



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİYABETE BAĞLI BÖBREK YETMEZLİĞİNİN
ERKEN EVRELERİNDE LAMİNİN
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Betül Köstek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİYABETE BAğLI BÖBREK YETMEZLİğİNİN
ERKEN EVRELERİNDE LAMİNİN
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Betül Köstek

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yücel Arman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgisi, tecrübesi, hoşgörüsü ve iyi niyetiyle bana yol gösteren ve ufkumu genişleten asistanı olmaktan gurur duyduğum her daim kendisini örnek aldığım kıymetli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Yücel ARMAN'a**,*

*Bilgi ve deneyimlerini fedakarca paylaşan ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan kliniğimizin saygıdeğer hocaları **Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜK, Prof. Dr. Mine ADAŞ, Prof. Dr. Gülay KADIOĞLU KOÇAK, Doç. Dr. Orkide KUTLU, Doç. Dr. Özgür ALTUN, Doç. Dr. Yasemin GÖKDEN'e***

Bizimle tecrübelerini paylaşan ve eğitim sürecimizde her daim destek olan uzman abi ve ablalarımıza, değerli tüm yan dal uzmanlarımıza, tüm asistan arkadaşlarımıza ve kliniğimizde çalışan hemşire, sağlık çalışanlarımıza,

*Asistanlık sürecinde beraber çalıştığım servis arkadaşlarım **Deniz TOPRAK, Hasan ERUZUN, Sedat IRMAK, Uğur YILMAZ, İpek Bilge ARSLAN, Özlem KANDEMİR ALİBAKAN, Mehmet Alptekin ACAR, Gülşah KESKİN, Büşra ARIK, Burcu AĞIRBAŞ ÇELEN, Yudum NAİM, Saliha Betül ÇALIŞKAN, Nur DOĞAN, Cansu CENGİZ, Ada KOSTAK** ve daha adını yazamadığım tüm arkadaşlarımıza, birlikte çalışmaktan keyif aldığım **Meltem BALLIOĞLU ve Okan USTA'ya***

*Çalıştığımız süre boyunca birbirimize destek olduğumuz, dostluklarından keyif aldığım **Merve ONMAZ, Simge YILDIZ, Hayrunnisa AKSOY MAYDA, Fatma Zülal ÖZEK, Büşra TİTİZ ÖZCANBAZ'a***

*Beni bugünlere getiren, her daim desteklerini ve sevgilerini yanımda hissettiğim canım annem **Yadigar ALDEMİR**, canım babam **H. Hüseyin ALDEMİR**, canım abim **Mehmet ALDEMİR** ve biricik kız kardeşim **Fatma Nur ALDEMİR'e***

*Son olarak da sevgisiyle ve desteğiyle her daim yanımda olan çok sevdiğim eşim **Muhammed Emin KÖSTEK'e** ve en büyük neşe kaynağım olan canım oğlum **Kaan Alp KÖSTEK' e** sonsuz teşekkürlerimle...*

Dr. Betül Köstek

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Sınıflaması, Semptom ve Klinik Bulgular	3
2.1.4. Tanı Kriterleri ve Tarama	5
2.1.5. Tedavi.....	6
2.1.6. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	7
2.2. LAMİNİN	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	13
3.2. DEMOGRAFİK VERİLERİN TOPLANMASI	13
3.3. LABORATUVAR VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ	14
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	22

6. SONUÇLAR.....	26
7. KAYNAKLAR.....	27
8. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



KISALTMALAR

ACEi	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ALT	Alanin transaminaz
APG	Açlık plazma glukozu
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerleri
AST	Aspartat transaminaz
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	Boy- kitle indeksi
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DDP4	Dipeptidil peptidaz inhibitörü 4
DİDMOAD	Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
EDKA	Euglycemic diabetic ketoasidoz
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ELİSA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	Glukagon like peptit 1
HbA1c	Glikozile hemoglobin
HGB	Hemoglobin
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
IFN-γ	İnterferon gama
IL-1	İnterlökin 1
KDIGO	Kidney Diseases Improving Global Outcomes
LA	Laktik Asidoz
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MODY	Maturity Onset Diabetes of Young

OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PG	Plazma glukozu
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetersizliği
SGLT-2	Sodyum glukoz co-transporter 2
TGF-β	Transforming growth factor beta
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP – II	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-2
TURDEP- I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-1
TZD	Tiyazolidindion
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC	White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: KDIGO Albüminüri Tanımı.....	9
Tablo 2: Mikroalbüminüri olan ve olmayan grupta sosyodemografik verilerin karşılaştırılması.....	15
Tablo 3: Mikroalbüminüri olan ve olmayan grupta biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	16
Tablo 4: Laminin ve diğer parametreler arasındaki korelasyon	17
Tablo 5: Mikroalbüminüri ile ilişkili parametrelerin lojistik regresyon analizi	18
Tablo 6: ROC Analizi.....	18
Tablo 7: Laminin cut off değerine göre ayrılmış gruplarda sosyodemografik verilerin analizi	20
Tablo 8: Laminin ACEi/ARB kullanımı ve mikroalbüminüri çapraz ilişkisi.....	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması	3
Şekil 2: Erişkinde Tip 2 DM Tarama ve Tanısı	5
Şekil 3: Tip 2 DM mekanizmaları ve ilaçların etki yerleri	7
Şekil 4: GFH ve albüminüri sınıflarına göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2022	10
Şekil 5: Glomerül bazal membran ve filtrasyon yarığına katılan proteinler	12
Şekil 6: Mikroalbüminüri ve laminin ilişkisi ROC eğrisi	19

ÖZET

AMAÇ: Dünyada yaklaşık 500 milyon Diyabetes Mellitus hastası vardır. Hastalık sürecinde birçok komplikasyon gelişmektedir. Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin en sık sebeplerinden birisidir. Laminin hücre içi ve hücre dışını bağlayan, sinyal iletiminde rol alan bazal membran proteinidir. Yapılan çalışmalarda böbrek yetersizliği ve proteinüride laminin düzeyinin arttığı görülmüş. Çalışmamızda diyabete bağlı böbrek yetmezliğinde erken bir belirteç adayı olarak serum laminin düzeyini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 18-65 yaş arasında bulunan Tip 2 DM tanısı olan 80 hasta alındı. Mikroalbüminüri varlığına göre 2 gruba ayrıldı. Serumda laminin düzeyleri çalışıldı. Demografik ve biyokimyasal veriler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, diyabet süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,005$). HbA1c, Laminin ve spot idrar albümin/ kreatinin oranı gruplar arasında farklı bulundu ($p<0,005$). Laminin ile spot idrar albümin/ kreatinin ve ACEi/ARB kullanım süresi arasında korelasyon saptandı ($r:0,713$ $p:<0,001$, $r:0,257$ $p:0,021$). Lojistik regresyon analizinde HbA1c ($p:0,013$), ve serum laminin düzeyleri ($p:0,021$) mikroalbüminüride bağımsız olarak etkili bulundu.

Laminin ve mikroalbüminüri için bakılan ROC analizinde (EAA 0,958, %95 CI:0,907-1,000, $p<0,001$) saptandı. Laminin sınır değeri 127,400 ng/L olarak alındığında daha büyük değerler için % 95 sensitivite ve % 92.5 spesifite ile nefropati gelişimi açısından tanı koydurucu olabileceği saptandı. ACEi/ARB kullanan grupta mikroalbüminüri olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında laminin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). ACEi/ARB kullanmayan grupta mikroalbüminüri olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında da laminin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Mikroalbüminürisi olmayan grupta ACEi/ARB kullananlarda kullanmayanlara göre laminin anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p:0,036$).

SONUÇ: Çalışmamızda diyabetli hastalarda mikroalbüminüri ve laminin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Serum laminin düzeylerinin ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalarla beraber nefropati tanısında ve takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, Laminin, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Mikroalbüminüri



INVESTIGATION OF LAMININ LEVELS IN THE EARLY STAGES OF DIABETES-ASSOCIATED RENAL FAILURE

ABSTRACT

AIM: There are approximately 500 million people with diabetes mellitus in the world. Many complications develop during the period of the disease. Diabetic nephropathy is one of the most common causes of end-stage renal failure. Laminin is a basement membrane protein that binds intracellular and extracellular and is involved in signal transduction. Studies have shown that laminin levels are increased in renal failure and proteinuria. In our study, we investigated serum laminin level as an early marker candidate in diabetes-related renal failure.

MATERIAL AND METHODS: The study included 80 patients aged 18-65 years with Type 2 DM. They were divided into 2 groups according to the presence of microalbuminuria. Serum laminin levels were studied. Demographic and biochemical data were compared.

RESULTS: No significant difference was found between the groups in terms of age, gender, BMI and duration of diabetes ($p>0.005$). HbA1c, laminin and spot urine albumin/creatinine ratio were different between the groups ($p<0.005$). Laminin was correlated with spot urine albumin/creatinine and duration of ACEi/ARB use ($r:0.713$ $p<0.001$, $r:0.257$ $p:0.021$). In logistic regression analysis, HbA1c ($p:0.013$) and serum laminin levels ($p:0.021$) were independently associated with microalbuminuria.

