مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۶؛ دوره ۶ (شماره ۳): ۲۶۹-۲۶۳

بررسی ارتباط بین سطح سرمی C-REACTIVE PROTEIN و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

امیر بهرامی*[۱]، نصرت اله ضرغامی[۱،۲]، لیلا خواجه علی[۱]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

چکیده

مقدمه: دیابت بیماری متابولیک شایع و عامل خطر مهمی برای آترواسکلروز می‌باشد. پدیده های التهابی ممکن است در پاتوژنز هر دو بیماری نقشی ایفا نماید. C-Reactive Protein (CRP) شاخصی از التهاب سیستمیک بوده و به عنوان عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی- عروقی قلمداد می شود. اگر چه سطح سرمی CRP در افراد دیابتی نسبت به افراد غیر دیابتی سالم بالاتر است، ولی اطلاعات راجع به ارتباط CRP با سطح کنترل گلیسمیک محدود می‌باشد. در این پژوهش ارتباط بین غلظت سرمی CRP و هموگلوبین گلیکوزیله HbA_{1c} به‌عنوان شاخص کنترل گلیسمیک مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی که در ۱۳۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۶۹ نفر زن و ۶۷ نفر مرد) انجام شد، علاوه بر اندازه‌گیری سطح سرمی CRP به روش بسیار حساس hs-CRP (Highly sensitive CRP assay) و اندازه‌گیری HbA_{1C}، فاکتورهای مداخله‌گر احتمالی موثر بر سطح سرمی hs-CRP هم مدنظر قرار گرفت. قند خون ناشتا به روش گلوکز اکسیداز، HbA_{1C} به روش HPLC، پروفیل چربی به روش آنزیماتیک و hs-CRP به روش Sandwich immunoassay اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: میانگین غلظت سرمی hs-CRP اندازه‌گیری شده در این بیماران (۴/۸± ۵/۲ میلی گرم در لیتر) از محدودهٔ نرمال بالاتر و در زنان بیش از مردان بود (۵/۵ ± ٦/٤ در مقایسه ۳/۶ ± ۹/ ۳میلی‌گرم در لیتر).همبستگی بین میانگین hs-CRP و HbA_{1c} قبل از حذف دیگر عوامل مداخله‌گر منفی اما معنی دار نبود (r= -۰/۱۵ , p=۰/۰۷). پس از حذف عوامل موثر بر سطح سرمی hs-CRP ، در کل بیماران رابطه منفی و معنی‌داری مشاهده شد (r = -۰/۲۲ , P = ۰/۰۲) ، همچنین در بیماران مؤنث رابطه منفی و معنی‌داری بدست آمد (r = -۰/۳۱ , P = ۰/۰۳). این رابطه در بیماران مذکر منفی ولی معنی‌دار نبود (r = -۰/۱۲ , P = ۰/۴۴)

نتیجه‌گیری: این یافته ها نشان می‌دهد که سطح سرمی hs-CRP ، تحت تاثیر عوامل مختلفی بوده و افزایش غلظت hs-CRP در افراد دیابتی را نمی‌توان فقط براساس هیپرگلیسمی توجیه کرد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، hs-CRP ، هموگلوبین گلیکوزیله

۱- مرکز آموزشی و درمانی سینا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- مرکز تحقیقات کاربردی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

* ***نشانی:*** تبریز، مرکز آموزشی و درمانی سینا، بخش غدد و متابولیسم، تلفن: ۰٤۱۱-٥٤۲۲۸٦۱؛ پست الکترونیک: t.u.end.d@tbzmed.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۲۱

