 olarak belirlenirken, 50-59 yaş grubunda %13,5'e, 60-69 yaş grubunda %27,6'ya ve 70 yaş ve üzeri grupta %50,6'ya kadar yükselmiştir. Cinsiyet ve yaş faktörlerinin birlikte değerlendirildiği analizde önemli sonuçlar elde edilmiştir. Kadınlarda yaş grupları arasında BNP yüksekliği (<50 yaş: %10,5; 50-59 yaş: %16,5; 60-69 yaş: %30,6; $\geq$ 70 yaş: %57,1) erkeklerle kıyaslandığında (<50 yaş: %4,9; 50-59 yaş: %9,5; 60-69 yaş: %23,2; $\geq$ 70 yaş: %40,3) tüm yaş gruplarında daha yüksek saptanmıştır. <50 yaş altında kadınlarda BNP yüksekliği %10,5 iken, 50 yaş üstünde bu oran %32,7'ye yükselmiştir.

Diyabet süresi incelendiğinde, yüksek NT-proBNP grubunda median değer düşük NT-proBNP grubuna göre daha uzun olduğu gözlemlendi [10.50 yıl (IQR: 7.00-17.25) vs 10.00 yıl (IQR: 5.00-15.00), $p<0.0001$].

Yüksek NT-proBNP grubunda spot mikroalbuminüri değerleri [18.16 mg/L (IQR: 7.09-50.41) vs 10.45 mg/L (IQR: 5.26-27.97), $p=0.0001$], üre [35.00 mg/dL (IQR: 28.00-47.00) vs 31.00 mg/dL (IQR: 26.00-37.00), $p<0.0001$] ve kreatinin düzeyleri [0.81 mg/dL (IQR: 0.69-0.98) vs 0.76 mg/dL (IQR: 0.66-0.90), $p=0.0008$] anlamlı olarak düşük NT-proBNP grubuna göre yüksek saptandı.

Metformin [%73.0 (149/204) vs %80.7 (453/561), $p=0.0276$] ve statin [%36.8 (75/204) vs %46.3 (260/561), $p=0.0226$] kullanımının düşük BNP grubunda anlamlı düzeyde daha yaygın olduğu tespit edildi. Diğer antidiyabetik ve kardiyovasküler ajanların kullanımında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

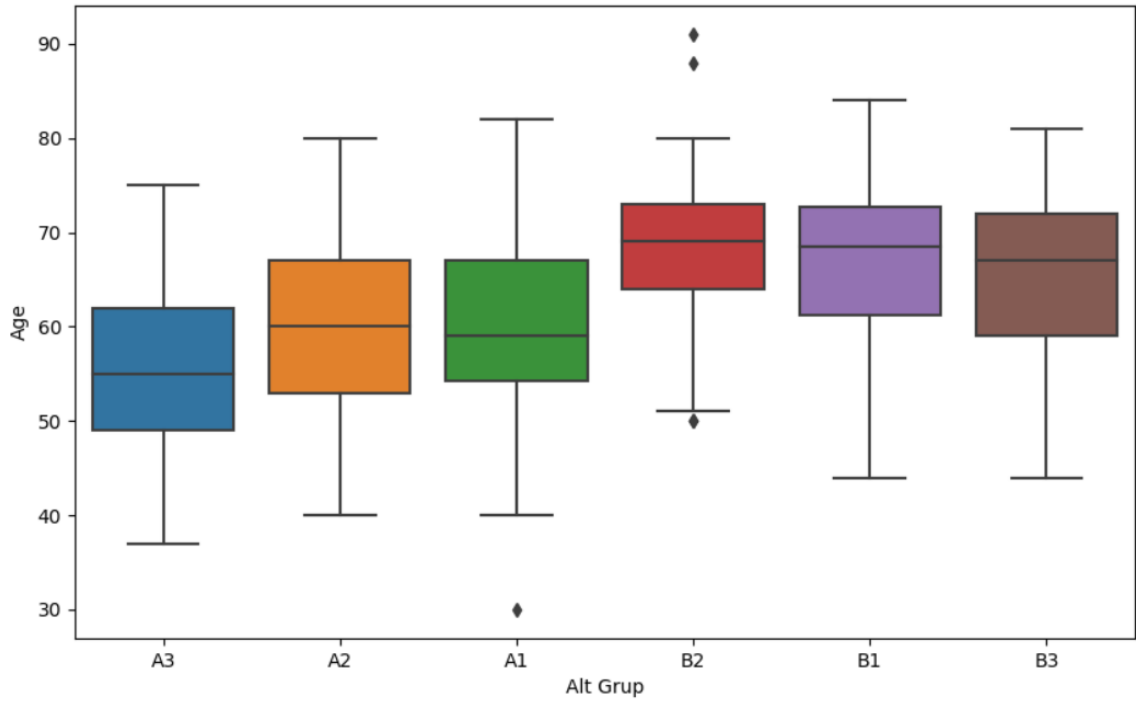
Diyabetik hastalarda NT-proBNP ve HbA1c düzeylerine göre oluşturulan alt grupların karşılaştırmalı analizinde, NT-proBNP yüksekliği (B grubu) ileri yaş ($p\text{-adj}<0,001$) ve böbrek fonksiyon bozukluğu (Sistatin C, $p\text{-adj}<0,001$; üre, $p\text{-adj}<0,001$; kreatinin, $p\text{-adj}=0,006$) ile anlamlı ilişki gösterirken, yüksek HbA1c değerleri (A3, B3) daha kötü lipid profili (LDL-K, $p\text{-adj}=0,024$; TG, $p\text{-adj}=0,017$; HDL-K, $p\text{-adj}=0,043$) ve artmış mikroalbuminüri ($p\text{-adj}<0,001$) ile karakterize bulunmuştur. En genç grup olan A3 (düşük NT-proBNP, yüksek HbA1c; yaş farkı $p\text{-adj}=0,002$) daha kısa diyabet süresine sahipken, B2

grubu (yüksek BNP, orta düzey HbA1c) en uzun diyabet süresine (p-adj<0,001) ve en düşük renal fonksiyonlarına sahiptir. Sarkopeni indeksi B gruplarında anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p-adj<0,001).

Tablo 4.2. Glisemik kontrol ve NT-pro BNP düzeyine göre A1, A2, A3, B1, B2, B3 sınıflarına ayrılmış ana grubun sınıflara göre özellikleri.

Değişkenler	A1 (n=234)	A2 (n=266)	A3 (n=61)	B1 (n=98)	B2 (n=77)	B3 (n=29)	p-değeri
Yaş (yıl)	59.00 (30.00-82.00)	60.00 (40.00-80.00)	55.00 (37.00-75.00)	68.50 (44.00-84.00)	69.00 (50.00-91.00)	67.00 (44.00-81.00)	<0.001
Diyabet Süresi (yıl)	6.00 (0.00-90.00)	10.00 (0.00-90.00)	10.00 (0.00-30.00)	10.00 (0.00-40.00)	15.00 (0.00-32.00)	10.00 (2.00-30.00)	<0.001
İdrar Mikroalbumin/ Kreatinin (mg/g kreatinin)	8.34 (1.49-302.12)	12.78 (1.39-3794.00)	19.78 (2.95-1975.18)	15.22 (0.93-679.5)	23.04 (1.76-3785.15)	19.83 (5.86-427.04)	<0.001
Sistatin C (mg/L)	1.01 (0.71-1.94)	1.01 (0.65-2.14)	0.95 (0.71-1.59)	1.21 (0.74-2.34)	1.30 (0.66-2.69)	1.08 (0.79-2.20)	<0.001
Üre (mg/dL)	30.00 (15.00-68.00)	32.00 (12.00-69.00)	32.00 (14.00-127.00)	34.00 (13.00-84.00)	37.00 (16.00-68.00)	32.00 (15.00-73.00)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.75 (0.37-1.37)	0.77 (0.37-1.63)	0.75 (0.30-1.32)	0.80 (0.44-1.65)	0.83 (0.44-1.85)	0.78 (0.52-2.20)	0.006
ALT (U/L)	17.50 (7.00-71.00)	18.00 (6.00-389.00)	17.00 (5.00-307.00)	16.40 (5.00-96.00)	16.00 (3.00-41.00)	15.00 (7.00-40.00)	0.032
AST (U/L)	18.00 (8.00-47.00)	17.00 (7.00-113.00)	15.00 (7.00-167.00)	17.00 (3.00-72.00)	17.00 (7.00-46.00)	14.00 (8.00-37.00)	<0.001
HDL (mg/dL)	51.00 (26.00-94.00)	47.00 (25.00-119.00)	46.00 (22.00-85.00)	52.50 (34.00-123.00)	51.00 (16.00-187.00)	46.00 (32.00-84.00)	<0.001
LDL (mg/dL)	97.50 (0.00-199.00)	104.00 (0.00-241.00)	119.00 (0.00-190.00)	112.50 (0.00-177.00)	93.00 (0.00-207.00)	114.00 (32.00-211.00)	0.005
TG (mg/dL)	125.00 (34.00-539.00)	140.00 (43.00-699.00)	141.00 (62.00-875.00)	122.50 (38.00-436.00)	122.00 (25.00-1323.00)	165.00 (62.00-299.00)	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	50.00 (5.00-124.00)	40.00 (0.00-124.00)	43.00 (9.00-122.00)	180.00 (125.00-9558.00)	213.00 (125.00-2064.00)	212.00 (128.00-1060.00)	<0.001
HbA1c (%)	6.40 (5.30-6.90)	7.90 (7.00-10.00)	10.90 (10.10-15.00)	6.35 (5.10-6.90)	7.80 (7.00-9.80)	11.10 (10.10-14.90)	<0.001
Glukoz (mg/dL)	117.00 (75.00-218.00)	159.00 (70.00-291.00)	244.00 (83.00-400.00)	117.50 (30.00-175.00)	161.00 (70.00-339.00)	266.00 (64.00-626.00)	<0.001

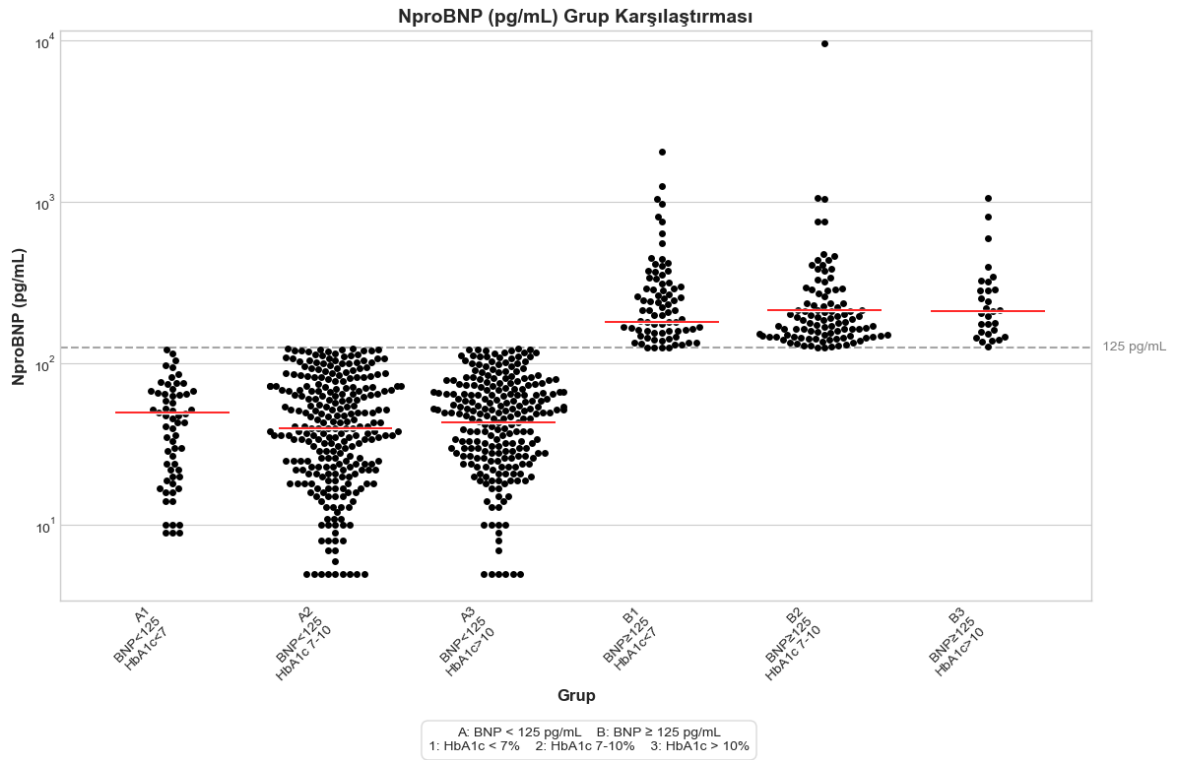
A1: BNP <125 pg/mL, HbA1c <7%, A2:BNP <125 pg/mL HbA1c 7-10% A3: HbA1c >10% B1: BNP ≥125 pg/mL, HbA1c <7% BNP ≥125 pg/mL, B2: HbA1c 7-10% B3: BNP ≥125 pg/mL, HbA1c >10% olan hastaları temsil etmektedir.



Şekil 4.3. Box plot grafiği: Alt grupların yaşlara göre dağılımı

A1: NT-proBNP <125 pg/mL, HbA1c <7%, A2:NT-proBNP <125 pg/mL HbA1c 7-10% A3: NT-proBNP <125 pg/mL, HbA1c >10% B1: NT-proBNP≥125 pg/mL, HbA1c <7% BNP ≥125 pg/mL, B2: NT-proBNP≥125 pg/mL, HbA1c 7-10% B3: NT-proBNP≥125 pg/mL, HbA1c >10% olan hastaları temsil etmektedir.

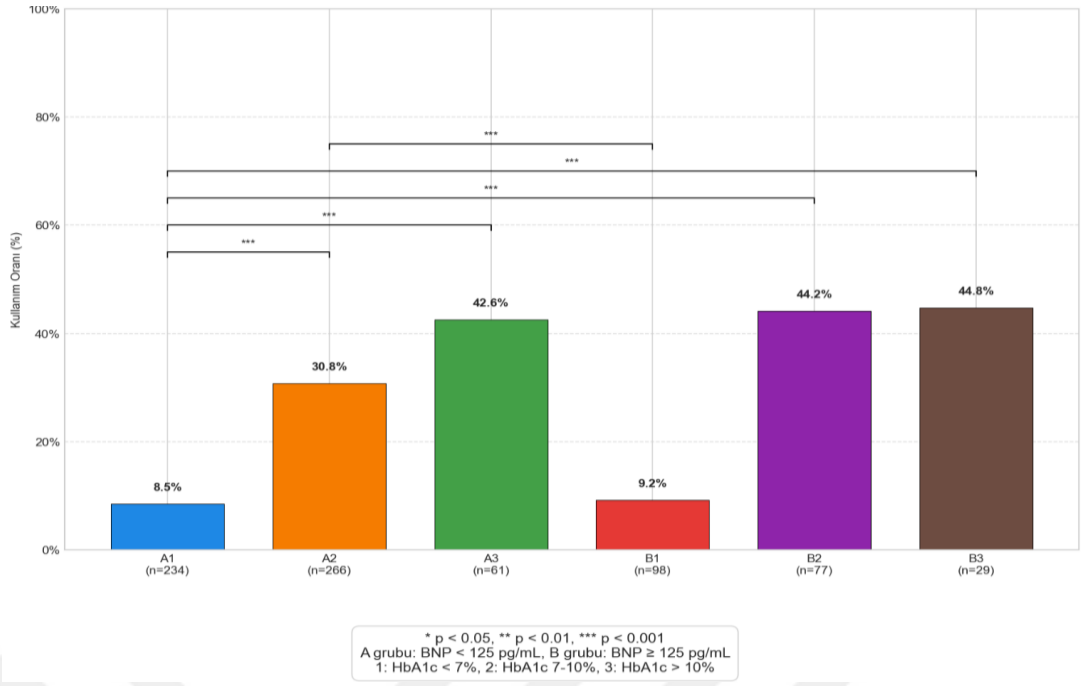
Diyabet süresi açısından bakıldığında, A2 grubunun diyabet süresinin, A1 grubuna göre belirgin olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca, mikroalbüminüri seviyelerinin A gruplarında ilerleyen alt gruplarla (A1'den A3'e doğru) artış gösterdiği ve A1 grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2).



Şekil 4.4. Alt gruplara göre NT-proBNP düzeylerinin medyan değerleri, BNP;NT-pro BNP değerlerini temsil etmektedir.

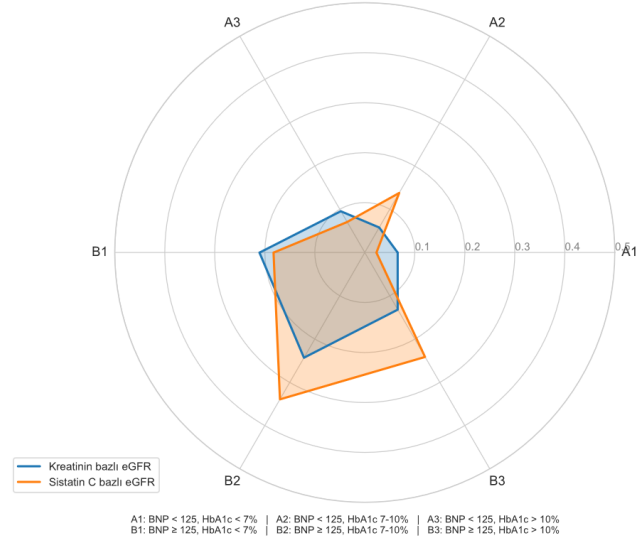
A1: NT-proBNP <125 pg/mL, HbA1c <7%, A2:NT-proBNP <125 pg/mL HbA1c 7-10% A3: NT-proBNP <125 pg/mL, HbA1c >10% B1: NT-proBNP ≥125 pg/mL, HbA1c <7% B2: NT-proBNP ≥125 pg/mL, HbA1c 7-10% B3: NT-proBNP ≥125 pg/mL, HbA1c >10% olan hastaları temsil etmektedir.

NT-proBNP <125 pg/mL olan Grup A'da NT-proBNP medyan değeri 43.0 pg/mL (0.00–124.0) olarak saptanırken, NT-proBNP ≥125 pg/mL olan Grup B'de bu değer belirgin şekilde daha yüksek olup 212.0 pg/mL (128.0–9558.0) olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Alt grup analizlerine göre Grup A içindeki hastalarda NT-proBNP medyan değerleri A1, A2 ve A3 sırasıyla 50.0 (5.0–124.0), 40.0 (0.0–124.0) ve 43.0 (9.0–122.0) pg/mL olarak hesaplanmıştır. Grup B alt gruplarında ise bu değerler B1 için 180.0 (125.0–9558.0), B2 için 213.0 (125.0–2064.0) ve B3 için 212.0 (128.0–1060.0) pg/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 4.5. İnsülin kullanımının A1,A2,A3,B1,B2,B3 sınıfları arasında dağılımları ve karşılaştırmaları.

İlaç kullanım analizlerinde, gruplar arasında metformin ve insülin kullanımında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Metformin kullanımında A1-A3 (p=0.0000), A1-B2 (p=0.0021), A1-B3 (p=0.0000), A2-A3 (p=0.0003), A2-B2 (p=0.0245), A2-B3 (p=0.0001), A3-B1 (p=0.0011), B1-B2 (p=0.0324) ve B1-B3 (p=0.0003) grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İnsülin kullanımında ise A1-A2 (p=0.0000), A1-A3 (p=0.0000), A1-B2 (p=0.0000), A1-B3 (p=0.0000), A2-B1 (p=0.0000), A2-B2 (p=0.0413), A3-B1 (p=0.0000), B1-B2 (p=0.0000) ve B1-B3 (p=0.0000) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

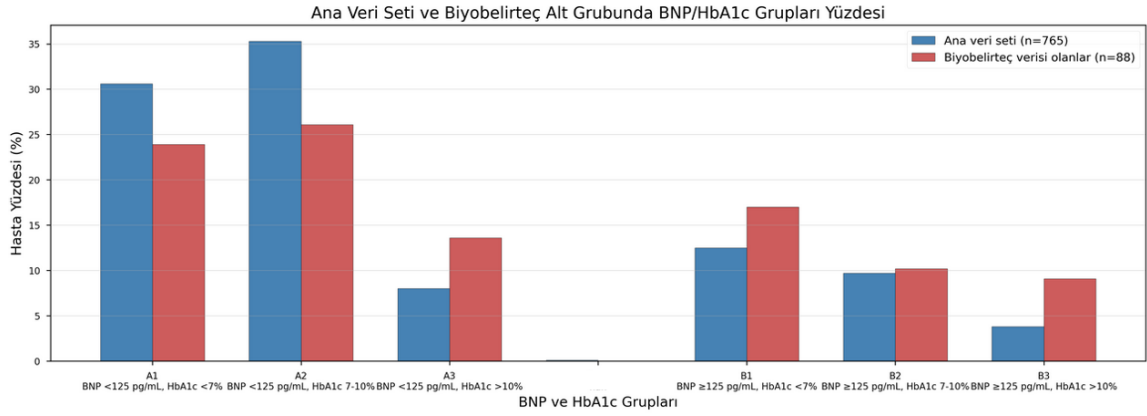


Şekil 4.6. Radar grafiği, Sistatin bazlı eGFR ve Kreatinin bazlı eGFR nin alt gruplara göre ayrılmış korelasyon güçlerinin karşılaştırılması.

Çalışmamızda B2 subgrubumuzda ($\text{BNP} \geq 125$ pg/mL ve $\text{HbA1c} < 7\%$) Sistatin C bazlı eGFR, kreatinin bazlı eGFR'ye, göre mikroalbuminüri düzeyi ile daha güçlü korelasyon göstermektedir ($|\rho| = 0.230$, $p = 0.0392$). Çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde de B2 grubunda ($\text{HbA1c} 7\text{-}10\%$, $\text{BNP} > 125$) Sistatin C bazlı eGFR'nin mikroalbuminüri ile korelasyonu ($r = -0.1807$, $p = 0.0004$), kreatinin bazlı eGFR'nin korelasyonundan ($r = -0.1238$, $p = 0.0165$) belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha güçlüdür (Şekil 4.6).

4.1. BİYOBELİRTEÇ ANALİZLERİ

HE4 (WFDC2), GDF-15 ve NLRP3 biyobelirteç düzeylerinin analizine, temsiliyet artırılması amacı ile 765 hasta içinden rastgele seçilen toplam 88 hastadan bu üç biyobelirtece ait ölçümler yapılmıştır. Shapiro-Wilk normallik testi sonuçlarına göre, tüm biyobelirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde normal dağılımdan sapma saptanmıştır ($p < 0.05$). Hasta grubunda sırasıyla HE4 için 11.34 (3.93–29.05), GDF-15 için 805.00 (141.00–2149.40), NLRP3 için 0.75 (0.04–2.26) medyan düzeyleri hesaplanmıştır.



Şekil 4.7. Biyobelirteç alt grupları ve ana grubun NT-proBNP ve HbA1c'ye göre yüzdelерinin karşılaştırması.

Biyobelirteç alt grubunun (n=88) yaş ve cinsiyet dağılımı, ana çalışma grubuna (N=765) benzer bulunmuştur (Tablo 4.4). Medyan yaş biyobelirteç alt grubunda 60.00 (30.00–81.00), ana grupta ise 61.00 (30.00–91.00) olarak saptanmış; gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Mann-Whitney U, p=0.592; etki büyüklüğü d = -0.034). Cinsiyet dağılımı açısından da biyobelirteç alt grubunda kadın oranı %60.2, erkek oranı %39.8 olup, bu dağılım ana grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemektedir (Ki-kare testi, p=0.7261; d = 0.0120) (Şekil 4.7).

Tablo 4.3. Ana grup ve Biyobelirteç subgrubunun kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.

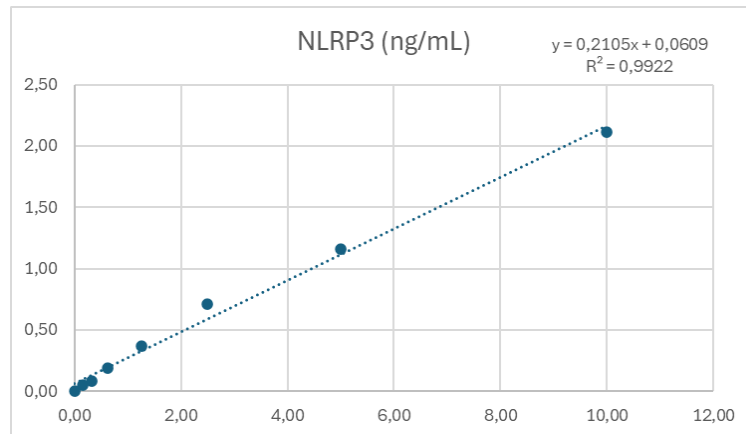
	Kategorik Değişken	Ana Grup (n=765)	Biyobelirteç Subgrup (N=88)	p-değeri
Demografik Veri	Cinsiyet	Kadın: 441 (%57.6) Erkek: 324 (%42.4)	Kadın: 53 (%60.2) Erkek: 35 (%39.8)	0.7261
İlaç Kullanımı	Metformin	602(78.7%)	63(71.6%)	0,165661371
	GLP1 Agonisti	21(2.7%)	1(1.1%)	0,718302383
	SGLT2 İnhibitörü	348(45.5%)	37(42.05%)	0,806
	Statin	337(44.1%)	35(39,77%)	0,51
	Pioglitazon	179(23.4%)	12(13.6%)	0,05172411
	DPP 4 İnhibitörü	348(45.5%)	21(23.9%)	0,000167008
	Sülfanilüre	60(7.8%)	4(4.5%)	0,390468611
	İnsülin	184(24.1%)	24(27.3%)	0,592513005
Komplikasyon	Diyabetik Retinopati	122(16.0%)	20(23.3%)	0,121696817
	Diyabetik Nöropati	150(19.7%)	22(25.6%)	0,253723448

Tablo 4.4. Ana grup ve Biyobelirteç subgrubunun numerik özelliklerinin karşılaştırılması.