ROC analysis (AUC 0.958, 95% CI: 0.907-1.000, $p<0.001$) for laminin and microalbuminuria. When the cut-off value of laminin was taken as 127,400 ng/L, it was found to be diagnostic for the development of nephropathy with 95% sensitivity and 92.5% specificity for higher values. In the group using ACEi/ARB, a significant difference was found in laminin levels when the groups with and without microalbuminuria were compared ($p<0.001$). In the non-ACEi/ARB group, a significant difference was found in laminin levels when the groups with and without

microalbuminuria were compared ($p < 0.001$). In the group without microalbuminuria, laminin was significantly higher in ACEi/ARB users compared to non-users ($p: 0.036$).

CONCLUSION: In our study, a significant relationship was found between microalbuminuria and laminin levels in patients with diabetes. We think that serum laminin levels can be used in the diagnosis and follow-up of nephropathy with future studies.

Key words: Diabetic nephropathy, Laminin, Microalbuminuria, Type 2 Diabetes Mellitus



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaklaşık 500 milyon Diyabetes Mellitus (DM) hastası vardır. Bunların yaklaşık %97'si Tip 2 DM'dir [1].

DM'nin komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropatidir [2]. Makrovasküler komplikasyonları ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır [3].

Diyabetik nefropati, yaklaşık 10-15 yılda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur [4]. SDBY sık görülen, morbidite ve mortalite oranları yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sağlık bütçelerine büyük yük getiren, erken tanısı düşük olan, buna karşın erken tanı konulduğunda önlenilen veya ileri evrelere seyri yavaşlatılabilen bir hastalıktır.

Lamininler üç disülfid-bağlı polipeptidin, α , β ve γ zincirlerinin bir araya gelmesiyle oluşturulan büyük moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir. Lamininler, hücre içi ve hücre dışını bağlayan ve hücre davranış için kritik olan sinyalleri ileten hücresel ağlar ve bazal membranların mimarisini ve fizyolojisini belirleyen hücre dışı polimerler için vazgeçilmez yapı taşlarıdır [5].

Laminin ile ilgili yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda laminin düzeyi proteinüri ve böbrek yetersizliğinde artmış olarak görülmüş [6]. Benzer şekilde membranöz değişikliklerin olduğu hastalıklarda da laminin düzeyi artmış [7]. Diyabete bağlı erken evre böbrek yetmezliğinde ve mikroalbuminürik dönemde laminin ile ilgili çok fazla araştırma yapılmamıştır.

Çalışmamızda diyabete bağlı böbrek yetmezliğinde erken bir belirteç adayı olarak serum laminin düzeyini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Diyabet, mutlak ya da göreceli olarak insülin salgılanmasında azalma, insülinin kas, yağ, sinir, damarlar, böbrekler, gözler gibi periferik organlarda etkisinin azalması veya etkisine karşı direncin oluşmasıyla ortaya çıkan hiperglisemik multisistemik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın ve komplikasyonlarının yönetimi için hastanın bireysel eğitimi çok fazla önem arz etmektedir [8].

Diabetes eski Yunan dilinde aşırı idrar yapma ve sifon, mellitus ise ballı, tatlı anlamına gelmektedir. Kapadokyalı hekim Aretaeus 2. yüzyılda ilk defa poliüri ve polidipsi semptomlarından bahsetmiştir. Diyabetin hızlı progresyonu nedeniyle hastaların vücutlarındaki etlerin sıvılaşarak idrarla atıldığı düşünülüyormuş [9].

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet tüm dünyada hızla artmakta olan bir halk sağlığı problemidir. Dünya çapında 2021 yılında yetişkin nüfusta diyabet prevalansının %10,5 (537 milyon kişi) olduğu ve 2045 yılında ise bu oranın %12,2'ye (783 milyon kişi) yükseleceği öngörülmektedir. Kentsel alanlarda ve yüksek gelirli bölgelerde hasta yoğunluğu nerdeyse 2 katına çıkmaktadır. 2021 ve 2045 yılları arasında en büyük artışın orta gelirli ülkelerde olması beklenmektedir. Diyabet için yapılan sağlık harcamaları 2021 yılında 966 milyar dolar iken 2045'te bu miktarın 1054 milyar dolara ulaşacağı düşünülmektedir [1].

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında 24.788 kişi ile yapılan TURDEP-I çalışmasında yetişkin popülasyonda diyabet sıklığı %7,2 iken bundan 12 sene sonra 26.499 kişinin katıldığı TURDEP-II çalışmasında bu oranın %16,5'a yükseldiği görülmektedir. Artan yaşam süresi de dikkate alındığında oluşabilecek diyabetik komplikasyonların tedavi maliyeti ağır bir yük getirmektedir [10].

2.1.3. Sınıflaması, Semptom ve Klinik Bulgular

Klasik hiperglisemi semptomları; poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu noktüridir. Daha nadir görülenler ise; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, kaşıntıdır [8].

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Şekil 1: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması [8]

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus:

Diyabet hastalarının %5-10 kadarını oluşturan bu grupta esas mekanizma insülin eksikliğine yol açan pankreas beta hücrelerindeki hasarlanmadır [11]. %95 den daha

fazlasında otoimmün hasar vardır ve otoantikörler pozitifdir. Kalan kısmında ise idiyopatik hasarlanma mevcuttur [12]. 30 yaş öncesi başlangıç görülür ve ketoasidoza yatkınlık daha fazladır [8].

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus:

Diyabet hastalarının %90-95 ini oluşturan bu gruptaki hastalarda esas mekanizma insülin direnci ve zaman içerisinde oluşan insülin sekresyonunda azalmadır.

İnsülin direnci, reseptör düzeyinde hücrenin insülin kullanımındaki problemlere bağlı olarak glukoz metabolizmasında bozulma olmasıdır. Özellikle kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınması, enerji kaynağı olarak kullanılması azalmıştır.

İnsülin sekresyonunda azalma pankreasın artmış glukoz seviyesine yetecek kadar insülin üretememesidir. Bu glukoz artışıdaki esas mekanizma karaciğerde glukoneogenez ile üretim fazlalığıdır. Bunların yanısıra kontrinsülinler hormonların (adrenalin, büyüme hormonu, kortizol) etkisi de göz ardı edilmemelidir.

Son olarak inkretin hormon yetersizliğinin de son dönemlerde tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Sıklıkla 30 yaş sonrasında başlar, genetik yatkınlık oldukça fazladır ve hastalar genelde fazla kilolu ya da obezdir. Uzun yıllar belirtisiz olabilir. Ketoasidoz nadiren beta hücre rezervi azaldığında görülür [8].

2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus:

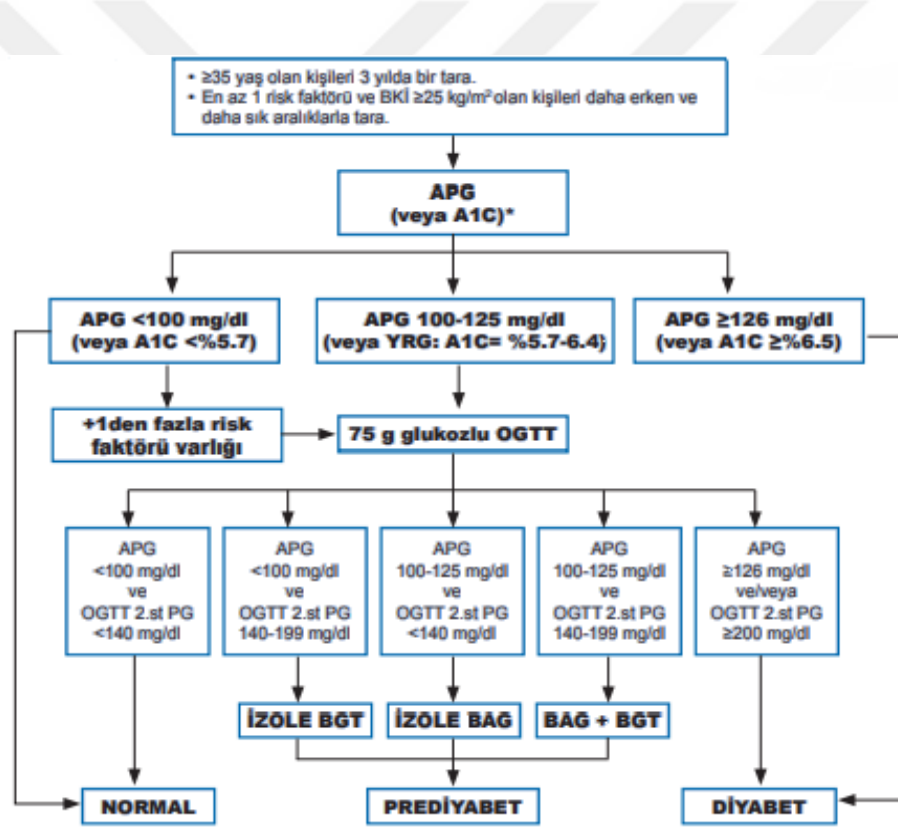
Gebeliğin 2 veya 3. trimesterinde saptanan daha öncesinde olmayan ve doğum sonrasında gerileyen glukoz intoleransıdır. Diğer gebeliklerde tekrarlama oranı yüksektir. İlerleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişim riski bozulmuş beta hücre disfonksiyonu nedeniyle daha yüksektir [11].

