

## Tip 2 Diabetes Mellitus Aile Hikayesi ile Artmış C-Reaktif Protein Düzeyi İlişkisi

*The Relationship Between Increased C-Reactive Protein level and  
the Family History of Type 2 Diabetes*

Ahmet Ferit ERDOĞAN, Kürşat ÖZŞAHİN, Aydan UNSAL

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Ankara*

**ÖZET: Amaç:** Tip 2 diabetes mellitus aile hikayesi ile c-reactive protein arasında ilişkinin saptanması

**Gereç ve Yöntem:** Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine ayaktan başvuran tip2 diabetes mellitus hikayesi olmayan, açlık kan şekeri normal olan diyabet aile hikayesi pozitif 30 hasta ve aile hikayesi negatif 40 hasta çalışmaya alındı.

**Sonuç:** C-reaktif protein ve açlık kan şekeri, diyabet hikayesi olmayan tip2 diabetes mellitus aile hikayesi pozitif kişilerde, diyabet aile hikayesi negatif kişilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu

**Anahtar Kelimeler:** Tip2 diabetes mellitus, aile hikayesi, c-reaktif protein

**ABSTRACT: Aim:** Determining the association between family story of type 2 diabetes mellitus and c-reactive protein

**Material and Method:** 40 patients with diabetes mellitus and a positive family history together with 30 patients with a family history for diabetes but with normal fasting glucose levels admitting to Başkent University family practice outpatient clinic were recruited into the study.

**Results:** In patients with no diabetes c-reactive protein levels and fasting blood glucose were significantly higher in those with a positive family history than those with a negative family history

**Key Words:** Type 2 diabetes, family history, c-reactive protein

### GİRİŞ

C-reaktif protein (CRP), başlıca akut faz reaktanıdır. Bakteriyel enfeksiyonların, fiziksel doku yaralanmalarının ve diğer inflamatuvar durumların çok duyarlı ve objektif markurudur. CRP; interleukin-1, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), özellikle de interleukin-6'yı kapsayan proinflamatuvar sitokinler tarafından regüle edilir ve hepatositler tarafından üretilir (K1). Artmış CRP düzeyleri; insulin resistansı, metabolik sendrom ve aşikar diabetes mellitus ile ilişkilidir (K2). CRP; miyokard infarktüsü, stroke ve periferik ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (K3).

Düşük derecede sistemik inflamasyonun diabetes mellitus riskini artırdığı yönünde kanıtlar çoğalmaktadır (K4). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, CRP konsantrasyonundaki artışın tip2 diabetes mellitus (tip 2 dm) gelişimi için bağımsız prediktör faktör olduğu gösterilmiştir (K5).

Tip2 dm aile hikayesi olan non-diyabetik kişilerde, tip2 dm aile hikayesi olmayan kişilere göre daha yüksek açlık kan şekeri, insulin, trigliserid, total kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerine sahiptir (K6)

Çalışmamızda, tip2 dm hikayesi olmayan, kan şekeri normal sınırlardaki kişilerde, tip2 dm aile hikayesi ile CRP ve bazı metabolik parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği polikliniğine Eylül 2007- Ocak 2008 tarihleri arasında herhangi bir nedenle ayaktan başvuran tip 2 dm aile hikayesi pozitif 30 hasta ve tip2 dm aile hikayesi olmayan 40 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri ;

1- 20 yaş üzeri

2-Tip2 dm hikayesinin olmaması, herhangi bir nedenle antidiyabetik ilaç kullanıyor olmama, Amerikan Diyabet Birliği'nin tanı kriterlerine göre açlık kan şekeri değerlerinin normal olması (AKŞ <100 mg/dl) (K7)

3- Vasküler (kardiak, serebral, periferel) hastalık, akut veya kronik enfeksiyon, malignite, inflamatuvar (romatoid artrit, psöriasis, vaskulitis vb) hastalık hikayesi olmaması

4- Antihipertansif veya antihiperlipidemik ilaç kullanmama

5- Sigara içmeme

Birinci derece akrabalarından (anne, baba, kardeş) en az 1 kişide tip 2 dm var ise aile hikayesi pozitif kabul edildi. Birinci derece akrabalarından hiçbirinde tip2 dm hikayesi yok ise aile hikayesi negatif kabul edildi.

Çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan uygun hastaların demografik bilgileri ve tıbbi öyküsü kaydedildikten sonra sistolik ve diastolik kan basıncı, bel çevresi, ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Daha sonra 10-12 saatlik açlığı takiben alınan venöz kandan açlık kan şekeri bakıldı. Açlık kan şekeri 100 mg/dl altında olan çalışmaya alınma kriterlerine uygun kişilerin kanlarından total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, hemogram, insülin ve CRP düzeyleri çalışıldı.

Veriler SPSS 11.5 istatistik programı ile analiz edildi. Grupların ortalamaları tek yönlü anova testi ile non parametrik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 70 idi. Diyabet aile hikayesi pozitif ve negatif hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo1’de gösterilmiştir. Aile hikayesi pozitif grupta ortalama CRP düzeyi  $6,4 \pm 5,7$  mg/dl iken negatif grupta ortalama CRP düzeyi  $3,4 \pm 1,1$  mg/dl idi. Aile hikayesi pozitif grupta CRP anlamlı derecede yüksekti( $p=0,003$ ). Aile hikayesi pozitif grupta açlık kan şekeri anlamlı derecede daha yüksekti( $p=0,023$ ). Diğer parametrelerle aile hikayesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $P>0,05$ ).

**Tablo 1.** Diabetes mellitus aile hikayesi pozitif ve negatif grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Aile hikayesi		
	pozitif (n=30)	negatif (n=40)	p
kadın, n( %)	19 (63,3)	28 (70,0)	0,369
Yaş (yıl)	$41,7 \pm 9,0$	$41,9 \pm 14,2$	0,949
Ağırlık ( kg)	$73,7 \pm 15,5$	$72,8 \pm 16,8$	0,805
Boy(cm)	$162,4 \pm 8,6$	$162,4 \pm 10,0$	0,997
Bel çevresi(cm)	$91,5 \pm 19,5$	$92,4 \pm 13,4$	0,817
Sistolik tansiyon(mmHg)	$129,0 \pm 20,5$	$127,7 \pm 19,1$	0,794
Diastolik tansiyon(mmHg)	$81,0 \pm 9,5$	$83,8 \pm 9,2$	0,230
Açlık kan şekeri(mg/dl)	$88,4 \pm 8,5$	$83,8 \pm 7,6$	0,023*
Total.kolesterol (mg/dl)	$187,3 \pm 36,5$	$182,6 \pm 38,3$	0,609
HDL (mg/dl)	$52,4 \pm 12,2$	$47,8 \pm 12,2$	0,131
LDL (mg/dl)	$115,8 \pm 32,5$	$112,3 \pm 29,2$	0,644
Trigliserid (mg/dl)	$103,5 \pm 58,9$	$127,3 \pm 65,2$	0,121
İnsulin ( mU/L)	$9,1 \pm 4,6$	$9,8 \pm 6,2$	0,662
CRP(mg/dl)	$6,4 \pm 5,7$	$3,4 \pm 1,1$	0,003*
Lökosit (K/mm3)	$7,4 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,5$	0,111
HOMA-IR	$2,0 \pm 1,1$	$2,1 \pm 1,4$	0,835
BMI (kg/m2)	$28,0 \pm 6,4$	$27,4 \pm 5,4$	0,694

\* $P < 0,05$

## TARTIŞMA

Çalışmamızda tip2 dm hikayesi olmayan ve açlık kan şekeri normal sınırlarda olan hastalar alınmıştır. Tip2 dm aile hikayesi pozitif olan hastalarda ,aile hikayesi negatif olanlara göre CRP düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Tip2 dm, artan bir şekilde asemptomatik insülin resistansından, beta-cell disfonksiyonu sonucu yetersiz glikoz tole-

ransından ve nihayetinde aşikar tip2 dm’ye dönüşüm sonucu gelişir. İnsülin sensitivitesinin ve glikoz toleransının bozulması aşamasında patofizyolojik yol diabetik komplikasyonlara doğru ilerler. Tip2 dm komplikasyonlarının arkasındaki başlıca mekanizma mikro ve makro vasküler sistem içindeki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerdir (K8). Diyabetin öncesinde, kimi zaman yıllarca sürebilen, asemptomatik hiperglisemi evresi mevcuttur. Bu

prediyabetik dönemde, kan şekeri postprandiyal veya şeker alımı sonrası hafif derecede yükselmişken açlık kan şekeri genellikle normale yakın seviyelerde korunabilir (K9). Çalışmamızda, diyabet aile hikayesi pozitif hastalarda CRP'nin yüksek olması metabolik anormalliklerin erken dönemde ortaya çıktığını ve düşük derecede inflamasyonun varlığını düşündürülebilir.

