

ORJİNAL YAZI

Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri, İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Risk

Canan ERSOY*, Babürşah TAŞLI**, Abdülmecit YILDIZ**, Şazi İMAMOĞLU*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Son çalışmalar tip 2 diyabette mikroalbuminüri (MAU) varlığı ile hedef organ hasarları ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkilere yönelmişlerdir. Bu çalışmada, Tip 2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda MAU ile glisemik kontrol, insülin direnci (İR) ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İnsülin gereksinimi olmayan, normal renal fonksiyonlu 29 mikroalbuminürik ve 68 normoalbuminürik tip 2 DM'li hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda antropometrik ölçümler ve kan basıncı kaydedildi. Serum açlık ve tokluk kan şekeri, insülin, CRP, transferrin, fibrinojen düzeyleri, lipid profili ve renal fonksiyonlar ölçüldü. İR, Homeostasis Model Assessment (HOMA) metodu ile hesaplandı. HDL-kolesterol düzeyleri MAU'li hastalarda daha düşük (45.3 ± 7.8 mg/dl'ye karşılık 49.8 ± 7.5 mg/dl) iken, kan basınçları, serum insülin ve HOMA-İR (8.64 ± 6.9 karşılık 5.42 ± 5.4) değerleri MAU'li hastalarda normoalbuminüriklerden daha yüksekti. HbA_{1c} değerleri dikkate alındığında MAU gurubunda 18 (%62), normoalbuminüri gurubunda 26 (%38.8) hastanın glisemik kontrolü kötü idi. Kilolu, obez, hipertansif, dislipidemik hasta, retinopati veya nöropati sıklığı oranları her iki gurupta benzerdi. MAU bel çevresi, bel kalça oranı, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile koreleydi. Lojistik regresyon analizi MAU için kadın cinsiyet, sigara kullanımı ve HOMA-İR değerinin >5.51 olmasının bir risk faktörü olduğunu gösterdi. Sonuçta İR MAU'li tip 2 diyabetli hastalarda artmıştır. İR'ni azaltan tedavi yaklaşımları bu hastalarda yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus. Mikroalbuminüri. İnsülin direnci. Metabolik kontrol.

Microalbuminuria, Insulin Resistance and Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Recent studies focus on the relationship between target organ damage and cardiovascular disease risk with microalbuminuria (MAU) in type 2 diabetes. In this study, the relation between MAU and glycemic control with insulin resistance (IR) and other cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) was evaluated. 29 microalbuminuric and 68 normoalbuminuric type 2 DM patients with normal renal function and no insulin requirement were included in the study. In all patients, anthropometric measurements and blood pressures were recorded. Serum fasting and postprandial glucose, insulin, CRP, transferrin, fibrinogen levels, lipid profiles and renal functions were measured. IR was calculated with Homeostasis Model Assessment (HOMA) method. Blood pressures, serum insulin and HOMA-IR (8.64 ± 6.9 vs. 5.42 ± 5.4) values in patients with MAU were higher than those of normoalbuminuric ones, while HDL-cholesterol levels of patients with MAU were lower (45.3 ± 7.8 mg/dl vs. 49.8 ± 7.5 mg/dl). When HbA_{1c} values were taken into account, glycemic controls of 18 patients (62%) in MAU group and 26 (38.8%) in normoalbuminuria group were poor. The ratios of overweight, obese, hypertensive and dyslipidemic patients and frequencies of retinopathy or neuropathy were similar in both groups. MAU was correlated with waist circumference, waist-to-hip ratio, VLDL-cholesterol and triglyceride levels. Logistic regression analysis showed that female gender, smoking and HOMA-IR value >5.51 were risk factors for MAU. Finally, IR increased in type 2 diabetic patients with MAU. Treatment approaches reducing IR will be useful in these patients.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus. Microalbuminuria. Insulin resistance. Metabolic control.

