

GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Mikroalbüminüri
ve Koagülasyon İnhibitör Faktör
İlişkisinde
İnsülin Direncinin Rolü**

Doç.Dr.Can BOĞA
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Dr.Çağlar CANBULAT
Uzmanlık Tezi
GAZIANTEP/1995

Bütün ölümler erken ölümdür.
Özdemir Asaf

İÇİNDEKİLER

<u>KONU</u>	<u>SAYFA</u>
1. Tablo ve Şekil Listesi	1
2. Teşekkür	3
3. Kısaltmalar	4
4. Metin	
a. Giriş	5
b. Genel Bilgiler	7
c. Gereç ve Yöntem	25
d. Bulgular	28
e. Tartışma	51
f. Sonuçlar.....	58
5. Özet	59
6. Summary	60
7. Kaynaklar	61

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
1. Kan Koagülasyonu	11
2. Grupların yaş, vücut kitle indeksi (BMI) ve arteryel kan basınçları (Tablo 1)	28
3. Grupların Açlık Kan Şekeri, BUN, Kreatinin ve İdrar Albümin değerleri (Tablo 2)	29
4. Grupların idrar albümin değerlerine göre sınıflandırılması (Tablo 3)	30
5. Grupların Protein-C aktiviteleri, Protein-S aktiviteleri ve Antitrombin-III düzeyleri (Tablo 4)	31
6. Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-C değerleri (Tablo 5)	32
7. Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-C değerleri (Şekil 1)	32
8. Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-S değerleri (Tablo 6)	34
9. Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-S değerleri (Şekil 2)	34
10. Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Antitrombin-III değerleri (Tablo 7)	35
11. Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Antitrombin-III değerleri (Şekil 3)	36
12. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Protein-C değerleri (Şekil 4)	37
13. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Protein-C değerleri (Şekil 5)	38

14. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Protein-S aktivitesi (Şekil 6)	39
15. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Protein-S aktivitesi (Şekil 7)	40
16. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Antitrombin-III değerleri (Şekil 8)	41
17. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Antitrombin-III değerleri (Şekil 9)	41
18. İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Protein-C aktivitesi (Şekil 10)	42
19. İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Protein-S aktivitesi (Şekil 11)	43
20. İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Antitrombin-III değerleri (Şekil 12)	44
21. İdrar albümin ekskresyonuna göre koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayanlarda Protein-C aktivitesi (Şekil 13)	45
22. İdrar albümin ekskresyonuna göre koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayanlarda Protein-S aktivitesi (Şekil 14)	46
23. İdrar albümin ekskresyonuna göre koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayanlarda Antitrombin-III değerleri (Şekil 15)	47
24. İdrar albümin ekskresyonuna göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü diabetiklerde Protein-C aktivitesi (Şekil 16)	48
25. İdrar albümin ekskresyonuna göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü diabetiklerde Protein-S aktivitesi (Şekil 17)	49
26. İdrar albümin ekskresyonuna göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü diabetiklerde Antitrombin-III değerleri (Şekil 18)	50

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında tezimin hazırlanması sırasında destek ve katkılarını esirgemeyen, başta tez danışmanım ve Hocam Sayın Doç.Dr.Can BOĞA İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Osman UÇARER ve Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr.Yalçın KEPEKÇİ olmak üzere, çalışmalarım sırasında olguların saptanmasından laboratuvar tetkiklerin gerçekleştirilmesine kadar çeşitli aşamalarda değerli yardımları nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yard.Doç.Dr.Ziya BAYRAKTAROĞLU'na, Pediatrik Hematoloji Laboratuvar Görevlisi Sayın Hanife KOCABACAK'a, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yard.Doç.Dr.Zeki ÇELEN'e ve Nükleer Tıp RIA Teknisyeni Abdurrahman ÇÖRTÜK'e, İç Hastalıkları Uzmanı Sayın Dr.Vahap OKAN'a, fakültemizin değerli hocalarına ve asistan arkadaşlarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
APC	: Aktive Protein-C
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Erişkinin Respiratuar Distres Sendromu
HT	: Hipertansiyon
Ig	: İmmünglobülin
IR	: İnsülin Direnci
İBDM	: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus, Tip I Diabetes Mellitus
İBODM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus, Tip II Diabetes Mellitus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
MA	: Mikroalbuminüri
MODY	: Yetişkinin Olgun Başlayan Diabeti
OGGT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
RIA	: Radyoimmünoassay
RID	: Radyal İmmünodiffüzyon
SSPG	: Sabit Düzey Plazma Glukozu
SSPI	: Sabit Düzey Plazma İnsülini
TFPI	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
UAER	: İdrar Albümin Ekskresyon Hızı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YMAK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen

GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları tüm dünyada halen en önemli sağlık sorunlarından biri olduğu bilinmektedir. Bu sorunun gerek ekonomik ve gerekse sosyal bilançosu, tıp bilimini bu konuyu ağırlıklı şekilde ele almaya itmektir.

Hemen bütün myokard infarktüsü olgularında, koroner arterlerde teşekkül etmiş olan aterosklerotik plak üzerinde cereyan eden tromboz sözkonusudur. Aterosklerotik plağı hazırlayan nedenler ne olursa olsun, çoğunlukla tetiği çeken mekanizmanın tromboz olması, hemostaz olayının myokard infarktüsündeki önemini ön plana çıkarmaktadır.

Koroner risk faktörleri içinde diabetes mellitus, hipertansiyon ve insülin direncinin kardiovasküler mortalite ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında en sık ölüm nedeninin koroner arter hastalığı olduğu da ortaya konulmuştur. Bu olgularda mortalitenin en önemli belirleyicisi ise mikroalbuminüridir. Tıbbi hizmet veren teknolojik gelişmeler, idrarda bugüne kadar uygulanan alışılmış yöntemlerle saptanması mümkün olmayan miktarda albuminin ölçümüne olanak tanımış ve idrarla bu "subklinik" albumin kaybının ortaya konmasını sağlamıştır. Gerek insüline bağımlı diabetes mellitus ve gerekse insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri, diabetin birtakım komplikasyonlarının habercisidir. Ancak her iki tip diabette anlamı farklı olup insüline bağımlı diabetes mellitusda nefropatinin yerleşmekte olduğunu haber verirken, insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda ise kardiovasküler nedenlerle ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. İnsüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda, insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalardakine benzer şekilde bir mikroalbuminüri - kardiovasküler mortalite ilişkisi gösterilememiştir. Yapılan araştırmalarda mikroalbuminüri saptanan insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda aterosklerotik kalp hastalığının iki kat, bunun yanında kardiovasküler mortalitenin ise onbeş kat arttığı gösterilmiştir. Kardiovasküler mortalitedeki artış, aterosklerozun yalnızca iki kat artışı ile

açıklanamaz. O halde, tetiği çeken faktör olan tromboz ile mikroalbüminüri arasında pozitif bir ilişki kuvvetle muhtemeldir. Bu ilişki, koagülasyon şelalesi içinde yer alan kamçılayıcı faktörlerde (fibrinojen, faktör VII) artış ile beraber olabileceği gibi frenleyici faktörlerde (protein C, protein S, antitrombin III) azalma ile de beraber olabileceği düşünülebilir.

Sözü edilen mikroalbüminüri - mortalite ilişkisi, insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu bireylerin kan şekeri seviyeleri ve HbA1c düzeylerinden bağımsızdır. Ayrıca çeşitli çalışmalarla mikroalbüminürinin diabetin süresinden de bağımsız olduğu ve diabetin ortaya çıkışından da önce gelişebileceği gösterilmiştir. O halde bu ilişki, insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda büyük oranda gözlenen insülin direnci ile bağlantılı olabilir.

Literatürde şu ana kadar yapılan çalışmalarda mikroalbüminürinin neden yalnızca insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda kardiovasküler mortalite ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin temelinde hangi mekanizmaların bulunduğu iyi açıklanamamıştır. **Çalışmalarda polimetabolik sendromun önemli bir komponenti olan insülin direnci gözardı edilmiş ve kardiovasküler mortalitede ve hiperkoagülabilitede rolü olup olmadığı ortaya konamamıştır.**

Bu çalışmada şu iki hedefe ulaşılması amaçlanmıştır:

1. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda mikroalbüminürinin koagülasyon inhibitör faktörler (hiperkoagülabilitate) ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak;
2. Eğer varsa, mikroalbüminüri-hiperkoagülabilitate ilişkisinde insülin direncinin rolünü ortaya koymak;
3. Diabet komplikasyonlarında mikroalbüminüri-hiperkoagülabilitenin rolünü araştırmak.

GENEL BİLGİLER

Son yıllarda bir miktar düşüş kaydedilmesine rağmen, Batı Ülkelerinde koroner arter hastalığı, halen ölümlerin en büyük nedenidir. ABD'de her yıl 5.4 milyon yeni koroner arter hastalığı tanısı konulmakta, 5 milyon kişi myokard infarktüsü geçirmekte ve 550 bin kişi koroner arter hastalığına bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. Mortalite ile sonuçlanmayan vakalarda da fiziksel hareketliliğinin kısıtlanması, tedavi harcamaları ve işgücü kaybı, olayın tıbbi boyutları dışında toplumsal boyutlarının da ne derecede büyük olduğunu ortaya koymaktadır (1).

Bazal fizyolojik durumlarda, insanda 100 gram myokard dokusunda dakikada 60-90 ml. kan akımı gerçekleşir. Kalbin mekanik aktivitesi ve metabolik ihtiyaçları belirgin şekilde azalarak bu rakam 10-20 ml'ye düşebilir ve hatta myokard dokusu, perfüzyonun 100 dakika kadar bir süre tamamen kesilmesine dayanabilir. Bununla birlikte hipotermi, ventriküler fibrillasyon ve asistoli durumlarında myokardın oksijen ihtiyacı daha da azalabilir ve kardiyovasküler operasyonlarda bu özelliklerinden faydalanılır. Bundan başka, nitratlar önyükü ve ardyükü azaltarak, beta blokerler kalbin hızını ve kontraktilesini düşürerek kardiyak oksijen ihtiyacını daha da düşürürler. Bu değişikliklerle birlikte myokard perfüzyonunun tamamen durması halinde, belirli bir süre aşıldıktan sonra geriye dönüşümsüz bir noktaya gelinecek ve myokard infarktüsü adı altında nekroz teşekkül edecektir. (2)

Ancak lümeni tamamen açık koroner arterden tamamen tıkanarak infarktüse yol açan koroner arter haline gelmesine kadar geçen uzun süreç içinde çoğunlukla iskemik bir dönemden geçilecektir. Bu dönemde koronerlerde, endotel altında gerek hücre içi ve gerekse hücre dışı lipid birikimiyle kolesterol plağı teşekkül edecektir. Bu plak zamanla büyüyerek lümeni daraltacak ve daralan koroner arterin beslediği myokard dokusunda iskemi oluşacaktır (1, 2).

İskemik Kalp Hastalığının Ortaya Çıkmasını Hazırlayan Faktörler:

İskemik kalp hastalığının meydana gelmesinde aşağıdaki faktörler az ya da çok rol oynamaktadır. Bu faktörler;

1. Hiperlipidemi (Hiperkolesterolemi, Hipertrigliseridemi, LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü)
2. Hipertansiyon
3. Sigara
4. Diabetes mellitus
5. Cinsiyet (erkek)
6. Obezite
7. Oral kontraseptifler, menapoz ve östrojen tedavisi
8. A-tipi kişilik
9. Alkol
10. Genetik (Aile hikayesi)
11. EKG anomalileri (Sol ventrikül hipertrofisi ve nonspesifik ST-T anormallikleri)
12. İçme sularındaki mineraller (sertlik)
13. Eser elementler
14. Kan grubu
15. Kahve
16. İklim ve nem
17. Hava kirliliği
18. Hiperfibrinojenemi
19. Sedanter hayat
20. Faktör VII artışı
21. Lipoprotein (a) yüksekliği
22. **HİPERİNSÜLİNEMİ VE İNSÜLİN DİRENCİ**

şeklinde sıralanabilir (1, 3, 4).

Çeşitli çalışmalar, kardiovasküler hastalıklarla ilgili birtakım risk faktörlerin rastlantısal olmakta öte, beklenenden daha sık birarada bulunduğunu göstermektedir.

Bu risk faktörleri, dislipidemiler (düşük HDL-kolesterol seviyeleri, hipertrigliseridemi), obezite, yüksek sistolik kan basıncı, mikroalbuminüri, insülin direnci, yüksek kan glukoz seviyeleri, koagülasyon parametrelerinde değişiklikler (Hiperfibrinojenemi, fibrinoniziste azalma) şeklindedir. (5, 6, 7, 8, 9, 10) Çeşitli araştırmacılarca bu sendroma değişik isimler verilmiştir (Sendrom X, Polimetabolik sendrom, İnsülin rezistansı sendromu, Deadly Quartet) (6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16) . Bu risk faktörlerini taşıyan bireylerin birinci derecede yakınlarında aynı risk faktörlerinin bulunma sıklığının yüksek olması, sendromun genetik temelinin olduğunu düşündürmektedir (5).

İskemik kalp hastalıkları için risk faktörleri ne olursa olsun, sonuçta koroner arterlerde kan akımının azalmasına yol açan fizyopatolojik olaylar;

1. ATEROSKLEROZ
2. TROMBOZ
3. VASKÜLİT

şeklindedir.

Her üç olayın da koagülasyon sistemi ile direkt ilişkisi iyi bilinmektedir (3, 4).

Koagülasyon

Zararlanmaya uğrayan dokulardaki maddelerle başlatılan kan koagülasyonu, koagülasyon kaskadı denilen, birbirine kenetlenmiş enzimatik olaylar zinciri şeklinde yayılır. Trombositlerin bölgede meydana getirdiği tıkaçtan (primer hemostaz) sonra plazma koagülasyon sistemi devreye girecek ve koagülasyon faktörleri arasında bir dizi reaksiyon gerçekleşecektir (sekonder hemostaz). Kan koagülasyonu, kanamayı kontrol eden protein iskeletin oluşturduğu fibrin pıhtısı ile sonuçlanır ve bu aynı zamanda sonradan meydana gelecek hücresel gelişme ile doku tamiri için çekirdek görevi görecektir. Birkaç gün sonra fibrin pıhtısı erir ve yerini daha kalıcı olan konnektif doku matriks moleküllerinden oluşan iskelete bırakır (17).

Gerek intrinsek ve gerekse ekstrinsek yolun hedefi, trombin oluşumunu sağlamaktır. Trombin, hemostazda birçok fonksiyona sahiptir. Ana rolü, fibrinojeni fibrine döndürmek ise de bunun yanında faktör V, VIII, ve XIII'ü aktive eder, trombosit agregasyonu ve sekresyonunu uyarır. Bu sayede fibrin monomerleri olarak adlandırılan moleküller polimerize olur. Fibrin polimerler, bir plazma transglutaminazı olan faktör XIIIa tarafından çapraz bağlarla stabil hale getirilir (17, 18).

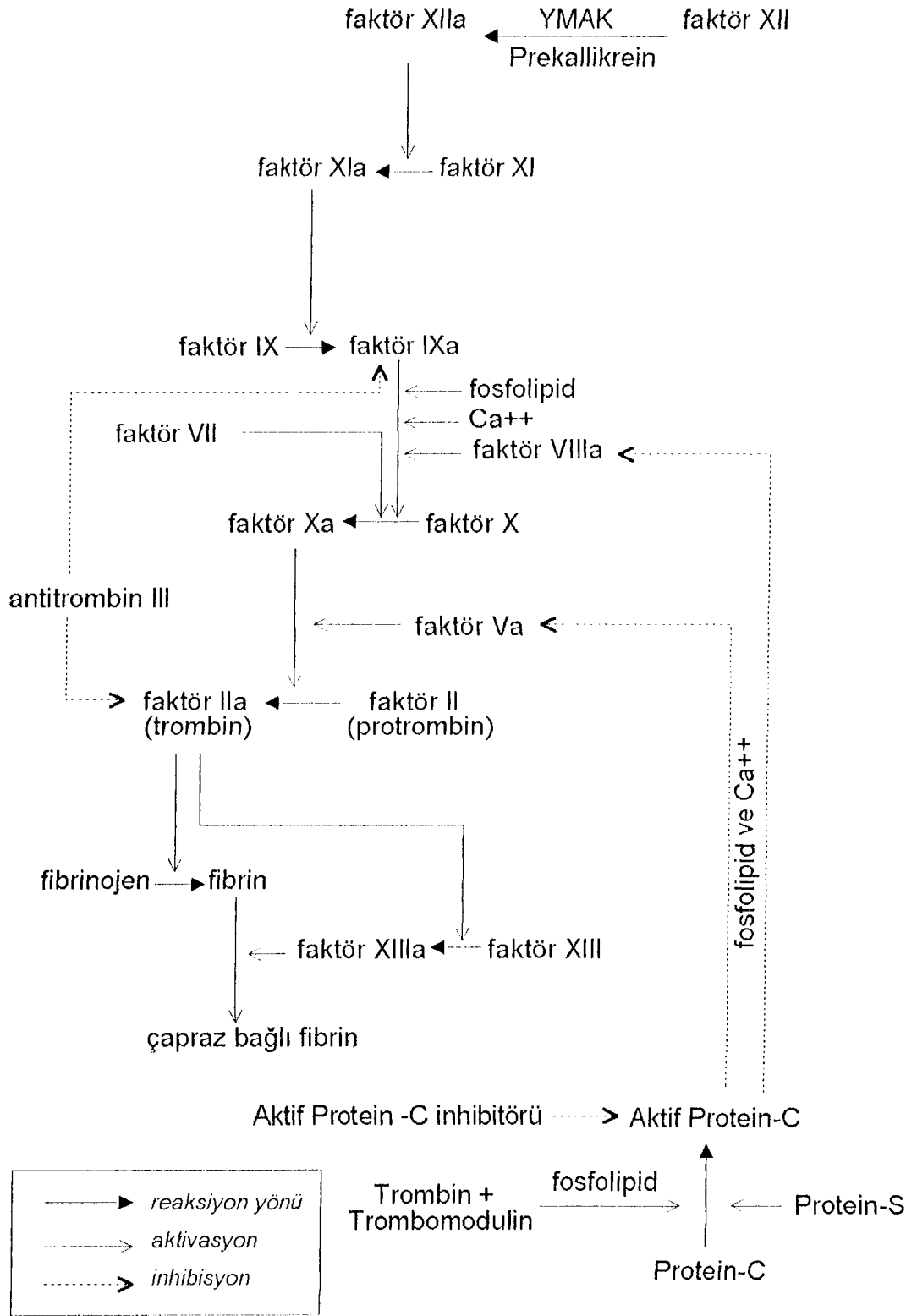
Pıhtı oluşumunun gecikmesi ile sonuçlanan anomalilerde kanama eğilimi vardır. Kan koagülasyonunun aktivasyonu ve lokalizasyonunun dengelenemediği anomaliler, tromboz ile seyreder (17, 18).