Spontan abortus, konjenital anomaliler, fetal makrozomi (>4000 gr), intrauterin gelişme geriliği, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi, neonatal respiratuvar distres sendromu gelişme riskinde artışa neden olur. Bunlara ek olarak bebekte ilerleyen dönemde obezite, hipertansiyon, tip 2 DM gelişme riski artmaktadır [13].

2.1.4. Tanı Kriterleri ve Tarama

Diyabetin asemptomatik olduğu evrede saptanması ve hipergliseminin tedavi edilmesi ilerde oluşacak mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini azaltmaktadır. Asemptomatik bireyler bu açıdan taranmalıdır [14].

Ülkemizde 40 yaş üzerinde diyabet hasta yoğunluğunun daha fazla olması nedeniyle 40 yaşını geçen her bireye diyabet taraması 3 yılda bir yapılmalıdır. Bazı durumlarda bu taramanın sıklığı değiştirilebilir. Ailede diyabet öyküsü, sedanter yaşam, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, polikistik over bulunanlarda tarama sıklığının yılda bire düşürülmesi gerekir [8].



Şekil 2: Erişkinde Tip 2 DM Tarama ve Tanısı [8]

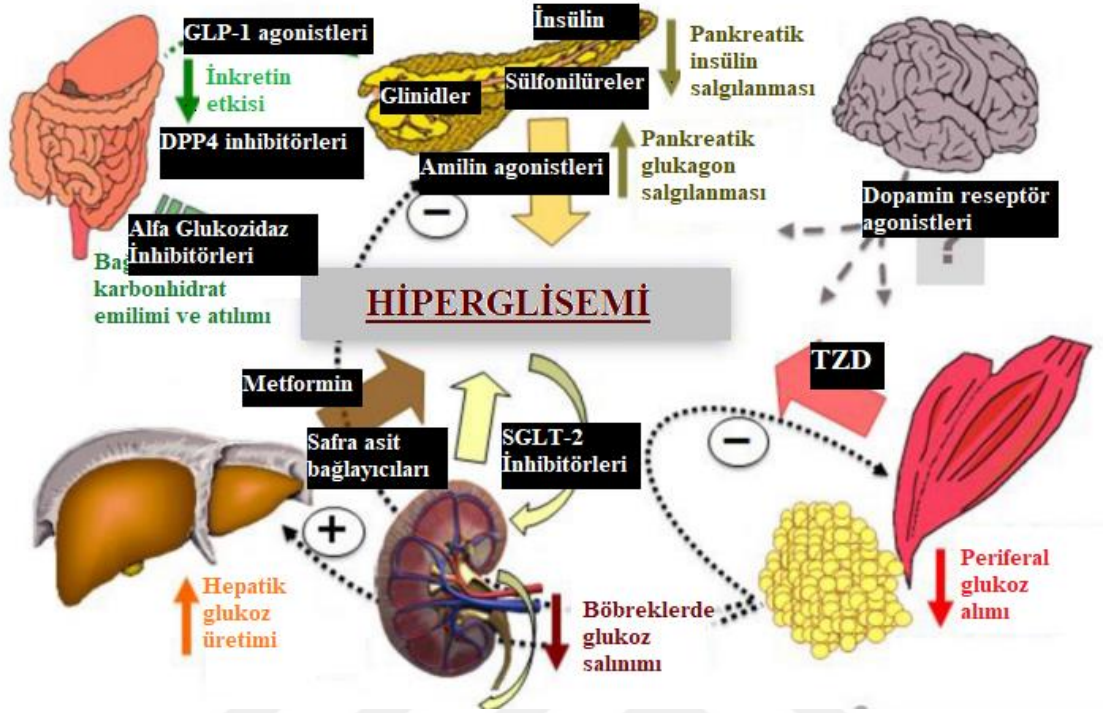
Gebelerde özellikle fetal makrozomi, bebekte ilerde gelişebilecek diyabeti ve kötü doğum sonuçlarını engellemek açısından ülkemizde 24-28. gebelik haftalarında GDM taraması yapılmaktadır. Tarama tek aşamalı veya çift aşamalı olarak

uygulanabilmektedir. Tek aşamalı 75 gr OGTT ile çift aşamalı olan ise 50 gr ve 100 gr OGTT ile yapılmaktadır [11].

- 50 gr OGTT 1.saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dl ise GDM
- 50 gr OGTT 1. Saat plazma glukozu 140-179 mg/dl ise 100 gr OGTT yapılır.
- 100 gr OGTT’de açlık PG ≥ 95 mg/dl, 1. Saat PG ≥ 180 mg/dl, 2.saat PG ≥ 155 mg/dl, 3 saat PG ≥ 140 mg/dl değerlerinden 2 ve daha fazlasının yüksek olması GDM
- 75 gr OGTT’ de açlık PG ≥ 92 mg/dl, 1. saat PG ≥ 180 mg/dl, 2. Saat PG ≥ 153 mg/dl değerlerinden 1 veya daha fazlasının yüksek olması GDM tanısı koydurur [15].

2.1.5. Tedavi

Tip 1 DM tedavisinde tedavinin esasını insülinler oluşturmaktadır. Tip 2 DM tedavisinde ise birçok ilaç ve insülin birlikte kullanılmaktadır. Oral antidiyabetik olarak adlandırılan ilaçlar; sulfonilüreler, biguanidler, glinidler, tiyazolidinedionlar, GLP-1 analogları, DPP4 inhibitörleri, safra asit bağlayıcıları, amilin agonistleri, dopamin reseptör agonsitleri, SGLT-2 inhibitörleri olarak gruplandırılabilir [16].



Şekil 3: Tip 2 DM mekanizmaları ve ilaçların etki yerleri (Adapted from: Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011)

2.1.6. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz (DKA), öglisemik diyabetik ketoasidoz (EDKA), laktik asidoz (LA), hipoglisemi, hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) olarak gruplara ayırabiliriz. DKA’da insülin yokluğu, öglisemik diyabetik ketoasidozda SGLT-2 kullanımı, HHD’da dehidratasyon, LA’da metformin kullanımı tanı koymak için önemli ayırt edici noktalardır. En acil müdahale gerektiren durum ise hipoglisemidir. Tespit edildiği anda glukoz verilmelidir [17].

Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak 2 ana başlıkta incelenebilir. Makrovasküler komplikasyonlar;

- Koroner arter hastalıkları (kardiyomiyopati, aritmi, sessiz kalp krizi, ani ölüm)
- Periferik arter hastalıkları
- Serebrovasküler hastalıklar [3]

Mikrovasküler komplikasyonlar da retinopati, nefropati ve nöropati olmak üzere 3 ana başlıkta toplanabilir [2].

2.1.6.1. Diyabetik Nefropati:

Diyabetik böbrek hastalığı, hastaların %40'ında gelişmektedir ve son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen sebeplerindendir [18]. Tüm dünyada diyalize giren SDBY hastalarının büyük kısmını diyabet hastaları oluşturmaktadır. SDBY ciddi bir morbidite sebebi olmasının yanısıra hasta için de yaşam kalitesini oldukça azaltan bir kronik hastalıktır. Hastalığın periyodik takibi, süreç içerisinde çeşitli işlev kayıpları, haftada 2-3 gün 4-6 saat arası süren diyaliz tedavisi bunların yanında psikososyal etkiler bu sürecin idamesini daha da zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla hastalığın bireysel ve sosyoekonomik yüklerini azaltmak için diyabetik böbrek hastalığını daha erken tanımak ve ilerleyişini yavaşlatmak ya da durdurmak gerekmektedir. Bu açıdan diyabetik böbrek hastalığının patofizyolojisini ayrıntılı incelemeliyiz.

Diyabetik böbrek hastalığının patogenezinin temelinde hipergliseminin oluşturduğu hücre içi değişiklikler yer almaktadır. Bu değişiklikleri temel olarak 3 mekanizma altında inceleyebiliriz. Birincisi hücre içi poliol ve protein kinaz C yolaklarının aktivasyonu, ikincisi hipergliseminin artışına bağlı hücre içinde glikasyon son ürünlerinin oluşması, üçüncüsü ise glomerüler filtrasyon artışının intraglomerüler hipertansiyon oluşturmalarıdır [19]. Bu yolakların etkisi ile artan adipokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler glomerüllerde hasara sebep olurlar ve makrofaj infiltrasyonunu artırır [20]. Makrofajların artışı TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), TGF- β , IL-1 gibi sitokinlerin üretimini daha da artırarak podosit hasarı, renal hipertrofi, tübül epitellerinde hasara sebep olur [21].

