

العلاقة بين البروتين الارتكاسي (CRP) ودرجة ضبط السكر عند مرضى السكري نمط II

* الدكتور علي درويش
** الدكتور منيف المرعي
*** وسيم كريم ديب

(قبل للنشر في 2005/8/16)

□ الملخص □

تشير الدراسات الحديثة إلى وجود ترافق بين الضبط السيئ لسكر الدم وبين تطور الاختلالات القلبية الوعائية عند مرضى السكري نمط II. كما تؤكد الدراسات أن ارتفاع CRP هو عامل خطر هام للداء القلبي الوعائي. ومن هنا فكرنا بدراسة وجود رابط بين مستويات ضبط السكر وبين الالتهاب الجهازى حيث قمنا بمعايرة CRP كمؤشر جيد وثابت للالتهاب ومعايرة الخضاب الغلوكوزى HbA_{1C} كمؤشر على مستويات ضبط السكر خلال الأسابيع السابقة للمعايرة. لقد بينت هذه الدراسة أن ارتفاع تراكيز CRP تزداد مع ازدياد مستويات الخضاب الغلوكوزى HbA_{1C}. وهذه الموجودات تشير إلى ترابط بين ضبط سكر الدم وبين الالتهاب الجهازى وبالتالي يتوجب علينا السيطرة على الالتهاب وتحقيق ضبط جيد لسكر الدم للوقاية من تطور الداء القلبي الوعائى عند مرضى السكري نمط II.

* أستاذ في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.
** أستاذ في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.
*** طالب دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

The Relation between C - Reactive Protein and Glycemic Control in Adults with Diabetes Type II

Dr. Ali Darwish *

Dr. Mounif Almarei **

Waseem Dib ***

(Accepted 16/8/2005)

□ ABSTRACT □

Recent studies suggest an association between poor glycemic control and the development of cardiovascular disease in people with diabetes type II. Studies have also indicated that c-reactive protein (CRP) is an important risk factor for cardiovascular disease .

Therefore we thought to elucidate the link between levels of glycemic control and systemic inflammation. We have measured both CRP as a good and stable indicator of inflammation and glycated hemoglobin HbA_{1C} as an indicator of levels of glycemic control through the latered weeks.

This study has found out that elevated CRP concentrations increase with increasing HbA_{1C} levels. These findings suggest an association between glycemic control and systemic inflammation in people with diabetes typeII.

So we have to control the systemic inflammation and achieve a good glycemic control in order to present the development of cardiovascular disease in people with diabetes typeII.

*Professor- Department Of Internal Medicine–Faculty Of Medicine –Tishreen University –Lattakia – Syria

** Professor- Department Of Internal Medicine –Faculty Of Medicine –Tishreen University –Lattakia –Syria

***Post Graduate Student- Department Of Internal Medicine –Faculty Of Medicine –Tishreen University –Lattakia –Syria

مقدمة:

يعتبر مرض السكري مرض شائع نسبياً، وتكمن أهميته الإضافية في تأثيره على أجهزة الجسم كالقلب والأوعية والشبكية والأعصاب، ويشكل ضبط سكر الدم هاجساً لكل من الطبيب والمريض نظراً لكثرة العوامل المؤثرة سلباً في هذا الضبط.

ويعتبر الداء القلبي الوعائي من الاختلالات المهددة للحياة والمرافقة للداء السكري نمط □□ (1)، ويزداد معدل حدوثه عند المرضى ذوي الضبط السيئ لسكر الدم، كما يعتبر ارتفاع CRP عامل خطر هام لتطور الداء القلبي الوعائي (11).

وتشير الدراسات الحديثة إلى أن استعمال الأدوية المعروفة بتأثيرها المضاد للالتهاب والخافض لـ CRP يحسن من ضبط سكر الدم (9)، وإلى أن خافضات السكر الفموية التي تزيد الحساسية المحيطية للأنتولين من زمرة Glitazones تخفض تراكيز بروتينات الطور الحاد ومنها CRP (9-12).

