

T1419

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI

+

## TIP 2 DİYABETLİ HASTALARDA C-PEPTİD VE KRONİK KOMPLİKASYONLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Ramazan SARI

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
Uzmanlık tezi

T1419 /1-1

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Mustafa Kemal BALCI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

"Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir"

Antalya, 2002

I.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI

**TIP 2 DİYABETLİ HASTALARDA C-PEPTİD VE KRONİK  
KOMPLİKASYONLARIN İLİŞKİSİ**

Dr. Ramazan SARI

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
Uzmanlık tezi

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Mustafa Kemal BALCI

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2002

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, gerçekleŐmesi ve istatistiksel değerlendirmeleri dahil her aŐamasındaki katkılarından dolayı tez danıŐmanım, Sayın Doç. Dr. Mustafa Kemal Balcı'ya teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim üyelerimize, uzmanlarına ve çalıŐanlarına katkılarından dolayı teŐekkürü borç bilirim

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. HASTALAR VE METOD	11
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	19
6. KAYNAKLAR	23
7. ÖZET	29

## KISALTMALAR DİZİNİ

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

VKI: Vücut Kütle İndeksi

HT: Hipertansiyon

ON: Otonom Nöropati

DN: Duyusal Nöropati

TN: Total Nöropati

KAH: Koroner Arter Hastalığı

PAH: Periferik Arter Hastalığı

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>sayfa</u>
<b>Tablo 1.</b> Komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz hastalarda C-peptid düzeylerinin karşılaştırılması	17
<b>Tablo 2.</b> Kronik komplikeşyonların gelişmesine diyabet süresi, HbA1c, C-peptid ve etkileyebilecek diğere değışkenlerin etkisi (p değeri).	18

## 1. GİRİŞ

Diyabet zamanla doku ve organlarda biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklere yol açan kronik, dejeneratif metabolik bir hastalıktır. Kronik komplikasyonlar diyabetik hastalarda yaşam kalitesini azaltmanın yanında önemli boyutta morbidite ve mortaliteye yol açar. Bugün için diyabetik hastalarda kronik komplikasyonların patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca kronik komplikasyonların oluşmasında ve bu komplikasyonların seyrinde etkili olan faktörler tamamen ortaya konamamıştır.

Son zamanlarda yapılan iki büyük çalışma tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda özellikle mikroanjyopatik komplikasyonlarla metabolik kontrol arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir (1,2). Diğer yandan hiperglisemi komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesi için tek başına yeterli değildir. Bu hastalarda komplikasyonlar üzerinde genetik faktörler, HLA doku tipleri, diyabet süresi, hipertansiyon, sigara kullanımı ve dislipidemi de etkili olmaktadır (1,3-9).

C-peptid ve insülin pankreastan birebir molekül sayısında salınır (10). İnsülin molekülünün metabolizma üzerindeki aktif olarak etkinliği bilinmesine karşın dolaşımdaki C-peptid molekülünün metabolik etkileri bilinmemektedir. C-peptid pankreas beta hücre rezervi hakkında bilgi verebilir (11). Tip 2 diyabetik hastalarda diyabet süresi ile birlikte komplikasyonların arttığı ve bu artışın zamanla beta hücre rezervinin ve dolayısı ile C-peptid düzeylerinin azalması ile ilişkili olduğu konusunda kurulan hipotezi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (9,12-16). Literatürde kronik komplikasyonlarla C-peptid ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışmaların sonucunda C-peptid düzeylerinin özellikle makrovasküler komplikasyonlar ve metabolik sendrom komponentleri olan hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar ile bu ilişkiyi destekleyen çalışma sayısı azdır (9,12-14,17-22).

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliğine iki aylık sürede başvuran tip 2 diyabetik hastalarda C-peptid düzeyleri ile mikro ve makrovasküler komplikasyonların ilişkisi araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Diyabet pankreasın insülin salgılamasında bozukluk ve/veya insülin rezistansı ile oluşan; zamanla doku ve organlarda biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklere yol açan kronik, dejeneratif metabolik bir hastalıktır. Diyabet tüm dünya üzerinde yaygın bir hastalık olup 1999 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) ile ülkemizdeki diyabet sıklığı %7.2 olarak saptanmıştır (23). Diyabete bağlı kronik komplikasyonlar genelde hiperglisemi başladıktan 10-15 yıl sonra ortaya çıkar. Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda hiperglisemik dönem sinsi seyrettiği için kronik komplikasyonlar hastaların ilk görüldüğü zamana tesadüf edebilir. Diyabetik hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonlarının önemi artmıştır.

### 2.1. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

Diyabette görülen kronik komplikasyonlar temelde ikiye ayrılır:

- I. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları
  1. Nefropati
  2. Retinopati
  3. Nöropati
- II. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları
  1. Koroner arter hastalığı
  2. Periferik damar hastalığı
  3. Serebrovasküler olaylar

### 2.2. DİYABETİN KRONİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARININ PATOGENEZİNDEKİ MEKANİZMALAR

#### 2.2.1. Proteinlerin Enzimatik Olmayan Glikolizasyonu

Enzimatik glikolizasyon proteinlerin normal olayıdır. Eğer bir protein yüksek glikoz konsantrasyonu ile karşılaşır, glikoz herhangi bir enzime gereksinim



duymadan proteine bağlanır. Yarılanma ömrü kısa olan proteinler kimyasal olarak reversible erken glikolizasyon ürünlerine dönüşürler (Schiff bazları). Uzun yarılanma ömrü olan yapısal proteinler (myelin, tubulin, kollojen) ise ileri glikolizasyon son ürünlerine çok yavaş dönüşürler. İleri glikolizasyon son ürünleri hiperglisemi süresince ve giderek artarak damar endoteli ekstraselüler matriksi, glomerulün bazal membranı ve aksonlarda birikirler. İleri glikolizasyon son ürünleri ekstrasellüler matrikste zamanla kalitatif ve kantitatif değişmelere yol açar. Sonuç olarak matriksin normal ağ işlevi gören yapısı bozulur ve matriks elamanlarının yapımının artması sonucunda bazal membran kalınlaşmasıyla başlayan ve diyabetlilerin damarlarında progresif tıkanmalara kadar süren olaylar gelişir (24,25).

İleri glikolizasyon son ürünleri çeşitli hücrese fonksiyonları spesifik reseptörleri aracılığı ile değiştirirler. Bu reseptörlerin bulunduğu yerler monosit, makrofajlar, endotel hücreleridir. Bu reseptörler aracılığı ile makrofajlarda sitokinlerin yapımı artar ve sonuçta hücre matriks proliferasyonu gerçekleşirken, endotel hücrelerindeki reseptörler aracılığı ile vazokonstriksiyon ve fokal tromboza neden olacak önemli uyarıları tetiklenmiş olur.

### **2.2.2. Anormal Polyol-İnositol Metabolizması**

Sorbitol ve myoinositol metabolizmalarında hiperglisemiye bağlı gelişen değişiklikler de komplikasyonların oluşmasında rol oynar. Özellikle periferik sinirler, lens, perisitler ve böbrekte bulunan sorbitol, aldoz redüktaz enzimi ile glikozdan yapılı ve sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüşür. Glikoz konsantrasyonu artınca aldoz redüktaz aktivitesi artarken sorbitol dehidrogenaz aktivitesi azalır ve sonuç olarak bu dokularda sorbitol birikir. Sorbitolün su çekici olması nedeniyle hücrelerde ödem ve hücre hasarı gelişir. Polyol aktivitesinin artması dokularda miyo-inositol azalmasına neden olur. Hücre içi miyo-inositolün azalması hücrenin fosfoinositid metabolizmasını bozar. Fosfoinositid metabolizmasının yavaşlaması özellikle sinir hücrelerinde enerji metabolizması için gerekli olan Na/K ATP ase aktivitesinin azalmasına sebep olur (24,25).