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱/۲۵

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

مقدمه

دیابت شایعترین بیماری متابولیک در انسان است. شیوع آن طی دو دهه گذشته به نحو چشمگیری افزایش یافته است. در سال ۲۰۰۰ شیوع دیابت نوع ۲ در بالغین بالای ۲۰ سال ۸/۶ در صد و در افراد بالای ۶۵ سال ۲۰/۱ درصد برآورد شده است [۱]. عوارض مزمن دیابت بسیاری از ارگان‌های بدن را تحت تاثیر قرار داده و مسئول قسمت اعظم عوارض و مرگ و میر ناشی از این بیماری است. دیابت ریسک فاکتور مستقل مهم برای بیماری قلبی ـ عروقی (Cardiovascular Disease, CVD) به شمار می‌رود. ترکیبی از فاکتورهای مربوط به هیپرگلیسمی، هیپرتانسیون، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، افزایش انعقاد پذیری خون و التهاب در اتیولوژی CVD در دیابتی‌ها دخالت دارند [۲].CRP یک واکنش‌گر فاز حاد است که در کبد در پاسخ به اینترلوکین ۶ (Interleukin-6) سنتز می‌گردد و بنظر می رسد که در تشکیل و پیشرفت پلاک آترواسکلروتیک موثر باشد [۳]. نقش CRP در مراحل اولیه تشکیل پلاک بارز بوده و تصور می‌شود که در سرتاسر پروسه آتروژنیک نیز دخالت داشته باشد. CRP تمام مراحل پروسه را از بکارگیری اولیه لوکوسیت‌ها به دیوارهٔ شریان تا نهایتاً پارگی پلاک تسهیل می‌نماید [۴]. اگر چه چندین مطالعه آینده‌نگر نشان داده‌اند که سطح پایه CRP ، فاکتور پیش‌گویی کنندهٔ مستقل برای حوادث قلبی ـ عروقی در افراد غیر دیابتی می‌باشد [۶و۵]، لیکن اطلاعات مربوط به CRP و بیماری قلبی ـ عروقی (CVD) در بیماران دیابتی، محدود می‌باشد [۹-۷]. در تحقیقاتی که رابطه بین CRP با کنترل گلیسمیک بررسی شده، نتایج متفاوتی بدست آمده است [۱۳-۱۰]. در مطالعهKing و همکارانش، افزایش غلظت CRP با افزایش درصد HbA_{1c} فقط در سطوح بالای HbA_{1c} (بالاتر از ۹٪) همراهی داشت [۱۰]. در حالی‌که در مطالعه انجام شده در بیمارستان دانشگاهی سوئد، بین HbA_{1c} و نشانگرهای التهابی در افراد دیابتیک رابطه‌ای یافت نشد [۱۱]. در این پژوهش ارتباط بین CRP به عنوان پیش‌گویی کننده عوارض ماکروواسکولر دیابت وHbA_{1c} به عنوان شاخص کنترل گلیسمیک مورد مطالعه قرار گرفت.

روش‌ها

انتخاب بیماران

از بین مراجعه کنندگان به کلینیک غدد بیمارستان سینا واقع در شهر تبریز۱۳۶ بیمار دیابتی(۶۹ نفر زن و ۶۷ نفر مرد) با دیابت نوع ۲تشخیص داده شده که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند ، به صورت تصادفی و پی‌درپی انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: زنان حامله، دیابت حاملگی، استفاده از ترکیبات استروژن‌دار،ابتلا به بیماری‌های التهابی، اتوایمیون، کلاژن واسکولر، نارسائی کلیه، کشیدن سیگار، مصرف داروهای ضدالتهابی، گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای پائین آورنده کلسترول (استاتین‌ها) یا سایر داروهای موثر بر سطح سرمی hs-CRP در یک ماه گذشته. از بیمارانی که وارد مطالعه شدند با استفاده از پرسش‌نامه، اطلاعاتی شامل: سن، جنس، مدت ابتلا به بیماری دیابت (فاصله بین زمان تشخیص بیماری تا زمان مطالعه)، نحوه کنترل دیابت، سابقه هیپرتانسیون، بیماری قلبی عروقی، کلیوی و داروهای مصرفی جمع‌آوری و ثبت گردید. در کلیه بیماران معاینه فیزیکی توسط متخصص غدد انجام و قد، وزن، فشار خون اندازه‌گیری و BMI محاسبه گردید.

اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله HbA_{1c}

از بیماران که به مدت ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودند، ۱۰mL خون وریدی تهیه شد. گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG) به روش کالریمتری آنزیمی با گلوکز اکسید از (کیت شرکت زیست شیمی، تهران، ایران، شماره کاتولوگ ۵۰۵-۱۰) و پروفایل چربی به روش آنزیماتیک (کیت‌های شرکت پارس‌آزمون. ایران) اندازه‌گیری شد. با استفاده از روش‌های کالریمتری آنزیمی TG با گلیسرول فسفات اکسیداز و HDL با رسوب دادن لیپوپروتئین‌های B در اثر اسیدفسفوتنگستیک تعیین شد. ضرایب تغییر بین و درون آزمونی برای HDL به ترتیب ۲ و ۰/۵ درصد و برای TG ۱/۶ و ۰/۶ درصد بود. روش کروماتوگرافی با کارائی بالا (HPLC) نیز برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1C}) با استفاده از سیستم Nycocard (نروژ) مورد

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

استفاده قرار گرفت. به طور خلاصه اساس این روش، استفاده از کروماتوگرافی تبادل یونی با تمایل بالا در فشار پائین همراه با شستشوی گرادیانی جهت جداسازی هموگلوبین گلیکوزیله خون تام همولیزه شده است. برای اندازه‌گیری HbA_{1C} ، ۵ میکرولیتر خون تام EDTA دار بر روی یک میلی‌لیتر محلول همولیز کننده، اضافه و سپس جذب نوری فراکسیون‌های هموگلوبین، جمع‌آوری شده با حذف مواد زمینه‌ای در طول موج نوری ٤/٥ نانومتر خوانده شد.

اندازه گیری C-Reactive Protein به روش highly sensitive (hs-CRP)

سطح سرمی hs-CRP به روش الیزا از نوع ساندویچی و رقابتی (Artikelnummer / Catalogue No: K 9710s) با استفاده از hs-CRP انسانی نوترکیب به عنوان استاندارد و دو آنتی‌بادی اختصاصی ضد hs-CRP اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون سنجش جهت اندازه‌گیری hs-CRP به ترتیب ۵/۵ و ۱۲/۵ بوده وپائین‌ترین حد قابل تشخیص با این روش ۰/۱۲٤ میلی گرم در لیتر بود. مقادیر نرمال hs-CRP در محدوده ۸/۲ ـ ۰/۰٦۸ > میلی گرم در لیتر بیان شده است.

آنالیز آماری

محاسبه آماری داده های حاصل با استفاده از ویرایش شماره ۱۳ نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. در مورد آنالیز تحلیلی از آزمون همبستگی ، جهت مقایسه و ارتباط بین متغیرهای کمّی از آزمون رگرسیون خطی و به منظور تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. P < ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک بیماران و نتایج پارامترهای آزمایشگاهی اندازه‌گیری شده در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. میزان HbA_{1C} بین ۴/۱ تا ۱۳/۲ درصد متغیر بود. میانگین آن ۸/۵±۱/۴ درصد بدست آمد. فقط ۱۰٪ بیماران HbA_{1C} زیر ۷٪ داشتند. در ۳۰٪ بیماران HbA_{1C} بالای ۹/۲٪ بود.سطح سرمی hs-CRP بین ۰/۱ تا ۳۴ میلی‌گرم در لیترمتغیر بود و میانگین آن ۴/۸ ± ۵/۲ میلی‌گرم در لیتر بدست آمد(جدول۱). رابطه بین hs-CRP و HbA_{1C} در زنان منفی و معنی‌دار(r= −۰/۲۷ , P=۰/۰۲)، ولی در مردان منفی اما از نظر آماری قابل ملاحظه نبود (r= −۰/۰۸ , P=۰/۴۷). در کل بیماران هم رابطه منفی اما معنی‌دار نبود (r= −۰/۱۵ , P=۰/۰۷) (جدول ۲). پس از حذف عوامل مداخله‌گر (سن، BMI، مدت زمان بیماری، فشار خون سیستولی و دیاستولی، قند خون و پروفیل چربی) که می‌توانند روی سطح hs-CRP موثر باشند، رابطه بین hs-CRP و HbA_{1C} در زنان منفی و معنی‌دار (P=۰/۰۳ ,

