

# DENEYSEL DİYABET MODELİNDE NEFROPATİNİN ERKEN DÖNEMİNDE SPESİFİK ANJİOTENSİNİ RESEPTÖR ANTAGONİSTİ LOSARTANIN ETKİLERİ

## THE EFFECT OF SPECIFIC ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST LOSARTAN ON DIABETIC NEPHROPATHY IN DIABETIC RAT MODEL

Halil Önder ERSÖZ\*, Dilek GOGAS\*, Yasemin BUDAK\*\*, Sema AKALIN\*  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi\* ve Hipokrat Araştırma Laboratuvarı\*\*

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi-İSTANBUL

\*\* Hipokrat Araştırma Laboratuvarı

### ÖZET

Diyabetik nefropati gelişim sürecinde, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin olumlu etkileri hem renin-anjiotensin sisteminin bloke edilmesi, hem de kininaz II enzimi inhibisyonu ile bradikinin düzeylerinin artması yoluyla oluşmaktadır. Kininaz II enzim aktivitesi üzerinde belirgin etkisi olmayan, anjiotensin II tip I reseptör antagonistlerinin diyabetik nefropati sürecindeki etkileri tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Bu çalışmanın amacı, losartanın diyabetik nefropati sürecindeki etkilerini araştırmak ve kaptopril ile karşılaştırmaktır. Çalışmaya 54 adet 10-14 haftalık dişi Wistar rat alındı. Raflarda pH 4.5 sodyum sürat tamponu içinde streptozotisin 65mg/kg periton içine verilerek diyabet oluşturuldu ve antidiyabetik tedavi uygulanmadı. Enjeksiyondan bir ay sonra ratlar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba 10mg/kg losartan gavaj ile, ikinci gruba 50 mg/l kaptopril içme suyu içerisinde verildi. Diğer ratlar diyabetik kontrol grubu olarak izlendi. Tedavi başlangıcında ve bir aylık tedavi sonunda ratlar metabolik kafeslere alınarak, 24 saatlik idrar toplandı, bu örneklerde albumin, heparan sülfat ve kreatinin değerleri ölçüldü. İntrakardiyak yolla alınan kan örneklerinde, serum glukoz ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Altı adet sağlıklı ve aynı yaşta rat ile sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Birinci ay sonunda, tedavi başlamadan önce, losartan, kaptopril ve diyabetik kontrol gruplarında idrarda albumin itrahi benzer oranlardaydı (sırası ile  $952 \pm 689$  mg/gün,  $970 \pm 547$  mg/gün,  $910 \pm 514$  mg/gün). Kontrol grubunda ikinci ay sonunda albumin itrahi belirgin olarak artarken ( $1724 \pm 945$  mg/gün,  $p < 0.005$ ), losartan ve kaptopril gruplarında hafif bir azalma gözlemlendi. Bu değerler kendi aralarında farksız, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulundu (sırası ile  $778 \pm 221$  mg/gün ve  $719 \pm 341$  mg/gün,  $p < 0.05$ ). İdrarda heparan sülfat itrahi, kreatinin klirensi ve serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Sonuç olarak diyabetik rotlarda losartan tedavisi ile albumin itrahındaki artış durdurulabilmektedir. Diyabetik ratlarda losartan ve kaptopril tedavisinin etkileri bakılan parametreler açısından birbirleri ile eşdeğer bulunmuştur.

### SUMMARY

Angiotensin converting enzyme inhibitors prevent the development of diabetic nephropathy by both blocking the renin-angiotensin system and increasing bradykinin levels through inhibition of the kininase II enzyme. Angiotensin receptor antagonists have specific effect on the renin angiotensin system and do not inhibit kininase II enzyme activity. In this study we aimed to investigate the effect of losartan on diabetic nephropathy and to compare it with captopril therapy. Fifty four female Wistar rats, 10-14 weeks old, enrolled in the study. Rats were made diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin in pH 4.5 sodium citrate buffer and did not receive any antidiabetic treatment. Following the first month of injection rats were separated into three groups: The first group received losartan 10 mg/kg via an orogastric catheter, the second group received captopril 50 mg/l in drinking water, and the third one served as the diabetic control group. Twenty four hour urine samples were collected before and after the first month of treatment in separate metabolic cages in order to measure urinary albumin, heparan sulphate, and creatinine excretions. Serum glucose and creatinine levels were determined from the blood samples collected via the intracardiac route. The non-diabetic control group consisted of six healthy and age matched female rats.