Diyabetik nefropati gelişmiş olan hastaların böbrek biyopsilerinde en önemli değişiklikler glomerüllerde görülmüştür. Glomerül bazal membranında kalınlaşma diyabet başlangıcından 2-8 yıl sonra gelişir ve elektron mikroskobu ile görülebilen erken bir bulgudur. Bunun dışındaki diğer değişiklikler ise hem diffüz hem de nodüler (kimmelstiel nodülleri) olabilen mezengiyal genişleme, glomerüllerde skleroz, podosit hücre hasarıdır [22]. Glomerül bazal membran kalınlaşmasını normal ekstraselüler

matriks bileşenleri olan laminin, fibronektin, tip 4, tip 6 kollajen birikimi oluşturmaktadır [23].

Diyabetik nefropatinin kesin olarak tanısını koymak için renal biyopsi altın standarttır. Fakat günümüzde klinik olarak tanı konulmakta ve genelde diyabetik olmayan böbrek hastalığı düşünülüyorsa renal biyopsi yapılmaktadır [24].

Nefropatinin doğal seyri; glomerüler hiperfiltrasyon, ilerleyici albüminüri, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşme ve son olarak son dönem böbrek yetmezliği şeklindedir [18]. İlerleme sırası tüm hastalarda aynı şekilde görülmeyebilir. Birçok hastada albüminüri olmadan GFR düşüşü olmaktadır. Birleşik Krallık Ulusal Diyabet Ajansı'nın yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM hastalarının %54'ünde, Tip 2 DM hastalarının %63'ünde eGFR <60 ml/dk/1,73 m² olurken albüminüri olmadığı gösterilmiştir [25].

En erken göstergelerden biri olduğu için albüminüri Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra ve devamında her yıl, Tip 2 DM hastalarında ise tanı başlangıcında ve devamında her yıl bakılmalıdır [26]. Tarama için sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatinin oranına bakılması ve bu testin 6 ay içerisinde en az 3 kez tekrarlanması önerilir; eğer 2'sinde oran 30 mg/gün üzerinde ise albüminüri tanısı konulur [8]. Hematüri, ateşli sistemik hastalıklar, yoğun fiziksel aktivite, dekompanse kalp yetersizliği, gebelik, kontrolsüz glisemide albüminüri artacağı için bakılmamalıdır.

Tablo 1: KDIGO Albüminüri Tanımı [27]

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

Mikroalbüminüri yanında eGFR ve kreatinin de bakılmalıdır. Bunun için birçok formül bulunmaktadır; CKD-EPI, Cockcroft Gault, MDRD. En çok tercih edilenlerden birisi CKD- EPI'dir. Normal eGFR düzeyinin ≥ 90 ml/dk/1,73 m² olduğu kabul edilir [28].

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 4: GFH ve albüminüri sınıflarına göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2022 [27]

Yeşil: Düşük risk; **Sarı:** Orta dereceli risk; **Turuncu:** Yüksek risk; **Kırmızı:** Çok yüksek risk

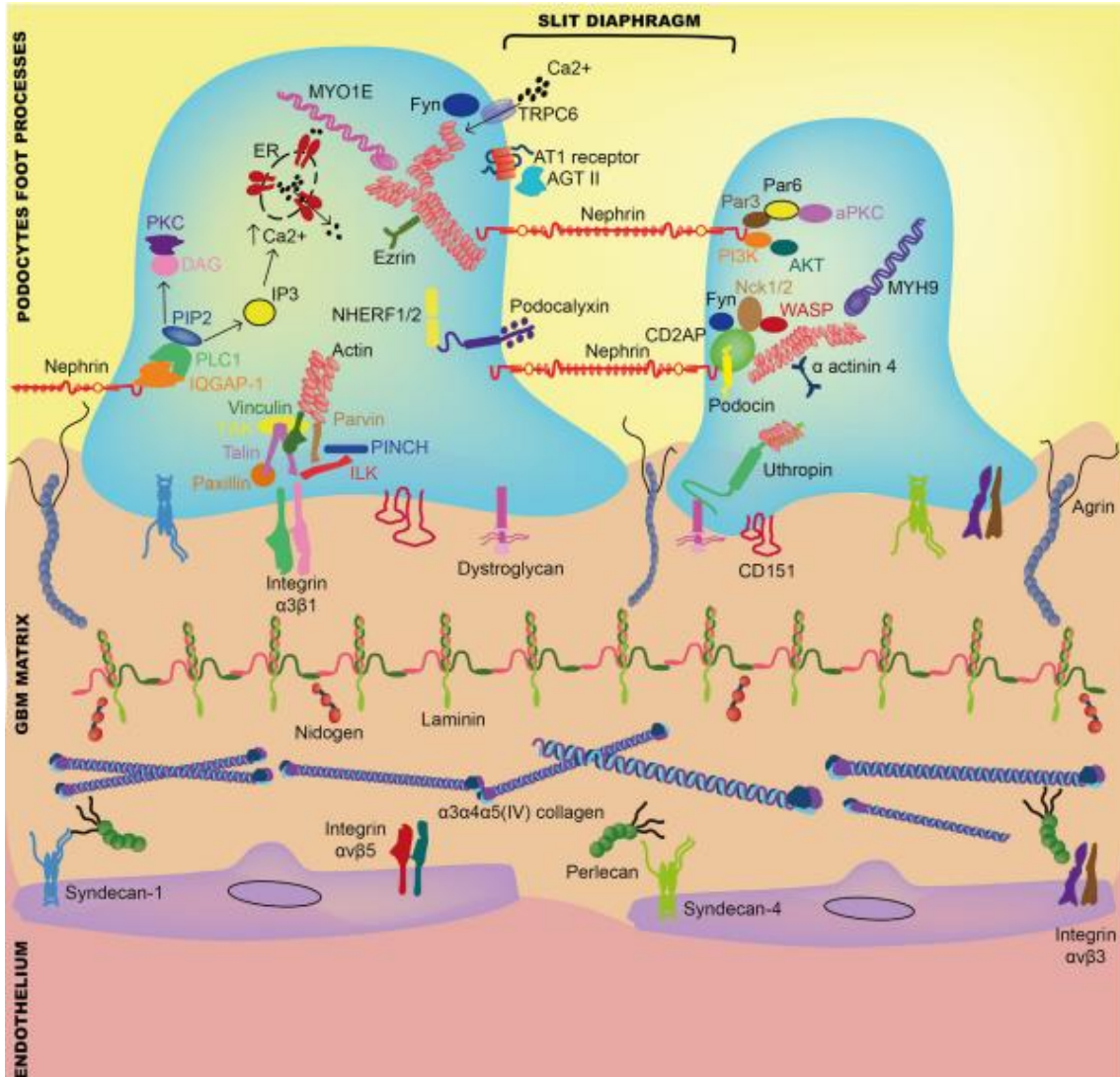
Son yıllarda bazı diyabetik ajanların nefropatinin ilerleyişini yavaşlattığı ve olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanlar SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 agonsitleridir.

2.2. LAMİNİN

Bazal membranlar; heparan sülfat proteoglikanlar, lamininler ve nidojenler gibi kollojen olmayan proteinler ile kollajenlerin bir araya gelmesiyle oluşan protein kompleksleridir [29]. Moleküler organizasyonları mekanik güç sağlamak, hücre bağlanmasını, büyümesini, farklılaşmasını düzenlemek ve bir filtrasyon bariyeri oluşturmak için çok önemlidir. En çok bulunan kollojen olmayan laminin ve kollojen tip IV homopolimerik ağlar oluşturur. Diyabetes mellitus bu bazal membran proteinlerinin metabolizmasında karakteristik değişiklikler oluşturmaktadır [30]. İnsanlarda ve

hayvanlarda yapılan birçok çalışmada diyabetik bazal membranlarda tip IV kollajen miktarında artış ve heparan sülfat proteoglikanlarda azalma görülmüştür. Laminin miktarı ise artmıştır [31]. Bu bulgular diyabetik glomerül bazal membranının morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri; bazal membran kalınlaşması, boyut ve yük seçici filtrasyon bariyerinde incelmeye ile uyumludur [32].

Laminin genetik olarak 3 farklı polipeptit zincirinin (α , β ve γ) bir araya gelerek oluşturduğu sarmal yapıya sahip 850-900 kd ağırlığında bir proteindir [5]. Lamininler, hücre içi ve hücre dışını bağlayan ve hücre davranış için kritik olan sinyalleri ileten hücre ağırları ve bazal membranların mimarisini ve fizyolojisini belirleyen hücre dışı polimerler için vazgeçilmez yapı taşlarıdır.