### **2.2.3. Redoks Potansiyellerindeki Değişiklikler**

Hiperglisemik ortamda glikoz ütilizasyonu bir çok yolla redoks potansiyellerini ve NADH/NAD üretimini etkiler ve sonuçta NADH/NAD oranını artır. Artmış NADH/NAD oranı diğer bazı yolaklar üzerinden yağ asiti oksidasyonu, DNA tamiri ve diaçil gliserol yapımını etkileyebilir (24,25).

### **2.2.4. Protein Kinaz C ve Diaçilgliserol Yolunun Aktivasyonu**

Bu enzim sistemi ve fosfolipidler permeabilite, kontraktilite, koagulasyon, kan akımı, hormon etkileri, büyüme faktörlerinin etkileri ve bazal membran yapım-yıkımı arasındaki dengelenme üzerinde etkilidir. Bahsedilen bu parametrelerin hepsi diyabetik hastalarda değişik boyutlarda bozukluk göstermektedir. Protein kinaz C aktivitesindeki değişikliklerle paralel şekilde total doku diaçilgliserol seviyesi artmaktadır (24,25).

### **2.2.5. Vasküler ve Hemodinamik Değişiklikler**

Diyabetik komplikasyonların gelişmesindeki mekanizmanın biri de hemodinamik değişikliklere dayanır. Diyabetiklerde arteriolar resistans azalmış ve kan akımı artmıştır. Kapiller yatakta artan hidrostatik basınç, zararlı bazı proteinlerin, immün komplekslerin, zararlı bazı proteinler ve makromoleküllerin damar duvarından sızmasına yol açabilir. Kapiller yataktan sızan bu maddeler bazal membran öğelerinin sentezini uyarır. Ayrıca damarların bazal membranı ve mesengial dokuların artması endotelial ve epithelial hücre kaybı ve fibrozise yol açar. Beslenemeyen dokuların beslenmesinin sağlanabilmesi için yeterince destek dokusundan mahrum olan yeni damarlar oluşmaktadır (24,25).

### **2.2.6. Bazal Membran Değişiklikleri**

Bazal membran kollajen, fibronektin, laminin, entaktin, proteoglikanlar, heparan, kondroitin ve dermatan'dan oluşmaktadır. Diyabetiklerde bazal membran protein içeriği artmıştır. Özellikle tip 4 kollojen sentezi artmıştır (24,25)

### **2.2.7. Vasküler Hücrelerdeki Değişiklikler**

Bazal membranlardaki genel değişikliklerin yanında vasküler hücrelerdeki özel değişikliklerde gösterilmiştir. Diyabetik retinopati patofizyolojisindeki en erken histolojik değişiklik retinal perisit kaybıdır. Normal dokulardaki endotel hücre/perisit oranı diyabetik hastalarda azalmıştır (24,25).

## **2.3. DİYABETİN MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARININ PATOGENEZİ**

Diyabetik hastalarda ateroskleroz hızlanmıştır. Diyabetik hastalarda ortaya çıkan hızlanmış ateroskleroz multifaktöriyeldir. Özellikle kontrolsüz diyabetiklerde ek olarak hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi de olaya katıldığı için ateroskleroz riski artmaktadır. En önemli tutulum yerleri koroner, serebral ve periferik damarlardır. Belirgin hipertrigliseridemi, kötü metabolik kontrollü hastalarda olduğu gibi, ciddi insülin yetmezliği olan ya da genetik olarak yatkınlığı olan iyi metabolik kontrollü hastalarda da görülebilir. Obez diyabetiklerde VLDL'nin aşırı yapımı ve VLDL'nin fazla miktarda LDL'ye dönüşmesi, insülin eksikliği sonucunda LDL klirensinin bozulması ve diyetle sature yağ asidi ve kolesterol tüketiminin artması sonucunda LDL düzeyleri yükselir. LDL, köpük hücreleri de denilen kolesterol yüklü makrofaj ve adele hücrelerinin arter duvarında oluşumunu sağlayarak ateroskleroza neden olmaktadır. Ateroskleroz için koruyucu etkisi olan HDL kolesterol kötü metabolik kontrollü hastalarda düşüktür ve düşük HDL kolesterol özellikle diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda artmış trombosit agregasyonu da ateroskleroza önemli rol oynar (26,27)

## **2.4. KRONİK KOMPLİKASYONLARIN KLİNİĞİ**

### **2.4.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

**A. Diyabetik Nefropati:** Diyabetik nefropati rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyon olup son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle

diyalize giren hastaların önemli bir bölümünün etiyolojisinde rol almaktadır. İlk kez renal replasman tedavisine başlayan her üç hastanın birinde sebep diyabetik nefropatidir. Tip 2 diabetes mellitus'ta diyabetik nefropati prevalansı %5-10 arasındadır. Yeni tanı konmuş tip 2 diabetes mellitus hastalarının ancak %30-40'ında glomerular filtrasyon artışı bulunur. Hastaların %5-20'sinde tanı konulduğu zaman mikroalbuminüri saptanabilir. Mikroalbuminüri saptanan tip 2 diyabetik hastalarda 3-4 yıllık izlemde mortalite %28 iken, mikroalbuminüri olmayanlarda ise %4 olarak bulunmuştur (28,29).

Tip 2 diyabetiklerde iyi metabolik kontrol ile mikroalbuminüri riski azalmaktadır. UKPDS sonuçlarına göre HbA1c'deki %0.9'luk düşüş bile mikroalbuminüri ve proteinüri riskini %25-30 azaltmaktadır (2).

Diyabetik nefropatinin klinik dönemleri:

1. Renal hiperfonksiyon dönemi: Başlangıçta görülen ve glomerüler filtrasyon hızının %20-50 oranında arttığı dönemdir.
2. Normoalbuminüri dönemi: Genellikle ilk yılları kapsayan dönemde glomerüler filtrasyon hızının artmış yada normal olduğu dönemdir. Özellikle egzersiz sonrasında mikroalbuminüri saptanabilir.
3. Erken diyabetik nefropati: Glomerüler filtrasyon hızı geriler. İdrar albumin atılımı 30-300 mg/gün'dür.
4. Aşık nefropati: Glomerüler filtrasyon hızı geriler, ilerleyici klinik proteinüri görülür. Üre ve kreatinin değerleri yükselmiştir. Hipertansiyon mevcuttur.
5. Son dönem böbrek yetmezliği: Glomerüler filtrasyon hızı 10 ml/dk'nın altındadır. Belirgin üre ve kreatinin retansiyonu, hipoalbuminemi, ödem, ağır hipertansiyon vardır.

**B. Diyabetik Retinopati:** Diyabetik retinopati önemli körlük nedenlerinden biridir. Diyabet süresi ile doğru orantılı olarak artmakta, hastalık yaşı 10 yıldan az olanlarda %7, 10-15 yıl arasında olanlarda %26, 15 yıldan fazla olanlarda %62 oranında görülmektedir (30) Diyabetik retinopati gelişiminde etkili risk faktörleri kronik hiperglisemi, diyabet süresi, hipertansiyon birlikteliği, hiperlipidemi, diyabetik nefropati, gebelik ve genetik faktörlerdir (31).

