

## Özgün Araştırma Makalesi

# Mikroalbuminüri Olmayan Tip 2 Diyabetik Hastalarda Nabız Basıncı ile Üriner Albümin Atılımı Arasındaki Korelasyon

Correlation Between Pulse Pressure and Urinary Albumin Excretion in Type 2 Diabetic Patients without Microalbuminuria

Elif DİZEN KAZAN<sup>1</sup>

1. Sandıklı İlçe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar

### ÖZET

**Amaç:** Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin klinik olarak tespit edilebilen ilk evresidir ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Artmış nabız basıncı da kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmamızda mikroalbuminüri düzeyine ulaşmamış üriner albümin atılımı olan tip 2 diyabetik hastalarda üriner albümin atılımı ile nabız basıncı arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık.

**Yöntem ve Gereçler:** Ocak 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında poliklinik kontrollerine gelmiş tüm tip 2 diyabet hastaları retrospektif olarak incelendi. Üriner albümin atılımı 30 mg/24 saat'in altında olan hastalar çalışmaya alındı. Tekrarlayan kayıtları önlemek amacıyla her hastanın ilk geliş kayıtları incelendi. Hastalar nabız basıncına göre  $\leq 46$  mmHg olanlar, 46-56 mmHg arasında olanlar ve  $\geq 56$  mmHg olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar üriner albümin atılımı açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya %70,1'i kadın (n:103), %29,9'u erkek (n:44) toplam 147 hasta dahil edildi. Nabız basıncı grupları arasında açlık plazma glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin değerleri açısından fark yoktu (sırasıyla p:0,06, p:0,1, p:0,8, p:0,7, p:0,1, p:0,6, p:0,2 ve p:0,09). Ortalama üriner albümin atılımı nabız basıncı  $\leq 46$  mmHg olan grupta  $6,92 \pm 4,2$  mg/24 saat, 46-56 mmHg arasındaki grupta  $11,15 \pm 7,7$  mg/24 saat ve nabız basıncı en yüksek olan grupta ise  $15,31 \pm 5,8$  mg/24saat idi. Grupların üriner albümin atılımı değerleri ile nabız basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu (p<0,0001, r:0,458).

**Sonuç:** Çalışmamız şunu ortaya koymuştur ki; nabız basıncı arttıkça mikroalbuminüri olmayan diyabetli hastalarda üriner albümin atılımı artmaktadır. Bu bulgu mikroalbuminüri gelişimi açısından bir risk faktörü olabilir. Nabız basıncının diyabetik nefropati gelişimi üzerine etkilerini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** albüminüri; diyabetes mellitus; kan basıncı

### ABSTRACT

**Purpose:** Microalbuminuria is the first clinically detectable stage of diabetic nephropathy and a risk factor for cardiovascular diseases. Also increased pulse pressure is regarded as a cardiovascular risk factor. In this study we aimed to investigate the correlation between urinary albumin excretion and pulse pressure in type 2 diabetic patients whom urinary albumin excretion did not reach to microalbuminuria level.

**Material and Methods:** All type 2 diabetic patients were retrospectively analyzed who come for outpatient control between January 2015 and May 2016. Patients have a urinary albumin excretion less than 30 mg/24h were included to study.

First registrations of all patients were studied in order to prevent repeated recordings. Patients were divided into three groups according to pulse pressure as;  $\leq 46$  mmHg, between 46-56 mmHg and  $\geq 56$  mmHg. Groups were compared in terms of urinary albumin excretion.

**Results:** Totally 147 patients were included the study; %70,1 (n:103) were women and %29,9 (n:44) were men. There were no differences between pulse pressure groups regarding to fasting plasma glucose, HbA1c, totally cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, urea and creatinin levels (respectively p:0,06, p:0,1, p:0,8, p:0,7, p:0,1, p:0,6, p:0,2 ve p:0,09). The mean urinary albumin excretion was  $6.92 \pm 4.2$  mg / 24 hours in the group  $\leq 46$  mm Hg,  $11.15 \pm 7.7$  mg / 24 h in the group between 46-56 mmHg and  $15.31 \pm 5.8$  mg / 24h in the group with the highest pulse pressure. There was a statistically significant positive correlation between urinary albumin excretion rates and pulse pressure groups (P <0.0001, r: 0,458).

**Conclusion:** Our study shows that urinary albumin excretion increases with the increase in pulse pressure in diabetic patients without microalbuminuria. This finding may be a risk factor for microalbuminuria development. Further studies are needed to investigate the effects of pulse pressure on diabetic nephropathy development.