Koagülasyon molekülleri:

Koagülasyon ve fibrinolizise pek çok kan proteini katılır. Bunlar, yapısal ve fonksiyonel benzerlikler nedeniyle iki gruba ayrılırlar. Bir kısmı, proteinlerin serin proteinaz ailesinin üyelerindedir. Serin proteinaz ailesinin arasında beş protein (Faktör II, VII, IX, X ve protein-C) bulunmakta olup bunların değişime uğraması için glutamik asidin vitamin K'ya bağlı posttranslasyonel karboksilasyonu gerekir. 6. plazma proteini olan protein-S de yine bu reaksiyon ile değişime uğrar. Bu değişim, 6 proteinin kalsiyuma ve fosfolipidlere bağlanmasına olanak tanıyarak kan koagülasyonunun etkinliğine iştirak eder. Faktör V ve VIII, kan koagülasyonu sırasında yardımcı proteinler olarak görev görürler. Diğer bir kısım protein ise serpin proteinaz inhibitörleri olup bu nedenle proteinlerin "serpin" ailesinin üyeleridirler. Vitamin K'ya bağlı faktörleri de içeren bu proteinler hepatositlerce sentezlenirler. Bununla birlikte, proteinlerin çoğu megakaryositler, monosit-markofajlar ve endotelial hücreler gibi diğer hücrelerce de sentezlenir.

Bu proteinler aynı zamanda hücrelerin dış membranlarında gömülü bulunan (doku faktörü, trombomodulin, ürokinaz reseptörü) veya ekstraselüler matrikste (örneğin heparan sülfat ve dermatan sülfat) anahtar moleküllerdir. Moleküller, koagülasyonu ve fibrinolizisi başlatan ve yavaşlatan kan bileşikleriyle spesifik olarak etkileşime girerler (17, 18).

KAN KOAGÜLASYONU



YMAK : Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

Kan koagülasyonunun sınırlandırılması ve lokalizasyonu oldukça önemlidir. Zira sadece birkaç milimetreküp kan, 10-15 saniye içinde bütün dolaşımında fibrin oluşturma potansiyeline sahiptir (17).

Kan koagülasyon kaskadında yer alan en önemli düzenleyici mekanizmalardan biri trombomodulin-protein-C antikoagülan yoludur. Antitrombin, protein-C, protein-S ve TFPI (Doku Faktörü Yolu İnhibitörü) kanın sıvı halinin korunmasına yardımcı olan en önemli inhibitörlerdir (17, 18, 19).

Protein-C; koagülasyon mekanizmasının antikoagülan saflarında yer alan ve diğer koagülasyon faktörlerinden faktör II, VII, IX ve X gibi K vitaminine bağımlı serin proteinaz sınıfında bir protein olup molekül ağırlığı 56000 daldondur ve hepatositlerce sentezlenir (19). Plazmada 0.4 mg/dl (0.06 µM) konsantrasyonunda bulunur. Protein-C geni ikinci kromozom üzerinde bulunmuştur (2q13-14) (17, 19, 20, 21, 22). İnaktif veya zimojen şeklinde karaciğerden salgılanan protein-C'nin aktivasyonu, (protein-Ca) damar endotelinde bulunan trombin affinitesi yüksek bir reseptör olan trombomodulin tarafından gerçekleştirilir (20, 21, 22, 23, 24). Trombomodulin, trombin ile 1:1 oranında bir kompleks oluşturmakta ve bu kompleks, protein-C aktivasyonunu 4 kat arttırmaktadır (23). Fosfolipidlerin varlığında bu etki güçlenir (24). Protein-C aktivasyonu, endotel yüzeyi / kan volümü oranının yüksek olduğu küçük çaplı damarlarda en yüksek düzeydedir (21, 24).

Aktive olmuş protein-C (protein-Ca)'nin antikoagülan etkisi, Faktör V ve Faktör VIII'in inaktivasyonu yoluyla gerçekleşir. Bu inaktivasyon, fosfolipid ve kalsiyum iyonlarının varlığını gerektirir ve oldukça hızlıdır. Her iki faktörün aktivitesi de 3 dakikada normal değerlerinin % 20'si kadar azaltılır ve 5 dakikada inaktif hale getirilir (25). Protein-Ca, aynı zamanda trombin-aktive faktör VIII (VIIIa)'in koagülan aktivitesini, faktör VIII'in koagülan aktivitesininkinden daha hızlı yoketmektedir. Böylelikle aynen faktör V ve VIII'in trombin ile aktivasyonu kuvvetli bir prokoagülan olduğu gibi protein-C'nin trombin-trombomodulin kompleksiyle aktivasyonu da, kuvvetli bir antikoagülan olaydır (25). Protein-C, antikoagülan aktivitesinin yanısıra plazminojen aktivatör inhibitör 1'i inhibe ederek fibrinolitik aktivite de göstermektedir (26, 27).

Protein-C'nin konjenital eksikliği otozomal dominant bir hastalıktır. Kliniği konjenital antitrombin eksikliğine benzer. Tip I (Protein-C kantitatif eksikliği) ve Tip II (Protein-C disfonksiyonu) şeklinde iki tiptedir. Heterozigot bireylerde protein-C'nin seviyeleri normalin % 30-60'ı kadardır. Geç çocukluk döneminde tipik olarak derin ven trombozları ve pulmoner embolilerle kendini gösterir. Homozigot protein-C eksikliği ise neonatal purpura fulminansdan sorumludur. Genellikle fatal olup heparine ve antitrombositer tedavilere dirençlidir (19). Protein-C eksikliği bulunan bireylerin büyük kısmında Warfarin verilmesi durumunda cilt ve yağ nekrozu gelişir (19). Edinsel protein-C eksikliği ise Akut Dissemine İntravasküler Koagülasyon'lu hastalarda, yaygın derin ven trombozlarında, ciddi karaciğer hastalıklarında, infeksiyonlarda, malignansilerde, erişkinin respiratuar distres sendromunda (ARSD), L-asparaginaz tedavisi sonrasında, postoperatif dönemlerde, Hemolitik üremik sendromda ve trombotik trombositopenik purpurada gözlenebilir (19).

Faktör Va'nın protein-C ile inaktivasyonunun bir plazma kofaktörü tarafından güçlendirilmektedir. Bu kofaktör, protein-S adı verilen, vitamin K'ya bağımlı bir proteindir. Protein-C ve protein-S'in fosfolipid vezikülleri yüzeyinde bir kompleks oluşturdukları gösterilmiştir (21, 24). Plazmada protein-S'in % 40'ı serbest ve % 60'ı kompleman sisteminde bir inhibitör protein olan C4b-binding proteine bağlı olarak dolaşmaktadır (21). Protein-S, ancak serbest şekilde iken protein-C aktivitesinde kofaktör rolü oynayabilmektedir (28). C4-bağlayıcı protein (C4bp) ile reversibl kompleksler oluşturarak, kompleman sisteminin düzenleyici komponentinde yer alan bir proteindir. Protein-S, C4bp'ye bağlandığında, APC kofaktörü olarak daha uzun fonksiyon görebilir. Protein-S'in C4bp ile kompleks oluşturması, kitle etkisi kanunu ile düzenlenir, C4bp'nin yükselmesi, serbest (aktif) protein-S seviyelerinin azalmasına neden olur (26).

Protein-C'nin kofaktörü olan protein-S, karaciğerde sentezlenir, fakat trombositlerde ve endotelial hücrelerde de bulunur (29). Salınımı von Willebrand faktör, fibrinojen, kollagen veya trombin aktive edici etkisi altındadır (28, 30). K-vitaminine bağımlı olan protein-S, 69.000 dalton ağırlığındadır ve plazmada 3 mg/dl (0.4 µM) yoğunluğunda bulunmaktadır (17).

Normal plazma, protein-Ca inhibitörü ihtiva etmektedir ve bu çok yavaş bir şekilde protein-Ca ile 1:1 kompleks yaparak etkili olmaktadır (31, 32). Faktör Va'nın, düşük konsantrasyonlarının protein-C aktivasyonunu güçlendirirken yüksek konsantrasyonlarının ise bu aktivasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (21).

Başta Antitrombin III olmak üzere antitrombinler, faktör VII dışında bütün serin proteazı grubundaki koagülasyon faktörleri ile kompleksler oluştururlar. En önemli antitrombin olan Antitrombin III, 60.000 dalton ağırlığında bir serpin'dir. Plazmada 20 mg/dl (2,5 µM) konsantrasyonunda bulunur. Özellikle faktör IIa ve Xa'yı inaktive eder. Bunun yanında heparin ve dermatan sülfat için kofaktör görevi görür. Kompleks oluşum hızı, heparin ve endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan heparin-benzeri moleküller tarafından hızlandırılır (17).

Antitrombin, protein-C ve protein-S seviyelerinin azalması veya moleküllerin disfonksiyonel şekil alması, koagülasyona eğilime, bir başka ifadeyle pretrombotik duruma yolaçar. Protein-C yetersizliği bulunan hastalarda daha sık venöz trombozlar gözlenmekle birlikte beraber, arteriyel lezyonlar da bildirilmiştir (33, 34). Bundan başka protein-C'nin trombin-trombomodulin kompleksi ile aktive edilmesinde, yani protein-C aktivitesinde fonksiyonel yetersizlikten de bahsedilmektedir (21).

Koagülasyon Sisteminin Aterosklerozla İlişkisi

Kan koagülasyonu ve koroner arter hastalığı oluşumu arasındaki ilişki birkaç şekilde meydana gelebilmektedir. Aterom plağı, bir taraftan damar lümenini daraltırken diğer taraftan da plağı oluşturan materyalin kan ile teması koagülasyonu başlatmaktadır. Sonuç olarak ortaya çıkan trombus damar lümenini tam anlamıyla tıkayarak beslediği alandaki kalp kasının ölümüne neden olmaktadır. Ortaya çıkan tablo myokard infarktüsüdür. İstikrarsız anjinalarda ise trombus, damar lümenini büyük oranda daraltmakta ve semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ancak bu trombus, damarda tam blok meydana getirecek kadar büyük değildir. Bu iki olaydan başka, plağın yırtılması, yırtılma bölgesinde tam tıkanmaya neden olmayan tromboz ve iyileşme olaylarının defalarca tekrarlanması neticesinde karmaşık ateromatöz plakların oluştuğu gösterilmiştir. Bu karmaşık plakların içinde eski trombus artıkları

bulunabilmektedir (3). Nihayet son olarak koroner arter vaskülit, intimal proliferasyon veya fibrozis, birtakım metabolik maddelerin koroner arterlerde birikimi ile seyreden hastalıklarda (Poliarteritis nodosa, Sistemik lupus eritematosus, Wegener granulomatozu, Takayasu hastalığı, Kawasaki hastalığı, Sifilis) ve bir dereceye kadar da koroner arterlere bası gibi ateroskleroz dışı koroner olaylar da trombüs oluşumu ve buna bağlı akut myokard infarktüsü ile sonuçlanabilir (2).

Yukarda da değinildiği gibi mortalite ile sonuçlanan koroner olaylarda tetiği çeken mekanizma hemen her zaman tromboz olmakla birlikte asıl belirleyiciler koroner arterleri tromboza hazırlayan risk faktörleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu risk faktörlerden Diabetes mellitus ve Hiperinsülinemi/İnsülin direnci üzerine yoğunlaşmakta ve elde edilen sonuçlarla önemi vurgulanmaktadır.

İnsülin

Langerhans adacıkları, bütün pankreas kitlesinin yalnızca % 1'ini teşkil eder. İnsülin, kan glukoz seviyesi başta olmak üzere, amino asitler, barsaklardan salgılanan insülinojenik hormonlar, glukagon, nöral etkiler ve benzer faktörlerin etkisiyle, bu adacıklardaki B-hücrelerinde 109 aminoasitten oluşan preproinsülin halinde sentezlenir. Bu peptid, hızla proinsüline dönüşür. Proinsülin, insülini oluşturan A ve B zincirlerine ek olarak C-peptidin de bağlı bulunduğu 86 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin yalnızca % 7-10'u kadar aktivite gösterir. Proinsülinde, 31 aminoasitten oluşan C-peptidin ayrılması ile 51 aminoasitten oluşan insülin ortaya çıkar. Normal bireylerde B hücrelerinin salgısının % 95'ini insülin oluştururken yalnızca % 5'ini proinsülin teşkil eder. İnsülinin plazmadaki bazal seviyeleri 20 µU/ml'dir. Glukoz alımını takiben, insülin seviyeleri 60-150 µU/ml düzeylerine çıkar. İnsülin salınımını negatif yönde etkileyen hormonlar glukagon, growth hormon, kortizol ve katekolaminlerdir (35, 36, 37).

İnsülin, plazmada diğer plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşır. Yarılanma ömrü 4-8 dakika olup karaciğer ve böbreklerce hızla metabolize edilir. Hedef dokularda hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Majör etkisi karbonhidrat homeostazı üzerinde olup glukozun periferik kandan uzaklaştırılmasını sağlar ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar. İnsülin biyosentezini, sekresyonunu ve hedef dokulardaki etkisini ilgilendiren anomaliler, diabetes mellitusa neden olur. (35, 37, 38)

C-peptid, insülinle eşit miktarda sekrete edilir, yani kana her bir insülin molekülüne karşılık bir C-peptid molekülü verilir. Yarılanma ömrü insüline göre çok daha uzun olduğundan insülin salgılama kapasitesi için kullanışlı bir göstergedir (38).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülinin beklenen fizyolojik etkilerinin azalmasıdır. Bu da plazma insülin konsantrasyonunun kompensatuar olarak artmasıyla sonuçlanır. (39, 40) Klinik anlamda insülin direnci ise hipergliseminin kontrolü ve ketoasidozun önlenmesi için günde 200 üniteden fazla insüline gerek duyulmasıdır. Ancak, glukoz klamp tekniği ile dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinde bütün diabetik hastalarda az veya çok insülin rezistansı bulunduğu görülecektir (41).

İnsülin, hedef dokularda spesifik reseptörlere bağlanır. İnsülin reseptörü, iki alfa ve iki beta alt ünitenin oluşturduğu tetramerik yapıdadır. Beta alt ünitesi bir tirozin kinaz olup insülinin alfa alt ünitesine bağlanması ile aktive olur. Tirozin kinaz, reseptörde otofosforilasyon meydana getirir, böylece sonraki hücre içi fosforilasyonları başlatır ve ardından hücrede insülinin kendine özgü çok sayıdaki etkisi ortaya çıkar (35, 36, 37)

Tabloda insülin direnci meydana getiren durumlar gösterilmiştir (39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47):

A. Reseptör öncesi direnç

1. Mutant insülinler
2. Anti-insülin antikolarlar

B. Reseptör ve Reseptör sonrası direnç

1. Obezite
2. Tip A sendrom (reseptör yok veya fonksiyon görememekte)
3. Tip B sendrom (insülin reseptörlerine karşı antikolarlar)
4. Lipodistrofiler (kısmi veya genel)
5. Leprechaunizm
6. Ataksi-Telenjektazi
7. Rabson-Mendenhall sendromu
8. Werner sendromu
9. Aström sendromu
10. Pineal hiperplazi sendromu

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, antik dönemlerden beri bilinmektedir. 1889'da Von Mering ve Minkowski'nin köpeklerde uyguladıkları total pankreatektomi ile insanlardaki diabetes mellitusa benzer durum oluşturmuşlardır. 1922'de Banting ve Best, ilk kez insülin vererek diabetik hastalarda düzelme elde etmişlerdir. Daha yakın zamanlarda diabetin iki formda olduğu söylenmiş ve bunlar hafif (maturity-onset) ve ciddi (juvenil-onset) olarak sınıflandırılmıştır (36).

Diabetes Mellitus, günümüzde ise yine bu sınıflama temelinde oturtulmuş birkaç sınıflama içinde değerlendirilmiştir. Bunlardan en geçerli olan ve kabul gören National Diabetes Data Group tarafından hazırlanan sınıflamadır (35, 37, 38, 41).

National Diabetes Data Group' a Göre Diabetes Mellitus Sınıflaması:

A. Primer

1. İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus (İBDM, tip I)
2. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (İBODM, tip II)
 - a. Nonobez İBODM
 - b. Obez İBODM
 - c. Gençlerin erişkin tipi Diabetes Mellitusu (MODY)

B. Sekonder

1. Pankreatik hastalıklar
2. Hormonal anormallikler
3. İlaç ve kimyasal ajanlar
4. İnsülin reseptör anomalileri
5. Genetik sendromlar
6. Diğerleri

İBODM'da insülin salınımı normal değildir. Hastaların küçük bir kısmında glukoz yüklenmesine cevap olarak ortaya çıkan insülin salınımı azalmış olup bu hastalarda insülin direnci sözkonusu değildir. İBODM'lu hastaların büyük kısmında hem insülin eksikliği ve hem de insülin direnci mevcuttur. Hastalarda ayrıca glukoz ve insülin salınımını uyaran diğer uyaranlara karşı cevapta gecikme vardır. Bu olay, B hücrelerinin glukozu tanınmasında muhtemel bir defekti düşündürmektedir (35, 36, 37, 38, 41).

İnsülin sentezindeki anomalilerle seyreden birtakım sendromlar gözönüne alınmazsa İBODM'lu hastaların büyük kısmında insülin direnci bulunmaktadır. Bir kısım hastada da salgılanan insülin normal veya artmıştır. İnsülin direnci, insülinin etki yolunda herhangi bir noktadaki defekt şeklinde bulunabilir. Hedef hücredeki defekt, bağlanma ve bağlanma sonrası şeklinde ayrılabilir. Bağlanma noktasındaki direnç genellikle insülin reseptörlerinin sayısında veya reseptörün insüline affinitesinde azalma yahut her ikisinin birden bulunması şeklindedir. Bağlanma

sonrasındaki defektler, insüline duyarlı enzimlerde veya transport proteinlerde anormal etki biçimindedir (38, 41).

İBODM'da insülin direnci ve insülin eksikliğinin yanında hepatik glukoz sentezinin hızlanması da hiperglisemiye katkıda bulunur. Bu üç mekanizmanın da vücut ağırlığının düşürülmesi, oral sulfonilüre ve insülin tedavisi ile en azından kısmen azaltıldığı gösterilmiştir (35, 38, 41).

Diabetes mellitus tanısı için en az iki ayrı zamanda elde edilen açlık venöz plazmada glukozun 140 mg/dl veya üzerinde olması gerekir (38, 41).

Mikroalbüminüri

Günümüzde mikroalbüminürinin tayini kullanılarak nefropati, retinopati ve periferik nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile aterosklerotik kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlar bakımından yüksek rizikli insüline bağımlı veya insüline bağımlı olmayan Diabetes mellituslu hastalar ortaya konulabilmektedir (48).

İdrarda küçük miktarda albümin çıkması normaldir. Atılan albüminin miktarı genellikle günde 30 mg'dan azdır ve idrarla atılan bütün proteinlerin yaklaşık % 20'sine eşdeğerdir (48). Klinik proteinüri denildiğinde ise sıklıkla dipstik ile saptanabilir eşik değer olan 200 mg/l seviyesini geçen proteinüri anlaşılır. Böbreği etkileyen hastalıklar başta olmak üzere, çeşitli vasküler hastalıklarda üriner albümin ekskresyonu yükselebilir ve seviyeleri 200 g/gün'ü aşarak total idrar proteininin % 80'inden fazlasını oluşturabilir (48).

Düşük seviyede idrar albümininin saptanabilmesine olanak sağlayan son gelişmeler, diabetes mellitus'lu hastaların takibi için oldukça büyük önem taşır. Mikroalbüminüri terimi yukarıda sayılan her iki değer arasında olup 0,030-0,200 g/litre olarak tarif edilmektedir (49). Ancak beta 2 mikroglobülin gibi daha küçük molekülerin ekskresyonunu da içeren mikroproteinüri terimi, mikroalbüminüriden ayrı değerlendirilir.

Mikroalbüminüriden kantitatif olarak bahsedilecek olursa Üriner Albümin Ekskresyon Hızı (UAER) ifadesi kullanılır ve mg/gün olarak birimlendirilir (50). 300 mg/gün'den daha yüksek değerler makroalbüminüri veya yalnızca albüminüri olarak

isimlendirilir. Günde 300 mg albümin ekskresyonu, yaklaşık olarak toplam 0,5 g/gün protein ekskresyonuna tekabül eder ve geleneksel olarak klinik proteinüri şeklinde tarif edilir (51).