Urinary albumin excretion rates were similar at the first month, before the beginning of treatment, among the losartan, captopril, and diabetic control groups ( $952 \pm 689$  mg/day,  $970 \pm 547$  mg/day,  $910 \pm 514$  mg/day, respectively). Following the second month urinary albumin excretion rate significantly increased in the control group ( $1724 \pm 945$  mg/day,  $p < 0.005$ ). The urinary albumin excretion rates were comparable between losartan and captopril groups, both being significantly lower than that of the control group ( $778 \pm 221$  mg/day and  $719 \pm 341$  mg/day, respectively,  $p < 0.05$ ). Urinary heparan sulphate excretion, creatinine clearance and serum creatinine levels were not different among the three groups. In conclusion, losartan prevented the progressive increase in urinary albumin excretion rate in diabetic rats. The effects of losartan and captopril treatment were found to be similar.

Anahtar kelimeler: Losartan, kaptopril, diyabetik nefropati, albuminüri

Key words: Losartan, captopril, diabetic nephropathy, albuminuria.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Nefropati diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tip 1 diyabetik hastalarda % 30-50 oranında diyabetik nefropati geliştiği bilinmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda ise bu oran % 25'e ulaşabilmektedir (1-3).

Diyabetik nefropati gelişiminin önlenmesinde iyi metabolik kontrol, diyetle protein kısıtlaması ve hipertansiyonun tedavisi yanında, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri kullanılmaktadır (4-7). ADE inhibitörleri sistemik antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak normotansif diyabetik hastalarda dahi nefropatiyi önlemekte etkilidirler (8-11). Bu etki hem sülfidril grubu içeren kaptopril ile, hem de karboksi grubu içeren enalapril ve diğer ajanlarla gösterilmiştir (8). ADE inhibitörleri mikroalbuminürik dönemde mikroalbuminüriyi azaltmakta ve proteinüriye geçişi önlemekte (9-11), proteinürik dönemde ise proteinüriyi azaltmakta ve glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) progresif azalmayı belirgin olarak yavaşlatarak son dönem böbrek yetmezliğine gidişi geciktirebilmektedir (11-13).

Bazı nedenler ADE inhibitörlerinin klinik kullanımını sınırlamaktadır. Diyabetik nefropatiye, hiporeninemik hipoaldosteronizm eşlik edebilir. Bu hastalarda potasyum itrahi bozuktur ve ADE inhibitörleri gibi potasyum tutucu ajanlar hiperkalemi riskini artırır (14). Ayrıca diyabetik hastalarda yaygın aterosklerotik hastalık ile birlikte bilateral renal arter stenozu tabloya eşlik ediyor ise, ADE inhibitörleri kullanımı ile renal fonksiyonlarda akut kötüleşme görülebilir (15). Gebelerde ADE inhibitörlerinin teratojenik etkilerinden dolayı kullanımı kontrendikedir (16).

ADE inhibitörleri önemli oranda kuru öksürük yakınmasına neden olmaktadır. Bu şikayet çoğu hastada ilaç dozunun azaltılması ile birlikte düzelmekte ve ilacın kesilmesine yol açmaktadır (17-18). Bu yan etki ADE inhibitörlerinin kininaz II enzimini de bloke etmesinden kaynaklanmaktadır (19-20). Bradikinin yıkımının inhibe edilmesi kuru öksürük yakınması dışında ciddi hipersensitivite reaksiyonları ve anjiyotetik ödeme de yol açabilmektedir (20-22).

Losartan klinik kullanıma yeni giren, etkili bir antihipertansif ajandır. Angiotensin II tip 1 reseptörünün spesifik antagonistidir, potenttir ve agonistik aktivitesi yoktur. ADE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, renin-anjiyotensin sistemini en son basamakta spesifik olarak inhibe etmesi bir avantaj gibi görülmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda hayvanlarda ve insanlarda, doza bağımlı antihipertansif etkisi gösterilmiştir (23-26).