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و مقادیر سرمی پارامترهای آزمایشگاهی اندازه‌گیری شده بیماران مورد مطالعه

پارامتر	زن	مرد	کل بیماران
تعداد (٪)	۶۹ (۵۰/۷)	۶۷ (۴۹/۳)	۱۳۶(۱۰۰)
سن (سال)	۵۲±۱۱	۵۶±۹	۵۴±۱۰
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	۲۹/۷±۴/۳	۲۷/۶±۳/۹	۲۸/۲±۴/۲
قند خون ناشتا (mg /dL)	۱۵۰/۴±۴۹/۸	۱۴۴/۹±۷۲/۴	۱۴۷/۷±۶۱/۸
تری‌گلیسرید (mg /dL)	۱۹۸/۷±۷۲/۷	۲۲۱/۵±۶۵/۱	۲۰۹/۹±۶۹/۷
کلسترول تام (mg /dL)	۱۹۷/۷±۶۶	۱۹۸/۹±۳۸/۴	۱۹۸/۳±٥٤
HDL-C کلسترول (mg /dL)	۳۹/۱±۷/۴	۳۹/۴±۵	۳۹/۳±۶/۳
LDL-C کلسترول (mg /dL)	۱۱۲/۸±۴۱/۵	۱۱۳±۲۹/۲	۱۱۲/۹±۳۵/۸
هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1C}٪)	۸/۶±۱/۳	۸/۳±۱/۴	۸/۵±۱/۴
hs-CRP (mg / L)	۶/۴±۵/۵	۳/۹±۳/۶	۵/۲±۴/۸

* **مقادیر ± نشاگر Mean±SD** است.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

جدول۲- ضریب همبستگی و رابطه بین سطح سرمی hs-CRP و متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی دیابتی نوع ۲

hs-CRP	متغیر	قند خون ناشتا	تری گلیسرید	کلسترول تام	کلسترول HDL	کلسترول LDL	هموگلوبین گلیکوزیله	شاخص توده بدنی (BMI)	فشار خون سیستولی	فشار خون دیاستولی	سن
بیماران مونث	r	۰/۰۲ –	۰/۱۹	–۰/۰۱	۰/۰۶	۰/۱۴ –	–۰/۲۷*	۰/۰۴	– ۰/۰۱	– ۰/۰۵	۰/۱۲
بیماران مذکر	r	۰/۰۷ –	–۰/۰۲	–۰/۰۱	–۰/۱۲	۰/۰۳	–۰/۰۸	–۰/۱۹	۰/۱۷	۰/۱۵	۰/۱۴
کل بیماران	r	۰/۰۳ –	۰/۰۶	–۰/۰۱	۰/۰۰۱ –	–۰/۰۹	–۰/۱۵**	۰/۰۲	۰/۰۷	۰/۰۴	۰/۰۶

* رابطه بین غلظت سرمی hs-CRP و هموگلوبین گلیکوزیله در زنان منفی (r = –۰/۲۷) و معنی‌دار (P = ۰/۰۲)

** در کل بیماران منفی (r= –۰/۱۵) ولی معنی‌دار نبود (P = ۰/۰۷).

جدول ۳ ـ ضریب همبستگی بین hs-CRP و HbA1C پس از حذف عوامل مداخله‌گر و با سطوح مختلف $HbA1_C$

	hs-CRP (mg/L)		
	زن	مرد	کل
	r	r	r
HbA_{1C} (mean)	* –۰/۳۱	** –۰/۱۲	* –۰/۲۲
HbA_{1C}<٪۷	** ۰/۲۲	** –۰/۹۲	**۰/۰۳
HbA_{1C} = ٪۷–۹	** ۰/۱۶	** –۰/۲۱	**۰/۰۵
HbA_{1C}>٪۹	** –۰/۳۴	** ۰/۱۷	**–۰/۱۸

* مقادیر P معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) ** مقادیر P معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵)

(r= –۰/۳۱) ، در مردان منفی اما بدون رابطه معنی‌دار از نظر آماری می‌باشد. در کل بیماران این رابطه منفی و از نظر آماری معنی‌دار است(r= –۰/۲۲ , P=۰/۰۲). ارتباط بین hs-CRP با HbA_{1C} در سطوح ۷ > HbA_{1C} ، ۹– ۷ = HbA_{1C} و ۹ < HbA_{1C} در زنان، مردان و کل بیماران بررسی شد که در هیچکدام از سطوح ارتباطی بین hs-CRP و HbA_{1C} یافت نشد (جدول۳).