Diyabetiklerde retinal mikrovasküler tıkanma, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel hücre harabiyeti, endotel proliferasyonu ve trombosit kümelenmesi sonucu gelişir. Mikrovasküler tıkanma sonucunda retina hipoksisi gelişir ve hipoksiye maruz kalan retinadan açığa çıkan bazı anjiogenetik faktörlerin neovaskülarizasyona yol açabilecekleri ileri sürülmektedir. Mikrovasküler sızıntı ise özellikle yeni oluşan damarların geçirgenliğinin bozuk olmasından kaynaklanan, kan elamanlarının retina dokusuna sızması sonucunda hemoraji ve ödem gelişmesi olarak tanımlanabilir.

Diyabetik retinopatinin klinik dönemleri:

1. Background retinopati: Bazal membran kalınlaşması, artmış kapiller dolaşım ve permeabilite söz konusudur. Mikroanevrizmalar, sert eksudalar, intraretinal hemorajiler ve yumuşak eksudalar gözlenir.
2. Preproliferatif retinopati: Retinal iskemi artışına bağlı olarak ortaya çıkar. Çok sayıda yumuşak eksuda, hemorajiler ve venöz boğumlanmalar ile karakterizedir.
3. Proliferatif retinopati: Yeni damar oluşması ve bu damarların hemorajik olduğu dönemdir. Optik diskte olursa görme kaybı oluşabilir.
4. İlerlemiş diyabetik retinopati: Retinal dekolman retinal hemoraji, vitreus ve retinayı birleştiren fibröz bantların çekilmesi söz konusudur.

**C. Diyabetik Nöropati:** Diyabetik hastalarda periferik duyu ve motor defektler, otonomik sinir sistemi bozukluğu, aksonal kayıp, segmental myelinizasyon kaybı, schwann hücre fonksiyonunda bozukluklar vardır. En sık görülen diyabetik nöropati distal duyuşal nöropati ve otonomik polinöropatidir. Diyabet saptandığı zamanki prevalansı %7.5, diyabet tanısı konduktan 25 yıl sonraki prevalans %50'dir (32). Distal duyuşal ve otonomik polinöropati ilk 5 yıl içinde %4, 20 yıl sonra ise %15 oranında görülür (33) Rochester Diabetic Neuropathy Study verilerine göre Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda semptomatik polinöropati prevalansı %13 olarak belirtilmiştir (34).

Distal duyuşal ve sensorimotor polinöropati en sık görülen nöropati formudur. En sık semptom uyuşukluk, yanma ve karıncalanma duyuşudur.

Otonom nöropatinin en önemli etkilediği sistem kardiyovasküler sistemdir. Kardiyak otonom nöropatinin en ağır komplikasyonu kardiyak sempatik inervasyondaki bozukluklar nedeniyle gelişir. Sempatik sinir sistemi fonksiyonunu değerlendirmenin en pratik yollarından birisi postür değişimine kan basıncı değişiminin saptanmasıdır. Yatar pozisyonundan ayakta durma pozisyonuna geçme ile sistolik kan basıncında 30 mm/Hg ve daha fazla düşme postural hipotansiyon olarak tanımlanır. Bu bulgu diyabetiklerde otonom nöropatinin ve özellikle sempatik sinir sistemi bozukluğunun bir bulgusudur. Otonom nöropatili ve postural hipotansiyonu olanlarda mortalite sıklığıdır (35).

#### **2.4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetik hastalarda makrovasküler hastalıklar normal popülasyondan daha erken yaşlarda başlar ve daha sık görülür. Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar 2-3 kat daha fazladır. Erişkin diyabetik hastaların %65-75'i makrovasküler komplikasyonlara bağlı hastalıklardan ölmektedir. Diyabetlilerde ateroskleroz ve komplikasyonları kadınlarda daha fazla olmak üzere her yaşta artmıştır (26).

Koroner arterler diyabetlilerde aterosklerozdan en çok ve en ağır şekilde etkilenen damarlardır. Koroner arter etkilenmesi normal popülasyondan 2-10 kat, miyokard enfarktüsü ise 2 kat fazladır. Diyabetli kadınlarda koroner arter etkilenmesi erkeklerden daha fazla iken miyokard enfarktüsü prevalansı erkeklere eşittir. Diyabetik kadınlarda miyokard enfarktüsü sıklığı diyabetik olmayan kadınlardan 5-7 kat daha fazladır (26).

Periferik makrovasküler komplikasyonlar diyabetik olanlarla olmayanlar arasında farklı olmamakla birlikte diyabetiklerde daha genç yaşta başlar ve hızla ilerler. Bacak ve ayak amputasyonları diyabetiklerde 5 kat fazladır (26). Hastaların öyküsünde yürümekle ortaya çıkan bacak ağrıları vardır. Ekstremitelerde derisi atrofik, kılları dökülmüş ve soğuktur.

Diyabetik hastalarda karşılaşılan makrovasküler komplikasyonlardan biri de serebrovasküler hastalıktır. Diyabetik hastalarda inme sıklığı diyabetik olmayanlardan iki kat daha sıklığıdır ve bunların büyük bir kısmı iskemik serebral infarktüs sonucu gelişmektedir (26,36).

## 2.5. C-PEPTİD

C-Peptid pankreas beta hücresinden proinsülin molekülü bileşimindeki insülin ile birlikte salınır. Proinsülin 86 aminoasitli bir polipeptid olup, 21 aminoasitlik A zinciri, 30 aminoasitlik B zinciri, ve bu iki zinciri birbirine bağlayan 31 aminoasitlik C-peptid'den oluşmuştur. 9000 molekül ağırlıklı olan proinsülin parçalanınca 6000 molekül ağırlıklı insülin ile 3000 molekül ağırlıklı C-peptid'e dönüşür. Bir molekül proinsülin; bir molekül insülin ve bir molekül C-peptid'e döştüğü için, C-peptid ve insülin dolaşımında eşit sayıda molekül halinde bulunur. İnsülinin farklı olarak karaciğerde yıkılmaz, yoğun bir şekilde böbreklerden atılır. İnsülinin plasma yarı ömrü yaklaşık 4 dakika iken C-peptid'in yarılanma ömrü yarım saattir (10). C-peptid'in insülin ile aynı molekül sayısında salgılanması ve karaciğerde yıkılmaması nedeniyle çoğu araştırmacı beta hücre fonksiyonunun göstergesi olarak C-peptid düzeylerini kullanmaktadır (11). Dolaşımdaki insülin molekülünün metabolizma üzerindeki aktif olarak etkinliği bilinmesine karşın dolaşımdaki C-peptid molekülünün metabolik etkileri bilinmemektedir.

