

Tip II Diyabete Bağlı Komplikasyonlarda TNF α ve CRP'nin İnflamatuvar Belirteç Olarak Değerlendirilmesi

Dr. T. ÇEVİKER (1), Dr. F. SAMETOĞLU (1), Dr. F. AKSOY (1), Dr. A. T. ÖZDEMİR (2),
Dr. C. TUHRAL (2), Dr. H. ARAL (2), Dr. G. GÜVENEN (2)

ÖZET

Bu çalışmada tip II diyabetli hastaların uç organ hasarında tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ve c-reaktif proteinin (CRP) kandaki düzeyini araştırdık. Elde edilecek bilgileri, sonuçları etkileyebilecek çeşitli sebepleri, hemoglobinopatili kişiler, yeni antibiyotik kullanımı, anti-inflamatuvar ilaç alımı ve travmaya maruz kalma çalışma dışında bırakılmıştır. HbA1c, Synchron LX-20 (Beckman counter inc, fullerton, Amerika Birleşik Devleti) tarafından ölçülmüştür. CRP (immunodiagnostik AG, Bensheim, Almanya) ve TNF α (Biosource, Nivelles, Belçika) ölçümlerinde ELİSA metodu uygulanmıştır. Tip II diyabetik hastalar kontrol gurubuna göre daha yüksek TNF α düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Hastalar diyabetik komplikasyonlara göre gruplara bölündüğünde; retinopati gelişimi açısından serum CRP düzeyi belirleyici olmadığı tespit edildi. Çalışmada serum TNF α düzeyi diyabetik hastalarda uç organ hasarının belirlenmesinde daha iyi bir belirteç olabileceği anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik komplikasyonlar, serum TNF α ve CRP düzeyleri

SUMMARY

The Plasma Levels of TNF α and CRP in Diabetic Patients

In this study, plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and C-reactive protein (CRP) in diabetic patients with end-organ damage as the late complications of the disease was evaluated. Diabetic patients with concomitant disorders and clinical conditions such as; hemoglobinopathies recent use of antibiotics and nonsteroid antiinflammatory durgs and exposure to trauma which might effect the clinical outcome, and lobartory results, were excluded. To measure plasma HbA1c (Synchron Lx-20, Beckman Counter Inc, Fullertone, USA), to measure plasma CRP (Immunodiagnostic AG, Bensheim, Germany) and to measure plasma TNF-alpha levels (Biosource, Nivelles, Belgium) kittes by ELISA methode were used.

As the results of this clinical studyrevealed; diabetics have more higher plasma level of TNF-alpha than non-diabetic controls. When the diabetic patients with the end-organ damage complications are stratified into subgroups; no clear association was obtained between high plasma levels of CRP and dibetic retinopathy. Also, the results of this study showed that plasma TNF-alpha levels could be a better indicator of diabetic end-organ damage.

Key Words: Diabetic Compications, Plasma CRP and TNF-alpha levels

GİRİŞ

Vasküler disfonksiyon, düşük düzeyli inflamasyon, insülin resistansı ve bozulmuş fibrinoliz, tip II diyabetik hastalarda birçok çalışmada rapor edilmiştir. Sitokin tümör nekrotizan faktör alfa (TNF α), obeziteye bağlı insülin direncinde aracılık etmektedir. Yağ hücrelerinden ve makrofajlardan üretilen TNF α , vasküler komplikasyonlarda sorumlu olabileceği gibi doku remodeling işleminde de rolü olduğu düşünülmektedir. Ne beden kütle indeksi (BKİ) ne de glikolize hemoglobinin, serum TNF α düzeyi ile korrelasyonu yoktur(1). Bu çalışmada amacımız plasma TNF α ve C reaktif protein (CRP) düzeyi-

leri ile tip II diyabetik kişilerde uç organı hasarı arasındaki bağlantıyı araştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışma grubumuz 60 tip II diyabetik bireyden oluşmaktadır. (26 erkek, 34 kadın) Kontrol grubu da 17 kişiden oluşmaktadır. Bireylerin seçiminde sonuçları etkileyeceği düşünülen hemoglobinopati, yeni antibiyotik ve/veya anti inflamatuvar ilaç kullanımı, travma hikayesi olmayanlar alınmıştır. 24 saatlik idrar albumin miktarı ölçülmüştür. Mikrovasküler komplikasyonların belirlenmesi için oftalmolojik muayenesi ve sinir kondaksiyon hızı ölçümü testleri yapılmıştır. Makrovasküler komplikasyonların belirlenmesi için kardiyovasküler hastalık sıklığı (örneğin istikrarsız anjina pektoris ve mi-