Klinik kullanıma ADE inhibitörlerinin alternatifi olarak giren losartanın, klinik uygulamadan önce hayvanlar üzerinde denenerek diyabetik nefropati gelişimi üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin ortaya konulması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı deneysel diyabet modelinde, erken dönem nefropatide losartanın etkilerini araştırmaktır. Losartanın etkilerini, ADE inhibitörü kaptopril ile karşılaştırarak diyabetik nefropati patogenezinde ADE inhibitörlerinin ve renin-anjiyotensin sisteminin rollerinin daha iyi aydınlatılması hedeflenmiştir.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmaya 54 adet, 10-14 haftalık dişi Wistar rat alındı. Ratlarda, pH 4.5 sodyum sitrat tamponu içinde streptozotosin (stz) 65mg/kg intraperitoneal olarak enjekte edilerek diyabet oluşturuldu. Enjeksiyon öncesi açlık kan şekeri  $109.3 \pm 24.7$  mg/dl, ikinci ay sonunda ise  $235.6 \pm 105.4$  mg/dl bulundu. Ratlar stz enjeksiyonundan önce, her hayvan ayrı olmak üzere, metabolik kafeslere alınarak 24 saatlik bazal idrar örnekleri toplandı. Çalışma süresince ratlar Marmara Üniversitesi Deney Hayvanı Araştırma Laboratuvarı'nda ışık (12 saat gündüz ve 12 saat gece) ve ısı (25°C) kontrollü odalarda, % 20 protein içeren standart fare yemi almak üzere ve antidiyabetik tedavi verilmeden izlendi.

Enjeksiyondan bir ay sonra ratlar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba 10mg/kg losartan oral gavaj ile (26), ikinci gruba 50mg/l kaptopril içme suyu içerisinde (27) uygulandı. Diğer gruba herhangi bir tedavi verilmedi ve diyabetik kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Birinci ayın sonunda tedaviye başlamadan önce ve bir aylık tedaviyi takiben çalışmanın ikinci ayında ratlar metabolik kafeslere alınarak 24 saatlik idrarları toplandı, bu örneklerde albumin, heparan sülfat ve kreatinin ölçüldü. İkinci ayın sonunda kontrol grubunda 10, kaptopril grubunda 10 ve losartan grubunda 5 hayvan çalışma süresi içinde öldüğü için bu hayvanların bazal ve 1.ay idrar örnekleri değerlendirmeye alınmadı.

İki aylık takip sonunda, ratlar eter anestezisi ile uyutularak intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı. Serum örneklerinde glukoz ve kreatinin çalışıldı. Aynı yaşta altı sağlıklı dişi sıçandan alınan kan örnekleri ile sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

İdrarda albumin itrahi, immunoturbimetric yöntem ile Urin-Pak (Immuno/Bayer, USA) kiti kullanılarak ölçüldü (ölçüm aralığı 5-160 mg/dl). Kreatinin ölçümleri idrarda ve serumda Jaffe metoduna dayanan kolorimetrik kit (Boehringer Mannheim, Almanya) kullanılarak Hitachi 705 otoanalizörde yapıldı. Glukoz GOD-PAP yöntemine dayanan kalorimetrik kit (Boehringer-Manheim, Almanya) kullanılarak Hitachi 705 otoanalizörde ölçüldü. İdrarda glikozaminoglikan

itrahı, dimetilmetilen mavisi (Aldrich Chemical Co) ve heparan sülfat standard (Sigma katalog no:H7640) kullanılarak, 520nm'de kolorimetrik yöntem ile ölçüldü (28).

İstatistiksel değerlendirmeler PC uyumlu InStat II istatistik programı ile yapıldı. Tüm değerlendirmelerde non-parametrik testler kullanıldı. Üç ve daha fazla gruba ait veriler Kruskal-Wallis Anova testi ile karşılaştırıldı. İki grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak belirtilmektedir.

## SONUÇLAR

Losartanm albuminüri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde başlangıçta losartan ve diyabetik kontrol gurubu arasında benzer sınırlarda olan albumin itrahı (sırası ile 469±331 mg/gün ve 526±382 mg/gün) tedavisiz birinci ayın sonunda her iki grupta da yükselme eğilimi göstermekteydi (sırası ile 952±689 mg/gün ve 970±547 mg/gün). Losartan tedavisini takiben 2. haftada tedavi grubunda albumin itrahının yükselmediği, diyabetik grupta ise yükselmenin devam ettiği gözlemlendi. Bir aylık tedavi sonunda kontrol grubunda başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak albumin itrahı artmıştı (1724±945 mg/gün,  $p<0.005$ ), losartan alan grupta ise kontrol grubuna göre albumin itrahının anlamlı ölçüde düşük kaldığı gözlemlendi (778±221 mg/gün,  $p<0.05$ ). Ancak 1. ay değerlerine göre %18 lik azalma anlamlı bulunmadı (Şekil 1 ve Tablo 1).