Mikroalbuminüri ile birlikte İBDM'lu hastalarında nefropati ve son dönem böbrek yetersizliği rizki, İBODM'lu hastalarda ise kardiovasküler mortalite artmıştır (52, 53, 54). Bununla birlikte mikroalbuminüri yalnızca diabet için spesifik olmayıp yaygın vasküler hasarı yansıması açısından da değerlendirilmektedir (55). Diabetik nefropati, preeklampsi, SLE, IgA nefropatisi, Wegener Granülomatozu, Romatoid Artrit, akut ve kronik böbrek yetersizliği, nefrotoksik ilaç reaksiyonları, Bence Jones proteinürisi, myoglobinüri, hemoglobinüri, renal transplantasyonlar yanında cerrahi girişimler, anestezi, orak hücre hastalığı, ateroskleroz ve infarktüste de gözlenebilir (56). Bundan başka ekzersiz, hatta ayakta durulması halinde normal bireylerde bile üriner albümin ekskresyonu artabilir (57, 58). Antihipertansif tedavi (özellikle ACE-inhibitörleri), steroidler, iyi glisemik kontrol, sigaranın kesilmesi ile mikroalbuminüri azalabilir (59, 60, 61, 62).

Mikroalbuminürinin patofizyolojisi:

1. İntraglomerüler basınçta artış: Afferent ve efferent renal vasküler tonusta dengesizlik, kan akımının ve ekstrasellüler sıvı volümünün artışı ile glomerül içinde basınç artışı meydana gelebilir. Beraberinde, yükselmiş hidrostatik ve onkotik basınç, başlangıçta renal hiperfiltrasyona neden olur (56).

2. Mezangium ve glomerüler bazal membranda strüktürel veya fonksiyonel değişiklikler: Böbrek ve diğer vasküler (örneğin retina, arterler ve sinirler) bölgelerde glomerüler bazal membranın polianyonik yükündeki ve porozitesindeki değişikliklerde olduğu gibi mesangial hipertrofi ve proliferasyon da ilerlemiş glikozilasyon ve son ürünler (diabetteki gibi) ve belki, henüz ortaya konamamış diğerlerinin depozisyonu nedeniyle meydana gelir (56).

3. Lipidlerin (ateroskleroz) ve immün komplekslerin (inflamatuvar hastalıklar) birikimi vasküler bazal membranın porozitesindeki değişikliklere katkıda bulunabilir (56).

Normalde negatif yüklü membran yüzeyin yine negatif yüklü albümin moleküllerini itmesi nedeniyle albüminin permeabilitesi zayıftır. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen çeşitli metabolik ve immün hastalıklarda bazal membran yükündeki değişiklikler, porozitede artma, mikrovasküler bütünlüğün kaybı ile sonuçlanır. Böylece albümin ve diğer bileşikler renal tübüllere, sinirlerin, arterleri ve retinanın perikapiller dokularına sızar (56).

Kardiovasküler Hastalıklarda Mikroalbuminüri

Elektrokardiografik anomaliler veya semptomatik koroner hastalık bulguları olan İBODM'lu hastalarda üriner albümin ekskresyon hızı, aterosklerotik kalp hastalığı bulunmayanlara göre iki kat daha yüksektir. Son zamanlarda gerçekleştirilen analizlerde insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak yalnızca yükselmiş UAER, cinsiyet ve sistolik kan basıncı olduğu bulunmuştur (63).

Mikroalbuminürinin diabetik kişilerde kardiovasküler mortalitenin habercisi olduğunu gösteren kanıtlar son zamanlarda yapılan bir çalışma ile ortaya konmuş olup bu çalışmada mikroalbuminüri olan kişilerde 3 yıllık kardiovasküler mortalite hızı, normal UAER'li hastalarla karşılaştırıldığında 15 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (54). Ancak bu bağlantının ne şekilde meydana geldiği ortaya konulamamış, ancak çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Vasküler endotelin bozulması, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin modülasyonu, vasküler permeabilitedeki değişiklikler, damar tonusu değişiklikleri, glikozaminoglikanlar, von Willebrand faktör trombomodulin, growth faktörler, subendotelial matriks komponentlerinin sentezi ile ilişkili olduğu öne sürülmüşse de bu görüşler yeterince destek bulamamışlardır (64).

Mikroalbuminüri ve Retinopati

Çeşitli çalışmalarla mikroalbuminürinin diabetik retinopati için iyi bir haberci olduğu gösterilmiştir (65). Retinopati gelişen hemen bütün diabetik hastalarda albümin atılımının arttığı gösterilmiştir (66). Diabetik retinopatinin patojenezinde primer olarak metabolik veya mikrovasküler natür olup olmadığı açık değilken, altında yatan mikrovasküler mekanizmaları destekleyen patolojik çalışma vardır (67).

Mikroalbüminüri ve Nefropati

Mikroalbüminürinin belki de en iyi şekilde belgelenen anlamı klinik proteinürinin gelişimi ve renal fonksiyonların azalmasını yani diabetik nefropatinin yolda olduğunu haber vermesidir. Mikroalbüminüri, diabetik hastaların böbrek hastalığı riskinin ortaya konması bakımından basit ve duyarlı parametredir (68).

20 yıldan daha uzun bir süre diabeti bulunan hastaların 1/3'ünden azında proteinüri gelişmektedir. Ancak bir kez klinik proteinüri geliştiğinde son dönem böbrek hastalığı veya ölüme kadar geçen ortalama süre genellikle 5 yılın altındadır (69).

End-stage böbrek hastalığı için 30 mcg/dakika'dan yüksek UAER'in pozitif haberci değeri, insülin dependent diabetes mellituslu hastalarda % 75 kadar yüksek olabilir, fakat noninsulin-dependent diabetes mellitusta yalnızca yaklaşık % 25'dir (70).

Mikroalbüminüriden haberdar olmak, klinisyene, hem mikro- ve hem de makrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altındaki diabetik hastaların ortaya konmasına yardım eder.UAER'in kantitatif ölçümü, asemptomatik hastalarda vasküler hasarın ilerlemesinin ve hipertansiyon, diabet ve inflamatuvar veya konnektif doku hastalıklarının tedavisinin takibinde kullanılabilir (56).

UAER'in seri şekilde ölçülerek takip edilmesi ile hem insülin ve hem de non-insülin dependent diabetik hastalarda, diet ve ekzersiz gibi yaşam stiline uyumlu birlikte sıkı glisemik, antihipertansif ve antidislipidemik tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır (71).

Böyle bir çalışmanın planlanmasının amacı; mikroalbüminüri ile kardiovasküler mortalite arasındaki paralelliğin nedenlerini araştırmak, bu bağlantının hiperkoagülabilitate ve insülin direnci üzerinden olup olmadığını ortaya konmasına katkıda bulunmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmamıza 10.1.1994 ile 10.1.1995 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran yaşları 40 ile 60 arasında (ortalama: $50,4 \pm 1,7$) ve vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık Örgütü'nce önerilen yöntemle göre ölçüm neticesinde (72) 27 kg/m^2 'nin altında olan, aynı zamanda diastolik kan basıncı 95 mmHg ve üzerinde bulunan hipertansif erkek hastalardan, kliniğe yatırılarak anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler neticesi yalnızca primer hipertansiyonu tespit edilen yaşları 40-58 (ortalama $48,6 \pm 3,2$) olan 20 olgu ile primer hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitusu tespit edilen yaşları 40-60 (ortalama $51,4 \pm 2,1$) olan 40 olgu çalışmaya alındı.

Olguların anamnezleri alındıktan ve detaylı fizik muayeneleri yapıldıktan sonra telekardiografik, elektrokardiografik ve ekokardiografik inceleme ile kardiyak durumları saptandı. Olguların kan basınçları yatar pozisyonda sağ koldan onbeş dakikalık istirahatten sonra Erka marka sfigmomanometre ile iki kez ölçüldü ve iki değer ortalaması alındı. Hastalarda tam kan sayımı, tam idrar tetkiki klasik yöntemlerle ölçülürken glukoz, kan üre azotu, kreatinin, total kolesterol, ürik asit, total protein, albümin, total ve direkt bilirubin, AST, ALT, laktik dehidrojenaz, kreatinin fosfokinaz, amilaz, plazma sodyum, klorür, kalsiyum değerleri Beckman Synchron CX5 1990 model otoanalizör ile ölçüldü (73, 74). Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları enzimatik metodlar ile ölçüldü (73). Olguların bazı klinik özellikleri Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir.

ÖRNEKLERİN ALINMASI VE SAKLANMASI

Hastalar Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Servisine yatırılarak saat 21^{00} 'de idrara çıktıktan sonra kendilerinden herhangi bir fiziksel aktivitede bulunmamaları, yatar pozisyonda bulunmaları ve sabah saat 09^{00} 'a kadar idrar toplamalarını salık verildi. İdrar örnekleri demineralize tüpe alınarak santrifüj

edildikten ve üstte kalan kısım alınarak bir başka demineralize tüpe aktarıldıktan sonra mikroalbuminüri tetkiki gerçekleştirileceği tarihe kadar -20°C 'de derin dondurucuda saklandı (75).

Protein-C, protein-S ve antitrombin-III için hastaların travmatize etmemeye özen gösterilerek girilen brakial venden plastik tüpe alınan venöz kanın 4,5 ml'si, içinde 0,5 ml 0,129 molar Sodyum sitrat bulunan vacutainer tüpe aktarıldı. Santrifüj ile plazma ayrılarak demineralize tüpe alındı. -20° derecede derin dondurucuda saklandı.

ÖLÇÜMLER

Plazma İnsülini

Plazma insülini DSL marka kit ile LKB Wallac 12-75 mini Gamma- Gamma - Counter ile -20°C dondurulan serum örneklerinden Radioimmunoassay ile ölçüldü (75).

Modifiye İnsülin Supresyon Testi

Olgulara 3'üncü günde glukoz kullanımında insülin yeteneğini ölçmek üzere modifiye insülin supresyon testi uygulandı (76). Bir gecelik açlıktan sonra somatostatin 350 U/saat, insülin 25 mU/m^2 ve glukoz 6 mg/kg.dakika hızında devamlı infüzyon uygulandı. Venöz kan örnekleri % 0,9 NaCl düşük infüzyonu ile karşı antekübital venden alındı. Glukoz ve insülin için kan örnekleri 0-60-120-150-160-170-180 dakikalarda alındı. Bu yaklaşımla somatostatin ile endojen insülin sekresyonu inhibe edilirken, eksojen insülin ve glukoz devamlı infüzyon ile verilirken sabit insüline glukoz yanıtı ölçüldü. Alınan kan örneklerinden son 5 değerlerin ortalaması alınarak sabit düzey plazma glukoz (steady state plazma glukoz, SSPG) ve sabit düzey plazma insülin (steady state plazma insülin, SSPI) değerleri bulundu.

Oral Glukoz Tolerans Testi

Nondiabetik olgulara, 2'nci gün bir gecelik açlıktan sonra oral glukoz tolerans testi uygulandı. Sabah 8⁰⁰' de oral olarak 75 gram glukoz verildikten sonra 0 - 30 - 60 - 120'nci dakikalarda glukoz ve insülin seviyelerinin saptanması için venöz kan örnekleri alındı. Plazma glukoz ölçümünde enzimatik heksokinaz metodu uygulandı (77).

Mikroalbuminüri Analizi

-20⁰C'de derin dondurucuda depolanan idrar örneklerinde DPC 100 test Albumin Double Antibody kiti ile Radioimmunoasay yöntemi ile LKB - 1275 minigamma modeli gamma counter cihazı (Finlandiya) kullanılarak 2 kez idrar albümin miktarları ölçüldü. İki değerin ortalaması alınarak kaydedildi (78).

HEMATOLOJİK ANALİZLER

Protein-C Aktivitesi

Protein-C Aktivitesinin ölçümünde, Staclot Protein-C kiti (Diagnostica Stago, Fransa, Katolog no. 00475) ve Stago.ST2 modeli koagülometre kullanıldı. Fonksiyonel protein-C'nin kantitatif ölçümü, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama temeline göre uygulandı. Bu yöntemde Protein-C, Agkistrodon c. contortrix venomundan elde edilen spesifik aktivatör ile aktive edilmektedir. Aktive protein-C, faktör V ve VIII'i inhibisyona uğratarak APTT uzaması ilkesine göre Protein-C Aktivitesi ölçüldü (79).

Protein-S Aktivitesi

Protein-S ölçümünde Staclot Protein-S kiti (Diagnostica Stago, Fransa, Katolog no. 00476) ve Stago.ST2 modeli koagülometre kullanıldı. Protein-S'in fonksiyonel ölçümü, faktör Va'nın inhibisyonunun sayısal ölçümü ilkesine göre uygulandı. Bu yöntemin esası, Protein-S'in aktive protein-C'nin antikoagülan etkisini artırma esasına dayanır. Bu artış, aktive protein-C'nin fizyolojik substratı olan faktör Va bakımından zenginleştirilmiş ortamda pıhtılaşma zamanının uzaması ile ortaya konur (80).

Antitrombin-III Analizi

Antitrombin III tayini için The Binding Site Limited, Institute of Research and Development - Human Antithrombin III Radial Immunodiffusion kiti (Birmingham Research Park Vincent Drive Birmingham B15 2SQ) ve radial immunodiffüzyon (RID) tekniği kullanıldı. Bu metotta uygun monospesifik antikor taşıyan agar jel üzerine antijen içeren serumun merkezden dışarıya doğru yayılması, bu sırada oluşan antijen-antikor komplekslerinin oluşturduğu presipitasyon halkasının çapının ölçümüne dayanır (81, 82).

TANI KRİTERLERİ

Hiperinsülinemi Kriteri

Hipertansif nondiyabetik hastalar OGTT'de aldıkları plazma insülin ve glukoz değerlerine göre açlık ve 120 dakikadaki insülin /glukoz oranı 0,3 ve 1,0 uU/mg olanlar hiperinsülinemik, bu değerlerin altında kalanlar normoinsülinemik olarak sınıflandırıldı (83).

Diabetes Mellitus Tanısı

Diabetes Mellitus tanısı, National Diabetes Data Group'un belirlediği aşağıdaki iki kritere göre kondu (38):

1. Farklı zamanlarda alınmış en az iki örnekte açlık venöz plazma glukoz konsantrasyonlarının her birinin 140 mg/dl'den yüksek olması;
2. Açlık hiperglisemisinin bulunmadığı durumda oral olarak 75 g glukozun alımını takiben 2. saat venöz plazma glukoz konsantrasyonunun ve buna ilave olarak 30, 60 ve 90. saatlerde alınan venöz plazma glukoz konsantrasyonlarından en az birinin 200 mg/dl'yi aşması.

Diabetes mellitus tanısı konulan olgulardan 1 ay içinde devam eden ketonüri, kilo kaybı ve insülin kullanma zorunluluğu bulunmayanlar IBODM kabul edildi (84).

IBODM tespit edilen olgular National Diabetes Data Group kriterlerine göre iyi ve kötü metabolik kontrollüler olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre açlık kan şekerleri 150 mg ve altı olanlar ve HbA1c değerleri % 7 veya altında olanlar iyi kontrollü grup, diğerleri kötü kontrollü gruba dahil edildi (85, 86).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen grupların (Hipertansiyon, Hipertansiyon + İnsülin Direnci, Hipertansiyon + İBODM) yaş, vücut kitle indeksleri ve ortalama kan basınçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Grupların yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKI) ve Arteriyel Kan Basınçları

Gruplar		Yaş	VKI * (kg/m ²)	Kan Basıncı (mmHg)	
				Sistolik	Diastolik
Hipertansiyon (n=12)	minimum	39	20,33	180	105
	maksimum	58	26,98	135	95
	ort.alama	48,58	24,48	149,58	100,83
	S.H.**	± 4,31	± 1,29	± 8,71	± 2,97
Hipertansiyon + İnsülin direnci (n=8)	minimum	40	20,98	130	110
	maksimum	58	26,64	170	95
	ort.alama	48,25	23,36	149,38	102,5
	S.H.**	± 5,06	± 1,68	± 11,25	± 5
Hipertansiyon + İBODM*** (n=40)	minimum	40	21,04	130	90
	maksimum	60	26,83	180	115
	ort.alama	51,4	24,50	151,50	102,13
	S.H.**	± 2,09	± 3,25	± 19,04	± 13,12

* Vücut kitle indeksi; ** Standart hata; *** İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

Grupların açlık kan şekeri, BUN, Kreatinin ve İdrar Albümin Ekskresyonları tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Grupların Açlık Kan Şekeri, BUN, Kreatinin ve İdrar Albümin değerleri

GRUPLAR		AKŞ (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	İdrar Albümini (mcg/dak.)
Hipertansiyon (n=12)	Minimum	79	11	0,9	0,56
	Maksimum	105	26	1,4	61,7
	Ortalama	97,25	17,33	1,06	30,17
	S.H.*	8,37	2,81	0,1	22,75
Hipertansiyon + İnsülin Direnci (n=8)	Minimum	78	9	0,6	0,38
	Maksimum	111	20	1,2	97,3
	Ortalama	89,38	14,38	0,99	35,46
	S.H.*	9,93	3,34	1,16	23,57
Hipertansiyon + İBODM** (n=40)	Minimum	148	9	0,7	2,5
	Maksimum	326	68	8	155,1
	Ortalama	207	23,63	1,48	32,22
	S.H.*	23,84	2,37	0,41	1,25

*Standart hata;

**İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

Yalnızca hipertansiyonu bulunan grupta 6 olguda Normoalbüminüri tespit edilirken iken 6 olguda Mikroalbüminüri saptandı. Hipertansiyon ile birlikte insülin direnci bulunan olguların 3'ü normoalbüminürik, 5'i mikroalbüminürik idi. Hipertansiyon ile birlikte İBODM'u bulunan grupta ise 21 olgu normoalbüminürik, 14 olgu mikroalbüminürik, 5 olgu ise daha önceden yapılan rutin taramalarda klinik düzeyde albüminüri saptanamamasına rağmen idrar albümin ekskresyonununun 200 mg/litre'nin üzerinde olduğu, yani makroalbüminürik olduğu saptandı. 5 olgudan oluşan makroalbüminürik diabetik grup, mikroalbüminürik diabetik gruptan ayrı şekilde değerlendirildi.