Biyokimyasal Test	Ana Grup (N=765) (Median, min-max)	Biyobelirteç Alt Grubu (N=88) (Median, min-max)	P Değeri
Yaş (yıl)	61.00(30.00-91.00)	60.00(30.00-81.00)	0,592
Glukoz (mg/dL)	134.00(30.00-626.00)	144.00(30.00-400.00)	0,242
HbA1C (%)	7.20(5.10-15.00)	7.50(5.50-15.00)	0,076
HDL (mg/dL)	49.00(16.00-187.00)	47.00(20.00-85.00)	0,058
LDL (mg/dL)	104.00(0.00-241.00)	111.50(32.00-211.00)	0,051
Trigliserit (mg/dL)	132.00(25.00-1323.00)	148.00(65.00-539.00)	0,051
ALT (U/L)	17.00(3.00-389.00)	17.00(5.00-71.00)	0,518
Kreatinin (mg/dL)	0.77(0.30-2.20)	0.82(0.47-1.20)	0,238
Diyabet Süresi (yıl)	10.00(0.00-90.00)	10.00(0.10-27.00)	0,051
NT-proBNP (ng/mL)	64.00(0.00-9558.00)	65.50(5.00-755.00)	0,325
Spot İdrar Mikroalbumin/ Kreatinin (mg/g kreatinin)	11.63(0.93-3794.00)	15.00(2.90-3794.00)	0,067
Vücut-Kitle indeksi (kg/m ²)	28 kg/ m2(0.87-2.93)	29kg/ m2 (0.87-1.85)	0,195

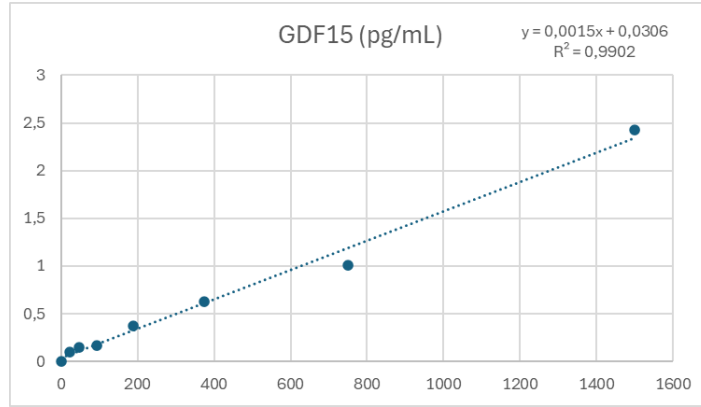
Biyobelirteç alt grubundaki (N=88) hastaların ilaç kullanım profili incelendiğinde, en sık kullanılan ajanların metformin (%71.6), SGLT2 inhibitörleri (42.05%) ve DPP-4 inhibitörleri (%23.9) olduğu görülmüştür. Statin kullanan hasta oranı 39,77%, pioglitazon kullanan oranı %13.6, insülin kullanan hasta oranı ise %27.3 olarak belirlenmiştir. GLP-1 agonistlerinin ise yalnızca 1 hastada (%1.1) kullanıldığı saptanmıştır. Sülfonilüre kullanan hasta oranı %4.5 ile sınırlı kalmıştır. Hastaların %23.3'ünde diyabetik retinopati ve %25.6'sında diyabetik nöropati mevcuttur (Tablo 4.3).

ELISA yöntemiyle elde edilen ölçümlerinin analitik güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla standart konsantrasyonlara dayalı bir kalibrasyon grafikleri oluşturulmuştur.



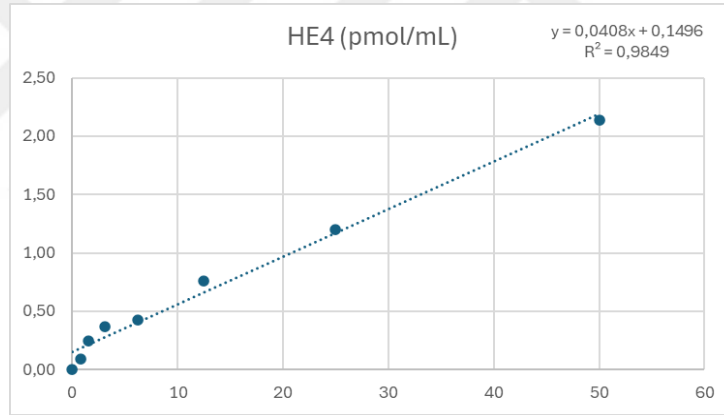
Şekil 4.8. NLRP3 Elisa Kalibrasyon Eğrisi, X Eksen (Cons): Bilinen standartların kapasitesi (ng/mL, pmol/mL, pg/mL) Y Eksen (OD): ELISA cihazında ölçülen absorbans değerleri (optik dağılım).

NLRP3 standard eğrisi doğrusal regresyon modeli ile hazırlanmıştır ($R^2 = 0.9922$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.9. GDF15 Elisa Kalibrasyon Eğrisi, X Eksen (Cons): Bilinen standartların kapasitesi (ng/mL, pmol/mL, pg/mL) Y Eksen (OD): ELISA cihazında ölçülen absorbans değerleri (optik dağılım).

GDF15 biyobelirteci için doğrusal regresyon analizine göre $R^2 = 0.9902$ olarak elde edilmiştir (Şekil 4.9).

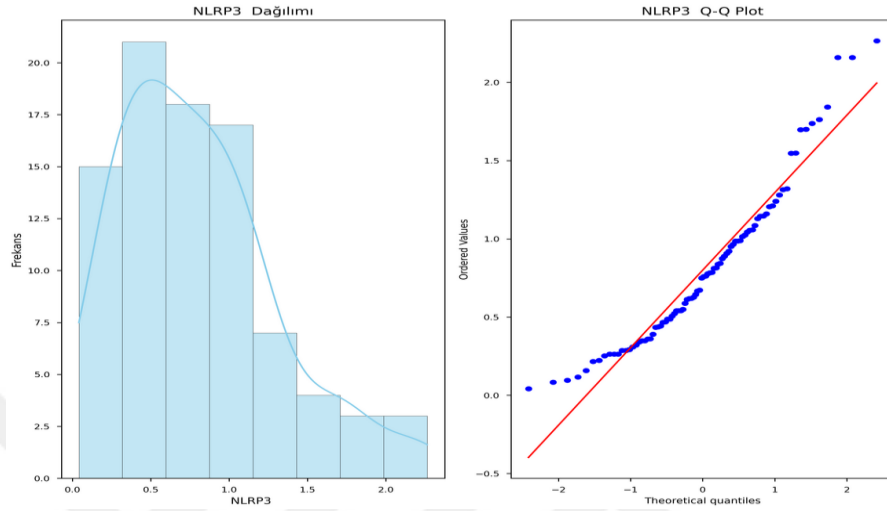


Şekil 4.10. HE4 Elisa Kalibrasyon Eğrisi, X Eksen (Cons): Bilinen standartların kapasitesi (ng/mL, pmol/mL, pg/mL) Y Eksen (OD): ELISA cihazında ölçülen absorbans değerleri (optik dağılım).

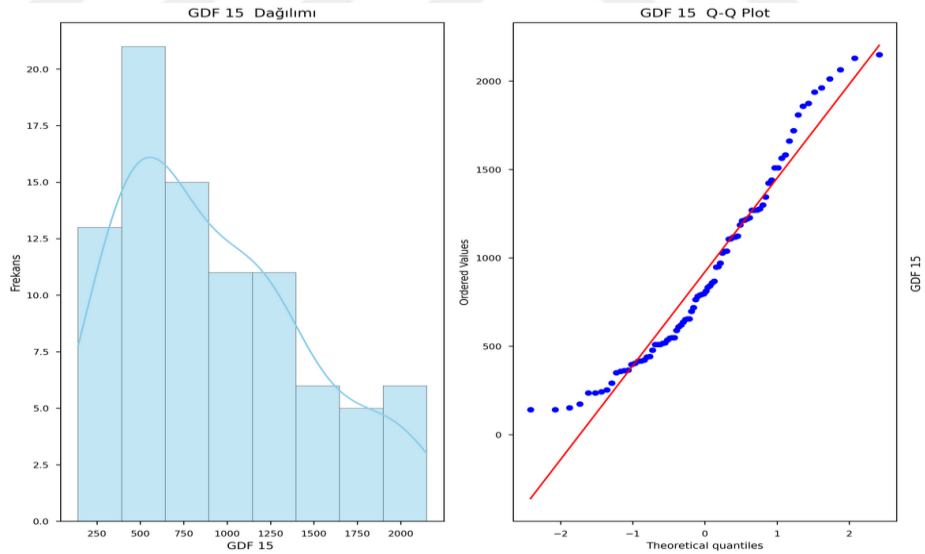
HE4 Elisa protokolü için OD ile konsantrasyon arasındaki doğrusal ilişki göstermektedir ($R^2 = 0.9849$) (Şekil 4.10).

Histogram analizlerinde NLRP3, GDF-15 ve HE4 (WFDC2) düzeylerinin sağa çarpık dağılım gösterdiği gözlemlendi. NLRP3 dağılımı 0.0 ile 2.2 aralığında yoğunlaşmakta olup frekansların en yüksek olduğu değer aralığı 0.5 civarındadır (Şekil 4.11). GDF-15 düzeyleri 250 ile 2000 pg/mL arasında dağılmış olup frekansın en yüksek olduğu aralık 500–750 pg/mL bandında izlenmiştir. HE4 (WFDC2) düzeyleri ise 5 ile 30 ng/mL arasında değişmekte ve dağılımın büyük bölümü 10–15 ng/mL arasında yoğunlaşmaktadır (Şekil 4.13).

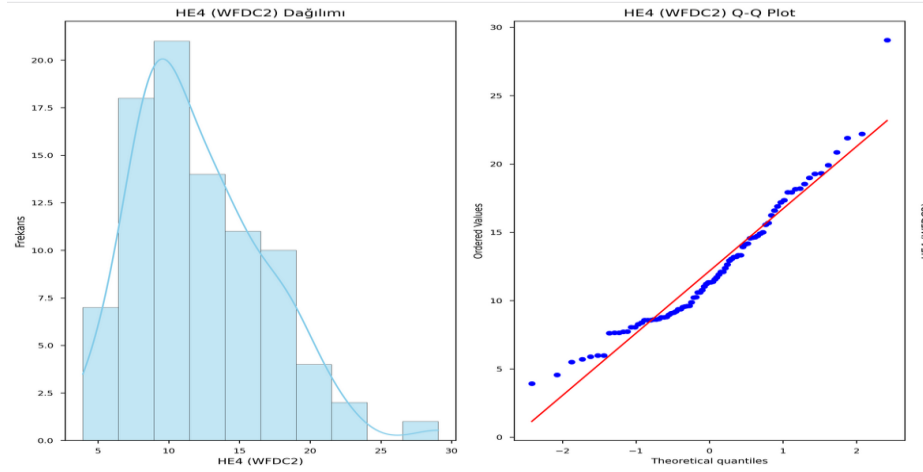
Q-Q plot analizlerinde, her üç biyobelirteçte de verilerin teorik normal dağılım doğrusu etrafında simetrik dağılmadığı, özellikle uç kuantillerde sapmaların belirgin olduğu saptanmıştır. NLRP3 için alt kuantillerde aşağı, üst kuantillerde yukarı yönlü sapmalar görülmüştür. GDF-15 ve HE4 için veriler, özellikle üst kuantillerde teorik çizgiden anlamlı şekilde sapmıştır (Şekil 4.12, Şekil 4.13).



Şekil 4.11. Çalışmaya dahil edilen bireylerde serum NLRP3 düzeylerinin dağılımı Yatay eksen (x-axis) NLRP3 konsantrasyonunu (pg/mL), düşey eksen (y-axis) ise gözlenen olgu sayısını temsil etmektedir.

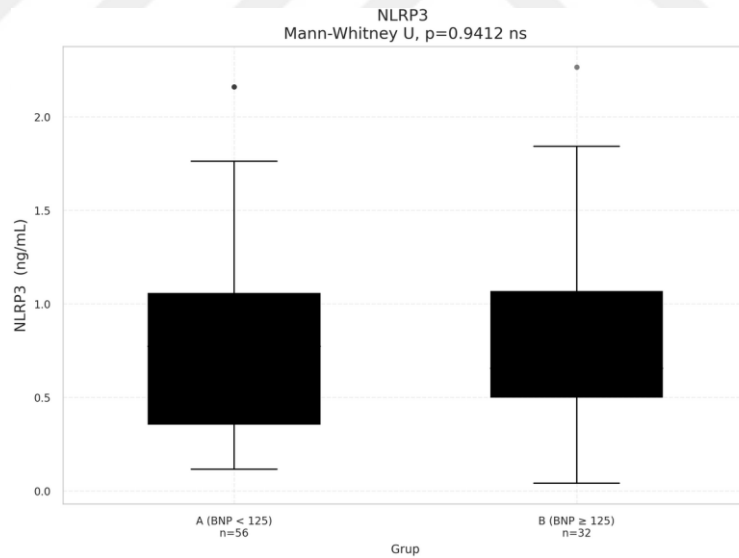


Şekil 4.12. Çalışmaya dahil edilen bireylerde serum GDF 15 düzeylerinin dağılımı. Yatay eksen (x-axis) GDF15 konsantrasyonunu (pg/mL), düşey eksen (y-axis) ise gözlenen olgu sayısını temsil etmektedir.

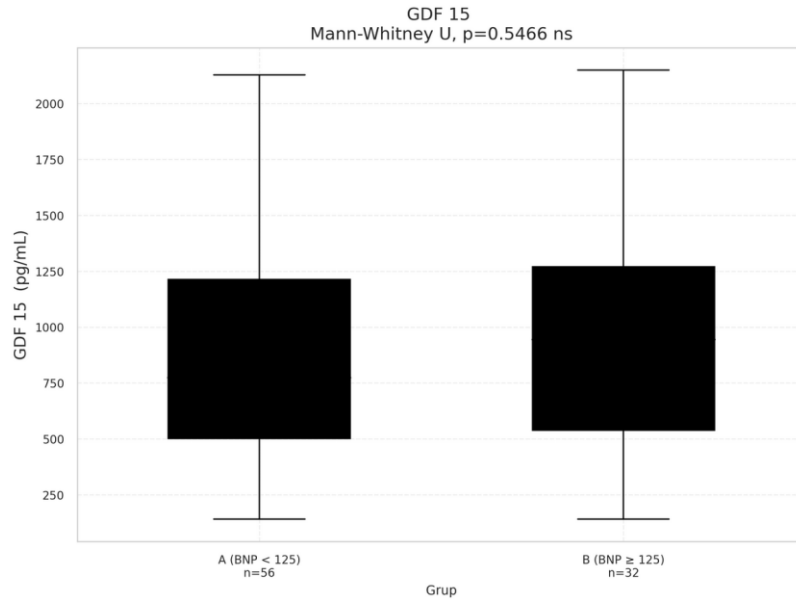


Şekil 4.13. Grafik, çalışmaya dahil edilen bireylerde serum HE4 (WFDC2) düzeylerinin dağılımı. Yatay eksen (x-axis) HE4 (WFDC2) konsantrasyonunu (pg/mL), dikey eksen (y-axis) ise gözlenen olgu sayısını temsil etmektedir.

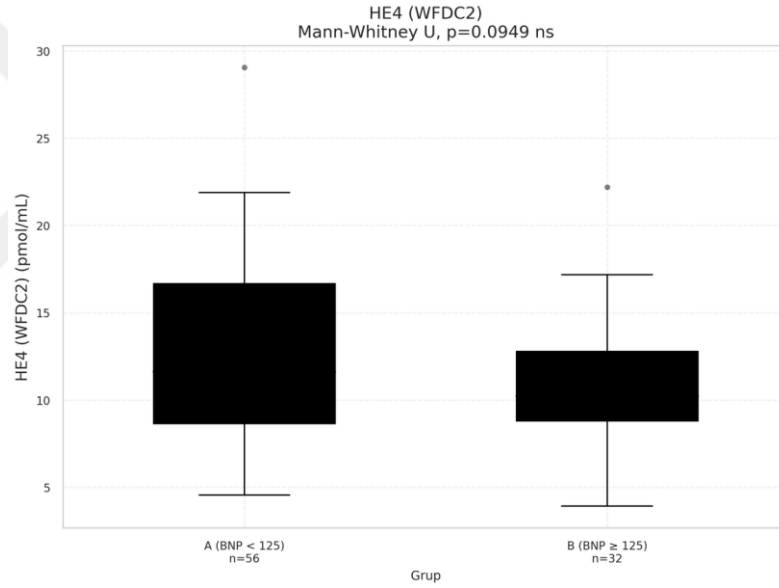
NT-proBNP düzeyine göre (NT-proBNP <125 (n=56), NT-pro BNP $\geq$ 125 (n=32)) ikiye gruplandırılan hastalarda GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. GDF-15 için p=0.5466, etki büyüklüğü 0.078; HE4 (WFDC2) için p=0.0949, etki büyüklüğü -0.215; NLRP3 için p=0.9412, etki büyüklüğü -0.010 olarak bulundu (Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16).



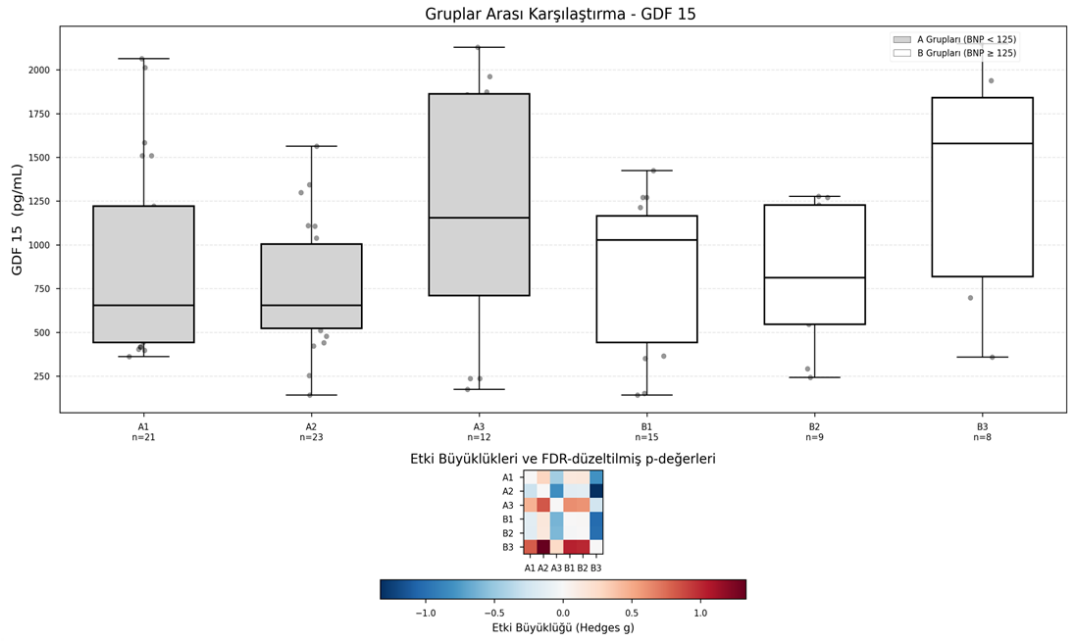
Şekil 4.14. NT-proBNP 125 kesim değerine göre oluşturulan hasta alt gruplarında NLRP3 düzeyleri box plot grafik.



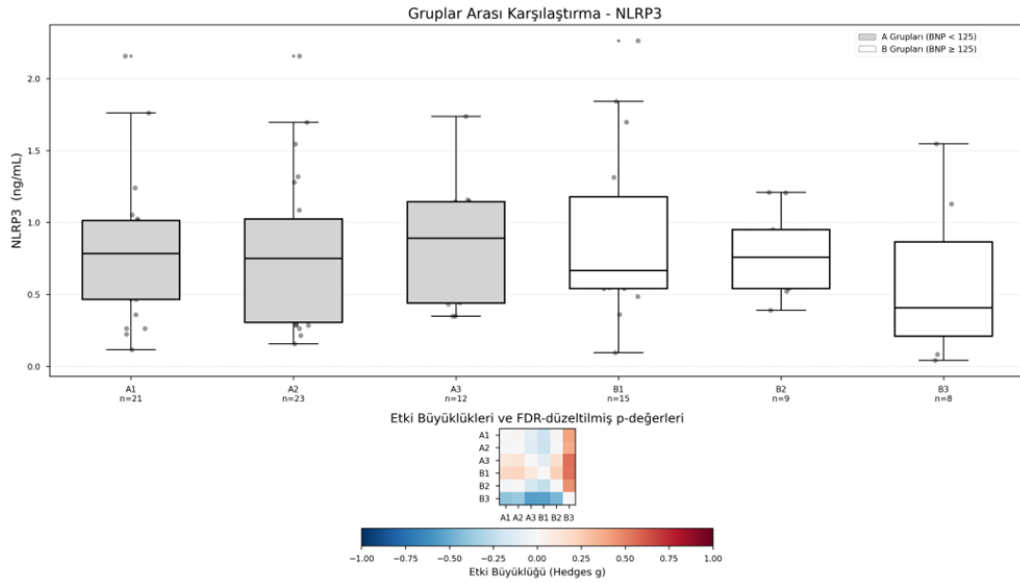
Şekil 4.15. NT-proBNP 125 kesim değerine göre oluşturulan hasta alt gruplarında GDF-15 düzeyleri box plot grafik.



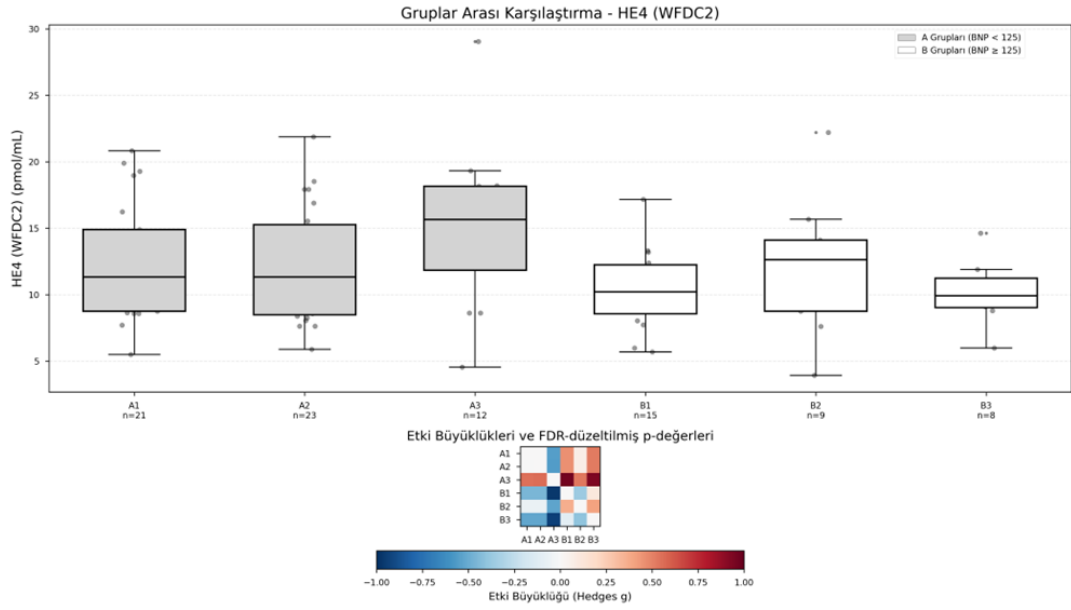
Şekil 4.16. NT-proBNP 125 kesim değerine göre oluşturulan hasta alt gruplarında HE4 (WFDC2) düzeyleri box plot grafik.



