

# Tip 2 Diabetes Mellitusta HbA1c ve s-CRP Değerlerinin Makrovasküler Komplikasyonlarla İlişkisi

Esmâ ALTUNOĞLU (1), Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (1), Füsün ERDENEN (1), Ender ÜLGEN (2), Mustafa BOZ (3), Nurcan ÖZBAŞ (4), Hale ARAL (5)

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Diyabette vasküler komplikasyonlar sıklıkta ve önemli mortalite nedenidir. Artmış CRP ve HbA1c değerleri diyabetik hastalarda komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Bu çalışmada makrovasküler komplikasyonu olan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda HbA1c ve CRP değerlerinin aterosklerozla ilişkisini gözlemlemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya, diyabet polikliniğinde takip edilen ve öyküsünde son bir yıl içinde geçirilmiş koroner by-pass, PTCA-STENT, iskemik CVA (serebrovasküler olay), TIA (geçici iskemik atak) olan 50 hasta (birinci grup) ile komplikasyonu olmayan, HbA1c'si %8'in üzerinde olan 30 hasta (ikinci grup) alındı. Hastaların biyokimyasal parametreleri yanında yüksek duyarlılık CRP (s-CRP) ve HbA1c değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Birinci gruptaki hastaların 17'si by-pass, 23'ü PTCA-STENT, 8'i iskemik CVA, 2'si TIA geçirmişti. HbA1c ortalamaları birinci grupta  $8,53 \pm 2,55$ , ikinci grupta  $9,32 \pm 1,97$  bulundu. s-CRP değerleri 1. grupta  $4,94 \pm 5,58$  mg/dL; 2. grupta  $3,13 \pm 5,44$  mg/dL idi. Gruplar arasında s-CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

**Sonuç:** İnflamasyon göstergesi olarak yüksek duyarlılık CRP ve glisemik kontrolün işaretleri olarak HbA1c değerleri açısından makrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan gruplar arasında fark bulunmakla birlikte tüm hastaların kardiyovasküler risk açısından HbA1c yanında s-CRP değerleri ile de takip edilmeleri önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** s-CRP, HbA1c, Diyabet komplikasyonları

## SUMMARY

**Relationship of s-CRP and HbA1c Values With Macrovascular Complications in Type- 2 Diabetic Patients**

**Introduction:** Vascular complications are frequent in diabetes mellitus and is an important cause of mortality. Increased CRP and HbA1c levels are supposed to be related to diabetic complications. We aimed to see the relationship of atherosclerosis with CRP and HbA1c values in type 2 diabetic patients without macrovascular complications

**Material and Methods:** 80 type 2 diabetic patients were included in the study. Fifty patients in the first group had a history of by-pass, PTCA, STENT, ischemic CVA or TIA within the last year. In the second group there were thirty control patients with diabetes mellitus who had HbA1c levels higher than 8%, and no history of macrovascular complications. Biochemical values along with s-CRP and HbA1c were evaluated

**Results:** 17 patients had history of by-pass, 23 PTCA-STENT, 8 ischemic CVA, 2 TIA in the first group. Mean HbA1c and s-CRP levels were  $8,53\% \pm 2,55$  vs  $9,32\% \pm 1,97$  vs  $3,13 \pm 5,44$  mg/dL in the first group; and  $9,32\% \pm 1,97$  vs  $3,13 \pm 5,44$  mg/dL in the second group. There was no significant difference in s-CRP values.

**Conclusion:** Although there was not a difference with respect to s-CRP as a marker of inflammation and HbA1c as an indicator of glycemik control in our patients, all patients should be recommended to be followed up with these markers for cardiovascular risk.

**Key Words:** s-CRP, HbA1c, Diabetic complications

## GİRİŞ

Diyabet giderek artan görülme sıklığı ve artış oranlarıyla global bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Hastalığa özgü mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ise mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyonlar nondiyabetiklere göre iki kat fazla görülmektedir (1). Arterioskleroz yalnız bir lipid birikiminden ibaret olmayıp inflamasyon ve altta yatan hücrel