*S.B.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (1)
S.B.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya
Laboratuvarı (2)*

yokard infarktüsü) araştırılmıştır. Hastalarda saptanan %6.5 ve üzerindeki HbA1c değerleri kötü kontrollü diyabetin göstergesi olarak kabul edildi. Hastalarımızdaki diyabete bağlı komplikasyonlar ve sıklıkları şöyledir: nefropati (%50), retinopati (%42), iskemik kalp hastalığı (%27) ve periferik arter hastalığı (%35)'tir. Kan HbA1c turbodinamik immune inhibisyon metodu ile, plazma CRP ve TNF α ise ELİSA metodu ile ölçülmüştür. İstatistik analizleri SPSS 10.0 ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

1. Hastalarımızın ortalama yaşları 56.9 ± 11.6 'dır; diyabetli olma süreleri 94 ± 92 aydır; HbA1c 8.86 ± 2.66 ; açlık kan şekeri 235.2 ± 97.2 mg/dl. Kontrol grubumuz $39,7 \pm 14.1$ yaş ($p < 0.05$).
2. Hastaların serum TNF α düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksektir ($p < 0.01$). Fakat serum CRP düzeyinde bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).
3. Diyabetik hastalarda retinopatisi olanlar ($n=25$) ve retinopati olmayanlarda ($n=35$) CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.058$) (Tablo 2).
4. HbA1c düzeyi < 8 % ve HbA1c ≥ 8 % olan hastalar arasında TNF α ve CRP düzeyleri bakımından bir fark yoktur ($p > 0.05$) (Tablo 3).
5. Serum CRP düzeyinin, ürik asit düzeyi ile negatif ($r = -0.258$, $p=0.047$), serum TNF α düzeyi ve üre düzeyi ile pozitif yönde ancak zayıf birliktelik saptandı ($r = 0.392$, $p=0.002$). Serum TNF α HDL kolesterol düzeyi ile, negatif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r = -0.265$, $p=0.041$).

TARTIŞMA

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki tip II diyabet ve insülin resistanslı obezlerde inflamatuvar mediatörler örneğin, plazma TNF α ve IL-6 konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir. İlgi çekici olarak inflamatuvar mediatörlerin artması, gelecekte diyabet ve obezitenin gelişeceğini tahmin etmemizi sağlar. İnflamasyon patogeneğinde iki mekanizma bulunabilir. Birincisi, glikoz ve makronütrient alımı oksidatif ve inflamatuvar gelişmelere sebep olur. Kronik fazda beslenme (obezite), oksidatif stres ile beraber proinflamatuvar bir