Geliş Tarihi: 08.04.2005

Kabul Tarihi: 03.08.2006

Dr. Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı,
16059 Görükle/ BURSA
Tel: 0.224.4428400-1087
Fax: 0.224.4428031
e-mail: ecanan@uludag.edu.tr

Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada yaklaşık 150 milyon insanı etkilemektedir. Bunların %90-95'i tip 2 diyabetir^{1,2}. Uzun yıllar tip 2 DM, hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki araştırılmış ve insülin direnci (İR) ile oluşan hiperinsülineminin patojenezde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür^{3,4}. İR tip 2 DM, hipertansiyon (HT), obezite, dislipidemi, koroner arter hastalığı gibi hastalıkların patofizyolojisinde yer almaktadır ve İR tip 2 diyabette gelişen bir çok komplikasyonda rol oynamaktadır⁴⁻⁷.

Mikroalbuminüri (MAU) sabah ilk idrar örneğinde albumin-kreatinin oranının 10-25 mg/mmol veya

zamanlı toplanan idrar örneğinde albumin ekskresyonu hızının 20-200 µg/dak. olmasıdır. Tüm tip 2 diyabetli hastaların %20-30'unda mevcuttur. Özellikle endotel disfonksiyonu İR ve HT olanlarda daha yaygındır⁸. MAU uzun süredir DM'ta erken nefropati ve kardiyovasküler risk artışının bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda klinik araştırma MAU ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları ve kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki bulmuştur⁹. Bazı çalışmalarda MAU'nin HT ve tip 2 diyabetin bir komplikasyonu olduğu ama İR ile ilişkili olmadığı bildirilirken¹⁰⁻¹², diğer çalışmalarda nondiyabetiklerde ve tip 2 diyabetli hastalarda MAU ve İR arasında ilişki gösterilmiştir¹³⁻¹⁵. Bu çalışmada, Tip 2 DM'lu hastalarda MAU ile glisemik kontrol, mikrovasküler komplikasyonlar, İR ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Temmuz – Aralık 2003 yılları arasında merkezimiz diyabet polikliniğine başvuran insülin kullanmayan, aşikar proteinürisi olmayan, normal renal fonksiyonlu 97 tip 2 DM'lu hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara tam bir fizik muayene, elektrokardiyografi, biyokimyasal, hematolojik ve şüpheli bir durum söz konusuysa gerekli tetkikler yapıldı. Hastaların hiçbirinde konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, inme ve intermittan klidikasyon öyküsü veya bulgusu yoktu. Ayrıca tüm hastalarda HT, dislipidemi varlığı, sigara ve alkol kullanımı, diyabetik retinopati ve nöropati varlığı değerlendirildi.

Hastalar MAU (18-200 µg/dak) ve normoalbuminüri (≤18 µg/dak) varlığına göre iki guruba ayrıldılar. Hastalar diyabet tedavisi için diyabetik diyet ve/veya oral antidiyabetik ilaçlar kullanıyorlardı. Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik guruplarda akarboz (10'a karşılık 36), sülfonilüre (sırasıyla 25'e karşılık 49) ve/veya biguanid (7'ye karşılık 22) tedavisi alan hasta oranları benzerdi (anlamli değil: A.D). %7.5 veya altında HbA_{1c} değeri diyabet regülasyon kriteri olarak alındı.

Serum açlık kan şekeri (AKŞ), 2. saat tokluk kan şekeri (TKŞ), total kolesterol (T-kol), trigliserid (TG), HDL-kolesterol (HDL-kol), kreatinin, total protein ve albumin düzeyleri enzimatik metodlarla otoanalizörle (*Aeroset System Abbott, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Illinois, USA*), HbA_{1c} high performance liquid chromatography ile (*BIO RAD Diagnostics Group, California, ABD*) ve insülin düzeyleri radyoimmünassay (*Medical System DPC, Los Angeles, CA, USA*) ile ölçüldü. Fibrinojen koagulometrik (*Multifiberen U, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany*), C-reaktif protein (CRP) (*CRP, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany*, referans değeri <0.5 mg/dl) ve

transferrin (*N Antisera to Human Transferrin, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany*) nefelometrik yöntemle çalışıldı. Hastaların hiçbirinde serum TG düzeyi 400 mg/dl'den yüksek olmadığı için, VLDL-kolesterol (VLDL-kol) ve LDL-kolesterol (LDL-kol) düzeyleri Friedewald formülüne göre hesaplandı¹⁶.

