

DIYABETİK OLMAYAN BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİ MİKROALBÜMİNÜRİ İLİŞKİSİ

Association of Insulin Resistance with Microalbuminuria in Non-Diabetic Subjects

Ahmet AHSEN¹, Memnune Sena ULU², Akif ACAY¹, Alper ELBİR¹, Şeref YÜKSEL²

ÖZET

Amaç: İnsülin direnci ve mikroalbüminüri, tip 2 diyabetli hastalarda daha belirgin olmak üzere, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Biz bu parametreleri diyabetik olmayan bireylerde araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamız hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran 49 hastanın dosya verileri incelenerek insülin direnci, mikroalbüminüri düzeyi, bel kalça oranı (BKO), beden kitle indeksi (BKİ), yağ yüzdesi ve rutin biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

Bulgular: İnsülin direnci olan hastaların mikroalbüminüri düzeyleri, BKİ, yağ yüzdeleri ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri, insülin direnci olmayanlara göre yüksekti. BKO, açlık kan şekeri, ve lipid değerleri açısından ise fark yoktu. Mikroalbüminüri düzeyi ile insülin direnci, BKİ ve yağ yüzdesi düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda, insülin direnci ve mikroalbüminüri varlığında kardiyovasküler risk artmıştır. Bu bulguların diyabetik olmayan hastalarda da bulunması kardiyovasküler mortalite riskini arttıracığından daha yakın takip edilmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: *İnsülin direnci; Albüminüri; Obezite*

ABSTRACT

Objective: Insulin resistance and microalbuminuria are being more pronounced risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. We aimed to investigate the relationship between these parameters in non-diabetic patients.

Materials and Methods: Forty-nine patients, who have been admitted to the hospital and examined in terms of insulin resistance, microalbuminuria levels, waist-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), fat percentage and routine biochemical parameters were recorded.

Results: Microalbuminuria levels, BMI, fat percentages and hs-CRP levels of the patients with insulin resistance were higher than those without insulin resistance. There was no difference in terms of WHR, fasting blood glucose, and lipid levels.

Conclusion: There is an increased cardiovascular risk in the presence of insulin resistance and microalbuminuria in diabetic patients. Nondiabetic subjects, with these findings, will increase the risk of cardiovascular mortality and should be followed up closely.

Key words: *Insulin resistance; Albuminuria; Obesity*

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Ahmet AHSEN, Yrd. Doç. Dr.
Memnune Sena ULU, Yrd. Doç. Dr.
Akif ACAY, Yrd. Doç. Dr.
Alper ELBİR, Arş. Gör
Şeref YÜKSEL, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Ahmet AHSEN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Afyonkarahisar
Tel: 0(272)2463303/43016

e-mail:
ahmetahsen@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.02.2014
Kabul tarihi/Accepted: 10.07.2014

Bozok Tıp Derg 2014;4(3):34-40
Bozok Med J 2014;4(3):34-40

GİRİŞ

Pankreas tarafından salınan insüline, yağ, kas ve karaciğer hücrelerinin gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturmaması insülin direnci olarak tanımlanır. Bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülineminin, aterosklerotik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (1,2). İnsülin direnci oluşumunda yağ asidi oksidasyonundaki kusur ile buna eşlik eden β hücrelerinin lipotoksitesinin önemli etkenler olabileceği düşünülmektedir (3,4). İnsülin direncinin, tip 2 diyabet patogenezinde ve bununla ilişkili mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (5).

Mikroalbüminürinin de, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bir çok çalışmayla gösterilmiştir (6,7). Bunun yanı sıra diğer çalışmalarda ise, mikroalbüminüri diyabetik olmayan orta ve ileri yaşta bireylerde de kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı bildirilmiştir (8,9). Ayrıca mikroalbüminürinin, hipertansiyon, obezite, insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve dislipidemi gibi metabolik sendromun bileşenleri olan kardiyovasküler risk faktörleriyle de yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (10-12).

İnsülin direncinin, tip 1 diyabetli (13) ve diyabetik olmayan bireylerde (14) mikroalbüminürinin habercisi olduğu, hatta mikroalbümiüri gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmaların bir kısmında insülin direnci ile mikroalbüminüri arasında ilişki olduğu belirtilirken (10,15), diğer kısmında insülin direnci ile mikroalbüminüri arasında bir ilişki bulunmamıştır (16,17).

Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda, değişik vaka gruplarında insülin direnci ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar verilmiştir. Çalışmamızda başlıca, diyabetik olmayan bireylerde görülen insülin direnci ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 2007 ile 2013 yılları arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniklerinde izlenen 110 hastanın

bilgi işlem sisteminde kayıtlı dosya verileri incelenerek retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastaların geriye dönük olarak hastane ve poliklinik kayıtları incelendi. Dosya kayıtları incelenen hastalardan, gerekli tetkikleri, beden kitle indeksi (BKİ) ve bel kalça oranı (BKO) ölçümleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soy geçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Diyabet, hipertansiyon veya konjestif kalp yetersizliği olanlar, hepatik ve renal fonksiyonlarda bozukluk saptananlar, ilaç ve madde bağımlılığı ve sigara öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 49 hasta dahil edildi.

İnsülin ölçümleri: Serum insülin düzeyi tespitinde ELISA yöntemi (Alpha Diagnostic, Human Insulin ELISA kit) kullanıldı. Açlık serum insülin düzeyi için 5-35 μ U/ml arası değerler normal kabul edildi.

İnsülin direncinin belirlenmesi: İnsülin direnci varlığının gösterilmesi amacı ile HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistant) kullanıldı. HOMA şu formüle göre değerlendirildi; $HOMA = \frac{İnsülin \times AKŞ}{405}$. İnsülin direnci için HOMA-IR değeri ≥ 2.7 olarak kabul edildi (18).

Açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ölçümleri: 8-10 saatlik açlık sonrası ölçüm için kan alındı. AKŞ ölçümleri (UniCel DxC 800 System, Beckman Coulter Inc. USA), TG, HDL, LDL, VLDL ölçümleri ise (Olympus AU 2700) cihazları kullanılarak yapıldı.

Mikroalbüminüri ölçümü: İdrar mikroalbümin düzeyleri, üretici özelliklerine bağlı kalınarak (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) Hitachi Modullar PP Analyzer adlı bir immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Spot idrarada 0-22 μ g/dk üzerinde albümin atılımı "mikroalbüminüri" olarak kabul edildi.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümü: Beckman Coulter Inc. Immage 800® (USA) cihazı kullanılarak yapıldı.

Antropometrik ölçümler:

Başlangıç değerlendirmesinden sonra hastalar dikkatli bir fizik muayeneden geçirildi ve 10 dakikalık istirahatin ardından kan basıncı ölçümleri yapıldı. Her hastanın boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve BKO ölçülerek kaydedildi. BKİ hasta kilosunun (kilogram) boyun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student-t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılanlardan insülin direnci olanların yaş ortalaması $57,26 \pm 14,10$, insülin direnci olmayanların yaş ortalaması $57,53 \pm 10,81$ 'di. Bireylerin % 34,7'si (n=17) erkekti. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri ve cinsiyet dağılımları tablo 1'de verilmiştir.

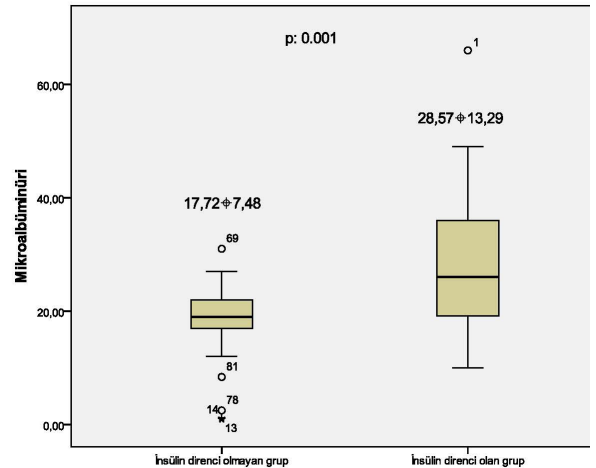
Tablo 1: İnsülin direnci (İD) olan ve olmayangrupların demografik verileri.

