

TİP II DİABETİK HASTALARDA KOMPLİKASYONLARLA SERUM CRP VE FİBRİNOJEN ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Relation in Type 2 Diabetic Patients' Complications Between Plasma CRP and Fibrinogen Levels)

Sibel Yanmaz Akın*, Şencan Acar*, Zeynep Ermiş Karaali*, Şennur Budak Köse*,
Mehmet Burak Aktuğlu*, Şule Poturoğlu*, Taner Alioğlu*, Mehmet Kendir*

Özet

Amaç: Diabetes mellitus, değişik komplikasyonlara yol açan, heterojen bir grup karışık metabolik bozukluktur. Biz çalışmamızda 133 tip 2 DM tanılı hastada diabetik retinopati ve nefropati derecesi ile serum CRP ve fibrinojen düzeyi arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntemler: 2005 ve 2006 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yeni ve eski tanı almış oral antidiyabetik ve insülin tedavileri almakta olan 77'si kadın, 56'sı erkek olmak üzere toplam 133 tip 2 DM 'li hasta çalışmaya alındı. Hastalardaki diabetik komplikasyonlar ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistikler SPSS programı kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Retinopati saptanan grupta CRP, fibrinojen, HbA1c ortalamasının retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu; diabet süresi arttıkça GFR'nin azalmakta, mikroalbuminüri düzeyinin artmakta olduğu; CRP arttıkça GFR'de azalma olduğu; Fibrinojen düzeyi arttıkça GFR'nin azalmakta ve mikroalbuminüri düzeyinin de artmakta olduğu saptanmıştır. CRP ile mikroalbuminüri düzeyi arasında bağlantı saptanamamıştır.

Sonuç: Diabetik hastalarda komplikasyonlar ile birlikte akut faz proteinleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda, CRP ile mikroalbuminüri düzeyi arasında herhangi bir bağlantı saptamadık, ancak fibrinojen ile mikroalbuminüri arasında pozitif yönde bir bağlantı, retinopati saptanan diabetik hastalarda da fibrinojen düzeyini daha yüksek tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diabetes mellitus, retinopati, mikroalbuminüri, fibrinojen, CRP

Summary

Aim: Diabetes mellitus is a heterogen group of complexe metabolic disorder with different complications. In our study we aimed to show a relation between the serum CRP and fibrinojen levels and the degree of diabetic retinopathy.

Material and method: We added 133 type 2 DM patients (77 women, 56 men) who are using oral antidiabetics or parenteral insulin. We worked on relation between diabetic complications and inflammatory marker levels. Statistics are calculated with SPSS programme.

Findings: CRP, Fibrinogen, HbA1c levels were higher in retinopathic group than nonretinopathic group. GFR is getting lower and microalbuminuria levels are getting severe in long lasting type 2 DM. As fibrinogen and CRP is getting higher GFR is getting low and microalbuminuria is augmented. No relation were observed between CRP and microalbuminuria.

Conclusion: In our study of we aimed to show the relation between diabetic complications and acute phase reactants. There were no relation between CRP and microalbuminuria. There was a positive relation between fibrinogen and microalbuminuria, and fibrinogen levels were higher in retinopathic diabetics.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, retinopati, microalbuminuri, CRP, fibrinogen

* T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak ve göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır ⁽¹⁾. DM dünyanın 21. yüzyılda karşı karşıya olduğu önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 151 milyon diabetes mellitus hastası vardır. Diabetik popülasyonun %10-20'sini Tip 1 DM, %80-90'ını Tip 2 DM oluşturmaktadır ^(2,3). Değişen yaşam biçimleri, daha uzun yaşam beklentisi ve yüksek tip 2 diabet prevalansına sahip etnik grup ve ırkların hızla çoğalması nedeniyle 2020 yılında dünya genelinde tip 2 diabet prevalansının ikiye katlanacağı düşünülmektedir. Ülkemizde DM sıklığı %7 civarındadır.

Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri:

- | |
|---|
| 1) Diabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomlarının varlığında, son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde plazma glukozunun >200mg/dl olması veya, |
| 2) AKŞ'nin >126mg/dl olması (en az 8 saatlik açlık sonrası alınan kanda) veya, |
| 3) OGTT sırasında 2.saat plazma glukozunun >200mg/dl olması, |

DM tedavisinde amaç; hastaların yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir ve tedavi diabetin tipine göre ayarlanmalıdır. Tip 2 DM tedavisinde diyet, egzersiz ve yaşam stiline modifikasyonu önemlidir.