Şekil 4.17. GDF15 düzeylerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması. Alt gruplar, BNP düzeyine (BNP < 125: A grupları; BNP ≥ 125: B grupları) ve biyobelirteç profillerine göre sınıflandırılmıştır. Kutu grafikleri grup içi dağılımları sunarken, alt kısımdaki ısı haritası, gruplar arası etki büyüklüklerini (Hedges' g) ve FDR-düzeltilmiş p-değerlerini görselleştirmektedir. Etki büyüklüğü renk skalası, istatistiksel anlamlılığın derecesini ve yönünü temsil eder.



Şekil 4.18. NLRP3 düzeylerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması. Alt gruplar, BNP düzeyine (BNP < 125: A grupları; BNP ≥ 125: B grupları) ve biyobelirteç profillerine göre sınıflandırılmıştır. Kutu grafikleri grup içi dağılımları sunarken, alt kısımdaki ısı haritası, gruplar arası etki büyüklüklerini (Hedges' g) ve FDR-düzeltilmiş p-değerlerini görselleştirmektedir. Etki büyüklüğü renk skalası, istatistiksel anlamlılığın derecesini ve yönünü temsil eder.



Şekil 4.19. HE4 (WFDC2) düzeylerinin farklı alt gruplar arasında karşılaştırılması. Alt gruplar, BNP düzeyine (BNP < 125: A grupları; BNP ≥ 125: B grupları) ve biyobelirteç profillerine göre sınıflandırılmıştır. Kutu grafikleri grup içi dağılımları sunarken, alt kısımdaki ısı haritası, gruplar arası etki büyüklüklerini (Hedges' g) ve FDR-düzeltilmiş p-değerlerini görselleştirmektedir. Etki büyüklüğü renk skalası, istatistiksel anlamlılığın derecesini ve yönünü temsil eder.

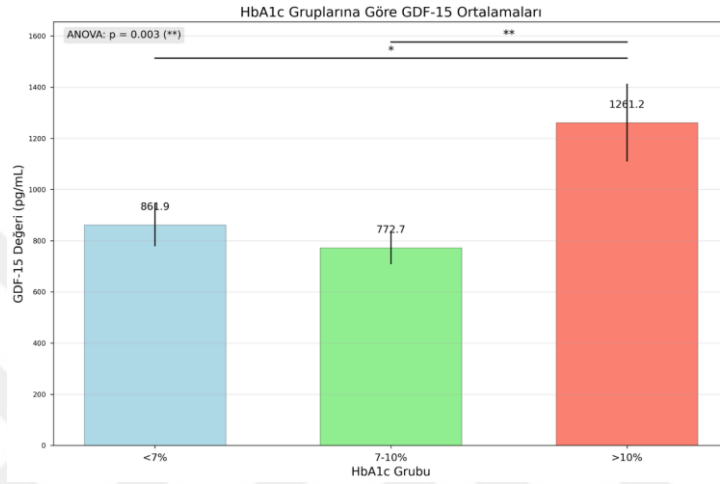
GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 biyobelirteç düzeyleri, 6 alt grup arasında permütasyon testleri ile karşılaştırılmış; etki büyüklükleri Hedges' g ile değerlendirilmiş ve elde edilen p-değerleri FDR yöntemiyle düzeltilmiştir. GDF-15 açısından, özellikle A2–B3 (düzeltilmemiş $p=0,0031$; $g=-1,33$) ve B1–B3 ($p=0,0265$; $g=-1,02$) grupları arasında anlamlılık düzeyinin üzerinde kalmıştır. (sırasıyla $p=0,1395$ ve $p=0,2981$) olarak hesaplanmıştır. Bunun yanı sıra A2–A3 grupları arasında da anlamlı bir fark saptanmış ($p=0,022$; $g=-0,83$), ancak düzeltilmiş p-değeri ($p=0,2981$) anlamlılık eşiğinin üzerinde kalmıştır (Şekil 4.19).

HE4 (WFDC2) biyobelirteci için A3–B1 ($p=0,0128$; $g=0,96$) ve A3–B3 ($p=0,0381$; $g=0,94$) grupları arasında bazı farklılıklar saptanmış; ancak bu farklılıklar FDR düzeltmesi sonrası sırasıyla $p=0,288$ ve $p=0,3429$ değerleriyle anlamlılık düzeyinin üzerinde kalmıştır.

Öte yandan NLRP3 biyobelirteci açısından bu NT-proBNP ve HbA1c grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış; tüm karşılaştırmalarda p-değerleri 0,05'in üzerinde kalmıştır.

Diğer bir analizimizde, katılımcılar NT proBNP düzeyine göre ayırmadan sadece HbA1c düzeylerine göre üç gruba ayrılmıştır: < %7 (Düşük), %7–10 (Orta) ve > %10 (Yüksek). Bu alt gruplar arasında GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılmış ve çoklu karşılaştırmalarda False Discovery Rate (FDR) düzeltmesi uygulanmıştır. GDF-15 biyobelirteci açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklar gözlenmiş olup, özellikle Orta ve Yüksek HbA1c grupları arasındaki fark FDR-düzeltilmiş $p = 0,0126$ ve etki büyüklüğü Hedges' $g = -0,95$ ile büyük düzeyde bulunmuştur. Buna karşın, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 biyobelirteçleri için yapılan karşılaştırmalarda FDR-düzeltilmiş p -değerleri istatistiksel anlamlılık düzeyinin üzerinde olup, tüm karşılaştırmalarda etki büyüklükleri “ihmal edilebilir” düzeyde kalmıştır ($g < 0,2$). Bu sonuçlar, GDF-15 düzeylerinin glisemik kontrol ile anlamlı düzeyde ilişkili olabileceğini göstermektedir (Şekil 4.20).



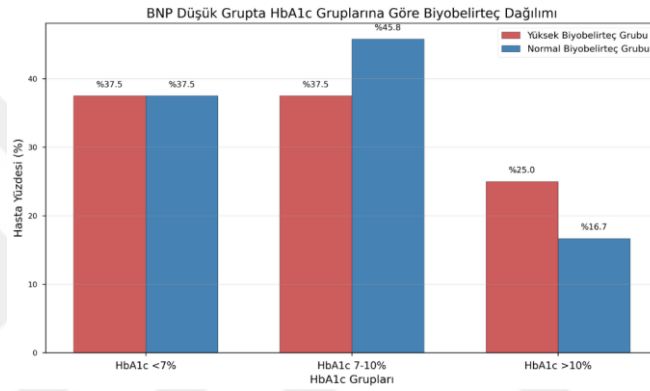
Şekil 4.20. HbA1c Gruplarına göre GDF-15 ortalamaları.

4.2. KÜMELEME ANALİZLERİ

4.2.1. BNP düzeyi düşük (≤ 125 pg/mL) hasta odaklı kümeleme analizleri

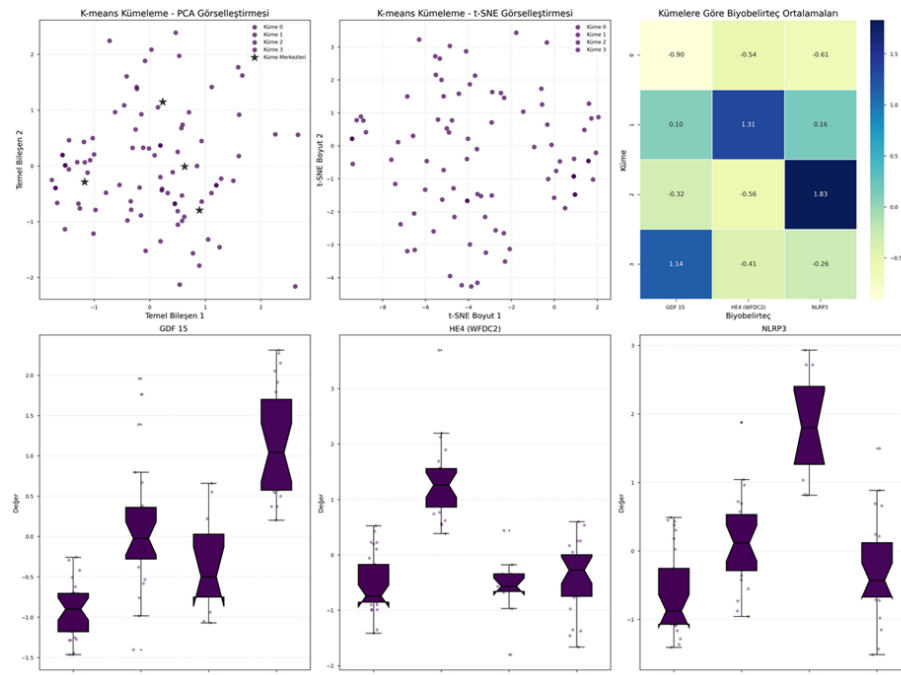
Bu çalışmada, BNP düzeyi düşük (≤ 125 pg/mL) olan diyabetik bireyler arasında yapılan biyobelirteç tabanlı kümeleme analizi, yalnızca klasik kardiyak belirteçlere değil, aynı zamanda GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 düzeylerine dayalı olarak da anlamlı klinik alt grupların tanımlanabileceğini ortaya koymuştur. K-means algoritması ile oluşturulan üç küme arasında anlamlı klinik farklılıklar gözlenmiş; özellikle yüksek biyobelirteç profiline sahip Küme 1'de, glukoz düzeyi ortalaması 198.7 ± 87.3 mg/dL olup, Küme 0 (149.2 ± 43.1 mg/dL) ve Küme 2'ye (163.5 ± 59.2 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.037$). Aynı şekilde, Küme 1'de HDL-kolesterol düzeyi ortalaması 39.8 ± 8.2 mg/dL olup, Küme 0 (48.2 ± 12.9 mg/dL) ve Küme 2'ye (45.1 ± 10.5 mg/dL) göre anlamlı şekilde daha düşüktür ($p=0.043$), ayrıca LDL/HDL oranı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0.042$). HbA1c dağılımına bakıldığında, Küme 1'de HbA1c $>10\%$ düzeyindeki hastaların oranı 35.7 ile diğer kümelere kıyasla en yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgular, bazı yüksek biyobelirteç profiline sahip bireylerin, BNP düzeyi normal olsa dahi, daha belirgin glisemik disfonksiyon ve aterosklerik lipid profili

taşıdıklarını göstermektedir. Özellikle kötü glisemik kontrolün (HbA1c >%10) biyobelirteç yüksekliğiyle birlikte izlenmesi, bu parametrelerin diyabetik kardiyomiyopati patogeneğinde sinerjistik rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak, BNP düzeyi normal olan diyabetik bireylerde dahi biyobelirteç temelli alt grup analizleri, kardiyometabolik riskin daha hassas değerlendirilmesine olanak tanımakta ve bu biyobelirteçlerin klinik karar süreçlerinde tamamlayıcı rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Buna göre, hastaların yalnızca %5.4'ünde (n=3) tüm biyobelirteçler yüksek bulunurken, %19.6'sında (n=11) iki biyobelirteç birlikte yüksek saptanmıştır. İkili kombinasyonlar içinde en sık karşılaşılanlar GDF-15 + HE4 (n=4), HE4 + NLRP3 (n=4) ve GDF-15 + NLRP3 (n=3) şeklindedir (Şekil 4.20).



Şekil 4.21. Yüksek ve düşük biyobelirteç profili olan grupta (en az 1 biyobelirteç) HbA1c yüzdelерinin dağılımı.

4.2.2. Genel biyobelirteç kümeleme analizleri



Şekil 4.22. Biyobelirteç temelli k-means kümeleme analizi ve görselleştirilmesi.

Bu çalışmada, tip 2 diyabetli hastalar üç biyobelirteç (GDF-15, HE4/WFDC2, NLRP3) kullanılarak K-means kümeleme algoritması ile alt gruplara ayrıldı. Optimal küme sayısını belirlemek için kullanılan Silhouette skoru (0.3546) ve Calinski-Harabasz indeksi (45.40), dört kümenin veri setimizdeki doğal grupları en iyi şekilde temsil ettiğini gösterdi. Kruskal-Wallis testi, saptanan dört kümenin biyobelirteç ekspresyon paternleri açısından istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı farklılıklar gösterdiğini doğruladı (tümü için $p<0.0001$). Post-hoc analizlerde bu farklılıklar ikili karşılaştırmalarda da belirgin şekilde ortaya çıktı (Şekil 4.21).

Küme 0 ($n=29$), düşük GDF-15 (438.80 ± 177.12 pg/mL), düşük HE4 (9.71 ± 2.37 pmol/mL) ve düşük NLRP3 (0.50 ± 0.30 ng/mL) düzeyleriyle karakterize oldu. Bu küme, diğer tüm kümelerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük GDF-15 düzeylerine sahipti (tüm karşılaştırmalar için $p<0.01$). Bu küme, orta düzeyde HbA1c ($7.93\pm1.74\%$) ve yüksek metformin kullanımı (%82.8) gösterdi. Önemli olarak, bu grupta HE4 ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.418$, $p=0.030$) saptandı ve en yüksek makroalbuminüri oranı (%11.11) bu kümede görüldü.

Küme 1 ($n=24$), özellikle yüksek HE4 (18.16 ± 3.21 pmol/mL) belirteci ile dikkat çekti. HE4 düzeyleri diğer tüm kümelerden anlamlı derecede yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p<0.0001$). Bu küme ayrıca orta düzeyde GDF-15 (972.81 ± 425.04 pg/mL) ve orta düzeyde NLRP3 (0.88 ± 0.33 ng/mL) ekspresyonu gösterdi. Bu küme, orta düzeyde HbA1c ($7.93\pm1.74\%$) ve yüksek metformin kullanımı (%82.8) gösterdi. Önemli olarak, bu grupta HE4 ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.418$, $p=0.030$) saptandı ve en yüksek makroalbuminüri oranı (%11.11) bu kümede görüldü. Ayrıca diyabetik retinopati (%27.6) ve nöropati (%31.0) oranları en yüksek bu kümede tespit edildi.

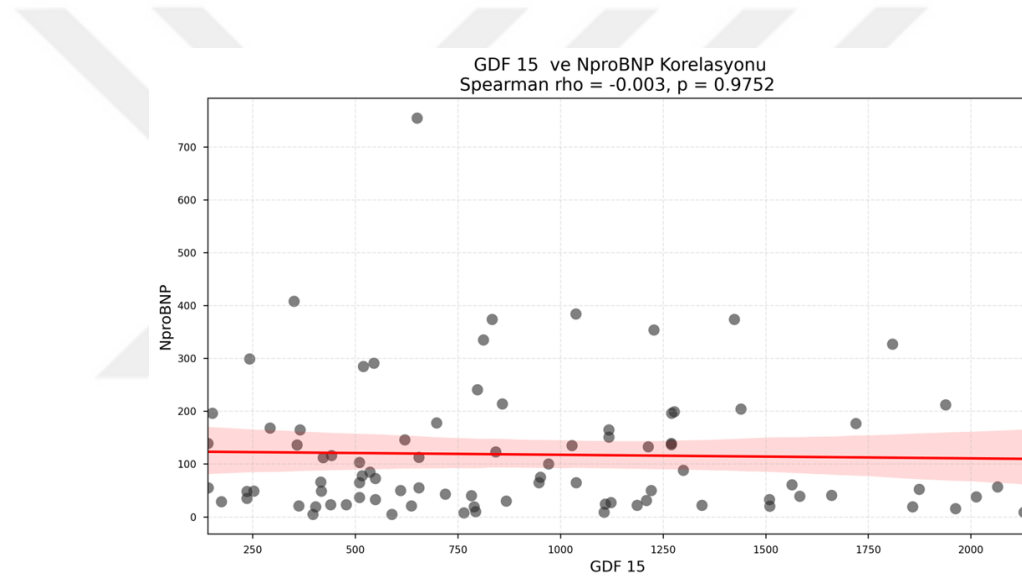
Küme 2 ($n=11$), belirgin yüksek NLRP3 (1.71 ± 0.38 ng/mL) ekspresyonu ile öne çıktı. Bu değer, diğer tüm kümelerden anlamlı derecede yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p<0.0001$). Ayrıca, en düşük trigliserid düzeylerine sahip olması (125.18 ± 58.71 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlıydı (Küme 1 ve Küme 3 ile karşılaştırıldığında sırasıyla $p=0.0077$ ve $p=0.0465$). Bu grup, en yüksek HbA1c ($8.60\pm2.40\%$) ve açlık glukozu (189.75 ± 84.74 mg/dL) düzeylerine sahipti. Bu kümedeki hastalarda GDF-15 ile mikroalbuminüri arasında anlamlı pozitif Spearman korelasyonu ($\rho=0.436$, $p=0.033$) saptandı, ancak HE4 ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($r=0.025$, $p=0.908$). Kardiyovasküler risk açısından en düşük BNP-B grubuna (%16.7) sahipti.

Küme 3 (n=24), tüm kümeler arasında en yüksek GDF-15 (1528.08 ± 353.34 pg/mL) ekspresyonu ile karakterize oldu. Bu değer, diğer tüm kümelerden anlamlı derecede yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p < 0.0001$). HE4 ve NLRP3 belirteçleri ise orta düzeydeydi. En genç hasta grubu (59.38 ± 12.30 yıl) olmasına rağmen, yüksek HbA1c ($8.37 \pm 2.53\%$), yüksek insülin kullanımı ($\%33.3$) ve en yüksek mikroalbuminüri oranı ($\%39.13$) gösterdi. Bu grupta biyobelirteçler ile mikroalbuminüri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

4.3.1. GDF-15 için diğer değişkenler ile korelasyon analizleri

GDF 15 ile NT-proBNP düzeyleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($\rho = -0.003$, $p = 0.9$).



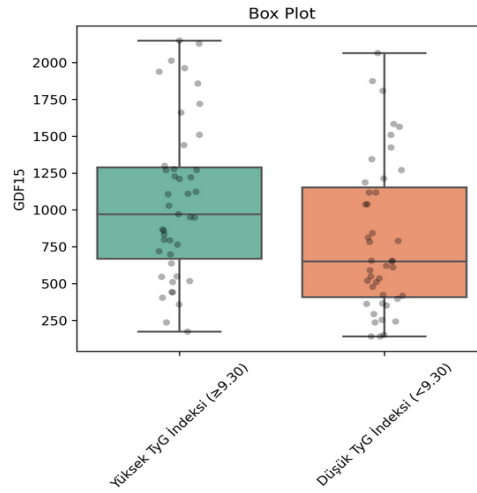
Şekil 4.23. GDF 15 ile NT-proBNP arasındaki korelasyon saçılım grafiği.

GDF-15 ile HE4 düzeyleri arasında genel veri setinde anlamlı bir ilişki izlenmemekle birlikte, NT-proBNP Grubu B alt analizinde iki belirteç arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (Spearman $r = 0.346$, $p = 0.009$) (Şekil 4.23).

Biyobelirteç düzeylerinden GDF-15 ile HDL-kolesterol arasında negatif ilişki ($r = -0.252$, $p = 0.0208$), GDF-15 ile trigliserid arasında ise pozitif ilişki ($r = 0.236$, $p = 0.0285$) bulunmuş; bu durum GDF-15'in inflamasyon ve metabolik stresle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

GDF15 ile Diyabetik retinopati, nöropati, mikroalbuminüri ve kreatinin seviyelerinin yüksekliği gibi diyabetik komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (tüm p-değerleri >0.05).

Trigliserid-glukoz (TyG) indeksi, insülin direncini yansıtan bir parametre olup, açlık trigliserid ve açlık glukoz düzeylerinin logaritmik çarpımıyla hesaplanmaktadır. İlgili formül şu şekildedir: $TyG \text{ indeksi} = \ln [\text{trigliserid (mg/dL)} \times \text{glukoz (mg/dL)} / 2]$ İnsülin direnci için ≥ 8.8 , kardiyovasküler hastalık riski açısından ise ≥ 9.3 değeri anlamlı eşik noktaları (cut-off) olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, kardiyometabolik risk değerlendirmesi amacıyla TyG indeksi için ≥ 9.3 cut-off değeri esas alınmıştır. GDF-15 biyobelirteci ile TG/HDL-C oranı ve TyG indeksi arasında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. GDF-15 ile TG/HDL-C oranı arasında zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($\rho = 0.288$, $p = 0.0079$), bu ilişki aykırı değerler çıkarıldıktan sonra da korunmuştur ($\rho = 0.303$, $p = 0.0075$). TG/HDL-C çeyreklik gruplarına göre GDF-15 düzeyleri anlamlı şekilde farklılık göstermekte olup (Kruskal-Wallis $p = 0.0291$), özellikle medyan değeri 509.87 olan Q2 grubuna kıyasla Q4 grubunda GDF-15 medyanı 1221.13 olarak belirgin şekilde yüksektir ($p = 0.0046$). Benzer şekilde, GDF-15 ile TyG indeksi arasında da pozitif ve anlamlı bir korelasyon izlenmiştir ($\rho = 0.257$, $p = 0.0168$). TyG çeyrekliklerine göre GDF-15 düzeylerinde anlamlı fark saptanmış (Kruskal-Wallis $p = 0.0295$); özellikle TyG medyanı ≥ 9.30 olan hastalarda GDF-15 medyan düzeyi anlamlı şekilde daha yüksektir (970.73 vs. 650.47, $p = 0.0192$) (Şekil 4.24).

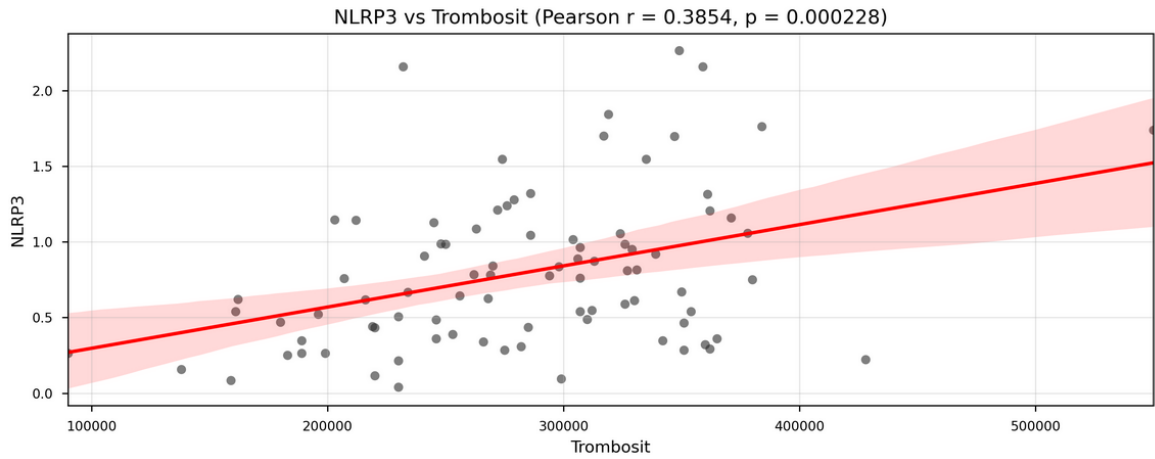


Şekil 4.24. Yüksek TyG indeksi ve düşük TyG indeksleri arasında GDF15 düzeylerinin kutu grafiği (box plot) karşılaştırılması.

4.3.2. NLRP3 için diğer değişkenler ile korelasyon analizleri

NLRP3 ile NT-proBNP düzeyleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($\rho = 0.04$, $p = 0.69$).

NLRP3 düzeyi ile trombosit sayısı ($r = 0.39$, $p < 0.001$) ,arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. NLRP3 ile trombosit arasındaki korelasyon saçılım grafiği. Grafikte her bir nokta bir gözlemi temsil ederken, kırmızı çizgi regresyon doğrusunu göstermektedir.

NLRP3 biyobelirteci ile hem TG/HDL-C oranı ($\rho = -0.081$, $p = 0.463$) hem de TyG indeksi ($\rho = -0.073$, $p = 0.506$) arasında korelasyonlar zayıf ve istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır.

4.3.2. HE4 (WFDC2) için diğer değişkenler ile korelasyon analizleri

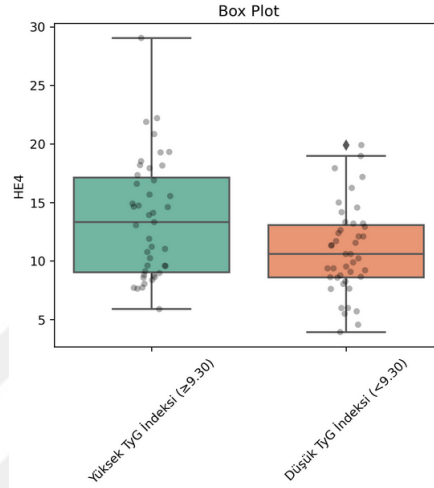
HE4 (WFDC2) ile NT-proBNP düzeyleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif bir ilişki saptanmıştır ($\rho = -0.281$, $p = 0.008$). Bu ters yönlü ilişki, HE4'ün inflamasyon ve fibrotik süreçleri; NT-proBNP'nin ise kardiyak yükü temsil etmesi nedeniyle, bu iki biyobelirtecın kalp yetersizliği fizyopatolojisinin farklı yönlerini yansıttığını düşündürmektedir.