$VLDL-kol = (TG / 5)$, $LDL-kol = [T-kol - (TG / 5 + HDL-kol)]$

İR Homeostasis Model Assessment (HOMA) metodu kullanılarak, aşağıdaki matematiksel formül ile hesaplandı¹⁷. Glukoz değerleri 0.056 sabit sayısı ile çarpılarak mg/dl'den mmol/l'ye çevrildi.

$HOMA-İR = [Açlık\ insülin\ (mIU/ml) \times Açlık\ kan\ şekeri\ (mmol/l)] / 22.5$

MAU radyoimmünassay metodu kullanılarak albumin double antibody (*Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA*) kiti ile ölçüldü (beklenen değerler: 18 to 200 µg/dak). Kreatinin klerensi, 24 saatlik idrar örneği toplanarak çalışıldı. Hastaların sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçları, hasta 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda 2 dakika ara ile 2 kez civalı sfigmomanometre ile ölçüldü, sonra ortalamaları alınarak kaydedildi. Beden kitle indeksleri {BKİ= beden ağırlığı (kg)/ boy (m²)} formülü ile hesaplandı. BKİ; 25 ile 29.9 kg/m² arasında olanlar kilolu, ≥30 kg/m² olanlar obez olarak değerlendirildi¹⁸. Üst kol ve bel çevresi (cm) ve bel kalça (cm) oranları (BKO) ölçüldü. Yağ dokusu oranı (YDO, %) günlük kalibre edilmiş bir balansla (*TANITA, Body Fat Monitor, TANITA Corporation, Tokyo, Japan*) ölçüldü.

Tüm rakamsal değerler, ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analiz için; her iki gurubun verilerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmemiş serilerde Students' t testi kullanıldı. Kategorik değerlerin oranları ki-kare gerekliyse Fischer exact test ile karşılaştırıldı. Rakamsal değerler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. MAU varlığı ile ilişkili olabilecek kategorik ve rakamsal değişkenler (kategorize edilerek) için Binary Lojistik regresyon modeli uygulandı. p değeri <0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, diyabet tanı süreleri ve beden kitle indeksleri, üst kol ve bel çevreleri, BKO ve YDO değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. SKB ve DKB değerleri MAU'li hastalarda normoalbuminüri hastalardan anlamlı yüksek bulundu (Tablo I).

Serum insülin ve HOMA-IR değerleri MAU'li hastalarda normoalbuminüri hastalardan anlamlı yüksek bulundu. Fakat AKŞ, TKŞ, HbA_{1c} ve c-peptid değerleri farklı değildi (Tablo II). HbA_{1c}, değerleri dikkate

Diabetes Mellitusta Mikroalbuminüri, İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Risk

alındığında MAU'li grupta 18 (%62), normoalbuminürik grupta 26 (%38.8) hastanın glisemik kontrolü kötü idi ($p=0.046$).

Tablo I. Mikroalbuminürik ve Normoalbuminürik Hastaların Karakteristikleri

| | Normoalbuminürik grup (n: 68) | Mikroalbuminürik grup (n: 29) | p |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Yaş, yıl | 55.0 ± 10.1 | 53.8 ± 8.1 | A.D |
| Cinsiyet, K/E | 34/34 | 19/10 | A.D |
| Diyabet süresi, yıl | 5.9 ± 4.3 | 5.4 ± 4.8 | A.D |
| BKİ, kg/m ² | 27.9 ± 4.7 | 29.0 ± 5.0 | A.D |
| Üst kol çevresi, cm | 28.3 ± 3.1 | 28.3 ± 2.4 | A.D |
| Bel çevresi, cm | 95.2 ± 10.2 | 98.0 ± 10.5 | A.D |
| BKO | 0.90 ± 0.06 | 0.92 ± 0.08 | A.D |
| YDO, % | 27.0 ± 8.4 | 27.4 ± 8.7 | A.D |
| SKB, mm Hg | 130.7 ± 18.9 | 142.9 ± 22.9 | 0.016 |
| DKB, mm Hg | 80.8 ± 11.9 | 88.9 ± 13.9 | 0.010 |
| MAU, µg/dak | 7.5 ± 4.3 | 46.1 ± 30.3 | 0.036 |

A.D: anlamlı değil, K: kadın, E: erkek, BKİ: beden kitle indeksi, BKO: bel kalça oranı, YDO: yağ dokusu oranı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, MAU: mikroalbuminüri

