

## Tip 2 Diabetes Mellitus'lu ve Esansiyel Hipertansif Hastalarda Valsartanın Mikroalbüminüri ve GFR Üzerindeki Etkisi ve Diyabetik Nefropatinin Ayırıcı Tanısında Serum Cystatin C Düzeyi

### *The Effect of Valsartan on Microalbuminuria and GFR in Patients with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus and Cystatin-C Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy*

Bülent Çağlar, İskender Dik, Ahmet Naci Aysu, Füsün Erdenen, Cüneyt Müderrisoğlu, Burhan Bedir  
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Biyokimya Laboratuvarı

#### ÖZET

Hipertansiyon, diyabetli hastalarda oldukça yaygındır ve tip 2 diyabetli olan hipertansif hastalar hem böbrek, hem de kalp-damar hastalıkları açısından yüksek risk altında bulunmaktadır. Renal disfonksiyonun tanı ve takibinde halen üre, ürik asit, kreatinin, kreatinin klirensi ve mikroalbüminüri ölçümleri rutin olarak kullanılmaktadır. Mikroalbüminüri, yalnızca böbrek hastalığı değil, aynı zamanda kalp-damar hastalığı riskinin de bir göstergesidir.

Biz bu çalışmayı, anjiyotensin II reseptör blokleri olan valsartanın diyabetik nefropatide mikroalbüminüri ve GFR üzerine olan etkisini araştırmak için planladık. Ayrıca yeni bir marker olan Cystatin C'nin diyabetik nefropatinin erken dönemde teşhisindeki değerini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamız SSK İstanbul Eğitim Hastanesi'nde Ocak 2001-Haziran 2001 tarihleri arasında tip 2 *diabetes mellitus*'lu, esansiyel hipertansiyonlu ve mikroalbüminüri olan 57 hasta ve 26 sağlıklı kişiden oluşan bir kontrol grubu ile yapıldı. Diyabetik grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası, kontrol grubunda bir kez olmak üzere kan basıncı, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, açlık kan şekeri, mikroalbüminüri, kreatinin klirensi ve Cystatin C düzeyleri bakıldı. Ayrıca Cystatin C'nin duyarlılığını ölçmek için kontrol grubu ile diyabetik grup arasında parametrelerin korelasyonlarını araştırdık.

Çalışmamızın sonunda, valsartanın 80 mg dozunda etkin bir antihipertansif olduğunu ve proteinüride anlamlı bir şekilde azalma yaptığını saptadık (%21.9). Ancak böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz bir etki ve glomerül filtrasyon hızında (GFR) artma görmedik. Bu ilacın GFR üzerine etkisini görebilmek için çok merkezli randomize çalışmaların gerektiği sonucuna vardık.

Çalışmamızda, mikroalbüminüriyi altın standart test olarak kabul ettiğimizde, Cystatin C'nin diyabetik nefropatiyi tespit etmedeki sensitivitesini %70.72, spesifitesini ise %77.77 bulduk. Elde ettiğimiz verilerle, Cystatin C'nin diyabetik nefropatinin teşhisinde ve diyabetik hastalarda GFR takibinde diğer parametrelerden daha değerli olacağı sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, hipertansiyon, valsartan, mikroalbüminüri, diyabetik nefropati, GFR, Cystatin

#### SUMMARY

Hypertension is common among diabetics and type 2 diabetics are at high risk for both renal and cardiovascular diseases. For routine evaluation of renal dysfunction, blood urea, creatinine, uric acid, creatinine clearance and microalbuminuria are widely used. Microalbuminuria is a marker not only of cardiovascular risk but of renal disease as well. We performed this study to study the effects of valsartan on microalbuminuria and GFR in diabetic nephropathy. We also aimed to investigate whether Cystatin C, a new marker, would be of value for early diagnosis of diabetic nephropathy.

This study took place between January 2001 and June 2001 at SSK İstanbul Training Hospital. 57 patients with type 2 diabetes mellitus with hypertension and microalbuminuria and 26 healthy control subjects were evaluated. Blood pressure, fasting blood glucose, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> levels, microalbuminuria, creatinine clearance and Cystatin C levels were determined before and after treatment in diabetics and once in control subjects. We tried to find correlations between these parameters to investigate the sensitivity of Cystatin C in diabetic and control groups.