**Tablo 1:** Losartan Tedavisinin Albumin İtrahı  $\mu\text{g/gün}$  Üzerine Etkisi

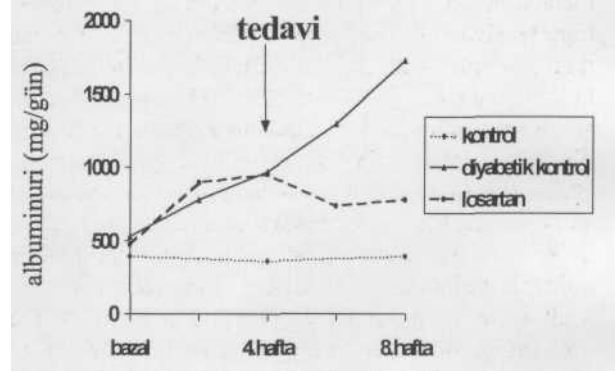
| Süre          | Losartan | Kontrol   |
|---------------|----------|-----------|
| 0. Hafta      | 469±331  | 526±382   |
| 2. Hafta      | 895±628  | 779±382   |
| 4. Hafta      | 952±689  | 970±547   |
| <b>tedavi</b> |          |           |
| 6. Hafta      | 732±487  | 1291±1042 |
| 8. Hafta      | 778±221  | 1724±945  |

Kontrol 8. hafta vs başlangıç  $p<0.005$

8. hafta losartan vs kontrol  $p<0.05$

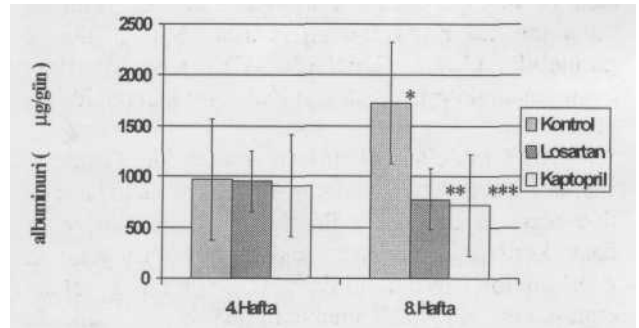
Kaptopril tedavisi alan grupta tedavi öncesi albumin itrahı 910±514 mg/gün bulundu ve diğer iki grup ile benzer değerlerde idi. Bir aylık tedavi sonunda albumin itrahı 719±341 mg/gün olarak bulundu.

Kaptopril grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık vardı ( $p<0.05$ ). Kaptopril grubunda 1. ay değerine göre % 21 lik azalma anlamlı olmamakla birlikte, kaptopril ve losartanın albuminüri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu görüldü (Şekil 2).



**Şekil 1:** Losartan tedavisinin albumin itrahı üzerine etkisi:

İki aylık izlem sonunda diyabetik kontrol gurubunda başlangıçta 526±382 mg/gün olan albumin itrahı 1724±945 mg/gün düzeyine yükselmektedir ( $p<0.005$ ). Losartan tedavisi alan grupta ise bir aylık tedavi ile ikinci ay sonunda 778±221 mg/gün olan albumin itrahı diyabetik guruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



kontrol w\*bazalp<0.005, \*\* losartan  $p<0.05$ , \*\*\*kaptopril= $p=0.05$

**Şekil 2:** Losartan ve kaptopril tedavilerinin karşılaştırılması:

İki aylık izlem sonunda diyabetik kontrol gurubunda albumin itrahı 1724±945 mg/gün düzeyine yükselmektedir. Losartan tedavisi alan grupta ise bir aylık tedavi ile ikinci ay sonunda 778±221 mg/gün olan albumin itrahı diyabetik gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Kaptopril tedavisi ile ikinci ay sonunda 719±341 mg/gün olan albumin itrahı yine diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