Tablo II. Mikroalbuminürik ve Normoalbuminürik Hastaların Glikoz Metabolizması Özellikleri

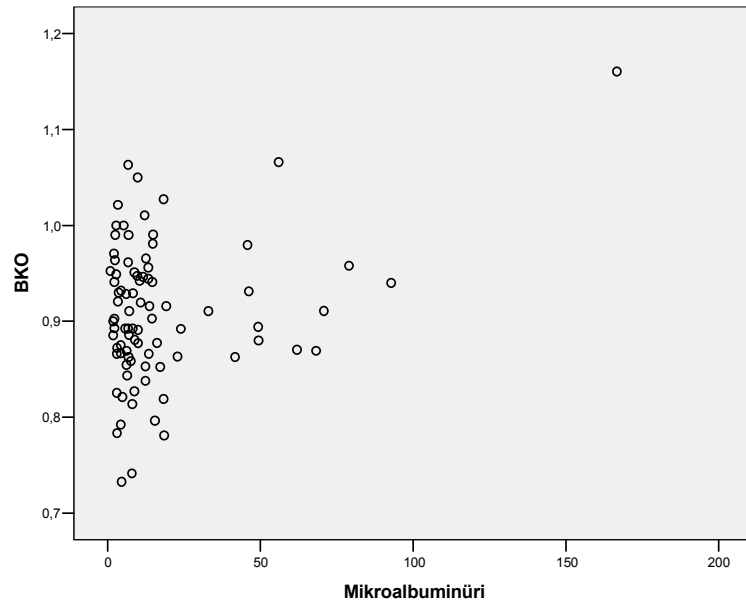
| | Normoalbuminürik grup (n: 68) | Mikroalbuminürik grup (n: 29) | p |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| AKŞ, mg/dl | 158.3 ± 64.8 | 176.7 ± 54.2 | A.D |
| TKŞ, mg/dl | 223.7 ± 86.7 | 254.5 ± 101.4 | A.D |
| HbA _{1c} , % | 7.7 ± 2.2 | 8.6 ± 2.2 | A.D |
| İnsülin, mIU/ml | 13.7 ± 12.3 | 20.5 ± 14.2 | 0.024 |
| c-peptid, ng/ml | 2.1 ± 1.0 | 2.7 ± 1.3 | A.D |
| HOMA-İR | 5.42 ± 5.4 | 8.64 ± 6.9 | 0.019 |
| T-kol, mg/dl | 194 ± 37 | 190 ± 40 | A.D |
| HDL-kol, mg/dl | 49 ± 7.5 | 45 ± 7.8 | 0.009 |
| LDL-kol, mg/dl | 112 ± 33 | 109 ± 32 | A.D |
| VLDL-kol, mg/dl | 32 ± 13 | 36 ± 17 | A.D |
| TG, mg/dl | 162 ± 69 | 180 ± 86 | A.D |

AKŞ: açlık kan şekeri, TKŞ: tokluk kan şekeri, HOMA-İR: Homeostasis model assessment-insülin direnci, T-kol: total kolesterol, HDL-kol: HDL-kolesterol, LDL-kol: LDL-kolesterol, VLDL-kol: VLDL-kolesterol, TG: trigliserid