Şekil 5: Glomerül bazal membran ve filtrasyon yarığına katılan proteinler [33]

Laminin sentezi endotelial ve mezengiyal hücrelerden olur ve yüksek glukoz düzeyleri ile sentezi artmaktadır [34], [35]. Daha önce de yapılan çalışmalarda nefropati ve mikroanjiyopatisi, retinopatisi olan Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastalarında laminin düzeyinin komplikasyon gelişen gruplarda daha yüksek olduğu saptanmıştır [36], [37]. Lamininin diyabetli hastalarda özellikle nefropati gelişimi açısından mikroalbüminüri gibi bir belirteç olarak kullanımı açısından prospektif planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Analitik, gözlemsel, kesitsel olarak planlanmış ve tek merkezde yapılmış bir çalışmadır. Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi etik kurulundan 26/12/2022 tarihli E-48670771-514.99 numarası ve 349 sayılı karara göre kurul onayı alınmıştır (EK-1).

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine 31 Ocak 2023- 31 Mayıs 2023 tarihleri arasında başvuran, çalışma hakkında bilgilendirilen ve gönüllü olur formunu imzalayan, 18-65 yaş arasında bulunan Tıp 2 DM tanısı olan hastalar alınmıştır. Mikroalbuminürisi olan 40 hasta ve mikroalbuminürisi olmayan 40 hasta olmak üzere 80 hasta çalışmaya katılmıştır. Power analizinde çıkan sonuç değerlendirilerek hasta sayısı oluşturulmuştur. Dışlama kriterleri; enfeksiyonlar, travma, ciddi kanama, kanser, immun sistem bozuklukları, hamile ve emzirenler, karaciğer hastalıkları, bağ doku ve romatizmal hastalıklar, eGFR<15 olan hastalar, glomerüler ve tübüler hastalıklar, yakın zamanlı cerrahi geçirmiş olanlar, aşırı alkol tüketimi (erkekler >280 g /hafta, kadınlar >140 g /hafta), alkolik hepatit olarak belirlenmiştir.

3.2. DEMOGRAFİK VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kan basıncı, alkol/sigara kullanımı, ek hastalıkları, düzenli kullandıkları ilaçlar, diyabet süresi ve tipi, üriner usg, mikro-makrovasküler komplikasyonları olgu rapor formlarına kaydedilmiştir.

3.3. LABORATUVAR VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ

Hastalardan 8-10 saatlik açlık sonrasında alınan kan ve idrar tetkiklerinde hemoglobin, lökosit, nötrofil/lökosit, glukoz, ast, alt, üre, kreatinin, eGFR, ürik asit, c-peptit, Hba1c, spot idrar albümin/kreatinin değerleri incelendi. Ek olarak jelli biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Bu örnekler 2000 rpm’de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum kısımları numaralandırılmış ependorflara koyularak tüm örnekler toplanana kadar -80 derecede muhafaza edildi. Örnek sayısı hedefe ulaştığında Laminin düzeyi ELİSA yöntemi ile Medisis Medikal Sistemler Gelişim Laboratuvarında çalışıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz için SPSS 22 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ve histogram grafikleri ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik olanlar için yüzde ve sayı olarak, sayısal olanlar için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum olarak verildi. Sürekli değişkenlerde dağılımlarına göre independent sample t testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak değerlendirmeler yapıldı. Kategorik değişkenlerde chi-square testi kullanıldı. Korelasyon analizinde parametrik değişkenler için Pearson kullanılırken nonparametrik değişkenlerde Spearman testleri kullanıldı. p değeri 0,05 altında anlamlı olarak kabul edildi. Mikroalbüminüriyi etkileyen faktörlerin bağımsız etkilerini görebilmek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Laminin olası cut-off değerini bulabilmek için ROC eğrisi ve analizi kullanıldı.

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 80 tip 2 DM hastası dahil edilmiştir. Mikroalbuminürisi olan 40 hasta ve mikroalbuminürisi olmayan 40 hasta olarak 2 gruba ayrılmıştır. Mikroalbuminürisi olan grupta 19 kadın 21 erkek bulunmakta ve yaş ortalamaları $56,05 \pm 8,14$, mikroalbuminürisi olmayan grupta 23 kadın 17 erkek bulunmakta ve yaş ortalamaları $53,88 \pm 6,72$ ’ dir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Mikroalbuminüri olan ve olmayan grupta sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

	Mikroalbuminüri var n:40 ort $\pm$ ss	Mikroalbuminüri yok n:40 ort $\pm$ ss	p değeri
Yaş (yıl)	56,05 $\pm$ 8,14	53,88 $\pm$ 6,72	0,197 *
Kadın n (%) Erkek n (%)	19 (% 45,2) 21 (% 55,3)	23 (% 54,8) 17 (% 44,7)	0,370 **
Sigara (var/yok)	7/33	8/32	0,775 **
Boy (cm)	166,65 $\pm$ 7,18	164,93 $\pm$ 8,14	0,318 *
Kilo (kg)	87,45 $\pm$ 17,93	84,03 $\pm$ 15,27	0,361 *
VKİ (kg/m²)	31,51 $\pm$ 6,34	30,91 $\pm$ 5,18	0,645 *
DM süre (ay)	118,33 $\pm$ 85,48	100,18 $\pm$ 62,55	0,282 *
*Independent sample t testi uygulanmıştır. ** Chi- square uygulanmıştır. Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi DM: Diyabetes Mellitus			

Bu iki grup arasında biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde HbA1c, Spot idrar albümin/kreatinin oranı ve laminin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. HbA1c mikroalbuminüri olan grupta % $8,93 \pm 2,18$, olmayan grupta % $7,76 \pm 1,64$ olarak saptandı. Laminin değeri mikroalbuminüri olan grupta $1038,8 \pm 1978,8$ ng/L olmayan grupta $203,8 \pm 867,4$ ng/L olarak anlamlı düzeyde farklı saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3: Mikroalbüminüri olan ve olmayan grupta biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Mikroalbüminüri var n:40 ort ± ss	Mikroalbüminüri yok n:40 ort ± ss	p değeri
HbA1c (%)	8,93 ± 2,18	7,76 ± 1,64	0,009*
HGB (g/dL)	14,11 ± 1,70	13,79 ± 1,83	0,424*
Üre (mg/dL)	31,03 ± 8,34	30,49 ± 6,59	0,751*
Kreatinin (mg/dL)	0,75 ± 0,17	0,75 ± 0,16	0,915*
Ürik Asit (mg/dL)	4,42 ± 1,20	4,23 ± 1,07	0,508*
eGFR (ml/dk/1,73m²)	87,53 ± 8,12 90 (90-90)	87,33 ± 6,76 90 (90-90)	0,591**
C-peptit (ng/mL)	2,49 ± 0,92	2,79 ± 1,04	0,230*
ALT (U/L)	24,28 ± 14,28 20 (14-31)	22,75 ± 13,36 19,5 (14- 27,5)	0,795**
Spot idrar albümin/ kreatinin (mg/g)	106,17 ± 85,28	9,57 ± 6,10	<0,001**
Laminin (ng/L)	1038,8 ± 1978,8 651 (253-992)	203,8 ± 867,4 50 (50-50)	<0,001**
*İndependent sample t testi uygulanmıştır. **Man Whitney U kullanılmıştır. Kısaltmalar: HbA1c: Glikozile hemoglobin, HGB: Hemoglobin, eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT:Alanin amino transferaz			

Laminin ile bazı parametreler arasında korelasyona bakıldı. Spot idrar albümin/kreatinin oranı ve laminin arasında kuvvetli bir korelasyon saptandı. ACEi/ARB kullanım süresi ile laminin arasında zayıf korelasyon saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Laminin ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

	Tüm Hastalar	
	r	p
Yaş	0,114	0,314
Cinsiyet	0,015	0,898
Kilo	0,086	0,450
VKİ	0,074	0,516
HbA1C	0,211	0,060
C-peptit	-0,137	0,273
Spot idrar albümin/ kreatinin	0,713	<0,001
DM süresi	0,104	0,359
ACEi/ARB süresi	0,257	0,021
SGLT 2 süresi	-0,152	0,177
Korelasyon p: 0,05 düzeyinde anlamlıdır. Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Glikozile hemoglobin, DM: Diyabetes Mellitus, ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, SGLT2: Sodyum glukoz kotransporter 2		

Çalışmamızda mikroalbüminüriyi en fazla etkilediği düşünülen faktörler ve laminin değeri için lojistik regresyon analizi yapıldı. HbA1c ve Laminin değerlerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak mikroalbüminüriyi pozitif yönde anlamlı olarak etkilediği görüldü. Laminin ile düşük de olsa korelasyonu saptanan ACEi/ARB kullanım süresinin tek başına mikroalbüminüriyi etkilemediği saptandı. SGLT 2 inhibitörlerinin kullanım süresinin de mikroalbüminüriye bir etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 5).

