

Tip 2 diyabetes mellitusun plazma fibrinojen düzeyine etkisi

The impact of type 2 diabetes mellitus on plasma fibrinogen level

Eren GÜRKAN¹ , Birsal KAVAKLI² ¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, HATAY² Özel Memorial Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Öz.

Amaç: Tip 2 diyabetes mellitus (DM)'un plazma fibrinojen düzeylerine etkisini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Çalışma grubumuz 1998-1999 yılları arasında Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları uzman polikliniğine başvuran 50 tip 2 DM hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede yaş değişkeninde korelasyon analizi, fibrinojen düzeylerinde Student-T ve ANOVA test, diğer değişkenlerde ki-kare testi ile uygulanmıştır.

Bulgular: Plazma fibrinojen düzeyinin yaşla pozitif korelasyon gösterdiği ($p=0,005$) fakat DM varlığının bu duruma etki etmediği gözlemlendi. Tip 2 DM varlığında ortalama plazma fibrinojen düzeyi $372,21 \pm 69,2$ mg/dl, kontrol grubunda ise $336,86 \pm 59,92$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,005$).

Sonuç: Plazma fibrinojen düzeyi yüksekliği koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörüdür. Tip 2 DM'de artmış KAH riski vardır. Bu risk artışına hemostatik bozukluk olarak plazma fibrinojen düzeyi de katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Tip 2 DM, Fibrinojen.

Abstract

Background: To assess type 2 diabetes mellitus (DM) impact on plasma fibrinogen levels

Material and Methods: Our study group consisted of 50 patients with type diabetes and 50 healthy control groups who applied to the Internal Medicine Specialist Policlinic of Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital between 1998- and 1999. Intergroup analysis was performed by age-related correlation analysis, fibrinogen levels by Student-T, ANOVA test, and other variables by chi-square test.

Results: Plasma fibrinogen level correlated positively with age ($p = 0,005$) but DM presence did not affect this condition. Mean plasma fibrinogen level was measured as $372,21 \pm 69,2$ mg/dl in type 2 DM and $336,86 \pm 59,92$ mg/dl in the control group. This statistical significance was significant ($p=0.005$).

Conclusion: Elevated plasma fibrinogen level is an independent risk factor for coronary artery disease (CAD). Type 2 DM has an increased risk of CAD. Plasma fibrinogen levels also contribute to hemostatic abnormalities in this increased risk.

Keywords: Coronary artery disease, Type 2 DM, Fibrinogen.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Eren GÜRKAN

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma BD. Alahan Mah.
Antakya- Hatay

Tel: +90 (544) 636 74 84,

E-mail: erengurkan@ttmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

DM toplumlarda değişen oranlarda görülen mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden mortalite ve morbiditesi yüksek bir metabolizma hastalığıdır. Günümüzde DM'deki mortalite ve morbite artışının en önemli nedeni bu kronik vasküler komplikasyonlardır. Tip 2 diyabette komplikasyonlara bazen tanı sırasında bile rastlanılmaktadır (1). Makrovasküler (serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı) komplikasyonların etiyolojisinde endotel hasarı, dislipidemi ve bozulmuş hemostaz sorumlu tutulmaktadır (1,2).

KAH'ın koagülasyon sistemine ait karakteristikleri; artmış fibrinojen, faktör VII ve VIII ve azalmış fibrinolitik aktive düzeyleridir. DM'de hemostatik sistem aktive olmuştur ve artmış koagülabilité mevcuttur. Bu durumun mikro ve makrovasküler komplikasyonların varlığında ya da daha onlar oluşmadan önce var olduğu gösterilmiştir. (3-5). Plazma fibrinojen düzeyi ile ölümcül kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli ve bağımsız bir ilişkinin varlığı birçok prospektif çalışmada gösterilmiştir. Dahası bu bağlantı uzun dönemde de kalıcı olmaktadır (6). Framingham Heart Study'de ilk ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylarda artmış serum fibrinojen düzeyi önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (7).

Fibrinojen, hipertansiyon, DM, sigara, obezite, artmış hemotokrit düzeyleri ve dislipidemi gibi risk faktörleri ile birleşir ve etkilerini artırır (8).

