

مقاله اصلی

بررسی سطح ADMA و CRP در بیماران دیابتی با و بدون آلبومینوری

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۲۰

خلاصه

مقدمه

با توجه به شیوع روز افزون دیابت تیپ دو در سراسر جهان و اینکه عامل اصلی ESRD بیماری دیابت می باشد؛ مشخص کردن پاتوژنز عوارض کلیوی در بیماران دیابتی به خصوص در مراحل اولیه جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است. این مطالعه با هدف مقایسه سطح ADMA و CRP در بیماران دیابتی نوع دو با و بدون آلبومینوری انجام شد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی که در بیمارستان ولیعصر در سال ۱۳۹۲ انجام شد. ۸۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در دو گروه دارای آلبومینوری و بدون آلبومینوری وارد مطالعه شدند. سطوح ADMA و CRP در همه بیماران و HbA1C, FBS و کراتینین سرم اندازه گیری شد. اطلاعات با آزمون های تی، من ویتنی، پیرسون، اسمیر نوف کلوگروف و SPSS بررسی شد.

نتایج

در این مطالعه، سطح CRP در گروه آلبومینوری بیشتر از گروه بدون آلبومینوری بود اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی داری بود. و ارتباط سطح CRP و ADMA در ۲ گروه براساس سطوح مختلف CRP ($CRP > 3/5$)، ($CRP < 3/5$) انجام شد. در گروه آلبومینوری سطح ADMA هم در سطح پایین CRP ($CRP < 3/5$) و هم در سطح بالای CRP ($CRP > 3/5$) بالا می باشد، ولی در گروه بدون آلبومینوری سطح ADMA در سطح پایین CRP، پایین و در سطح بالای CRP، بالا می باشد؛ یعنی سطح ADMA به موازات بالا رفتن سطح CRP افزایش می یابد.

نتیجه گیری

با توجه به ارتباط مثبت میان ADMA با CRP در گروه بدون آلبومینوری و افزایش سطح ADMA مطابق با شرایط High CRP در گروه بدون آلبومینوری می توان نتیجه گرفت که ارتباط بین مارکهای التهابی و دیس-فانکشن اندوتلیال نقش مهم التهاب مزمن زمینه ای را در پاتوژنز عوارض میکرو واسکولار کلیوی در شروع نروپاتی مطرح می کند و عدم تفاوت سطح ADMA در گروه آلبومینوری چه در سطح پایین یا بالای التهاب نشان می دهد که زمانی که آلبومینوری ایجاد می شود عوامل دیگری غیر از مسیر التهاب و CRP در پاتوژنز آن مشارکت دارد.

کلمات کلیدی: آلبومینوری، دیابت نوع دو، ADMAT (Asymetric Dimethylarginine) C- (Reactive Protein)

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

زهرا داودی*

نرگس زاهد

۱-استادیار غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲-استادیار نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* تهران- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،

تهران، ایران

تلفن: ۹۱۲۵۱۲۳۱۹۸-۹۸+

email: Davoudi5842@yahoo.com

مقدمه

در سالهای اخیر به دلیل تغییر شیوه زندگی و افزایش چاقی شیوع ابتلا به دیابت نوع دو تشدید یافته است (۱). حدود ۹۰٪ بیماران مبتلا به دیابت از نوع دو می باشند. از عوارض مهم بیماری دیابت نفروپاتی است که علت اصلی عوارض و مرگ و میر در بیماران دیابتی می باشد و تقریباً ۵ - ۴۰٪ بیماران دیابت تیپ دو دچار نارسایی کلیه می شوند و ۲۰٪ در زمان تشخیص نارسایی کلیه دارند و ۴۰٪ در طی ۱۰ سال دچار نارسایی کلیه و نفروپاتی می شوند، ضایعات کلیوی در دیابت نوع دو، هتروژن بوده و از پیچیدگی بیشتری نسبت به دیابت نوع یک برخوردارند (۲).

آلبومینوری مارکر زودرس نفروپاتی دیابتی است که با تغییرات ساختمانی عروق همراه است. در بیماران دیابت نوع دو، افزایش ترشح آلبومین ادراری ریسک فاکتور بیماری قلبی عروقی نیز می باشد (۳).

