

Diyabetik Nefropatinin Erken Tanısında Sistatin C Kullanılabilir mi?

May Cystatin C be Used in the Early Detection of Diabetic Nephropathy?

Gülfer Öztürk* Zeynep Giniş* Hülya Akdeniz*
Tuncay Delibaşı** Namık Delibaşı*

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
*Biyokimya Bölümü, **Endokrinoloji Bölümü

ÖZET

Amaç: Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) tahmininde, serum sistatin C'nin kullanımı önerilmektedir. Bu çalışmada Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'lu hastalarda sistatin C'nin diyabetik nefropatinin erken tanısında kullanılabilirliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 87 normoalbuminürik, 30 mikroalbuminürik olmak üzere toplam 117 Tip 2 DM hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm grupların serum glukoz, kreatinin, sistatin C, tam kan HbA1c ve idrar mikroalbumin düzeyleri ölçüldü. GFR, the modification of diet in renal disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Mikroalbuminürik grubun serum sistatin C, kreatinin ve hesaplanmış GFR (eGFR) düzeyleri normoalbuminürik gruba göre anlamlı yüksekti($p < 0.05$). eGFR değeri < 60 mL/dak/1.73 m² olan grubun serum kreatinin ve serum sistatin C değerleri de eGFR değeri ≥ 60 mL/dak/1.73 m² olan gruba göre anlamlı yüksekti. Hastalar yaşlarına göre gruplandığında sistatin C düzeyinin yaşla birlikte arttığı görüldü.

Sonuç: Tip 2 DM'li hastalarda sistatin C'nin diyabetik nefropatinin erken tanısında kullanılabileceği ancak kreatinine belirgin bir üstünlüğü olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 Diabetes Mellitus; sistatin C; diyabetik nefropati

ABSTRACT

Objective: Cystatin C has been proposed for the estimation of glomerular filtration rate (GFR). This study was designed to evaluate cystatin C levels in Type 2 Diabetes Mellitus (DM) as an early marker of diabetic nephropathy.

Materials and Methods: A total of 117 patients with type 2 DM, 87 patients with normoalbuminuria and 30 patients with microalbuminuria, were enrolled in this study. Serum glucose, creatinine, cystatin C, whole blood HbA1c and urine microalbumin levels were determined in all groups. GFR is estimated using the Modification of diet in renal disease (MDRD) equation.

Results: Cystatin C, creatinine, estimated GFR(eGFR) levels are significantly higher than in patients with microalbuminuria compared to patients with normoalbuminuria. Patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² had higher cystatin C and creatinine levels with respect to the group with eGFR ≥ 60

mL/min/1.73 m². When the patients were subgrouped according to their ages cystatin C levels increased with age.

Conclusions: Cystatin C may be used for early detection of diabetic nephropathy in type 2 DM however it is not superior to creatinine.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus; cystatin C; diabetic nephropathies

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) kronik böbrek hastalıklarının (KBH) başlıca nedenidir (1). Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin (DN) erken bulgusu olarak gösterilmiştir (2). Ancak DN'nin başlangıcı ve seyri sırasında uygun tedavinin başlanması proteinürinin ortaya çıkışını geciktirebilir (3). Serum kreatinin düzeyi tek başına böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmamalıdır. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) hesaplamak için kullanılması tercih edilmelidir (4). Serum kreatinin spesifik olmasına rağmen özellikle erken dönem böbrek hasarını göstermede yetersiz sensitiviteye sahiptir (5).

Serum kreatinin seviyesi, kas kitlesine ve kreatinin tubuler sekresyonuna bağlıdır (6). GFR'nin %50 ve üzerindeki azalmasından sonra kreatinin değeri normal değerine çıkar (7).