## 2.6. KRONİK KOMPLİKASYONLARIN GELİŞMESİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Son zamanlarda yapılan uzun takipli ve kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar, diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarıyla kötü metabolik kontrol arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir. İyi glisemi kontrolünün diyabetin kronik komplikasyonlarını önleyebileceği ya da geriletebileceği konusuna yönelik yapılan önemli çalışmalardan birisi olan DCCT'de 1441 tip I diyabetli hasta incelenmiştir (1). Bu çalışmada intensif insülin tedavisi alan hastalarda klasik tedavi alanlara göre retinopati gelişme riski %76 düşük bulunmuştur. Aynı çalışmadaki retinopatili hastalarda retinopatinin ilerlemesi intensif tedavi alan grupta %54 yavaşlamıştır. Intensif insülin tedavisi mikroalbüminüri gelişmesini %39, albüminüri gelişmesini %54, klinik nöropati oluşumunu %60 azaltmıştır. Bu konu ile ilgili olarak tip 2 diyabetik hastalarda yapılan UKPDS çalışmasında da

benzer sonuçlar bulunmuştur (2). UKPDS çalışmasında da iyi metabolik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları %25 azalttığı saptanmıştır. HbA1c deki %1'lik azalma ile mikrovasküler komplikasyonların %37, myokard enfarktüsünün %14, diyabete bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı raporlanmıştır

Öte yandan tek başına hiperglisemi komplikasyonların ilerlemesi için yeterli değildir ve burada genetik faktörler ve HLA ilişkili faktörler de rol oynamaktadır (5,31)

Kronik komplikasyonlar üzerinde muhtemel etkili faktörler arasında diyabet tipi, diyabet süresi, hipertansiyon, sigara ve dislipidemi sayılabilir (1,3,4,6,8,9,22). Hipertansiyon ve dislipidemi açısından etkin tedavi edilen tip 2 diyabetik hastalarda nefropati görülme riskinin azaltılabildiği saptanmıştır (29,37). Hipertansiyon retinopati için önemli bir prediktör faktördür (6).

C-peptid ile diyabetin kronik komplikasyonları arasında ilişki olup olmadığı tartışmalıdır. Bugün için C-peptid düzeyleri ile metabolik sendrom komponentleri arasında nisbeten daha fazla dökümanite edilmiş bir ilişkiden bahsetmek mümkün iken özellikle mikrovasküler komplikasyonlar ile C-peptid düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak kesin veriler yoktur (9,12-14,17-22).



### 3. HASTALAR VE METOD

#### 3.1. Hastalar

Bu çalışmaya eylül ve ekim 2002 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliğine başvuran ve "American Diabetes Association" tanı kriterlerine göre tanı konan 138 erkek ve 180 kadın olmak üzere 318 tip 2 diyabetik hasta alındı. Hastaların tıbbi hikayelerinde yaş, diyabet süresi, hipertansiyon varlığı, sigara alışkanlığı ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalar muayene edilip, boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Ayrıca açlık plasma glikoz, HbA1c, lipid düzeyleri ve C-peptid düzeyleri için 12 saatlik gece açlığını takiben kan alındı.

#### 3.2. Laboratuvar ve Klinik Değerlendirmeler

Plasma glikoz ölçümü (mg/dl) "enzymatic colorimetric assay" yöntemi ile Roche Modular oto analizöründe (GLU, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) yapıldı.

HbA1c ölçümü (%) "Turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA)" yöntemi ile (HBA1C II, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizörde yapıldı.

Lipid düzeyleri ise "enzymatic colorimetric" yöntem ile otoanalizörde ölçüldü (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

C-peptid düzeyleri (ng/ml) için alınan kanlar santrifüj edilerek, -70 °C de saklandı. C-peptid düzeyleri (C-PEPTIDE RIA KIT, DSL-7000, USA) Radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü.

Hipertansiyon tanısı için hastaların daha önceden hipertansiyon öyküsü vermesi, antihipertansif ilaç kullanması ya da 5 dakikalık dinlenme sonrasında ölçülen sistolik kan basıncının 130, diyastolik kan basıncısının 85 mm/Hg'dan yüksek olması şartı arandı (38)

Dislipidemi tanısı için total kolesterol >200 mg/dl, LDL-Kolesterol >100 mg/dl, HDL-Kolesterol <45 mg/dl, trigliserit düzeyinin >200 mg/dl olması yada herhangi bir antilipidemik tedavi alma şartı arandı (39).

Vücut kütle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olan hastalar obez olarak kabul edildi

Elektrokardiyografide iskemi bulgusu, anlamlı efor testi değişiklikleri, Ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu, miyokard sintigrafisi veya koroner anjiyografi ile saptanmış patolojisi olan hastalar koroner arter hastası olarak değerlendirildi.

Periferik arter hastalığı grubuna ise fizik muayenede extremitte nabızlarının palpe edilememesi, karotis arterler üzerinde üfürüm duyulması, serebrovasküler olay öyküsü, angiografi veya doppler ultrasonografi ile saptanmış periferik arter yada karotis arter patolojisi olan hastalar alındı.

Nefropati tanısı için 24 saatlik idrarda atılan albumin miktarı, kreatinin klerensi, ve serum kreatinin düzeyleri kullanıldı. 24 saatte albumin atılımı  $30 \text{ mg/gün}$  altında ise normal,  $30\text{-}300 \text{ mg/gün}$  ise mikroalbuminüri,  $300 \text{ mg/gün}$ 'ün üzerinde ise makroalbuminüri varlığı kabul edildi, kreatinin klerensi  $20 \text{ ml/dakika}$ 'nın altında yada kreatinin  $1\text{-}3 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde ise son dönem böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi.

Hastalar retinopati açısından Göz hastalıkları uzmanı tarafından yapılan fundoskopik muayene ve gereğinde flöresein fundus angiografisi yapılarak 4 gruba ayrıldı. Fundoskopik muayenede bulgu saptanmayan hastalar normal, göz dibi incelemesinde mikroanevrizmaları, sert exudaları, venöz dilatasyonu ve beş taneden az atılmış pamuk görüntüsü olan hastalar background diyabetik retinopati, multiple anevrizmaları olan, beş taneden fazla atılmış pamuk manzarası olan, multiple hemoraji ve venöz boğumlanma olan hastalar preproliferatif retinopati, yeni damar oluşumu saptanan hastalar proliferatif retinopati olarak değerlendirildi (40)

Hastaların yatarken ve ayağa kalktıktan sonraki kan basınçları ölçüldü. Sistolik kan basıncında  $30 \text{ mm/Hg}$  ve üzerinde düşme olması otonom nöropati olarak kabul edildi

Uyuşma, ağrı, karıncalanma ve yanma şikayetleri olan; fizik muayenede ağrı, dokunma ve derin duyu kaybı saptanan yada elektromyografi ile nörolojik etkilenme saptanan hastalar duysal nöropati grubuna alındı.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi) kullanıldı. Her bir komplikasyonu etkileyen faktörleri saptamak için Logistik regresyon analizi yapıldı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

138 erkek (%43.4), 180 kadın (%56.6) toplam 318 tip 2 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 38-74 arasında (ortalama yaş:  $55.5 \pm 8.4$ ), diyabet süresi 1-27 yıl arasında (ortalama diyabet süresi:  $9.1 \pm 6.5$  yıl) değişmekteydi. 90 hastada (%28.3) duyuşal nöropati, 48 hastada (%15) otonom nöropati, 72 hastada (%22.6) nefropati, 84 (%26.4) hastada retinopati (42 hastada background, 24 hastada preproliferatif, 18 hastada proliferatif retinopati) saptandı. Hastaların 135'inde (%42.5) hipertansiyon, 270'inde (%84.9) dislipidemi, 33'ünde (%10.4) koroner arter hastalığı, 18'inde (%5.7) periferik arter hastalığı saptandı.

Serum C-peptid düzeyleri dislipidemi ( $p=0.045$ ), hipertansiyon ( $p=0.001$ ), koroner arter hastalığı ( $p=0.001$ ), periferik arter hastalığı ( $p=0.001$ ), otonomik nöropati ( $p=0.001$ ) olan hastalarda daha yüksek bulundu. Serum C-peptid düzeyleri duyuşal nöropatisi olan ve olmayanlarda, nefropatisi olan ve olmayanlarda, retinopatisi olan ve olmayanlarda farklı değildi (Tablo 1)

Duyuşal ve otonom nöropati birlikte değerlendirildiğinde herhangi bir nöropatisi olan ve hiçbir nöropatisi olmayan hastalar arasında C-peptid düzeyleri farklı değildi (sırasıyla  $3.36 \pm 1.4$  ve  $2.81 \pm 1.2$ ;  $p=0.077$ )

Herhangi bir makrovasküler komplikasyonu olan 42 hastanın C peptide düzeyi hiçbir makrovasküler komplikasyonu olmayan 276 hastaninkinden daha yüksek bulundu (sırasıyla  $3.93 \pm 1.16$  ve  $2.73 \pm 1.55$ ;  $p=0.001$ ).

Herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olan 111 hastanın C-peptid düzeyleri hiçbir mikrovasküler komplikasyonu olmayan 207 hastadan farklı değildi (sırasıyla  $3.12 \pm 2.0$  ve  $2.77 \pm 1.24$ ,  $p=0.308$ ).

Herhangi bir makro veya mikro vasküler komplikasyonu olan 135 hastanın C-peptid düzeyi ( $3.20 \pm 1.87$ ) hiçbir komplikasyon olmayan 183 hastanın C-peptid düzeyinden ( $2.66 \pm 1.23$ ) daha yüksek bulundu ( $p=0.008$ ).

Hipertansiyon üzerine yaşın ( $p=0.001$ ), VKİ'nin ( $p=0.001$ ), dislipideminin ( $p=0.001$ ), HbA1c'nin ( $p=0.01$ ) ve C-peptid düzeyinin ( $p=0.001$ ) ayrı ayrı etkisi saptandı. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle hipertansiyon üzerinde yaşın ( $p=0.001$ ), diyabet süresinin ( $p=0.022$ ), VKİ'nin ( $p=0.001$ ), dislipideminin

(p=0.001), HbA1c'nin (p=0.001) ve C-peptid düzeyinin (p=0.008) etkili olduğu saptandı.

Faktörler tek tek incelendiğinde dislipidemiye VKİ (p=0.038) ve C-peptid düzeyi (p=0.046) etkili bulunmasına karşın; etkileyebilecek faktörler bir arada değerlendirildiğinde dislipidemi üzerine etkili bir faktör bulunamadı.

Duyusal nöropati üzerine VKİ'nin (p=0.004), sigara kullanımının (p=0.049), diyabet süresinin (p=0.002) ve HbA1c'nin (p=0.001) ayrı ayrı etkisi görüldü. Etkileyebilecek bütün faktörler birlikte değerlendirildiğinde de bu etkilerin devam ettiği saptandı (Tablo 2)

Otonom nöropati üzerine VKİ'nin (p=0.011), sigara kullanımının (p=0.008), HbA1c'nin (p=0.001) ve C-peptid düzeyinin (p=0.001) ayrı ayrı etkisi görüldü. Bütün faktörler birlikte değerlendirildiğinde ise sadece HbA1c'nin (p=0.029) ve C-peptid'in etkisi (p=0.001) saptandı (Tablo 2)

Toplam nöropati üzerine sadece sigara kullanımının (p=0.013) ve VKİ'nin (p=0.039) etkisi görüldü. Bütün faktörler birlikte değerlendirildiğinde de sadece sigara kullanımının etkisi (p=0.002) saptandı (Tablo 2).

Nefropati ile ilişkili faktörler ayrı ayrı değerlendirilmesinde sigaranın (p=0.014), diyabet süresinin (p=0.004), dislipideminin (p=0.003), hipertansiyonun (p=0.002), HbA1c'nin (p=0.026) ve C-peptid'in (p=0.014) etkisi saptandı. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle de sigaranın (p=0.046), hipertansiyonun (p=0.002), dislipideminin (p=0.014) ve HbA1c'nin (p=0.001) etkisinin devam ettiği görüldü (Tablo 2).

Retinopatiji etkileyen faktörler ayrı ayrı değerlendirildiğinde; diyabet süresinin (p=0.004), dislipideminin (p=0.018) ve HbA1c'nin (p=0.001) etkisi saptanırken bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde de yalnız dislipideminin (p=0.02) ve HbA1c'nin (p=0.001) etkili olduğu bulundu (Tablo 2)

Koroner arter hastalığını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; yaşın (p=0.001), sigaranın (p=0.047), hipertansiyonun (p=0.009) ve C-peptid'in (p=0.001) tek başlarına etkileri saptanırken bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde de yaşın (p=0.006), sigaranın (p=0.001) ve C-peptid'in (p=0.001) etkisinin devam ettiği görüldü (Tablo 2).

Periferik arter hastalığı üzerinde yaşın ( $p=0.025$ ), diyabet süresinin ( $p=0.001$ ) ve C-peptid'in ( $p=0.001$ ) ayrı ayrı etkisi saptanırken birlikte değerlendirildiğinde de bu faktörlerin etkilerinin devam ettiği görüldü (Tablo 2).

Herhangi bir makrovasküler komplikasyon gelişmesi üzerine etkili olabilecek faktörler (sigara, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet süresi, HbA1c, C-peptid) tek tek ele alındığında sigaranın ( $p=0.03$ ), hipertansiyonun ( $p=0.039$ ), diyabet süresinin ( $p=0.001$ ), C-peptid'in ( $p=0.001$ ) etkisi görülürken bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde sigaranın ( $p=0.008$ ), diyabet süresinin ( $p=0.016$ ) ve C-peptid'in etkisi ( $p=0.001$ ) saptandı.

Herhangi bir mikrovasküler komplikasyon gelişmesi üzerine etkili faktörler tek tek ele alındığında dislipideminin ( $p=0.011$ ) ve HbA1c'nin ( $p=0.001$ ) etkisi görülürken bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde bu etkinin hem dislipidemi ( $p=0.026$ ) hem de HbA1c ( $p=0.001$ ) için devam ettiği saptandı.

Herhangi bir makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyonun gelişmesi üzerine etkili faktörler tek tek ele alındığında yaşın ( $p=0.031$ ), hipertansiyonun ( $p=0.046$ ), dislipideminin ( $p=0.008$ ), diyabet süresinin ( $p=0.001$ ), HbA1c'nin ( $p=0.001$ ) ve C-peptid'in ( $p=0.002$ ) etkisi görülürken bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde sigaranın ( $p=0.048$ ), dislipideminin ( $p=0.023$ ), diyabet süresinin ( $p=0.042$ ), HbA1c'nin ( $p=0.001$ ) ve C-peptid'in etkisi ( $p=0.004$ ) saptandı.