In conclusion, valsartan 80 mg is an effective antihypertensive drug and decreases proteinuria significantly (21.9%). There is not any negative effect on renal function. We need more randomized multicenter controlled trials to see the effect of this drug on GFR. The sensitivity and specificity of Cystatin C are 70.72% and 77.77%, respectively, and Cystatin-C is a valuable marker for diagnosing and monitoring GFR in diabetic patients.

**Keywords:** Diabetes mellitus, hypertension, valsartan, microalbuminuria, diabetic nephropathy, GFR, Cystatin

*Nefroloji Dergisi* 2004;13 (1) 21-25

## Giriş

Tip 2 diyabette şişmanlık, insülin direnci, hipertrigliseridemi; hiperkolestorelemi, makro ve mikroanjyopati gelişimi gibi nedenler, hipertansiyonu hızlandıran faktörlerdir (1). Hiperinsülineminin oluşturduğu vasküler patolojiler ve hipertansiyon ateroskleroza, nefropatiye ve anormal renin-anjyotensin salınımına neden olur. Diyabetik nefropatinin en iyi göstergesi olan proteinüri, tip 1 diyabette yaklaşık %30, tip 2 diyabette ise %15-60 arasındadır. Klinik proteinüri tespiti (total protein ekskresyonu 0.5 g/gün) diyabetik nefropatinin teşhisinde kritik rol oynar (2). Diyabetik olmayan sağlıklı toplumda üriner albümin atılımının normal aralığı 1.5-20 ng/dakikadır (2.25-30 mg/gün). Klinik proteinüri, genellikle üriner albümin atılımı 200 ng/dakikayı (300 mg/gün) aştığında teşhis edilir. Bu nedenle mikroalbüminüri (30-300 mg/gün olması ile belirlenebilen), idrara 300 mg/günün altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde olan albüminin çıkması olarak tarif edilir (2). Albümin ekskresyonu aşırı egzersiz, geçici sıvı yüklenmesi, oral protein alımı, idrar yolu enfeksiyonları, arteriyel hipertansiyon ve gebelik gibi durumlardan etkilenir (3,4).

Cystatin C düşük molekül ağırlığı ve yüksek pH'sı sebebiyle glomerüler membrandan kolayca filtre olur. Bu proteinin serum konsantrasyonu ile GFR arasındaki korelasyon, diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlerin GFR ile olan korelasyonundan daha fazladır ve Cystatin C'nin, tüm dokulardaki sabit üretim hızı göz önüne alındığında, GFR ölçümü için yeni bir marker olarak kullanılması söz konusudur (5,6,7,8,9). Tübüllerin bozukluğu durumunda idrarda Cystatin C düzeyi çok yükselir. Ancak Cystatin C'nin idrarda parçalanması, hastalığın teşhis ve incelenmesinde önemli olan bu parametreden yararlanmayı engellemektedir. Prezervatiflerin veya proteinaz inhibitörlerinin idrara ilave edilmesi yararlı olmamaktadır. Çünkü Cystatin C'nin parçalanmasının idrar yollarında başladığı düşünülmektedir (10,11). Ancak buna zıt olarak Colle ve arkadaşları RIA yöntemiyle fare idrarında artmış Cystatin C'yi ölçebilmişler ve bozulmuş tübül fonksiyonunun değerlendirilmesinde bir marker olarak, diğer diagnostik markerlerle karşılaştırılmasını önermişlerdir (12,13).

Hereditör Cystatin C amiloid anjyopati hastalığında, bu madde BOS'ta düşük değerlerde bulunmaktadır. Amiloidozla beraber giden hereditör serebral hemoraji, amiloidozun serebral kan damarları ile sınırlı olduğu otozomal dominant bir formdur. Arter duvarlarında, özellikle beyinde amiloid depolanması ile karakterizedir. Bu hastalığın en ciddi sonuçlarından biri paralizi, bunama ve hastalığa yakalanmış aile fertlerinin 40 yaşından önce ölümüne yol açan inmedir. Hastalık Cystatin C geninde bir mutasyon sonucu meydana gelir. Bu,