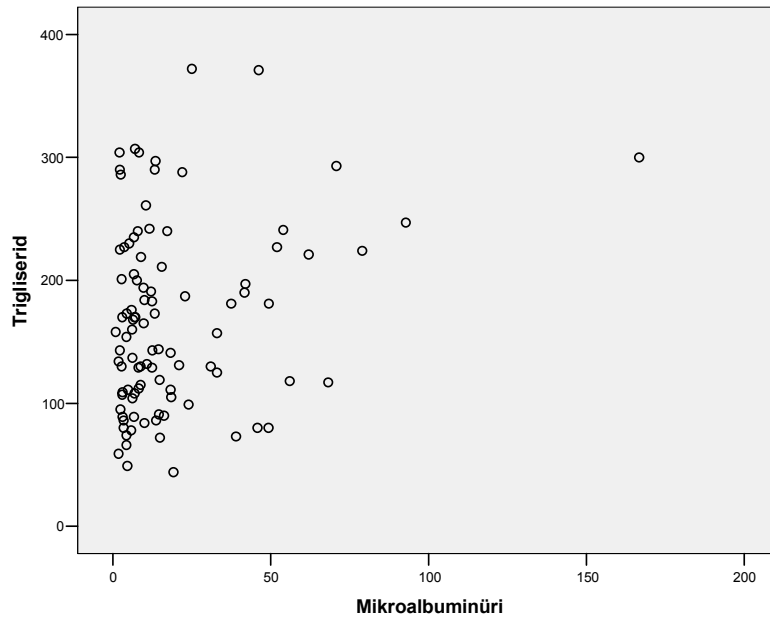
Her iki gurubun ortalama serum T-kol, LDL-kol, VLDL-kol ve TG düzeyleri benzer iken, HDL-kol düzeyleri MAU'li hastalarda daha düşük bulundu (45.3 ± 7.8 'e karşılık 49.8 ± 7.5 mg/dl, $p=0.009$) (Tablo II). Serum kreatinin düzeyi MAU'li hastalarda daha yüksek (0.92 ± 0.1 'e karşılık 0.83 ± 0.2 mg/dl, $p=0.036$), serum albumin düzeyleri daha düşük (4.3 ± 0.4 'e karşılık 4.5 ± 0.3 mg/dl, $p=0.005$) bulundu. Kreatinin klerensi (97.1 ± 29.5 'a karşılık 93.1 ± 32.4 ml/dak), hemoglobin (13.9 ± 1.4 'e karşılık 14.0 ± 1.9 g/dl), lenfosit (2360 ± 940 'a karşılık 2363 ± 719 /mm³), CRP (0.23 ± 0.57 'ye karşılık 0.15 ± 0.32 mg/dl), transferrin (3.42 ± 0.9 'a karşılık 3.40 ± 1.1 g/l) ve fibrinojen (2.39 ± 0.4 'e karşılık 2.34 ± 0.2 g/l) düzeyleri benzerdi (A.D).

MAU'li grupta 13 (%44.8) kilolu, 10 obez (%34.4), normoalbuminürik grupta 29 (%42.6) kilolu, 16 (%23.5) obez hasta vardı fakat oranlar benzerdi (A.D). MAU'li ve normoalbuminürik grupta sırasıyla HT'lu (19'a karşılık 30) ve dislipidemili (12'ye karşılık 39) hasta oranları da benzer bulundu (A.D). Sigara ve alkol kullanma oranları arasında fark saptanmadı (A.D). MAU'li grupta 5 (%17.2) retinopatili, 7 (%24.1) nöropatili; normoalbuminürik grupta 11 (%16.1) retinopatili, 7 (%10.2) nöropatili hasta mevcuttu. Ancak oranlar benzerdi (A.D).

MAU ile bel çevresi ($r:0.229$, $p=0.033$), BKO ($r:0.306$, $p=0.004$, Şekil 1), VLDL-kol ve TG ($r:0.251$, $p=0.013$, Şekil 2) düzeyleri arasında; HOMA-İR ile AKŞ ($r:0.393$, $p<0.001$), TKŞ ($r:0.341$, $p=0.001$), insülin ($r:0.911$, $p=0.001$), c-peptid ($r:0.260$, $p=0.047$), HbA_{1c} ($r:0.354$, $p=0.001$), BKİ ($r:0.208$, $p=0.044$), bel çevresi ($r:0.226$, $p=0.039$) ve YDO ($r:0.284$, $p=0.01$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. MAU için risk faktörü olabilecek tüm ilgili değişkenler Lojistik regresyon analizi ile incelendi. MAU için kadın cinsiyet (OR: 9.2, %95 güven aralığı:1.21-70.0, $p=0.032$), sigara kullanımı (OR: 12.2, %95 güven aralığı:1.74-126.9, $p=0.036$) ve HOMA-İR değerinin >5.51 olması (OR: 10.8, %95 güven aralığı:1.58-74.9, $p=0.015$) bir risk faktörü olarak belirlendi. BKİ 30 kg/m², yaşın >60 yıl, diyabet süresinin >10 yıl, bel çevresinin erkekte >102 cm, kadında >88 cm, BKO'nun >0.90 olması, sülfonilüre veya biguanid kullanmak, hipertansif, dislipidemik, retinopatili, nöropatili veya diyabetik ayaklı olmak, alkol alımı, hiperinsülinemi (>35 mIU/ml), hiperglisemi (AKŞ >140 mg/dl, TKŞ >200 mg/dl), kötü glisemik kontrol (HbA_{1c}, >7.5), glomerüler hiperfiltrasyon (kreatinin klerensi >125 ml/dak.), SKB >140 mm Hg ve DKB >90 mm Hg, CRP pozitifliği (>0.5 mg/dl), T-kol >200 mg/dl, HDL-kol <40 mg/dl, TG >150 mg/dl olması MAU ile ilişkili bulunmadı.