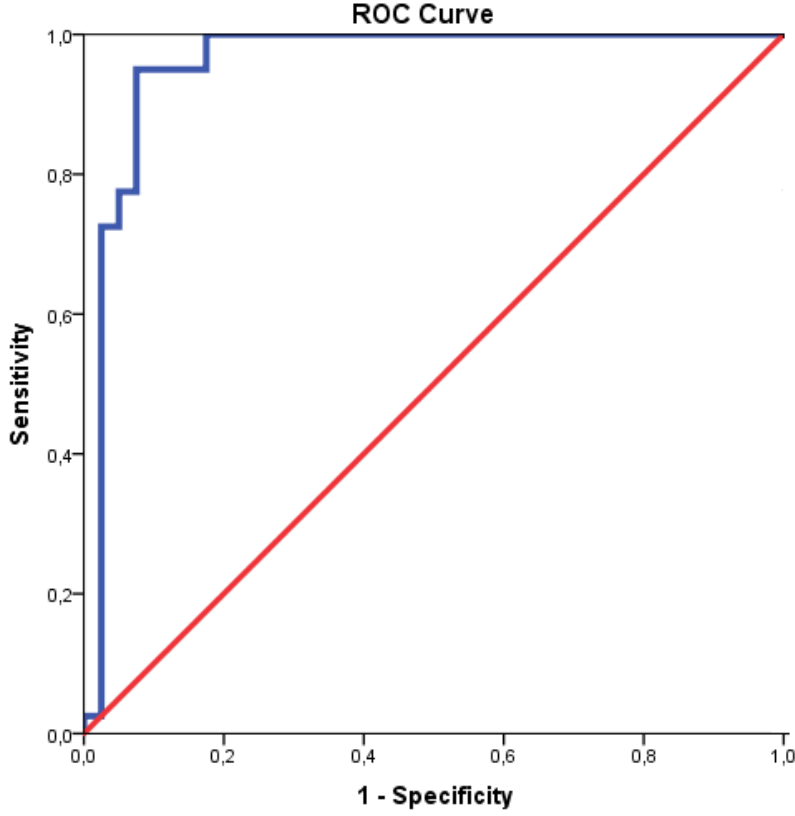
Tablo 5: Mikroalbüminüri ile ilişkili parametrelerin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
Step 1a	ACEi/ARB sure	,008	,005	2,702	1	,100	1,008	,998 1,018
	SGLT2 sure	-,019	,013	2,030	1	,154	,981	,956 1,007
	HbA1c	,383	,153	6,238	1	,013	1,466	1,086 1,980
	Laminin	,001	,001	5,331	1	,021	1,001	1,000 1,003
	Constant	-3,912	1,337	8,564	1	,003	,020	
Kısaltmalar: HbA1c: Glikozile hemoglobin ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri SGLT2: Sodyum glukoz kotransporter 2								

Mikroalbüminüri ve laminin arasındaki korelasyonun güçlü olması lamininin nefropati tanısında rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle laminin için ROC analizi kullanıldı. ROC analizinde (EAA 0,958, %95 CI:0,907-1,000, $p<0,001$) saptandı. Laminin sınır değeri 127,400 ng/L olarak alındığında daha büyük değerler için % 95 sensitivite ve % 92.5 spesifite ile nefropati gelişimi açısından tanı koydurucu olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: ROC Analizi

Area Under the Curve				
Test Result Variable (s)	Laminin		Asymptotic 95% Confidence Interval	
Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Lower Bound	Upper Bound
,958	,026	<0,001	,907	1,000



Şekil 6: Mikroalbuminüri ve laminin ilişkisi ROC eğrisi

ROC eğrisinde eğri altında kalan alanın genişliği grafikte daha net olarak görülmektedir (Şekil 5).

ROC analizinde bulunan laminin cut off değerine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Laminin yüksek olan grupta 19 kadın 22 erkek bulunmakta ve yaş ortalamaları $55,37 \pm 7,95$, laminin düşük olan grupta 23 kadın 16 erkek bulunmakta ve yaş ortalamaları $54,54 \pm 7,07$ dir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Laminin yüksek saptanan gruptan 7 hasta sigara kullanırken, laminin düşük olan gruptan 8 hasta sigara kullanmaktaydı. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Boy, kilo, vücut kitle indeksi ölçümleri gruplar arasında benzer saptandı. Diyabet süresi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 7).

Tablo 7: Laminin cut off değerine göre ayrılmış gruplarda sosyodemografik verilerin analizi

	Laminin$\geq$ 127,4 ng/dL n:41 ort $\pm$ ss	Laminin<127,4 ng/dL n:39 ort $\pm$ ss	p değeri
Yaş (yıl)	55,37 $\pm$ 7,95	54,54 $\pm$ 7,07	0,624 *
Kadın n (%) Erkek n (%)	19 (% 45,2) 22 (% 57,9)	23 (% 54,8) 16 (% 42,1)	0,258 **
Sigara (var/yok)	7/34	8/31	0,694 **
Boy (cm)	166,34 $\pm$ 6,72	165,21 $\pm$ 8,61	0,514 *
Kilo (kg)	87,32 $\pm$ 17,26	84,08 $\pm$ 16,00	0,387 *
VKİ (kg/m²)	31,60 $\pm$ 6,20	30,81 $\pm$ 5,32	0,542 *
DM süre (ay)	118,07 $\pm$ 85,05	99,97 $\pm$ 62,45	0,280 *
*İndependent sample t testi uygulanmıştır. ** Chi- square uygulanmıştır. Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes Mellitus			

ACEi/ARB kullanan grupta mikroalbüminüri olanlarda laminin 801,46 $\pm$ 684,01 ng/L ve olmayanlarda laminin 83,02 $\pm$ 68,75 ng/L olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). ACEi/ARB kullanmayan grupta mikroalbüminüri olanlarda laminin 584,81 $\pm$ 276,25 ng/L ve olmayanlarda laminin 50 $\pm$ 0,25 ng/L olarak bulundu ve karşılaştırıldığında laminin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Mikroalbüminüri olmayan grupta ACEi/ARB kullananlarda laminin 83,02 $\pm$ 68,75 ng/L, ACEi/ARB kullanmayanlarda laminin 50 $\pm$ 0,25 ng/L saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık görüldü (p:0,036) (Tablo 8).

Tablo 8: Laminin ACEi/ARB kullanımı ve mikroalbüminüri çapraz ilişkisi

LAMİNİN		MİKROALBÜMİNÜRİ		p değeri
		VAR Ort ± ss	YOK Ort ± ss	
ACEİ/ARB KULLANIMI	KULLANAN Ort ± ss	n:28 801,46 ± 684,01	n:20 83,02 ± 68,75	<0,001**
	KULLANMAYAN Ort ± ss	n:11 584,81 ± 276,25	n:19 50 ± 0,25	<0,001**
	p değeri	0,596**	0,036**	
** Man Whitney U kullanılmıştır. Kısaltmalar: ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri				

5. TARTIŞMA

Diyabet tüm dünyada hızla artan bir halk sağlığı problemidir. Özellikle diyabete bağlı nefropati kronik böbrek hastalığının ilk iki sebebinden biridir. Nefropati gelişimi ne kadar erken saptanıp tedavi edilirse kronik böbrek hastalığına gidiş o kadar azalacaktır. Bu durumda bir belirteç ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Çalışmamız, lamininin diyabetik nefropatinin henüz mikroalbüminüri evresindeyken hastaları tespit edebilirliğini keşfetmek amacıyla planlandı. Çalışma grubumuzun tamamı Tip 2 DM hastalarından oluşmaktadır. Mikroalbüminüri durumuna göre iki gruba ayrılarak inceleme yapılmıştır. Laminin değeri mikroalbüminüri olan grupta 651 ng/L (253-992) olmayan grupta 50 ng/L (50-50) olarak anlamlı düzeyde farklı saptandı ($p<0,001$). Çalışmamızda mikroalbüminüri ile laminin arasında yüksek düzeyde bir korelasyonun ($r:0,713$ $p<0,001$) olduğu görüldü. Lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde laminin ve HbA1c'nin mikroalbüminüriyi diğer faktörlerden bağımsız olarak etkilediklerini tespit ettik. Laminin ile ROC analizi yapıldığında cut-off değeri 127,400 ng/L olarak alındığında daha büyük değerler için % 95 sensitivite ve % 92,5 spesifite ile mikroalbüminüri için tanı koydurucu olduğu saptandı.

P. Pietschmann ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı çalışmada Tip 1 ve Tip 2 DM hastaları nefropati olmayan, mikroalbüminüri, proteinüri, renal yetmezlik gruplarına ayrılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Laminin P1 düzeyi diyabet tipi fark etmeksizin proteinüri ve renal yetmezlik grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin artmış olarak bulunmuş. Mikroalbüminüri döneminde sağlıklı kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir [6]. Çalışmamıza sadece mikroalbüminürisi olan ve olmayan tip 2 DM'li hastaları aldık, proteinüri ve renal yetmezlik grubunu dahil etmedik. Mikroalbüminürisi olan grupta laminin düzeylerini belirgin olarak yüksek saptadık. Mikroalbüminüri dönemindeki laminin artışının nefropatinin ilerlemesiyle daha fazla olacağı konusunda bir öngörü sağlayabilir.