Renal fonksiyon belirteçleriyle olan ilişkilerde, HE4 ile kreatinin düzeyleri arasında negatif ancak anlamlı olmayan bir korelasyon ($\rho = -0.091$, $p = 0.403$), spot mikroalbumin ($\rho = +0.079$, $p = 0.473$) ve mikroalbumin/kreatinin oranı ($\rho = +0.073$, $p = 0.507$) ile de pozitif yönlü ancak zayıf ve anlamsız ilişkiler saptanmıştır. Yalnızca spot mikroalbumin çeyreklik grupları arasında HE4 düzeylerinde anlamlı fark izlenmiştir ($p = 0.042$), bu fark Q1 ile Q2 grubu arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ($p = 0.0065$).

HbA1c düzeyi ile HE4 arasında korelasyon izlenmemiştir ($\rho = 0.003$, $p = 0.975$). Öte yandan, BNP Grubu A'da, HE4 ile NLRP3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0.346$, $p = 0.009$), bu bulgu HE4'ün inflamatuvar yanıtla olan ilişkisini desteklemektedir. Ancak aynı ilişki Grup B'de gözlenmemiştir. Bu durum, inflamasyon belirteçlerinin klinik alt gruplarda farklı düzeylerde aktive olabileceğini düşündürmektedir.

Metabolik disfonksiyonla ilişkili trigliserit bazlı indekslerle yapılan analizlerde HE4 ile TG/HDL-C oranı arasında pozitif yönde ancak anlamlı olmayan bir korelasyon

saptanmıştır ($\rho = 0.175$, $p = 0.112$). Öte yandan TyG indeksi ile HE4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($\rho = 0.272$, $p = 0.011$). TyG indeksine göre oluşturulan çeyrekliklerde HE4 düzeyleri giderek artmakta olup (medyanlar: $9.2 \rightarrow 11.6 \rightarrow 13.1 \rightarrow 14.0$), gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (Kruskal-Wallis $p = 0.0497$). TyG medyan değerine göre iki gruba ayrıldığında ise HE4 düzeyleri yüksek TyG grubunda belirgin şekilde daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.0186$) (Şekil 4.26).



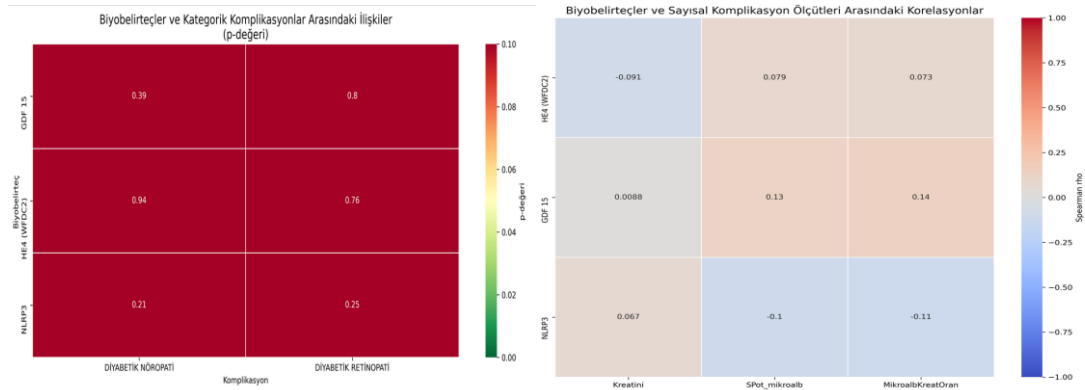
Şekil 4.26. Yüksek TyG indeksi ve düşük TyG indeksleri arasında HE4 düzeylerinin kutu grafiği (box plot) karşılaştırılması.

Tablo 4.5. Tüm değişkenlerin dahil olduğu korelasyon matrisi .

Pearson Korelasyon Matrisi (88 Hasta)
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

HE4 (WFDC2)	GDF 15	NLRP3	HB	WBC	trombosit	NproBNP	Kreatini	üre	glukoz	HbA1c	LDL_K	HDL_K	TG	non_HDL_K	Age	BEL ÇEVRESİ	ALT	AST	SPot_mikroalbi
1.00	0.04	0.06	0.07	0.14	0.12	-0.28***	-0.03	-0.10	0.24*	0.05	-0.08	-0.12	0.09	-0.02	-0.08	-0.03	0.08	-0.01	0.03
0.04	1.00	0.06	0.01	0.07	0.06	-0.03	-0.03	0.14	0.28***	0.30***	0.09	-0.26*	0.20	0.20	-0.19	-0.11	-0.08	-0.06	-0.13
0.06	0.06	1.00	-0.06	0.05	0.39***	0.06	0.06	0.20	0.02	-0.03	0.00	-0.02	-0.10	0.01	0.09	0.02	-0.16	-0.09	-0.15
0.07	0.01	-0.06	1.00	-0.00	0.02	-0.29***	0.20	-0.10	-0.03	0.06	0.18	-0.10	-0.08	0.08	-0.27*	-0.11	0.09	0.14	-0.01
0.14	0.07	0.05	-0.00	1.00	0.43***	-0.21	-0.07	-0.11	0.10	-0.06	0.02	-0.00	0.14	0.06	-0.17	0.00	-0.10	-0.20	-0.08
0.12	0.06	0.39***	0.02	0.43***	1.00	-0.02	-0.24*	-0.21	0.09	0.01	0.07	-0.11	0.01	0.08	-0.15	0.11	-0.17	-0.19	0.08
-0.28***	-0.03	0.06	-0.29***	-0.21	-0.02	1.00	0.20	0.23*	-0.09	-0.07	0.13	0.20	-0.14	0.11	0.44***	-0.24*	-0.24*	-0.34***	-0.02
-0.03	-0.03	0.06	0.20	-0.07	-0.24*	0.20	1.00	0.44***	0.05	-0.04	0.09	-0.15	-0.07	0.06	0.14	-0.16	0.20	-0.03	-0.22*
-0.10	0.14	0.20	-0.10	-0.11	-0.21	0.23*	0.44***	1.00	0.02	0.12	0.14	0.07	-0.14	0.10	0.19	-0.12	-0.08	0.00	0.03
0.24*	0.28***	0.02	-0.03	0.10	0.09	-0.09	0.05	0.02	1.00	0.75***	0.07	-0.09	0.10	0.13	-0.12	0.07	-0.22*	-0.17	-0.11
0.05	0.30***	-0.03	0.06	-0.06	0.01	-0.07	-0.04	0.12	0.75***	1.00	0.09	-0.01	-0.04	0.14	-0.08	0.02	-0.24*	-0.20	-0.02
-0.08	0.09	0.00	0.18	0.02	0.07	0.13	0.09	0.14	0.07	0.09	1.00	0.16	-0.16	0.76***	0.06	0.04	-0.11	-0.06	0.10
-0.12	-0.26*	-0.02	-0.10	-0.00	-0.11	0.20	-0.15	0.07	-0.09	-0.01	0.16	1.00	-0.46***	-0.06	0.28***	-0.10	-0.22*	-0.25	0.17
0.09	0.20	-0.10	-0.08	0.14	0.01	-0.14	-0.07	-0.14	0.10	-0.04	-0.16	-0.46***	1.00	0.27*	-0.10	0.19	0.37***	0.33***	-0.09
-0.02	0.20	0.01	0.08	0.06	0.08	0.11	0.06	0.10	0.13	0.14	0.76***	-0.06	0.27*	1.00	0.10	0.04	0.02	0.01	0.06
-0.08	-0.19	0.09	-0.27*	-0.17	-0.15	0.44***	0.14	0.19	-0.12	-0.08	0.06	0.28***	-0.10	0.10	1.00	-0.05	-0.07	-0.23*	0.13
-0.03	-0.11	0.02	-0.11	0.00	0.11	-0.24*	-0.16	-0.12	0.07	0.02	0.04	-0.10	0.19	0.04	-0.05	1.00	0.10	0.16	0.10
0.08	-0.08	-0.16	0.09	-0.10	-0.17	-0.24*	0.20	-0.08	-0.22*	-0.24*	-0.11	-0.22	0.37***	0.02	-0.07	0.10	1.00	0.62***	-0.04
-0.01	-0.06	-0.09	0.14	-0.20	-0.19	-0.34***	-0.03	0.00	-0.17	-0.20	-0.06	-0.25*	0.33***	0.01	-0.23*	0.16	0.62***	1.00	0.09
0.03	-0.13	-0.15	-0.01	-0.08	0.08	-0.02	-0.22*	0.03	-0.11	-0.02	0.10	0.17	-0.09	0.06	0.13	0.10	-0.04	0.09	1.00

Tabloda GDF15, NLRP3, HE4 ile komplikasyonlar arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Sol tabloda p değeri, sağ tabloda ise korelasyon güçleri gösterilmiştir.

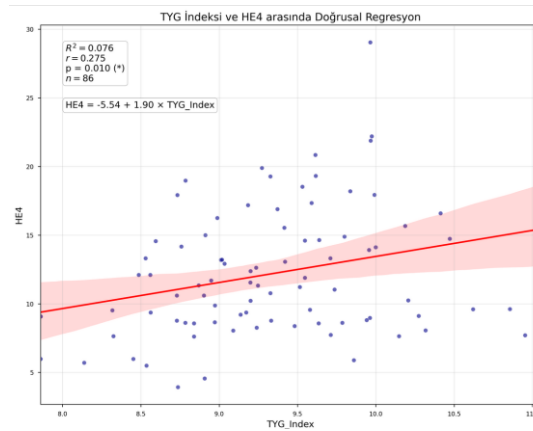


Şekil 4.27. Biyobelirteçler ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiler.

4.4. LİNEER REGRESYON ANALİZLERİ

Yapılan univaryant ve multivaryant lineer regresyon analizleri sonucunda, HE4 (WFDC2), GDF-15 ve NLRP3 biyobelirteçleriyle ilişkili olabilecek çeşitli klinik ve biyokimyasal değişkenler belirlenmiştir. Her bir biyobelirteç için normal dağılım varsayımı test edilmiş ve normalliği sağlamayan değişkenlerde logaritmik dönüşüm uygulanarak analizler gerçekleştirilmiştir.

HE4 (WFDC2) için yapılan çoklu regresyon modelinde dahil edildiğinde, HE4 düzeyi ile NT-proBNP arasında ilişki ($\beta = -0.0009$, $p = 0.0845$) saptanmamıştır ve glukoz düzeyi ile pozitif yönde sınırda anlamlı ilişki ($\beta = 0.0011$, $p = 0.0613$) gözlenmiştir. Bu durum, HE4'ün kardiyak stres ve glisemik dismetabolizmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.



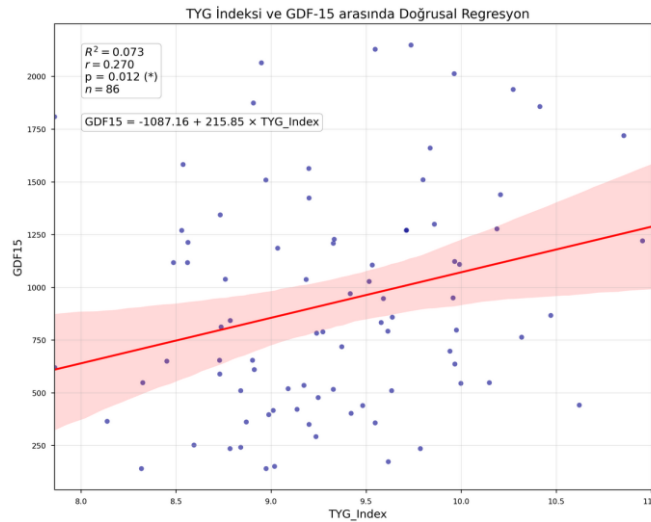
Şekil 4.28. TYG İndeksi ve HE4 arasında doğrusal regresyon analizi, saçılım grafiği (logaritma olarak hesaplanmıştır).

GDF-15 için univaryant analizlerde HDL-K, TG, glukoz, HbA1c, statin kullanımı ve insülin gibi değişkenler anlamlı ya da eğilim düzeyinde anlamlı ilişkiler göstermiştir. Çoklu modelde ise HDL-K düzeyindeki azalma ($\beta = -0.0129$, $p = 0.0464$) ve statin kullanımı ($\beta = 0.3995$, $p = 0.0364$) GDF-15 düzeyini anlamlı olarak etkilemiştir. Bu sonuçlar, GDF-15'in hem dislipidemiyle hem de farmakolojik müdahalelere duyarlılıkla ilişkili olduğunu göstermektedir.

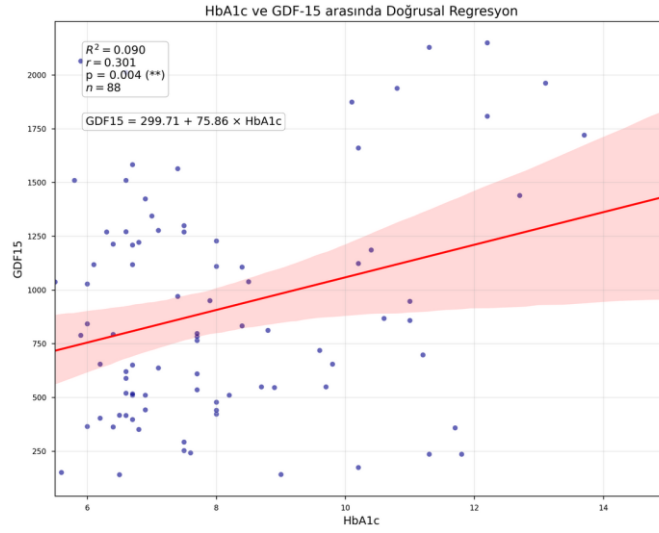
TYG İndeksi ile HE4 düzeyleri arasında yapılan doğrusal regresyon analizinde, iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r = 0.275$, $p = 0.010$). Regresyon modeline göre TYG indeksindeki her bir birimlik artış, HE4 düzeyinde ortalama 1.90 birimlik artışla ilişkilidir ($HE4 = -5.54 + 1.90 \times TYG \text{ indeks}$).

TYG İndeksi ile GDF-15 düzeyleri arasında yapılan doğrusal regresyon analizinde, anlamlı bir pozitif ilişki elde edilmiştir ($r = 0.270$, $p = 0.012$). Regresyon doğrusu şu şekilde hesaplanmıştır: ($GDF15 = -1087.16 + 215.85 \times TYG \text{ indeks}$).

HbA1c düzeyi ile GDF-15 düzeyleri arasındaki doğrusal regresyon analizinde ise istatistiksel olarak daha güçlü bir pozitif ilişki izlenmiştir ($r = 0.301$, $p = 0.004$). Buna göre her bir birim HbA1c artışı, GDF-15 düzeyinde ortalama 75.86 birimlik artışla ilişkilidir ($GDF15 = 299.71 + 75.86 \times HbA1c$).

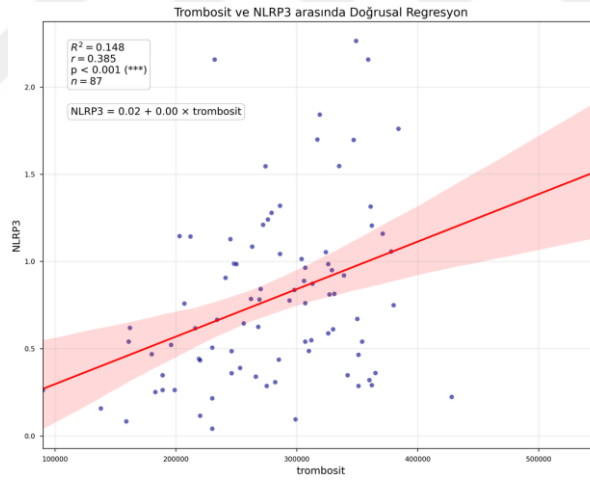


Şekil 4.29. TYG İndeksi ve GDF 15 arasında doğrusal regresyon analizi (biyobelirteçler logaritma alınarak hesaplanmıştır).



Şekil 4.30. HbA1c ve GDF 15 arasında doğrusal regresyon grafiği (biyobelirteçler logaritma alınarak hesaplanmıştır).

NLRP3 biyobelirteci için yapılan univaryant analizlerde en güçlü ilişki trombosit sayısı ile saptanmış, yapılan çoklu analizde, trombosit ($\beta = 0.0000$, $p < 0.001$) log-NLRP3 düzeyinin bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur. Bu bulgular, NLRP3'ün hematolojik aktivite ile yakından ilişkili olabileceğini göstermektedir.



Şekil 4.31. NLRP3 ve Trombosit arasında doğrusal regresyon grafiği (biyobelirteçler logaritma alınarak hesaplanmıştır).

Tablo 4.6. Tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizleri ve değerleri.

Biyobelirteç	Değişken	Univaryant β	Univaryant p	Multivaryant β	Multivaryant p
HE4 (WFDC2)	NT-proBNP	-0,0009	0,0051	-0,0009	0,0845
HE4 (WFDC2)	GLUKOZ	0,0013	0,0245	0,0011	0,0613
HE4 (WFDC2)	NT-proBNP (GRUP B)	-0,163	0,0525	0,0223	0,868
HE4 (WFDC2)	WBC	0	0,0988	0	0,3312
GDF-15	HDL	-0,0159	0,0073	-0,0129	0,0464
GDF-15	GLUKOZ	0,0022	0,0353	0,0005	0,7658
GDF-15	TRİGLİSERİD	0,0015	0,0354	0,0011	0,1885
GDF-15	HBA1C	0,0647	0,0567	0,0334	0,5388
GDF-15	STATİN KULLANIMI	0,3358	0,0782	0,3995	0,0364
GDF-15	İNSÜLİN KULLANIMI	0,2778	0,0845	0,1301	0,4723
GDF-15	Spot İdrar Mikroalbumin/ Kreatinin	-0,0003	0,0999	0	0,9357
NLRP3	TROMBOSİT DÜZEYİ	0,001	0,0003	0,01	0,01

4.4. TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ

Bu çalışmada, NT-proBNP düzeylerine göre gruplandırılan diyabetik hastalarda biyobelirteçler, laboratuvar özellikleri, klinik değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek amacıyla adım adım yapılandırılmış lojistik regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Modelleme sürecinde, hiyerarşik çok değişkenli lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır.

Çok Değişkenli Lojistik regresyon modelleri beş aşamalı olarak yapılandırılmıştır:

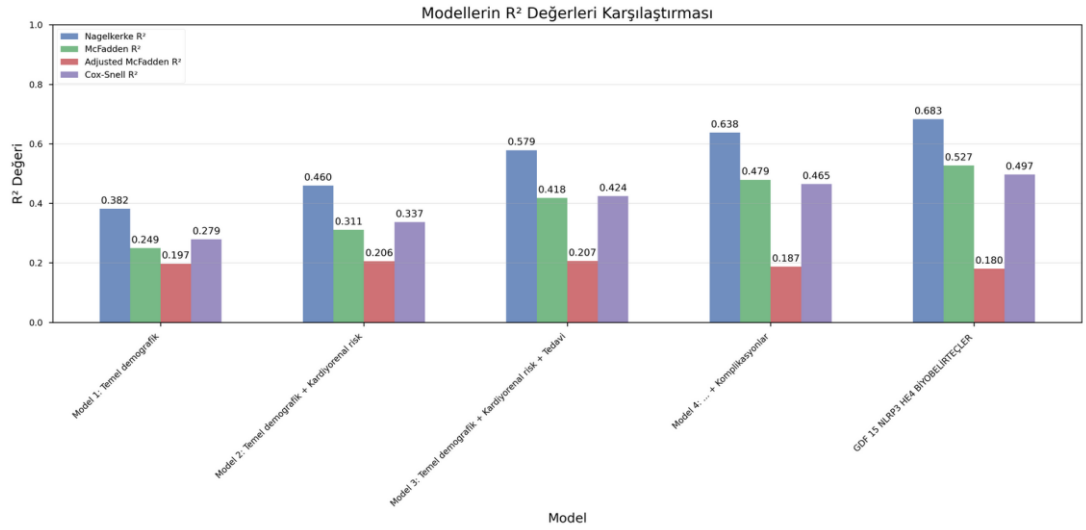
- Model 1, temel demografik değişkenler (yaş ve cinsiyet) ile oluşturulmuştur.
- Model 2, kardiyometabolik risk faktörlerinin (HbA1c, Diyabet süresi, Lipid profili, Boy, kilo, bel çevresi) eklenmesiyle genişletilmiştir.
- Model 3, tedaviye yönelik değişkenlerin (antidiyabetik, antihipertansif, antihiperlipidemik ilaçlar) dahil edilmesiyle modellenmiştir.
- Model 4, komplikasyon göstergeleri (diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati) ile güçlendirilmiştir.
- Model 5 ise biyobelirteçlerin (log dönüşümlü HE4, GDF-15 ve NLRP3) entegre edildiği en kapsamlı modeldir.

Yapılan univaryant lojistik regresyon analizlerinde yaş, cinsiyet (kadın), diyabet süresi, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati değişkenleri BNP yüksekliği ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0035$, $p=0.0028$, $p=0.0094$, $p=0.0282$). A Özellikle yaş, univaryant analizde $OR=1.122$ (%95 CI: 1.061–1.187) olarak saptanırken, çok değişkenli analizlerde Model 5’te bu değer $OR=1.153$ ($p=0.0035$) düzeyine çıkarak anlamlılığını korumuştur. Çok değişkenli analizlerde Model 5’te diyabetik retinopati için $OR: 12.157$, %95 GA: 1.670–88.473, $p = 0.0136$ anlamlılığını koruduğu saptanmıştır. Kadın cinsiyet, Model 1,2, 3’te anlamlı olarak saptanmış ($OR: 7.797$, %95 GA: 1.301–46.735; $p = 0.0246$), diyabet süresi ise hem Model 1, 2, 3’te ($OR: 1.163$, %95 GA: 1.022–1.324; $p = 0.0219$) anlamlı saptanmış; ancak her iki değişken de Model 4 ve Model 5’te anlamlılığını kaybetmiştir.

Biyobelirteçler model 5’te dahil edilmiş ve Model 5’te HE4 için $OR=0.351$ (95% CI: 0.040–3.081, $p=0.3445$), GDF15 için $OR=1.624$ (95% CI: 0.506–5.214, $p=0.4148$) ve NLRP3 için $OR=0.371$ (95% CI: 0.119–1.159, $p=0.0880$) olarak hesaplanmıştır, özellikle NLRP3’ün sınıra yakın p-değeri, bir trend olabileceği, inflamatuvar sürecin NT-BNP artışı ile potansiyel ilişkisini düşündürmektedir. Yeni biyobelirteçlerin (log_HE4, log_GDF15 ve log_NLRP3) eklenmesiyle modelin açıklayıcılığında sınırlı bir artış gözlenmiştir. McFadden R^2 değeri %47,9’dan %52,7’ye, Nagelkerke R^2 değeri ise %63,8’den %68,3’e yükselmiştir. Ancak bu artışa rağmen, biyobelirteçlerin modele katkısının sınırlı olduğu ve bu katkının Likelihood Ratio Test (LRT) ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

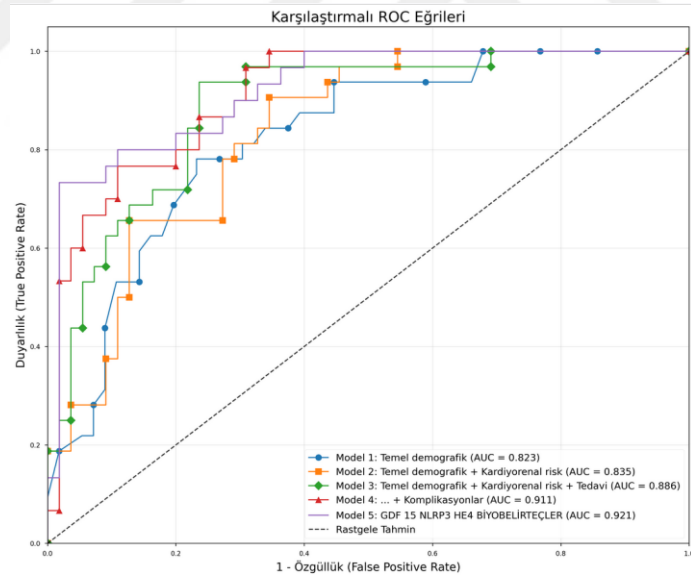
Tablo 4.7. Lojistik regresyon modellerinin karşılaştırılması.

