

DİYABETİK AYAK KOMPLİKASYONU BULUNAN VE BULUNMAYAN DM'Lİ HASTALARDA SERUM İNTERLÖKİN-6 VE HS-CRP DÜZEYLERİ

(Serum Interleukin-6 and hs-CRP Levels in DM Patients With and Without Diabetic Foot Complication)

Hayrettin Çürüksulu*, Güvenç Güvenen**, Hale Aral**, Derya Gültekin*, Filiz Nartop*,
Nilgün Arıkan Başaran*, Orhan Uzun***

Özet

Çalışmamızda diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan DM'li hastalarda serum IL-6 ve high sensitive CRP (hs-CRP) ve HbA1c düzeylerini saptamak ve IL-6 ile HbA1c düzeyleri arasında olası ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışma, Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Dahiliye Kliniklerinde takip edilen, diyabetik ayak komplikasyonu olan (n=20) ve olmayan (n=20), yaşları 40-75 arasında değişen diabetes mellituslu hastalarda gerçekleştirildi. Yirmi sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. IL-6 kemilüminesans yöntemle (DPC Diagnostic Products Corporation, USA), hs-CRP düzeyleri türbidimetrik yöntem ile ölçüldü (Biosystems S.A, Spain). Serum IL-6 ve hs-CRP düzeyleri her iki hasta grubunda (sırasıyla komplikasyonlu ve komplikasyonsuz alt grupta: 22,22±35,46 pg/ml; 18,23±9,53 mg/L ve 5,01±6,42 pg/ml; 11,00±8,58 mg/L) kontrol grubuna (2,09±0,72 pg/ml; 3,31±2,52mg/L) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, p<0,01; p<0,01; p<0,05; p<0,01). Bu parametreler açısından hasta alt grupları arasında da anlamlı fark vardı (sırasıyla, p<0,01; p<0,05). HbA1c ile IL-6 arasında tüm hasta ve komplikasyonlu grupta pozitif yönde korelasyon bulundu (sırasıyla, r=0,39; p<0,05 ve r=0,47; p<0,05). Komplikasyonu olmayan grupta HbA1c ile IL-6 arasında benzer korelasyonun olmaması (r= -0,24; p>0,05), inflamasyon belirteçleri ile HbA1c düzeyleri arasında komplikasyonlu diyabetlilerde daha sıkı bir ilişkinin varlığını açığa çıkarmaktadır. Tip 2 diyabette IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin yükselmesi inflamasyonun bu hastalığın patogenezinde önemli bir faktör olduğu hipotezini doğrulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, IL-6, hs-CRP

Summary

In our study we aimed to determine the hs-CRP, IL-6 and HbA1c levels and the possible relationship between serum IL-6 and HbA1c levels in diabetic patients with or without diabetic foot complications. The study was carried out at Ministry of Health Göztepe Training and Research Hospital in Surgery and Internal Medicine Clinics, on patients that were being monitored, of which 20 were diabetic with foot complications and 20 without, between the ages

of 40-75. Twenty healthy people made up the control group. IL-6 levels were measured by chemiluminesans method (DPC Diagnostic Products Corporation, USA). Hs-CRP levels were measured by turbidimetric method (Biosystems S.A., Spain). Serum IL-6 and hs-CRP levels in both patient subgroups ($22,22 \pm 35,46$ pg/ml; $18,23 \pm 9,53$ mg/L and $5,01 \pm 6,42$ pg/ml; $11,00 \pm 8,58$ mg/L) were found significantly higher compared to controls ($2,09 \pm 0,72$ pg/ml; $3,31 \pm 2,52$ mg/L) ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ respectively). There was also a significant difference for these test parameters between patient subgroups ($p < 0,01$; $p < 0,05$, respectively). There was a positive correlation between HbA1c and IL-6 in all the patients and the subgroup with complications ($r = 0,39$; $p < 0,05$ and $r = 0,47$; $p < 0,05$, respectively). The lack of a similar correlation between HbA1c and IL-6 in patients without diabetic foot ($r = -0,24$; $p > 0,05$) gives rise to the opinion that the inflammation indicators and HbA1c levels in patients with complications were more closely related. High levels of IL-6 and hs-CRP in type 2 diabetic patients, confirms the hypothesis that the inflammation is an important factor in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.