GFR'nin doğru ölçümü inülin, etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA) veya dietilentriamin pentaasetik asit gibi eksojen filtrasyon belirteçlerinin plazma veya serum klirenslerinin hesaplanması ile saptanır. Ancak bu yaklaşım pahalı, kompleks ve böbrek fonksiyonlarının hızlı değerlendirilmesi istenen günlük uygulama için kullanışlı değildir. GFR hesaplanmasında yaygın kullanılan formüllerden biride kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensinin hesaplanması 24 saatlik kreatinin ekskresyonunun ölçümünü gerektirir. 24 saatlik idrarın eksik veya fazla toplanması yapılan hataların başında gelir. Bu problem tekrarlayan günlerde idrar toplanması ile doğrulanmalıdır. Bu faktörlerin GFR hesaplamasını en az düzeyde etkilemesi için yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitlesi gibi düzeltme faktörlerini kullanan formüller ortaya konmuştur. Cockcroft-Gault (CG) ve MDRD (Modification

of Diet in Renal Disease) formülleri bunlar içinde en yaygın olarak kullanılanlardır (8).

Sistatin C sistein proteaz ailesinin bir proteini olup çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilir. Düşük molekül ağırlığı nedeniyle sistatin C glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Reabsorpsiyonu ve metabolizması başlıca proksimal tübülde gerçekleşir (7). 1-50 yaş grubunda serum sistatin C konsantrasyonları kas kitlesi, cinsiyet ve yaştan bağımsızdır. Bu özellikler renal fonksiyonun değerlendirilmesinde sistatin C'nin iyi bir belirteç olabileceğini göstermiştir (9).

Biz bu çalışmada Tip 2 DM olan hastaların serum sistatin C düzeylerinin renal bozukluğun erken tanısında kullanılabilirliğini ve GFR ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul izni alındıktan sonra, Amerikan Diyabet Birliğinin kriterlerine göre diyabet tanısı almış ve hastanemiz Endokrinoloji/Diyabet ünitesi tarafından takip edilmekte olan Eylül 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında poliklinik ziyaretlerine gelen 73 kadın 44 erkek olmak üzere toplam 117 hasta araştırmaya dahil edildi. Araştırmanın tamamı Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı.

Hastaların yaş ortalaması 55.03±1.04 yıl (30-78) idi. Uygulanan tedavi modelleri insülin ve/veya oral antidiyabetik ve/veya diet idi. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya akut hastalığı bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca sigara kullanan hastalar da çalışmaya alınmadı.

GFR, MDRD (175×serum kreatinin^{1.154} × Yaş^{-0.205} (×kadın için 0.742)) formülü kullanılarak hesaplandı. 1.73 m² vücut yüzey alanına göre düzeltildi. Venöz kan örnekleri

10-12 saat açlık sonrası sabah antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere alındı ve 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek, analiz yapılacak güne kadar -20°C'de saklandı. 24 saatlik idrar örnekleri laboratuvara getirildikleri gün bekletilmeden çalışıldı.

Serum sistatin C (normal değerler: 0.56-0.90 mg/L) immunoturbidimetrik olarak Roche Hitachi P 800 cihazında (Roche Healthcare Diagnostics, Germany), serum glikoz (normal değerler: 74-106 mg/dL) glukoz oksidaz metoduyla, kreatinin (normal değerler: 0.6-1.3 mg/dL) Jaffe metodu, HbA1c (normal değerler: %4-6) lateks aglütinasyon inhibisyon metodu kullanılarak, 24 saatlik idrar mikroalbumin (normal değerler: <30 mg/gün) immunoturbidimetrik olarak Siemens Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) otoanalizöründe analiz edildi.

Hastalar mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) ve normoalbuminüri (<30 mg/gün) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar eGFR değerlerine göre de cut-off değeri 60 alınarak iki gruba ayrıldı (7,10). Başka bir sınıflandırma yaşa göre yapıldı. Hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı. 30-45 yaş arası 1. grup, 46-60 yaş arası 2. grup ve 61-78 yaş arası 3. grup olarak adlandırıldı. Cinsiyete göre de sınıflandırma yapıldı.