Değişkenler	İD olanlar (n=23)	İD olmayanlar (n=26)	P
Yaş (yıl) #	$57,26 \pm 14,10$	$57,53 \pm 10,81$	0,938
Cins *			
Erkek	7 (%30,4)	10 (%38,5)	
Kadın	16 (%69,6)	16 (%61,5)	0,565

#Parametreler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

*Veriler % olarak bildirilmiştir.

İnsülin direnci olanların mikroalbüminüri düzeyleri ($28,57 \pm 13,24$), insülin direnci olmayanlara ($17,72 \pm 7,48$) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$) (şekil 1). Ayrıca insülin direnci olan hastaların BKİ ($31,73 \pm 4,88$), insülin direnci olmayan hastalardan ($28,31 \pm 4,53$) istatistiksel olarak yüksekti ($p = 0,014$). Olgular yağ yüzdesi açısından değerlendirdiğinde de, insülin direnci olan grupla olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark vardı ((sırasıyla $35,94 \pm 9,08$ ve $30,23 \pm 7,06$) ($p = 0,017$)). İnsülin direnci olanların hs-CRP düzeyleri ($1,23 \pm 0,84$), insülin direnci olmayan bireylere ($0,63 \pm 0,50$) göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,003$). Gruplar BKO, AKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı bir fark tespit edilmedi (tablo 2). Korelasyon analizinde, mikroalbüminüri düzeyi ile HOMA-IR, BKİ ve yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu. (sırasıyla $r: 0,351, p: 0,013$; $r: 0,337, p: 0,014$; $r: 0,294, p: 0,017$). Bunun yanında, mikroalbüminüri düzeyi ile BKO, AKŞ, TKŞ ve total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.



Şekil 1: İnsülin direnci olan ve olmayan bireylerin mikroalbüminüri düzeyleri

Tablo 2: İnsülin direnci (İD) olanlar ve olmayan hastaların laboratuvar verileri.

Değişkenler	İD olanlar (n=23)	İD olmayanlar (n=26)	P
İnsülin (µU/ml)	15.87±6.38	7.27±2.909	<0.001
HOMA-IR	3.67±1.25	1.52±0.62	<0.001
Mikroalbumin (µg/dk)	28.57±13.24	17.72±7.48	0.001
BKİ(kg/m ²)	31.73±4.88	28.31±4.53	0.014
BKO	0.92±0.14	0.87±0.10	0.122
Yağ yüzdesi (%)	35.94±9.08	30.23±7.06	0.017
AKŞ (mg\dl)	98.39±11.14	96.15±10.65	0.476
Total Kolesterol (mg\dl)	207.13±58.79	202.88±51.72	0.789
Trigliserid (mg\dl)	231.95±267.37	158.19±75.96	0.184
LDL (mg\dl)	124.13±30.05	127.88±32.69	0.679
HDL (mg\dl)	43.90±14.23	47.73±8.84	0.259
CRP (mg\dl)	1.23±0.84	0.63±0.50	0.003

*Tüm parametreler aksi bildirilmedikçe ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, insülin direnci olan hastalardaki mikroalbüminüri düzeylerini, BKİ'ni, yağ yüzdelerini ve CRP düzeylerini, insülin direnci olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Açlık ve tokluk kan şekeri, lipid profili ve BKO açısından ise gruplar arasında fark yoktu. İnsülin direncinin, insüline bağımlı olmayan diyabetin (NİDDM) patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (5). Diyabetik hastalarda böbrek hasarının erken belirtisi olan üriner albümin atılımının artmasının insülin direnci ile ilişkisi bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalardan NİDDM'li hastalarda insülin direnci ile mikroalbüminürinin ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda bildiri sunulmuştur (10,15,19,20). Parvanova ve ark (21), NİDDM'li hastalarda mikroalbüminüri bulunanlarda insülin direncinin, bulunmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlar; insülin direnci ile

mikroalbüminüri arasında da pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Viswanathan ve ark da (22) diyabetik hastalarda insülin direnci arttıkça böbrek hasarının daha da arttığını bulmuşlardır. Bazı yazarlar başlıca glomerülleri tutan bu hasarın, insülin direncine bağlı endotel disfonksiyonu, sistemik inflamatuvar mediyatörlerin artışı, vasküler permeabilite artışı, glomerüler hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışı sonucunda üriner albümin atılımının artması yoluyla olduğunu göstermişlerdir (21,23-25). Buna karşın bazı yazarlar ise insülin direncinin intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler permeabilite artışına neden olmadığı sonucuna varmışlardır (26,27). NİDDM'li hastalarda mikroalbüminürinin ortaya çıkmasının, kronik böbrek hasarının ön belirteci olmasından ziyade, kardiyovasküler mortalite riskini artırmasından dolayı daha büyük öneme sahip olduğu gösterilmiştir (7,28). Buna karşın bazı yazarlar ise NİDDM'li hastalarda, insülin direnci ile mikroalbüminüri arasında ilişki bulmadılar (12,16,17).