Şekil 1:
Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri ve Bel Kalça Oranı (BKO)
İlişkisi ($r:0.306$, $p=0.004$)



Şekil 2:
Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri ve Trigliseric İlişkisi ($r:0.251$, $p=0.013$)

Tartışma

Diyabetik hastalarda İR ve kronik hiperglisemi, aterosklerozun hızlanması, aterotromboz, endotel disfonksiyonu ve dislipidemiyle ilişkilidir¹⁹. MAU diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri kompleks sendromunun önemli bir komponenti ve yaygın endotel hasarının göstergesi

olarak düşünülmektedir ve diyabetli hastalarda nefropatiye yol açmaktadır²⁰⁻²². MAU tip 2 diyabette kan basıncı ve sigara gibi diğer faktörlerden bağımsız bir risk faktörüdür⁸. HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation study) çalışması MAU'li diyabetik ve nondiyabetik kişilerde, major kardiyovasküler olay riskinin 1.83, tüm nedenlerden ölüm riskinin 2.09 ve kalp yetmezliği için hospitalizasyon riskinin 3.23 kat arttığını göstermiş-

Diabetes Mellitusta Mikroalbuminüri, İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Risk

tir²³. Çalışma gurubumuz kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetikleri kapsamadığı için MAU ile bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyemedik.

Açlık plazma insülin konsantrasyonu ve HOMA indeksi idrar albümin atılımının bağımsız habercileridir. Son bir çalışma muhtemelen endotel disfonksiyonu aracılığı ile İR'nin, MAU'nin altta yatan önemli bir etkeni olduğunu düşündürmektedir. MAU'li grupta açlık plazma glikoz ve insülin seviyeleri ve HOMA indeksi normoalbuminüri grubtan daha yüksek bulunmuştur²⁴. Çalışmamızda da SKB ve DKB'nın yanı sıra serum insülin ve HOMA-İR değerleri MAU'li hastalarda normoalbuminüriyelerden daha yüksekti ancak AKŞ, TKŞ, HbA_{1c} ve c-peptid değerleri farklı değildi. Yu ve ark.²⁵ normoalbuminüriyelerle karşılaştırıldığında MAU'li tip 2 diyabetli hastalarda daha fazla İR, daha belirgin endotel disfonksiyonu ve daha yüksek plazma serbest yağ asitleri, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) ve von Willebrand faktör (vWF) seviyeleri göstermişlerdir. İR ve endotel disfonksiyonu bu hasta grubunda kardiyovasküler risk artışında metabolik sendromunun bir parçası olarak rol oynayabilir. Ancak high sensitif CRP, PAI-1 ve vWF gibi endotelial belirteçlerin bakılmaması bu konuda çalışmamızı sınırladı.