بحث

در این مطالعه میانگین سطح سرمی hs-CRP در بیماران دیابتی بالاتر از محدوده نرمال و این میانگین در زنان بیشتر از مردان بود. در زنان میانگین سطح سرمی hs-CRP ۵/۵ ± ۶/۴ و در مردان ۳/۶ ± ۳/۹ میلی‌گرم در لیتر بدست آمد. مطالعات قبلی میانگین مقادیر اندازه گیری شده hs-CRP در افراد سالم در زنان و مردان به ترتیب ۱/۵ و ۲/۹ میلی گرم در لیتر برآورد کرده‌اند [۱۴]. از طرف دیگر Francicsco و همکاران وی در مطالعه ای که بر روی ۸۶ بیمار دیابتی انجام دادند، میانگین سطح سرمی hs-CRP در زنان و مردان را به ترتیب ۱/۶ و ۳/۴ میلی گرم در لیتر گزارش کردند [۱۵]. در مطالعه Sainio و همکاران وی که بر روی بیماران با دیابت نوع ۲ انجام گرفت (با روش لاتکس ایمنوتوربیدیمتریک) میانگین سطح سرمی hs-CRP در مردان و زنان با محدوده سنی ۴۵ تا ۶۴ سال به ترتیب ۳/۱ و ۳/۸ میلی گرم در لیتر بدست آمد [۹]. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که میانگین سطح سرمی hs-CRP در افراد دیابتیک بیش از میانگین آن در افراد سالم و میانگین آن در زنان بیش از مردان می‌باشد. Wener و همکاران وی نشان دادند که متغیرهای سن، جنس و نژاد

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

می‌توانند سطح سرمی hs-CRP را تحت تاثیر قرار دهند [۱۵] . لذا تفاوت در مقادیر اندازه گیری شده در مطالعات مختلف را می‌توان به اختلافات نژادی، تفاوت در میزان فشار خون، سن بیماران تحت مطالعه و سایر فاکتورهای مداخله گر موثر بر سطح سرمی hs-CRP نسبت داد [۱۶].

از طرف دیگر روش‌های مختلف اندازه‌گیری نیز می‌تواند باعث این تفاوت باشد زیرا حساسیت و Detection limit در روش‌های مختلف، متفاوت است. روش‌های ایمنوتوربدیمتریک و ایمنونفلومتریک حساسیت لازم برای اندازه‌گیری hs-CRP در محدوده‌ای که نشان‌دهندهٔ خطر کاردیوواسکولر است را ندارند. امروزه اندازه‌گیری سطح hs-CRP به روش ELIZA که قادر است غلظت‌های تا ۰/۱۵ mg/L را نشان دهد، قابل اعتمادتر می‌باشد اما همهٔ روش های اندازه‌گیری hs-CRP برای مقادیر اندک، حساسیت مشابه ندارند. گزارشات اخیر نشان می‌دهد که مقادیر اندازه‌گیری شدهٔ غلظت‌های کم hs-CRP در روشهای مختلف، یکسان نبوده و بر لزوم استاندارد کردن روشهای آزمایشگاهی تأکید دارند [۵].