**Keywords:** albuminuria; blood pressure; diabetes mellitus

### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Elif Dizen KAZAN

**Yazışma Adresi:** Sandıklı İlçe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,

Sandıklı, Afyonkarahisar

**Tel:** +90 (505) 935 54 64

**E-Posta:** elifdizen@hotmail.com

**Makalenin Geliş Tarihi:** 07.03.2017

**Makalenin Kabul Tarihi:** 20.04.2017

## GİRİŞ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) prevalansı tüm dünyada dramatik bir şekilde artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2014 yılı itibarıyla 18 yaşından büyüklerde 422 milyon kişide DM olduğunu tahmin etmektedir (1).

Ülkemizde de dünya verilerine benzer şekilde DM prevalansı hızla artış göstermektedir. Türkiye’de DM epidemiyolojisini araştıran TURDEP 1 ve TURDEP 2 çalışmalarında 12 yıllık süreçte %90’lık bir prevalans artışı saptanmıştır (2, 3).

Mikroalbuminüri (MAÜ) üriner albümin atılımının (ÜAA) günlük 30-300 mg arasında olması olarak tanımlanabilir. Tip 2 DM hastalarında MAÜ, %20-40 oranında aşikar nefropatiye ilerler ve sonuç olarak hastaların %20 kadarında son dönem böbrek yetmezliği gelişir (4, 5). ÜAA’nda artış genel anlamda vasküler disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6). ÜAA’nın Tip 2 DM hastalarında hipertansiyon (HT) ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

NB; SKB ve DKB arasındaki aritmetik fark olarak tanımlanabilir (8). Artmış NB’nin subklinik kardiyovasküler hasar, sol ventrikül hipertrofisi ve MAÜ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Framingham verilerine göre koroner arter hastalığı riski ile kan basıncı parametreleri değerlendirildiğinde SKB, DKB ve NB arasında koroner arter hastalığı ile en fazla ilişkili bulunan NB olmuştur (10). Yapılan birçok yayında ÜAA ile nabız basıncı (NB) arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (11-14).

Biz de bu çalışmamızda MAÜ’sü olmayan Tip 2 DM hastalarında ÜAA ile NB arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## YÖNTEM ve GEREÇLER

**Hasta seçimi:** Ocak 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında Manisa Demirci İlçe Devlet Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan bütün Tip 2 DM hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya ÜAA’sı 30 mg/gün’ün altında olan hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), açlık plazma glukozu, HbA1c, kolesterol paneli, üre, kreatinin ve ÜAA değerleri kayıt altına alındı. Kan basıncı 130-80 mmHg’nin üzerinde ölçülen hastalar yeni tespit hipertansiyon hastaları olarak kabul edildi. Nabız basıncını etkileyebilecek kalp kapak hastalığı olan hastalar, aktif idrar yolu enfeksiyonu

olanlar, gebeler, Tip 1 DM hastaları, MAÜ pozitif olan hastalar, menstürasyon döneminde olan kadın hastalar, hipertansiyon tanısı bulunan ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar, nefrotik sendrom tanılı hastalar, bilinen böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma retrospektif olarak yapıldığından Etik Kurul onayı alınmamıştır.

**Laboratuvar testleri:** Serum glukoz düzeyleri; enzimatik UV testi (Hekzokinaz yöntemi), HbA1c düzeyleri, Trinity Biotech Premier HB9210 cihazı kullanılarak Boronat afinite HPLC yöntemi ile bakıldı. Total kolesterol, trigliserit ve HDL; enzimatik kolorimetrik yöntemle Beckman Coulter AU 2700 plus biyokimya analiz cihazında ölçüldü. LDL Friedewald formülü ile hesaplandı [LDL= Total Kolesterol- (HDL +Trigliserit/5)]. Üre; kinetik UV testi, kreatinin; kinetik kolorimetrik yöntem (Jaffe yöntemi) ile çalışıldı. ÜAA değerleri her hastanın sabah 8’den ertesi sabah 8’e kadar biriktirdiği idrar örneklerinde mikroalbumin düzeyi türbidimetrik yöntem ile çalışılarak kayıt altına alındı. Yapılan üç farklı ölçümde saptanan SKB ve DKB değerlerinin ortalamaları alınarak SKB ve DKB değerleri belirlendi. “NB= SKB-DKB” formülünden NB, “(2 x DKB +SKB) /3” formülünden ise OKB değerleri hesaplandı. Hastalar NB’a göre NB≤46 mmHg olanlar, NB 46-56 mmHg arasında olanlar ve NB≥56 mmHg olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar ÜAA açısından karşılaştırıldı.