C-peptid düzeyi ile diyabet süresi arasında ( $r=-0.071$ ,  $p=0.206$ ), C-peptid düzeyi ile diyabetik retinopati derecesi ( $r=-0.022$ ,  $p=0.697$ ) ve diyabetik nefropati derecesi arasında ( $r=0.088$ ,  $p=0.119$ ) istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 1.** Komplikeasyonlu ve komplikeasyonuz hastalarda C-peptid düzeylerinin (ng/ml) karşılaştırılması

	var	yok	p
<b>Otonom nöropati</b>	4,13 ± 2,08	2,67 ± 1,33	0,001
<b>Duyusal nöropati</b>	3,13 ± 2,08	2,8 ± 1,29	0,85
<b>Nefropati</b>	3,29 ± 2,26	2,78 ± 1,26	0,14
<b>Retinopati</b>	3,07 ± 2,26	2,83 ± 1,20	0,96
<b>Koroner arter hastalđı</b>	3,72 ± 1,17	2,80 ± 1,57	0,001
<b>Periferik arter hastalđı</b>	4,64 ± 0,85	2,79 ± 1,53	0,001
<b>Hipertansiyon</b>	3,36 ± 1,85	2,55 ± 1,19	0,001
<b>Dislipidemi</b>	2,96 ± 1,57	2,48 ± 1,39	0,045
<b>Obezite</b>	3,35 ± 1,01	2,69 ± 1,7	0,001

**Tablo 2.** Kronik komplikasyonların gelişmesine diyabet süresi, HbA1c, C-peptid ve etkileyebilecek diğer faktörlerin birlikte değerlendirilmesi (p değerleri).

	yaş	sigara	HT	VKİ	Dislipidemi	Diyabet süresi	HbA1c	C-peptid
ON	0,195	0,058	0,49	0,078	0,78	0,807	0,029	0,001
DN	0,187	0,003	0,56	0,003	0,69	0,049	0,001	0,097
TN	0,884	0,002	0,462	0,112	0,672	0,177	0,19	0,196
Retinopati	0,529	0,505	0,804	0,511	0,02	0,142	0,001	0,104
Nefropati	0,088	0,046	0,002	0,767	0,014	0,57	0,001	0,112
KAH	0,006	0,001	0,734	0,353	0,679	0,943	0,621	0,001
PAH	0,006	0,252	0,413	0,268	0,789	0,002	0,203	0,001

ON: otonom nöropati, DN: duyuşal nöropati, TN: toplam nöropati, KAH: Koroner arter hastalığı, PAH: periferik arter hastalığı



## 5. TARTIŞMA

Diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkili faktörler öteden beri çalışmalara konu olmuştur. Bu konuda metabolik kontrolün etkileri araştırılmış ve Tip 2 diyabetik hastalarda özellikle mikroanjiopatik komplikasyonlarla metabolik kontrol arasında önemli ilişki olduğu gösterilmiştir (2). Bazı hastalarda iyi metabolik kontrol sağlansa da kronik komplikasyonlar erken ve şiddetli olarak ortaya çıkabilmekte, yine kötü metabolik kontrollü bazı hastalarda ise yıllarca herhangi bir kronik komplikasyon gelişmemektedir. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda metabolik kontrol yanında genetik faktörler, HLA doku tipleri, diyabet süresi, hipertansiyon, sigara ve dislipideminin de kronik komplikasyonlar üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (1,3-9)

UKPDS çalışmasında iyi metabolik kontrolün özellikle mikrovasküler komplikasyonları azalttığı saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda hastaların uzun dönemdeki metabolik kontrolleri hakkında bilgi olmamasına karşın HbA1c'nin mikrovasküler komplikasyonları etkileyen faktörlerden biri olarak karşımıza çıkması ancak aynı bulguların makrovasküler komplikasyonlar için geçerli olmaması bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda herhangi bir mikrovasküler komplikasyonun gelişmesi üzerine HbA1c'nin yanında dislipideminin de etkili olduğu saptanmıştır. Diyabetik hastalarda dislipidemi, özellikle hipertrigliseridemi ile metabolik kontrol arasında sıkı bir ilişkinin olduğu göz önüne alınca bu etkinin daha çok metabolik kontrol ile ilgili olduğu söylenebilir.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların temelinde ateroskleroz ve aterosklerozu hızlandıran sebepler önemli yer tutmaktadır. Özellikle kontrolsüz diyabetiklerde ek olarak hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi varlığı ve HDL'nin düşük olması ateroskleroz ve makrovasküler hastalık riskini artırmaktadır (26,27). Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı gelişmesi üzerinde etkili olan faktörler yaş, sigara, ve hipertansiyon olarak saptanmıştır.

C-peptid'in organizmadaki metabolik etkileri yeterince bilinmemekte ancak pankreas beta hücre rezervini değerlendirmek gerektiğinde C-peptid ölçümleri

kullanılabilmektedir (11). Tip 2 diyabetik hastalarda endojen insülin sekresyon kapasitesinin zaman içinde ilerleyici bir şekilde bozulduğu şeklinde genel bir inanış varsa da yapılan bazı çalışmalarda diyabet süresi ile beta hücre rezervinin azalması arasındaki ilişki saptanamamıştır (9,12-16). Diyabet süresi ile birlikte beta hücre rezervinin ve dolayısı ile C-peptid düzeylerinin azalması nedeniyle kronik komplikasyonların ortaya çıktığı hipotezi kurulmuş ve bu hipotez birçok çalışmaya dayanak olmuştur. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı bu hipotezi doğrularken, bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu hipotezi desteklememektedir (9,12-14,17-22). Bizim çalışmamızda da C-peptid düzeyi ile diyabet süresi arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Literatürde kronik komplikasyonlarla C-peptid ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışmaların sonucunda C-peptid düzeylerinin özellikle makrovasküler komplikasyonlar ve metabolik sendrom komponentleri olan hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. C-peptid düzeyi yüksek olan hastalarda vücut kütle indeksi, diyastolik kan basıncı, hipertansiyon, metabolik sendrom oranı ve trigliserid düzeyleri de yüksek bulunmaktadır (9,17). Bizim çalışmamızda da makrovasküler komplikasyon ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek C-peptid düzeyi saptanmış ve C-peptid koroner arter hastalığı gelişmesi üzerinde yaş ve sigara ile birlikte üçüncü önemli faktör olarak bulunmuştur. Bunun yanında hipertansiyon, dislipidemi ve obezitesi olan hastalarımızda C-peptid düzeyleri yüksek bulunurken, vücut kütle indeksi ile C-peptid arasında kuvvetli bir korelasyon saptanması metabolik sendrom komponentleri ile C-peptid arasında önemli bir ilişkinin olduğunu desteklemektedir. Metabolik sendrom komponenti olan hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin makrovasküler komplikasyonların temelinde yatan aterosklerozu hızlandırıcı faktörler olduğundan yola çıkarak C-peptid düzeyleri yüksek olan hastalarda özellikle koroner hastalık açısından bu komponentlerin özellikle aranması ve varlığında agresif olarak tedavi edilmesi gerektiği bir kez daha görülmektedir.

C-peptid düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çok daha tartışmalıdır (17-22). Bu konudaki en çok çalışma retinopatili hastalarda yapılmıştır. Bazı çalışmalarda düşük C-peptid düzeylerinin retinopati gelişmesi ve ilerlemesi açısından bir risk faktörü olabileceği ileri

sürülmüş ancak daha sonra bu etkinin daha çok metabolik kontrol ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (9,17-19,20-22,41). Bu konudaki çalışmaların genelinde C-peptid düzeyi ile retinopati arasında ilişki olmadığı, düşük ve yüksek C-peptid düzeyi olan hastalarda retinopati gelişme riskinin ve retinopati şiddetinin benzer olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda retinopatisi olan ve olmayan hastalarda C-peptid düzeylerinin farklı olmaması, retinopati ile C-peptid arasında bir ilişki saptanmaması, retinopati şiddeti ile C-peptid arasında da bir korelasyon saptanmaması bu konuda önemli bir bulgudur. Retinopati gelişmesinde hiperglisemi yanında hiperlipidemide risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalar serum kolesterol ve LDL-kolesterol ile sert exudasyon arasında pozitif ilişki olduğuna işaret etmekte, diğer bir kısım çalışmada da trigliseride düzeylerinin diyabetik retinopatinin ilerlemesinde önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (42,43). Retinopati üzerinde metabolik kontrolün bir göstergesi olarak HbA1c ve dislipideminin etkisini bizim çalışmamızda da saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda özellikle makroalbuminüri olan hastalarda C-peptid düzeylerinin düşük olabileceği belirtilmiş ama bütün çalışmalar bu veriyi desteklememiştir (9,17,44,45). Öte yandan nefropati üzerinde hipertansiyonun ve metabolik kontrolün etkisi kesindir (25). Bunun ötesinde bir çok deneysel çalışmada hiperlipideminin böbrek hasarının başlamasında ve ilerlemesinde önemli katkısının olduğu saptanmıştır. Yine diyabetik nefropatili ve nefropatisiz hastalarda kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu ve bu hastaların kardiyovasküler mortalitesinin arttığı ve bu hastalardaki artmış mortalitenin hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (37,46,47). Bizim çalışmamızda hipertansiyon ve HbA1c'nin yanında sigaranın ve dislipideminin de nefropati üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Buna karşın nefropati üzerine C-peptid düzeyinin bir etkisi saptanmamıştır.