ADMA^۱ مهار کننده رقابتی محصول متابولیت ال آرژنین در سنتز نیتریک اکسید است؛ اگرچه ADMA به وسیله کلیه ها دفع می شود ولی مسیر متابولیسم آن تخریب به وسیله دی متیل آمینو هیدرولاز^۲، دی متیل آرژنین ۱،۲^۳ (DDAHs) به دی متیل^۴ و ال - سیترویلین^۵ است؛ تولید استرس اکسیداتیو در اثر هیپرگلیسمی باعث اختلال فعالیت DDAHs در عضلات صاف عروق و اندوتلیوم می شود و باعث افزایش ADMA در بیماران دیابتی می شود (۴).

نقش ADMA در بیماران با اختلال عملکرد اندوتلیال شامل بیماری مزمن کلیوی، هیپرتانسیون اسنشال، آترواسکلروزیس ساب کلینیکال و حوادث کرونری مطالعه شده است (۵). ADMA همچنین با عوارض میکروواسکولار دیابت مربوط است. ADMA در بیماران دیابت نوع یک و دو با نفروپاتی دیابتی افزایش می یابد که نشانگر نارسایی کلیه در این بیماران می باشد (۵-۷).

دیابت از جمله بیماریهای است که در آن سیستم ایمنی فعال می گردد؛ اکنون این تئوری تقویت شده است که یکی از عوامل اصلی ارتباط تنگاتنگ بیماریهای قلبی و عروقی و دیابت همین فعال سازی سیستم ایمنی و ایجاد التهاب است؛ پروتئین واکنشگر C (CRP^۶) که در شرایط التهاب حاد مثل بیماریهای عفونی و بیماریهای بافت همبند افزایش می یابد، در دیابتی های تیپ دو و دیابت طول کشیده تیپ یک نیز می توان افزایش این نشانگر التهابی را رد یابی نمود (۸).

این مطالعه با هدف بررسی سطح ADMA در بیماران دیابتی نوع دو با و بدون آلبومینوری در سطوح مختلف CRP انجام شد.

روش کار

این مطالعه به روش توصیفی مقطعی در سال ۱۳۹۲ انجام شد. این مطالعه در بین ۸۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان ولیعصر انجام شد. بدین ترتیب که کلیه افراد مراجعه کننده تا تکمیل حجم نمونه مورد نظر به شرط دارا بودن معیارهای پذیرش انتخاب شدند. معیارهای خروج شامل بیماران با عدم رضایت برای شرکت در طرح، بدخیمی، التهاب و عفونت حاد، نارسایی قلبی پیشرفته، نارسایی کبد بود. و بیماران به دو گروه مورد (آلبومینوری بیشتر از 30mg در ۲۴ ساعت) و کنترل طبیعی (آلبومینوری کمتر از 30mg در ۲۴ ساعت) و تقسیم شدند و اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس و قد و وزن و BMI و طول مدت دیابت و سابقه عوارض مزمن دیابت در فرمهای اطلاعاتی از پیش آماده شده ثبت شد.

جهت انجام آزمایشات برای اثبات وجود یا عدم وجود آلبومینوری از تست ادرار ۱۲ ساعته برای تشخیص به روش توربیدومتری استفاده شد سطح ADMA و CRP در همه بیماران مورد بررسی در وضعیت ناشتا (نخوردن مواد غذایی به مدت ۸ ساعت) با استفاده از روش GC-MS الیزا (ELISA)^۱ و کیت (ADMA-ELISA, DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany) اندازه گیری شد.

^۱ Asymmetric Dimethylarginine^۲ Dimethylaminohydrolases^۳ Dimethylarginine^۴ Dimethylamine^۵ L-Citroline^۶ C-Reactive Protein^۱ Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

جدول ۱ - مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه مورد

P	بدون		دارای
	آلبومینوری	آلبومینوری	
۰/۰۱	۵۵/۰±۱۰/۶	۶۰/۱±۷/۸	سن (سال)
۰/۱۰	۱۱ (۲۷/۵٪)	۱۸ (۴۵/۰٪)	جنس: مرد
	۲۹ (۷۲/۵٪)	۲۲ (۵۵/۰٪)	زن
۰/۷۰	۲۸/۰±۵/۱	۲۸/۵±۵/۳	BMI (kg/m ²)
۰/۲۸	۹/۷±۶/۳	۱۱/۴±۷/۴	مدت ابتلا به دیابت (سال)