Tip 2 diyabette KAH ait koagülasyon sistemi bozukluklarının birçoğuna rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı Tip 2 diyabetin plazma fibrinojen düzeylerine etkisi araştırmak ve böylece KAH risk faktörleri arasında yer alan fibrinojenin önenebilir bir risk faktörü olarak önemine karar verebilmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya koroner arter hastalığı için risk grubunda olan, 40-75 yaşları arasında toplam 100 hasta alındı. Tip 2 diyabetli hasta sayımız 50, kontrol grubumuz 50 hastadan oluşmaktaydı. Çalışma gruplarımız arasında yaş, cinsiyet, HT, hiperkolesterolemi, obezite ve sigara içiciliği açısından denklik söz konusuydu. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Katılımcılardan onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tip 2 diyabetli hastalar WHO kriterlerine göre venöz plazmada enzimatik yöntemle ölçülen kan glikoz düzeyi ≥ 140 mg/dl ve OGTT'de ≥ 200 mg/dl olarak ölçülen 40 yaşından büyük hastalar kabul edildi. Kontrol grubu sağlık kurul raporu için müracaat eden diyabeti veya prediyabeti olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışmamızda fibrinojen düzeyini etkileyeceğini düşündüğümüz yaş, sigara içiciliği, oral kontraseptif kullanımı, obezite, alkol ve ilaç kullanımı, enfeksiyon ve inflamasyon varlığı vb. dikkate alındı. Fibrinojen artırdığı bilinen faktör-

leri taşıyan bireyler (örneğin 3 hasta enfeksiyon nedeniyle) çalışmaya alınmadı.

Fibrinojen düzeyi Clauss'un pıhtılaşma metoduyla ölçülmüştür. Testin esası fazla miktarda trombin varlığında, dilüe plazmanın pıhtılaşma anında plazma fibrinojen düzeyi ölçümü prensibine dayanmaktadır.

İstatistik Analiz

İstatistik testler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programıyla yapılmış olup, yanılma payı $p=0,05$ olarak alınmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar yaş değişkeninde korelasyon analizi, fibrinojen düzeylerinde Student-T ve ANOVA test, diğer değişkenlerde ki-kare testi ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda tip 2 diyabetin plazma fibrinojen düzeyine etkisini değerlendirirken bu faktöre etki edebilen yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, obezite gibi diğer faktörleri de değerlendirdik (Tablo.1). Yaş ile Fibrinojen korelasyonu Spearman rank korelasyon ile analiz edildiğinde, aralarındaki korelasyon %29 'dur. Bu katsayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Yaş ile fibrinojen ilişkisi diyabet durumuna göre değerlendirildiğinde; diyabet olmayan grupta korelasyon %19 ($p=0,175$) ve diyabeti olan grupta korelasyon %16 ($p=0,261$) olarak bulunmuştur. Dolayısıyla diyabetin varlığı ya da yokluğu yaş-fibrinojen ilişkisini etkilememektedir. Sigara içenlerde daha düşük serum fibrinojen düzeyi gözlemlendi fakat istatistik açıdan anlamlılığı yoktu ($p=0,45$) (Tablo.2).

Çalışma grubumuzda tip 2 diyabetli hastalarda plazma fibrinojen düzeyi $372,64 \pm 62,5$ mg/dl kontrol grubumuzda $336,6 \pm 60,51$ mg/dl bulunmuştur (Tablo.2). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,005$).

Tartışma

Mikro ve makrovasküler hastalıkların hemostatik anormallikler ile ilişkisi bilinmektedir. Bu çalışmada koroner arter hastalığı ile ilişkisi daha önceden ortaya konmuş plazma fibrinojen düzeyinin tip 2 diyabet ile ilişkisi ortaya koymaya çalıştık.

Prospektif veriler değerlendirildiğinde inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlarla plazma fibrinojen düzeyi arasında anlamlı bir ilişki varlığı görülmektedir (8). Görece küçük ölçekli bir çalışmada tip 2 diyabetin hiperkoagülabl bir durum olduğu ve vasküler komplikasyonları olan tip 2 diyabetli hastalarda plazma fibrinojen düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ve koagülasyon sistemindeki aktivasyonun vasküler komplikasyonlara yol açabileceği öne sürülmüştür (9).

Tablo 1. Çalışma gruplarımızın antropometrik ölçümleri ve serumun fibrinojen düzeyine etki eden faktörlerin dağılımı

Parametre	Tip2 DM (+)	Kontrol
	n(%)	n(%)
Yaş (yıl)	57,72	53,82
Cinsiyet	Kadın	35(70)
	Erkek	15(30)
Sigara	Hiç İçmemiş	34(68)
	İçip Bırakmış	3(6)
	Aktif içici	13(26)
HT	34(68)	25(50)
BKİ	<25	20(40)
	25-29,9	13(26)
	30 ve üzeri	17(34)
HL	<200 mg/dl	30(60)
	200-240 mg/dl	13(26)
	>240 mg/dl	3(6)
KAH	6(12)	3(6)
KAH Aile Öyküsü	6(12)	9(18)