1) Diyet

2) Egzersiz

3) Oral Antidiabetik Ajanlar:

A-İnsülinotropik(insülin sekretegog) ajanlar:

a) Sülfanilüreler (SU)

b) SU Dışı İnsülin Sekretogları (Meglitinid grubu): Repaglinid ve nateglinid

B-İnsülin Duyarlılığı arttıran, rezistansını azaltan ajanlar:

a) Biguanidler: Metformin.

b) Tiazolidinedionlar (TZD)

C-Alfa Glukozidaz inhibitörleri: Akarboz

4) İnsülin

DM komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Komplikeasyonların önlenmesinde ana belirleyici unsur, erken tanıdır. Bu durum özellikle tip 2 diabette ve geç başlangıçlı otoimmün tip 1 diabette önemlidir. Çünkü bu hastalıklar 5-10 yıl kadar süren nispeten asemptomatik bir dönemle başlar.

Diabetik nefropati, üriner albümin ekskresyonunun sürekli olarak 20-200mcg/dk veya 30-300 mg/24 saat sınırları içinde yükselmiş bulunması olarak tanımlanır. Bu değer hiperglisemi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, üriner enfeksiyon, aşırı egzesiz gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan hastalıklar içinde ilk sırada yer almasından dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliğinin %40'ını oluşturmaktadır. Diabetik nefropati, idrarla atılan protein miktarında artış ile ilişkilidir. İdrarla atılan protein miktarındaki artış sadece böbrek hastalığının ortaya çıkışının habercisi olmakla kalmayıp aynı zamanda diabetik hastaların kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile erken dönemde ölüm olasılıklarını güçlü bir biçimde yansıtmaktadır. Tip 2 DM hastalarının %5-10'u tanı konulduğunda zaten mikroalbüminüriye sahiptir. Mikroalbüminürinin varlığının Tip 1 DM'ta klinik olarak açık nefropatiye ilerleme oranında artış ve Tip 2 DM'ta mortalite artışı (esas olarak kardiyovasküler hastalık nedeniyle) ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir ⁽⁴⁾. İnatçı mikroalbüminürisi olan normotansif tip1 ve tip 2 diabetik hastalar üzerinde yapılan randomize klinik çalışmalar anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörlerinin üriner albümin atılım hızını azalttığını ve klinik olarak açık diabetik nefropatiye doğru ilerlemeyi geciktirdiğini, hatta önleyebildiğini göstermektedir ^(5,6,7). Diabetik retinopati Tip 1 DM'li hastaların %50'sini, Tip 2 DM'li hastaların %20'sini etkilemektedir. Retinopati prevalansı za-

manla ve diabetin ciddiyetiyle artar. Tip 2 diabetli hastalarda retinopati daha erken ortaya çıkmaktadır. Diabetik nonproliferatif retinopati, basit ve background retinopati adını da alır. Hastalığın prevalansı yaşla artar. Damarlarda konstriksiyon, dilatasyon, kıvrıntılar, nokta şeklinde retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar ve sert ya da yumuşak eksüdalar vardır. Retinal iskeminin artması ile nonproliferatif lezyonlar daha da ilerler ve damarsal değişiklikler, preproliferatif devreye geçiş ve 1-2 yıl içinde oluşacak proliferatif retinopatinin habercileridir (8). Proliferatif retinopati, diabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonudur ve vitreusda kanama, retinal dekolman ve amaroze riski artar. Proliferatif retinopatinin başlangıcından itibaren 5 yılda, Tip 1 DM'da %40 ve tip 2 DM'da %60 amaroze gelişir. Diabetik Retinopati tanısında floresan anjiyografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir (6).

CRP, klasik kompleman yolunu aktive edebilme ve hem pro hem antiinflamatuvar yoldaki immün sistem hücrelerinin Fc-gama reseptörüne bağlanarak onlarla etkileşebilme ve davranışlarını modüle edebilme özellikleri gösterir (9). Fibrinojen; hemostazda, doku onarım ve yara iyileşmesinde önemlidir. Plazma düzeyi 200-400 mg/dl'dir.