40 yaş üzeri 1006 kişilik bir populasyonda MAU'si olmayanlar ile karşılaştırıldığında MAU'li kişilerde daha yüksek BKİ, BKO, SKB, DKB, AKŞ ve TKŞ (2.saat), açlık plazma insülin ve proinsülin seviyeleri ve daha düşük HDL-kol seviyeleri bulunmuştur. Multipl lojistik regresyon analizi sadece DM ve HT'un değil aynı zamanda açlık hiperinsülinemisi ve BKO'nun da MAU varlığı ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterdi²⁶. Tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ve diurnal kan basıncı değişikliklerini inceleyen bir çalışmada, 20 MAU'li hastada lipid profili, 31 normoalbuminürik hastaya benzer bulunmuştur²⁷. İyi glisemik kontrollü normotansif tip 2 diyabetik hastalarda (16 MAU'li, 20 normoalbuminürik) diyastolik disfonksiyon ve MAU ilişkisini araştıran bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir²⁸. Çalışmamızda HDL-kol düzeyleri MAU'li hastalarda daha düşük iken diğer lipid parametreleri ve antropometrik ölçümler farklı değildi. Ancak MAU değerleri bel çevresi, BKO, VLDL-kol ve TG ile ilişkiliydi. MAU, HT'lu veya tip 2 diyabetli hastalarda İR sendromunun bağımsız bir özelliğidir²⁶. Başka bir çalışmada da tip 2 diyabetli hastaların (87 normoalbuminüri, 46 MAU'li ve 31 makroalbuminüri) anormal albuminürisi olanlarda daha yüksek ortalama arter basıncı, açlık plazma T-kol, TG ve serum apolipoprotein B düzeyleri ve HOMA-İR bulunmuştur¹⁴. Pinkney ve ark. tip 2 diyabetik MAU'lilerin normoalbuminüriyelere göre azalmış insülin sensitivitesine sahip olduğunu ve MAU'nin HT ve İR ile ilişkili olduğunu göstermiş-

lerdir¹⁵. Buna karşılık başka çalışmalar MAU'nin ve İR'nin bir bütünleyicisi olmadığını düşündürmektedir¹⁰⁻¹².

Yaş, cins, diyabet süresi ve glisemik kontrolü benzer 85 metabolik sendromsuz tip 2 diyabetli hasta ile karşılaştırıldığında, 85 metabolik sendromlu hastada daha yüksek kardiyovasküler hastalık (%52'ye karşılık %21), MAU veya makroalbuminüri (%23'e karşılık %7) ve distal nöropati (%16'ya karşılık %6) prevalansı bulunmuştur. Yüksek HbA_{1c}, nöropati, retinopati ve MAU ile ilişkili bulunması kronik hipergliseminin tip 2 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların habercisi olduğunu desteklemektedir²⁹. Periferik vasküler hastalığı olmayan ve nöropatik ayak lezyonlular ile karşılaştırıldığında iskemik ve mikst tip nöropatik-iskemik ayak lezyonlu tip 2 diyabetiklerde patolojik idrar albumin ekskresyonu prevalansı artışı gösterildi. Klinik nefropati, retinopati, ileri yaş ve daha uzun diyabet süresi bu grupta daha yüksek bulundu³⁰. Gurubumuzda aşikar proteinüri hasta yoktu ve MAU'li ve normoalbuminüriyelere guruplarda retinopatili ve nöropatili hasta oranları benzerdi. Her iki gurubun HbA_{1c} değerleri benzer bulunmasına rağmen, MAU'li guruptaki hastaların glisemik kontrolü daha kötü idi (%62 karşılık %38.8). Başka bir çalışmada da MAU'li tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol normoalbuminüriyelere benzer (HbA_{1c} %8.32'ye karşılık %7.36) bulunmuştur²⁷.

MAU kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Ama mekanizma hala tam anlaşılammıştır. Kardiyovasküler hastalık riskinin inflamasyon belirteçleri gibi komponentleri diyabetli veya diyabetsiz populasyonda MAU ile ilişkili bulunmuştur²². Bir çalışmada MAU'li 262 kişinin ortalama CRP ve fibrinojen düzeyleri 1219 normoalbuminürik kişiden daha yüksek bulunmuştur. Lojistik regresyon modeli fibrinojenin HT, kadın cinsiyet, bel çevresi ve açlık kan glikozu ile birlikte MAU ile bağımsız ilişkili olduğunu gösterdi. MAU'li tip 2 diyabetlilerde ve nondiyabetiklerde inflamasyon sensitif belirteçi CRP ve fibrinojen ile idrar albumin ekskresyonu arasındaki bu ilişki, kronik inflamasyonun MAU ve makrovasküler hastalık arasında potansiyel bir mediyatör olabileceğini düşündürmektedir³¹. Kantitatif CRP, lenfosit, transferrin ve fibrinojen düzeylerini iki gurupta benzer bulduk. Bu konuda diğer inflamasyon belirteçleri ile başka çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