Leu68Gln mutasyon varyantıdır (12,14,15,16,17,18,19). Lösemi teşhisinde de Cystatin C'den tanı amaçlı faydalanılabilir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2001 ve Haziran 2001 tarihleri arasında SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Dahiliye Polikliniklerinde takip edilen 57 insüline bağımlı olmayan diyabetli (NIDDM) ve esansiyel hipertansiyonlu hastayla 26 sağlıklı kontrol vaka-sında yapılmıştır. Aşağıdaki koşulları taşıyanlar çalışmaya alınmadı: Yaşı 75'ten büyükler; sekonder hipertansiyonu, son 6 ayda geçirilmiş serebrovasküler olay veya miyokard infarktüsü, ağır kalp yetmezliği, mitral stenozu, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati, kollajen doku hastalığı, hereditör anjyionörotik ödemi olanlar; böbrek transplantasyonu yapılanlar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperpotasemi, ciddi hiponatremi, lökopenisi bulunanlar; hamilelik ve süt verme dönemindeki kadınlar, lityum, allopürinol, simetidin, ranitidin, immünosupresif ve antineoplastik, NSAID, glukokortikoid, digital, antihipertansif alanlar, kooperasyonu bozuk kişiler. Bu vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere toplam 2 kez 24 saatlik idrarlarında mikroalbüminüri düzeylerine bakıldı. Normoalbüminürik ve makroalbüminürik olan hastalar çalışma grubuna alınmadı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2 kez polikliniğe çağrıldılar. Serum glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, total protein, albümin, globülin ve Cystatin-C için, ortalama 12 saatlik açlıktan sonra, kuru tüplere kan alındı. Cystatin-C hari-cindeki parametreler bekletilmeden Technicon RA-XT oto-analizöründe çalışıldı. Cystatin C için serumlar -20°C'de saklandı ve tüm örnekler çalışmadan önce çözüldü, karıştırılıp santrifüje edilerek homojen hale getirildi. Mikroalbüminüri tayini için temiz plastik kaplarda toplanan 24 saatlik idrar örneği aynı gün türbidometrik olarak ölçüldü. Hastaların diyabet ve hipertansiyon süreleri, yaşları, sistolik ve diyastolik kan basınçları, 5-10 dakika dinlenme döneminden sonra ölçüldü ve kaydedildi.

Mikroalbüminürisi olan, tip 2 diyabet ve hipertansiyonu mevcut 57 hastaya günde tek doz 80 mg valsartan uygulandı.

## Bulgular

Kontrol grubu, diyabet ve herhangi bir böbrek rahatsızlığı veya şikâyeti olmayan gönüllü kişilerden seçildi. Bunların 13'ü erkek, 13'ü de kadın olup; yaş ortalaması 55.12±8.66 bulundu. Kadınların yaş ortalaması 52.53±7.48, erkeklerinki 57.56±9.34 idi. Ayrıca kontrol grubunun vücut kütle indeksi (VKİ) ortalaması 26.85±3.72 idi.

Hasta grubunun 24'ü erkek, 33'ü kadındı. Yaş ortalaması 58.88± 9.52 olup, erkeklerin 62.92±8.41, kadınlarınsa 55.91±9.29 idi. Diyabet yaşı 1 ile 26 yıl arasında değişiyordu

**Tablo 1: Tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik arter basınçları**

	Tedavi öncesi Ortalama±SS		Tedavi sonrası Ortalama±SS		p
Sistolik arter basıncı (mm Hg)	157.98	± 11.95	135.61	± 15.36	0.000
Diyastolik arter basıncı (mm Hg)	94.56	± 7.21	84.39	± 7.08	0.000

ve ortalama 9.42±6.51'di. VKİ ortalaması 29.54±4.3, sigara kullananların sayısı 19'du (%32.2). Erkeklerde yaş ortalaması, kadınlarda ise VKİ ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p<0.01 ve p<0.05). Cinsiyetler arasında DM yılı ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Bu çalışmada kontrol grubunda Cystatin C ortalama 0.82±0.11 mg/L bulunmuş, kadınların Cystatin C ortalaması 0.80±0.13, erkeklerinki 0.83±0.09 mg/L olarak saptanmıştır. Cinsiyet yönünden Cystatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.82). Diyabetli grupta Cystatin C ortalaması 1.24±0.46 bulunmuş; kadınlarda 1.16±0.47, erkeklerde 1.24±0.44 olduğu saptanmıştır. Cinsiyet yönünden Cystatin C'ler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.24).