جدول ۲ - مقایسه اطلاعات آزمایشگاهی بین دو گروه مورد

P	بدون		دارای
	آلبومینوری	آلبومینوری	
۰/۱۶	۰/۳۹±۰/۱	۰/۴۳±۰/۱۴	ADMA (μmol/L)
۰/۰۵	۳/۸±۳/۴	۵/۶±۴/۵	CRP (mg/dl)
۰/۰۲	۹۹/۹±۳۳/۶	۸۳/۹±۲۶/۴	GFR (ml/min)
۰/۹۸	۱۵۸/۹±۵۳/۱	۱۵۹/۲±۵۸/۷	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۴۹	۸/۹±۲/۵	۹/۳±۲/۶	HbA1C (%)
۰/۰۲	۰/۹۳±۰/۳	۱/۰۴±۰/۳	کراتینین (mg/dl)
۰/۵۸	۱۷۶/۰۲±۳۹/۶	۱۸۱/۲±۴۳/۳	کلسترول (mg/dl)
۰/۹۲	۱۴۷/۶±۸۱/۰۱	۱۴۶/۰۵±۷۳/۴	تری گلیسیرید (mg/dl)
۰/۷۸	۱۰۰/۸۸±۲۷/۹	۱۰۲/۹±۳۶/۶	LDL (mg/dl)
۰/۲۵	۴۲/۱±۱۰/۰	۴۵/۰±۱۲/۵	HDL (mg/dl)

در مطالعه حاضر، ADMA با کراتینین ارتباط مثبت معنی داری را در کل بیماران نشان داد ($r = ۰/۳۵۸$, $p = ۰/۰۰۱$) و ADMA با GFR ارتباط معکوس معنی داری را در کل بیماران نشان داد ($r = -۰/۳۰۶$, $p = ۰/۰۰۶$)، که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. جهت بررسی رابطه ADMA با CRP در گروه‌های مورد بررسی، در زمان آنالیز داده‌ها متوجه توزیع غیرنرمال ADMA شدیم. با توجه به چولگی (Skewed) شکل، ریشه‌ی دوم ADMA (sq ADMA) استخراج شد، و در این حالت توزیع نرمال ADMA به دست آمد و در تست‌های پارامتریک بعدی مورد استفاده قرار گرفت. سپس بر اساس مدل خطی عمومی (general line model) و آنالیز تک متغیره (univariate analysis) ارتباط بین ADMA به عنوان متغیر وابسته در سطوح مختلف CRP ($CRP < ۳/۵$, $CRP > ۳/۵$)، با گروه‌های آلبومینوری و بدون آلبومینوری بررسی شد. (نمودار شماره ۲).

اطلاعات مورد نیاز طرح با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده بیمار و اطلاعات حاصله از برگه‌های آزمایشگاهی به دست آمده در برگه‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده ثبت شدند. کلیه اطلاعات کدگذاری شده توسط برنامه آماری SPSS وارد حافظه رایانه گردیدند.

به جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات، میانگین داده‌های کمی نظیر سن، سطح ADMA و فراوانی داده کیفی نظیر جنس محاسبه گردیدند. مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه با تست‌های تی، من ویتنی و مقایسه متغیرهای کیفی توسط کای - دو صورت پذیرفت، برای محاسبه همبستگی از تست پیرسون استفاده شد جهت بررسی همبستگی میان ADMA با CRP و سایر متغیرهای دیگر که بر اساس سن و جنس تعدیل شده‌اند، در گروه‌های با و بدون آلبومینوری از ضریب همبستگی نسبی^۲ و از مدل کنترل شده (multiple Adjusted models) استفاده شد. لازم به ذکر است پراکنندگی نمونه‌ها توسط اسمیرنوف کل. گروف بررسی شد. $P < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۴۰ نفر دارای آلبومینوری (۲۲ مرد و ۱۸ زن)، ۴۰ نفر بدون آلبومینوری (۱۱ مرد و ۲۹ زن) شرکت داشتند. گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن، مدت ابتلا به دیابت، BMI، و HbA1c با هم سازگار بودند. (جدول ۱). میانگین آلبومینوری در گروه دارای آلبومینوری ۱۱۸ ± ۲۳۸ و در گروه بدون آلبومینوری $۱۱۸ \pm ۱۲/۶$ بود. مقایسه اطلاعات آزمایشگاهی بین دو گروه مورد بررسی در جدول شماره ۲ آمده است. غلظت سرمی ADMA در گروه بدون آلبومینوری $۰/۳۹ \pm ۰/۱۰$ میکرومول بر لیتر و در گروه دارای آلبومینوری $۰/۴۳ \pm ۰/۱۴$ میکرومول بر لیتر بود که با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند ($p = ۰/۱۶$). میزان CRP در گروه فاقد آلبومینوری $۳/۸ \pm ۳/۴$ میلی گرم بر دسی لیتر و در گروه دارای آلبومینوری $۵/۷ \pm ۴/۵$ میلی گرم بر دسی لیتر بود ($P = ۰/۰۵$).