Model	Açıklama	Nagelkerke R^2	AIC	BIC	Anlamlı Değişkenler
Model 1	Temel demografik (Yaş, Cinsiyet)	0,3817	92,6	100,04	Yaş, Kadın cinsiyet
Model 2	Kardiyometabolik risk (HbA1c, Diyabet süresi, Lipid profili, Boy, kilo, bel çevresi)	0,4599	90,18	104,91	Yaş, Kadın cinsiyet, Diyabet süresi
Model 3	İlaç Kullanımı (antidiyabetik, antihipertansif, antihiperlipidemik ilaçlar)	0,5787	90,06	119,52	Yaş, Kadın cinsiyet, Diyabet süresi
Model 4	Komplikasyonlar (Nefropati, Retinopati, Nöropati)	0,6378	89,02	127,91	Yaş, Kadın cinsiyet, Diyabetik Retinopati
Model 5	Yeni Biyobelirteçler (NLRP3,HE4, GDF-15)	0,6826	89,74	135,93	Yaş, Diyabetik Retinopati

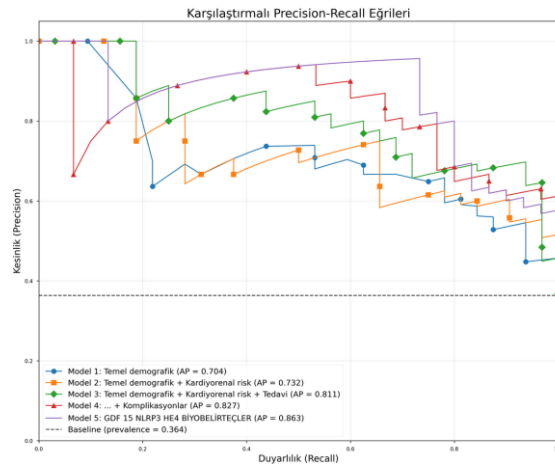


Şekil 4.32. Lojistik regresyon modelleri 1,2,3,4,5'in R2 (Nagelkerke R²) değerlerinin analizi.

Model 1 için AUC (ROC) değeri 0.823, AP (PR Curve) değeri 0.704 olarak elde edildi. Model 2'de AUC değeri 0.835, AP değeri 0.732 idi. Model 3'te AUC 0.886, AP 0.811 olarak hesaplandı. Model 4 için AUC değeri 0.911, AP değeri 0.827 olarak kaydedildi. Model 5'te AUC değeri 0.921, AP değeri ise 0.863 olarak bulundu.



Şekil 4.33. Tüm lojistik regresyon modellerinin ROC (AUC), duyarlılık-özellik eğrileri.



Şekil 4.34. Tüm regresyon modellerinin kesinlik duyarlılık (precision-recall) eğrileri.

4.6. BİYOBELİRTEÇLERE AİT KESİM (CUT-OFF) DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ VE TEKLİ SINIFLANDIRMA PERFORMANSLARI

NT-proBNP düzeyi ≤ 125 pg/mL olan olgularda GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 biyobelirteç düzeylerinde anlamlı heterojenite saptandı. NT-proBNP düşük grupta iki biyobelirtecin yüksek olduğu olguların oranı %19,6 ($n = 11$) idi. Tüm biyobelirteçlerin eşik üstü olduğu hasta sayısı ise ($n=3$)'tü.

- Optimal kesim noktaları (Youden indeksi): HE4: 8,77 ng/mL, GDF-15: 797,60 pg/mL, NLRP3: 0,49 ng/mL
- Alternatif kesim noktaları (%90 duyarlılık-özgüllük dengesi): HE4: 7,61 ng/mL, GDF-15: 292,30 pg/mL, NLRP3: 0,25 ng/mL
- Persentil-temelli eşikler (75. persentil): HE4: 14,77 ng/mL, GDF-15: 1 270,13 pg/mL, NLRP3: 1,06 ng/mL

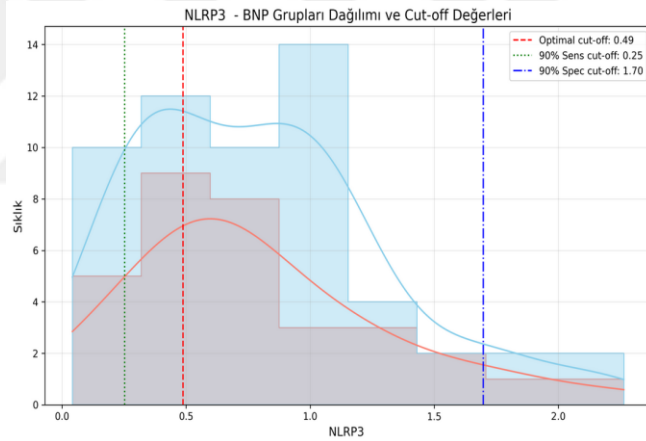
Tablo 4.8. Çoklu biyobelirteç pozitifliklerinin NT-proBNP düşük ve yüksek gruptaki dağılımları (> 75. persentile göre).

Yüksek biyobelirteç sayısı* (NLRP3, GDF15, HE4)	NT-proBNP-düşük (n = 56)	NT-proBNP-yüksek (n = 32)	p-değeri
Yüksek biyobelirteç yok.	24 (%42,9)	15 (%46,9)	0,82
1 biyobelirteç yüksek	21 (%37,5)	13 (%40,6)	0,69
≥ 2 biyobelirteç yüksek	11 (%19,6)	4 (%12,5)	0,56
≥ 1 biyobelirteç yüksek	32 (%57,1)	17 (%53,1)	0,82

NT-proBNP düzeyi normal (≤ 125 pg/mL) olan hastaların %19,6'sı (11/56) iki veya daha fazla biyobelirteçte (> 75. persentil) yüksek düzey gösterdi. Buna karşılık NT-proBNP'si yüksek (> 125 pg/mL) olan grupta aynı durum %12,5 (4/32) oranında saptandı. İki oran arasındaki fark Fisher exact testiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,56$; OR = 1,71, 95 % GA 0,45–6,51). Çalışmada HE4 (WFDC2), GDF-15 ve NLRP3

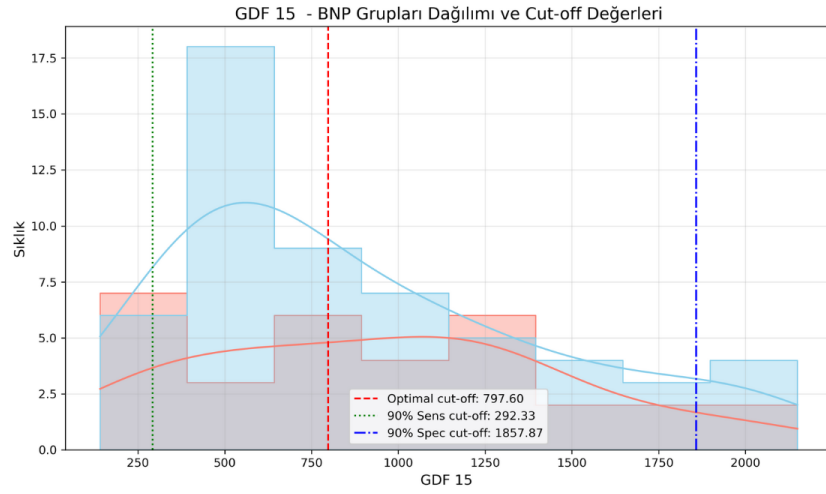
biyobelirteçleri için ROC eğrisi analizleri gerçekleştirilerek optimal cut-off değerleri belirlenmiştir. HE4 için belirlenen eşik değeri 8.77 ng/mL olup, bu cut-off değeriyle elde edilen sınıflandırma performansı %45 doğruluk, %78.1 sensitivite ve %26.8 spesifisite ile sınırlı bulunmuştur (AUC=0.39). GDF-15 için belirlenen cut-off değeri 797.60 pg/mL olup, bu değeri %58 doğruluk, %62.5 sensitivite ve %55.4 spesifisite ile sınıflandırma yapabilmektedir (AUC=0.54). NLRP3 için belirlenen optimal eşik değeri ise 0.49 ng/mL olarak bulunmuş, bu değeri elde edilen doğruluk oranı %52, sensitivite %78.1 ve spesifisite %37.5 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.49) (Şekil 4.35).

Ayrıca, %90 sensitivite ve %90 spesifisite hedeflenerek hesaplanan alternatif cut-off değerleri de analiz edilmiş, özellikle GDF-15 için 292.3 pg/mL seviyesinde %90 sensitiviteye ulaşılmış; HE4 için bu değeri 7.61 ng/mL, NLRP3 için ise 0.25 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Ancak genel olarak biyobelirteçlerin ayırt edicilik gücünün düşük olduğu, AUC değerlerinin 0.5 civarında kaldığı ve sınıflandırma performanslarının sınırlı olduğu gözlemlenmiştir.



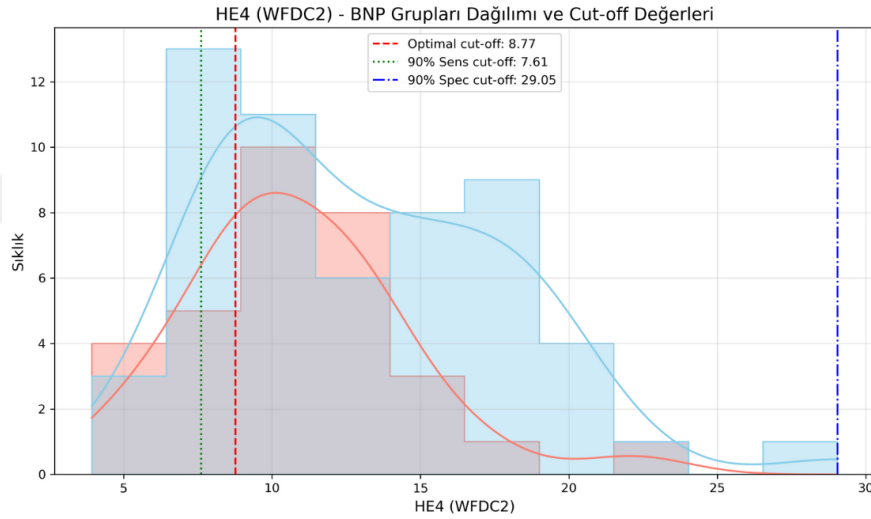
Şekil 4.35. NLRP3 dağılımı ve BNP gruplarına göre kesim (Cut-off) değerlerinin belirlenmesi.

Grafikte, NLRP3 biyobelirteç düzeylerinin BNP grubu A (mavi) ve grup B (kırmızı) hastalar arasındaki dağılımları histogram ve yoğunluk eğrileri (kernel density estimate) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.36. GDF-15 dağılımı ve NT-proBNP gruplarına göre kesim (Cut-off) değerlerinin belirlenmesi.

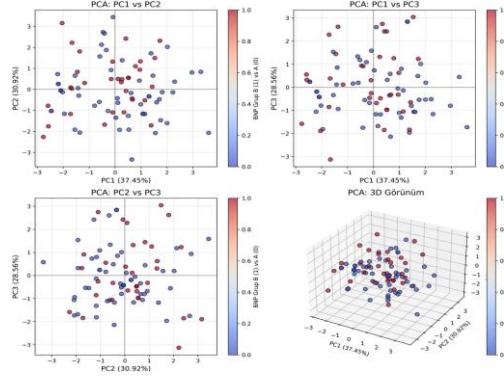
Grafik, GDF 15 biyobelirteç düzeylerinin BNP grubu A (mavi) ve grup B (kırmızı) hastalar arasındaki dağılımları histogram ve yoğunluk eğrileri (kernel density estimate) ile gösterilmiştir



Şekil 4.37. HE4(WFDC2) dağılımı ve NT-proBNP gruplarına göre kesim (Cut-off) değerlerinin belirlenmesi.

Grafik, HE4 biyobelirteç düzeylerinin BNP grubu A (mavi) ve grup B (kırmızı) hastalar arasındaki dağılımları histogram ve yoğunluk eğrileri (kernel density estimate) ile gösterilmiştir.

4.7. BİYOBELİRTEÇLERE DAYALI TEMEL BİLEŞEN ANALİZİ (PCA)



Şekil 4.38. HE4, GDF-15 ve NLRP3 biyobelirteç düzeylerine uygulanan temel bileşen analizi (PCA).

HE4, GDF-15 ve NLRP3 biyobelirteç düzeylerine uygulanan temel bileşen analizi (PCA) sonucunda, toplam varyansın büyük kısmını açıklayan üç temel bileşen belirlenmiştir: PC1 (37.45%), PC2 (30.92%) ve PC3 (28.56%). Bu üç bileşen birlikte varyansın %96.93'ünü açıklamakta olup, verideki temel yapının büyük oranda bu eksenler aracılığıyla temsil edilebildiğini göstermektedir (Şekil 4.38).

PCA iki boyutlu projeksiyonlarında (PC1-PC2, PC1-PC3, PC2-PC3), BNP grupları (Grup A ve B) renk gradyanı ile ayrılmış şekilde görselleştirilmiştir. Her ne kadar bazı alt kümelenmeler veya yönelimler gözlemlense de, gruplar arasında net bir ayrışma izlenmemektedir. Bu durum, biyobelirteç düzeylerine göre BNP gruplarının yalnızca sınırlı ölçüde ayrılabilirdiğini ve bu üç biyobelirtecine, BNP düzeylerine dayalı sınıflandırmada güçlü bir ayırt edicilik sunmadığını düşündürmektedir.

Üç boyutlu PCA grafiğinde de benzer bir görünüm izlenmiş, grup A ve B hastalarının PCA uzayında birbirine yakın dağıldığı görülmüştür. Bu bulgular, ROC analizlerinde elde edilen düşük AUC değerleriyle de tutarlıdır ve biyobelirteç düzeylerinin BNP tabanlı ayırmada sınırlı açıklayıcılığa sahip olduğunu desteklemektedir.

5. TARTIŞMA

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında NT-proBNP düzeylerine göre sınıflandırılan gruplar üzerinden, Evre B Kalp Yetmezliği'nin (EBKY) bağımsız belirleyicileri ile kardiyometabolik stres ve subklinik kardiyak disfonksiyonun erken biyobelirteçleri olarak NLRP3, GDF15 ve HE4 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, diyabet süresi, kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabetik retinopati gruplarında olanlarda bağımsız olarak çok değişkenli analizlerde EBKY olma olasılığı yüksek bulunmuştur. Diyabet süresi arttıkça NT-proBNP yüksekliği olasılığının artması; Halabi A ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Bu çalışmada diyabet süresi arttıkça NT-proBNP değerlerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, koroner arter hastalığı (KAH), bilinen kalp yetmezliği (KY) ve ciddi kronik böbrek yetmezliği (KBH) öyküsü olmayan diyabetik bireyler arasında NT-proBNP yüksekliği %26.3 olarak saptanmış olup, bu oran önceki epidemiyolojik çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Bizim çalışmamızla da uyumlu olarak Halabi ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %19'u yüksek NTpBNP (> 125 pg/mL) seviyelerinde saptanmıştır (8).

Diyabetik retinopatinin EBKY için güçlü bir bağımsız prediktör olarak belirlenmesi (OR: 12.157, %95 GA: 1.670-88.473, $p = 0.0136$), bu mikrovasküler komplikasyonun kardiyak tutulumun önemli bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda diyabetik retinopati varlığının, erken evre kalp yetmezliği (EBKY) açısından güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (OR: 12.157; %95 GA: 1.670–88.473; $p = 0.0136$). Bu bulgu, retinopatinin yalnızca lokal bir mikrovasküler komplikasyon olmadığını, aynı zamanda sistemik mikrovasküler hasarın kardiyak düzeydeki yansımalarını gösterebilecek önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, ARIC çalışması ile de paralellik göstermektedir; söz konusu çalışmada da diyabetik retinopatinin, kalp yetmezliği gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu (HR: 2.71; %95 GA: 1.46–5.05) vurgulanmıştır. Bu nedenle, diyabetik retinopati varlığı, ekokardiyografik incelemesi olmayan hastalarda bile kardiyak tutulum açısından bir uyarı işareti olarak değerlendirilmelidir (82).

Kadınlarda gözlenen daha yüksek NT-proBNP seviyelerinin başlıca nedenleri arasında hormonal etkiler, özellikle östrojenin miyokard üzerindeki stimülatör etkisi ve ventrikül duvar stresinin artması bulunmaktadır. Yaşla birlikte NT-proBNP artışı ise miyokardın elastikiyet kaybına ve ventrikül fonksiyonundaki azalmaya bağlanmaktadır. Ancak, bu bulguların aynı zamanda subklinik kalp yetmezliğinin de erken belirtisi olabileceği düşünülmektedir ve klinik semptomların henüz ortaya çıkmadığı hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (83). Diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisinde cinsiyet farklılıkları da giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Birçok çalışma, diyabetin kalp yetmezliği riskini hem erkeklerde hem de kadınlarda artırdığını, ancak bu etkinin kadınlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Reggio Emilia bölgesinde yapılan bir çalışmada, diyabetli erkeklerde kalp yetmezliği mortalite riskinin diyabeti olmayan erkeklere göre 1 ila 3 kat, diyabetli kadınlarda ise diyabeti olmayan kadınlara göre 2 ila 5 kat arttığı bildirilmiştir (84). Çalışmamızda kadınlarda görece NT-proBNP yüksek hastaların daha olmasının diğer bir açıklaması ise, erkeklere kıyasla kalp yetmezliğinin belirli bir alt tipi olan korunan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) açısından daha yüksek bir risk taşırlar. HFpEF, sıklıkla subklinik aşamada, yani belirgin semptomlar ortaya çıkmadan önce gelişebilir. Bu durum, kadınların yaşlanma sürecinde kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişikliklere daha yatkın olmalarıyla ilişkilendirilmiştir. Özellikle, kadınlarda sol ventrikül duvar sertliğinin artması ve diyastolik disfonksiyonun daha yaygın olması, subklinik kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunabilir (85-88).

Çalışmamızda NT-proBNP düzeyi düşük ve yüksek gruplar arasında HbA1c değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, ancak diyabet süresi açısından iki grup arasında fark bulunmuştur. Bu bulgu, metabolik hafıza fenomeni ve kümülatif hiperglisemik maruziyetin kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun süreli etkileriyle açıklanabilir. UKPDS ve DCCT/EDIC çalışmalarında gösterildiği üzere, geçmişteki hiperglisemik dönemler, mevcut glisemik kontrolden bağımsız olarak epigenetik değişikliklere ve kalıcı vasküler hasara yol açabilmekte, bu da kardiyak disfonksiyon belirteçlerinin yüksek kalmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla, güncel HbA1c değerleri benzer olsa da, NT-pro-BNP yüksekliği olan hastalarda daha önceki dönemlerde yaşanan uzun süreli hipergliseminin kümülatif etkileri rol oynadığı düşünülmüştür. Çalışmamızda NT-proBNP düzeyi düşük ve yüksek gruplar arasında diyabet süresi açısından saptanan farklılık da bu olası mekanizmayı destekler niteliktedir (89).

İlaç ve subkutan insülin kullanımı yakından incelendiğinde; SGLT2 inhibitörleri açısından, NT-proBNP düzeylerine göre net bir ayrışma gözlenmemiştir; ancak HbA1c'nin %7 eşikini aşmasıyla (A2, B2) ve özellikle HbA1c > %10 seviyesine ulaşıldığında (A3, B3) hem bu ajanların hem de diğer tüm oral antidiyabetiklerin reçetelenme oranlarının kademeli biçimde azaldığı belirlenmiştir. Bu örüntü, ilerleyen hastalık evrelerinde tedavi seçiminin belirgin bir “oral-parenteral geçiş” dinamiği sergilediğini düşündürmektedir. Mevcut literatür, yüksek NT-proBNP veya albuminüri gibi biyobelirteçlerle tanımlanan hasta alt gruplarında SGLT2 inhibitörlerinin erken dönemde tedaviye eklenmesinin kardiyorenal sonuçları üzerinde anlamlı fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir; bu, biyobelirteç temelli karar algoritmalarının klinik etkinlik ve maliyet etkinliği yönünden potansiyel değerini vurgulamaktadır (90).

HbA1c'nin %7 eşikini geçmesiyle birlikte insülin intensifikasyonuna geçiş hızlanmış; hem NT-proBNP hem HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu B3 (NT-proBNP $\geq$ 125 pg/mL, HbA1c > %10) alt grubunda insülin kullanım oranı en yüksek düzeye ulaşmıştır. Diyabet süresinin uzaması, azalan β -hücre rezervi ve artan kardiyometabolik yük, bu yoğun tedavi yaklaşımını tetikleyen başlıca etmenler olarak öne çıkmaktadır. Bu çerçevede, hem glisemik hedefler hem de kardiyorenal risk belirteçleri (ör. NT-proBNP) dikkate alınarak yapılandırılmış kişiselleştirilmiş tedavi algoritmaları, hasta sonuçlarını optimize etmede kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada diyabetik bireyler, kardiyak biyobelirteç (NT-proBNP) düzeyleri ve glisemik kontrol durumlarına göre alt gruplara ayrılmıştır. NT-proBNP düzeyi <125 pg/mL olan bireyler A grubu olarak tanımlanırken, bu değer $\geq$ 125 pg/mL olduğunda B grubu kapsamında değerlendirilmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından yapılan tanımlamalara göre, NT-proBNP $\geq$ 125 pg/mL düzeyi, evre B kalp yetersizliği ile uyumlu kabul edilmekte ve subklinik kardiyak disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir (91,92). Bu nedenle B grubu hastalar, asemptomatik fakat yapısal veya biyokimyasal kardiyak değişikliklerin mevcut olabileceği, ileri takip gerektiren bir klinik alt grubu temsil etmektedir.

NT-proBNP düşük grup içinde alt kümeleri arasında yapılan analizde, HbA1c %7-10 arası olan grubunun diyabet süresinin HbA1c %7'den düşük gruba göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Diyabet süresinin uzaması ile birlikte metabolik kontrolün bozulduğu ve komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. UKPDS gibi büyük kohort çalışmaları da, diyabet süresi arttıkça glisemik kontrolün sağlanmasının güçleştiğini ve komplikasyon sıklığının arttığını göstermiştir (93).

Ayrıca, NT-proBNP düşük grup içinde HbA1c düzeylerinde yükselme oldukça mikroalbüminüri düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Mikroalbüminüri, hem diyabetik nefropatinin erken dönemdeki göstergesi hem de kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk belirteçidir. Bu artışın, kötüleşen glisemik kontrol ve artan diyabet süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Glisemik kontrolün bozulması, glomerüler hiperfiltrasyon, inflamatuvar süreçler ve endotelial disfonksiyon aracılığıyla mikroalbüminüri gelişimini tetiklemektedir (94).

Bu bulgular doğrultusunda, diyabetik bireylerde sadece HbA1c değil, aynı zamanda kardiyak biyobelirteçlerin ve mikroalbüminüri düzeylerinin de düzenli takibi, subklinik komplikasyonların erken tanımlanmasına ve önlenmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda Sistatin C bazlı eGFR, NTpro-BNP ile Kreatinin bazlı eGFR'ye göre daha güçlü korelasyon göstermektedir. Bu, Sistatin C'nin subklinik kardiyak disfonksiyon ile ilişkili renal fonksiyon bozukluğunu belirlemede daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. özellikle yüksek BNP (≥ 125 pg/mL) ve orta düzey glisemik kontrol (HbA1c %7-10) ile karakterize hastalarda (B2 grubu), sistatin C bazlı eGFR'nin mikroalbüminüri ile istatistiksel olarak anlamlı ve diğer gruplardan daha güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu, kardiyak disfonksiyon ve diyabetik kontrol bozukluğunun sinerjistik etkisi altındaki hastalarda, sistatin C'nin kreatinine kıyasla daha hassas bir böbrek fonksiyon belirteci olarak klinik değerlendirmede tercih edilebileceğini düşündürmektedir (95,96).

765 hasta arasından rastgele seçilen 88 hastadan GDF15, NLRP3 ve HE4 biyobelirteçlerine ait ELISA çalışılmıştır. Özellikle GDF15, NLRP3 ve HE4 biyobelirteçlerine ait ELISA protokollerinde; bu çalışmada elde edilen yüksek korelasyon katsayıları ($R^2 > 0.98$), kullanılan ELISA protokollerinin doğruluğunu ve biyobelirteç düzeylerinin kantitatif olarak güvenilir biçimde ölçülebildiğini göstermektedir.

Yapılan karşılaştırmalarda, biyobelirteç alt grubunda güncel yaş, cinsiyet, NT-proBNP ve HbA1c düzeyleri bakımından genel çalışma popülasyonuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, alt grubun örnekleme yanlılığı içermediğini ve ana kohortu temsil etme yeterliliğini taşıdığını göstermektedir. Nitekim epidemiyolojik çalışmalarda, alt grup analizlerinin güvenilirliği ve elde edilen sonuçların genellenebilirliği, örneklemin temsiliyet düzeyine doğrudan bağlıdır.

Özellikle klinik biyobelirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarda, yaş ve cinsiyet gibi temel demografik değişkenlerdeki farklılıklar, biyobelirteç düzeylerini anlamlı şekilde etkileyebileceğinden, bu parametrelerde homojenliğin sağlanması, yorum gücünü

artırmaktadır. Aynı şekilde NT-proBNP ve HbA1c gibi kardiyometabolik belirteçlerdeki benzerlik, biyobelirteç düzeylerindeki farklılıkların bu temel klinik faktörlerden bağımsız olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir. Bu yönüyle alt grup analizlerinden elde edilen sonuçların, genel diyabetik hasta popülasyonuna uyarlanabilirliği güçlenmiştir (97,98).