Mikroalbüminürinin, kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu risk artışı diyabetik hastalarda (7,14,16,29)) olduğu gibi diyabetik olmayan hastalarda da gösterilmiştir (8-11,21,22,30). Yine yapılan bir çok çalışmada diyabetik olmayan bireylerde, insülin direnci ile mikroalbüminüri arasında ilişki saptanmıştır (12,31,32). Mykkanen ve ark (14) diyabetik olmayan bireylerde yaptıkları çalışmada, mikroalbüminüri bulunan bireylerde mikroalbüminüri bulunmayanlara göre insülin direncinde anlamlı bir artış buldular. Forsblom ve ark (30) ise NİDDM'li hastaların diyabetik olmayan birinci derece yakınlarından mikroalbüminürisi olanlarda, olmayanlara göre insülin direncinde artış tespit ettiler. Çalışmamızda insülin direnci olanlardaki mikroalbüminüri düzeyini, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu iki parametre arasında korelasyon mevcuttu. İnsülin direnci ve mikroalbüminüri birlikte artışı, bu bireylerin kardiyovasküler mortalite riskinde önemli bir artışa neden olduğunu düşündürür.

Mikroalbüminürinin, metabolik sendromun diğer bileşenleriyle olduğu gibi obezite ile de ilişkili olduğu gösterildi (33). Mykkanen ve ark (14) ise mikroalbüminüri tespit edilen bireylerin mikroalbüminüri olmayanlara göre artmış BKİ'ne sahip olduklarını gösterdiler ve mikroalbüminüri ile BKİ arasında pozitif korelasyon buldular. Buna karşın Haffner ve ark (12) isediabetik olmayan bireylerde, mikroalbüminüri olanlarla olmayanlar arasında BKİ açısından ilişki bulmadılar. Bizim çalışmamızda da mikroalbüminüri düzeyi ile BKİ arasında pozitif korelasyon vardı.

İnflamatuvar bir belirteç olup, kronik vasküler inflamasyondaki rolü tanımlanmış olan hs-CRP'nin metabolik sendromun bileşenleriyle ilişkisi bir çok çalışmada gösterildi (34-36). Bunlardan bazılarında yeni tip 2 diyabet tanısı alanlarda hiperinsülinemiyle birlikte, hs-CRP düzeylerinde anlamlı yükseklik bulundu (33,37). Buna karşın son zamanlarda yapılan bir çalışmada Van der Velde ve ark (38), hs-CRP düzeylerini, yeni tanı almış kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalıklarıyla ilişkili bulurken, yeni tanı tip 2 diyabet ile ilişkili bulmamışlardır. Çalışmamızda insülin direnci olanlarda, mikroalbüminüriyle korele olarak hs-CRP düzeylerini yüksek bulduk. Bu bulgu muhtemel bir diyabet gelişiminde dolayısıyla kardiyovasküler risk artışında mikroalbüminüriye eşlik eden bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak çalışmamız, her biri bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilen insülin direnci, mikroalbüminüri ve BKİ arasındaki korelasyon nedeniyle, bu parametrelerden herhangi birinin sadece diyabetik değil diyabetik olmayan bireylerde de bulunması durumunda, diğerleriyle birlikte yakından izlenmesinin ve gerekli önlemin alınmasının, kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaya önemli bir katkı sağlayabileceğini düşünyoruz.

Çalışmamızın retrospektif olması ve olgu sayısının nisbeten az olması çalışmamızın etkisini sınırlayan özelliklerdir. Yine de insülin direnci ile renal fonksiyon arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklamak için farklı vaka gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyörüz.