^۲ Adjusted partial correlation coefficient

در گروه آلبومینوری سطح ADMA هم در سطح پایین CRP ($CRP < 3/5$) و هم در سطح بالای CRP ($CRP > 3/5$) بالا است، ولی در گروه بدون آلبومینوری سطح ADMA در سطح پایین CRP ($CRP < 3/5$)، پایین و در سطح بالای CRP ($CRP > 3/5$) بالا است؛ یعنی سطح ADMA به موازات بالا رفتن سطح CRP افزایش می‌یابد.

در سطوح پایین تر CRP سطح ADMA پایین تری در گروه بدون آلبومینوری وجود دارد و با تفاوتی که از ADMA بالاتر در گروه آلبومینوری وجود دارد، در این حالت ارتباط ADMA با آلبومینوری معنی دار می‌شود.

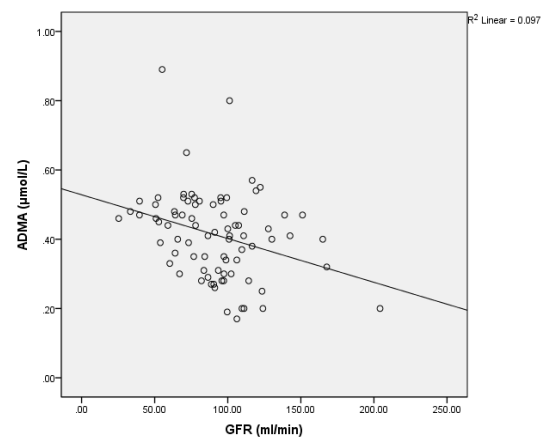
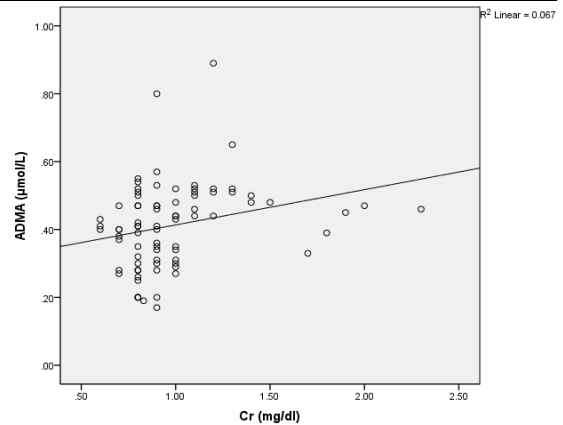
ولی در سطوح بالاتر CRP در گروه بدون آلبومینوری، سطح ADMA به موازات بالا رفتن سطح CRP افزایش می‌یابد و مشابه سطح ADMA در گروه آلبومینوری می‌شود؛ در این حالت ارتباط ADMA با آلبومینوری معنی دار نمی‌شود.

بحث

آلبومینوری یکی از اولین تظاهرات بدون علامت صدمات میکروواسکولار در دیابت است که مشخصه شروع یا پیشرفت نفروپاتی دیابتی است و با افزایش ریسک قلبی عروقی مرتبط است (۹). بنابراین اسکرینینگ برای تخمین آلبومینوری در همه بیماران دیابتی برای مشخص کردن بیماران در معرض خطر عوارض طولانی مدت توصیه می‌شود.