Tablo 3: Çalışma gruplarının idrar albümin değerlerine göre sınıflandırılması

GRUPLAR	Normoalbüminüri	Mikroalbüminüri	Makroalbüminüri
Hipertansiyon	6	6	(-)
Hipertansiyon + İnsülin direnci	3	5	(-)
Hipertansiyon + İBODM*	14	21	5

* İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

Her 3 grupta mikroalbüminürinin varlığı veya yokluğu dikkate alınmaksızın değerlendirildiğinde yalnızca hipertansiyonu bulunan grupta protein-C aktivitesi % 97.8 (± 8.4), protein-S aktivitesi % 100.4 (± 2.0), antitrombin-III düzeyi ise % 96.9 (± 4.2) olarak tespit edildi. Hipertansiyon ile birlikte insülin direnci bulunan grupta protein-C aktivitesi % 106.8 (± 21.1), protein-S aktivitesi % 100 (± 1.5), antitrombin-III düzeyi % 100.4 (± 1.5) olarak tespit edildi. Diabetik hipertansiflerde ise protein-C aktivitesi % 99.9 (± 13.1), protein S aktivitesi % 99.8 (± 0.8), antitrombin-III düzeyi % 96.0 (± 12.3) olarak tespit edildi. Buna göre en yüksek protein-C aktivitesi ve antitrombin-III düzeyi hipertansiyon ile birlikte insülin direnci bulunan grupta tespit edilirken en yüksek protein-S aktivitesi ise yalnızca hipertansiyonu bulunan grupta tespit edildi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grupların protein-C ve protein-S aktiviteleri ile antitrombin-III düzeyleri tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4: Grupların Protein-C ve Protein-S Aktivitesi ile Antitrombin-III Düzeyleri

Gruplar		Protein-C (%)	Protein-S (%)	Antitrombin-III (%)
Hipertansiyon	Minimum	76	95,53	91,40
	Maksimum	121	105,3	107,73
	Ortalama	97,8	100,4	96,9
	SH*	± 8,4	± 2,0	± 4,2
Hipertansiyon + İnsülin Direnci	Minimum	60	97,82	96,11
	Maksimum	140	103,92	103,96
	Ortalama	106,8	100	100,4
	SH*	± 21,1	± 1,5	± 1,5
Hipertansiyon + İBODM**	Minimum	68	90,64	93,13
	Maksimum	130	104,99	109,15
	Ortalama	99,9	99,8	96,0
	SH*	± 13,1	± 0,9	± 12,3

* Standart hata

** İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

Ortalama protein-C aktivitesi değerleri İnsülin direnci bulunmayan hipertansif grupta yer alan mikroalbuminürisiz 3 olguda %104,5 (± 12,4) iken aynı grupta yer alan mikroalbuminürlü 5 olgularda % 90 (± 11,3) bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). İnsülin direnci bulunan hipertansif gruptaki mikroalbuminürisiz 6 olguda %113,3 (± 33,3) iken aynı gruba ait mikroalbuminürlü 6 olguda % 102,8 (± 38,8) idi. Fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05). İBODM + Hipertansif gruptaki mikroalbuminürisiz 14 olguda % 103,7 (± 6,8) iken aynı grubun mikroalbuminürlü 21 olguda % 97,5 (± 10,8) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Yine İBODM + Hipertansiyonlu grupta yer alan makroalbuminürlü 5 olguda % 90,6 (± 24,5) idi. Fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna göre her 3 grupta mikroalbuminürlü olgularda mikroalbuminürisizlere göre daha düşük protein-C aktivitesi tespit edildi. Ancak yalnızca insülin direnci bulunmayan hipertansif grupta mikroalbuminürlü olgularla mikroalbuminürisiz olgular arasındaki fark anlamlı bulundu. Ayrıca her 3 grubun mikroalbuminürlü olguları ele alındığında en düşük değer yalnızca hipertansiyonu bulunan grupta, en yüksek değer ise insülin direnci bulunan grupta saptandı. İBODM + hipertansiyonlu olgularda değer ise her ikisinin arasında idi. Her 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05).

Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre saptanan protein-C aktivitesi tablo 5'de ve şekil 1'de sunulmuştur.

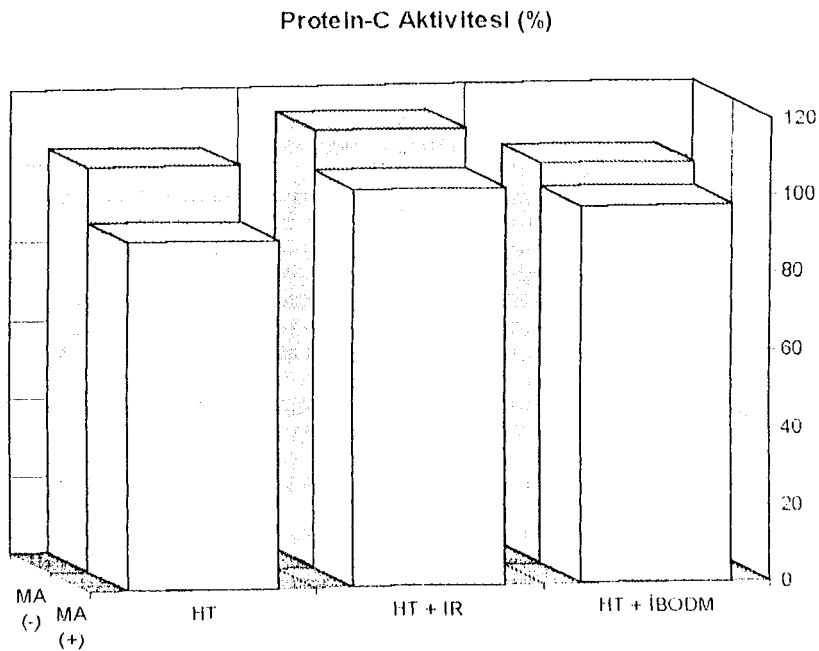
Tablo 5: Gruplarda mikroalbuminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-C aktivitesi (%)

GRUPLAR		Normoalbüminüri	Mikroalbüminüri
Hipertansiyon	Minimum	90	76
	Maksimum	121	105
	Ortalama	104,5	90
	SH*	± 12,4	± 11,3
Hipertansiyon + İnsülin Direnci	Minimum	98	60
	Maksimum	123	140
	Ortalama	113,3	102,8
	SH*	± 33,3	± 38,8
Hipertansiyon + İBODM**	Minimum	79	68
	Maksimum	126	130
	Ortalama	103,7	97,5
	SH*	± 6,8	± 10,8

* Standart hata

** İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

Şekil 1: Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-C aktivitesi (%)



Ortalama protein-S aktivitesi değerleri İnsülin direnci bulunmayan hipertansif grupta yer alan mikroalbüminürisiz olgularda % 100,3 (\pm 3,8) iken aynı grupta yer alan mikroalbüminürili olgularda % 100,9 (\pm 2,9) bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). İnsülin direnci bulunan hipertansif gruptaki mikroalbüminürisiz olgularda % 101,2 (\pm 6,0) iken aynı gruba ait mikroalbüminürili olgularda % 99,4 (\pm 1,0) idi. Fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). İBODM + Hipertansiyonlu gruptaki mikroalbüminürisiz olgularda % 99,8 (\pm 10,2) iken aynı gruptaki mikroalbüminürili olgularda % 100,1 (\pm 1,4) idi. İBODM + Hipertansiyonlu grupta yer alan 5 makroalbüminürik olgunun ortalama Protein-S değerleri % 100,0 (\pm 6,1) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Buna göre insülin direnci bulunmayan hipertansif grup ile İBODM + Hipertansiyonlu grupta mikroalbüminürili olgularda mikroalbüminürisiz olgulara göre daha yüksek protein-S aktivitesi saptanırken insülin direnci bulunan hipertansif grupta yer alan mikroalbüminürili olgularda mikroalbüminürisiz olgulara göre daha düşük protein-S aktivitesi saptandı. Ancak fark her 3 grupta da anlamsız bulundu. Ayrıca her 3 grubun mikroalbüminürili olguları ele alındığında en düşük değer yalnızca hipertansiyonu bulunan grupta, en yüksek değer ise insülin direnci bulunan grupta saptandı. İBODM + Hipertansiyonlulardaki değer ise her ikisinin arasında idi. Ancak her 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre saptanan Protein-S aktivitesi (%) tablo 6 ve Şekil 2'de sunulmuştur.

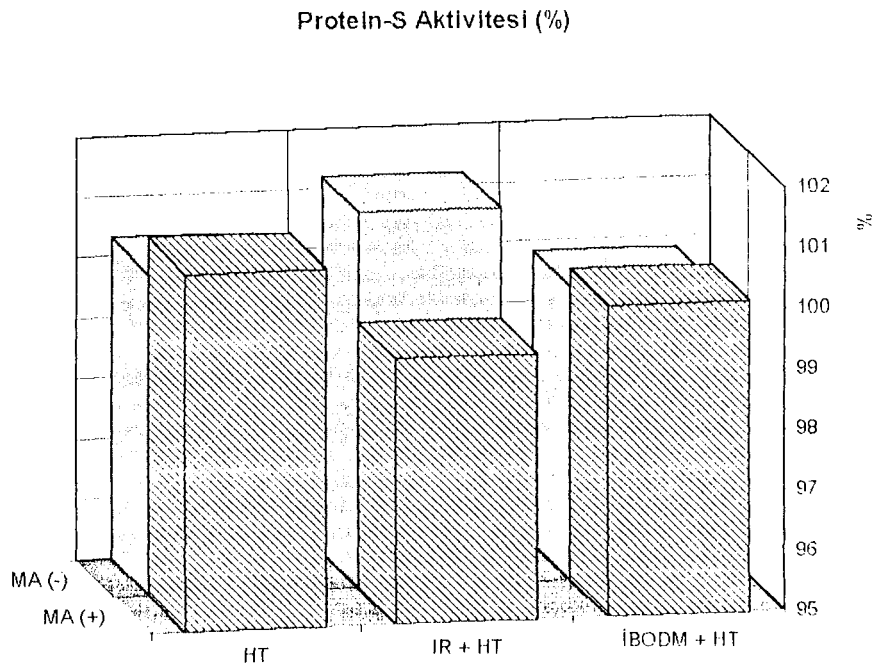
Tablo 6: Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-S aktivitesi (%)

GRUPLAR		Mikroalbüminüri (-)	Mikroalbüminüri (+)
Hipertansiyon	Minimum	95,6	96,2
	Maksimum	105,3	104,6
	Ortalama	100,3	100,9
	SH*	± 3,8	± 2,9
Hipertansiyon + İnsülin Direnci	Minimum	99,7	97,8
	Maksimum	104,0	100,1
	Ortalama	101,2	99,4
	SH*	± 6,0	± 1,1
Hipertansiyon + İBODM**	Minimum	90,7	94,8
	Maksimum	103,6	105,0
	Ortalama	99,8	100,1
	SH*	± 10,2	± 1,4

* Standart hata

** İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

Şekil 2: Gruplarda mikroalbüminüri varlığına ve yokluğuna göre Protein-S aktivitesi (%)

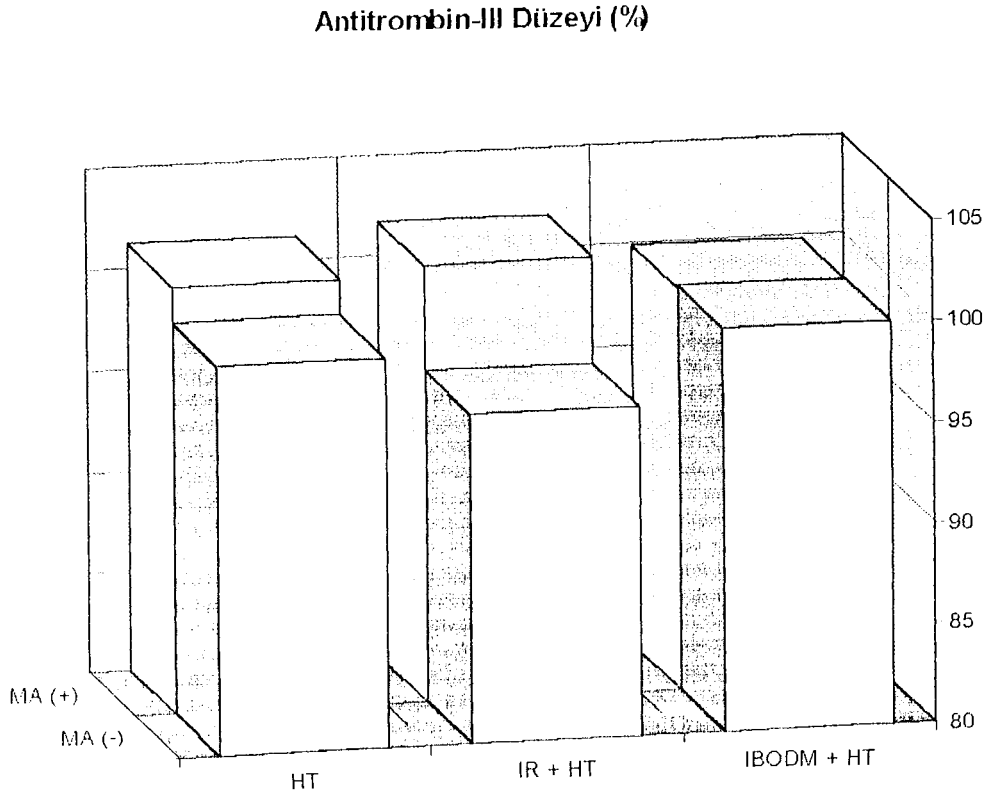


Ortalama Antitrombin-III değerleri İnsülin direnci bulunmayan hipertansif grupta yer alan mikroalbuminürisiz olgularda 99,4 (\pm 2,4) iken aynı grupta yer alan mikroalbuminürili olgularda 101,14 (\pm 2,04) bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). İnsülin direnci bulunan hipertansif gruptaki mikroalbuminürisiz olgularda 96,4 (\pm 11,5) iken aynı gruba ait mikroalbuminürili olgularda 101,6 (\pm 4,2) idi. Fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). IBODM + Hipertansiyonlu gruptaki mikroalbuminürisiz olgularda 100,04 (\pm 0,94) iken aynı grupta yer alan mikroalbuminürili olgularda 99,9 (\pm 1,7) idi. IBODM + Hipertansiyonlu grupta yer alan 5 makroalbuminürik olguda ortalama Antitrombin-III değeri 96,3 (\pm 2,8) Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Buna göre insülin direnci bulunmayan hipertansif grup ile insülin direnci bulunan hipertansif gruptaki mikroalbuminürili hastalarda daha yüksek Antitrombin-III değerleri saptanırken IBODM + Hipertansiyonlu grupta mikroalbuminürili olgularda mikroalbuminürisiz olgulara göre daha düşük Antitrombin-III değerleri saptandı. Ancak fark her 3 grupta da anlamsız bulundu. Ayrıca her 3 grubun mikroalbuminürili olguları ele alındığında en düşük değer Diabetik hipertansiflerin yer aldığı grupta gözlenirken en yüksek değer ise insülin direnci bulunan hipertansiflerde gözlemlendi. İnsülin direnci bulunmayan hipertansiflere ait Antitrombin-III ortalaması ise her ikisinin ortasında idi. Ancak her 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Gruplarda mikroalbuminüri varlığına ve yokluğuna göre saptanan Antitrombin-III değerleri tablo 7 ve Şekil 3'de sunulmuştur.

Tablo 7. Gruplarda mikroalbuminürik varlığına ve yokluğuna göre Antitrombin-III değerleri (%)

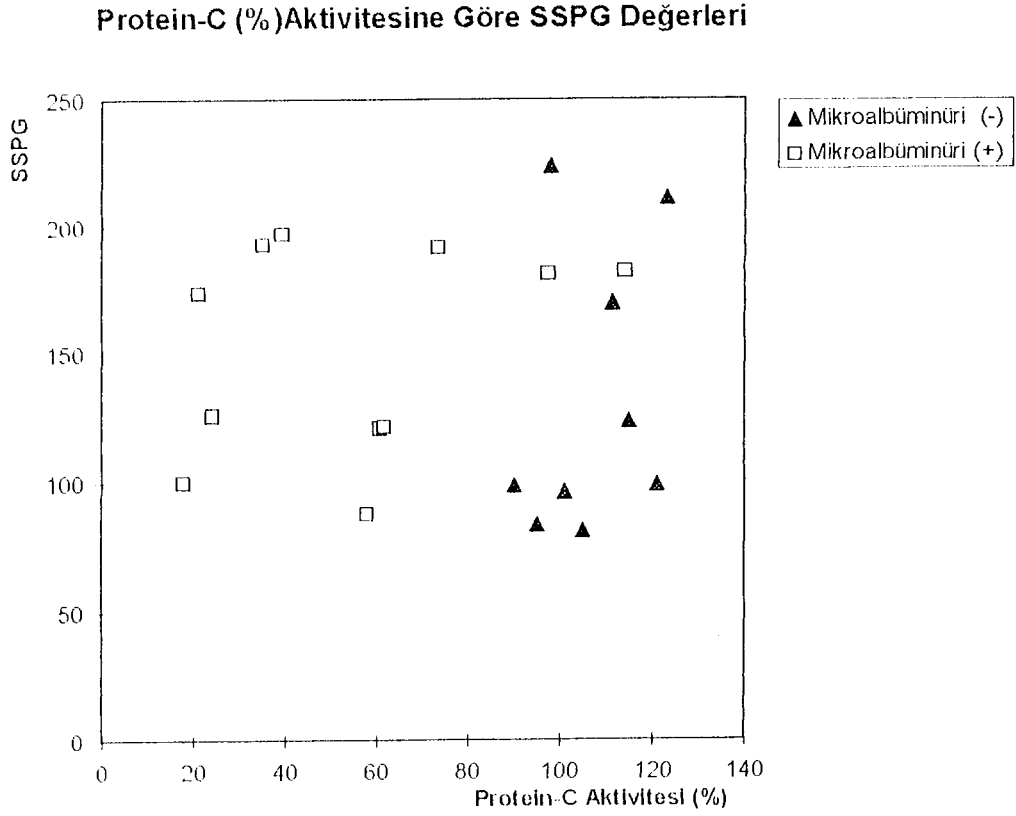
GRUPLAR		Mikroalbuminüri (-)	Mikroalbuminüri (+)
Hipertansiyon	Minimum	96,1	100,0
	Maksimum	102,7	104,0
	Ortalama	99,4	101,1
	SH*	\pm 2,7	\pm 2,0
Hipertansiyon + İnsülin Direnci	Minimum	91,4	100,0
	Maksimum	100,4	107,7
	Ortalama	96,4	101,6
	SH*	\pm 11,5	\pm 4,2
Hipertansiyon + IBODM**	Minimum	93,1	96,3
	Maksimum	105,2	109,2
	Ortalama	100,0	99,9
	SH*	\pm 0,9	\pm 1,7

Şekil 3. Gruplarda mikroalbüminürik varlığına ve yokluğuna göre Antitrombin-III değerleri (%)



İlk iki grupta tespit edilen Steady State Plazma Glukoz (Sabit Düzey Plazma Glukozu, SSPG) değerleri ile protein-C aktivitesi karşılaştırıldığında gerek mikroalbüminürikler ve gerekse normoalbüminürik olgularda ilişki tespit edilmedi. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre protein-C aktivitesi şekil 4'de gösterilmiştir.