İkinci ay sonunda serum kreatinin değerleri her üç grupta da sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak yükseldi ( $p<0.005$ ). Losartan ve kaptopril tedavisi alan grupta kreatinin değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olma eğilimi gösterdiği halde, hala sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti (her iki grupta da  $p<0.01$ ). Kreatinin klirensleri açısından dört grupta da istatistiksel açıdan fark saptanmadı (Tablo 2). Günlük albumin itrahi ve kreatinin klirensi arasında anlamlı bir negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.57$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 2:** Kreatinin klirensi ve Serum Kreatinin Düzeyleri

| gruplar   | kreatinin klirens (ml/dak) | kreatinin (mg/dl) |
|-----------|----------------------------|-------------------|
| diyabet   | 329±172                    | 0.54±0.05         |
| losartan  | 614±482                    | 0.49±0.13         |
| kaptopril | 544±90                     | 0.46±0.26         |
| kontrol   | 762±557                    | 0.18±0.10         |

Günlük heparan sülfat itrahi 1. ay sonunda losartan, kaptopril ve diyabetik kontrol gruplarında benzer düzeylerde saptandı (sırası ile 463±118 mg/gün, 460±260 mg/gün ve 440±280 mg/gün). Bir aylık tedavi sonunda tedavi gruplarında heparan sülfat itrahında azalma eğilimi gözlenirken diyabetik grupta artma eğilimi vardı (sırası ile 425±370 mg/gün, 373±152 mg/gün ve 572±230 mg/gün). Ancak bu değişiklikler her üç grup arasında ve birinci ay değerlerine göre anlamlılık sınırına ulaşmadı. İdrarda albumin ve heparan sülfat itrahi arasında ise anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ( $p=0.62$ ,  $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş rat modelinde, dört haftalık spesifik anjiotensin II tip 1 reseptör antagonisti losartan tedavisinin, proteinürideki progresif artışı belirgin olarak durdurabildiği gösterilmiştir. Losartanın bu etkisinin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril ile karşılaştırılabilir düzeylerde olduğu da ortaya konulmuştur. Kreatinin ve kreatinin klirensi düzeylerindeki hafif düzeltilmeler anlamlı sınırlarda olmasa da, yine kaptopril tedavisi ile kıyaslanabilir düzeylerde ve kaptopril tedavisinin glomerüler filtrasyon hızı üzerindeki etkileri göz önüne alınırsa daha uzun süreli tedavilerde anlamlı sonuçlara ulaşabileceği iddia edilebilir. Nitekim proteinürinin artması ile birlikte kreatinin klirensinin progresif olarak

azaldığı bilinmektedir ve bizim çalışmamızda da günlük albumin itrahi ve kreatinin klirensi arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

Diyabetik hastalarda losartan tedavisinin, nefropati gelişimi üzerindeki etkilerini ortaya koyan klinik çalışmalar yayınlanmamıştır. Hipertansif renal tutulumu olan non-diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada Losartan tedavisinin glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı durdurduğu, renal plazma akımını arttırdığı ve idrarda protein, albumin ve immunglobulin G itrahını belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir (29). Bu etkileri ile losartan tedavisi, ADE inhibitörü tedavisi ile aynı şekilde etkili gibi görünmektedir. Halen sürdürülmekte olan RENAAL çalışmasında, proteinürik ve kreatinin düzeyleri 1.5-3 mg/dl olan diyabetik nefropatili hasta grubunda losartan tedavisinin etkinliği araştırılmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları ile losartanın diyabetik nefropati tedavisinde etkilerini ortaya koyabilmek mümkün olacaktır.

Hayvan çalışmalarında, ADE inhibitörlerinin nefropati tedavisinde diğer antihipertansiflere göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (30). Losartan ile yapılan araştırmalar da kısıtlı sayıda olmakla birlikte, losartan tedavisinin etkili olabileceğini göstermektedir (31,32). Kohzuki ve arkadaşlarının çalışmasında 8 haftalık tedavi sonunda losartan ve kaptoprilin idrarda protein ve albumin itrahını ve serum kreatinin yükselmesini aynı oranda önlediği gösterilmiştir (32). Bu çalışmada kaptopril ve losartan intraperitoneal olarak uygulanmış ve ratlarda unilateral nefrektomi yapılmıştır. Sonuçlar bizim çalışmamızla oldukça paralel gözükmektedir.