از آنجائی‌که hs-CRP فاکتور مستقل برای پیشگوئی خطر CVD می‌باشد، می‌توان نتیجه گرفت که صرف‌نظر از سایر فاکتورهای خطر، سطح hs-CRP سرم خود به تنهائی نمایانگر خطر بالای حوادث قلبی ـ عروقی در این بیماران است [۹-۵]. مطالعاتی که رابطه بین hs-CRP با کنترل گلیسمیک را با تعیین درصد HbA_{1C} بررسی کرده‌اند ، انگشت شمار بوده ونتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند [۱۳-۱۰]. در مطالعه King و همکاران سطح CRP با HbA_{1C} در مقادیر HbA_{1C} بالاتر از ۹٪ رابطه داشت [۱۰]. این بررسی نشان داد که بین کنترل گلیسمیک و التهاب سیستمیک در بیماران با دیابت رابطه مثبت وجود دارد. بیماران مورد مطالعه مبتلایان به دیابت نوع ۱ و ۲ را شامل می‌شدند. اندازه‌گیری CRP به روش قدیمی بوده و از روش Highly sensitive استفاده نکرده بودند. در این مطالعه، فاکتورهای مداخله‌گر فشار خون و پروفیل چربی در نظر گرفته نشده بود. همچنین بیمارانی که مصرف تیازولیدین‌دیون را داشتند از مطالعه حذف نشدند که خود این گروه دارویی، می‌تواند بر سطح سرمی CRP تأثیرگذار باشد.

برای بررسی ارتباط بین CRP با سطح انسولین سرم، گلوکزناشتای پلاسما و HbA_{1C} ، مطالعه‌ای توسط Wu و همکاران وی انجام گرفت. این مطالعه بر روی ۵۳۴۲ فرد بالغ غیردیابتی انجام گرفت. اگرچه برای اندازه گیری CRP از روش با حساسیت بالا استفاده نشد، اما ارتباط مثبتی بین سطح سرمی CRP و HbA_{1C} بدست آمد. در این مطالعه افراد دیابتیک نبودند و فاکتورهای مداخله‌گر BMI ، فشار خون، پروفیل چربی، بیماریهای التهابی و داروهای موثر بر سطح سرمی CRP مدنظر قرار نگرفتند [۱۲].

Bahceci و همکاران در ۵۰ مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ با یا بدون همراهی با بیماری‌های قلبی و عروقی سطح سرمی CRP را با استفاده از روش با حساسیت بالا اندازه‌گیری کردند و توانستند که رابطه مثبتی بین سطح سرمی hs-CRP و HbA_{1c} پیدا کنند ($P<$ ۰/۰۲) . در این مطالعه زنان دیابتی مورد بررسی قرار نگرفتند [۱۳].

در مطالعه انجام شده در بیمارستان دانشگاهی سوئد در سال ۲۰۰٤، ارتباط بین HbA_{1c} و نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر که جهت آنژیوگرافی بستری شده بودند توسط Gustausion و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. در افراد دیابتیک بین سطح سرمی HbA_{1c} و نشانگرهای التهابی رابطه ای یافت نشد، ولی در افراد غیر دیابتیک این رابطه مثبت بود. در این مطالعه، بیماران داروهای ضد فشار خون، استاتین و آسپرین مصرف می‌کردند و عوامل مداخله‌گر فشارخون، پروفیل چربی و سایر بیماریهای التهابی مد نظر قرار نگرفتند [۱۱]. مطالعاتی که اثر کنترل دقیق گلیسمیک را بر سطح CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بررسی کرده‌اند، نتوانسته‌اند کاهش سطح CRP را بعد از کنترل دقیق قندخون نشان دهند. در این بررسی‌ها روش‌های مورد استفاده برای سنجش CRP به طریق نفلومتری و با حساسیت بالا بود [۱۷،۱۸].

در مطالعهٔ ما که در بیماران با دیابت نوع ۲ و در دو گروه زن و مرد به تعداد تقریباً مساوی انجام گرفت، قبل از