Diyabetik grup ile kontrol grubunun parametrelerini Student t testi ile karşılaştırdığımızda, diyabetik hasta grubuna ait glukoz (p=0.000), trigliserit (p=0.003), globülin (p=0.02), HbA<sub>1c</sub> (0.000), Cystatin C (p=0.000), mikroalbuminüri (p=0.000) düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulduk. İdrar kreatinini (p=0.000) ve kreatinin klirensi (p=0.000) değerlerini ise anlamlı biçimde düşük bulduk. İki grup arasında, üre (p=0.39), serum kreatinini (p=0.47), ürik asit (p=0.77), total kolesterol (p=0.77), total protein (p=0.14) ve albümin (p=0.22) değerleri yönünden anlamlı bir fark saptayamadık.

**Korelasyonlar:** Parametrik değişkenlerin karşılaştırması için Pearson korelasyon testini, parametrik olmayan değişkenler içinse Spearman korelasyon testini uyguladık.

Kontrol grubunda (Grup A) Cystatin C ile sırasıyla kreatinin klirensi, üre, kreatinin, idrar kreatinini, mikroalbuminüri, VKİ, yaş arasında bağlantı saptanamamış; Cystatin C ile ürik asit arasında (r=0.444, p=0.023) zayıf bir ilişki gözlemlenmiştir. Serum kreatinini ile idrar kreatinini arasında (r=0.517, p=0.007) ve idrar kreatinini ile kreatinin klirensi arasında (r=0.614, p=0.001) orta düzeyde bir ilişki gözlemlenmiştir. Tüm diyabetik grupta (Grup B) Cystatin C ile kreatinin klirensi arasında (r= -0.625, p=0.000) orta düzeyde ve ters yönde (negatif), Cystatin C ile idrar kreatinini arasında (r=-0.350, p=0.007) çok zayıf ve ters yönde (negatif) bir korelasyon bulunurken; Cystatin C ile sırasıyla üre (r=0.611, p=0.000), ürik asit (r=0.528, p=0.000), serum kreatinini (r=0.632, p=0.000),

mikroalbuminüri (r=0.594, p=0.000) arasında orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Serum kreatinini ile kreatinin klirensi arasında (r=-0.454, p=0.000) zayıf ve ters yönde (negatif), serum kreatinini ile üre arasında (r=0.687, p=0.000) orta düzeyde, serum kreatinini ile ürik asit arasında (r=0.656, p=0.000) orta düzeyde, serum kreatinini ile mikroalbuminüri arasında (r=0.383, p=0.003) çok zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir.

Tedavi sonrasında, Cystatin C değerleri anlamlı derecede düşüktür, idrarda albümin de tedavi öncesi değerlerine göre %21.9 oranında düşmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001 ve p<0.01). Kreatinin ve kreatinin klirensi değerlerinde tedavi sonrasında ilk değerlere göre anlamlı bir farklılık olmamıştır (p>0.05, Tablo 2).

Mikroalbuminüriyi altın standart test olarak kabul ettiğimizde serum Cystatin C ve kreatinin konsantrasyonunun diyabetik nefropatiyi göstermedeki sensitivite ve spesifisiteyi aşağıdaki gibi bulunmuştur (Tablo 3).

Tedavi sonrasında, glukoz, kreatinin ve total kolesterol değerleri, tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (p<0.001). Üre, trigliserit, total protein, albümin ve globülin değerlerinde tedavi sonrasında, tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı bir farklılık olmamıştır (p>0.05). Tedavi sonrasında, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> değerleri, tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (p<0.001 ve p<0.01).

## Tartışma

Diyabetik nefropatinin kesin tanısı ancak biyopsiyle konulmaktadır. Diğer taraftan, halen kullanılmakta olan en önemli laboratuvar bulgusu mikroalbuminüridir. Erken tanıyla diyabetik nefropatinin durdurulabildiği veya gelişme hızının yavaşlatılabildiğini rapor eden çalışmalar vardır (18). Biz de bu çalışmamızda anjiyotensin II reseptör blokleri olan Valsartan'ın tip 2 *diabetes mellitus* ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri ve GFR üzerine olan etkileri ile birlikte Cystatin C'nin değerini araştırdık.