Key words: Diabetes Mellitus, IL-6, hs-CRP

* Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı

** Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı

*** Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniği

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus, kalıtım ve çevre faktörleri arasındaki değişebilen karşılıklı etkilenmeler sonucunda meydana gelen bir sendromdur. Yaygın olarak rastlanan bir hastalık olup, karbonhidrat metabolizmasının heterojen ve primer bir hastalığıdır. Diyabetiklerin hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık %50'si kronik komplikasyonlardır; bu durum yüksek tedavi maliyetleri ve artmış iş gücü kaybıyla sonuçlanmaktadır. Ayak ülserleri ve amputasyonlar diyabetik hastalarda morbidite ve yeti kaybının ana sebebidir. Diyabete özgü bir komplikasyon olan nöropati ve diyabete sıklıkla eşlik eden periferik arter hastalığının sonucu olan iskemi zemininde, aşırı basınç yükü ve enfeksiyonun da katılmasıyla oluşan diyabetik ayak, organ kaybına götürebilen, ruhsal, bedensel sosyal ve ekonomik yönden ayrıcalığı olan bir komplikasyondur ⁽¹⁾. Diyabetik hastalarda amputasyon hızı diyabetik olmayanlardan 15 kat fazla olarak bildirilmiştir ⁽²⁾.

Diabetes mellitusun akut faz yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette sialik asid, α -1 asid glikoprotein, C-reaktif protein (CRP), serum amyloid A gibi akut faz reaktanlarının ve mediatör sitokin IL-6'nın artmış olduğu gösterilmiştir ⁽³⁾. IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki işlevini CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez edecek olan hepatositleri aktive ederek sağlar ⁽⁴⁾. CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan DM'li hastalarda serum IL-6 ve high sensitive CRP (hs-CRP) ve HbA1c düzeylerini saptamak ve IL-6 ile HbA1c düzeyleri arasında olası ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim Hastanesinde Genel Cerrahi ve Dahiliye polikliniklerinde takip edilen, yaşları 40-75 arasında değişen diyabetik ayak komplikasyonu bulunan (n=20) ve bulunmayan (n=20) diabetes mellituslu hastalar ve sağlıklı bireylerde (n=20) yapıldı. Cinsiyet dağılımı 29 kadın (%48.3) ve 31 erkek (%51.7) idi.

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç karnına oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar yaklaşık 3 ay boyunca -20°C de saklandı. IL-6 düzeyleri kemilüminesans yöntemle (DPC Diagnostic Products Corporation, USA), hs-CRP düzeyleri ise türbidimetrik yöntemle saptandı (Biosystems S.A, Spain). Ayrıca tüm olguların tam kan sayımı, ESR ve HbA1c düzeylerine bakıldı. Tam kan sayımı Sysmex SE 9000 cihazı ile değerlendirildi. Klinik biyokimya testleri Olympus AU 5223 otoanalizöründe, ESR Westergren yöntemi ile çalışıldı. HbA1c, boronat afinite kromatografisiyle (Drew Scientific Group, USA) çalışıldı.

Bulgular değerlendirilirken SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Oneway Anova testi ve farklı çıkan grubun tesbitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Ayrıca Kruskal Wallis, Mann Whitney U testi ve Ki-Kare testinden de yararlanıldı. Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

A) IL-6 ve hs-CRP düzeyleri diyabetik ayak komplikasyonu bulunmayan hasta grubunda (n=20) kontrol grubuna (n=20) göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,01$), (Tablo 1, Şekil 1, Şekil 2).

B) IL-6 ve hs-CRP düzeyleri komplikasyon bulunan hasta grubunda (n=20) kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$; $p<0,01$), (Tablo 1).

C) IL-6 ve hs-CRP düzeyleri diyabetik ayak komplikasyonu bulunan hasta grubunda, bulunmayan gruba göre sırasıyla ileri düzeyde ve anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$; $p<0,05$), (Tablo 2).

D) HbA1c ve IL-6 arasında diyabetik ayak komplikasyonu bulunmayan hastalarda anlamlı ilişki saptanmadı ($r = -0,24$; $p>0,05$).

E) HbA1c ile IL-6 arasında diyabetik ayak komplikasyonu bulunan hastalarda ($r = 0,47$; $p<0,05$) ve tüm hasta grubunda (n=40) pozitif yönde korelasyon bulundu ($r = 0,39$; $p<0,05$).