Çalışmamızda, NT-proBNP düzeylerine göre ikiye ayrılan gruplar arasında GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, NT-proBNP düzeyinin biyobelirteç seviyeleri üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Özellikle GDF-15 ve HE4 için gözlenen düşük veya ihmal edilebilir düzeydeki etki büyüklükleri, bu biyobelirteçlerin doğrudan NT-proBNP ile paralel seyretmediğini düşündürmektedir.

Glisemik kontrol düzeylerine göre gerçekleştirilen alt grup analizleri, özellikle GDF-15'in metabolik stres yanıtıyla ilişkili biyolojik profilini daha ayrıntılı biçimde ortaya koymuştur. HbA1c düzeylerine göre yapılan sınıflandırmada, orta ve yüksek HbA1c grupları arasında GDF-15 düzeylerinin anlamlı biçimde farklılık göstermesi, bu biyobelirtecin yalnızca kardiyovasküler riskin değil, aynı zamanda glisemik disfonksiyonun da bir yansıtıcısı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, GDF-15'in tip 2 diyabet yönetiminde yalnızca tanısal değil, potansiyel olarak terapötik bir hedef olabileceğini öne süren güncel literatürle tutarlılık göstermektedir (64).

Subklinik kardiyak disfonksiyonun eşlik ettiği gruplar arasında GDF-15 düzeylerindeki belirgin farklar, biyobelirtecin yalnızca metabolik değil aynı zamanda kardiyak stresle de bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Ancak çoklu karşılaştırmalara yönelik yapılan düzeltmeler sonrasında bazı p-değerlerinin anlamlılık sınırının üzerinde kalmış olması, bu sonuçların öncül nitelikte değerlendirilmesini ve daha büyük örneklemlemlerle doğrulanmasını gerektirmektedir. Gözlenen yüksek etki büyüklükleri ise, GDF-15'in özellikle kötüleşen glisemik kontrol ile kardiyak disfonksiyonun birlikte görüldüğü hasta gruplarında daha anlamlı biyolojik yanıtlar verebileceğine işaret etmektedir.

Öte yandan, inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak değerlendirilen NLRP3 düzeylerinde, glisemik kontrol ya da subklinik kardiyak disfonksiyon temelinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm alt gruplarda gözlenen düşük etki büyüklükleri, NLRP3 inflamasyonunun bu hasta popülasyonunda henüz belirginleşmemiş olabileceğini veya bu biyobelirtecin farklı bir patofizyolojik eksene karşılık geldiğini düşündürmektedir. Bu durum, inflamasyonun diyabetik kardiyomiyopati bağlamında heterojen seyreden ve klasik biyobelirteçlerle doğrudan örtüşmeyen bir eksende rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Buna karşılık, HE4 ve NLRP3 için yapılan çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamış ve etki büyüklükleri genellikle ihmal edilebilir düzeyde kalmıştır. Bununla beraber, inflamazom yanıtının diyabetik hastalardaki tam spektrumunu ortaya koyabilmek için yalnızca NLRP3 düzeylerinin ölçülmesi yeterli olmayabilir; kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18 gibi inflamatuvar mediyatörlerle birlikte, ilgili genlerin ekspresyon düzeylerinin ve bu ekspresyonu düzenleyen mikroRNA'ların da dikkate alınması gerekmektedir. Bu bütüncül yaklaşım, inflamasyonun moleküler mekanizmalarının ve kardiyometabolik riskin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlayabilir.

Genel olarak elde edilen bulgular, GDF-15'in özellikle orta-yüksek HbA1c düzeylerinde belirgin artış gösterdiğini ve glisemik bozulmanın biyokimyasal düzeydeki etkilerini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. HE4 için benzer bir eğilim olmakla birlikte, istatistiksel olarak daha zayıf düzeyde desteklenmiştir. NLRP3'ün ise çalışılan kohortta belirgin bir ayırıştırıcı rol oynamadığı görülmüştür. Bu farklılıklar, biyobelirteçlerin patofizyolojik etkilenme yollarının heterojenliğini yansıtmakta olup, klinik uygulamalarda her biyobelirtecın hastalık evresi, metabolik kontrol durumu ve kardiyak yük ile ilişkili olarak ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (24,99).

NT-proBNP düzeyi düşük (≤ 125 pg/mL) olan bireylerden oluşan hasta alt grubunda, NLRP3, GDF-15, HE4 (WFDC2) ve düzeylerine dayalı olarak yapılan analiz, biyobelirteç profillerine göre belirgin biyokimyasal heterojenlik taşıyan klinik alt grupların varlığını ortaya koymuştur.

Kardiyak hacim-gerilim yükünü en duyarlı şekilde yansıtan biyokimyasal gösterge olarak kabul edilen NT-proBNP'nin yükseldiği klinik durumlarda, oksidatif stres, fibrozis progresyonu ve inflammasom aktivitesini temsil eden biyobelirteçlerin de paralel olarak artması patofizyolojik açıdan öngörülebilir. Ancak çalışmamızda, iki veya daha fazla biyobelirteci $\geq$ %75 persentil düzeyinde yüksek olan olguların prevalansı NT-proBNP yüksek alt grubunda %12,5 iken, NT-proBNP normal alt grubunda %19,6 olarak saptanmıştır. Bu bulgu, volüm-basınç yüküne duyarlı natriüretik peptid yanıtı henüz aktive olmaksızın inflamasyon-fibrozis ekseninde belirgin biyokimyasal değişikliklerin ortaya çıkabildiğini ve çoklu biyobelirteç panelinin NT-proBNP'den bağımsız "sessiz" kardiyometabolik stresi tanımlamada ilave değer sağlayabileceğini göstermektedir. Bulguların klinik ve prognostik geçerliliğinin teyidi için, geniş örneklemli, çok-merkezli ve prospektif tasarımlı kohortlarda net yeniden sınıflandırma iyileşmesi (NRI) dahil ileri doğrulama analizleri gereklidir.

TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) çalışmasının post-hoc analizlerinde, spironolaktonun klinik etkinliğinin yalnızca natriüretik peptid (BNP/NT-proBNP) düzeyi düşük olan, yani henüz belirgin kardiyak semptom gelişmemiş, "sessiz stres" altındaki hasta grubunda anlamlı olduğu gösterilmiştir (HR: 0.46; %95 GA: 0.26–0.79). Buna karşılık, yüksek BNP düzeyine sahip olgularda spironolakton tedavisinin anlamlı bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Bu durum, subklinik dönemde yapılan müdahalelerin tedavi etkinliği açısından kritik olduğunu ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, semptomatik kalp yetmezliği tanısı almamış, ancak biyobelirteç düzeyleriyle kardiyak stresin izlerini taşıyan olası "sessiz stres" grubunun oranının yüksek olması, bu erken dönemde yapılacak tanıs ve tedavi edici yaklaşımların potansiyel önemini desteklemektedir.

Söz konusu biyobelirteçlerin her biri, diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisinde merkezi rol oynayan özgül mekanizmaları yansıtmaktadır: GDF-15, mitokondriyal stres, hücrel yaşlanma ve sistemik inflamasyonla ilişkili olup kardiyomiyosit düzeyindeki metabolik adaptasyon süreçlerini yansıtırken; HE4, kardiyak fibrojenesis, ekstrasellüler matriks birikimi ve dokusal yeniden yapılanma süreçleriyle ilişkilidir. NLRP3 ise inflamatuvar sinyal iletim yolları üzerinden kardiyak inflamasyonun sürdürülmesinde ve miyosit hasarının tetiklenmesinde işlev görmektedir [1–3]. Bu biyobelirteçlerin biyolojik temsiliyetleri göz önünde bulundurulduğunda, yalnızca hemodinamik stres göstergesi olan NT-proBNP'nin ötesine geçerek, hücrel düzeydeki patofizyolojik süreçlerin değerlendirilmesine imkân sağladıkları görülmektedir. Nitekim elde edilen dağılım, biyobelirteç düzeyi yüksek olan bireylerin glisemik kontrol açısından daha bozulmuş, lipid profili açısından daha aterosjenik bir özellik taşıdığını ortaya koymakta; bu bireylerin klinik izlem açısından öncelikli değerlendirilmesi gerektirebileceğini düşündürmektedir (24,100).

Çalışmamızda NLRP3, HE4 (WFDC2), GDF-15 ve biyobelirteç düzeylerinin klinik ve biyokimyasal belirleyicilerini ortaya koymak amacıyla yapılan korelasyon ve hem tek değişkenli hem çok değişkenli lineer regresyon analizleri, her biyobelirtecın özgün patofizyolojik süreçlerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Korelasyon analizlerimizde; Çalışmamızda, NLRP3 inflammasom biyobelirtecı ile trombosit sayısı arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. NLRP3 ile trombosit sayısı arasındaki korelasyon ($r = 0.39$, $p < 0.001$), inflamatuvar stres altındaki diyabetik bireylerde inflammasom aktivitesinin hematolojik ve metabolik parametrelerle etkileşimini ortaya koymaktadır. Bu bulgu diğer olası karıştırıcı değişkenler

kontrol edilerek çoklu lineer regresyon analizimizde de doğrulanmıştır. Bu bulgular, önceki klinik ve deneysel çalışmalarla uyumlu olarak, NLRP3 inflammasomunun tromboinflamatuvar süreçlerde aktif rol oynadığını düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda da, inflamatuvar süreçlerde trombositlerin aktif birer efektör hücre olarak görev aldığı gösterilmiştir (103).

Literatürde, NLRP3 inflammasomu ile trombosit aktivasyonu arasındaki ilişki farklı klinik bağlamlarda detaylı biçimde gösterilmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda trombositlerde artmış NLRP3 ekspresyonu, ortalama trombosit hacmi (MPV) ile güçlü pozitif korelasyon göstermekte olduğu bildirilmiş olup trombosit aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, aktif Crohn hastalarında trombosit NLRP3 düzeyi ile P-selektin ekspresyonu arasında güçlü korelasyon bildirilmiş; NLRP3 artışı, trombositlerin pro-inflamatuvar fenotipe geçişini yansıtan bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Bu bağlamda, bizim çalışmamızda gözlenen pozitif korelasyonun, trombosit aktivasyonunun dolaylı bir yansıması olabileceği ve inflamasyonun şiddetiyle ilişkili trombosit yanıtını temsil ettiği düşünülmektedir.

Deneysel modellerde, NLRP3 inflammasomunun farmakolojik inhibisyonu (ör. MCC950 veya klorojenik asit gibi ajanlarla), inflamatuvar mediatörlerin azalmasına ve üre düzeylerinde belirgin düşüşe yol açarak, inflamasyon kaynaklı böbrek hasarının gerilemesine katkı sağlamıştır. Luo ve arkadaşlarının (2017) NLRP3 inflamazomunun diyabetik kardiyomiyopati gelişimindeki kilit rolünü vurgulayan çalışması , bu biyobelirtecın subklinik kardiyak disfonksiyonun erken tanısında potansiyel değerini artırmaktadır. Ancak bulgularımızdaki fenotipik paternlerin NLRP3 için NT-proBNP ile korele olmaması, farklı bir patofizyolojik yolak üzerinden çalışabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, NLRP3 inflammasomunun özellikle diyabetik bireylerde hem trombosit davranışı ile ilişkili olarak subklinik inflamatuvar stresin bir yansıması olabileceği öne sürülebilir. Bu bağlamda, NLRP3 inflammasomu ve yolağı sadece bir biyobelirteç hedefi değil, aynı zamanda tromboinflamatuvar ve kardiyometabolik etkileşimlerin potansiyel terapötik hedeflerinden biri olarak değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak uzunlamasına ve müdahale odaklı çalışmalar, bu ilişkilerin nedenselliğini daha güçlü biçimde aydınlatılabilir ve klinik uygulamada inflammasom temelli risk sınıflandırmasının temelini oluşturabilir (104-106).

GDF-15 biyobelirteci için yapılan çoklu regresyon analizinde HDL-kolesterol düzeyindeki azalma ve statin kullanımı GDF-15 düzeyini anlamlı olarak etkileyen bağımsız

değişkenler olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, GDF-15'in dislipidemi ve farmakolojik lipid regülasyonu ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde GDF-15, metabolik stresin, mitokondriyal disfonksiyonun ve inflamasyonun bir göstergesi olarak tanımlanmış; özellikle düşük HDL düzeyleri ve statin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (24,107).

GDF-15 ile NT-proBNP arasında anlamlı bir korelasyon ve karıştırıcı faktör kontrolü amaçlı yapılan çoklu regresyon analizlerinde de ilişki saptanmamış olması ancak glisemik kontrol ile ilişki saptanmış olması GDF-15'in esasen kardiyak hacim yükünden çok mitokondriyal stres, hücre yaşlanma ve inflamatuvar yük gibi metabolik mekanizmaları yansıttığını düşündürmektedir. Literatürde, GDF-15'in dismetabolik koşullarda, özellikle oksidatif stres ve insülin direnci ile ilişkili olarak yükseldiği, aterosklerotik dislipidemi ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği bildirilmektedir (24,108). Bu bağlamda çalışmamızda GDF-15'in HDL-kolesterol ile negatif ve trigliserid ile pozitif korelasyonu, ayrıca TG/HDL-C oranı ve TyG indeksi ile olan anlamlı ilişkileri, bu biyobelirtecin metabolik stres yanıtı bağlamında klinik anlam taşıdığını desteklemektedir. Çok değişkenli analizlerde de karıştırıcı faktörlerin kontrolü sonrası bu ilişki devam etmiştir. Bu bulgular, Kempf ve arkadaşlarının (2012) diyabetik popülasyonda yüksek GDF-15 düzeylerinin kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir öngörücü olduğunu bildiren bulgularının muhtemel mekanistik temelini sunmaktadır (26). Özellikle yüksek TyG indeksine sahip bireylerde GDF-15 düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek bulunması, GDF-15'in subklinik kardiyometabolik riski tanımlamada tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu bulgular Adela ve arkadaşlarının (2015) ortaya koyduğu GDF-15'in kardiyovasküler hastalık ve diyabet patogenezi içindeki çoklu sinyal yollarını etkileme mekanizmasıyla paralellik göstermektedir (109). Bu korelasyonlar, GDF-15'in sadece bir inflamatuvar belirteç olmaktan ziyade, kardiyometabolik süreçlerin aktif bir modülatörü olarak işlev görebileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak literatürde bu konuda sınırlı çalışma olması nedeniyle GDF-15 ve TyG indeksi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HE4 ile metabolik disfonksiyonu yansıtan trigliserit bazlı indeksler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır; özellikle TyG (trigliserid-glukoz) indeksi ile HE4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon belirlenmiş ve TyG çeyreklikleri arttıkça HE4 medyan düzeylerinde kademeli artış gözlenmiştir, çok değişkenli analizlerde de karıştırıcı faktörlerin kontrolü sonrası bu ilişki devam etmiştir. Bu bulgular, HE4'ün yalnızca kardiyorenal disfonksiyonu değil, aynı zamanda metabolik disfonksiyonu da yansıtabileceğine işaret etmektedir. Nitekim, Li ve arkadaşlarının 2.104 kadın hastayı içeren NHANES 2001–2002 verilerini kullandığı çalışmada da metabolik sendrom tanısı

alan bireylerde HE4 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, özellikle yüksek trigliserid ve düşük HDL-C düzeylerinin HE4 ile pozitif ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda TyG indeksine göre HE4 düzeylerinde saptanan bu artış, literatürdeki bu verilerle uyumludur ve HE4'ün metabolik disfonksiyonun biyobelirteci olabileceği yönündeki hipotezi desteklemektedir (110). Y Tang ve arkadaşlarının (2024) diyabetik nefropati çalışmasında HE4'ün mikroalbüminüri ile güçlü ilişkisini göstermeleri, bizim çalışmamızda da spot mikroalbümin çeyreklik grupları arasında HE4 düzeylerinde saptadığımız anlamlı fark ($p = 0.042$) ile uyumludur ve HE4'ün hem renal hem de kardiyak disfonksiyonu yansıtan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HE4 biyobelirteci ile NT-proBNP düzeyleri arasında NT-proBNP düşük bireylerde zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak ilişkinin etki büyüklüğünün zayıf olması ve özellikle NT-proBNP düzeyi düşük bireylerde daha belirgin hale gelmesi, bu bulgunun klinik yorumunda dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir. Literatürde HE4 düzeylerinin tip 2 diyabetli bireylerde renal fonksiyon bozukluğu ve diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (111) ve bu bulgular, bizim çalışmamızda da spot mikroalbümin düzeyine göre oluşturulan çeyreklik gruplar arasında HE4 düzeylerinde saptanan anlamlı farkla örtüşmektedir. Ayrıca HE4'ün kardiyak disfonksiyon ile ilişkisi de farklı hasta gruplarında gösterilmiştir: Piek ve ark. 2017 yılındaki çalışmasında, kronik kalp yetmezliği hastalarında HE4 düzeylerinin hastalık şiddeti ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya koyarken; Tang ve ark. (2024), akut kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı birlikteliği olan hastalarda HE4'ün kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir (112,113). Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, HE4'ün kardiyorenal metabolik disfonksiyonun ilerlemiş evrelerinde potansiyel bir biyobelirteç olarak rol oynayabileceği, ancak ekstrasellüler matriks modülasyonu gibi görevleri olsa da fibrozisin çok erken evre patolojilerini değerlendirmede sınırlılıkları olabileceği ve bu nedenle daha geniş örneklemelerle desteklenmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda, diyabetik kardiyomiyopatinin altında yatan mekanizmaları ve risk faktörlerini daha iyi anlayabilmek için, subklinik kardiyak disfonksiyonu etkileyen faktörlerin sistematik bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla hiyerarşik çok değişkenli lojistik regresyon modellemesi yaklaşımı kullanılmıştır. Bu metodolojik yaklaşım, her bir değişken grubunun katkısını aşamalı olarak değerlendirmeye ve farklı faktör kategorilerinin etkilerini ayırt etmeye olanak sağlamıştır.

Hiyerarşik lojistik regresyon yaklaşımımız, subklinik kardiyak disfonksiyonu açıklamada ardışık olarak eklenen değişken gruplarının etkisini ortaya koymuştur. İlk iki

basamak, demografik (özellikle ileri yaş ve kadın cinsiyeti) ile kardiyometabolik faktörlerin hâlen en baskın belirleyiciler olduğunu gösterdi. Diyabet süresinin modele eklenmesi, kronik glisemik yükün miyokardiyal yapıda birikerek disfonksiyon riskini artırdığını teyit etmektedir. Diyabet süresinin modele eklenmesi, kronik glisemik yükün miyokardiyal yapıda birikerek disfonksiyon riskini artırdığını teyit etmektedir. Uzun süreli hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimine ve buna bağlı olarak miyokardiyal fibrozis ve diastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Komplikasyonların eklenmesiyle retinopatinin güçlü bir risk göstergesi hâline gelmesi ise, diyabetik mikroanjiyopatinin sadece retina değil kalp mikrovaskülatürü üzerinde de etkileri bulunduğu işaret edebilir. Bu sonuç, göz dibi bulgularının kardiyak taramalarda potansiyel “ara belirteç” olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın son aşamasında modele eklenen yeni biyobelirteçler (GDF-15, HE4, NLRP3), genel model açıklayıcılığına yalnızca sınırlı düzeyde katkı sağlamış ve istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu durum, iki olası yoruma açık bir bulgudur. İlk olarak, çalışmanın örneklem büyüklüğünün, söz konusu inflamatuvar belirteçlerin muhtemelen küçük fakat klinik açıdan anlamlı etkilerini saptamada yetersiz kalmış olabileceği düşünülmektedir. İkinci olarak ise, subklinik kardiyak disfonksiyonun erken evrelerinde bu biyobelirteçlerdeki biyolojik yanıtın henüz ölçülebilir düzeye ulaşmamış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Her iki olasılık da, söz konusu biyobelirteçlerin prediktif değerinin daha güçlü biçimde ortaya konulabilmesi için geniş örneklemli, prospektif ve zaman serisi temelli çalışmalara duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda NT-proBNP temelli EBKY sınıflamasında, patofizyolojiye özgü biyobelirteçlerin ek prognostik değerinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu, buna karşın diyabetik retinopati varlığı ve kronik metabolik yük gibi klinik göstergelerin subklinik kardiyak disfonksiyonun öngörülmesinde daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (115). Bu sonuçların olası nedeni, NT-proBNP duyarlılığının, miyokardiyal fibrozisin yerleştiği ve geri dönüşsüz kardiyak yeniden yapılanmanın başladığı geç evrelere doğru artmasıdır. Dolayısıyla erken evrelerde—fibrotik değişikliklerin henüz minimal olduğu dönemde—NT-proBNP’nin sensitivitesi düşebilir. Çalışmamızın bulguları, NT-proBNP temelli sınıflamanın duyarlılık konusundaki kısıtlamalarına ilişkin güncel literatürdeki tartışmaları desteklemektedir. STEP-HFpEF çalışmasında uygulanan yüksek NT-proBNP eşik değerinin, semptomatik olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri düşük kalan hastaların dışlanmasına yol açtığı bildirilmiş; buna karşılık SUMMIT çalışmasında ise daha kapsayıcı bir hasta seçimi stratejisi benimsenmiştir. Benzer şekilde, bu aşamada hastalık yükünü tam

olarak yakalayabilmek için ileri ekokardiyografik teknikler (örn. speckle-tracking strain, kardiyak MR T1 mapping) gibi hassas görüntüleme yöntemleri gereklidir. Böylece biyobelirteç-klinik parametre ikilisinin yetersiz kaldığı erken fazlarda, doku düzeyindeki subklinik bozulmalar tanınabilir ve hastalar uygun zamanda müdahale şansına kavuşabilir.

Yeni inflamatuvar biyobelirteçler ise şimdilik ek tanısal fayda sağlamada sınırlı görünmekle birlikte, daha büyük ölçekli ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmeye değerdir. Bu sonuçlar, biyobelirteç odaklı tarama stratejilerinin, özellikle mikroanjiyopati bulgularıyla zenginleştirilmesi hâlinde, subklinik disfonksiyonun erken saptanmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, NT-proBNP düzeyi düşük (<125 pg/mL) olmasına rağmen biyobelirteç düzeylerine göre anlamlı farklılıklar gösteren bir hasta profili saptanmıştır. GDF-15, HE4 (WFDC2) ve NLRP3 biyobelirteçlerinin kombinasyonlarına göre yapılan değerlendirmede, hastaların %25'inin ($n=14$) en az iki biyobelirteci yüksek düzeyde bulunmuştur. Özellikle tüm biyobelirteçleri yüksek olan az sayıdaki hastanın yanı sıra, ikili kombinasyonlarda da anlamlı bir oran (%19.6) dikkat çekmektedir. Bu bulgular, klasik kardiyak belirteç olan NT-proBNP'nin normal aralıkta olması durumunda dahi, biyobelirteç düzeylerinin subklinik kardiyometabolik stresin varlığını gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde GDF-15 ve HE4 gibi biyobelirteçlerin inflamasyon, oksidatif stres ve doku yenilenmesi süreçleriyle yakından ilişkili olduğu; NLRP3 inflamasyon kompleksi aktivasyonunun ise kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynayabileceği bildirilmiştir [1–3]. Bu bağlamda, biyobelirteç kombinasyonları üzerinden yapılan analiz, sadece her bir biyobelirtecin ayrı ayrı düzeylerinden ziyade, birlikte değerlendirilmesinin klinik anlamını vurgulamaktadır. Ayrıca, NT-proBNP düzeyi normal olduğu halde birden fazla biyobelirteci yüksek olan hastaların varlığı, klasik biyobelirteçlerin ötesine geçen, çok boyutlu bir risk değerlendirme yaklaşımının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu hasta grubunun kardiyometabolik komplikasyonlar açısından daha yakından izlenmesi ve erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesi, ilerleyen dönemlerde oluşabilecek advers klinik sonuçların önlenmesine katkı sağlayabilir.

Halabi ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların %78'inde (629 hasta) anormal ekokardiyografik parametre $e' < 8$ cm/s, görülmüştür. Bunu %44 ile LAVi > 34 ml/m² (351 kişi) takip etmektedir. Diğer ekokardiyografik parametreler daha az yaygındır: GLS $\geq -16\%$ katılımcıların %17'sinde (126 kişi), E/e' ≥ 14 katılımcıların %15'inde (114 kişi), ve LVMI > 88 g/m² (kadınlarda) veya > 102 g/m² (erkeklerde) katılımcıların %14'ünde (113 kişi) görülmüştür. Ancak yalnızca yüzde 19'unda NT-proBNP yüksekliği görülmüştür. Aynı

çalışmada erken tanı için kullanılan MAGGIC HF, WATCH-DM skorlarının zaman bağımlı ROC eğrilerinde, %90 duyarlılık seviyesinde özgüllük tüm skorlar için %50'nin altında kalmıştır, yani yüksek riskli hastaları doğru tespit etme kapasitesi yüksek olsa da, düşük riskli hastaları doğru tanımlama kapasitesi kısıtlıdır. Bunun yanında MAGGIC skorunu hesaplamasında kan şekeri veya HbA1c dahil edilmemektedir. BCN Bio-HF DM veya glisemik kontrol ile ilgili hiçbir faktörü kullanmamaktadır. WATCH-DM skoru, metabolik faktörlerin hesaplanması için sadece açlık plazma glukozunu kullanır. Bu nedenle araştırmacılar T2DM hastalarında stage B kalp yetmezliği taraması için klinik parametreler ve biyobelirteçlerin çeşitli yönlerini birleştiren yeni stratejilerin geliştirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu yüzden keşif amaçlı biyobelirteçleri değerlendiren çalışmaların önemi vardır (115).