CRP'nin diyabet gelişiminde prediktör faktör olduğu kohort çalışmaları ile ortaya konmuştur. 1984-1996 yılları arasında Almanya'da yapılan Monica Kohort Çalışmasında orta yaş hastalar ortalama 7,2 yıl izlenmiştir. CRP yüksekliği ile diyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (K10). Freeman ve dostlarının yürüttükleri kesitsel Batı İs-koç Koroner Önleme çalışmasında (WOSCOPS) ortalama izlem süresi 5 yıl idi. CRP yüksekliği olan orta yaş popülasyonda anlamlı derecede diyabet gelişimi fazla idi (K11). CRP'nin artmış konsantrasyonları tip2 dm için bağımsız prediktif parametredir (K5). Çalışmamızda bulduğumuz CRP yüksekliği, ilere oluşabilecek tip2 dm için prediktif faktör olabilir.

Pannacciulli ve arkadaşlarının sağlıklı sigara içmeyen non-diyabetik kadınlarda diyabet aile hikayesi ile CRP nin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, diyabet aile hikayesi pozitif kadınlarda aile hikayesi negatif kadınlara göre CRP anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Pannacciulli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer metabolik parametrelerle aile hikayesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (K3). Bu sonuç, bizim çalışmamızda CRP ile tip2 aile hikayesi arasındaki ilişki ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, aile hikayesi pozitif hastalarda ortalama açlık kan şekeri değeri anlamlı derecede yüksek bulundu. Diyabetik ebeveynlerin erişkin çocuklarında açlık kan şekeri daha yüksektir (K6). Çalışmamızın sonucu literatür ile benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda açlık kan şekeri dışında diğer metabolik parametrelerde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda diğer metabolik parametreler ile tip2 dm aile hikayesi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmaması, çalışmamızın küçük bir hasta grubunda yapılmış olmasına bağlanabilir. Daha büyük popülasyonda yapılacak çalışmalarda aile hikayesi ile diğer metabolik parametreler arasında ilişki saptanabilir.

Çalışmamızda açlık kan şekerinin normal olması ve tip2 dm hikayesinin olmaması kriter olarak alınmıştır. Ancak açlık kan şekerinin normal olması diyabet durumunu tam olarak yansıtmamaktadır. Daha

büyük gruplarda ve glikoz tolerans testi baz alınarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## SONUÇ

CRP, diyabet aile hikayesi pozitif hastalarda, aile hikayesi negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksektir. CRP yüksekliği, düşük dereceli inflamasyonun göstergesi olabilir ve tip2 dm gelişimi için bağımsız bir prediktif faktör olabilir. Özellikle diyabet açısından risk taşıyan kişilerde CRP yüksekliği diyabet gelişimi açısından dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low grade inflammatory state. *International Journal of Obesity*, 2003; 27; 443-449
2. Pepys M.B, Hirschfield G M. C-reactive protein: a critical update. *J.Clin.Invest.*, 2003; 111: 1805-1812
3. N. Pannacciulli, G. De Pergola, F. Giorgino, R.Giorgino. A Family history of type 2 diabetes is associated with increased plasma levels of C-reactive protein in non-smoking healthy adult women. *Diabetic Medicine*, 2002; 19; 689-692
4. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, Vitterlinden AG, Sijbrands EJ et al, C-reactive protein, and incidence of diabetes. *Diabetes*, 2007; 56; 872-878
5. Yuan G., Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W et al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed tip 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adipopectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2006; 72; 244-250
6. Bo S. Cavallo-Perin, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 2000; 17; 538-452
7. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2007; 30, Suppl.1;542-547
8. Ostergard T, Nyholm B, Hansen T K, Rasmusen LM, Ingerslev J, Sorensen K E et al. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training *Metabolism Clinical and Experimental*, 2006; 55; 1508-1515
9. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. Çeviri editörü: Akman A C. *Tip 2 Diyabet.1.baskı. ADA Ltd. Şti., İstanbul, 2004: 1-12*

10. Thorand B, Kolb H. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men. *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163: 93-99
11. Freeman DJ, Norrie J, Caslake M J, Gaw A, Ford I, Lowe G.D.O, O'Reilly DJ et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes*, 2002; 51: 1596-1600