Çalışmamız sonunda, tedavi sonrasında glukoz, serum kreatinin, total kolesterol ve mikroalbumin değerlerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düştüğünü gördük (p<0.001 ve p<0.01). Cystatin C değerleri ise başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde düşüktü (p<0.001). Ayrıca Cystatin C, glukoz, globülin, trigliserit ve mikroalbumin tip 2 *di-*

**Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası Cystatin C, kreatinin, kreatinin klirensi**

	Tedavi Öncesi Ortalama SS		Tedavi Sonrası Ortalama SS		p
Sistolik arter basıncı (mm Hg)	157.98	11.95	135.61	15.36	0.000
Cystatin C, mg/L	0.95	0.45	0.55	0.45	0.000
Kreatinin, mg/dl	68.51	24.16	67.19	23.53	0.623
Albümin, mg/gün	135.72	106.99	105.98	107.75	0.005
Kreatinin klirensi, mg/dk	75.82	30.62	81.21	30.13	0.101

abetes mellituslu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, hasta grubuna ait idrar kreatinini ve kreatinin klirensi düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ).

Nielsen ve arkadaşları 60 NIDDM'li hastada GFR düşmesi ve üriner albümin atılımının artışını 4 yıl boyunca izlemişlerdir. Erken dönemde normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalar üriner albümin atılımına göre sınıflanmış ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızının mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda belirgin olarak azaldığı, normoalbuminürik hastalarda ise oldukça sabit kaldığı tespit edilmiştir (20,21).

Kanavchi ve arkadaşları NIDDM'de böbreğin yapısal değişimini değerlendirmek için 75 hastada renal histolojik bulgular ve üriner albümin atılımını incelemişlerdir. Hastalar, üriner albümin atılımına göre normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Gruplar arasında GFR farklı bulunmuştur. Sonuçta NIDDM'de mikroalbuminürinin glomerüler lezyondaki erken morfolojik değişikliklerle paralellik gösterdiği ispatlanmıştır (22). Mikroalbuminürik ve makroalbuminürik NIDDM'li hastalar karşılaştırıldığında diyabet hikayesinin makroalbuminürik hastalarda daha uzun olduğu tespit edilmiştir (23).

Cheung ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, NIDDM ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda valsartanın albüminüriyi azaltıcı etki gösterdiği saptanmıştır. Üç ay süreli bu çalışmada, kontrol ilacı olarak kaptopril kullanılmıştır. Sonuçta hastalarda 25 mg kaptopril ve 80 mg valsartan kan basıncını eşit oranda azaltmaktadır. Glukoz ve lipit profili üzerine olumlu etkileri gösterilen valsartanın, albüminüriyi en az kaptopril kadar azalttığı gösterilmiştir (24).

Wheelden ve Viberti'nin başlattıkları MARVAL çalışmasında tip 2 diyabetli ve mikroalbuminürikli hastalar, günde tek doz 80 mg valsartan ve 5 mg amlodipin verilen iki gruba randomize edilmiştir. Valsartan kullanan grupta anlamlı derecede daha fazla normoalbuminüri görülmüştür (%29.9'a karşı %14.5). Kan basıncındaki değişiklikler iki tedavi grubunda da benzer bulunmuş, hem sistolik hem de diyastolik basıncı düşmüştür (25).

Choen ve arkadaşlarının hayvan modelinde, valsartanın ve benazeprilin kronik olarak verilmesinin kan basıncını normalleştirdiği, proteinüriyi azalttığı, kreatinin klirensini artırdığı ve idrara çıkan fraksiyonel  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  yüzdelerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Her iki ilaç da histolojik hasarı; bu arada proteinimsi silindirürinin, glomerülosklerozun, tübüler membran kalınlaşmasının, tübüler kollapsın ve interstisyel mononükleer hücre filtrasyonunun şiddetini ve insidansını azaltmıştır (26).

Bizim çalışmamızda da 80mg Valsartan kan basıncını etkili biçimde düşürmüştür. Glukoz ve lipit profili üzerine olumlu etkileri ve üriner albümin atılımını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Renal fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etki göstermemiştir.

Hacıbekiroğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak, glukoz,  $\text{HbA}_{1\text{C}}$ , Cystatin C,  $\alpha_2$ -mikroglobulin düzeyleri tip 2 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken üre ve kreatinin düzeylerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (2).

Harmonien ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda GFR markeri olarak serum Cystatin C'nin kullanılabilirliğini araştırmışlar, bu hastalarda plazma Cystatin C ile 51 Cr-EDTA klirensi arasında güçlü ( $r=0.774$ ), plazma kreatinini ile 51 Cr-EDTA klirensi arasında orta düzeyde bir korelasyon saptamışlardır ( $r=0.556$ ). Ayrıca kreatinin klirensi ile 51 Cr-EDTA klirensi arasında zayıf bir ilişki bulmuşlardır ( $r=0.411$ ). Kontrol grubunda ise plazma Cystatin C ile 51 Cr-EDTA klirensi arasında orta, plazma kreatinini ile 51 Cr-EDTA klirensi arasında zayıf, kreatinin klirensi ile 51 Cr-EDTA klirensi arasında zayıf korelasyon bulunmuştur. Yazarlar ROC (receiver-operated characteristic) grafik analizi ile tanısal doğruluk açısından Cystatin C'nin serum kreatininden ( $p=0.001$ ) daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (18).

Biz de çalışmamızda Cystatin C düzeyini tespit ederken PENIA metodunu kullandık. GFR'yi ise kreatinin klirensi ile belirledik. Kontrol grubumuzda Cystatin C ile GFR arasındaki korelasyonu çok zayıf bulduk ( $r=-0.170$ ), hasta grubunda ise orta düzeyde negatif korelasyon ( $r=-0.625$ ) tespit ettik. Serum kreatinini ile GFR arasında kontrol grubunda bir ko-

**Tablo 3: Serum Cystatin C ve kreatinin değerlerinin spesifisite ve sensitivitesi (diyabetik grup)**

	Sensitivite, %	Spesifisite, %
Serum Cystatin C	70.72	77.77
Serum kreatinini	41.46	66.66

relasyon bulamazken, diyabetik grupta zayıf negatif bir ilişki saptadık ( $r=-0.454$ ). Böylece çalışmamızın yukarıdaki çalışmalarıyla uyumlu olduğunu gördük.

Bir çalışmada, mikroalbuminüriyi altın standart test olarak kabul edilirse, diyabetik nefropati tespitinde serum Cystatin C'nin sensitivitesi %40, kreatininin sensitivitesi %12 bulunmuş, yazarlar Cystatin C'nin diyabetik nefropati gelişiminin erken tespit ve izlenmesinde kullanışlı bir test olabileceğini bildirmişlerdir (17).

Biz de çalışmamızda mikroalbuminüriyi altın standart olarak kabul ettiğimizde Cystatin C ve serum kreatinin konsantrasyonlarının diyabetik nefropatiyi tespit etmedeki sensitiviteyi sırasıyla %70.72 ve %41.46, spesifisiteyi ise %77.77 ve %66.66 bulduk.

Kronik renal hastalığın erken safhasında GFR azaldığı zaman, kreatininin tübüler sekresyonu artar ve bu kreatinin klirensteki orantısız azalmayı engeller. Sonuçta kreatinin konsantrasyonu normal limitler içinde kalabilir. Kreatininin ekstrarenal eliminasyon yolları ve bireyler arası biyolojik varyasyonlar, onun ideal bir GFR markeri olmasını engeller. Kreatinin klirensi yiyeceklerden, egzersiz, kas hacmi gibi fiziksel faktörlerden etkilenir ve 24 saatlik idrar toplanmasından kaynaklanan hatalara açıktır.

Mikroalbuminüri ise enfeksiyonlar gibi ekstrarenal faktörlerden ve 24 saatlik idrar toplama sorunlarından etkilenir.

Sonuç olarak, valsartanın hipertansif ve tip 2 diyabetli hastalarda günde tek doz 80 mg kullanıldığı çalışmamızda yapılan ölçümler sonucu, mikroalbuminüri düzeyinde gerileme saptanmıştır. Ayrıca aynı dozda etkin bir antihipertansif olduğu sonucuna varılmıştır. Renal fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Ancak GFR üzerine etkisini görebilmek için çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bulgularımız Cystatin C'nin diyabetik hastaların GFR takibinde diğer parametrelerden daha uygun bir marker olacağını düşündürmektedir.