**İstatistiksel yöntem:** Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk testi) incelendi. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki laboratuvar parametreleri karşılaştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm p değerleri 2 yönlü olup, 0.05’e eşit ya da altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya %70,1’i kadın (n:103), %29,9’u erkek (n:44) toplam 147 hasta dahil edildi.

Çalışma grubumuzun medyan yaşı 55 tespit edildi. Hastaların %37,4’ünün (n:55) NB≤46 mmHg olan grupta, %40,8’inin (n:60) NB 46-56 mmHg olan grupta ve %21,8’inin (n:32) NB ≥56 mmHg olan grupta oldukları tespit edildi. Gruplar cinsiyet dağılımı ve yaş açısından birbirine benzerdi (sırasıyla p:0,7 ve p:0,3).

NB $\leq$ 46 mmHg grubun ortalama açlık plazma glukozu 158,55 $\pm$ 71,1 mg/dl, ortalama HbA1c'si 7,16 $\pm$ 1,4 %, ortalama total kolesterolü 192,51 $\pm$ 46,6 mg/dl, ortalama LDL kolesterolü 112,7 $\pm$ 34,5 mg/dl, ortalama HDL kolesterolü 46,04 $\pm$ 9,9 mg/dl, ortalama trigliserid 174,02 $\pm$ 101,5 mg/dl, ortalama üre 32,44 $\pm$ 9,2 mg/dl ve ortalama kreatinin 0,67 $\pm$ 0,1 mg/dl olarak saptandı. NB 46-56 mmHg arasında olan grupta ise ortalama açlık plazma glukozu 134,47 $\pm$ 64 mg/dl, ortalama HbA1c'si 7,1 $\pm$ 1,2 %, ortalama total kolesterolü 192,9 $\pm$ 43,4 mg/dl, ortalama LDL kolesterolü 116,14 $\pm$ 32,8 mg/dl, ortalama HDL kolesterolü 43,47 $\pm$ 9,3 mg/dl, ortalama trigliserid 176,5 $\pm$ 104,9 mg/dl, ortalama üre 32,44 $\pm$ 9,2 mg/dl ve ortalama kreatinin 0,69 $\pm$ 0,1 mg/dl olarak tespit edildi. NB $\geq$ 56 mmHg olan grubun ortalama açlık plazma glukozu 155,12 $\pm$ 57,1 mg/dl, ortalama HbA1c'si 7,8 $\pm$ 1,6 %, ortalama total kolesterolü 185,69 $\pm$ 29,4 mg/dl, ortalama LDL kolesterolü 109,2 $\pm$ 27,4 mg/dl, ortalama HDL kolesterolü 41,5 $\pm$ 7,5 mg/dl, ortalama trigliserid 185,44 $\pm$ 98,4 mg/dl, ortalama üre 29,94 $\pm$ 9,3 mg/dl ve ortalama kreatinin 0,75 $\pm$ 0,2 mg/dl idi. Gruplar arasında açlık plazma glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin değerleri açısından fark yoktu (sırasıyla p:0,06, p:0,1, p:0,8, p:0,7, p:0,1, p:0,6, p:0,2 ve p:0,09). Tablo 1, NB gruplarına göre hastaların genel özelliklerini göstermektedir.

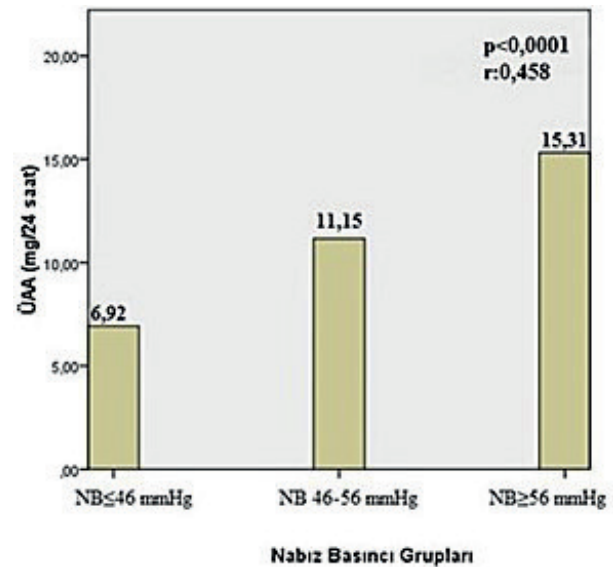
**Tablo 1:** NB gruplarına göre hastaların temel özellikleri.