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

تعدیل براساس متغیرها، رابطه معنی‌داری بین سطح hs-CRP و HbA_{1c} یافت نشد. پس از حذف عوامل مداخله‌گر، رابطهٔ نهائی بدست آمده بین سطح hs-CRP و HbA_{1c} نزد زنان و مردان و نیز کل بیماران منفی بود. با توجه به اینکه عوامل مداخله‌گر زیادی سطح سرمی CRP را تحت تاثیر قرار می‌دهند، انتخاب دقیق بیماران و در نظر داشتن تمام عوامل موثر بر سطح سرمی CRP از اهمیت ویژه‌ای برخودار است. همانگونه که ذکر شد در مطالعات مختلف، تعداد متغیرهای موثر بر سطح CRP که به عنوان مداخله‌گر در نظر گرفته شده‌اند، متفاوت بوده است و از طرف دیگر از روش‌های اندازه‌گیری CRP متفاوتی نیز استفاده شده است، لذا نتایج بدست‌آمده غالبا"دارای تناقضات آشکاری می‌باشد. بطور خلاصه این مطالعه نیز همچون مطالعات قبلی نشان داد که سطح سرمی hs-CRP در زنان بیش از مردان و در افراد دیابتیک بالاتر از افراد غیردیابتیک و سالم است. این افزایش را نمی‌توان با هیپرگلسیمی، BMI یا سایر متغییرها به تنهائی توجیه کرد. مطالعه حاضر نشان داد که بین سطح سرمی hs-CRP و HbA_{1c} قبل از حذف متغیرهای مداخله‌گر، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ولی پس از حذف متغیرها، رابطه منفی بدست آمد که می‌تواند نشانگر تاثیر بسیار زیاد عوامل مداخله‌گرمتفاوت بر سطح سرمی CRP باشد. برای رسیدن به نتایج مطلوب‌تر پیشنهاد می‌شود مطالعاتی طراحی گردد که کلیه عوامل موثر بر سطح سرمی CRP مدنظر قرار گیرد و روشهای اندازه‌گیری hs-CRP استاندارد و یکسانی مورد استفاده قرار گیرد.برای نیل به یک نتیجه کاربردی، بایستی در این زمینه که آیا با استفاده از درمان‌های ضدالتهابی و یا کنترل دقیق گلیسمیک می‌توان سطح hs-CRP را کاهش داد و آیا این کاهش می‌تواند در فرآیند عوارض ماکرواسکولر بیماری موثر باشد، مطالعات بیشتری انجام گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در جهت تامین اعتبارات این پژوهش با کد ۸٤۱۳-٤۱۳ ، همکاران محترم در بیمارستان آموزشی و درمانی سینا، آزمایشگاه تخصصی و فوق تخصصی پاتوبیولوژی مرکزی (کلینیک پردیس) دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای تمهید مقدمات این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارد

مآخذ

1. Alvin C. Powers, Diabetes Mellitus; in Kasper DL, Braun wald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine,* 16th ed. 2005. McGraw-Hill, 2153.
2. Edward P, Feener and Victor J, Dzau. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes: in Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, and Smith RJ. *Joslin's diabetes mellitus*, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 867-75.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135 – 43
4. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094 – 2099
5. Rifai N, Ridker PM. High Sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*,2001; 47: 403-11.
6. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237 – 242
7. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 889-94.
8. Festa A, DAgostino RJ, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42 – 47.
9. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnemaa T. High Sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 329-33.
10. King DE, Mainous III AG, Buchana TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1535-1539.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:08 IRST on Wednesday November 21st 2018

11. Gustavsson CG, Agardh CD. Markers of inflammation in patiens with coronary artery disease are also associated with glycosylated hemoglobin A_{1C} within the normal range. *Europ Heart J* 2004; 25: 2120-24.
12. Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Association of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 65-71.
13. Bahceci M, Tuzcu A, Ogun C, Canoruc N, Iltimur K, Aslan C. Is serum C-Reactive protein concentration correlated with HbA_{1c} and insulin resistance in type 2 diabetic men with or without coronary heart disease? *J Endocrinol Invest* 2005; 28, 145-50.
14. Aziz N, Fahey JL, Detels R, Butch AW. Analytic performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. Clincial and Diagnostic Laboratory Immunology, 2003; 10: 652-57.
15. Francisco G, Hernandez C, Chacon P, Mesa J, Sima R. Factors influencing CRP levels in the diabetic population. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 336 – 37.
16. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000; 27: 2351-9.
17. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus: in the diabetes control and complications trial. *Circulation* 2005; 111: 2446-53.
18. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42: 351 – 35.