Normal ve diyabetik bireylerde C-peptid düzeyleri ile otonomik sinir sistemi fonksiyonları arasında ilişki vardır. Parasempatik nöropatili hastalarda olmayanlara göre C-peptid düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (48,49). Ancak C-peptid düzeylerindeki değişiklik tek başına otonomik nöropatiyi açıklayamamaktadır. Yine Pittsburgh çalışmasında, özellikle 30 yaş veya daha yukarı yaş grubunda; diyabet süresi, HbA1c, sigara içme ve HDL-kolesterolün

nöropati ile birlikteliği saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda da otonom nöropatisi olanlarda daha yüksek C-peptid düzeyleri saptanmış ve otonom nöropati gelişmesine HbA1c ve C-peptid'in pozitif etkisi bulunmuştur. Öte yandan duyuşsal nöropati üzerine ise sigara, vücut kütle indeksi ve HbA1c'nin etkisi saptanırken C-peptid'in etkisi gösterilememiştir.

Literatür çalışmaları ve bizim çalışmamız diyabetin farklı kronik komplikasyonları ile C-peptid düzeyleri arasında farklı boyutlarda ilişki olduğunu göstermektedir. King ve arkadaşları farklı bölgelerdeki makro ve mikrovasküler endotel hücrelerinin insüline cevabının farklı olduğunu ileri sürmüşlerdir (51) Diyabetik hastalarda kronik komplikasyonlar üzerine C-peptid düzeylerinin etkisinin farklı olması, her dokudaki endotelin insüline cevaplarının farklı olmasına paralel olarak C-peptid'e yanıtlarının da farklı olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, tip 2 diyabetli hastalarda herhangi bir mikrovasküler komplikasyon gelişmesi üzerine dislipideminin ve HbA1c'nin etkisi saptanırken C-peptid'in etkisi olmamaktadır. Herhangi bir makrovasküler komplikasyon gelişmesi üzerine C-peptid'in yanı sıra sigara ve diyabet süresinin de etkisi olduğu görülmüştür. C-peptid düzeyi yüksek olan hastalar makrovasküler komplikasyonlar ve metabolik sendrom komponentleri açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. The Diabetes and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993,329:977-986.
2. United Kingdom Prospective Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998, 352:837-853.
3. Santiagon VJ. Overview of the complications of diabetes. *Clin Chemistry* 1986, 32(10B):48-52
4. Greenede DA, Lattimer SA. Biochemical alterations and complications in diabetes. *Clin Chemistry*,1986,32(10B):42-46.
5. Bain SC, Chowdhury IA. Genetics of diabetic nephropathy and microalbuminuria. *J R Soc Med* 2000,93:62.
6. Knowler WC, Bannett PH, Ballintine EJ. Increased incidence of diabetic retinopathy with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 1980,302:645.
7. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Pathologic basis of disease. 3th edition. W.B.Saunders Company, 1984:981-986.
8. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. *Hypertension* 1987,10,133-9.
9. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000,37:125-129
10. O'meara NM, Polonsky KS. Insulin secretion in vivo. In: *Joslin's Diabetes Mellitus* Kahn CR, Weir GC (eds). 13<sup>th</sup> edition. Lea and Febiger Waverly Company, Philadelphia, 1994,81-91.
11. Polonsky KS. The B-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*1995,44:705-717.

12. Niskanen L, Karjalainen J, Siitonen O, Uusitupa M. Metabolic evolution of type 2 diabetes a 10-year follow-up from the diagnosis. *J Intern Med* 1994,236:263-270.
13. Clauqson P, Lmnarsson R, Gottsaler A, Sundkvist G, Grill V. Relationship between diabetes duration, metabolic control and beta-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabet Med* 1994,11:794-801.
14. Haupt E, Haupt A, Herrmann R, Benecce-Timp A, Vogel H, Walter C. The KID study V. The natural history of type 2 diabetes in younger patients still practicing a profession. Heterogeneity of basal and reactive C-peptide in relation to BMI, duration of disease, age and HbA1. *Exp Clin Endoc Diab* 1999,107:236-243.
15. Lev-Ran A, Hwang D, Barseghian G, Hill IR. Control of non-insulin dependent diabetes is not correlated with endogenous insulin secretion. *Diabetes Metab* 1986,12:325-328.
16. Brichard SM, Van den Abbeele E, Ketelslegers JM, Lambert AE. Home blood glucose monitoring, glycosylated hemoglobin and fructosamine; their relationship in diabetic patients with and without residual C-peptide secretion *Diabetes Metab* 1989,15:388-393
17. Inukai I, Matsutoma R, Tayama K, Aso Y, Takemura Y. Relation between the serum level of C-peptide and risk factors for coronary heart disease and diabetic microangiopathy in patients with type-2 diabetes mellitus *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999,107:40-45.
18. Mosier MA. Circulating C-peptide and diabetic retinopathy *Diabetes Res* 1984,1:151-154.
19. Suzuki K, Watanabe K, Motegi I, Kajinuma H. High prevalence of proliferative retinopathy in diabetic patients with low pancreatic B-cell capacity. *Diabetes Res Clin Practice* 1989,6:45-52.
20. Madsbad S, Lauritzen E, Faber OK, Binder C. The effect of residual beta-cell function on the development of diabetic retinopathy. *Diab Med* 1986,3:42-45.

21. Boz M, Scheen AJ, Gerard PL, Castillo MJ, Lefebvre PJ. Retinopathy but not neuropathy, is influenced by the level of residual endogenous insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1995;21:353-359.
22. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XVI. The relationship of C-peptide to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1995;44:796-801.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Baster I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
24. Brownlee M. Products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15(123):1835-1843.
25. King GL, Banskota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. In: *Joslin's Diabetes Mellitus*. Kahn CR, Weir GC (eds) 13<sup>th</sup> edition. Lea and Febiger Waverly Company, Philadelphia, 1994;631-664.
26. Yenigün M. Diabetik mikroanjyopati ve diabetik makroanjyopati. Her yönüyle *Diabetes Mellitus*. Editör: Yenigün M Nobel Tıp Kitabevi, 2 Baskı, İstanbul, 2001, 315-369.
27. Chait A, Bierman EL. Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In: *Joslin's Diabetes Mellitus*. Kahn CR, Weir GC (eds) 13<sup>th</sup> edition. Lea and Febiger Waverly Company, Philadelphia, 1994;648-654.
28. Vora JP, Chattington PD, İbrahim H. Clinical manifestations and natural history of diabetic nephropathy. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (eds). Mosby First edition, Barcelona 2000, section 6: Chapter 34.
29. Barnes JB, Pinto JR, Viberti GC. The patients with diabetes mellitus. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). Oxford Medical Publications 2<sup>nd</sup> edition. New York 1998. Vol 2:723-776.
30. Önder F. Koruyucu göz sağlığı. *Göz Hastalıkları*. Editor: Akova Y, Aydın P Güneş Matbaası, Ankara, 2001.