Japonya da yapılan bir çalışmada 102 erkek 83 kadından oluşan yaş ortalamaları 60 ± 11 olan tip 2 diyabetli hastalarda farklı albüminüri (normo- mikro- makro) dönemlerinde serum tip IV kollajen ve laminin düzeyleri bakılmış, 20 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Tip IV kollajen seviyeleri albüminüri derecesi ile orantılı olarak artmış. Laminin düzeyleri ise sadece normoalbüminüri ile makroalbüminüri arasında belirgin farklı saptanmış [38]. Bu çalışmada 15-199 mg/g albümin atılımı mikroalbüminüri olarak değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda ise mikroalbüminüri sınırları 30-300 mg/g olarak alınmıştır. Laminin artışını

mikroalbüminüri döneminde saptamamızın sebebi tanı için alınan sınır değerlerdeki farklılıktan oluşabilir.

Reiko Okazaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroanjiyopati gelişen hastalarda laminin P1 düzeyinin belirgin arttığı görülmüştür [39]. Bu artış Rohrbach ve arkadaşlarının diyabetik farelerde yaptığı çalışma ile açıklanabilir. Bazal membran bileşenlerinden heparan sülfat proteoglikanların azalmasıyla membran geçirgenliğinde artış olması ve proteinürinin artması, buna karşılık laminin P1 miktarının artarak bu durumu telafi etmeye çalışması nedeniyle bazal membran kalınlığının artmasına sebep olmaktadır [40]. Hogemann ve arkadaşları, diyabetiklerde serum laminin P1 konsantrasyonu ile diyabetik mikroanjiyopati arasında yakın bir ilişki gösterdiler. Mikroanjiyopatisi olan ve mikroanjiyopatisi olmayan iki diyabetli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre laminin P1 konsantrasyonlarını belirgin artmış olarak bulmuşlar. Mikroanjiyopatisi olmayan diyabetli hasta grubu ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmamış [41]. Mikroanjiyopatinin temelinde endotel bazal membranındaki değişimin olmasının laminin P1 ile korelasyonunu açıklayabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da mikroalbüminüri döneminde laminin düzeylerinin artışı glomerül bazal membranındaki değişiklikler ile açıklanabilir.

Tip 1 DM hasta grubunda Egon Verle ve arkadaşları mikroanjiyopati gelişimi, HbA1c, glisemik kontrol açısından laminin P1 düzeylerini incelemişler. Normoalbüminürik hastalarda HbA1c yüksekliği ile laminin P1 artışı korele bulunmuş, glisemik kontrolü iyi olan hastalarda ise laminin P1 düzeyi normal saptanmış. Hipergliseminin bazal membrandaki etkilerinin laminin P1 seviyelerinde artışa neden olduğu öne sürülmüş [32]. Çalışmamızda Tip 2 DM grubu alınmıştır. Laminin düzeyi ve HbA1c arasında korelasyon saptanmamıştır. Fakat hem laminin hem de HbA1c'nin bağımsız olarak mikroalbüminüri ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Muhtemelen kötü kan şekeri regülasyonunun dışında bir takım diğer faktörlerin laminin ve dolayısı ile bazal membran üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Tsuyoshi Sato ve arkadaşlarının yaptığı ilginç bir çalışmada diyabetik mikroanjiyopatinin bazal membran kalınlaşmasına bağlı olduğu ve bunun da artan laminin senteziyle ilişkili olduğu düşünülmüş. Yüksek glukozlu ortamda 7 gün büyütülen sıçan endotel hücrelerinde laminin mRNA ve protein seviyelerinde artış görülmüş. Daha sonra bu hücrelere Lam AS oligonükleotidler transfer edildiğinde laminin mRNA ve protein seviyeleri ve hücre sayıları normale yaklaşmış [42]. Bu çalışma laminin artışının geri döndürülebilir olabileceğini göstermektedir. Lamininin bazal membrandaki değişimleri telafi edici olarak mekanik güç sağlamak, hücre bağlanmasını, büyümesini, farklılaşmasını düzenlemek ve bir filtrasyon bariyeri oluşturmak için daha fazla yer aldığı ve konsantrasyonunun arttığı daha önceki

çalışmalar ile gösterilmiştir [30]. Bazal membran üzerindeki olumlu değişimlerin buradaki çalışmada olduğu gibi laminin mRNA düzeyini normale yaklaştırması dikkat çekicidir. Mikroalbuminüri ve buna bağlı olarak nefropati tedavisine cevabı değerlendirmek için öncesinde ve sonrasında laminin düzeylerine bakılarak bir göstergeç olarak kullanılabilmesi mümkün olabilir.

Lluis Masmiqel ve arkadaşlarının yaptığı prospektif 4 yıllık izlemde diyabetik retinopati gelişimi ile laminin P1 düzeyi değerlendirilmiş. Vücut kitle indeksi, sigara içme alışkanlığı, HbA1c ve yaş ile serum laminin P1 düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. 4 yılda retinopati gelişen hastalarda başlangıç ve son laminin P1 düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür [37]. Yaptığımız çalışma retinopatili hastaları içermediğinden bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Ancak bu çalışmada görüldüğü gibi laminin düzeylerinin diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarında da artması aslında temelde endotel bazal membranı değişikliklerine işaret etmektedir.

Horikoshi ve arkadaşlarının diğer böbrek hastalıklarında yaptıkları çalışmada remisyon fazında minimal değişiklik hastalığı, Ig A nefropatisi olanlarda serum laminin P1 düzeyi anlamlı fark göstermezken nefrotik fazda minimal değişiklik hastalığı, membranöz glomerülonefrit, diyabetik nefropati, lupus nefriti, renal karsinomlu hastalarda laminin P1 düzeyi anlamlı ölçüde artmıştır. Kreatinin klirensi ile laminin P1 arasında ilişki gözlenmemiştir [7].

Nevin Erensoy ve arkadaşları diyabetik farelerde perindopril kullanımının bazal membranda oluşturduğu değişimi incelemişler. Perindopril kullanan diyabetik farelerde bazal membrandaki tip IV kollajen ve laminin miktarındaki artış, perindopril kullanmayan diyabetik farelere göre daha az saptanmış [43]. S. Morano ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı yüksek glukoz düzeylerinin ekstraselüler matriks üzerinde yaptığı değişikliklere ACEi kullanımının etkisini inceleyen çalışmada laminin ve fibronektin değişimi incelenmiş. ACEi kullanımıyla membrandaki laminin düzeyleri azalmış, fibronektin düzeyleri artmış. Lamininin azalmasının mRNA sentezindeki değişim ile değil aslında protein bozunmasındaki artışla alakalı olduğu bulunmuş [44]. Çalışmamızda mikroalbuminürisi olmayan grupta ACEi/ARB kullananların serum laminin düzeyi kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı. ACEi/ARB kullanan grupta mikroalbuminürisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında laminin düzeyleri mikroalbuminüri grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). ACEi/ARB'lerin protein bozunmasında artış yaparak membrandaki laminin miktarını azaltması; serum laminin düzeyini artmış olarak saptamamızın nedeni olabilir. Bunun dışında; mikroalbuminürisi olmayan ve ACEi/ARB kullanan hastaların belki de daha önce

mikroalb min r si mevcuttu ve ilaçla geriledi. Yine benzer şekilde mikroalb min r si olup ACEi/ARB kullanan hastalarda belki de makroalb mi r k idi ve ilaçla bu düzey mikroalb min riye geriledi. Çalışmamız kesitsel olduğu için bu değerlendirmeler eksik kalmaktadır. Bu konuda laminin ve ACEi/ARB kullanımı ile ilgili prospektif çok merkezli çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

Çalışmamız kesitsel ve belirli bir zamanda çalışma kriterlerine uyan dar bir popülasyon üzerinde yapılmıştır. Dolayısıyla tüm toplumu yansıtması için daha geniş popülasyonlarda, daha uzun süre içerisinde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda diyabetli hastalarda böbrek yetmezliğinin erken evrelerde tespit edilmesini sağlayacak bir belirteç bulmayı hedefledik. Mikroalbuminüri ve laminin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Bunun üzerine laminin için % 95 sensitivite ve % 92,5 spesifite ile tanı koydurucu olabileceği bir cut off değeri belirledik. Daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalarla bu değerler rutin uygulamaya girebilir. Hızlı sonuç vermesi, minimal invaziv olması, hastalara kolaylıkla uygulanabilmesi, serum laminin testinin önemli avantajlarındanır.

Mikroalbuminüri birçok nedenden etkilenmektedir (hematüri, ateşli sistemik hastalıklar, yoğun fiziksel aktivite, dekompanse kalp yetersizliği, gebelik, kontrolsüz glisemide, ACEi/ARB kullanımı). Bu nedenle nefropati tanısı için tek başına mikroalbuminüri bakmak nefropati gelişim sürecini erken dönemlerde yakalama şansını geciktirebilir. Laminin bu durumda daha güvenilir bir tanı belirteci olabilir.