durumu oluşturur. İkinci olarak, tip II diyabet ve obezite ile ilişkili olan plazma TNF α ve IL-6 konsantrasyonlarında artış, sinyal iletimini baskılayarak insülin etkisini engeller. Bu durumda insülinin antiinflamatuvar etkisini engeller ve inflamasyonu artırır(2). HsCRP, sICAM-1 ve fibrinojenin dolaşımdaki düzeyinin artması bayanlarda, yaşa bağlı belirgin makuler dejenerasyon (YMD) gelişmesine öncülük eder. Bu olayda yaşa bağlı makuler dejenerasyonda inflamasyonun ana rol oynadığına dair hipotezi destekler(3). Hs-CRP diyabetik olma hastalık süresince ve diyabetik retinopatide değişmez(4). Kang ve arkadaşları tip II diyabetik hastalarda serum hs-CRP ile metabolik sendrom komponentleri ve mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Diyabetik hastalarda nefropati ve nöropatinin olması yada olmaması arasında serum hsCRP düzeylerinde bir fark bulunamamıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar içinde sadece diyabetik nefropati ile serum hsCRP düzeyi arasında bir ilişki tespit edilmiştir(5). Çalışmamızda retinopatili diyabetik hastalarda CRP düzeyi, yaşa ve beden kitlesine indeksine göre, daha yüksek tespit edilmiştir. İnflamasyon diyabetik nefropati oluşumu ve gelişimi için potansiyel bir faktördür. Tip II diyabetli hastalarda idrar TNF α atılımı artışı renal hastalıkla, glomerular ve tubulointerisyel hasarla bağlantılıdır. Diyabetik hastalarda renal zedelenmenin gelişiminde serum TNF α 'nın belirgin bir rolü olduğunu düşünülüyor(6). Nitekim serum hs-CRP ve idrar TNF alfa düzeyi, diyabet süresi ve glikolize hemoglobin düzeyi belirgin şekilde idrar albumin atılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bilinen metabolik ve hemodinamik faktörlere ek olarak inflamasyonun da diyabetik nefropati patogeneğinde rolü olduğu hipotez edilebilir(7). Bizim çalışmamızda diyabetik hastaların nefropatiye sahip olanları ($n=30$) ile olmayanları ($n=30$) arasında TNF alfa yönünden bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$). TNF alfa düzeyleri ve üre arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyonu vardır ($r=0.392$, $p < 0.05$). Kötü glisemik kontrolü olan tip II diyabetik hastalarda TNF alfanın plazma konsantrasyonu artmış olduğu belirtilmiştir(8). Çalışmamızda kötü glisemik kontrolü olan hastalarla HbA1c < 8 tespit edilen hastalar arasında TNF-alfa ve CRP düzeyleri yönünden bir fark bulunamamıştır. CRP nin bilinen en güçlü bağımsız kardiovasküler hastalık habercisi olmasına rağmen bizim çalışmamızda diyabetik hastaların ateroskleroz geli-

şiminde düşük oranda tesit edilmiştir. Diabetik hastaların uç organ hasarının tespitinde TNF alfa daha iyi bir marker olduğu görülmektedir.

Tablo 1: Diyabetik hastaların ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Gruplar	DM (n=60)		Kontrol (n=17)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
CRP (mg/L)	60.18	46.98	60.00	55.52	0.990
TNF- alfa ()	3.78	3.08	2.14	1.34	0.002

Tablo 2: Diyabetik retinopati olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Komplikasyonlar	Var (n=25)		Yok (n=35)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
CRP (mg/L)	73.74	43.26	50.50	47.72	0.058
TNF- alfa ()	3.85	3.40	3.73	2.89	0.887

Tablo 3: Kötü kontrollü diyabetik hastalarla diğer hastaların karşılaştırılması

Gruplar	HbA1c<%8 (n=26)		HbA1c ≥ %8 (n=34)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
CRP (mg/L)	65.17	53.19	56.37	42.06	0.491
TNF- alfa ()	3.50	3.27	4.00	2.96	0.543

Tablo 4: Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Komplikasyonlar	Var (n=30)		Yok (n=30)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
CRP (mg/L)	63.07	45.87	57.30	48.68	0.639
TNF- alfa ()	4.02	3.28	3.54	2.91	0.557

- Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, Glynn RJ, Rifai N, Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2007;125:300-5
- Huang EJ, Kuo WW, Chen YJ, Chen TH, Chang MH, Lu MC, Tzang BS, Hsu HH, Huang CY, Lee SD.** Homocysteine and other biochemical parameters in Type 2 diabetes mellitus with different diabetic duration or diabetic retinopathy. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):293-8. Epub 2005 Dec 15
- Kang ES, Kirn HJ, Ahn CW, Park CW, Cha BS, Lim SK, Kirn KR, Lee HC.** Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69(2): 151-9. Epub 2005 Jan 12
- Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J.** Urinary tumour necrosis factor-alpha excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3428-34.
- Navarro JF, Mora C, Maca M, Garca J.** Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003;42:53-61.
- Chacon MR, Vendrell J, Miranda M, Ceperuelo-Mallafre V, Megia A, Gutierrez C, Fernandez-Real JM, Richart C, Garcia-Espana A.** Different TNFalpha expression elicited by glucose in monocytes from type 2 diabetes mellitus patients. *Atherosclerosis* 2007 Jan 20; [Epub ahead of print]

KAYNAKLAR

- Pfeiffer A, Janott J, Mohlig M, Ristow M, Rochlitz H, Busch K, Schatz H, Schifferdecker E.** Circulating tumor necrosis factor alpha is elevated in male but not in female patients with type II diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997;29:111-4.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A.** Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.