HT: Hipertansiyon, BKİ: Beden kitle indeksi, HL: Hiperkolesterolemi, KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 2. Plazma fibrinojen düzeyinin olası değişkenlerden etkilenme düzeyi

	Alt Kategori	Ort. ± SS	Min. -- Maks.	p
DM	DM yok	336,86 ± 59,92	205 - 455	0,005*
	DM Var	372,21 ± 6,92	172 - 483	
HL	200 altı	345,23 ± 66,02	172 - 483	0,168**
	200-240	366,29 ± 56,12	252 - 462	
	240 üzeri	379,25 ± 45,77	292 - 442	
Sigara	Hiç İçmemiş	356,79 ± 59,61	172 - 483	0,45**
	İçip Bırakmış	369,80 ± 86,13	248 - 452	
	Halen İçiyor	338,95 ± 68,43	205 - 471	

*: Student-t testi, **:ANOVA testi

Çalışma grubumuzda tip 2 diyabetli olgularımızda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek fibrinojen düzeyi tespit edilmiştir (p=0,005). Plazma fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler olay rastlanma sıklığının değerlendirildiği bir başka çalışmada, plazma fibrinojen düzeylerinde standart sapmadaki her bir artışa karşılık- bu durum 56 mg/dl'e denk düşmektedir- yaşa ve risk faktörlerine göre düzeltme sonrası kardiyovasküler olay rastlanma sıklığında %20 artış gözlenmiştir (10). Bizim çalışma grublarımız arasındaki fark 36 mg/dl düzeyindedir. Bu durum diyabetik hastalarımızın kardiyovasküler riskinin anımsanmayacak düzeyde olmasını göstermesi açısından anlamlıdır. Fibrinojen ateroskleroz gelişiminde, plak formasyonundan tıkaçıcı trombüs oluşumuna kadar birçok aşamada önemli rol oynamaktadır. Bembde ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 diyabette plazma fibrinojen düzeyi yüksek bul-

nurken, HbA1c düzeyi ile plazma fibrinojen düzeyi arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Yani glisemik kontrol kötüleşirken plazma fibrinojen düzeyi artmaktadır (11). Fuller ve arkadaşları diyabetik hastalarda koagülasyon faktörleri ile birlikte fibrinojen düzeylerini ve fibrinolitik aktiviteyi değerlendirmişlerdir. Bulgularını Northwick Park Heart Study (NPHS) verileriyle karşılaştırmışlardır. Genel olarak diyabetli hastalarda faktör VII, X, fibrinojen ve trombosit adhezivitesi yüksek tespit edilirken, özellikle tip 2 diyabetli hastalarda fibrinolitik aktivite düşük bulunmuştur (12). Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumludur. Koagülasyon sisteminin KAH yönelik karakteristikleri ile tip 2 DM arasında büyük bir uyum söz konusudur (13). Tip 2 DM'li hastalardaki fibrinojen düzeyi artışı gibi koagülopatiler koroner arter hastalığı risk artışında rol oynuyor gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Foster WD. Diabetes mellitus. Principle of internal medicine, Harrison 1988;14th ed. p:2060-2080
2. Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella M, Halushka PV. New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. NEJM 1988;75:67-80
3. Christe M, Fritschi J, Lämmle B, Tran TH, Marbet GA, Berger W, Duckert F. Fifteen coagulation and fibrinolysis parameters in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. Thromb Haemost 1984 Oct 31;52(2):138-43.
4. Dalsgaard-nielsen J, Madsbad S, Høstet J. Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin induced hypoglycemia in juvenile diabetes and normal subjects. Thrombosis and Haemostasis 1982;47:254-258
5. Barkenstein M, Muntean W. Elevated factor VIII activity and factor VIII related antigen in diabetic children without vascular disease Diabetes 1982;31:1006-1009
6. Heinrich J, Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. J Cardiovasc Risk 1995; Jun;2(3):197-205.
7. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987 Sep 4;258(9):1183-6.
8. Válek J, Válková L, Vlasáková Z, Topinka V. Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with hyperinsulinemia and the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995 Dec;15(12):2229-33.
9. Hu J, Wei W, Din G, Yuan L, Liu Z. Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. J Tongji Med Univ 1998;18(4):233-5.
10. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. Ann Epidemiol 1992 Jul;2(4):457-66.
11. Bembde AS. A study of plasma fibrinogen level in type-2 diabetes mellitus and its relation to glycemic control. Indian J Hematol Blood Transfus 2012 Jun;28(2):105-8.
12. Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, North WR, Stirling Y.
13. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. Br Med J. 1979 Oct 20;2(6196):964-6.
14. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population--II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. Thromb Haemost 1985 Oct 30;54(3):721-3.