Yapılan fizyopatolojik çalışmalar da losartan ve ADE inhibitörlerinin renal etkilerinin benzer olduğunu göstermektedir. ADE inhibitörleri, glomerüler filtrasyon hızını belirgin değiştirmeden, renal plazma akımında artmaya, filtrasyon fraksiyonunda ve renal vasküler dirençte azalmaya neden olmaktadır (30). Aynı şekilde losartan ile yapılan çalışmalarda losartanın renal plazma akımını arttırdığı ve renal vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir (33).

Diyabetik hastalarda glomerüler bazal membranda anyonik alanların azalması ve yük seçiciliğinin bozulmasında glikozaminoglikan metabolizmasındaki değişiklikler rol oynamaktadır. Anyonik yükün azalması heparan sülfat proteoglikan sentez ve metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (34,36). Glomerüler bazal membran yük kaybına eşlik etmek üzere idrarda heparan sülfat ve total glikozaminoglikan atılımı da artmaktadır (36). Diyabetik nefropati sürecinde idrarda glikozaminoglikanlar ve bunların metabolitlerinin itrahi normoalbuminürik dönemde başlamakta ve

mikroalbuminürik dönemde albumin itrahı ile korelasyon göstermektedir (36,39). Diyabetik rat modelinde de idrarda glikozaminoglikan itrahının erken dönemde hızla arttığı, mikroalbuminürinin ise uzun sürede tedrici bir artış gösterdiği ortaya konulmuştur (40,41). Diyabetik rat modelinde ADE inhibitörleri ile yapılan yirmi haftalık uzun süreli tedavinin, glomerüler heparan sülfatın korunması ve idrarda itrahının azaltılması üzerinde doğrudan etkileri olduğu gösterilmiştir (42,43). Bizim çalışmamızda idrarda heparan sülfat itrahı dört haftalık losartan tedavisi ile hafif bir azalma göstermekte, diyabetik grupta ise hafif bir artma gözlenmektedir. Ancak gruplar arasında farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır. Yine de losartan ve kaptopril tedavilerinin idrar heparan sülfat itrahı üzerindeki benzer etkisi gözlenebilmektedir. Ayrıca idrarda albumin ve heparan sülfat itrahı arasında belirgin bir korelasyon da gözlenmiştir. Losartan ile yapılacak daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. ADE inhibitörlerinin heparan sülfat itrahını azalttığını gösteren çalışmalar 20 haftalık tedavi süresi ile gerçekleştirilmiştir (42,43).

Sonuç olarak diyabetik rat modelinde losartan tedavisi albuminürinin progresif artışını durdurmaktadır. Losartanın albumin ve heparan sülfat itrahı, kreatinin klirensi ve serum kreatinin düzeyleri üzerindeki etkileri kaptopril ile hemen hemen aynı düzeyde bulunmuştur. Deneysel diyabet modelinde, diyabetik nefropatinin erken döneminde tedavi etkinliği açısından anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin II tip 1 reseptör blokerleri arasında belirgin bir fark yoktur. Ancak hayvan çalışmalarından alınan sonuçlar, insanlarda da aynı sonuçların alınacağı anlamına gelmez ve diyabetik nefropatide losartan tedavisinin önerilmesi için insan çalışmalarının sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: An epidemiologic study. *Diabetologia* 1983; 25:496-501.
2. Krolewski AS, Warram JA, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn JR: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78:785-79.
3. Ballard DJ, Humprey LL, Melton LJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ: Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37:405-412.
4. Viberti G, Wiseman MJ, Pinto JR, Messent J: Diabetic nephropathy. In: Kahn CR, Weir GC eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Pennsylvania: Lea&Febiger 1994; 691-737.
5. Mahnensmith RL: Diabetic nephropathy: A comprehensive approach. *Hospital Practice* 1993; 28:

- 129-148.
6. Dunffe TP: The changing management of diabetic nephropathy. *Hospital Practice* 1995; 30:45-55.
7. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL et al. Striker GE: Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Am J Kid Dis* 1995; 25:107-112.
8. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann IntMed* 1993; 118:129-13.
9. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 303:81-87.
10. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long term stabilising effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann IntMed* 1993; 118:577-581.
11. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A. et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45:S150-S155.
12. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy *Br Med J* 1986; 293:471-474.
13. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 304:339-343.
14. Tuck ML, Samphi MP, Levin L: Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus: studies of the autonomic nervous system's control of renin release. *Diabetes* 1979; 28:237-24.
15. Toto RD, Mitchell HC, Lee II C, Milam C, Pettinger WA: Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115:513-519.
16. Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelcom F, Van Assche FA: Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:128-135.
17. Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE: Cough and ACE inhibitors. *Arc Int Med* 1992; 152:1698-1700.
18. Ramsay LE, Yeo WW: ACE inhibitors, angiotensin II and cough. *J Human Hypertens* 1995; 9:S51-S54.
19. Just PM: The positive association of cough with angiotensin converting enzyme inhibitors *Pharmacotherapy* 1989; 9:82-87.
20. Israili ZH, Hall WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117:234-242.
21. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Roylance PJ, Cooper WD, Inman WHW: Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibition. *JAMA* 1988; 260:967-970.
22. Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan

- AP, Arbeit L: Bradykinin generation by dialysis membranes: possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1563-1569.
23. Wong PC, Price WA, Chiu AT. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: Studies with EXP9270 and Dup753. *Hypertension* 1990; 15:823-834.
24. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B: Angiotensin II blockade compared with other pharmacological methods of inhibiting the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1993; 11:S53-S58.
25. Oparil S, Barr E, Elkins M, Liss C, Vrecenak A, Edelman J: Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. *Clinical Therapeutics* 1996; 18:608-625.
26. Sweet CS, Nelson EB: How well have animal studies with losartan predicted responses in humans? *J Hypertens* 1993; 11:S63-S67.
27. Reddi AS: Prevention of albuminuria by captopril in diabetic rats. *Gen Pharmacol* 1991; 22:323-328.
28. Jong JGN, Wevera RA, Laarakkers C, Poorthula BJHM: Dimethylmethylene blue based spectrophotometry of glycoaminoglycans in untreated urine: A rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem.* 1989; 35:1472-1477.
29. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE: Effects of angiotensin II antagonist in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertension* 1994; 12:S37-S42.
30. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner B: Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36:526-536.
31. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CJ, Malanchini B: Short and long term effects of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:40-49.
32. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M. et al. Antihypertensive and renal protective effects of losartan in the streptozotocin diabetic rats. *J Hypertens* 1995; 13:97-103.
33. Gandhi SK, Ryder DH, Brown NJ: Losartan blocks aldosterone and renal vascular responses to angiotensin II in humans. *Hypertension* 1996; 28:961-966.
34. Cohen MP, Klepser H, Wu VY: Undersulfation of glomerular basement membrane heparan sulfate in experimental diabetes and lack of correction with aldose reductase inhibition. *Diabetes* 1988; 37:1324-1327.
35. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Djurup R, Deckert M: Glomerular size and charge selectivity in insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1988; 33:100-106.
36. Reddi AS: Glomerular and urinary glycosaminoglycans in diabetic rats. *Clinica Chimica Acta* 1990; 189:211-220.
37. Baggio B, Briani G, Cicerello E. et al. Urinary glycosaminoglycans, sialic acid and lysosomal enzymes increase in nonalbuminuric diabetic patients. *Nephron* 1986;43:187-190.
38. Baggio B, Briani G, Cicerello E, Gambaro G, Borsatti A, Crepaldi G: Urinary glycosaminoglycan excretion and microalbuminuria in diabetes. *JAMA* 1986; 255:3250-3251.
39. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Mathiesen E, Baker L: Pathogenesis of incipient nephropathy: a hypothesis. *Diabetic Nephropathy* 1985; 2:83-88.
40. Rasch R, Mogensen CE: Urinary excretion of albumin and total protein in normal and streptozotocin diabetic rats. *Acta Endocrinol* 1980; 95:376-381.
41. Gambaro G, Venturini AP, Barbanti M, Nasuato MA, Bsertaglia G, Baggio B: Urinary excretion of glycoaminoglycans and albumin in experimental diabetes. *Contrib Nephrol* 1993; 101:109-113.
42. Reddi AS, Ramamurthi R, Miller M, Dhuper S, Lasker N: Enalapril improves albuminuria by preventing glomerular loss of heparan sulfate in diabetic rats. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 45:119-131.
43. Reddi AS: Prevention of albuminuria by captopril in diabetic rats. *Gen Pharmacol* 1991; 22:323-328.