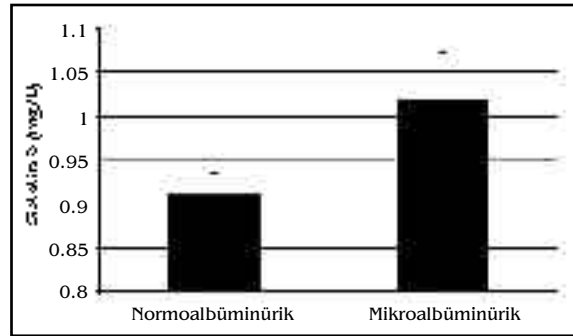
İstatistiksel analiz için SPSS paket programının Windows15 versiyonu kullanıldı. İkili subgruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren gruplar için independent sample t testi, normal dağılım göstermeyen

gruplar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grup karşılaştırmalarında normal dağılım göstermeyen gruplar için nonparametrik Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılırken normal dağılım gösteren gruplar için one way ANOVA uygulandı. Kreatinin ve sistatinin eğri altında kalan alanı (AUC) nonparametrik receiver operating characteristic (ROC) ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm SEM olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 117 DM hastası mikroalbuminüri ve normoalbuminüri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mikroalbuminürik grubun serum kreatinin, serum sistatin C ve eGFR değerleri normoalbuminürik gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastaların sistatin C düzeyleri grafiksel olarak Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik Tip 2 DM hastalarının sistatin C düzeyleri.

Tablo 1. Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik gruplara ait veriler.

Parametre	Normoalbuminürik (n=87)	Mikroalbuminürik (n=30)
Cinsiyet (E/K)	33/54	11/19
Yaş (yıl)	54.94 \pm 1.19	55.3 \pm 2.17
Açlık glukoz (mg/dL)	163.54 \pm 6.42	174.1 \pm 15.01
HbA1c (%)	7.53 \pm 0.23	7.97 \pm 0.38
Serum kreatinin (mg/dL)	0.79 \pm 0.022	1.07 \pm 0.10*
Serum sistatin C (mg/L)	0.911 \pm 0.023	1.018 \pm 0.053*
eGFR (ml/dak/1.73 m ²)	89.97 \pm 2.454	73.43 \pm 5.65*
Mikroalbumin (mg/gün)	7.682 \pm 0.701	113.04 \pm 17.805

* $p < 0.05$, HbA1c: Hemogloblin A1c, eGFR: hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tablo 2. eGFR (MDRD) değeri <60 veya ≥60 ml/dak. /1.73 m² olan hastaların serum sistatin C ve kreatinin değerleri.

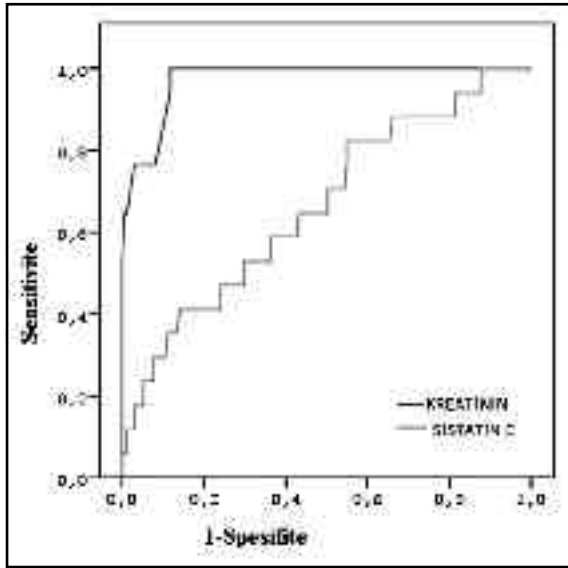
Parametre	eGFR (MDRD)	
	<60 ml/dak. /1.73 m ² (n=16)	≥60 ml/dak. /1.73 m ² (n=101)
Sistatin C (mg/L)	1.10 ±0.07	0.91±0.02*
Kreatinini (mg/dL)	1.43±0.13	0.77±0.1*

*p< 0.05, eGFR: hesaplanmış Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease

Tablo 3. Yaş aralıklarına göre sistatin C değerleri.

Parametre	1. Grup (30-45 yaş)	2. Grup (46-60 yaş)	3. Grup (61-78 yaş)
	(n=24)	(n=58)	(n=35)
Sistatin C (mg/L)	0.81 ± 0.04	0.96 ± 0.03 ^T	0.98 ± 0.03*
eGFR (mL/dak/1.73 m ²)	94.96 ± 6.09	85.14 ± 3.27	80.71 ± 4.12

*1. grup ile 3. grup arasında anlamlı farklılık vardır (p< 0.05), ^T1. grup ile 2. grup arasında anlamlı farklılık vardır (p< 0.05).