Bazal membran değişikliklerini gösteren bir belirteç olarak lamininin diyabetik nefropati ve mikrovasküler komplikasyonların tanı ve takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- [1] H. Sun *et al.*, “IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 183, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.DIABRES.2021.109119.
- [2] C. Faselis, A. Katsimardou, K. Imprialos, P. Deligkaris, M. Kallistratos, and K. Dimitriadis, “Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus,” *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 18, no. 2, pp. 117–124, May 2020, doi: 10.2174/1570161117666190502103733.
- [3] M. Viigimaa, A. Sachinidis, M. Toumpourleka, K. Koutsampasopoulos, S. Alliksoo, and T. Titma, “Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus,” *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 18, no. 2, pp. 110–116, Apr. 2019, doi: 10.2174/1570161117666190405165151.
- [4] R. Z. Alicic, M. T. Rooney, and K. R. Tuttle, “Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 12, pp. 2032–2045, Dec. 2017, doi: 10.2215/CJN.11491116.
- [5] E. Engvall, “Laminin variants: Why, where and when?,” *Kidney Int.*, vol. 43, no. 1, pp. 2–6, 1993, doi: 10.1038/ki.1993.2.
- [6] P. Pietschmann, “Serum concentrations of laminin P1 in diabetics with advanced nephropathy,” vol. 107, no. 11, pp. 929–932, 1988.
- [7] S. Nor and H. Koide, “Serum laminin PI fragment concentration in renal diseases,” vol. 196, 1991.
- [8] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* 2022. 2022. [Online]. Available: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
- [9] R. Lakhtakia and P. Langerhans, “The History of Diabetes Mellitus,” vol. 13, no. August, pp. 368–370, 2013.
- [10] I. Satman, B. Omer, Y. Tutuncu, S. Kalaca, and S. Gedik, “Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults,” pp. 169–180, 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
- [11] D. O. F. Diabetes, “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. SUPPL. 1, 2010, doi: 10.2337/dc10-S062.
- [12] F. H. Epstein, M. A. Atkinson, and N. K. Maclaren, “The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, no. 21, pp. 1428–1436, Nov. 1994, doi: 10.1056/NEJM199411243312107.
- [13] K. K. Venkatesh *et al.*, “Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020,” *JAMA*, vol. 327, no. 14, p. 1356, Apr. 2022, doi: 10.1001/JAMA.2022.3189.
- [14] D. G. Rogers, “The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus,” *Clinical Pediatrics*, vol. 33, no. 6, p. 378, Sep. 30, 1994. doi: 10.1097/00132586-199406000-00052.

- [15] T. Rehberi, *Diyabet*. 2021.
- [16] A. Y. Ç. İ. Çek, “Diabetes Mellitus Hastalar ı nda Kullan ı lan Antidiyabetik İ laçlar Antidiabetic Diabetes Mellitus Hastalar ı nda Kullan ı lan Antidiyabetik İ laçlar Antidiabetic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus,” no. July, 2020.
- [17] M. Muneer and I. Akbar, “Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1307, pp. 85–114, 2021, doi: 10.1007/5584_2020_545.
- [18] R. Z. Alicic, M. T. Rooney, and K. R. Tuttle, “Diabetic Kidney Disease,” vol. 12, no. 18, 2017, doi: 10.2215/CJN.11491116.
- [19] J. Wada and H. Makino, “Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy,” *Clin. Sci.*, vol. 124, no. 3, pp. 139–152, Oct. 2012, doi: 10.1042/CS20120198.
- [20] A. Rivero, C. Mora, M. Muros, J. García, H. Herrera, and J. F. Navarro-González, “Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy,” *Clin. Sci.*, vol. 116, no. 6, pp. 479–492, Feb. 2009, doi: 10.1042/CS20080394.
- [21] R. N. Spengler, R. M. Allen, D. G. Remick, R. M. Strieter, and S. L. Kunkel, “Macrophage-Derived Tumor Necrosis Factor .” pp. 1–5, 1990.
- [22] B. Najafian, A. B. Fogo, M. A. Lusco, and C. E. Alpers, “Atlas of Renal Pathology II AJKD Atlas of Renal Pathology : Diabetic Nephropathy Atlas of Renal Pathology II,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 66, no. 5, pp. e37–e38, 2023, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.010.
- [23] Y. Kim, M. M. Kleppel, S. M. Mauer, J. Wieslander, and A. F. Michael, “Differential Expression of Basement Membrane Collagen Chains in Diabetic Nephropathy,” vol. 138, no. 2, 1991.
- [24] Y. An *et al.*, “Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 30, no. 2, pp. 257–266, Feb. 2015, doi: 10.1093/ndt/gfu250.
- [25] C. J. Hill *et al.*, “Research : Epidemiology Chronic kidney disease and diabetes in the National Health Service : a cross-sectional survey of the UK National Diabetes Audit,” pp. 448–454, 2013, doi: 10.1111/dme.12312.
- [26] A. Atasoy, A. Atay, S. Ahbab, M. Hanedar, and M. Yenigün, “Diyabetik Nefropati ’ ye Genel Bir Bakış An Overview of Diabetic Nephropathy,” pp. 16–19, 2015, doi: 10.4274/haseki.1913.
- [27] S. U. P. P. L. E. M. E. N. T. To, “I n t e r n at i o n a l,” vol. 102, no. 5, 2022, doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- [28] R. J. Glasscock and A. D. Rule, “HHS Public Access,” vol. 376, no. 24, pp. 2349–2357, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1614329.Single-Nephron.
- [29] R. TIMPL, H. WIEDEMANN, V. VAN DELDEN, H. FURTHMAYR, and K. KÜHN, “A Network Model for the Organization of Type IV Collagen Molecules in Basement Membranes,” *Eur. J. Biochem.*, vol. 120, no. 2, pp. 203–211, 1981, doi: 10.1111/j.1432-1033.1981.tb05690.x.
- [30] G. L. King and M. Brownlee, “The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 25, no. 2, pp. 255–270, 1996, doi: 10.1016/S0889-8529(05)70324-8.
- [31] H. Shimomura and R. G. Spiro, “Hiroyuki shimomura and robert g. spiro,” vol. 36, no. MARCH, 1987.
- [32] E. Werle, E. Diehl, and C. Hasslacher, “Levels and molecular size distribution of serum laminin in adult type I diabetic patients with and without microangiopathy,” *Metabolism.*, vol. 47, no. 1, pp. 63–69, 1998,

doi: 10.1016/S0026-0495(98)90194-9.

- [33] R. Lennon, "Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases," vol. 6, no. January, 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00011.
- [34] E. Cagliero, T. Roth, S. Roy, and M. Lorenzi, "Characteristics and Mechanisms of High-Glucose-Induced Overexpression of Basement Membrane Components in Cultured Human Endothelial Cells," vol. 40, no. April 1990, 1991.
- [35] G. Pugliese *et al.*, "Mechanisms of Glucose-Enhanced Extracellular Matrix Accumulation in Rat Glomerular Mesangial Cells," vol. 43, no. March, pp. 478–490, 1994.
- [36] R. Sim, L. Masmiquel, L. Garcia-pascual, R. Burgo, R. M. Segura, and J. Mesa, "Serum concentrations of laminin-P 1 in diabetes mellitus : usefulness as an index of diabetic microangiopathy," vol. 32, pp. 45–53, 1996.
- [37] N. Marti and J. Mesa, "Diabetic Retinopathy Development :," pp. 347–352, 2000.
- [38] S. Tomono, S. Kawazu, N. Kato, T. Ohno, T. Utsugi, and K. Murata, "Second Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan," pp. 193–194.
- [39] N. Kurihama, "Assays of serum laminin and type III procollagen peptide for monitoring the clinical course of diabetic microangiopathy *," vol. 5, pp. 163–170, 1988.
- [40] D. H. Rohrbach, J. R. Hassell, H. K. Kleinman, and G. R. Martin, "Alterations in the Basement Membrane (Heparan Sulfate) Proteoglycan in Diabetic Mice," vol. 31, no. February, pp. 185–188, 1982.
- [41] B. Voss, F. J. Altenwerth, M. Schneider, J. Rauterberg, and U. Gerlach, "MJJ," pp. 382–385, 1986.
- [42] M. A. Liebert, T. Sato, G. U. L. Paryani, R. S. Kao, A. Li, and S. Roy, "Antisense Oligonucleotides Modulate High Glucose-Induced Laminin Overexpression and Cell Proliferation: A Potential for Therapeutic Application in Diabetic Microangiopathy," vol. 394, pp. 387–394, 2001.
- [43] M. Tunc, N. Erensoy, S. Yilmazer, and O. Melek, "Effects of ACE inhibition on the expression of type IV collagen and laminin in renal glomeruli in experimental diabetes," vol. 106, pp. 279–287, 2004, doi: 10.1016/j.acthis.2004.04.001.
- [44] O. Paper, "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Modulates High-Glucose-Induced Extracellular Matrix Changes in Mouse," 2003, doi: 10.1159/000073021.