Yapılan çalışmalara göre tip 2 diabetli hastalarda diabetik komplikasyonlarla sistemik inflamasyon markerları olan CRP ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu yönündedir. Biz çalışmamızda 133 tip 2 diabetik hastada diabetik retinopati ve nefropati derecesi ile serum CRP ve fibrinojen düzeyi arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

2005 ve 2006 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yeni ve eski tanı almış oral antidiyabetik ve insülin tedavileri almakta olan 133 Tip 2 DM tanılı hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek klinik yönden önemli özelliği olanlar (psikiyatrik bozukluklar, madde süstimali, malignitesi olanlar, inflamatuvar romatolojik hastalığı olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olanlar gibi),
2. Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar,
3. Diabetik nefropati dışında renal hastalığı ve üriner sistem enfeksiyonu olanlar,
4. Çalışmaya alındığında akut rahatsızlığı olanlar,
5. Diabetik retinopati dışında göz rahatsızlığı olanlar,

Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, glisemik kontrolü değerlendirmek için açlık plazma glukozu, HbA1c düzeyleri, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, CRP, Fibrinojen düzeyleri istendi, ayrıca diabetik retinopatinin değerlendirilmesi amacıyla göz kliniğinden göz dibi bakılması için konsültasyon istendi. Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, aile anamnezi), kronik bir hastalığın, akut bir enfeksiyonun eşlik edip etmediği kayıt edildi. Hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlığın ardından alındı. Hastaların almakta olduğu medikal tedavilere devam edildi ve glukoz kontrolü yeterli olmayan maksimum dozda oral antidiyabetik ilaç kullanan ve aynı zamanda komplikasyon gelişen hastalara insülin tedavisi başlandı.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 133 Tip 2 DM'lu hastalara ait genel bilgiler tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi çalışma grubumuz 77'si kadın, 56'sı erkek olmak üzere toplam 133 tip 2 diabetik hastadan oluştu. Kadın hastaların yaş ortalaması 54,36±8,57, erkek hastaların yaş ortalaması 55,05±8,99 ve hastaların diabet süreleri 6,90±5,92 yıl idi. Hastaların 108'i oral antidiyabetik ilaç, 25'i insülin tedavisi alıyordu.

Tablo 1. Çalışma grubumuza ait genel bilgiler

	Kadın (N=77)	Erkek (N=56)
Yaş	54,36±8,57	55,05±8,99
Diabet süresi	7,89±5,84	5,53±5,80
İnsülin	15	10
OAD	62	46
Glukoz	225,56±92,72	202,43±97,03
HbA1c	9,32±2,06	9,15±2,40
Mikroalbuminüri	18,16±53,62	10,87±31,76
GFR	75,59±32,64	87,51±28,66
CRP	6,53±6,40	8,44±14,52
Fibrinojen	386,49±110,93	375,23±103,42

Diabetik retinopati toplam 33 hastada tespit edildi (%24,8), 100 hastanın retinopatisi mevcut değildi (%75,2). (p=0,0005) Diabetik retinopati tespit edilen 21 kadın hastada diabetik retinopati tespit edildi, bu hastaların 16'sında nonproliferatif (%76,2), 5'inde proliferatif (%23,8) retinopati mevcuttu. 12 erkek hastaların 9'unda nonproliferatif (%75,0) 3'ünde proliferatif (%25) retinopati mevcuttu.

Tablo 2'de görüldüğü gibi retinopatisi mevcut olan hastaların diabet süreleri 11,19±6,97 iken retinopatisi olmayan hastaların diabet süreleri

5,48±4,78 olarak tespit edildi. Retinopati görülen hastalarla görülmeyen hastalar arasında diabet süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (t=4,38 p=0,0005). Retinopatisi olan hastalarda diabet süresi daha uzun idi.

Tablo 3'de özetlendiği gibi nonproliferatif retinopatisi olan hastaların diabet süresi 9,69±6,55, proliferatif retinopatisi olan hastaların diabet süresi 15,87±6,46 idi. Proliferatif ve nonproliferatif retinopatisi olan gruplar diabet süresi bakımından karşılaştırıldığında fark anlamlıdır (z=2,26 p=0,024). Retinopatinin mevcut olduğu hasta gruplarında sırası ile CRP 8,24±8,06, fibrinojen 446,15±140,20, HbA1c 10,081±2,149 olarak bulundu. Retinopati saptanan grupta CRP ortalamasının retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu bu farkında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (t=0,56; p=0,573). Retinopati saptanan grupta fibrinojen ortalamasının retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu, bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (t=3,31 p=0,002). Aynı şekilde retinopati saptanan grupta HbA1c ortalamasının retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve bu farkından da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (t=2,53 p=0,013).