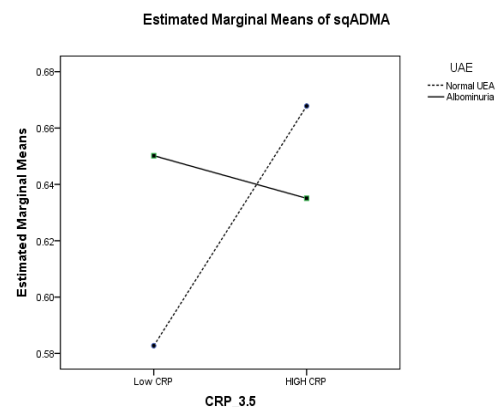
در سالهای اخیر بیومارکرهاى سرمی و ادراری متعددی برای تخمین شروع و پیشرفت آلبومینوری در بیماران دیابتی تیپ ۲ برای جلوگیری از عوارض طولانی مدت کلیوی بررسی شده است.

در این مطالعه، سطح ADMA در گروه آلبومینوری بیشتر از گروه بدون آلبومینوری بود ولی اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌داری نبود که مطابق با مطالعات دیگر در این زمینه نمی‌باشد. (در مطالعاتی که در مصر توسط اسل^۱ و سایر همکاران در سال ۲۰۰۹ و هانای^۲ و سایر همکاران در ژاپن در سال ۲۰۰۸



نمودار ۱- نمودار خطی همبستگی ADMA با GFR

و کراتینین در افراد مورد بررسی



نمودار ۲- ارتباط سطح ADMA و CRP در دو گروه

آلبومینوری و بدون آلبومینوری بر اساس سطح CRP ($P = 0/28$)
 $CRP > 3/5$ و $CRP < 3/5$ ($P = 0/013$)

^۱Assal
^۲Hanai

DDAH (مسیر متابولیسم ADMA) کاهش می‌یابد و منجر به افزایش ADMA می‌شود (۱۱).

مطالعات دیگری که ارتباط مثبت سطح CRP با آلبومینوری را نشان دادند، می‌توان از تحقیقی که توسط زامبرانو گالوان^۳ در سال ۲۰۱۱ و جیانگ^۴ در سال ۲۰۱۲ نام برد، همچنین آبهجیت^۵ و همکاران هم با توجه به گزارشات بدست آمده از NHANES survey در سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۴ ارتباط مثبت سطح بالای CRP با میکرو آلبومینوری را مطرح کردند و التهاب عروقی را که با CRP قابل اندازه‌گیری است در پاتوژنز اولیه بیماری مزمن کلیوی مطرح کردند (۱۲-۱۴).

هایپرگلیسمی در بیماری دیابت با تولید استرس اکسیداتیو باعث افزایش ADMA و مهار نیتریک اکسید می‌شود. علاوه بر این با پیشرفت نوروپاتی دیابتی سطح ADMA به موازات کاهش فانکشن کلیه بالا می‌رود و افزایش آن باعث مهار بیشتر نیتریک اکسید و منجر به اندوتلیال دیس فانکشن و عوارض میکرو و ماکرو و سکولار دیابت می‌شود (۵).

نتیجه‌گیری

با توجه به ارتباط مثبت میان ADMA با CRP در گروه بدون آلبومینوری و افزایش سطح ADMA مطابق با شرایط التهاب بالا (High CRP) در گروه بدون آلبومینوری می‌توان نتیجه گرفت که ارتباط بین مارکرهای التهابی (CRP) و دیس فانکشن اندوتلیال (افزایش سطح ADMA) نقش مهم التهاب مزمن زمینه‌ای را در پاتوژنز عوارض میکرو و اسکولار عروق کلیوی در شروع نوروپاتی مطرح می‌کند و عدم تفاوت سطح ADMA در گروه آلبومینوری چه در سطح پایین یا بالای التهاب (CRP) نشان می‌دهد که زمانی که آلبومینوری ایجاد می‌شود عوامل دیگری غیر از مسیر التهاب و CRP در پاتوژنز آن مشارکت دارد.