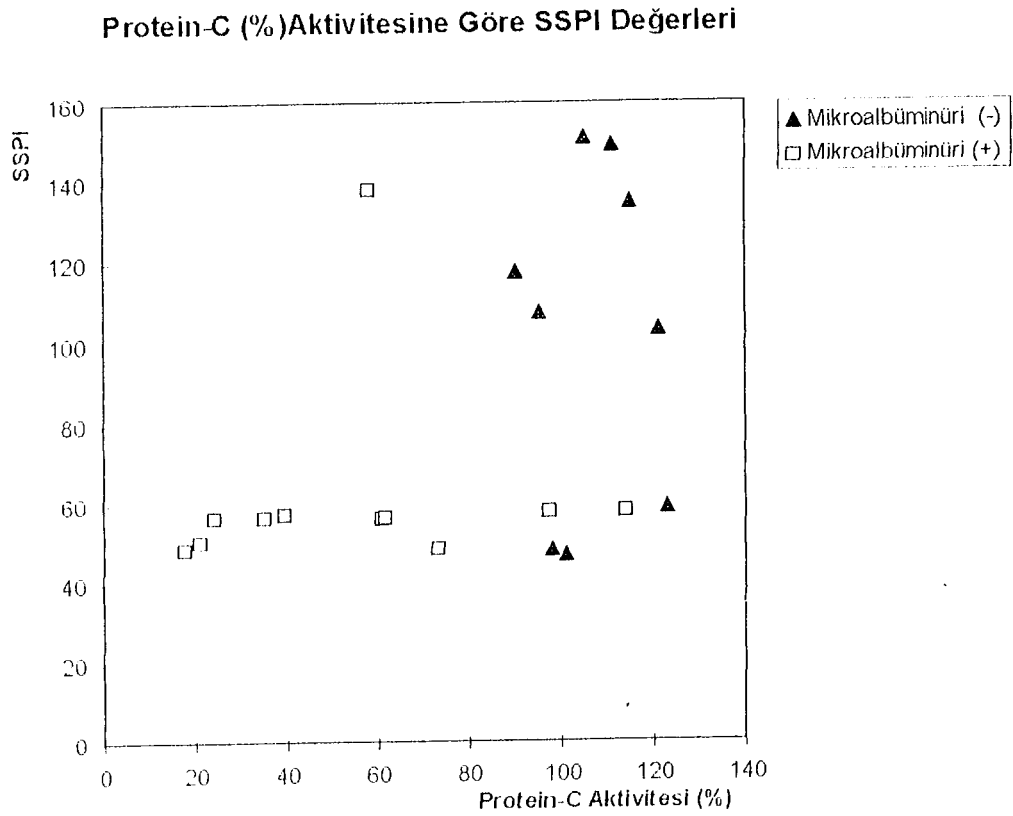
Şekil 4. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Protein-C aktivitesi (%)



İlk iki grupta tespit edilen Steady State Plazma İnsülin (Sabit Düzey Plazma İnsülini, SSPI) değerleri ile protein-C aktivitesi karşılaştırıldığında gerek mikroalbüminürikler ve gerekse normoalbüminürik olgularda ilişki tespit edilmedi.

Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Protein-C aktivitesi şekil 5'de gösterilmiştir.

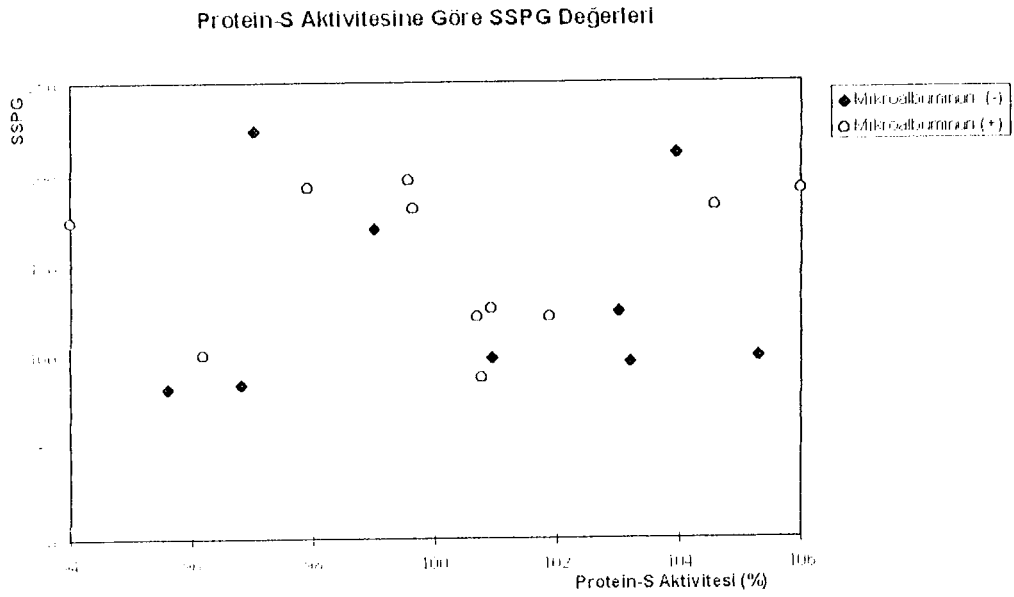
Şekil 5. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Protein-C aktivitesi (%)



İlk iki grupta tespit edilen Steady State Plazma Glukoz (SSPG) değerleri ile protein-S aktivitesi karşılaştırıldığında gerek mikroalbüminürikler ve gerekse normoalbüminürik olgularda ilişki tespit edilmedi.

Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre protein-S aktivitesi şekil 6'da gösterilmiştir.

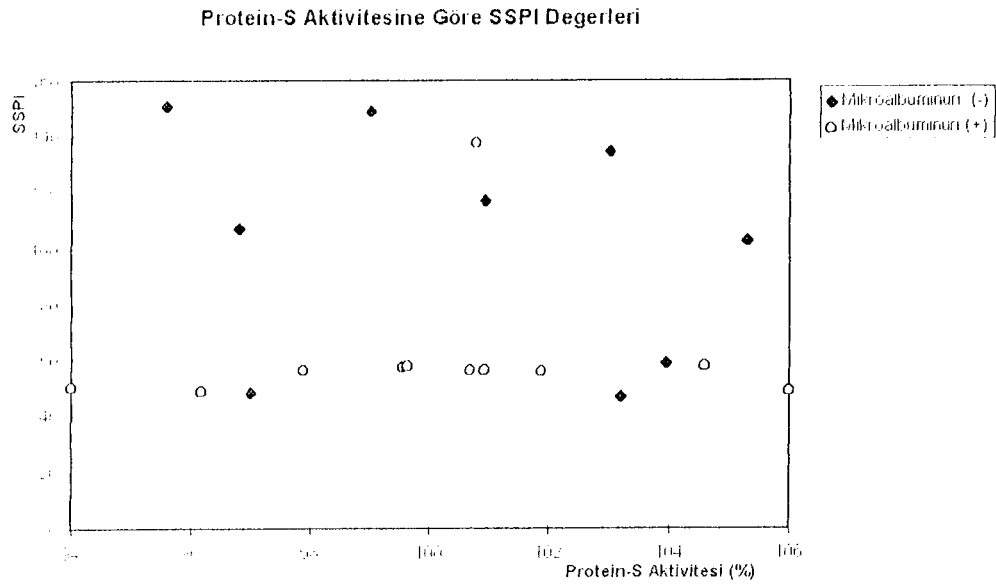
Şekil 6. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Protein-S aktivitesi (%)



İlk iki grupta tespit edilen Steady State Plazma İnsülin (SSPI) değerleri ile protein-S aktivitesi karşılaştırıldığında gerek mikroalbüminürikler ve gerekse normoalbüminürik olgularda ilişki tespit edilmedi.

Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Protein-S aktivitesi şekil 7'de gösterilmiştir.

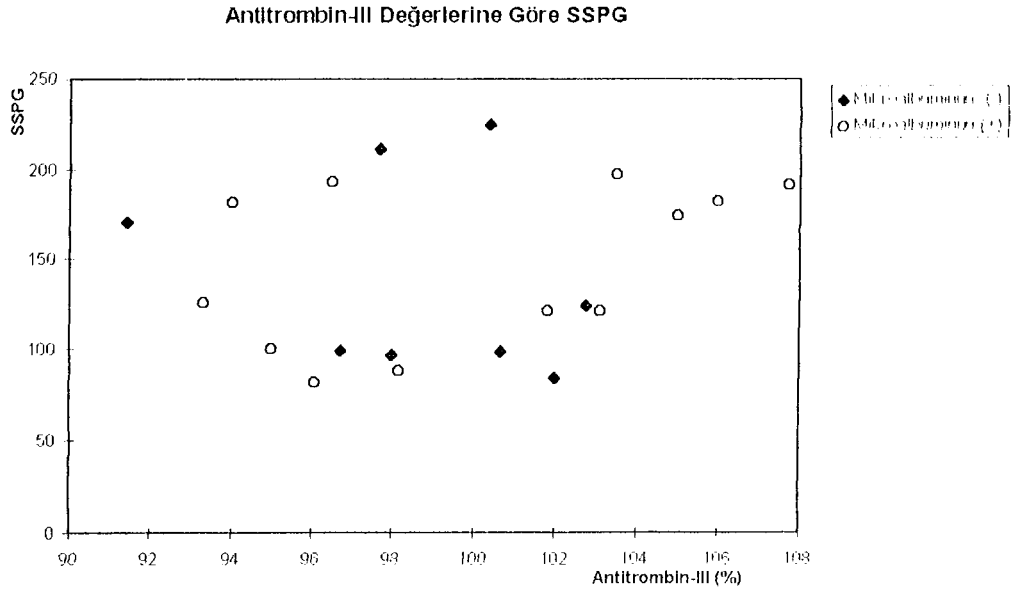
Şekil 7. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Protein-S aktivitesi (%)



İlk iki grupta tespit edilen Steady State Plazma Glukoz (SSPG) değerleri ile Antitrombin-III değerleri karşılaştırıldığında gerek mikroalbüminürikler ve gerekse normoalbüminürik olgularda ilişki tespit edilmedi.

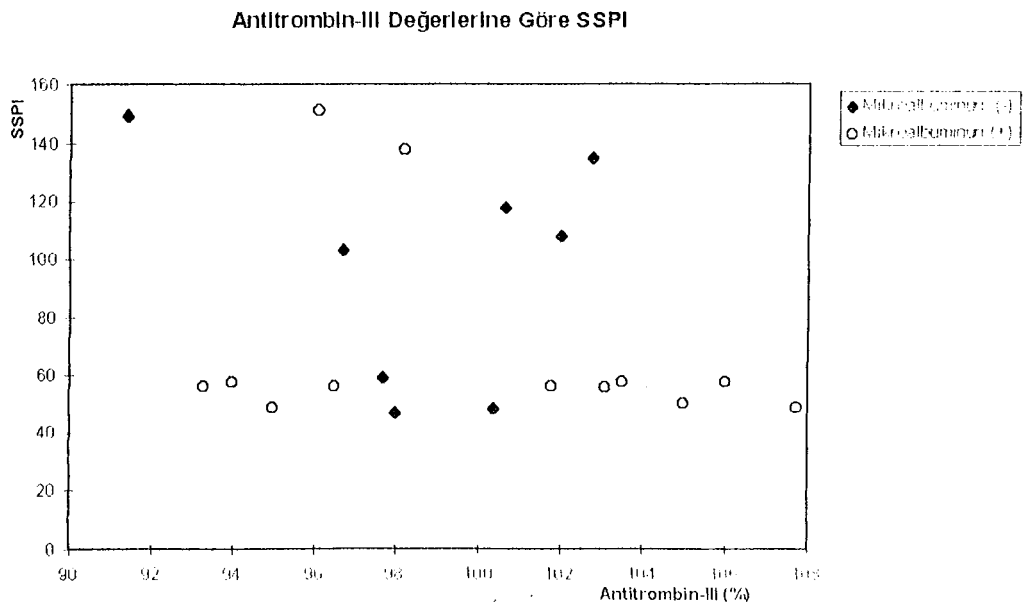
Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Antitrombin-III değerleri şekil 8'de gösterilmiştir.

Şekil 8. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPG değerlerine göre Antitrombin-III değerleri (%)



İlk iki grupta tespit edilen Steady State Plazma İnsülin (SSPI) değerleri ile Antitrombin-III değerleri karşılaştırıldığında gerek mikroalbüminürikler ve gerekse normoalbüminürik olgularda ilişki tespit edilmedi. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Antitrombin-III değerleri şekil 9'de gösterilmiştir.

Şekil 9. Mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hipertansiflerde SSPI değerlerine göre Antitrombin-III değerleri (%)

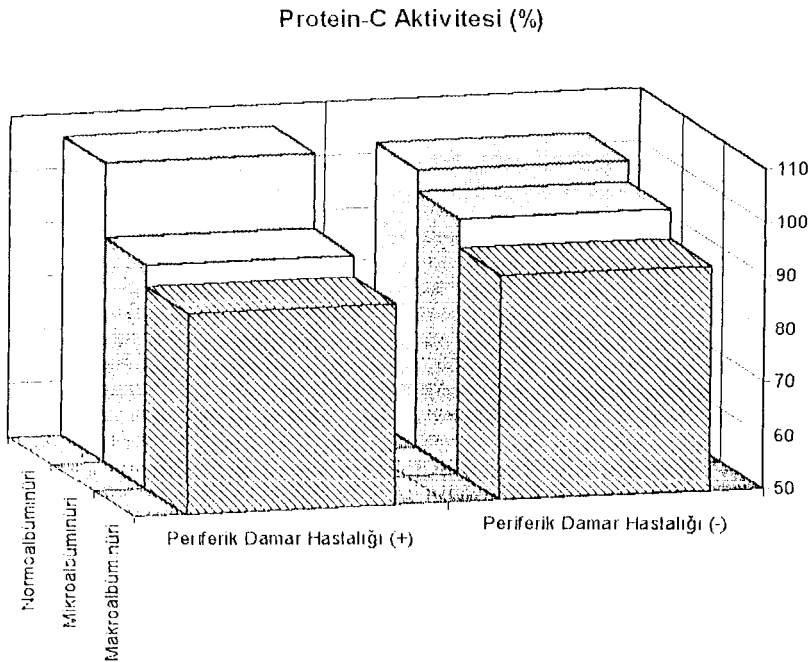


Diabetik hipertansifler arasında bulunan 5 olguda periferik damar hastalığı tespit edildi. Bu olgulardan ikisinde normoalbuminüri, birinde mikroalbuminüri ikisinde makroalbuminüri saptandı. Bu olgularda saptanan protein-C aktivitesi (%), protein-S aktivitesi (%) ve Antitrombin-III seviyesi, mikroalbuminüri bulunmasına ve bulunmamasına göre periferik damar hastalığı tespit edilmeyen diğer 35 diabetik hipertansif olgu (19 normoalbuminürik, 13 mikroalbuminürik ve 3 makroalbuminürik) ile karşılaştırıldı.

Periferik damar hastalığı tespit edilen 5 olgudan normoalbuminürik 2 olgunun ortalama protein-C aktivitesi % 106, mikroalbuminürik 1 olgunun protein-C aktivitesi % 92, makroalbuminürik 2 olgunun ortalama protein-C aktivitesi ise % 88 olarak tespit edildi. Buna karşılık diabetik hipertansif grupta olup da periferik damar hastalığı tespit edilmeyen 35 olgudan normoalbuminüri saptanan altgrubunu teşkil eden 19 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 101.9 aynı gruptaki mikroalbuminüri saptanan altgruptaki 13 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 97.9, makroalbuminüri saptanan 3 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 92.3 olarak ölçüldü. Gruplar ve altgruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre protein-C değerleri şekil 10'da sunulmuştur.

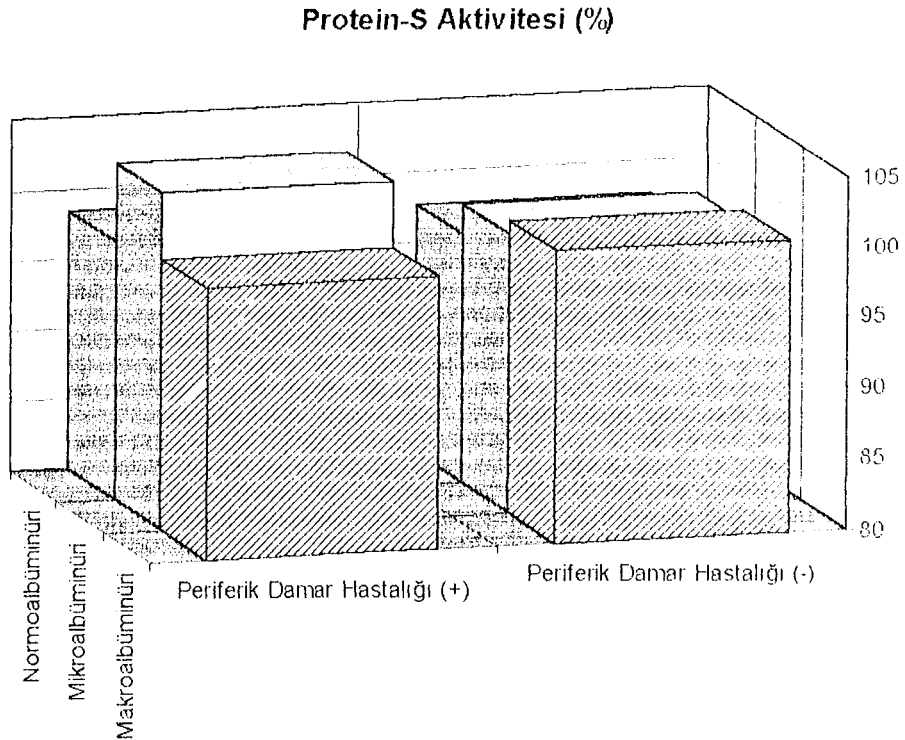
Şekil 10. İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Protein-C değerleri (%)



Periferik damar hastalığı tespit edilen 5 olgudan normoalbuminürik 2 olgunun ortalama protein-S aktivitesi % 98.4, mikroalbuminürik 1 olgunun protein-S aktivite % 100.4, makroalbuminürik 2 olgunun ortalama protein-S aktivitesi ise % 99.2 olarak tespit edildi. Buna karşılık diabetik hipertansif grupta olup da periferik damar hastalığı tespit edilmeyen 35 olgudan normoalbuminüri saptanan altgrubunu teşkil eden 19 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 97.7 aynı gruptaki mikroalbuminüri saptanan altgruptaki 13 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 99.8, makroalbuminüri saptanan 3 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 100.7 olarak ölçüldü. Gruplar ve altgruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre protein-S aktivitesi şekil 11'de sunulmuştur.

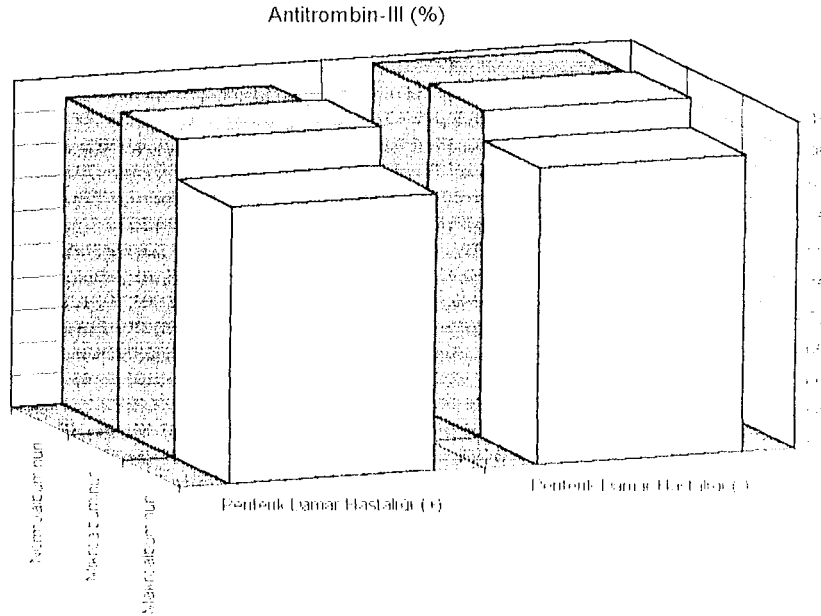
Şekil 11. İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Protein-S aktivitesi (%)



Periferik damar hastalığı tespit edilen 5 olgudan normoalbuminürik 2 olgunun ortalama antitrombin-III % 96.7, mikroalbuminürik 1 olgunun antitrombin-III % 98.6 makroalbuminürik 2 olgunun ortalama antitrombin-III % 92.5, olarak tespit edildi. Buna karşılık diabetik hipertansif grupta olup da periferik damar hastalığı tespit edilmeyen 35 olgudan normoalbuminüri saptanan alt grubunu teşkil eden 19 olguda ortalama antitrombin-III % 99.1 aynı gruptaki mikroalbuminüri saptanan alt gruptaki 13 olguda ortalama antitrombin-III % 99.9, makroalbuminüri saptanan 3 olguda ortalama antitrombin-III % 95.6 olarak ölçüldü. Gruplar ve alt gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Antitrombin-III değerleri şekil 12'de sunulmuştur.