### Kaynaklar

1. Yenigün M. Her yönü ile Diabetes Mellitus. İstanbul 2001, p:271-311.
2. Viberti GC, Bending JJ.: Preventive approach to diabetic kidney disease. *Contr. Nephrol* 1988;61:91-100.
3. Bayraktar M. Diyabetik nefropati; *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;9:607-611.
4. Viberti G.C, Jarrett RJ, Mc Carney M and Keen H; Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects, *Diabetologia*; 1987;14:293-300.

5. Randers E, Erlandsen E J: Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clinical Chem Lab Med.* 1999 Apr;37(4):389-95.
6. Paisdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Amason A, Olafsson I, Grubb A, Jansson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain hemorrhage.
7. Simonsen O, Grubb A, Thysell H: The blood serum concentration of cystatin C (gamma trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 1985;45(2):97-5.
8. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO: Homocysteine and endogenous markers of renal function (Cystatin C, Creatinine) in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 Dec;50(3):177-9.
9. Hatemi H, Taşan E, Ömer A. Diyabetik Nefropati. *Pusula* 1. 1996;3.
10. Bokenkamp A, Domanezki M, Zinck R, Schumann G: Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipient. *Clin Chem.*1999 Oct;45(10):1866-8
11. Yasuhura O, Hanai K, Ohkubo I, Sasaki M, McGeer P L, Kimura H: Expression of cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain Resarch*; 1993(6):85-8.
12. Mark ER, Ricardo CR: Pathogenesis and risk factors for diabetic nephropathy. (*The Principles and Practice of Nephrology*) Jacobson H -, Striker G, Klohr S. 1995;S:331.
13. Seco ML, Rus A, Sierra M, Caballero M, Borque L: Determination of serum Cystatin C in patients with essential hypertension. *Nephron* 1999;81:446-2.
14. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP: Serum cystatin c; a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney. Int. Suppl.* 1994;47:20-2.
15. Kos J, Stabic B, Cimerman N, Brunner N: Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem.* 1998 Dec;44(12):2556-7.
16. Cimerman N, Bruljan PM, Krasavec M, Suskovic S, Kos J: Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta.* 2000 Oct;300(1-2):83-13.
17. Mojiminiyi OA, Abdella N, George S: Evaluation of serum cystatin C and Chromagranin a as markers of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2000 Oct;60(6):483-9.
18. Castiglioni A, Savazzi GM: Pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron* 1988;50:151-13.
19. Finney H, Newman DJ, Price CP: Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem.* 2000 Jan;37(1):49-11.
20. Judkin JS: Microalbuminuria in vascular disease. In: Mogenson C.R (ed). *Microalbuminuria a marker for organ damage.* British Library Cataloguing Pub Data, London 1993;p:69-90.
21. Nielsen S, et al: Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;7:112-115.
22. Kanauchi M, Ishihara K, Nishioka H, and Dohi K: Glomerular lesion in patients with non insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria; *Internal Medicine* 1993;32:753-757.
23. Stehouver CD, Fisher HR, van Kuijk AW, et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in NIDDM. 1995;44:561-564.
24. Cheung R, Lawanczuk RZ, Rodger NW, Huff MW, Oddou-Stock P, Bolteri F, Dencher E, Muirhead N; The effect of valsartan and captopril on lipid parameters in patients with type II diabetes mellitus and nephropathy: *Int J. Clin Pract* 1999 Dec;53(8):584-592.
25. Nigel M, Wheelton, Gian Carlo Viberti, for the MARVAL Trial: 1-South York Shire Cardiothoracic Centre, Sheffield- V.K. 2-Diabetes and Endocrinology GKT School of Medicine London-UK.
26. Cohen DS, Mathis JE, Dotson R, Graybill S, Robertson J.L. The effects of the combination of valsartan (Va), an angiotensin II antagonist, plus benazepril (B) an ACEI, on renal function in the rat remnant kidney. *Jam Soc Nephrol* 1996;7:1852.