KAYNAKLAR

1. Sheu WH, Jeng CY, Young MS, Le WJ, Chen YT. Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes. *Am J Med Sci.* 2000;319(2):84-8.
2. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334(15):952-7.
3. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005;307(5708):384 -7.
4. Prentki M, Joly E, El-Asaad W, Roduit R. Malonyl-CoA signalling, lipid partitioning, and glucolipototoxicity: role in β -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes.* 2002;51(3):405-13.
5. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1183-97.
6. Parving H-H, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In *The Kidney.* 7th ed. Brenner BM, Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. p. 1777-818.
7. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes.* 1992;41(6):736-41.
8. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ.* 1990;300(6720): 297-300.
9. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet.* 1988;2(8610):530-3.
10. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop PH, Teppo AM, et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993;36(7): 642-7.
11. Nosadini R, Cipollina MR, Solini A, Sambataro M, Morocutti A, Doria A, et al. Close relationship between microalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(4):56-63.
12. Haffner SM, Stern MP, Gruber MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects? *Arteriosclerosis.* 1990;10(5):727-31.

13. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Kidney Int.* 2002;62(3):963–70.
14. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 1988;47(5):793-800.
15. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini AR, Jori E, Tiengo A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia.* 2004;47(2):300-3.
16. Nielsen S, Schmitz O, Orskov H, Mogensen CE. Similar insulin sensitivity in NIDDM patients with normo- and microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1995;18(6):834-42.
17. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension but not with the insulin resistance syndrome: The Hoorn study. *Diabetologia.* 1998;41(6):694-700.
18. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
19. Niskanen L, Laasko M. Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Metabolism.* 1993;42(12):1541-5.
20. Nosadini R, Manzato E, Solini A, Fioretto P, Brocco E, Zambon S, et al. Peripheral, rather than hepatic, insulin resistance and atherogenic lipoprotein phenotype predict cardiovascular complications in NIDDM. *Eur J Clin Invest.* 1994;24(4):258-66.
21. Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, Dimitrov BD, Vedovato M, Tiengo A, et al. Insulin resistance and microalbuminuria: A cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes.* 2006;55(5):1456–62.
22. Viswanathan V, Tilak P, Meerza R, Kumpatla S. Insulin resistance at different stages of diabetic kidney disease in India. *J Assoc Physicians India.* 2010;58(1):612-5.
23. Shin DI, Seung KB, Yoon HE, Hwang BH, Seo SM, Shin SJ, et al. Microalbuminuria is independently associated with arterial stiffness and vascular inflammation but not with carotid intima–mediathickness in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or essential hypertension. *J Korean Med Sci.* 2013;28(2):252–60.
24. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-6.
25. Onat A, Hergene G, Uyarel H, Ozhan H, Esen AM, Karabulut A, et al. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance or metabolic syndrome in a random non diabetic population sample. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(2):88-96.
26. Juncos LA, Ito S. Disparate effects of insulin on isolated rabbit afferent and efferent arterioles. *J Clin Invest.* 1993;92(4):1981-5.
27. Fujihara CK, Padilha RM, Zatz R. Glomerular abnormalities in long-term experimental diabetes. Role of hemodynamic and nonhemodynamic factors and effects of antihypertensive therapy. *Diabetes.* 1992;41(3):286-93.
28. Jarrett JR, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med.* 1984;1(1):17-9.
29. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes.* 2002 51(4):1157-65.
30. Forsblom CM, Eriksson JG, Ekstrand AV, Teppo AM, Taskinen MR, Groop LC. Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1995;38(3):363-9.
31. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in non diabetic US adults. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):469-77.
32. Fujikawa R, Okubo M, Egusa G, Kohno N. Insulin resistance precedes the appearance of albuminuria in non diabetic subjects: 6 years follow up study. *Diab Res Clin Pract.* 2001;53(2):99-106.
33. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2525-30.
34. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(4):443-9.

- 35.** Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, Kok FJ, Kluit C. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):270-8.
- 36.** Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis.* 2005;181(1):101-8.
- 37.** Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes.* 2002;51(5):1596–600.
- 38.** Van Der Velde M, Bello A K, Brantsma H A, El Nahas M, Bakker SJ, de Jong PE, et al. Do albuminuria and hs-CRP add to the International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome in predicting outcome? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2275-83.