Şekil 12. İdrar albümin ekskresyonuna ve periferik damar hastalığı bulunup bulunmamasına göre Antitrombin-III (%) değerleri



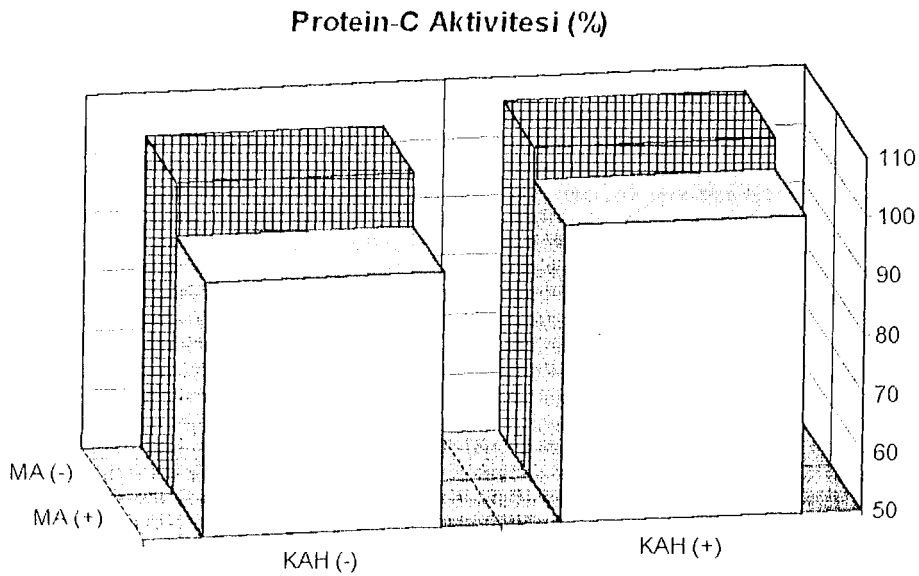
Diabetik olgularda standard sorular ve/veya EKG bulguları ile koroner arter hastalığının bulunup bulunmadığı tespit edildi. Buna göre 21 normoalbuminürik diabetik olgunun 7'sinde ve 14 mikroalbuminürik diabetik olgunun 6'sında koroner arter hastalığı bulguları elde edildi.

Gruplar, mikroalbuminüri ve koroner arter hastalığı varlığına ve yokluğuna göre altgruplara ayrıldı ve her alt grupta ayrı ayrı ortalama protein-C aktivitesi (%), protein-S aktivitesi (%) ve Antitrombin-III düzeyi (%) saptandı.

Diabetik grupta yer alan olgular arasındaki koroner arter hastalığı bulunmayan normoalbuminürik 14 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 102.6 (\pm 8.4), koroner arter hastalığı bulunmayan mikroalbuminürik 6 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 93.5 (\pm 23.7), koroner arter hastalığı saptanan normoalbuminürik 7 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 106 (\pm 15.5), koroner arter hastalığı saptanan mikroalbuminürik 8 olguda ortalama protein-C aktivitesi % 100.5 (\pm 13,6) olarak saptandı. Gruplar ve altgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Gruplar arasında koroner arter hastalığı bulunmasına ve bulunmamasına göre protein-C aktivitesi Şekil 13'de sunulmuştur.

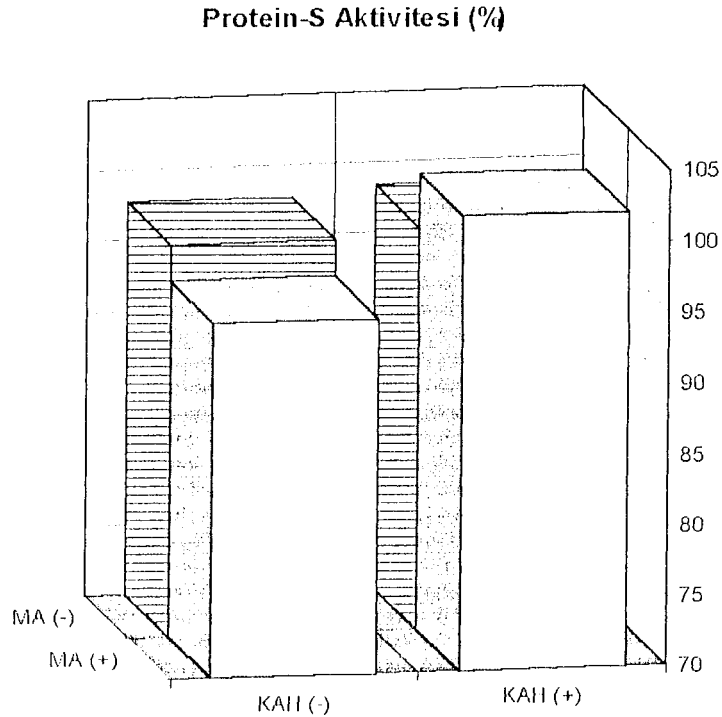
Şekil 13. İdrar albümin ekskresyonuna göre koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayanlarda Protein-C aktivitesi (%)



Diabetik grupta yer alan olgular arasındaki koroner arter hastalığı bulunmayan normoalbuminürik 14 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 97.7 (\pm 11.6), koroner arter hastalığı bulunmayan mikroalbuminürik 6 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 95.2 (\pm 13.1), koroner arter hastalığı saptanan normoalbuminürik 7 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 98.4 (\pm 4.7), koroner arter hastalığı saptanan mikroalbuminürik 8 olguda ortalama protein-S aktivitesi % 102.2 (\pm 6.5) olarak saptandı . Gruplar ve altgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Gruplar arasında koroner arter hastalığı bulunmasına ve bulunmamasına göre protein-S aktivitesi Şekil 14'de sunulmuştur.

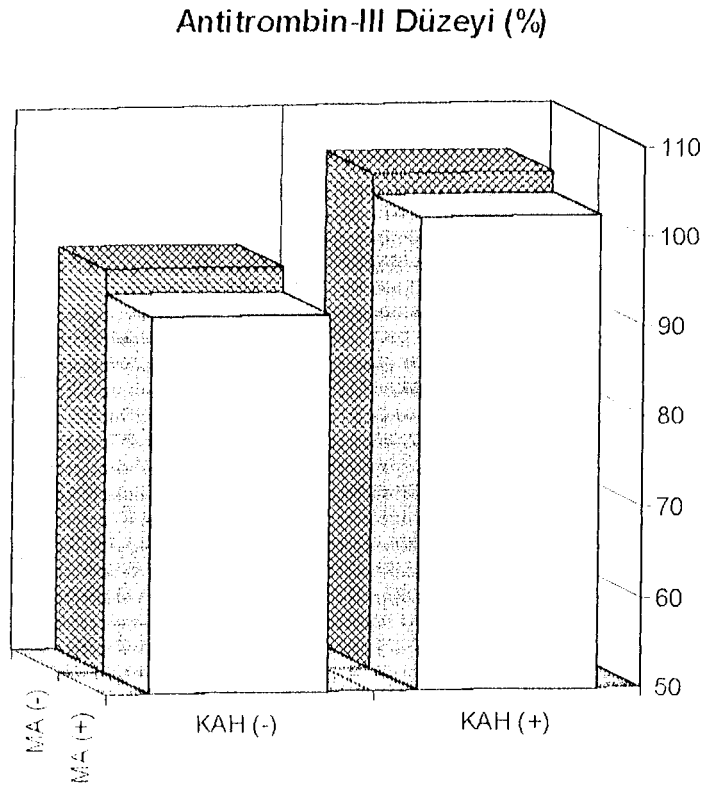
Şekil 14. İdrar albümin ekskresyonuna göre koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayanlarda Protein-S aktivitesi



Diabetik grupta yer alan olgular arasındaki koroner arter hastalığı bulunmayan normoalbuminürik 14 olguda ortalama Antitrombin-III düzeyi % 94.6 (\pm 7.8), koroner arter hastalığı bulunmayan mikroalbuminürik 6 olguda ortalama Antitrombin-III düzeyi % 91.8 (\pm 4.1), koroner arter hastalığı saptanan normoalbuminürik 7 olguda ortalama Antitrombin-III % 104.8 (\pm 3.3), koroner arter hastalığı saptanan mikroalbuminürik 8 olguda ortalama Antitrombin-III % 102.5 (\pm 3.2) olarak saptandı . Gruplar ve altgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Gruplar arasında koroner arter hastalığı bulunmasına ve bulunmamasına göre antitrombin-III değerleri Şekil 15'de sunulmuştur.

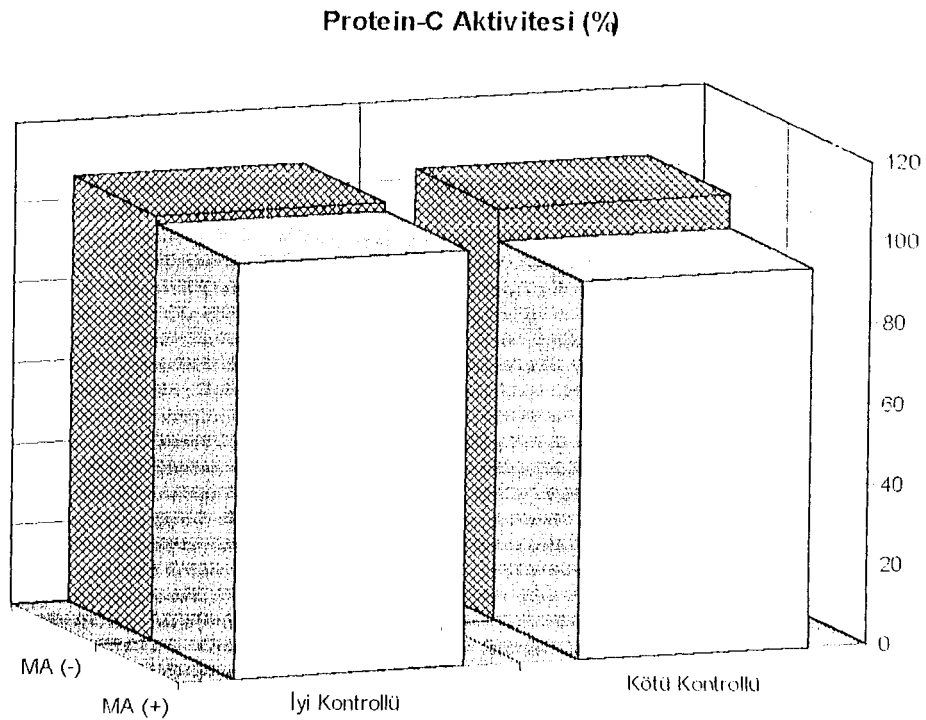
Şekil 15. İdrar albümin ekskresyonuna göre koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayanlarda Antitrombin-III değerleri (%)



Ortalama Protein-C aktivitesi 9 olgudan oluşan normoalbuminürik iyi kontrollü altgrupta 105.6 (\pm 10.2), 12 olgudan oluşan normoalbuminürik kötü kontrollü altgrupta 102.3 (\pm 10.8) idi. Yine 5 olgudan oluşan mikroalbuminürik iyi kontrollü altgrupta 103.5 (\pm 19.6), 9 olgudan oluşan mikroalbuminürik kötü kontrollü grupta 94.1 (15.6) idi. Gruplar ve altgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, diabetik grupta yer alan makroalbuminürik 5 olgunun tamamının kötü kontrollü olduğu tespit edildi ve Protein-C aktivitesi % 90.6 (\pm 24.5) olarak ölçüldü. Kötü kontrollü makroalbuminüriklerle kötü kontrollü mikroalbuminürikler ve kötü kontrollü normoalbuminürikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

İyi kontrollü diabetiklerle kötü kontrollü diabetiklerdeki protein-C aktivitesi Şekil 16'de sunulmuştur.

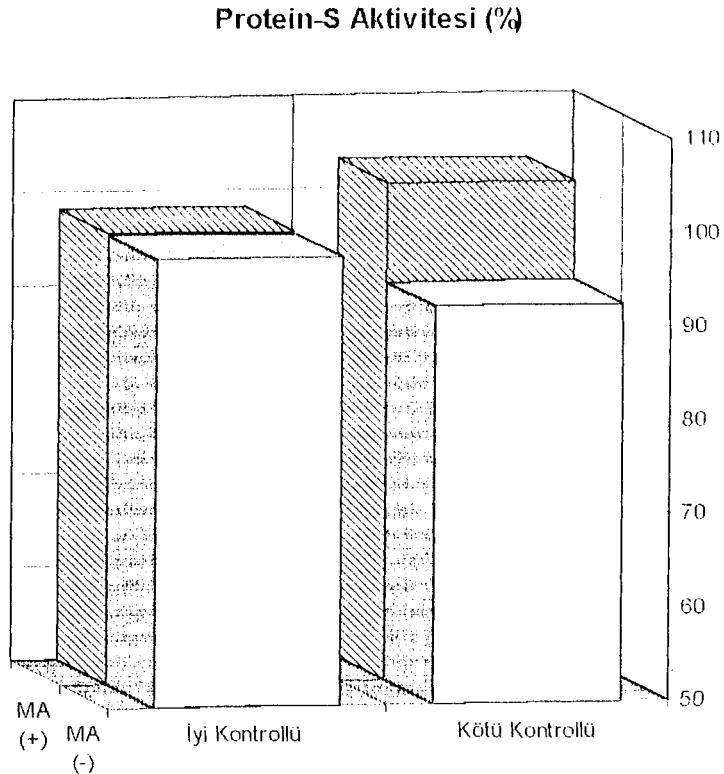
Şekil 16. İdrar albümin ekskresyonuna göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü diabetiklerde Protein-C aktivitesi (%)



Ortalama Protein-S aktivitesi 9 olgudan oluşan normoalbuminemik iyi kontrollü altgrupta 98.6 (\pm 2.7), 12 olgudan oluşan normoalbuminemik kötü kontrollü altgrupta 90.0 (\pm 2.9) idi. Yine 5 olgudan oluşan mikroalbuminürik iyi kontrollü altgrupta 90.3 (\pm 2.5), 9 olgudan oluşan mikroalbuminürik kötü kontrollü grupta 100.8 (\pm 3.4) idi. Gruplar ve altgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, diabetik grupta yer alan makroalbuminürik kötü kontrollü 5 olgunun Protein-S aktivitesi % 98.5 (\pm 3.1) olarak ölçüldü. Kötü kontrollü makroalbuminüreklerle kötü kontrollü mikroalbuminürikler ve kötü kontrollü normoalbuminürikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

İyi kontrollü diabetiklerle kötü kontrollü diabetiklerdeki protein-S aktivitesi Şekil 17'de sunulmuştur.

Şekil 17. İdrar albümin ekskresyonuna göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü diabetiklerde Protein-S aktivitesi (%)

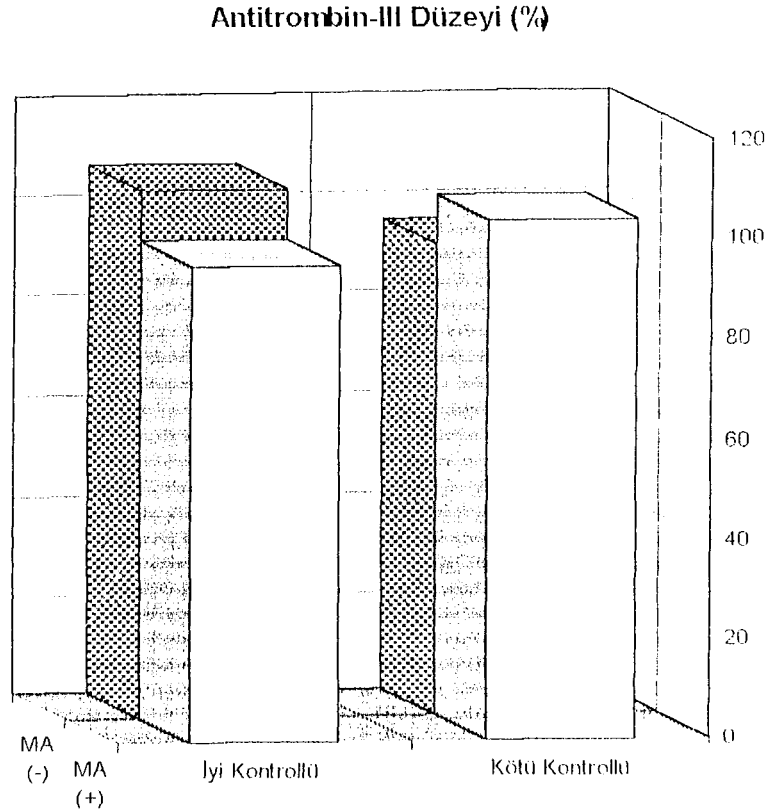


Ortalama Antitrombin-III değerleri, 9 olgudan oluşan normoalbüminemik iyi kontrollü altgrupta % 113.1 (\pm 4.9), 12 olgudan oluşan normoalbüminürik kötü kontrollü altgrupta % 96.2 (\pm 4.8) idi. Yine 5 olgudan oluşan mikroalbüminürik iyi kontrollü altgrupta % 94.8 (\pm 7.3), 9 olgudan oluşan mikroalbüminürik kötü kontrollü grupta % 104.4 (\pm 5.8) idi. Gruplar ve altgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, diabetik grupta yer alan makroalbüminürik kötü kontrollü 5 olgunun Antitrombin-III değerleri % 95.9 (\pm 6.8) olarak ölçüldü.

Kötü kontrollü makroalbüminüreklele kötü kontrollü mikroalbüminürikler ve kötü kontrollü normoalbüminürikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

İyi kontrollü diabetiklerle kötü kontrollü diabetiklerdeki antitrombin-III düzeyi Şekil 18'de sunulmuştur.

Şekil 18. İdrar albümin ekskresyonuna göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü diabetiklerde Antitrombin-III düzeyi (%)



TARTIŞMA

Tip II diabetik hastalarda başlıca ölüm nedeni kardiovasküler hastalıklardır (88). Son zamanlarda gerçekleştirilen analizlerde Tip II diabetik hastalarda koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak yalnızca yükselmiş üriner albümin ekskresyonu, cinsiyet ve sistolik kan basıncı olduğu gösterilmiştir (63). Mortalite artışının vasküler endotelin bozulması, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler, vasküler permeabilitedeki ve damar tonusundaki değişiklikler, glikozaminoglikanlar, von Willebrand faktör, trombomodulin, growth faktörler ve subendotelyal matriks komponentlerinin sentezi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (29). Niskanen ve arkadaşları (89) tip II diabetik insülin direncinin mikroalbüminüri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Mattock ve arkadaşları (63) tip II diabetik hastalarda mikroalbüminüri bulunanlarda koroner arter hastalığı sıklığının normoalbüminüriklere göre iki kat yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. **Bütün bu çalışmalarda polimetabolik sendromun önemli bir komponenti olan insülin direnci gözardı edilmiş ve kardiovasküler mortalitede ve hiperkoagülobilitede rolü olup olmadığı ortaya konamamıştır.**

Mikroalbüminüri üzerine yapılan çeşitli çalışmalarla hipertansiyonun mikroalbüminüri üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak hipertansiyonun, insülin direnci ve mikroalbüminürinin birarada bulunduğu polimetabolik sendromun bir komponenti olması nedeniyle hipertansif olguların çalışmadan dışlanması halinde çalışmanın polimetabolik sendrom ile ilişkisini zayıflatacağı düşünülmüştür. Bu nedenle, hipertansiyonun dengelenmesi amaçlanarak çalışmaya alınan olguların tamamının Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün belirlediği standartlara göre hipertansiyonu bulunan olgulardan oluşturulması sağlanmıştır (90). Diğer taraftan insülin direncini, mikroalbüminüriyi ve koagülasyon parametrelerini etkileyebilecek faktörlerden obezite, sigara içimi, sistemik hastalıklar, diabet dışında bir sebeple gelişmiş nefropati bulunan olgular çalışma dışında tutulmuştur. Özellikle mikroalbüminüri ve insülin direncini etkileyebilecek cinsiyet faktörünün kontrol altına alınabilmesi için çalışma sadece erkeklerde yapılmıştır.