Tablo 1. Tým gruplarda □alıβılan parametre dŸzeyleri

	Kontrol (n=20)		Diabetes Mellitus (d.ayak yok) n=20		Diabetes Mellitus (d.ayak var) n=20	
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD
IL-6 (pg/ml)	2,09	0,72	5,01	6,42*	22,22	35,46**
hs-CRP (mg/L)	3,31	2,51	11,00	8,58**	18,23	9,53**
ESR (mm/sa)	16,85	7,51	35,10	26,09**	80,23	9,53**
LŸkosit	6740,5	16,45	7535,5	1425**	11625	6820**
AKŸ (mg/dl)	95,35	8,34	193,70	79,36**	188,90	105,10**
HbA1c (%)	5,75	0,29	8,98	1,62**	9,51	2,70**

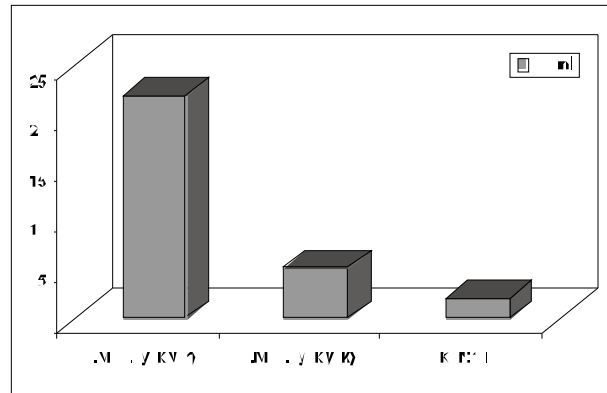
* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Tablo 2. Hasta alt gruplarında ölçülen parametre düzeyleri

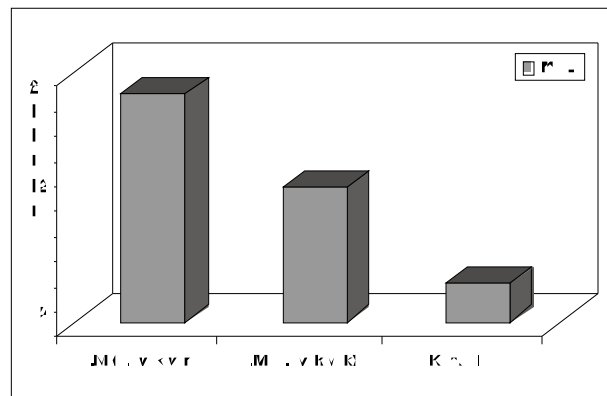
	Diabetes Mellitus (d.ayak yok) n=20		Diabetes Mellitus (d.ayak var) n=20	
	Ort.	SD	Ort.	SD
IL-6 (pg/ml)	5,01	6,42	22,22	35,46**
hs-CRP (mg/L)	11,00	8,58	18,23	9,53*
ESR (mm/sa)	35,10	26,09	80,23	9,53**
Lökosit	7535,5	1425	11625	6820*
AKŞ (mg/dl)	193,70	79,36	188,90	105,10
HbA1c (%)	8,98	1,62	9,51	2,70

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Şekil 1. Gruplara göre IL-6 düzeyi dağılımı



Şekil 2. Gruplara göre hs-CRP düzeyi dağılımı



TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabetiklerin hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık %50'si kronik komplikasyonlardır; bu durum yüksek tedavi maliyetleri ve artmış iş gücü kaybıyla sonuçlanmaktadır. Diyabetik hastaların yaşam süre ve kalitesini belirleyen faktörlerden biri olan diyabetik ayak ülserleri, diyabetik hastaların en sık hastaneye yatış ve cerrahi müdahale sebeplerindendir. Geliştirilen modern tedavi yöntemleri, eğitim programları ve ayaklara yönelik bakım ürünlerine rağmen diyabetik hastaların %25'i hayatlarının bir döneminde alt ekstremitte infeksiyonu geçirmektedir.

Diabetes mellitusun akut faz yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette sialik asid, α -1 asid glikoprotein, CRP, serum amyloid A gibi akut faz reaktanlarının ve mediatör sitokin IL-6'nın artmış olduğu gösterilmiştir (3).