Parametre	NB $\leq$ 46 mmHg	NB 46-56 mmHg	NB $\geq$ 56 mmHg	p
Cinsiyet (E/K)	16/39	20-40	8-24	0,7
Yaş (medyan)	54	52,5	60	0,3
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	158,55 $\pm$ 71,1	134,47 $\pm$ 64	155,12 $\pm$ 57,1	0,06
HbA1c (%)	7,16 $\pm$ 1,4	7,1 $\pm$ 1,2	7,8 $\pm$ 1,6	0,1
Total kolesterol (mg/dl)	192,51 $\pm$ 46,6	192,9 $\pm$ 43,4	185,69 $\pm$ 29,4	0,8
LDL kolesterol (mg/dl)	112,7 $\pm$ 34,5	116,14 $\pm$ 32,8	109,2 $\pm$ 27,4	0,7
HDL kolesterol (mg/dl)	46,04 $\pm$ 9,9	43,47 $\pm$ 9,3	41,5 $\pm$ 7,5	0,1
Trigliserid (mg/dl)	174,02 $\pm$ 101,5	176,5 $\pm$ 104,9	185,44 $\pm$ 98,4	0,6
Üre (mg/dl)	32,44 $\pm$ 9,2	32,44 $\pm$ 9,2	29,94 $\pm$ 9,3	0,2
Kreatinin (mg/dl)	0,67 $\pm$ 0,1	0,69 $\pm$ 0,1	0,75 $\pm$ 0,2	0,09

Hastaların %28,6'sına (n:42) yeni hipertansiyon tanısı kondu. NB $\leq$ 46 mmHg olan grupta ortalama NB 41,73 $\pm$ 4,1 mmHg, ortalama SKB 119,09 $\pm$ 7,9 mmHg, ortalama DKB 77,36 $\pm$ 6,7 mmHg, ortalama OKB 91,25 $\pm$ 6,8 mmHg ve ortalama ÜAA 6,92 $\pm$ 4,2 mg/24 saat olarak tespit edildi. NB 46-56 mmHg arasındaki grupta ortalama NB 50,67 $\pm$ 2,9 mmHg, ortalama SKB 128 $\pm$ 7,9 mmHg, ortalama DKB 77,33 $\pm$ 8,9 mmHg, ortalama OKB 94,16 $\pm$ 9 mmHg ve ortalama ÜAA 11,15 $\pm$ 7,7 mg/24 saat saptandı. NB en yüksek olan grupta ise ortalama NB 65,31 $\pm$ 7,2 mmHg, ortalama SKB 154,06 $\pm$ 11,5 mmHg, ortalama DKB 88,75 $\pm$ 9,2 mmHg, ortalama OKB 110,5 $\pm$ 9,4 mmHg ve ortalama ÜAA 15,31 $\pm$ 5,8 mg/24saat idi. Gruplar arasında ortalama NB, SKB, DKB ve OKB açısından anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,0001) (Tablo 2). Grupların ÜAA değerleri ile NB'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu (p<0,0001, r: 0,458). Şekil 1, grupların ortalama ÜAA değerlerini göstermektedir.

**Tablo 2:** NB gruplarına göre hastaların temel özellikleri.

Parametre	NB $\leq$ 46 mmHg	NB 46-56 mmHg	NB $\geq$ 56 mmHg	p
NB (mmHg)	41,73 $\pm$ 4,1	50,67 $\pm$ 2,9	65,31 $\pm$ 7,2	<0,0001
SKB (mmHg)	119,09 $\pm$ 7,9	128 $\pm$ 7,9	154,06 $\pm$ 11,5	<0,0001
DKB (mmHg)	77,36 $\pm$ 6,7	77,33 $\pm$ 8,9	88,75 $\pm$ 9,2	<0,0001
OKB (mmHg)	91,25 $\pm$ 6,8	94,16 $\pm$ 9	110,5 $\pm$ 9,4	<0,0001
ÜAA (mg/24 saat)	6,92 $\pm$ 4,2	11,15 $\pm$ 7,7	15,31 $\pm$ 5,8	<0,0001



**Şekil 1:** NB gruplarına göre ÜAA değerlerinin karşılaştırılması.

## TARTIŞMA

NB, SKB ile DKB arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Kırk yaş üstü bireylerde NB'deki artış, arteriyel sertleşmenin bir sonucu olarak kabul edilmektedir (15). Altmış yaş üstü bireylerde ise DKB'deki azalma ve SKB'deki artma nedeniyle NB'nin arttığı düşünülmektedir (16). Yapılan çalışmalarda artmış NB kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (10, 17-20). Ayrıca diyabetik olmayan olgularda ve Tip 2 DM'li hastalarda, artmış NB ile ÜAA arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (21).