Her ne kadar rastgele veya sabah ilk idrar örnekleri daha kolay elde ediliyorsa da mikroalbüminürinin ortaya konması açısından daha az duyarlı olduğu, aynı bireylerden elde edilen farklı örnekler arasında % 30-50 oranında değişiklikler bulunduğu gösterilmiştir (91). Ekzersizin, vücut pozisyonunun, günün değişen saatleri gibi üriner albümin ekskresyonunu etkileyen faktörlerin ortadan kaldırılması bakımından gece toplanan idrarın 24 saat toplanandan daha uygun olduğu ve hasta uyumunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (56, 57, 58, 71). Bu teknikle hastalara, idrarlarının gece boyunca toplanmasından önce son miksiyon zamanı sorularak kaydedilir. Bu andan sonra yapılan bütün idrarlar ve hasta sabah kalkarken yaptığı son idrar toplanarak korunur. Sabah son yapılan idrar da kaydedilir (56).

Üriner volüm ve toplama süresinin bilinmesi, aynı zamanda idrarda albümin ekskresyon hızının (gram/gün veya mikrogram/dakika) hesaplanmasını sağlar. Bundan başka idrar albümininin idrar kreatinine oranını (mg/g, mg/mmol) veya idrardaki albümin konsantrasyonunu (mg/litre) ortaya koymak da mümkündür. Bizim çalışmamızda idrar albümin ekskresyon hızı hesaplanmış ve birim olarak mcg/dakika tercih edilmiştir.

Bugün, mikroalbüminüri ölçümü için hem kantitatif ve hem de kalitatif metodlar kullanılmaktadır. Mikroalbüminüri taraması için yeterli derecede özgünlüğe ve duyarlılığa sahip kantitatif testler bulunmakta olup bunların arasında Latex Bead Immunoagglutination ve Micro-bumin Test (Ames Diagnostics, Elkhart, Ind.) tabletleri sayılabilir (63). Ancak, oldukça az miktarda idrar albümin konsantrasyonlarının kantitatif tespit yolu genellikle, yüksek derecede özgünlükte ve duyarlılıkta olan radyoimmünoassay (RIA) (92) veya nephelometric-turbidimetric (71) tekniklerdir. Çalışmamızda bu nedenle idrar albümin konsantrasyonunun tayininde RIA metodu tercih edilmiştir.

Olgularda uygulanan insülin supresyon testinde somatostatin ile endojen insülin sekresyonu bloke edilmiş olup, dışardan verilen insülin ve glukoz ile SSPG düzeyleri ölçülmüştür (83, 93). Yellow ve arkadaşları 1960'da (94) insülin duyarlılığını ölçmek için OGGT'ni kullanmışlardır. Defronzo ve arkadaşları 1979'da (95) glukoz klemptekniklerin kullanarak insülin duyarlılığını sağlıklı bir biçimde ölçmüşlerdir. 1979'da Turner (96) ve 1985'de Matthews (97) açlık glukoz ve insülin ölçümlerinden üretilen parametrelerle insülin duyarlılığını ve B-hücre fonksiyonlarını değerlendirmişlerdi.

Konuyla ilgili son çalışmalarda klemp tekniği ve insülin supresyonuna dayanan ölçümlerin daha sık kullanıldığı ve bu iki metod arasında iyi bir korelasyon olduğu ortaya konulduğundan çalışmamızda kullandığımız metod tercih edilmiştir.

İnsülin direncinin saptanmasında kullanılan Steady State Plazma Glukozu (Sabit Düzey Plazma Glukozu, SSPG) ve Steady State Plazma İnsülini (Sabit Düzey Plazma İnsülini, SSPI) değerleri ile koagülasyon inhibitör faktörler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda Tip II diabetik grupta yer alan 21 normoalbuminürik olgunun 14'ünde (% 67) standard sorularla ve iki uzmanın incelediği 12 derivasyonlu elektrokardiografide koroner arter hastalığı bulguları tespit edilmemiş, 7'sinde (% 33) ise tespit edilmiştir. Sonuçlar Mattock ve arkadaşlarının (63) sonuçları ile uyumlu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tip II Diabetik hastalarda mikroalbuminürinin ortaya çıkışı ile kardiovasküler mortalite arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (53, 54, 63, 98, 99,100, 101, 102, 103, 104, 105, 106). Yudkin ve arkadaşları (54) mikroalbuminüri diabetiklerde üç yıllık kardiovasküler mortalite hızı, üriner albumin ekskresyonu artmış hastalarla karşılaştırıldığında 15 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çeşitli çalışmalarda bu bağlantının diğer koroner risk faktörlerinden bağımsız olduğu, diabetin süresi ve kontrolünden etkilenmediği de ifade edilmektedir. (103, 104, 105, 106). Mortalitedeki bu artış koroner ateroskleroz gelişiminde meydana gelen 2 kat artış ile açıklanamamaktadır (107). Bu durumda bağlantının aterojenez sonrası olaylar üzerinde aranması gerekebilir. Aterom plağı oluşumu ile mortalite arasındaki basamak, aterom plağının daralttığı lümeninde teşekkül eden trombozdur. O halde artıştan koagülasyon sisteminin etkilenmesi sorumlu olabilir. Protein-C, protein-S ve antitrombin-III, koagülasyon sistemini frenleyici rol oynayan faktörler olarak bilinmektedir. Bu nedenle çalışmada, mikroalbuminüri bulunmasına ve bulunmamasına göre, aktivitelerinde azalma olup olmadığının ortaya konması amacıyla sözü geçen faktörlerin aktiviteleri ölçülmüştür.

Mikroalbuminüri Tip II diabetik hastalarda yüksek kardiovasküler mortalitenin Tip I hastalarda ortaya konamamış olması, bu beraberliğin insülin direnci ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Zira Tip I diabetin patojenezinde insülin direnci rol oynamazken, Tip II diabetik hastaların büyük kısmında olaydan birinci derecede

sorumludur (35, 36, 37). Protein-C, protein-S ve antitrombin-III aktivitelerindeki muhtemel değişikliklerin insülin direnci varlığına ve yokluğuna göre farklılık gösterip göstermediğinin ortaya konması amacıyla nondiabetik olgular, insülin direnci bulunanlar ve bulunmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama, koagülasyon faktörlerinde beklenen değişikliklerin insülin direncinden mi, yoksa diabetin klinik olarak varlığından (dolayısıyla hipergliseminin metabolik sonuçlarından) mı daha fazla etkilendiğinin ortaya konulmasına olanak tanıyacaktır.

Gruden ve arkadaşları (108) İnsüline Bağımlı Diabetes Mellituslu hastalarda mikroalbuminüri ve koroner vasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin patojenezinde hiperkoagülobilite ile açıklanabileceğini göstermiştir. Ancak çalışmalarında mikroalbuminüride hiperkoagülobiliteye yol açan etkenlerin PAI-f2, faktör VII ve fibrinojen üzerinden olabileceğini ortaya konulmuş, protein-C, protein-S ve antitrombin-III ise çalışma dışı tutulmuştur. Lee ve arkadaşları (109) bu patojenezde faktör VII yanında fibrinojenin de rol oynayabileceğini göstermişler, diğer taraftan, böbreğe ait zararlanma bulguları tespit edilenler olgularda protein-C, protein-S ve antitrombin-III seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. İki farklı çalışma grubu, koroner vasküler olaylarla fibrinojen seviyelerinin yanında fibrinoliziste eksikliğin de rol oynadığını göstermişlerdir (110, 111) Çeşitli çalışmalarla benzer sonuçların tip II hastalar için de geçerli olduğu, bu arada faktör VIII'nin koagülan etkisinin protein-C eksikliği ile artabileceği ve myokard infarktüsü ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir.(112, 29, 113). Bu çalışmalarda özellikle protein-C'nin aktivitesi değil, seviyesi ölçülmüştür. Ancak, son zamanlarda çeşitli çalışmalarla Protein-C'nin trombin-trombomodulin ile aktivasyonundan sonra faktör V ve faktör VIII üzerindeki etkisinde direnç olabileceği ve bu defektin trombozla seyreden hastalarda diğer defektlere göre 10 kat daha sık rastlanabileceği gösterilmiştir. (31, 85, 114, 115, 116) Chaid ve arkadaşları (112), mikroalbuminüri ile diabetiklerde protein-C, protein S ve antitrombin III değerlerinin normoalbuminürik diabetiklere göre daha yüksek olmasına rağmen koagülasyona eğilimin artmış olmasını bu faktör VII veya fibrinojendeki artışın sayılan antikoagülan faktörlere oranla daha yüksek olabileceğini veya özellikle protein-C'nin faktör V ve faktör VIII üzerindeki inhibitör etkisinin azalabileceğini öne sürmüştür protein-C ve protein-S seviyelerindeki artışın ise artmış koagülasyonu kompanse edilmesi ile açıklanmaktadır (117). Bir başka izah tarzı da anjiyopati varlığında yüzeye bağlı trombomodulinin dolaşıma geçerek uzaklaştırılması,

böylelikle yüzeydeki konsantrasyonunun azalması nedeniyle protein-C'yi aktive edemeyerek dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayamaması, bu şekilde protein-C birikimi şeklindedir (29).

Çalışmamızda doğrudan doğruya protein-C'nin etkisi ölçülmüştür. Böylelikle protein-C'nin seviyelerinde değil, trombin-trombomodulin kompleksi ile aktif hale geçmesi, aktivasyon olayında protein-S'in rolü ve aktive protein-C'ye direnç gibi faktörlerden geride kalan net protein-C etkinliği ölçülmüştür. **Literatürde mikroalbüminüri ile protein-C "aktivitesi" arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmaya rastlanmamıştır.** İnsülin direnci bulunan ve bulunmayan hipertansifler, ile hipertansif diabetiklerden mikroalbüminürisi olan olgularda, normoalbüminürik olgulara göre daha düşük protein-C aktivitesi saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diabetik hipertansifler arasında diabetik kontrolünün iyi veya kötü oluşuna göre protein-C değerlerinde önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Hipertansif diabetik grupta periferik damar hastalığı bulunan mikroalbüminürik ve makroalbüminürik olgularda periferik arter hastalığı bulunmayanlara göre daha düşük protein-C aktivitesi saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgularımız Chaid ve arkadaşlarının (112) bulguları ile uyumludur. Araştırmacılar; mikroalbüminürik olgularda protein-C seviyelerindeki yükselmeye rağmen mortalitenin artmasını faktör VII / protein-C veya fibrinojen / protein-C oranının yükselebileceği ya da protein-C aktivitesinin düşebileceği varsayımıyla açıklamışlardır. Protein-C aktivitesi ile ilgili bulgularımız bu düşüncüyü desteklemektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda diabetik hipertansif grupta yer alan, aynı zamanda koroner arter hastalığı bulunan mikroalbüminürik olgularda normoalbüminürik olgulara göre hafifçe daha düşük protein-C değerleri saptanmıştır. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan mikroalbüminürik olgularda önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Friesewinkel ve arkadaşları (118) da koroner arter hastalığı olgularında protein-C değerlerinin değişmediğini göstermişlerdir. Viganò ve arkadaşları (117) ise diabetik hastalarda görülen iskemik kalp hastalıklarında protein-C seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Biz bu tür çalışmalarda kıyaslama yaparken mikroalbüminürinin varlığının daima hesaplanması gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmamızda insülin direnci bulunmayan hipertansif grupta ve diabetik hipertansif grupta yer alan mikroalbüminürik olgularda normoalbüminürik olgulara göre daha yüksek protein-S aktiviteleri bulunmuş olup insülin direnci bulunan olgularda ise bulgular tam tersine, mikroalbüminürik olgularda normoalbüminürik olgulara göre daha düşük protein-S aktivitesi saptanmıştır. Diabetin kontrolüne göre ise önemli önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda yer alan diabetik hipertansif gruptaki periferik damar hastalığı bulunan mikroalbüminürik olgularda periferik damar hastalığı bulunmayan mikroalbüminürik olgulara göre daha yüksek protein-S aktivitesi saptanmıştır. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Knobl ve arkadaşları (30), renal zararlanma saptanan tip I diabetik hastalarda protein-S seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Benzer artışı Lee ve arkadaşları, (109) renal zararlanma bulguları saptanan tip I diabetik hastalarda bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Anzola ve arkadaşları ise iskemik serebrovasküler olaylarda protein-S'in azaldığını ortaya koymuşlardır (119). Uluten (120), koroner arter hastalığı bulunan diabetiklerde protein-C ve protein-S değerlerinin azaldığını ifade etmektedir. Ancak bütün bu çalışmalarda insülin direnci ele alınmamış olup, çalışmamız mikroalbüminüri-protein-S ilişkisinde insülin direncinin rolünün olabileceği ve insülin direnci bulunan olgularda bulunmayanlara göre yukardaki bulguların değişebileceğini telkin etmektedir. Çalışmamızda diabetik hipertansif gruptaki mikroalbüminürik ve normoalbüminürik altgruplarda yer alan koroner arter hastalığı mevcut olgularda koroner arter hastalığı bulunmayanlara göre daha yüksek protein-S değerleri saptandı. Ayrıca koroner arter hastalığı bulunan olgularda mikroalbüminüriklerde normoalbüminüriklere göre daha yüksek protein-S değerleri saptandı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Knobl ve arkadaşları (64) tip I diabetik hastalarda protein-S değerlerinin albüminüri ile ilişkili olduğunu ortaya konulmuş olup sonuçlarımız bu bulguların tip II diabetikler için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Kötü kontrollü diabetik hipertansifler arasındaki mikroalbüminüriklerle insülin direnci bulunan hipertansifler arasındaki mikroalbüminürikler arasında protein-S bakımından önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Diabetik hipertansif grupta iyi kontrollülerle kötü kontrollüler arasında önemli farklılık gözlenmemiştir. Aynı grupta yer alan normoalbüminürik, mikroalbüminürik ve makroalbüminürik olgular içindeki periferik damar hastalığı bulunan olgularda

bulunmayanlara göre önemsiz derecede düşük antitrombin-III düzeyleri saptanmıştır. Donders ve arkadaşları (121) 96 tip II diabetik olguda mikroalbuminüri ile antitrombin-III seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı sonucuna varmışlardır. Lee ve arkadaşları (109) ise tip I diabetik hastalarda mikroalbuminürik olgularda normoalbuminüriklere göre daha yüksek antitrombin-III seviyeleri saptamışlardır. Bulgularımız Donders ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur.

Çalışmamızda diabetik hipertansif grupta yer alan hem normoalbuminürik ve hem de mikroalbuminürik altgruplardaki koroner arter hastalığı saptanmış olgularda saptanmayanlara göre daha yüksek antitrombin-III değerleri bulunmuş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Handa ve arkadaşları (122), koroner arter spazmı bulunan olgularda daha düşük antitrombin-III seviyeleri saptamışlardır. Uluten (120), vasküler komplikasyonu bulunan diabetiklerde trombin-antitrombin-III komplekslerinin arttığını bildirmektedir. Bu bilgiler, antitrombin-III hakkında yorum yapmamızı güçleştirmektedir.

İnsülin dirençli hipertansif grupta yer alan mikroalbuminürik olgulara göre diabetik hipertansif gruptaki kötü kontrollü mikroalbuminürikler olgularda hafifçe daha düşük protein-C değerleri saptandı.

Koagülasyon inhibitör faktörlerin insülin direnci olan olgular ile kötü kontrollü diabetik olgularda farklı bulunmaması, hiperglisemi ve metabolik sonuçlarının vasküler hasara yol açarken koagülasyon inhibitör faktörlerin olayda minör rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Çalışmamızda insülin direnci bulunan olgularda da bu faktörlerin insülin direnci olmayanlardan farklı olmadığı bulunmuştur. Oysa insülin direncinin değişik mekanizmalarla vasküler zararlanmaya yol açtığı çok iyi bilinmektedir (123). Çalışmamız, insülin direncinde vasküler hasara yolaçan nedenin koagülasyon inhibitör faktörlerin dışında aranmasına olan eğilimi ortaya koymaktadır. Olgu sayıları her zaman gözönüne alınmalıdır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda tek başına insülin direnciyle koagülasyon inhibitör faktörler arasındaki ilişkiyi gösterebilecek kesin deliller saptanamamıştır. Bu bulgu, insülin direnciyle vasküler hasar arasında bulunduğu iyi bilinen ilişkinin koagülasyon inhibitör faktörlerinin dışındaki nedenlerle oluşabileceğini düşündürülebilir.
2. Diabetes mellitusun metabolik sonuçları ile koagülasyon inhibitör faktörler arasında direkt ilişki saptanamamıştır.
3. Sonuçlarımız, mikroalbuminürinin koagülasyon inhibitör faktör aktivitelerini belirleyen iyi bir parametre olmadığı izlenimini vermektedir.
4. İlave olarak, çalışmamızın sonuçları, "koagülasyona eğilim, polimetabolik sendromun bir komponentidir" iddiasını ortaya koyma ya yetmemektedir.

ÖZET

Günümüzün en önemli mortalite nedenlerinden biri myokard infarktüsüdür. Myokard infarktüsünün, koronerlerdeki aterosklerotik plak üzerinde tromboz ile oluştuğu bilinmektedir. Çalışmalar, mikroalbuminüri tespit edilen insüline bağımlı olmayan diabetik hastalarda, normoalbuminürik insüline bağımlı olmayan diabetik hastalara göre koroner aterosklerozun 2 kat, kardiovasküler ölümlerin ise 15 arttığını ortaya koymuştur. Fakat bunun hangi mekanizma ile meydana geldiği tespit edilememiştir.

Çalışmamızda insülin direnci ve koagülasyon inhibitör faktörlerin (protein-C, protein-S ve antitrombin-III) aktivite eksikliğinin mikroalbuminüri-kardiovasküler mortalite ilişkisi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla, yaşları 40-60 arasında, vücut kitle indeksleri 27 kg/m^2 'nin altında 20 nondiabetik (insülin direnci bulunan 8 olgu ile insülin direnci bulunmayan 12 olgu) ve 40 diabetik erkek hastada idrar albümin ekskresyon hızı, plazma protein-C, protein-S aktiviteleri ve antitrombin-III değerleri ölçüldü. Ayrıca nondiabetik hastalarda insülin direncinin bulunup bulunmadığı, diabetik hastalarda ise plazma glukozunun regülasyonu, koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığı araştırıldı.

Gerek insülin direnci bulunan ve bulunmayan nondiabetik gruplarda ve gerekse diabetik grupta üriner albümin ekskresyon hızlarına göre protein-C, ve protein-S aktiviteleriyle antitrombin-III seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bundan başka, diabetik gruptaki normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olgularda koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı varlığına ve yokluğuna ve diabetin iyi yahut kötü kontrolüne göre protein-C ve protein-S aktivitesiyle antitrombin-III değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Biz, mikroalbuminüri - kardiovasküler mortalite ilişkisini açıklamak için koagülasyon inhibitör faktörler ve diğer mekanizmalar üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğu sonucuna vardık.