Spranger ve ark. tip 2 diyabetin gelişiminde sitokinlerin rolünü araştıran prospektif çalışmalarında dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin tip 2 diyabetin gelişimini modifiye ettiklerini ileri sürmüşlerdir. IL-6 ve IL-1'in beraber yükselmesinin diğer faktörlerden bağımsız olarak tip 2 diyabet gelişim riskini arttırdığını ifade etmişlerdir (5). Bizim çalışmamızdaki IL-6'ya ilişkin veriler bu sonuçlara benzerlik göstermektedir. Bu bilgiler tip 2 diyabet patogenezinde subklinik bir inflamatuvar reaksiyonun rolü olduğunu kuvvetli olarak desteklemektedir. Canbulat ve Özer, 86 tip 2 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada hs-CRP düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulmuşlardır (6). Choi ve arkadaşları, bozulmuş glukoz toleransı bulunan yaşlı kadın hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek hs-CRP düzeyleri tesbit etmişlerdir (7). Çalışmamızda serum hs-CRP ve IL-6 düzeyleri komplikasyon bulunmayan diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Öte yandan Eren ve arkadaşları periferik ve koroner arter hastalığı olan hastalarda inflamasyona ve ateroskleroza işaretlerle plazma CRP ve IL-6 düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır (8).

Fu XB ve ark. diyabetik ayak ülserli hastalarda yaralı dokuda IL-6 mRNA ekspresyonu düzeyini incelemişler ve artmış olduğunu saptamışlardır (9). Upchurch ve ark. 24'ü diyabetik ayak olan, 8'i diyabetik ayak bulunmayan 32 olgu ve 7 sağlıklı bireyde (toplam 39 olgu) çalışma yapmış ve CRP düzeyini diyabetik ayak bulunan grupta diğer gruplara kıyasla yüksek bulmuşlardır (10). Coulon ve ark., subklinik komplikasyonu (retinopati, nefropati ve nöropati) bulunan ve bulunmayan tip 1 diyabetli hastalarda yaptıkları araştırmalarda, komplikasyon bulunmayan grupta CRP düzeylerini kontrol grubuna göre 3 kat yüksek bulurken, komplikasyon bulunan grupta CRP düzeylerini kontrole göre 5 kat yüksek saptamışlardır (11).

Mojiminiyi ve ark. koroner arter hastalığı olan 106 diyabetik hastada CRP ve IL-6 ile HbA1c arasında korelasyon analizi yapmışlar ve sadece IL-6 ile HbA1c arasında korelasyon saptamışlardır (12). Bu bulgu bizim çalışmamız ile uyumlu görülmektedir.

Çalışmamızda HbA1c ile IL-6 arasında da diyabetik ayak bulunan diyabetiklerde ve tüm hasta grubunda (n=40) pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Buna karşın, diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellituslu hastalarda HbA1c ile IL-6 arasında böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç bize komplikasyon gelişen diyabetik hastalarda HbA1c'nin inflamasyon belirteçleri ile daha çok ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalarda yüksek bulunması diyabetin patogenezinde inflamasyonun önemli bir etken olabileceği hipotezini doğrulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus. In Pickup JC, Williams G Eds. Textbook of Diabetes. Vol 2. Second edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 58.1-58.20, 1997.
2. Reiber GE, Pecoraro RE. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case -control study. *Ann Intern Med* 1992;117:97-105
3. JC Pickup, MB Mattock, GD Chusney, D Burt, NIDDM as a disease of the Innate immune system: Association of acute-phase reactants and IL-6 with metabolic syndrome X, *Diabetologia* 1997; 40:1286-1292
4. Pepys MB. The acute phase response and C-Reactive Protein, Weatherall DJ et al. editors. Oxford textbook of medicine. 3rd edition, Oxford University press 1995;1527-33
5. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffman K, Bergman M.M, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-postdam study. *Diabetes* 2003;52:812-7
6. Canbulat C, Özer EM. Tip 2 diabetes mellitus'ta yüksek duyarlı c-reaktif protein düzeyi ile insülin direnci ilişkisinin değerlendirilmesi. *Diabet bilimi* 2004; 2:25-27
7. Choi K.M, Lee J, Lee K.W, Seo J.A, O.H J.H, Kim S.G. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF α and IL-6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. Diabetes research and clinical practise. 2003.
8. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler thromb vasc biol*; 1999;19(10):2355-63
9. Xb Fu, Yang YH, Sun TZ. Transforming growth factor beta 1 and IL-6 mRNA expression in wound tissues of patients with diabetic ulcers. Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi; 1999;13;259-62
10. Upchurch GR, Keagy BA, Johnson G JR. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. *Cardiovasc surg* 1997; 5(1):32-6
11. Coulon J, Willems D, Dorchy H. Increase in CRP plasma levels during diabetes in infants and young adults. *Presse Med* 2005; 29:89-93
12. Mojiminiyi OA, Abdella N, Moussa MA. Association of CRP with coronary heart disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practise* 2002;58:37-44