Proliferatif retinopatisi olanlarda CRP ve fibrinojen düzeyinin nonproliferatif retinopatisi olanlara göre daha yüksek olduğu, HbA1c değerinin ise

Tablo 2. Retinopati varlığı ile diabet süresi, HbA1c ve akut faz reaktanları arasındaki ilişki

Retinopati	Diabet süresi	CRP	Fibrinojen	HbA1c
Var--33 (%24,8)	11,19±6,97	8,24±8,06	446,15±140,20	10,08±2,14
Yok-100 (%75,2)	5,48±4,78	7,04±11,34	360,50±85,08	8,98±2,16
		p=0,573	p=0,002	p=0,013

Tablo 3. Retinopati tipi ve cinsiyet, diabet süresi, HbA1c, akut faz reaktanları ve tedavi biçimi arasındaki ilişki

Retinopati	Kadın	Erkek	Diabet süresi	CRP	Fibrinojen	HbA1c	OAD	İnsülin
Nonproliferatif	16 (%76,2)	9 (%75,0)	9,69±6,55	7,92±8,01	423,64±113,08	10,38±2,23	16 (%80)	9 (%69,2)
Proliferatif	5 (%23,8)	3 (%25)	15,87±6,46	9,25±8,67	516,50±196,36	9,13±1,61	4 (%20)	4 (%30,8)

nedenidir ⁽¹⁰⁾. ABD'de yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliğinin %40'ını oluşturmaktadır. Eski epidemiyolojik çalışmalarda diabetik hastalarda nefropati insidansının oldukça yüksek olduğu bilinmekteydi ⁽¹¹⁾. Daha yeni çalışmalarda bulunan insidans muhtemel metabolik kontroldeki gelişmelere ve özellikle de hipertansif ilaç kullanımına bağlı olarak daha düşüktür ⁽¹²⁾. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir ki mikroalbuminüri varlığı diabetik hastalarda İKH gelişme riski ile çok yakından ilgilidir.

DM gelişmiş ülkelerde 20-75 arasındakilerde başlıca amaroş nedenidir. Diabetik retinopatinin derecesi diabetin tipinden bağımsız olarak hastalığın süresi ile orantılı olarak artar. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir. Retinopati prevelansı zamanla ve diabetin ciddiyetiyle artar. Diabetik retinopati tip 1 diabetes mellituslu hastaların %50'sini tip 2 diabetes mellituslu hastaların %20'sini etkilemektedir. Tip 2 diabetli hastalarda retinopati daha erken ortaya çıkmaktadır ⁽¹³⁾. Proliferatif retinopati, diabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonudur ve vitreusda kanama, retinal dekolman ve amaroş riski artar. Proliferatif retinopatinin başlangıcından itibaren 5 yılda, Tip 1 DM'da %40 ve tip 2 DM'da %60 amaroş gelişir.

Akut faz proteinleri ile diabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. (Gomes ve ark.⁽¹⁴⁾, Streja ve ark.⁽¹⁵⁾, Graziella ve ark.⁽⁸⁾, Navara ve ark.⁽¹⁶⁾, Ülkemizde yapılan Çakmak ve ark.⁽¹⁷⁾, Piccirillo ve ark.⁽¹⁸⁾, Festa ve ark.⁽¹⁹⁾). Yapılmış olan çalışmaların aksine bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda CRP ile mikroalbuminüri düzeyi arasında bağıntı saptanmamıştır ($r=0,002$ $p=0,982$). Fibrinojen ile mikroalbuminüri arasında pozitif yönde bir bağıntı saptanmış olup, fibrinojen arttıkça mikroalbuminüri düzeyi de artmaktadır ($r=0,272$ $p=0,002$). Ayrıca bizim çalışmamızda CRP ile GFR arasında ters yönde ilişki saptanmış olup, CRP arttıkça GFR azalmaktadır ($r=-0,196$ $p=0,024$). Fibrinojen ile GFR arasında ters yönde bir ilişki saptanmış olup fibrinojen arttıkça GFR azalmaktadır ($r=-0,381$ $p=0,0005$).

Asakawa ve ark.⁽²⁰⁾ retinopati ve nefropatili tip 2 diabetik hastalarda fibrinojen ve trombin -antit-

rombin III yüksekliği konulu çalışmalarında fibrinojen seviyesinin mikroalbuminüri olan hastalarda veya background retinopatisi olan hastalarda normoalbuminürik hastalara veya retinopatisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda ise retinopati saptanan grupta fibrinojen ortalamasının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($t=3,31$ $p=0,002$). Aynı şekilde retinopati saptanan grupta HbA1c ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($t=2,53$ $p=0,013$). Proliferatif ve nonproliferatif retinopati gruplarında CRP ($z=0,17$ $p=0,865$), fibrinojen ($z=1,20$ $p=0,231$) ve HbA1c ($z=1,79$ $p=0,074$) ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir.