DM süresi kardiyovasküler hastalık mortalitesinin güçlü ve bağımsız risk faktörüdür³². Cinsiyetin etkisinin önemli olduğu görülür. Birkaç çalışmada DM'un koroner kalp hastalığı için kadınlarda erkeklerden daha güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Diyabetik kadınlarda yaş faktörü düzeltilindiğinde koroner kalp hastalığı mortalitesi non-diyabetik ka-

dınlarda 3 kat, erkeklerde ise 2 kat daha yüksek bulunmuştur^{32,33}. Ancak çalışmamızda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları ve diyabet tanı süreleri ile MAU varlığı arasında bir ilişki saptayamadık. Bu farklılık seçilen populasyonların özelliklerinden kaynaklanabilir.

Sonuçta tip 2 diyabetli hastalarda kadın cinsiyetin MAU riskini 9.2 kat, sigara kullanımının 12.2 kat ve HOMA-İR değerinin >5.51 olmasının 10.8 kat artırdığını belirledik. MAU varlığında İR de artmış görünmektedir. Bu hastalarda MAU'nin saptanması yüksek risk gurubunda multipl risk faktörleri müdahale stratejisi anlamı taşımaktadır. İR semptomlarını hedefleyen önleyici ve tedavi edici stratejiler içinde kardiyovasküler risk azaltıcı tavsiyeler diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler sekellerini azaltabilir ve metabolik sendromun HT, hiperglisemi ve obezite gibi diğer komponentlerinin etkisini iyileştirebilir.

Kaynaklar

- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14(Suppl 5):S1-85.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Bakris GL. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Diabetes Reviews* 1995;3:460-76.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-93.
- Weichenhain B, van Kooten H-J, Standl E. Hypertension and insulin resistance. Glycaemia and insulinaemia in overweight hypertensive patients. *Drugs* 1993; 46(Suppl.2):183-8.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
- Donnelly R, Yeung JM, Manning G. Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2003;21(Suppl 1):S7-12.
- Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press* 2004;13:198-211.
- 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;41:694-700.
- Rizvi A, Varasteh B, Chen YD, Reaven GM. Lack of a relationship between urinary albumin excretion rate and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996;45:1062-4.
- Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Insulin resistance in non-obese, non-insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Metabolism* 1997;46:1013-8.
- 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* 1998;47:793-800.
- Chan JC, Tomlinson B, Nicholls MG, Swaminathan R, Cheung CK, Woo J, Cockram CS. Albuminuria, insulin resistance and dyslipidaemia in Chinese patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM). *Diabet Med* 1996;13:150-5.
- Pinkney JH, Denver AE, Mohamed-Ali V, Foster C, Yudkin JS. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with microalbuminuria independently of ambulatory blood pressure. *J Diabetes Complications* 1995;9:230-3.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor DA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- NHLBI. Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):S51-209.
- Boccarda F, Cohen A. Interplay of diabetes and coronary heart disease on cardiovascular mortality. *Heart* 2004;90:1371-3.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001 Apr;37(4):1053-9.
- Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):744-8.
- Lane JT. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F442-50.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al.; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
- Takahashi N, Anan F, Nakagawa M, et al. Microalbuminuria, cardiovascular autonomic dysfunction, and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2004;53:1359-64.
- Yu Y, Suo L, Yu H, Wang C, Tang H. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:95-104.
- Kim YI, Kim CH, Choi CS, et al. Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type 2 diabetes in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52:145-52.
- Deyneli O, Ersoz HO, Gogas-Yavuz D, Fak AS, Akalin S. The association between autonomic neuropathy, and microalbuminuria with altered diurnal blood pressure variation in type 2 diabetic patients. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000;1:19-25.
- Cakir M, Baskal N, Güllü S, et al. Microalbuminuria, nondipping and diastolic dysfunction in normotensive type 2 diabetic patients. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003;1:23-29.
- Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-54.
- Zander E, Heinke P, Gottschling D, et al. Increased prevalence of elevated urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic

Diabetes Mellitusta Mikroalbuminüri, İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Risk

- patients suffering from ischemic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(Suppl 2):51-3.
31. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000;58:1703-10.
32. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
33. Becker A, Bos G, de Vegt F, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003;24:1406-13.