ve moleküler mekanizmaların da patogeneizde rol oynadığı bir süreçtir (2). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ise tip 2 DM de görülen en önemli major vasküler komplikasyondur. Birçok çalışmada diyabetik hastalarda yüksek HbA1c seviyelerinin vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Tip 2 diyabetli hastalarda s-CRP değerlerinin de yüksek olduğu bildirilmiştir (4). CRP kendisi komplemanı aktifleştirerek ateroskleroz etkisi yapabilir (5). Biz de çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan tip 2 DM'li hastalarda HbA1c ve s-CRP değerlerinin aterosklerozla ilişkisini gözlemlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, diyabet polikliniğinde takip edilen ve öyküsünde son bir yıl içinde geçirilmiş koroner by-pass, PTCA-STENT, iskemik CVA, TİA olan 50 hasta (Grup 1) ile komplikasyonu olmayan, HbA1c'si % 8'in üzerinde olan 30 hasta (Grup 2) alındı. Bilinen infeksiyon, malinite, kollajen doku hastalığı ve vaskülitli olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların rutin biyokimyasal parametreleri ve HbA1c düzeyleri immünoinhibisyon yöntemi ile Aeroset 2.0 (Abbott Laboratories, USA) cihazında ölçüldü. Yüksek duyarlılık CRP (s-CRP) nefelometrik yöntemle (Beckman Coulter, USA) ölçüldü; kıt prospektüsünde referans aralığı <0.799 mg/dL olarak bildirilmiştir.

## BULGULAR

Birinci gruptaki hastaların (28 erkek, 22 kadın) yaşları ortalama 71 ± 5, diyabet yaşları 11 yıldır. İkinci gruptaki hastaların (17 kadın, 13 erkek) ortalama yaşları 68 ± 3, diyabet yaşları 9 yıldır. Birinci gruptaki hastaların 17'si by-pass, 23'ü PTCA-STENT, 8'i iskemik CVA, 2'si TİA geçirmişti. HbA1c ortalamaları birinci grupta %8,53 ± 2,55, ikinci grupta %9,32 ± 1,97. s-CRP değerleri birinci grupta 4,94 ± 5,58 mg/dL; ikinci grupta 3,13 ± 5,44 mg/dL bulundu.

Hastalara ait veriler Tablo'da gösterilmiştir.

	n	HbA1c	s-CRP	HDL	LDL
Makrovasküler					
Hastalığı olanlar	50	8.53 ± 2.55	4.94 ± 5.58	31.6 ± 12.2	115 ± 41.9
Makrovasküler					
Hastalığı olmayanlar	30	9.32 ± 1.97	3.13 ± 5.44	35.4 ± 13.8	102 ± 39.9

**Tablo: Tip 2 diabetes mellitusta HbA1c ve s-CRP değerlerinin makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi**

Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, diyabet süresi, AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, HbA1c ve s-CRP değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05).

## TARTIŞMA

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite nondiyabetiklere göre daha fazladır. Epidemiyolojik bazı birçok çalışmada (DECODE) glukoz metabolizmasındaki bozuklukla kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (3). İnsülin rezistansı varlığında endotelial disfonksiyon gelişir, ve böylece damarlarda yetersiz dilatasyon ve paradoks konstrüksiyon ortaya çıkar. Yetersiz NO salı-

nımına bağlı olarak gelişen olaylar insülin rezistansı ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkide temel defektir. Sonuçta dokuda biriken reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri vasküler hasar gelişiminde rol oynar (6). HbA1c'nin %7'nin üzerindeki değerlerinde vasküler komplikasyon riskinin arttığı gösterilmiştir.

CRP bir inflamatuvar belirteç olup metabolik sendrom gibi yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabilmesi kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet kronik düşük aktiviteli bir inflamasyonla karakterizedir ve s-CRP bu inflamasyon sürecinin ölçülmesi için uygun bir belirteçtir. İnflamasyonun özellikle düşük dereceli inflamasyonun tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde rolü olduğu kabul edilmektedir. Yüksek s-CRP düzeyleri tip 2 diyabetin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Women's Health Study ve West of Scotland Coronary Prevention Study' de yüksek s-CRP si olanlarda diyabet gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (4,7). Tip 2 diyabetlilerde s-CRP ile gösterilen düşük aktiviteli bir kronik inflamasyon mevcuttur. Bu ilişki obeziteden bağımsızdır. Glisemik kontrolle ve obezitenin derecesi ile korelasyon gösterir (8). Abdominal obezite, proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarının sekresyonu kronik inflamasyonla tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi belirler. Epidemiyolojik veriler ateroskleroz ile CRP arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. CRP kardiyovasküler hastalıklar için zararlı bir prediktördür. Hiperglisemik durumlarda CRP'nin bu zararlı etkisi daha da artmaktadır. Hiperglisemi, CRP ve ateroskleroz arasındaki ilişki klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (7,8). Ayrıca kronik inflamasyon ve diyabet ateroskleroz ve aterotrombotik olaylar için risk faktörüdür. s-CRP değerleri bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 2 diyabetiklerde nondiyabetiklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu değerlerin BMİ (vücut-kitle indeksi), WC (bel çevresi), IMT (intima-media kalınlığı), total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (9). Çalışmalar KVH olan tip 2 DM hastalarda s-CRP ve HbA1c değerlerinin hastaların tanısında prediktif önemi olabileceğini göstermiştir. CRP nin LDL' den daha önemli risk yarattığı iddia edilmiştir. Özellikle CRP ve HbA1c birlikte yüksek olduğunda kötü kardiyovasküler sonuçlar açısından daha yüksek risk yaratır (2,10). İKH olmayan tip 2 DM hastalarında kontrollere yakın CRP değerleri olmakla birlikte İKH bulunan diyabetiklerde CRP değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (11). Japonyada yapılan bir çalışmada CRP ve fibrinojen değerlerinin vasküler komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmış; yalnız fibrinojenin mikrovasküler komplikasyonlarla ilgisi olduğu gözlenmiştir (5).