Diyabette Evre B kalp yetersizliği patogeneğine yönelik geliştirilen yeni biyobelirteçlerin çok değişkenli analizlerde bazı metabolik risk profilleriyle anlamlı ilişkiler göstermesine rağmen, bu belirteçlerin subklinik disfonksiyon sınıflamasına doğrudan katkı sağlamaması dikkat çekicidir. Özellikle NT-proBNP düzeyleri normal olmasına rağmen subklinik kardiyak disfonksiyon riski yüksek olan bireylerin tanımlanabilmesi, klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir. Bu sessiz hasta grubunun atlanması, tanıda gecikmeye ve tedavi fırsatlarının kaçırılmasına neden olabilir. Nitekim eko-kardiyografik değerlendirmeye sınırlı erişim, REVOLUTION-HF (REal WOOrLd EdUcATION in HF) çalışmasında da gösterildiği üzere, tanı sürecinde önemli gecikmelere ve sağlık sistemi üzerine artan ekonomik yüke yol açmaktadır. Bu nedenle, erken evre kardiyak disfonksiyonun zamanında tanınabilmesi için yalnızca hemodinamik yükü değil, altta yatan patofizyolojik süreçleri daha özgün biçimde yansıtan yeni nesil biyobelirteçlerin geliştirilmesine ve klinik pratiğe entegre edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (78).

Buna ek olarak, çalışmamızın önemli katkılarından biri, bu biyobelirteçler için diyabetik popülasyonda subklinik kardiyak disfonksiyonu öngörmeye yönelik net olarak kabul görmüş ve yaygın kullanılan cut-off değerlerinin literatürde bulunmamasıdır. Mevcut çalışmalar çoğunlukla bu molekülleri kardiyovasküler prognoz, mortalite veya renal disfonksiyon gibi geniş klinik sonuçları bağlamında ele almakta; spesifik eşik değerler ise genellikle tanımlanmamış veya farklı hasta popülasyonları arasında değişkenlik göstermektedir. Bu eksiklik, biyobelirteç temelli risk sınıflandırmalarında standardizasyonu zorlaştırmakta ve karşılaştırmalı analizleri sınırlamaktadır.

Youden indeksine göre belirlenen optimal eşik değerleri (HE4: 8.77 ng/mL, GDF-15: 797.60 pg/mL, NLRP3: 0.49 ng/mL) görülmüştür. Bunun yanında, çalışmamızda hem

optimal hem de %90 sensitivite ve spesifisiteye göre hesaplanan alternatif cut-off değerlerinin (örneğin GDF-15 için 292.3 pg/mL, HE4 için 7.61 ng/mL, NLRP3 için 0.25 ng/mL) sunulması, literatürdeki diğer çalışmalara temel oluşturabilecek niteliktedir.

Bununla birlikte, persentil temelli cut-off yaklaşımı, özellikle bu konuda referans aralıkların henüz net tanımlanmadığı yeni biyobelirteçler için literatürde sıkça tercih edilen alternatif bir yöntemdir. Bu bağlamda, çalışmamızda her bir biyobelirteç için hesaplanan 75. persentil değerleri (HE4 için 14.77 ng/mL, GDF-15 için 1270.13 pg/mL, NLRP3 için 1.06 ng/mL), yüksek düzeyli alt grupların tanımlanmasında kullanılabilecek anlamlı eşikler sunmaktadır. 75. persentilin üstünde yer alan değerlerin kardiyometabolik risk artışıyla ilişkili olabileceği, daha önce yapılmış bazı inflamasyon, fibrozis ve metabolik bozukluk çalışmalarında da vurgulanmıştır (24). Ayrıca düşük ve yüksek NT-proBNP gruplarında hesaplanan persentil dağılımlarının büyük ölçüde benzer olması, bu biyobelirteçlerin NT-proBNP düzeyinden bağımsız olarak klinik risk katmanlarını tanımlamada kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tüm hasta grubunda gerçekleştirilen K-means kümeleme analizi, biyobelirteç temelli dört özgün fenotipin tanımlanmasına olanak sağlamış ve diyabetik kardiyomiyopatinin hem moleküler düzeyde heterojenliğini hem de farklı paternlerini ortaya koymuştur. Bu kümelerin yalnızca biyobelirteç profilleriyle değil, aynı zamanda NT-proBNP düzeyi, glisemik kontrol, lipid parametreleri ve yaş gibi klinik değişkenlerle de anlamlı şekilde farklılaşması, tanımlanan alt grupların olası klinik karşılıklarını desteklemektedir.

Bu bulgular, PURSUIT-HFpEF çalışmasında diyabetik kalp yetersizliği olan bireylerin klinik skorlamaya dayalı olarak subfenotiplere ayrılması ile benzer bir yaklaşımı yansıtmaktadır. Söz konusu çalışmada, T2DM'li hastalar WATCH-DM skorlarına göre ayrılarak prognoz farklılıkları tanımlanmış ve bu sınıflamanın klinik öngörü açısından değeri vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise biyobelirteç temelli sınıflama, biyolojik farklılıkların yanı sıra kardiyometabolik profil çeşitliliğini de yansıtarak benzer şekilde alt grup ayrımının klinik olarak anlamlı olabileceğini göstermektedir (116).

Düşük inflamatuvar aktiviteyle karakterize edilen ilk grup, daha stabil bir fenotip izlenimi sunarken; HE4 düzeyi yüksek olan ikinci grup, fibrotik yeniden yapılanma sürecine duyarlılığı düşündürmektedir. Üçüncü grup, inflamasyon baskın NLRP3 profili ile ön plana çıkarken; GDF-15 düzeylerinin yüksek olduğu dördüncü grup ise, özellikle genç hastalarda görülen mikroalbuminüri oranıyla kardiyorenal etkileşimi yansıtan bir fenotip sunmaktadır. Diyabetes mellitus'a özgü olmamakla birlikte, Adriaan A. Voors ve çalışma arkadaşları tarafından European Journal of Heart Failure dergisinde yayımlanan biyobelirteç odaklı

temel bileşen analizi (Principal Component Analysis, PCA) gibi yöntemler, kardiyometabolik hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda biyobelirteç profilleri aracılığıyla altta yatan patofizyolojik paternlerin daha derinlemesine anlaşılmasına olanak tanımaktadır. Çalışmamızda HE4, GDF-15 ve NLRP3 biyobelirteç düzeylerine uygulanan ileri istatistiksel yöntemlerden olan temel bileşen analizi (PCA), verinin büyük ölçüde üç bileşenle temsil edilebildiğini göstermiştir. Ancak iki ve üç boyutlu projeksiyonlarda NT-proBNP düzeylerine göre tanımlanan gruplar arasında net bir ayırım gözlenmemiştir. Bu bulgu, ilk bakışta bu biyobelirteçlerin BNP düzeyine göre yapılan gruplamada yeterince ayırt edici olmadığı izlenimini verse de, bu durum esasen NT-proBNP'nin sınırlı duyarlılığı ile açıklanabilir (117).

NT-proBNP, özellikle ileri evre kalp yetmezliğinde tanısal değeri yüksek olan bir biyobelirteç olmakla birlikte, subklinik kardiyak disfonksiyon evrelerinde duyarlılığı azalabilmektedir. Bu nedenle, çalışmada kullanılan BNP cut-off değerleri (örneğin 125 pg/mL), bazı hastalarda henüz klinik düzeye ulaşmamış ancak moleküler düzeyde belirginleşmiş patofizyolojik süreçleri yansıtmakta yetersiz kalabilir. Dolayısıyla biyobelirteç düzeylerindeki değişim, NT-proBNP düzeylerindeki farklılıkla tam olarak örtüşmeyebilir. Çalışmada doğrudan kardiyak fonksiyona yönelik görüntüleme verisi olmamasına rağmen, HE4, GDF-15 ve NLRP3 düzeylerine uygulanan PCA analizi ile elde edilen yüksek temsiliyet oranları, biyobelirteçlerin hasta grupları arasındaki biyolojik çeşitliliği yansıttığını düşündürmektedir. Bu bulgu, subklinik düzeyde devam eden inflamatuvar veya fibrotik süreçlerin, henüz BNP düzeylerine yansımadan biyobelirteç düzeylerinde izlenebileceği hipotezini desteklemektedir.

GDF-15 ve NLRP3, HE4 gibi belirteçler; inflamasyon, oksidatif stres, fibrozis gibi farklı patofizyolojik yolları yansıtmakta ve bunlar çalışmalara göre çoğu zaman NT-proBNP düzeyinden önce artış gösterebilir. Bu nedenle bu biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, daha kapsamlı klinik sınıflamalarla, görüntüleme bulgularıyla ya da uzun dönem prognozla, veya biyobelirteçlerin tekrarlı ölçümleri ile ilişkilendirilerek yapılmalıdır. Bu çalışma, kardiyak fibrozis (HE4), inflamasyon ve inflammasom aktivasyonu (NLRP3), hücrel stres (GDF-15) gibi biyolojik süreçleri temsil eden biyobelirteçleri inceleyerek, biyolojik anlamlılıktan klinik ve istatistiksel anlamlılığa uzanan bir yaklaşım benimsemiştir.

5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE SINIRLAYICI YÖNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızın bazı metodolojik kısıtlılıkları bulunmaktadır. Uzunlamasına olmayan tasarım, biyobelirteçlerin zaman içindeki değişimini değerlendirmeyi ve nedensellik ilişkisini kesin olarak kurabilmeyi sınırlamaktadır. Tüm hastalarda görüntüleme verilerinin bulunmaması, biyobelirteç temelli sınıflama yapılması, biyobelirteçlerin kardiyak yapı ve fonksiyon ile direkt ilişkisini kurabilmeyi engellemektedir. Ayrıca, çalışma popülasyonumuzun tek merkezli olması, bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Bununla birlikte, kapsamlı klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi ve üç özgün biyobelirtecin analizinin yapılması, çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Biyobelirteç alt grubumuzun, çalışma popülasyonunu temsil edecek düzeyde klinik, laboratuvar ve ilaç kullanım profili bakımından benzer özellikler göstermesi; biyobelirteç analizlerinin genellenebilirliğini artıran ve bu kapsamda oluşabilecek önyargı (bias) riskini azaltan önemli bir metodolojik güçlü yön olarak değerlendirilmektedir.

Her ne kadar korunmuş diyabette ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde DELIVER (dapagliflozin), EMPEROR-Preserved (empagliflozin), SUMMIT (tirzepatid), FINEARTS-HF (finerenone) ve STEP-HFpEF (semaglutid) gibi çalışmalar morbidite ve mortalite açısından umut verici sonuçlar ortaya koymuş olsalar da, bu çalışmalar semptomatik hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmiş olup, bizim çalışmamızda odaklandığımız asemptomatik EBKY hasta grubunda bu faydaların geçerli olup olmadığı henüz bilinmemektedir (118).

SUMMIT, EMPEROR-Preserved, STEP-Hfpef DM benzeri çalışmalar çoğunlukla semptomatik hastalar üzerinde yapılmış olup, bu nedenle bulguları genellikle mevcut kalp yetmezliği olan bireylerle sınırlıdır. Oysa çalışmamızda asemptomatik ve tanı almamış hastaların incelenmiş olması, biyobelirteçlerin erken dönemdeki rolünü değerlendirme açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

REVOLUTION-HF çalışması, İsveç ulusal veri tabanları kullanılarak ayaktan başvuran ve NT-proBNP > 300 ng/L olan yeni gelişen kalp yetersizliği (KY) şüphesi taşıyan 5942 hasta ile 2048 kontrolü karşılaştırmıştır. Hastaların yalnızca %29'una bir yıl içinde kesin KY tanısı konulmuş, tanı sürecinde yüksek öneme sahip olan ekokardiyografiye (EKO) erişim güç olmuş ve ilk ekokardiyografinin yapılması medyan 40 günü bulmuştur. En sık reçete edilen ilaç loop diüretikler olurken, kılavuz önerili tedavilere (GDMT) geçiş oldukça sınırlı kalmıştır. NT-proBNP düzeyi arttıkça KY'ye bağlı hastaneye yatış ve ölüm

oranları da anlamlı şekilde artmış, özellikle NT-proBNP ≥ 1000 ng/L olan hastalarda sağlık harcamaları tanı sonrası hızla yükselmiştir. Bu bulgular, KY şüphesiyle başvuran hastalarda tanının geciktiğini ve tedaviye zamanında başlanamadığını göstermektedir. Bu nedenle, klinik yönetimi hızlandıracak yeni yaklaşımlara ve subklinik süreçte de tanı sürecini iyileştirecek, daha sensitiv ve spesifik biyomarkerlara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (119-121).

Asemptomatik subklinik KY hasta grubunda da mortalite artışı geçmiş çalışmalarda gösterildiğinden bu hasta grubundaki randomize kontrollü çalışmalar önemlidir. REVOLUTION HF çalışmasında gösterildiği üzere, konvansiyonel ekokardiyografinin ve özellikle ileri ekokardiyografik yöntemlerin (speckle-tracking, 3 boyutlu ekokardiyografi, strain analizleri) ek post-analiz gereksinimi, teknik zorluklar gibi nedenlerle erişim ve uygulamada güçlükler yaratması, bu hasta grubunda erken tanı ve izlem açısından spesifik biyobelirteçlerin önemini daha da öne çıkarmaktadır (122).

Uzunlamasına olmayan tasarım nedeniyle, biyobelirteçlerin prognostik değeri ve zaman içindeki değişimi hakkında çıkarım yapılamaması çalışmanın önemli bir sınırlılığıdır. Bu nedenle uzunlamasına tasarım içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ekokardiyografik verilerin tüm hastalarda bulunmaması ve mevcut verilerde de diyastolik disfonksiyonu kapsamlı değerlendirecek strain analizi gibi ileri parametrelerin eksikliği, kardiyak fonksiyonel durumun objektif değerlendirmesini kısıtlamaktadır. Bazı çalışmalarda biyobelirteçlerin tekrarlayan ölçümlerinin daha sensitif olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle ileri çalışmalarda duyarlılığı arttırmak için seri ölçümlerin yararı olabilir (123).

Biyobelirteç düzeyleri, NT-proBNP düzeylerine göre oluşturulan düşük ve yüksek riskli gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu gruplar arasında olası karıştırıcı (confounding) değişkenlerin etkisini azaltmak ve bias riskini sınırlamak amacıyla, propensity skoru eşleştirmesi uygulanmamış olsa da; analizler sırasında potansiyel karıştırıcılar çok değişkenli regresyon modelleri ile istatistiksel olarak kontrol edilmiştir. Bu yöntem, gözlemsel bir çalışmada internal validiteyi artırmak ve elde edilen sonuçların daha güvenilir şekilde yorumlanmasını sağlamak amacıyla tercih edilmiştir.

Çalışmamızda 10 yılı aşan hipertansiyon öyküsü bulunan, kontrolsüz veya dirençli hipertansiyonu olan hastalar sistematik olarak dışlanmış olmasına rağmen, diyabetik kardiyomiyopati (DKM) ile hipertansif kardiyak remodeling süreçlerinin klinik düzeyde tam olarak ayrıştırılamaması sorununun gündeme getirmektedir. Özellikle torsiyon analizi veya fibrozis düzeyini doğrudan yansıtan ileri görüntüleme tekniklerinin (örneğin kardiyak MR T1 haritalama) kullanılamamış olması, bu ayrımı yapma konusunda çalışmamızın önemli bir

metodolojik sınırlılığı olarak değerlendirilmektedir. Gerçek yaşam verilerinde, hem diyabetik hem de hipertansif etkenlerden bağımsız izole diyabetik kardiyomiyopati fenotipine sahip erken evre kalp yetmezliği (EBKY) hastalarının sayısı oldukça sınırlıdır ve bu hasta grubunun klinik olarak tanımlanması önemli ölçüde güçlük arz etmektedir.

Çalışmamızda NLRP3 inflammasom aktivitesi, ELISA yöntemiyle total protein düzeyi üzerinden değerlendirilmiştir. Ancak inflammasomun fonksiyonel aktivasyonu, yalnızca total protein miktarıyla tam olarak yansıtamayabilir. Bu nedenle kaspaz-1 aktivitesi, IL-1 β ve IL-18 düzeyleri gibi tamamlayıcı biyobelirteçlerin ölçülmesi ya da inflammasom bileşenlerinin aktif formlarının western blot veya flow sitometri ile incelenmesi, daha bütüncül bir değerlendirme sağlayabilir. Bu yönüyle çalışmamız, inflammasom aktivitesine ilişkin daha ayrıntılı fonksiyonel analizlerin eksikliği açısından sınırlı kabul edilebilir.

Bulgularımız, diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojik süreçlerini anlamaya yönelik gelecekteki araştırmalar için hipotez oluşturu nitelikte olup, bu biyobelirteçlerin gerçek tanısal ve prognostik değerini belirlemek için ileri düzey görüntüleme yöntemleri ile doğrulama veya uzun dönem klinik sonuçları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, tip 2 diyabetli hastalarda subklinik kardiyak disfonksiyonun belirleyicilerini ve özgün biyobelirteçlerini kapsamlı bir şekilde analiz etmiştir. Bulgularımız, diyabetik kardiyomiyopatinin heterojen doğasını ve kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır. Kadın cinsiyet, ileri yaş, uzun diyabet süresi ve diyabetik retinopati, subklinik kardiyak disfonksiyon (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL) açısından kritik risk faktörleridir. NT-proBNP yüksekliği prevalansı yaşla progresif olarak artmakta, kadınlarda ise erkeklere göre daha yüksek seyretmektedir.

Diyabet süresinin NT-proBNP yüksekliğinde bağımsız biyobelirteç olması, kronik glisemik maruziyetin kardiyak yapıya ve fonksiyona olan kümülatif etkisini göstermektedir. NT-proBNP yüksek olan hasta grubunda (özellikle HbA1c %7-10 arası, B2 alt grubu) sistatin C bazlı eGFR'nin kreatinin bazlı eGFR'ye kıyasla mikroalbuminüri ile daha güçlü korelasyon göstermesi, sistatin C'nin renal fonksiyon değerlendirmesinde bu özelliklere sahip gruplarda üstün bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

Diyabetik retinopatinin subklinik kardiyak disfonksiyon için güçlü bir bağımsız prediktör olarak belirlenmesi (OR: 12.157, p = 0.0136), retinal ve kardiyak mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki patofizyolojik paralelliği desteklemektedir.

NLRP3, GDF-15, HE4 biyobelirteçlerinin insülin direnci göstergeleriyle (TyG indeksi ve TG/HDL-C oranı) ilişkileri, metabolik disfonksiyonun kardiyak etkilerini moleküler düzeyde aydınlatmaktadır. Özellikle yüksek TyG indeksli hastalarda GDF-15 ve HE4 seviyelerinin belirgin olarak yüksek olması, metabolik stres ve fibrozisin kardiyak patofizyolojideki rolüne işaret etmektedir.

Hiyerarşik çok değişkenli lojistik regresyon analizimiz, kardiyak riski etkileyen faktörleri kapsamlı değerlendirmiştir. Demografik faktörler model varyansının %38.2'sini, kardiyometabolik faktörler %46.0'sını, ilaç kullanımı %57.9'unu ve diyabetik komplikasyonlar %63.8'ini açıklamıştır. Biyobelirteçlerin eklenmesi modeli daha fazla açıklayıcılıkta sınırlı artış yapmış ve bu artış istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Kümeleme analizi ile tanımlanan dört farklı fenotip (preklinik fenotip, fibrotik fenotip, inflamatuvar fenotip ve metabolik stres fenotipi), diyabetik kardiyomiyopatinin

moleküler heterojenliğini ve fenotipe özel terapötik stratejilerin önemini vurgulamaktadır. GDF-15 düzeylerinin HbA1c seviyeleri ile ilişkili anlamlı farklılık göstermesi, glisemik kontrolün moleküler etkilerini ve GDF-15'in potansiyel bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular ışığında, subklinik kardiyak disfonksiyonu olan tip 2 diyabet hastalarında risk temelli kardiyovasküler tarama, insülin direnci göstergelerinin rutin kullanımı ve diyabetik retinopatili hastaların kardiyak açıdan taranması, hemodinamik değerlendirmeden öte patofizyoloji temelli biyobelirteçler hakkında ileri araştırmalar önerilmektedir. Ayrıca, belirgin biyobelirteç profillerine sahip alt gruplarda fenotip-temelli spesifik tedavilerin (anti-fibrotik, anti-inflamatuar ve metabolik düzenleyiciler) geliştirilmesi gerekmektedir. SGLT2 inhibitörleri, tirzepatid ve semaglutid gibi kardiyoprotektif antidiyabetiklerin erken kullanımının teşviki ile biyobelirteçlerin kombine etkilerinin incelendiği, optimal kesilme zamanının belirlenmesine de odaklanan prospektif, müdahale odaklı ve görüntüleme destekli çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

Bu çalışma, diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojik mekanizmalarını ve potansiyel biyobelirteç profillerini daha iyi anlamamıza katkıda bulunmakta, ayrıca kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için yeni perspektifler sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bu biyobelirteçlerin prognostik değerini doğrulamaya, kardiyak yapı ve fonksiyon ile ilişkisini daha detaylı incelemeye ve farklı fenotiplere yönelik spesifik terapötik yaklaşımların etkinliğini değerlendirmeye odaklanmalıdır. Ayrıca, geniş ölçekli prospektif çalışmalarla biyobelirteçlerin kesim değerlerinin standardizasyonu ve validasyonu, klinik uygulamaya entegrasyonlarını kolaylaştıracaktır.

Sonuç olarak, T2DM hastalarında EBKY kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet süresi ve diyabetik retinopati varlığı ile ilişkilidir. GDF15, HE4 ve NLRP3 biyobelirteçleri tek başına veya diğer parametrelere ek olarak NT-proBNP yüksekliğini öngörmeye yetersiz bulunmuş olsa da, bu biyobelirteçlerin metabolik ve inflamatuvar süreçlerle olan ilişkileri, diyabetik kardiyomiyopatinin erken tanısında ve risk sınıflandırmasında kombine kullanımlarının değerli olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, kardiyak fibrozis, inflamasyon ve hücrel stres süreçlerini temsil eden biyobelirteçleri inceleyerek, bunların biyolojik, klinik ve istatistiksel açıdan olası önemini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda subklinik kardiyak disfonksiyonun biyobelirteç temelli değerlendirmesi yapılırken, inflamasyonun bu süreçteki belirleyici rolü dikkat çekmiştir. Güncel literatürde GLP-1 RA ile birlikte kullanılan GDF-15 agonistleri (örneğin

LY3463251) ile kas korunumu sağlanarak seğici yağ kaybı elde edilebilmesi ve NLRP3 inflammasom inhibitörleri (örneğin dapansutrole) ile diyabetik inflamasyonun hedeflenmesi, bu alandaki tedavi yaklaşımlarının da giderek inflamatuvar yollara yöneldiğini göstermektedir. Bu doğrultuda, inflamasyon temelli biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik tedavilerin araştırıldığı multidisipliner ęalışmaların önemi giderek artmaktadır (124,125).

GDF15, NLRP3 ve HE4 biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirildiği Türk popülasyonundaki ilk araştırma olup, bu belirteçlerin referans aralıkları, cut-off değerleri ve klinik parametrelerle korelasyonları açısından sonraki ęalışmalara temel oluşturacak önemli veriler sunmaktadır. Sonuç olarak, T2DM hastalarında EBKY kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet süresi ve diyabetik retinopati varlığı ile ilişkilidir. Bu alanda biyobelirteçlerin klinik önemini ve prognostik değerini tam olarak belirlemek için uzun dönemli longitudinal ęalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ng ACT, Bertini M, Ewe SH, van der Velde ET, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Defining subclinical myocardial dysfunction and implications for patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2019 Sep 15;124(6):892–8. doi:10.1016/j.amjcard.2019.06.011. PMID: 31375242.
2. Landolfo M, Spannella F, Giuliotti F, Sarzani R. Detecting heart stress using NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension or high-normal blood pressure: a cross-sectional multicentric study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23:297. doi:10.1186/s12933-024-02391-z.
3. Jia X, Al Rifai M, Ndumele CE, Virani SS, de Lemos JA, Lee E, Shah AM, Echouffo-Tcheugui JB, Bozkurt B, Hoogeveen R, Selvin E, Ballantyne CM, Nambi V. Reclassification of pre-heart failure stages using cardiac biomarkers: the ARIC study. *JACC Heart Fail.* 2023 Apr;11(4):440–50. doi:10.1016/j.jchf.2022.12.005. PMID: 36881398; PMCID: PMC10248756.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S6–S13. doi:10.2337/dc25-SREV.
5. Qazi MU, Malik S. Diabetes and cardiovascular disease: insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart.* 2013;8(1):43–8. doi:10.1016/j.ghart.2012.12.008.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May;79(17):e263–421.
7. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019;140.
8. Halabi A, Potter E, Yang H, Wright L, Sacre JW, Shaw JE, Marwick TH. Association of biomarkers and risk scores with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Dec 9;21(1):278. doi: 10.1186/s12933-022-01711-5. PMID: 36494683; PMCID: PMC9737699.
9. Halabi A, Potter E, Yang H, Wright L, Sacre JW, Shaw JE, Marwick TH. Association of biomarkers and risk scores with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Dec 9;21(1):278. doi:10.1186/s12933-022-01711-5. PMID: 36494683; PMCID: PMC9737699.
10. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology.* 2004;55(5):549–55. doi:10.1177/000331970405500511.
11. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624–38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
12. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 14;5(9):e002495. doi:10.1161/JAHA.115.002495. PMID: 27628572; PMCID: PMC5079002.
13. Park JJ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J.* 2021;45(2):146–57.
14. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *J Diabetes Res.* 2015;2015:490842. doi:10.1155/2015/490842. PMID: 26273671; PMCID: PMC4530250.