Ohkubo ve ark.⁽²¹⁾, Savage ve ark.⁽²²⁾, Tovi ve ark.⁽²³⁾ çalışmaları gibi bizim çalışmamızda da retinopati sıklığı ve mikroalbuminüri yüksekliği hastaların aldığı tedaviye göre istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. İnsülin kullanan hastalarda retinopati daha sık görülmektedir ($X^2=12,20$ $p=0,0005$). İnsülin kullanan hastalar ile oral antidiyabetik kullanan hastaların mikroalbuminüri değerleri istatistiksel olarak farklıdır ($t=2,72$ $p=0,045$). Çalışmamızda insülin kullanan grupta mikroalbuminüri değerlerinin daha fazla olduğunu tespit ettik. Yine bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak baktığımız oral antidiyabetik kullanan grup ile insülin kullanan grup arasında GFR ortalamaları bakımından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ($t=2,72$ $p=0,007$). İnsülin kullanan grupta GFR daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubumuzda İnsülin kullanan hastalarda retinopati ve nefropatinin daha sık görülmesini, bu hastalarda geç insülin tedavisine başlanılmış olmasına bağladık.

Sonuç:

Diabetik hastalarda komplikasyonlar ile birlikte akut faz proteinleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda, CRP ile mikroalbuminüri düzeyi arasında herhangi bir bağıntı saptamadık, ancak literatürlerin desteklediği gibi fibrinojen ile mikroalbuminüri arasında pozitif yönde bir bağıntı tespit ettik. Yine literatürlerde olduğu gibi retinopati saptanan diabetik hastalarda fibrinojen düzeyini daha yüksek saptadık. Vaka sayısının artırılmasının ko-

nuya daha anlamlılık kazandıracığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda aynı zamanda hastaların aldıkları tedavi ile komplikasyonların görülme sıklığını inceledik. İnsülin kullanan hastalarda retinopatinin daha sık görülmekte olduğunu ve mikroalbuminüri değerlerinin daha fazla olduğunu tespit ettik. Yine çalışmamızda farklı olarak insülin kullanan grupta GFR daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubumuzda insülin kullanan hastalarda retinopati ve nefropatinin daha sık görülmesini, bu hastalarda geç insülin tedavisine başlanılmış olmasına bağladık.

KAYNAKLAR

1. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle Diabetes Mellitus 2001.
2. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N England J Med* 1994; 331:1428-1436.
3. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982; 298:167-169.
4. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *Journal of Hypertension* 1996; 14:89-93.
5. Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11:840-5.
6. Keen H, Chlouverakis C, Fuller J, Jarrett RJ. The concomitants of raised blood sugar: studies in newly detected hyperglycemics. 11. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guy's Hosp Rep*, 1969; 118:247-264.
7. Lawson PM, Champion MC, Canny C et al. Continuous subcutaneous insulin infusion does not prevent progression of proliferative and retinopathy. *BJO pht* 1982; 66:762.
8. Graziella Bruno, MD; Paolo Cavallo-Perin, MD; Giuseppe Bargerò, MD; Milena Borra, MD; Nicola D'Errico, MD; and Gianfranco Pagano, MD; Association of fibrinogen with Glycemic Control and Albumin Excretion Rate in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine* 15 Oct 1996 Volume 125 Issue 8 pages 653-657.
9. Amos AF, McVarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997;14:7-55.
10. Marshall SM, Albeti KGMM. Comparison of prevalence and associated features of abnormal albumin excretion in insulin dependent and non-insulin dependent diabetes *QJ Med* 1989;70:61-71.
11. Cooper Me. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy *Lancet* 1998; 352:213.
12. Martin B, Mattock, Nicholas J, Marrison. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:736-41.
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Eye Disease: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch ophthalmol* 1984;102:520-6.
14. Gomes MB, Nogueira VG. Acute-phase proteins and microalbuminuria among patients with type 2 diabetes *Diabetes Research and Clinical Practice* Volume 66, Issue 1, October 2004, Pages 31-39.
15. Streja D, Cressey P, Ra bkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Complications* 2003 May-Jun;17(3):120-7.
16. Navarro Jf, Mora C, Maca M, Garca J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus.
17. G. Erdogan, S. Gullu, I. Cakmak. Fibrinogen and C-Reactive Protein levels in patients with diabetes mellitus: Association with complications.
18. Piccirillo Lj, Goncalves Mde F, Clemente EL, Gomes Mde B. Markers of inflammation in type 1 diabetic patients; *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004 Apr;48(2):253-60.
19. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis study *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1703-10.
20. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Elevation of fibrinogen and thrombin-anti-thrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications* 2000 May-JUN;14(3):121-6.
21. Okhubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 May;28(2):103-17.
22. Savage S, Estacio RO, Jeffers, Schrier RW. Increased complications in non-insulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents: a population study. *Proc Assoc Am Physicians* 1997 Mar;109(2):181-9.
23. Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes Metab* 1998 Nov;24(5):442-7