Çalışmamızın eksik tarafları olarak şunlar ifade edilebilir. Öncelikli araştırmaya alınan hasta sayısı azdır. Bir inflamasyon markını ve koagülasyon faktörü olan fibrinojen değerleri ölçülmemiştir. Makrovasküler komplikasyon göstergesi olarak vakaların İMT, anjio, doppler gibi incelemeleri yoktur, komplikasyonlar yalnız hasta öykülerine dayanmaktadır. Obezite bir karıştırıcı olarak istatistiksel olarak dışlanarak yeniden değerlendirilmelidir.

## SONUÇ

Tip 2 diyabet kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon göstergesi olarak yüksek duyarlıklı CRP ve glisemi kontrolünün işareti olarak HbA1c değerlerinin diyabetik hastalarda kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki rolleri bilinmektedir. Çalışmamızda bu iki değişken açısından makrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan gruplar arasında fark bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Buna rağmen tüm hastaların kardiyovasküler risk açısından HbA1c yanında s-CRP değerleri ile de takip edilmeleri önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Beckman JA, Libby P, Creager MA.** Diabetes mellitus, metabolic syndrome and atherosclerotic vascular disease. Braunwald's Heart disease 7 th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005; 1035-46.
2. **Schillinger M, Exner M, Amighi J, Mlekusch W, Sabeti S, Rumpold H, Wagner O, Minar E.** Joint effect of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation*.2003; 108 :2323-8.
3. **Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria.** DECODE study grup. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
4. **D'Amaro PJ.** Evolution of C-reactive protein as a cardiac risk factor: CRP and type 2 diabetes. [http://www.medscape.com/viewarticle/502691\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/502691_7)
5. **Takebayashi T, Suetsugu M, Matsutomo R, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T.** Correlation of high sensitivity C-reactive protein and plasma fibrinogen with individual complications in patients with type 2 diabetes. *Southern Medical Journal*. 2006; 99 (1): 23-7.
6. **Cercosimo E, DeFronzo RA.** Insulin resistance and endothelial dysfunction : The road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22 (6): 423-36.
7. **Lee CC, Adler IA, Sandhu MS, Sharp SJ, Forouhi NG, Erqou S, Luben R, Bingham S.** Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia*. 2009 DOI 10.1007/s00125-009-1338-3.
8. **Mahajan A, Tabassum R, Chavali S, Dwivedi OP, Bharadwaj M, Tandon N, Bharadwaj D.** High sensitivity C- reactive protein levels and type 2 diabetes in urban North Indians. <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/jc.2008-2754v1>

9. **Kang ES, Kim HJ, Kim YM, Lee S, Cha BS, Lim SK, Kim HJ, Lee HC.** Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotis intima-media thickness in type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Dec; 66 Suppl 1: S115-20.

10. **Sander D, Schulze-Hern C, Bickel H, Gnahn H, Bartels E.** Combined effects of hemoglobin A1c and C-reactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis.

<http://journal.shouxi.net/html/qikan/sjbxysbx/zfxzz/20062372/>

11. **Bahçeci M, Tuzcu A, Ogün C, Canoruç N, İltimur K, Aslan C.** Is serum C- reactive protein concentration correlated with HbA1c and insulin tesistance in type 2 diabetic men with or without coronary heart disease? *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 28(2): 145-50.