31. Yararcan M. Diabetik retinopatide sistemik ve genetik risk faktörleri. *Retina-Vitreus* 1998,6(3):240-248.
32. Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978,1:168.
33. Boulton AJM, Macleod AF, Williams DDR. The prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK hospital clinics. *Diabetologia* 1991, 34(suppl. 2):A36.
34. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993, 43:817.
35. Ewing JE, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985, 5:491-498
36. Iemolo F, Beghi E, Cavestro C, Micheli A, Giordano A, Caggia E. Incidence, risk factors and short-term mortality of stroke in Vittoria, southern Italy. *Neurol Sci* 2002, 23(1):15-21
37. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia- a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994,45(Suppl 45):S125-131.
38. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997,157:2413
39. American Diabet Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 1998,21(Suppl 1):S36-39.
40. Müftüoğlu G. Retinanın vasküler hastalıkları. Temel göz hastalıkları. Editörler: Aydın P, Akova YA. Güneş kitabevi, Ankara 2001,297-309.
41. Mosier MA. Circulating C-peptide and diabetic retinopathy. *Diabetes Res* 1984,1(3):151-154.



42. Su DH, Yeo KT Diabetic retinopathy and serum lipids. *Singapore Med J* 2000,41(6):295-297.
43. Larsson LI, Alm A, Lithner F, Dahlen G, Bergstrom R. The association of hyperlipidemia with retinopathy in diabetic patients aged 15-50 years in the county of Umea. *Acta Ophthalmol Scand* 1999,77(5):585-591.
44. Shin SJ, Lee YJ, Hsaio PJ, Chen JH, Guh JY, Chen MI, Chen WC, Isai JH. Relationships between B-cell function and diabetic duration and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Pancreas*,1997,14(2)192-198.
45. Weitzman S, Maislos M, Bodner-Fishman B, Rosen S. Association of diabetic retinopathy, ischemic heart disease, and albuminuria with diabetic treatment in type 2 diabetic patients. A population-based study. *Acta Diabetol* 1997,34(4):275-9.
46. Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 200,26(4):254-264.
47. Malyszko J, Malyszko J, Mazerska M, Mysliwiec M. Lipid metabolism and fibrinolysis in diabetic nephropathy in the course of diabetes type 2. *Pol Arch Med Wewn* 1995,94(4):324-330
48. Gottsater A, Ahmed M, Fernlund P, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia. *Diabet Med* 1999,16(1):49-54.
49. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Haffner SM, Miettinen HJ, Uusitupa MI. Do high proinsulin and C-peptide levels play a role in autonomic nervous dysfunction?: Power spectral analysis in patients with non-insulin-dependent diabetes and nondiabetic subjects. *Circulation* 1997,96(4):1185-1191
50. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*,1989,38(11):1456-1461

51 King GL, Buzney SM, Kahn CR, Hetu N, Buchwald S, Macdonald SG, Rand LI. Differential responsiveness to insulin of endothelial and support cells from micro- and macrovessels. *J Clin Invest* 1983,71(4):974-979

## RELATIONSHIP BETWEEN C-PEPTIDE AND CHRONIC COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

### SUMMARY

The relationship between C-peptide and microvascular and macrovascular complications are poorly known in type 2 diabetes. The aim of the study was to evaluate the relationship between serum C-peptide level and chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus.

Total 318 patients (138 male, 180 female) with type 2 diabetes mellitus were included to study. Age of patients were between 38 to 74 years (mean age:  $55.5 \pm 8.4$  years) and duration of diabetes was between 1 to 27 years (mean duration of diabetes:  $9.1 \pm 6.5$  years). Microvascular (nephropathy, retinopathy, neuropathy) and macrovascular complications (coronary arter diseases and peripheral vascular diseases) were determined in all patients. In addition, hypertension and smoking was recorded. Fasting serum glucose, lipids, and C-peptide levels were measured in all patients.

There were 90 (28.3%) patients with sensorial neuropathy, 48 (15%) with autonomic neuropathy, 72 (22.6%) with nephropathy, 84 (26.4%) with retinopathy, 135 (42.5%) with hypertension, 270 (84.9%) with dyslipidemia, 33 (10.4%) with coronary arter diseases and 18 (5.7%) with peripheral vascular diseases. Serum C-peptide level was higher in patients with dyslipidemia ( $p=0.045$ ), hypertension ( $p=0.001$ ), coronary arter diseases ( $p=0.001$ ), peripheral vascular diseases ( $p=0.001$ ), and autonomic neuropathy ( $p=0.001$ ). Serum C-peptide level was not difference in patients with and without sensorial neuropathy, nephropathy, retinopathy. Serum C peptide level which evaluated with covariates was effective factor on coronary arter diseases ( $p=0.001$ ), peripheral vascular diseases ( $p=0.001$ ), and autonomic neuropathy ( $p=0.001$ ). There were no relationship between C-peptide and sensorial neuropathy, nephropathy, and retinopathy.

In conclusion, our findings indicate relationship between C-peptide and macrovascular, but not microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus.

## TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA C-PEPTİD VE KRONİK KOMPLİKASYONLARIN İLİŞKİSİ

### ÖZET

Tip 2 diyabeti olan hastalarda mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla C-peptid arasındaki ilişki yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabetli hastalarda kronik komplikasyonlarla serum C-peptid düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Toplam 318 tip 2 diyabetli hasta (138 erkek, 180 kadın) çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 38-74 arasında değişmekte ve ortalama yaş:  $55.5 \pm 8.4$  idi. Diyabet süreleri 1-27 yıl arasında olup ortalama diyabet süresi  $9.1 \pm 6.5$  yıl idi. Tüm hastalar mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı) açısından değerlendirildi. Buna ilave olarak hastalarda sigara kullanımı ve hipertansiyon kaydedildi. Açlık serum glikoz, lipidler ve C-peptid düzeyleri ölçüldü.

Toplam 90 (%28.3) hastada duyuşal nöropati, 48 (%15) hastada otonomik nöropati, 72 (%22.6) hastada nefropati, 84 (%26.4) hastada retinopati, 135 (%42.5) hastada hipertansiyon, 270 (%84.9) hastada dislipidemi, 33 (%10.4) hastada koroner arter hastalığı ve 18 (%5.7) hastada periferik arter hastalığı bulundu. Serum C-peptid düzeyleri dislipidemi ( $p=0.045$ ), hipertansiyon ( $p=0.001$ ), koroner arter hastalığı ( $p=0.001$ ), periferik arter hastalığı ( $p=0.001$ ), ve otonomik nöropati ( $p=0.001$ ) bulunan hastalarda yüksek bulundu. Duyusal nöropatisi olan ve olmayan, nefropatisi olan ve olmayan, retinopatisi olan ve olmayan hastalarda serum C-peptid düzeyleri farklı değildi. Ekileyebilecek diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde serum C-peptid düzeyi koroner arter hastalığı ( $p=0.001$ ), periferik arter hastalığı ( $p=0.001$ ) ve otonomik nöropati ( $p=0.001$ ) üzerinde etkili faktörlerden birisiydi. C-peptid düzeyleri ile duyuşal nöropati, nefropati ve retinopati arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak bizim bulgularımız tip 2 diyabetli hastalarda C-peptid ile makrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tip 2 diabetes mellitus, kronik komplikasyon, C-peptid