15. Ferdinand KC. An overview of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. *Am J Manag Care*. 2024 Dec;30(10 Suppl):S181–8. doi:10.37765/ajmc.2024.89670. PMID: 39705194.
16. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624–38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
17. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213–23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597.
18. Ansley DM, Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart. *J Pathol*. 2013;229(2):232–41. doi:10.1002/path.4113.
19. Griending KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: part II: animal and human studies. *Circulation*. 2003;108(17):2034–40. doi:10.1161/01.CIR.0000093661.90582.c4.
20. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44:129–46. doi:10.1007/s001250051591.
21. Liu, H. J., Gui, L. K., Wei, H., Zhou, X. Y., Liu, Z. L., & Jin, L. J. (2024). The role of NF- κ B in diabetic cardiomyopathy. *All Life*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/26895293.2024.2397402>
22. Ding K, Song C, Hu H, Yin K, Huang H, Tang H. The Role of NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy and Its Therapeutic Implications. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Sep 6;2022:3790721. doi: 10.1155/2022/3790721. PMID: 36111168; PMCID: PMC9470324.
23. Meng X-M, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325–38. doi:10.1038/nrneph.2016.48
24. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140–51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174
25. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121–8. doi:10.1161/01.CIR.0000147183.65298.4D
26. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, Heineke J, Kotlarz D, Xu J, Molkentin JD, Niessen HW, Drexler H, Wollert KC. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006 Feb 17;98(3):351–60. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48. Epub 2006 Jan 5. PMID: 16397141.
27. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011;469(7329):221–225. doi:10.1038/nature09663
28. Luo B, Huang F, Liu Y, Liang Y, Wei Z, Ke H, Zeng Z, Huang W, He Y. NLRP3 Inflammasome as a Molecular Marker in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2017 Jul 25;8:519. doi: 10.3389/fphys.2017.00519. PMID: 28790925; PMCID: PMC5524816.
29. Qie R, Chen Q, Wang T, et al. Epigenetics of methylation modifications in diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:10050754. doi:10.3389/fendo.2023.10050754.
30. Ma X, Mei S, Wuyun Q, Zhou L, Sun D, Yan J. Epigenetics in diabetic cardiomyopathy. *Clin Epigenetics*. 2024 Apr 5;16(1):52. doi: 10.1186/s13148-024-01667-1. PMID: 38581056; PMCID: PMC10996175.
31. Lu Y, Lu Y, Meng J, Wang Z. Pyroptosis and Its Regulation in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2022 Jan 25;12:791848. doi: 10.3389/fphys.2021.791848. PMID: 35145423; PMCID: PMC8822267.
32. Ashwani Malhotra, Vinay Sanghi, Regulation of contractile proteins in diabetic heart, *Cardiovascular Research*, Volume 34, Issue 1, April 1997, Pages 34–40, [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00059-X)

33. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, Knight C, Levi M, Rasouli N, Richardson CR. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1670-90.
34. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1607-18.
35. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57. doi:10.1056/NEJMoa1611925
36. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. doi:10.1056/NEJMoa1305889
37. Pandey A, Patel KV, Vaduganathan M, Sarma S, Haykowsky MJ, Berry JD, et al. Biomarker-Based Risk Stratification for Incident Heart Failure in a Population With Type 2 Diabetes: Findings From the Look AHEAD Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(23):2833–45. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.030
38. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al. Prevention of cardiovascular events in diabetic patients with elevated NT-proBNP using a primary care-based intensive intervention: the PONTIAC randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34(3):202–9. doi:10.1093/eurheartj/ehs337
39. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310(1):66–74. doi:10.1001/jama.2013.6950
40. von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, Schou M, Parving HH, Jacobsen PK, et al. NT-proBNP and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Type 2 Diabetes: Results From the Steno-2 Study. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2250–7. doi:10.2337/dc15-1065
41. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393
42. Januzzi JL, Xu J, Li J, et al. Effects of canagliflozin on amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: implications for cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2076– 2085
43. Averina M, Styliadis M, Brox J, Schirmer H. NT-ProBNP and high-sensitivity troponin T as screening tests for subclinical chronic heart failure in a general population. *ESC Heart Fail*. 2022;9(3):1954–62. doi:10.1002/ehf2.13906
44. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G; CHI Consortium; Patel TP, Yanovski JA. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Aug;44(8):1793-1799. doi: 10.1038/s41366-020-0598-3. Epub 2020 May 27. PMID: 32461554; PMCID: PMC7253147.
45. Coll AP, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020;578(7795):444–448. doi:10.1038/s41586-019-1911-y
46. Yamamoto M, Hanatani S, Araki S, Izumiya Y, Yamada T, Nakanishi N, et al. HE4 predicts progressive fibrosis and cardiovascular events in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 3;10(15):e021069. doi:10.1161/JAHA.120.021069. PMID: 34320813; PMCID: PMC8475713.
47. May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):494-500. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200426. PMID: 33566936; PMCID: PMC8159541.

48. Rochette L, Dogon G, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. GDF15 and Cardiac Cells: Current Concepts and New Insights. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 18;22(16):8889. doi: 10.3390/ijms22168889. PMID: 34445593; PMCID: PMC8396208.
49. Zheng Y, Xu L, Dong N, Li F. NLRP3 inflammasome: The rising star in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 20;9:927061. doi: 10.3389/fcvm.2022.927061. PMID: 36204568; PMCID: PMC9530053.
50. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147–239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019. PMID: 23747642.
51. Flores-Ramírez R, Azpiri-López JR, González-González JG, Ordaz-Farías A, González-Carrillo LE, Carrizales-Sepúlveda EF, et al. Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy: a comparative study with Gal-3 in patients with preserved ejection fraction. *Arch Cardiol Mex.* 2017 Oct–Dec;87(4):278–85. doi:10.1016/j.acmx.2016.06.002. PMID: 27389532.
52. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, Rifai N, Lee IM, Buring JE. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med.* 2024 Dec 5;391(22):2087–2097. doi: 10.1056/NEJMoa2405182. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39216091; PMCID: PMC11711015.
53. Wang, R., Zhang, X., Ye, H. *et al.* Fibroblast growth factor 21 improves diabetic cardiomyopathy by inhibiting ferroptosis via ferritin pathway. *Cardiovasc Diabetol* 23, 394 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02469-8>
54. Hariadi, H., Giani, M. T., & Anggraeni, S. H. (2021). Potential Biomarkers as Early Detection of Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiovascular and Cardiometabolic Journal (CCJ)*, 2(2), 95–109. <https://doi.org/10.20473/ccj.v2i2.2021.95-109> (Original work published September 30, 2021)
55. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2148–59. doi:10.1056/NEJMr0800239. PMID: 18480207.
56. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012 Sep 25;126(13):1596–604. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437. PMID: 22907935; PMCID: PMC3656719.
57. Zhang M, Zhao B, Xie J, Liang Y, Yang Z. Serum human epididymis protein 4 is associated with renal function and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 11;2019:4831459. doi:10.1155/2019/4831459. PMID: 31815140; PMCID: PMC6878769.
58. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJ, et al. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):804–11. doi:10.1053/j.ajkd.2012.06.017. PMID: 22835901.
59. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015 Oct;17(10):1006–14. doi:10.1002/ejhf.414. PMID: 26472682.
60. Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. doi:10.1161/JAHA.116.003989
61. Polat V, Bozcali E, Uygun T, Opan S, Karakaya O. Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2016 Apr;71(2):191–7. doi: 10.2143/AC.71.2.3141849. PMID: 27090041.
62. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with

reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021;26:799–812. doi:10.1007/s10741-020-09913-3.

63. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Apr 24;49(16):1733–9. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.081. PMID: 17448376.
64. Benichou O, Coskun T, Gonciarz MD, Garhyan P, Adams AC, Du Y, et al. Discovery, development, and clinical proof of mechanism of LY3463251, a long-acting GDF15 receptor agonist. *Cell Metab.* 2023 Feb 7;35(2):274–86.e10. doi:10.1016/j.cmet.2022.12.011. PMID: 36630958.
65. Ghidewon M, Wald HS, McKnight AD, De Jonghe BC, Breen DM, Alhadeff AL, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF15) and semaglutide inhibit food intake and body weight through largely distinct, additive mechanisms. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1010–20. doi:10.1111/dom.14663. PMID: 35129264; PMCID: PMC9796095.
66. Groarke JD, Crawford J, Collins SM, Lubaczewski S, Roeland EJ, Naito T, et al. Ponesegromab for the treatment of cancer cachexia. *N Engl J Med.* 2024 Dec 19;391(24):2291–303. doi:10.1056/NEJMoa2409515. PMID: 39282907.
67. Januzzi JL Jr, Butler J, Del Prato S, Ezekowitz JA, Ibrahim NE, Lam CSP, et al. Rationale and design of the Aldose Reductase Inhibition for Stabilization of Exercise Capacity in Heart Failure Trial (ARISE-HF) in patients with high-risk diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2023 Feb;256:25–36. doi:10.1016/j.ahj.2022.11.003. PMID: 36372245.
68. Feldman JM, Frishman WH, Aronow WS. Ninerafaxstat in the Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiol Rev.* 2024 Aug 28. doi: 10.1097/CRD.0000000000000776. Epub ahead of print. PMID: 39194232.
69. Beghini A, Aimo A, Ambrosy AP, Tomasoni D. Modulating energy metabolism to treat non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy? Insights from IMPROVE-HCM. *Heart Fail Rev.* 2025 Jan;30(1):39-43. doi: 10.1007/s10741-024-10440-8. Epub 2024 Sep 23. PMID: 39313725.
70. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Christensen L, Davies M, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC Heart Fail.* 2023;11(8 Pt 1):1000–1010. doi:10.1016/j.jchf.2023.05.010
71. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1069–84. doi:10.1056/NEJMoa2306963. PMID: 37622681.
72. Pofi R, Giannetta E, Feola T, Galea N, Barbagallo F, Campolo F, et al. Sex-specific effects of daily tadalafil on diabetic heart kinetics in RECOGITO, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Transl Med.* 2022 Jun 15;14(649):eabl8503. doi:10.1126/scitranslmed.abl8503. PMID: 35704597.
73. Coll RC, Hill JR, Day CJ, Zamoshnikova A, Boucher D, Massey NL, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition. *Nat Chem Biol.* 2019;15:556–9. doi:10.1038/s41589-019-0277-7.
74. Kelly DJ, Zhang Y, Connelly K, Cox AJ, Martin J, Krum H, et al. Tranilast attenuates diastolic dysfunction and structural injury in experimental diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Nov;293(5):H2860–9. doi:10.1152/ajpheart.01167.2006. PMID: 17720766.
75. Serag H, Wakeel LE, William V, et al. Effect of trimetazidine on left ventricular functions and cardiac biomarkers in diabetic patients with left ventricular diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2025;15:2115. doi:10.1038/s41598-024-83213-w.
76. Tamer T, Saad M, Samir M, Sayed K. How accurate can electrocardiogram predict left ventricular diastolic dysfunction? *The Egyptian Heart Journal.* 2016 Jun;68(2):117-123.

77. Wang Y, Yang H, Huynh Q, Nolan M, Negishi K, Marwick TH. Diagnosis of nonischemic stage B heart failure in type 2 diabetes mellitus: optimal parameters for prediction of heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1390–400. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.015. PMID: 29778859.
78. Anderson L, Bayes-Genis A, Bodegård J, Mullin K, Gustafsson S, Rosano GMC, et al. Suspected de novo heart failure in outpatient care: the REVOLUTION HF study. *Eur Heart J*. 2025 Feb 12;ehaf034. doi:10.1093/eurheartj/ehaf034. Epub ahead of print. PMID: 39935142.
79. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail*. 2014 Sep;7(5):740–51. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25122186; PMCID: PMC4916914.
80. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982; PMCID: PMC4840195
81. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. GPower 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–191. doi:10.3758/BF03193146.
82. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1573–1578. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.076
83. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161–167. doi:10.1056/NEJMoa020233
84. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020 Apr 13;2(3):157–181. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004. PMID: 36262368; PMCID: PMC9536682.
85. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161–167. doi:10.1056/NEJMoa020233
86. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, Caroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol*. 2015;2015:914057. doi:10.1155/2015/914057. Epub 2015 Mar 22. PMID: 25873959; PMCID: PMC4385659.
87. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, et al. B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2079–88. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.071. PMID: 29747827; PMCID: PMC5951190.
88. Vodovar N, Logeart D. Similar BNP and Mortality Association in Patients With and Without Heart Failure: Any Increase Matters. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2089–2091. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.454. PMID: 29747828.
89. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achievements and perspectives. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Mar;10(1):1–6. doi:10.1016/j.dsx.2016.03.016.
90. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1213–1218.
91. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
92. Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2022.

93. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602. PMID: 9742976.
94. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421–426. doi:10.1001/jama.286.4.421
95. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):932–43. doi:10.1056/NEJMoA1214234. PMID: 24004120; PMCID: PMC3993094.
96. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(5):555–62. doi:10.1038/ki.2010.462. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21107446; PMCID: PMC4220293.
97. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
98. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):173–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286. Epub 2006 Dec 26. PMID: 17190862; PMCID: PMC2771187.
99. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1057–65. doi:10.1093/eurheartj/ehn600. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19168526.
100. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):203–14.
101. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016 Mar 18;118(6):1021–40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565. PMID: 26987915; PMCID: PMC4800485.
102. Sharma A, Choi JSY, Stefanovic N, Al-Sharea A, Simpson DS, Mukhamedova N, Jandeleit-Dahm K, Murphy AJ, Sviridov D, Vince JE, Ritchie RH, de Haan JB. Specific NLRP3 inhibition protects against diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetes*. 2021 Mar;70(3):772–787. doi:10.2337/db20-0357. PMID: 33323396.
103. Cornelius DC, Travis OK, Tramel RW, Borges-Rodriguez M, Baik CH, Greer M, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates sepsis-induced platelet activation and prevents multi-organ injury in cecal-ligation puncture. *PLoS One*. 2020 Jun 17;15(6):e0234039. doi:10.1371/journal.pone.0234039. PMID: 32555710; PMCID: PMC7299389.
104. Ryabov V, Samoilova Y, Gombozhapova A, Nesova A, Kologrivova I. Associations Between Plasma Levels of NLRP3 Protein, Interleukin-1 Beta and Features of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Pers Med*. 2024 Nov 13;14(11):1103. doi: 10.3390/jpm14111103. PMID: 39590595; PMCID: PMC11595624.
105. Zhang G, Chen H, Guo Y, Zhang W, Jiang Q, Zhang S, Han L, Chen S, Xue R. Activation of Platelet NLRP3 Inflammasome in Crohn's Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 28;12:705325. doi: 10.3389/fphar.2021.705325. PMID: 34262463; PMCID: PMC8273542.
106. Huang B, Qian Y, Xie S, Ye X, Chen H, Chen Z, et al. Ticagrelor inhibits the NLRP3 inflammasome to protect against inflammatory disease independent of the P2Y₁₂ signaling pathway. *Cell Mol Immunol*. 2021 May;18(5):1278–89. doi:10.1038/s41423-020-0444-5. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32523112; PMCID: PMC8093290.

107. Shikama T, Otaki Y, Watanabe T, Tamura H, Kato S, Nishiyama S, et al. Growth differentiation factor-15 and clinical outcomes in lower extremity artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2024 Jun 1;31(6):964–78. doi:10.5551/jat.64515. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38296521; PMCID: PMC11150723.
108. Echouffo-Tcheugui JB, Daya N, Matsushita K, Wang D, Ndumele CE, Al Rifai M, et al. Growth differentiation factor (GDF)-15 and cardiometabolic outcomes among older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Chem*. 2021 Mar 31;67(4):653–61. doi:10.1093/clinchem/hvaa332. PMID: 33582779; PMCID: PMC8011530.
109. Hassanzadeh Daloe S, Nakhaei N, Hassanzadeh Daloe M, Mahmoodi M, Barzegar-Amini M. Evaluation of growth differentiation factor-15 in patients with or without coronary artery disease. *Acta Biomed*. 2021 May 12;92(2):e2021051. doi:10.23750/abm.v92i2.9267. PMID: 33988174; PMCID: PMC8182609.
110. Li PF, Lin YJ, Liang YJ, Chen WL. The Association between Human Epididymis Secretory Protein 4 and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Apr 22;11(9):2362. doi: 10.3390/jcm11092362. PMID: 35566488; PMCID: PMC9100000.
111. Zhang M, Zhao B, Xie J, Liang Y, Yang Z. Serum Human Epididymis Protein 4 is Associated with Renal Function and Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 11;2019:4831459. doi: 10.1155/2019/4831459. PMID: 31815140; PMCID: PMC6878769.
112. Piek A, Meijers WC, Schroten NF, Gansevoort RT, de Boer RA, Silljé HH. HE4 Serum Levels Are Associated with Heart Failure Severity in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2017 Jan;23(1):12–19. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.05.002. Epub 2016 May 17. PMID: 27224553.
113. Tang Y, Wang Y, Xu X, Tu LY, Huang P, Yang X, Li L, Wu J, Zhang Y, Fu Q, Yu Y, Zheng Z, Song L, Zhang Y. Human epididymis protein 4: a novel predictor of ischemic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Oct 21;21(1):511. doi: 10.1186/s12872-021-02319-5. PMID: 34674652; PMCID: PMC8532267.
114. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427–37. doi:10.1056/NEJMoa2410027. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39555826.
115. Iwakura K, Onishi T, Okamura A, Koyama Y, Tanaka N, Okada M, et al. The WATCH-DM risk score estimates clinical outcomes in type 2 diabetic patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2024 Jan 19;14(1):1746. doi:10.1038/s41598-024-52101-8. PMID: 38243047; PMCID: PMC10798943.
116. Sotomi Y, Tamaki S, Hikoso S, Nakatani D, Okada K, Dohi T, et al. Pathophysiological insights into machine-learning-based subphenotypes of acute heart failure with preserved ejection fraction: a biomarker analysis of PURSUIT-HFpEF registry. *Eur Heart J*. 2023 Nov;44(Suppl_2):ehad655.742. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.742.
117. Sharma A, Demissei BG, Tromp J, Hillege HL, Cleland JG, O'Connor CM, et al. A network analysis to compare biomarker profiles in patients with and without diabetes mellitus in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1310–20. doi:10.1002/ehf.912. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28639369.
118. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–98.
119. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61.
120. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1475–85. doi:10.1056/NEJMoa2407107. Epub 2024 Sep 1. PMID: 39225278.

121. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620.
122. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014 Nov;100(21):1673–80. doi:10.1136/heartjnl-2014-305538. Epub 2014 May 23. PMID: 24860005.
123. Oyama K, Giugliano RP, Ruff CT, Berg DD, Jarolim P, Tang M, et al. Serial assessment of biomarkers and heart failure outcomes in patients with atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2023 Jun;25(6):832–41. doi:10.1002/ejhf.2844. Epub 2023 Apr 18. PMID: 36987929.
124. Sánchez-Fernández A, et al. OLT1177 (dapansutrile) is a selective NLRP3 inflammasome inhibitor with no effect on AIM2 or NLRC4 inflammasomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E1530–E1539. doi:10.1073/pnas.1716095115
125. Zhang Y, Zhao X, Dong X, Zhang Y, Zou H, Jin Y, et al. Activity-balanced GLP-1/GDF15 dual agonist reduces body weight and metabolic disorder in mice and non-human primates. *Cell Metab*. 2023;35(2):287–298.e4. doi:10.1016/j.cmet.2023.01.001. PMID: 36706758.



EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu

TOPLANTI SAYISI
9

KARAR SAYISI
2025/09-31

TOPLANTI TARİHİ
21.05.2025

Sayın Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER

Sorumlu araştırmacı olarak yer aldığınız 2025-GOSEK-0490 no'lu **“Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Subklinik Kardiyak Disfonksiyonun Potansiyel Biyobelirteçleri: BNP ve HbA1c Seviyelerine Göre Sınıflandırılmış NLRP3, HE4 ve GDF15'in Klinik ve Biyokimyasal Analizi”** başlıklı revize başvurunuz İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'nun 21.05.2025 tarihli 9. toplantısında görüşülmüş olup, projenin içeriğinde etik olarak bir sorun olmadığına, ön koşulsuz olarak kabul edilmesine karar verilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: EAU4F7A

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-medeniyet-universitesi-ebys>

Prof. Dr. Emel BALOĞLU
Girişimsel Olmayan Sağlık
Araştırmaları Etik Kurulu
Başkanı

Doç. Dr. Elif BIYIKLI
Etik Kurul Raportörü

Prof. Dr. Yasemin ÇAĞ
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Yasemin
YUMUŞAKHUYLU
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Mustafa ÇAKIR
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Şule AYLA
Etik Kurul Üyesi

Arş. Gör. Dr. Nurgül BULUT
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Semanur
ÖZÜDOĞRU
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Havvanur YOLDAŞ
İLKTAC
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Hülya YILMAZ
ÖNAL
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Pınar OBAKAN
YERLİKAYA
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk
SARIOĞLU
Etik Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ebuzer AYDIN
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Feride
ÖKSÜZ GÜL
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Nihan
KOYUNCU AKTAŞ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Zülal ÇELİK
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Hacer ATAMAN
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Begümhan BAYSAL
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Mustafa Çağlar
BEKER
Etik Kurul Üyesi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: EAU4F7A

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-medeniyyet-universitesi-ebys>

EK 2: İNTİHAL RAPORU

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SUBKLİNİK KARDİYAK DİSFONKSİYONUN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ: NT-PROBNP VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ OLGULARDA NLRP3, GDF-15, HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOK

Gönderim Tarihi: 29-May-2025 08:10AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2687352162

Dosya adı: Yeni_Microsoft_Word_Document5_.docx (518M)

Kelime sayısı: 20812

Karakter sayısı: 151354

Yazar Ertunç Şimdi

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SUBKLİNİK
KARDİYAK DİSFONKSİYONUN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLERİ:
NT-PROBNP VE HBA1C DÜZEYLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ
OLGULARDA NLRP3, GDF-15, HE4'ÜN KLİNİK VE BİYOK

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%5	%5	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	pmc.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<%1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Çiriş, Şükrü. "Kronik Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastalarda Sistemik İnflamasyon İndeksi, Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi", Bursa Uludağ University (Turkey), 2024 Yayın	<%1
5	Submitted to University of Cambridge Öğrenci Ödevi	<%1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<%1

8	pure.rug.nl İnternet Kaynağı	<% 1
9	Özel, Fatih. "Majör Depresif Bozuklukta Kardiyovasküler Risk ve İnflamatuar Süreçler İlişkisinin Araştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
10	A M Fredriks. "Body index measurements in 1996-7 compared with 1980", Archives of Disease in Childhood, 2000 Yayın	<% 1
11	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
12	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
14	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	Pam R. Taub. "Biomarkers of Heart Failure : biomarkers of heart failure", Congestive Heart Failure, 07/23/2010 Yayın	<% 1
16	www.tftr.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.ddg.info İnternet Kaynağı	<% 1

18	Besli, Feyzullah. "Sol Ventrikul Sistolik Kalp Yetersizliginin Tanisi ve Degerlendirilmesinde Serum Lektin-Like Okside LDL Reseptor-1 Duzeyinin Yeri", Bursa Uludag University (Turkey), 2022 Yayın	<% 1
19	Mümtaz Cem Şirin, Faruk Kılıç, Arif Demirdaş, Buket Cicioğlu Arıdoğan, Emel Sesli Çetin, Bektaş Önal. "An Ongoing Debate Regarding the Etiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Latent Toxoplasma gondii Infection", Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2021 Yayın	<% 1
20	Submitted to Queen's University of Belfast Öğrenci Ödevi	<% 1
21	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	doczz.net İnternet Kaynağı	<% 1
24	GokCek, ozden. "Cocukluk Cagi Astimda Inspiratuar Kas Egitiminin Inflamasyon Markirlari ve Oksidatif Stres Duzeyinde Olasi Etkisinin Degerlendirilmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2022 Yayın	<% 1