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli sebebidir (22). MAÜ, DM'nin mikrovasküler bir komplikasyonu olan diyabetik nefropatinin en erken klinik işaretlerinden birisidir (23). Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM'de diyabetik nefropati prevalansı tanı sırasında %5-10 iken, tanıdan 20 yıl sonra ise %25-60 olduğu tespit edilmiştir (24, 25).

NB yüksek olan hastalarda artan basınç pulsatilitesinin mikrovasküler renal hasarda rol oynayabileceği ve ÜAA'yı artırabileceği düşünülmektedir. Sistemik arteriyel dokuda prekapiller rezistans arteriyoller kanın pulsatil enerjisini absorbe edebilirken, böbrekte glomerüler filtrasyon basıncını koruyabilmek için afferent arteriyolün vasküler direnci sürekli olarak efferent arteriyolün direncinden düşük tutulur. Bu nedenle de glomerül basınç pulsatilitesine daha fazla maruz kalır. MAÜ ile NB arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9, 11).

Çalışmamızın sonuçlarına göre NB, henüz MAÜ düzeyine ulaşmamış ÜAA ile de korelasyon göstermektedir. Farasat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ÜAA ile NB'nin paralellik gösterdiği tespit edilmiştir (26). NB ile normoalbuminürik bireylerde ÜAA arasında korelasyon olması NB'nin MAÜ'ye gidişatın da bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Artmış NB diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörü olarak kullanılabilir.

Kolay ulaşılabilir ve ucuz bir parametreye olan NB'a klinik uygulamada gereken önemin verilmediğini düşünmekteyiz. Tip 2 DM hastalarında özellikle NB düşürücü tedavi modaliteleri ile ÜAA'nda azalma sağlanabilir ve diyabetik nefropatinin ilerlemesi durdurulabilir.

## KAYNAKLAR

1. The World Health Organization. The Diabetes Program. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\_eng.pdf?ua=1] Erişim Tarihi: 10.08.2016
2. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in turkey results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care* 2002; 25:1551-6.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
4. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41(4):758-62.
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225-32.
6. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219-26.
7. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidney international* 2000;57(1):250-7.
8. Kelly R, Hayvard C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652-9
9. Palmas W, Moran A, Pickering T, P. Eimicke J, Teresi J, E. Schwartz J, et al. Ambulatory pulse pressure and progression of urinary albumin excretion in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2006; 48:301-8
10. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100:354-60.
11. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R, et al. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: The HARVEST. *Kidney Int* 2006;70(3):578-84.
12. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006;69(11):2057-63.
13. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Vaccaro V, Tomolillo C, Falgui V Et al. Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19(11):1183-9.

14. Verhave JC, Fesler P, du Cailar G, Ribstein J, Safar ME, Mimran A. Elevated pulse pressure is associated with low renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45(4):586-91.
15. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864-9.
16. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1997; 96:308-15.
17. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Pulse pressure: A predictor of cardiovascular mortality among young normotensive subjects. *Blood Press* 2000; 9:260-6.
18. Mazza A, Pessina AC, Gianluca P, Tikhonoff V, Pavei A, Casiglia E. Pulse pressure: An independent predictor of coronary and stroke mortality in elderly females from the general population. *Blood Press* 2001; 10:205-11.
19. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410-5.
20. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 81:634-9.
21. Knudsen ST, Andersen NH, Mogensen CE. Ambulatory Pulse Pressure and Progression of Albuminuria in Type 2 Diabetes. *Hypertension* 2006; 48:207-8
22. Parving HH. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int* 2001;60(5):2041-55.
23. Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2011; 4:35-40.
24. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med* 1998; 15:551-6.
25. İbrahim HHA, Vora JP. Diabetic nephropathy. *Bailliere's Clin Metab* 1999; 13:239-64.
26. Farasat SM, Valdes C, Shetty V, Muller DC, Egan JM, Metter EJ, et al. Is longitudinal pulse pressure a better predictor of 24-hour urinary albumin excretion than other indices of blood pressure? *Hypertension* 2010;55(2):415-21.