Şekil 1. Hastaların serum kreatinin ve sistatin c düzeylerinin tanısal doğruluğu için nonparametrik ROC eğrisi.

eGFR değeri <60 mL/dak/ 1.73 m² olan grubun serum kreatinin ve serum sistatin C değerleri eGFR değeri ≥60mL/dak/1.73 m² olan gruba göre anlamlı yüksekti (p< 0.05) (Tablo 2).

117 Tip 2 DM'li hastada eGFR cut-off değeri 60 mL/dak./1.73 m² olarak alınarak Receiver operating curve (ROC) eğrisi çizildi. Sistatin C için eğri altında kalan alan 0.665, kreatinin için 0.973 idi. Sistatin C için optimum cut-off değeri 0.97 mg/L, kreatinin için 1.0 mg/dL olarak bulundu. Sistatin C için sensitivite %64, spesifite %57 olarak hesaplandı.

Hastalar cinsiyete göre gruplandırıldı. Erkek hastaların serum kreatinin değerleri kadın hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Sistatin C değerleri için gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hastalar yaşlarına göre birinci grup 30-45, ikinci grup 46-60 ve üçüncü grup 61-78 yaş olarak gruplandırıldı. Gruplar arası sistatin C ve eGFR değerleri karşılaştırıldı. 3. ve 2. grup sistatin C değerleri 1. gruba göre anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

TARTIŞMA

Tip 2 diyabetli hastaların renal fonksiyonlarında bozulma GFR'nin azalmasına ve albümin ekskresyonunda artışa yol açar. Mikroalbüminüri, artmış diyabetik nefropati riskinin bir belirtici olarak görülmektedir. Ancak mikroalbüminürinin GFR'nin yerine geçemeyeceği ileri sürülmüştür. Çünkü albümin ekskresyon hızı kan basıncı değişikliklerinde, egzersizle ve bireyler arasında değişiklikler gösterebilir. Günler arası varyasyonunun %40-50'ye kadar olabileceği bildirilmiştir. Tek başına erken renal nefropati göstergesi değildir. Fakat yaygın vasküler hasarı yansıttığı düşünülür. Pratikte serum kreatinin ve kreatinin klirensi yaygın olarak kullanılmaktadır (10).

Günümüzde sistatin C, serum kreatininini yerine potansiyel bir endojen filtrasyon belirtici

olarak düşünülmektedir. Ancak sistatin C konsantrasyonları GFR'den başka faktörlerle de değişebilir. Sistatin C hipertiroidi durumlarında ve glikokortikoid tedavisi alan hastalarda artmış olarak görülmektedir (11). "Sistatin C daha iyi bir GFR göstergesi mi?" sorusuna cevap bulabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Çalışmaların bir kısmı sistatin C'yi güvenilir bir belirteç olarak bulurken (12,13), Eriksen ve ark. 1621 kişiden oluşan genel populasyonda yaptıkları çalışmada GFR'nin hesaplanmasında sistatin C'nin kreatinine göre daha iyi bir belirteç olmadığını göstermişlerdir (14). Yapılan bazı çalışmalar sistatin C'nin yaş, cinsiyet, ırk, kilo, sigara kullanımı ve C reaktif protein değerlerine göre değişebileceğini göstermiştir (15,16). Bizde çalışmamızda hastaları yaşlarına göre 3 gruba ayırarak sistatin C düzeyleri ve eGFR değerlerini karşılaştırdık. eGFR değerleri arasında anlamlı bir fark görülmezken sistatin C'nin yaşla birlikte arttığı tespit edildi.

Tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışma sonuçları da çelişkilidir. Wilems ve ark.'ın 67 tip 2 diyabet hastasında yaptıkları çalışmada GFR-EDTA için cut-off değeri 80 mL/dak. alınmıştır. ROC eğrisine göre eğri altında kalan alan değerleri eGFR (MDRD) için 0.83, sistatin C için 0.75, kreatinin için 0.63 olarak bulunmuştur (17). Apakkan ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Sistatin C'nin DN'nin erken tanısında kreatinine alternatif olabileceğini düşünmüş ve diagnostik doğruluğunda kreatinine göre üstünlüğünü göstermişlerdir (10).