انجام شد، ADMA ارتباط مثبتی با پیشرفت بیماری کلیوی و درجه پروتئینوری داشت و به این نتیجه رسیدند که ADMA می‌تواند به عنوان مارکر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران دیابتی به کار رود، این مطالعات به صورت کوهورت و آینده نگر بوده است و بر اساس پیشرفت آلبومینوری در طی فالوآپ چندساله سطح ADMA بالا رفته است و به عنوان مارکر پیشرفت نوروپاتی تایید شده است (۶، ۱۰). ولی مطالعه حاضر به صورت مقطعی انجام شده است. علاوه بر این بیماران بر حسب درجات مختلف آلبومینوری (نورموآلبومینوری و میکروآلبومینوری و ماکرو-آلبومینوری) بررسی شدند و گروه کنترل سالم هم داشتند؛ ولی در مطالعه حاضر طبقه‌بندی آلبومینوری مشابه این مطالعه نبوده و گروه کنترل سالم هم نبود، پس نتایج سطح ADMA را می‌توان به طبقه‌بندی مختلف آلبومینوری در دو مطالعه هم ربط داد. ADMA با کراتینین ارتباط مثبت معنی‌دار و با GFR ارتباط معکوس ضعیف معنی‌داری را در کل بیماران مورد بررسی نشان داد، یافته‌های به دست آمده در مطالعه حاضر توسط دیگر مطالعات تایید شده است (۶، ۷، ۱۰).

در این مطالعه، سطح CRP در گروه آلبومینوری بیشتر از گروه بدون آلبومینوری بود و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌داری نبود و ارتباط سطح CRP و ADMA در دو گروه آلبومینوری و بدون آلبومینوری بر اساس سطوح مختلف CRP انجام شد. در گروه آلبومینوری سطح ADMA هم در سطح پایین CRP ($CRP < 3/5$) و هم در سطح بالای CRP ($CRP > 3/5$) بالا می‌باشد، ولی در گروه بدون آلبومینوری سطح ADMA در سطح پایین CRP ($CRP < 3/5$)، پایین و در سطح بالای CRP ($CRP > 3/5$) بالا می‌باشد؛ یعنی سطح ADMA به موازات بالا رفتن سطح CRP افزایش می‌یابد.

همبستگی مثبت میان ADMA با CRP در گروه بدون آلبومینوری و افزایش سطح ADMA در گروه بدون آلبومینوری در شرایط (High CRP) یا سطح بالای التهاب حاکی از آن است که التهاب اولیه در بیماران دیابتی در افزایش سطح ADMA موثر است که مشابه آن در مطالعات داخل آزمایشگاهی نشان دادند که در شرایط التهاب سطح فعالیت

^۳Zanbrano-Galvang

^۴Jiang

^۵Abhijit

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از استاد ارجمند دکتر نخجوانی و همکاران آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر تشکر و قدردانی می کنند.

پیشنهاد می گردد این مطالعه با حجم نمونه بیشتر و با داشتن گروه کنترل و شناسایی مداخلات دارویی و تکرار آزمایشات انجام شده صورت پذیرد.

References

1. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, et al. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: Emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004;22(4):485-504.
2. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3(8):1458-1466.
3. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51(4): 1157-1165.
4. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987-992.
5. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3):765-769.
6. Hanai K, Babazono T, Nyumura I, Toya K, Tanaka N, Tanaka M, et al. Asymmetric dimethylarginine is closely associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1884-1888.
7. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Shnawa N, Hofer M, Schnabler J, Etmüller Y, et al. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med* 2007;24(1):81-86.
8. Castoldi G, Galimberti S, Riva C, Papagna R, Querci F, Casati M, et al. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with Type2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2007;113(2):103-108.
9. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. (2009) Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1813-1821.
10. Assal HS, Younes K, Alsayed A, Hasan N, Ali AR. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Progression of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney* 2009; 18:247-251.
11. Ueda S, Kato S, Matsuoka H, Kimoto M, Okuda S, Morimatsu M, et al. Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circ Res* 2003; 92(2):226-233.

12. Zambrano-Galvan G, Rodríguez-Morán M, Simental-Mendía LE, Lazalde B, Reyes-Romero MA, Guerrero-Romero E. C-reactive protein is directly associated with urinary albumin-to-creatinine ratio. *Arch Med Res* 2011 Aug;42(6):451-456.
13. Jiang L ,Huang W ,Liang Y ,Wang F ,Duan X ,Yang X, et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein and microalbuminuria in a rural Chinese population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013; 14:118.
14. Kshirsagar AV ,Bomback AS ,Bang H ,Gerber LM ,Vupputuri S ,Shoham DA, et al. Association of C-Reactive Protein and Microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol* 2008 February 1; 101(3): 401-406.
15. Hiragushi K,Sugimoto H ,Shikata K, Yamashita T, Miyatake N, Shikata Y, et al. Nitric oxide system is involved in glomerular hyperfiltration in Japanese normoand micro-albuminuric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53(3):149-159.