SUMMARY

Today, one of the most important cause of deaths is acute myocardial infarction. It's known that the acute myocardial infarction has occur with thrombosis on an atherosclerotic plaque. Previous studies have suggested that coronary atherosclerosis is higher twofold and cardiovascular deaths is higher fiveteenfold in microalbuminuric non-insulin dependent diabetic patients than normoalbuminuric non-insulin dependent diabetic patients. But it could not determine which mechanism is associated.

The aim of our study was determine effect of coagulation inhibitor factors (protein-C, protein-S and antithrombin-III) activity and insulin resistance on microalbuminuria and cardiovascular deaths relationship.

Urine albumin excretion rate, plasma protein-C and protein-S activity and antithrombin-III levels measured on 20 non-diabetic hypertensive males (8 cases with insulin resistant and 12 cases without insulin resistant) and 40 diabetic hypertensive males who aged 40-60 and body mass index < 27 kg/m². In additionally, insulin resistance searched in non-diabetic patients and plasma glucose regulation, coronary artery disease and peripheral vessel disease searched in diabetic patients.

There are not significant differences between the groups of hypertensive patients with insulin resistance and hypertensive patients without insulin resistance and hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus according to their urinary albumin excretion rates. Moreover, there is not significant differences according to presence or absence of coronary artery disease, periferal vessel disease and plasma glucose regulation in normoalbuminuric, microalbuminuric and macroalbuminuric diabetic patients.

We conclude that, more extent studies need on the coagulation inhibitor factors and other mechanisms to reveal of the relationship between microalbuminuria and cardiovascular mortality.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Sobel BE: Coronary blood flow and myocardial ischemia: In Braunwald E: Philadelphia, WB Saunders Co. 1992, ed 4, p. 1161-1199
2. Schlant RC, Sonnenblick EH: Normal physiology of the cardiovascular system. In Hurst JW, Schland RC (eds): The Heart, New York: McGraw Hill Co. 1990. ed 7, p. 54-55
3. Swales J, deBono D: Cardiovascular risk factors, London: Times Mirror Lt. 1994. ed 2, p. 12-146
4. Ross R: Factors influencing Atherogenesis. In Hurst JW, Schland RC (eds): The Heart, New York: McGraw Hill Co. 1990. ed 7, p. 877-885
5. Forsblom C, Ekstrand A, Eriksson J (eds): Microalbuminuria in non-diabetic first degree relatives of type 2 diabetic patient. Diabetologia; 35 (Abstract), (Suppl 1): A61, 1992
6. Modan M, Halkin H, Almog S (eds): Hyperinsulinaemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 75: 809-817, 1985
7. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP (eds): Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (synrome X). Diabetes 41: 715-722, 1992
8. Johnston CI, Cooper ME, Nicholls GM. Meeting report of the International Society of Hypertension Conference on Hypertension and Diabetes. J Hypertens.; 10(4): 293-297, 1992
9. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, deFine-Olivarius N, Schmitz A. Microalbuminuria in non-insulin dependen diabetes. Clin-Nephrol.; 38 Suppl 1: p. 28-39,1992
10. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. Diabetes. 43(4): 552-557: 1994
11. Andersen P: Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. J-Cardiovasc-Pharmacol.; 20 Suppl 8: S29-31; 1992
12. Sirtori CR: The physiopathology and pharmacological approach to multiple metabolic and blood coagulation syndromes, the characteristics of atherogenesis. Cardiologia; 36(12 Suppl 1): 7-14, 1991
13. De Fronzo FA, Ferrannini E: Insülin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDDM, obesity hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 14: 173-194, 1991
14. Standl E, Janka HU, Mehnert H: Hyperinsulinemia and macrovascular complications in NIDDM. In: Lefebvre PJ,Standl E (eds) New aspects in diabetes. Berlin, De Gruyter, 1992, pp. 87-95
15. Janka HU, Balletshofer B, Becker A (eds): The metabolic syndrome as a potent risk factor for premature death in NIDDM: The Schwabing Study-9 year follow up. Diab Stoffw 1:2-7, 1992
16. Lebovitz HE: Syndrome X: fact or fiction ? In: Lefebvre PJ. Standl E (ed) New aspects in diabetes. Berlin, De Gruyter, 1992, pp. 23-33
17. Handin RI: Bleeding and Thrombosis: In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher JK (eds): Harrison's Principles of internal medicine, New York: McGraw Hill, 1991, ed 12, p. 348-351

18. Mosher DF: Disorders of blood coagulation: In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC: Cecil Textbook of medicine, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1992, ed 19, p. 999-1003
19. Bick RL: Hypercoagulability and thrombosis. Medical Clinics of North America 78(3): 635-665, 1994
20. Auletta MJ, Heaington JT. Purpura fulminans, a cutaneous manifestations of severe Protein-C deficiency. Arch Dermatol 124: 1387-1391, 1988
21. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the Protein-C system. N Engl J Med 314: 1298-1304, 1986
22. Samlaska CP, James WD: Superficial thrombophlebitis I. Primary hypercoagulable states. J Am Acad Dermatol 22: 975-989, 1990
23. Esmon CT, Owen WG: Protein-C: Biochemistry, physiology and clinical implications. Bloodr 62: 1155-1158, 1983
24. Miller SJ: Dermatologist and Protein-C. J Am Acad Dermatol 19: 904-907, 1988
25. Marlar RA, Griffin JH: Deficiency of Protein-C inhibitor in combined factor V/VIII deficiency disease. J Clin Invest 66: 1186-1189, 1989
26. Shinmyozu K. Protein-C, Protein-S and heparin cofactor II--their significance as the regulatory factors in the blood cogulation cascade. Rinsho-Byori; 42(1): 9-15, 1994
27. Comp PC, Esmon CT: Generation of fibrinolytic activity by infusion of activated Protein-C into dogs. J Clin Invest 68: 1221-1228, 1981
28. Schwarz HP, Heeb MJ, Wenkel-Drake J, Griffin JH: Identification and quantitation of Protein-S in human platelets. Blood 66: 1452-1456, 1985
29. Boz M, Hatemi H, Turan N, Hacibekiroğlu M: Tip II Diabetiklerde Lipoprotein Fraksiyonlarındaki Kolesterol Düzeylerinin Diabet Ayar Durumu ve Komplikasyonlarla İlişkisi. Türk Diabet Yıllığı 1991-1992 Türk Diabet Cemiyeti 1992, pp: 174-84
30. Knobl P, Schernthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A, Prager R, Muller M. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia; 36 (10); 1045-50, 1993
31. Peter JS, Björn D. Resistance to activated Protein-C as a basis for venous thrombosis. N Eng J Med, 330(8), 517-522, 1994
32. Susuki K, Nishioka J, Hashimoto S: Protein-C inhibitor purification from human plasma and characterization. J Biol Chem 258: 163-8, 1983
33. Horellou MH, Conrad J, Bertina RM, Samama M: Congenital Protein-C deficiency and thrombotic disease in nime French families. Br Med J 289: 1285-7, 1984
34. Zauber NP, Stark MW: Succesful warfarin anticoagulation despite Protein-C deficiency and a history of warfarin necrosis. Ann Intern Med 104: 659-60, 1986
35. Home PD, Johnston DG, Alberti KG: Fundamentals of Clinical Endocrinology, New York: Churchill Livingstone Co. 1989 ed 4, p. 318-362
36. Lebowitz HE, Feinglos MN: Diabetes Mellitus: In Kohler PO, Jordan RM: Clinical Endocrinology, Philadelphia: Wiley Medical Publication, 1988: p. 575-603
37. Hassan TA: Guide to medical Endocrinology, London: MacMillan Ltd 1985 ed 1, p. 87-124

38. Olefsky JM: Diabetes Mellitus: In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC: Cecil Textbook of medicine, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1992, ed 19, p. 1291-1310
39. Oparil S: Arterial Hypertension: In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC: Cecil Textbook of medicine, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1992, ed 19, p. 254-255
40. Weidmann P: Essential, renal and endocrine hypertension. Massry SG, Glasscock RJ (ed): In Textbook of nephrology, Baltimore, Williams and Wilkins, 1989, p.1020 -1080
41. Diabetes Mellitus: Foster DW: In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher JK (eds): Harrison's Principles of internal medicine, New York: McGraw Hill, 1991, ed 12, p. 1757-1758
42. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595, 1988
43. Reaven GM: Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia: Role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. *Diabetes Metab* 17:78, 1991
44. Karan JH. Type II Diabetes and Syndrome X: Pathogenesis and Glycemic Management. *Endocrinology and Metabolism. Med Clin North Am* 21: 329, 1992
45. Kaplan NM: The deadly quartet. Upper body obesity glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514, 1989.
46. Onat A, Şenocak MŞ: Türk koroner hastalarında risk faktörlerin sıklığı, kümelenmesi ve bunların yol açtığı nisbi risk. *Türk Kardioloji Derneği Araştırma* 20:129, 1992.
47. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ (eds): Fish oil prevents insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 3:373, 1990.
48. Shihabi ZK, Konen JC, O'Connor ML. Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. *Clin Chem*; 37: 621-624, 1991
49. Viberti G, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes*; 33: 686-692, 1984
50. Hawthorne VM. Preventing the kidney disease of diabetes mellitus: public health perspectives. *Am. J. Kidney Dis*; 13: 1-6, 1989
51. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end stage renal failure. *Med Clin North Am*; 72: 1465-1492, 1988
52. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*; 311; 89-93, 1984
53. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med*; 5: 126-134, 1988
54. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet*; 2(8610): 530-533, 1988

55. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*; 32: 219-226, 1989
56. Joseph C Konen, Zakariaya K, Shihabi. Mikroalbuminüri ve diabetes mellitus. *American Family Physician*; 48(8): 439-444, 1993
57. Nontagna G, Buzio C, Calderini C, Quaretti P, Migone L. Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period. *Nephron*; 35: 143-144, 1983
58. Mohamed A, Wilkin T, Leatherdale BA, Dowe D. Response of urinary albumin to submaximal exercise in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes. *Br Med J [Clin Res]*; 288: 1342-1343, 1984
59. Gundersen JH, Jacobsen FK, Pedersen EB, Vittinghus E. Renal protein handling in normal, hypertensive and diabetic man. *Contrib Nephrol*; 24: 139-152, 1981
60. Terai C, Nojima Y, Takano K, Yamada A, Takaku F. Determination of urinary albumin excretion by radioimmunoassay in patient with subclinical lupus nephritis. *Clin Nephrol*; 27: 79-83, 1987
61. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med*; 311: 365-372, 1984
62. Gatling W, Mullee MA, Knight C, Hill RD. Microalbuminuria in diabetes: relationship between urinary albumin excretion and diabetes-related variable. *Diabetic Med* 1988; 5: 348-351
63. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, el-Gohari MR, Murrells TJ, Scott GS, et al. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*; 31: 82-87, 1988
64. Knöbl P, Schernthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A, Prager R, Müller M. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *The American Journal of Cardiology*; 71: 778-82, 1993
65. Microalbuminuria predicts proliferative diabetic retinopathy [letter]. *Lancet*; 1(8444): 1512-1513, 1985
66. Vigstrup J, Mogensen CE. Proliferative diabetic retinopathy: at risk patients identified by early detection of microalbuminuria. *Acta Ophthalmologica*; 63: 530-534, 1985
67. Dyck PJ. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: Saunders. 1987: 223-236
68. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes*; 39: 761-767, 1990
69. McCrary RF, Pitts TO, Puschett JB. Diabetic nephropathy: natural course, survivorship and therapy. *Am J Nephrol*; 1: 206-218, 1981
70. Bennett PH. 'Microalbuminuria' and diabetes: a critique-assessment of urinary albumin excretion and its role in screening for diabetic nephropathy. *Am. J Kidney Dis*; 13: 29-34, 1984
71. Konen JC, Dignan MB, Summerson JH. An intensive diabetic health promotion program. In: *Papers from the 13th Annual Conference on Patient Education*. Kansas City, Mo.; American Academy of Family Physicians, Society of Teachers of Family Medicine; 301-320, 1991

72. Rose GA, Blackburn HW: Cardiovascular survey methods. WHO monogr Ser 56:93,1968
73. Calbreath DF: Clinical Chemistry. A Fundamental Textbook .Philadelphia: WB Saunders Co.,1992; p. 68
74. Diagnostic Systems Group: Synhcron Cx5 diagnostics and trouble shosting guide. Brea, U.S.A. 1990
75. Collins CG, Sethi M, MacDonald FA, Brown D, Viberti GC: Storage temperature and differentign methods of sample preparation in the measurement of urinary albumin. Diabetologia; 36 (10): 993-997, 1993
76. Shen DC, Shieh SM, Fuh MT (eds) Resistance to Insülin Stimulated Glucose Uptake in Patients with Hypertension. J Clin Endocrinol Metab 66: 580,1988.
77. Kaplan AL: Carbonhydrates and metabolites. In Kaplan AL, Pesce AJ Clinical Chemistry, St.Luis: The CV Mosby Company,1984: p.1032-1034
78. Fiad TM, Freaney R, Murray B (eds): The Prevalence of microalbüminuria and associated risk factors in a population with insulin-dependent diabetes mellitus. Ir J Med Sci; 162(8): 318-20, 1993
79. Martini J., Stocker K: Fast functional protein C assay using Protac, a novel protein activator. Thromb. Res., 43, 253-264, 1986
80. Wolf M, Boyer NC, Martinoli JL (eds): A new functional assay for human protein S activated factor V as substrate. Thromb. Haemostasis, 62. 1144-1145, 1989
81. Fahey JL, McKelvey EM. Quantitative determination of serum immunoglobulins in aktibody-agar plates. J. Immunol, 94, 84-90, 1965
82. Mancini G, Vaerman JP et al. Protides of the biological quantitation fo antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem, 2, 235-254, 1964
83. Falcao J, Martin MJ, Carreiras F, Charneco da Costa J. Hyperinsulinism and insülin resistance in obesity. Arquivos de medicina, Vol.7, Supl.7, 1993.
84. Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Allen TJ, Goodall I, Young V, Seeman E, Murray RM, Cooper ME, Jerums G: Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease, Kidney International 44: 855-859, 1993
85. Türkalp Işıl, Turan Zeynep L. Tip II diabetiklerde idrar mikroalbümin konsantrasyonu ile metabolik kontrol arasındaki ilişki. Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi, 34: 1-5, 1992
86. National Diabetes Data Group: Classification in diagnosis of diabetes mellitus and other cathegories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039-57, 1979
87. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB (eds): Yaşlı Kadınlarda Ayak bileği/kol kan basıncı indeksi düşüklüğü ve mortalite. JAMA (Türkiye); 270: 465-469, 1993
88. Yudkin JS: Factors influencing threshold and choise of treatment for hypertension in NIDDM: Cardiovascular factors. Diabetes Care 14 (suppl 4): 27-32, 1991
89. Niskanen L, Laakso M. Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes meliltus. Metabolism; 42(12): 1541-1545, 1993
90. Thulin T, Andersson G, Schersten B: Measurement of blood pressure: routine test in need of standardization. Postgrad Med J, 521: 390, 1975
91. Shihabi ZK, Konen JC. Urinary albumin "microalbuminuria" in diabetes mellitus. Check sample. Clin Patol 1992; 32: 92-94): 1-8, 1992

92. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy [Clinical conference]. *Kidney Int*; 31: 673-689, 1987
93. Wayne H, Sheu H, Jeng YC, Shieh SM, Fuh MMT, Shen DDC, Chen YDI, Reaven GM: Insulin resistance and abnormal electrocardiograms in patient with high blood pressure. *Am J Hypertens* ;5:444-448. 1992
94. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay. *Diabetes.*, 12, 197-207. 1963
95. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237, E214-223, 1979.
96. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TDR, Peto J: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*, 28, 1086-1096, 1979
97. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS (eds): Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419, 1985
98. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* ; 310:356-360, 1984
99. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells T: Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1: 17-19, 1984
100. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GO, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* ; 340: 319-23, 1992
101. Kazuomi Kario, Toshiyuki Sakata, Takefumi Matsuo, Toshiyuki Miyata. Factor VII in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet*, 342, p: 1552, 1994
102. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T: Coronary heart disease in young type I (insulin-dependend) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 30: 144-148, 1984
103. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onsen diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984
104. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud I, Murrells T: Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. *Diabetic Med* 1:17-19, 1984
105. Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria; a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes: a 10 year follow-up of 503 patients. *Diabetic Med* 5: 126-134, 1984
106. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor for mortality in NIDDM. *Diabetes* 41:736-741, 1992
107. Donders SH, Lustermaans FA, ven-Wersch JW. The effect of microalbuminuria on glycaemic control, serum lipids and haemostasis parameters in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Ann-Clin-Biochem*; 30(Pt 5): 439-44 , 1993

108. Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, Stella S, Vuolo A, Pagano G. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*; 43 (3): 426-9, 1994
109. Lee P, Jenkins A, Bourke C, Santamaria J, Paton C, Janus E, Best J. Prothrombotic and antithrombotic factors are elevated in patients with type 1 diabetes complicated by microalbuminuria. *Diabet-Med*; 10(2): 122-8, 1993
110. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprangue EA, Kelly JL, Suenram CA, Rozek MM: Atherosclerosis as an Inflammatory Process. In *Atherosclerosis* (Editor K.T.Lee) *Annals of the New York Acad. Sci* Volume 454 pp: 115-120
111. al Nozha M, Gader AM, al Momen AK, Noah MS, Jawaid M, Arafa M. Haemostatic variables in patients with unstable angina. *Int-J-Cardiol*; 43(3): 269-77, 1994
112. Chaid A, Iverius PH, Brunzell JD: Lipoprotein lipase Section by Human Monocyte Derived Macrophages *J Clin Invest* 69: 490-93, 1982
113. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet II*: 533-537, 1986
114. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated Protein-C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A*, 15; 91(4): 1394-400, 1994
115. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein-C: prediction of a cofactor to activated Protein-C. *Proc Natl Acad Sci USA*: 90: 1004-8, 1993
116. Dahlback B. Familial thrombophilia associated with resistance to activated Protein-C is due to deficiency of a novel Protein-C cofactor. *Thromb Haemost*; 69-978. abstract, 1993
117. Vigano S, Mannucci PM, D'Angelo A et al.: Protein-C antigen in not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb Haemost* 52: 263-266, 1986
118. Friesewinkel O, Marbet GA, Ritz R. Factor VII and protein-C markers are no prognostic indicators in acute coronary heart disease. *Schweiz-Med-Wochenschr*, 23; 123(3): 82-4, 1993
119. Anzola GP, Mogoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of Protein-C and Protein-S. *Stroke*; 24(10): 1496-500, 1993
120. Uluten ON: Haemostasis and Atherosclerosis in *Recent Advances in Blood Coagulation* (Edited by L.Poller) Churchill Livingstone Edinburg pp: 53-78, 1991.
121. Donders SH, Lusterms FA, ven-Wersch JW. The effect of microalbuminuria on glycaemic control, serum lipids and haemostasis parameters in non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann-Clin-Bioche* ; 30(Pt 5): 439-44, 1993
122. Handa K, Kimoto K, Kawaguchi H, Mori T, Matsunaga A, Sasaki J, Arakawa K. Plasmin and thrombin inhibitors in essentially untreated patients with coronary artery spasm. *Int-J-Cardiol*; 31; 42(3): 263-7, 1993
123. Nakao J, Ito H, Kanayasu T (eds): Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-1-hydroxy -5,8,10,14 -eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. *Diabetes* 34: 185, 1985