Jeon ve ark. tip 2 DM'li hastaları normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olarak iki gruba ayırmışlardır. Ayrıca eGFR değerini cut-off 60 olarak da iki gruba ayırmışlardır. Gruplar arasında serum sistatin C ve serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuşlardır (18).

Hesaplanmış GFR gerçek GFR olmamakla birlikte inülin veya EDTA gibi eksojen bir

belirteç kullanılarak ölçülmüş GFR (mGFR) ile yüksek korelasyon göstermektedir (19). Bizde çalışmamızda serum kreatinin değerini kullanarak GFR'yi MDRD formülüne göre hesapladık. Gruplar arasında serum sistatin C ve serum kreatinin değerlerini karşılaştırdık. Mikroalbuminürik grubun normoalbuminürik gruba göre, eGFR < 60 mL/dak./1.73 m² olan grubun eGFR ≥60 mL/dak./1.73 m² olan gruba göre daha yüksek sistatin C ve kreatinin değerlerine sahip olduğunu gördük.

Ododoze ve ark. da tip 2 DM hastalarda benzer bir çalışma yapmış ve EDTA kullanılarak ölçülmüş GFR'nin cut-off değerini 60 mL/dak olarak almışlardır. ROC eğrisine göre eğri altında kalan alan değerleri serum sistatin C için 0.925 ve kreatinin için 0.916 olarak bulunmuştur. Sistatin C ve kreatinin için sensitivite ve spesifite değerleri birbirine yakın olarak tespit edilmiştir. Sistatin C'nin GFR hesaplanmasında kreatinine göre daha iyi bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (20).

Tip 2 DM hastalarında yapılan başka bir çalışmada, eGFR cut-off 60 alınarak sistatin C'nin sensitivitesi %73, spesifitesi %69 olarak bulunmuştur (21). Ancak bu çalışmada kreatinin için ROC eğrisi bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda eğri altında kalan alan değerini sistatin C için 0.665, kreatinin için 0.973 olarak tespit ettik. Sistatin C için sensitivite %64 spesifite ise %57 olarak bulundu. eGFR ve mGFR yüksek korelasyon gösterse de, sistatin C için eğri altında kalan alan değerinin kreatinine göre düşük olmasının sebebinin serum kreatinin değeri kullanılarak hesapladığımız GFR olabileceği ve sistatin C'nin diagnostik doğruluğu için eGFR yerine mGFR kullanılmasının daha doğru olacağı düşünüldü.

Sonuç olarak, serum sistatin C düzeyinin Tip 2 DM hastalarında diyabetik nefropatinin erken tanısında kullanılabileceği ancak kreatinine göre daha üstün olmadığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865): 782-7.
2. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *Brit Med J* 1993; 306(6871): 175-82.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-86.
4. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988; 39: 465-90.
5. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38(10): 1933-53.
6. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault Formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 2024-31.
7. Borges RL, Hirota AH, Quinto BM, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2010; 114(2): c127-34.
8. Fesler P, Mimran A. Estimation of Glomerular Filtration Rate: What Are the Pitfalls? *Curr Hypertens Rep* 2011; 13(2): 116-21.
9. Thomas C, Thomas L. Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl In* 2009; 106(51-52): 849-54.
10. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N, et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(4): 195-200.
11. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268(2):287-94.
12. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37(Pt 1): 49-59.
13. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (1): 29-34.
14. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population Ingebretsen, *Kidney Int* 2010; 78(12): 1305-11.
15. Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Lente VF, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3): 385-94.
16. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1416-21.
17. Willems F, Wolff F, Mekhali C, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clinical Biochemistry* 2009; 42(1-2): 108-10.
18. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011; 26(2): 258-63.
19. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods. *Diabetologia* 2006; 49(7): 1686-9.
20. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2): 310-6.
21. Ogawa Y, Goto T, Tamasawa N, Matsui J, Tando Y, Sugimoto K, et al. Serum cystatin C in diabetic patients Not only an indicator for renal dysfunction in patients with overt nephropathy but also a predictor for cardiovascular events in patients without nephropathy. *Diabetes research and clinical practice* 2008; 79(2): 357-61.

Yazışma adresi:

Dr. Gülfer Öztürk
S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara
Tel : 0 312 326 00 10
E-posta: gulfertabur@yahoo.com