وهذا ما وجهنا إلى دراسة وجود رابط يجمع بين الضبط السيئ لسكر الدم وبين الالتهاب الجهازى من خلال دراسة العلاقة بين ارتفاع الـ CRP وبين مستويات الخضاب الغلوكوزي HbA_{1c} عند مرضى السكري نمط II الأمر الذي قد يساعدنا على تحقيق ضبط أفضل لسكر الدم وكبح العملية الالتهابية وصولاً إلى خفض الاختلالات القلبية الوعائية عند هؤلاء المرضى.

الخضاب الغلوكوزي HbA_{1c} Glycated Hemoglobin:

تعتبر معايرة الخضاب الغلوكوزي HbA_{1c} من أفضل وسائل مراقبة ضبط سكر الدم عند مرضى السكري حيث إنه يعطينا فكرة جيدة عن مستويات سكر الدم خلال أسابيع مضت، على العكس من معايرة الغلوكوز على الريق أو بعد الوجبات والتي تشير إلى قيمة أنية للغلوكوز (7).

والخضاب الغلوكوزي يتشكل من تفاعل بطيء غير أنزيمي بين غلوكوز المصل وبين مجموعات أمينية حرة في الغلوبين الداخلى بتركيب الكريات الحمر ويعتمد تركيزه على تركيز الغلوكوز الذي تتعرض له الكريات الحمر، وبما أنه يجول مع الكريات الحمر التي تبلغ مدة حياتها 120 يوماً فهو يعكس حالة سكر الدم خلال 8-12 أسبوعاً سابقاً أما استخدامه في كشف الداء السكري فما زال موضع نقاش (8).

البروتين الارتكاسي C (CRP) C-reactive Protein:

الالتهاب هو ردة فعل واقية من قبل النسيج الضام الوعائي تجاه الأذية الحاصلة بعوامل عديدة، ويتراقب الجواب الالتهابي بتوسع وزيادة نفاذية الأوعية وزيادة الخلايا الالتهابية وتحرير الوسائط الالتهابية والسيوتوكينات من الخلايا الالتهابية مثل IL-6 و IL-1 (10).

وتعتبر السيوتوكينات هي المسؤولة المبدئية عن تصنيع بروتينات الطور الحاد في الخلايا الكبدية والتي يعتبر CRP أهمها وهو يصنع حصرياً في الكبد ويحرر بكميات متزايدة خلال 6 ساعات من تنشيط الالتهاب الحاد ويتضاعف مستواه البلازمي خلال 8 ساعات ويصل قمته خلال 50 ساعة (11)، وهو ثابت تحت كل الظروف الصحية والمرضية لذلك فإن قياساً واحداً لـ CRP يعكس معدل التصنيع ويميل تركيزه للزيادة مع العمر ولا يبدي

تبدل يومي ولا يتأثر بالطعام والقليل من الأدوية يمكنها أن تؤثر على تركيزه ما لم تؤثر على السبب المحرض لإنتاجه(10).

العلاقة بين الداء السكري نمط II والالتهاب:

Relation Between Diabetes TypeII And Inflammation:

تشير العديد من الدراسات إلى أن الداء السكري نمط II يسبب تفعيل الجهاز المناعي مؤدياً إلى نشوء التهاب مزمن منخفض الدرجة (9)، والذي يستدل عليه من ارتفاع قيم بروتينات الطور الحاد ومنها CRP الذي يعتبر الأكثر ثباتاً وحساسية والأطول عمراً بين هذه البروتينات (11)، والأسباب المتهمه في ارتفاع CRP عند مرضى السكري نمط II عديدة وهي مازالت في طور الفرضيات ومنها :

1 - السمنة Obesity المرافقة للداء السكري نمط II، إذ أن النسيج الشحمي تحت الجلد يطلق IL-6 و TNF α اللذين يحرضان إنتاج CRP في الكبد (2-5-6).

2 - مقاومة الأنسولين Insulin Resistant التي تؤدي إلى تفعيل وتحرير جزيئات الالتصاق البطانية مسببة إفراز السيتوكينات وبالتالي تحريض إنتاج CRP في الكبد (1-3-6)، حيث وجد أن الأدوية التي تزيد الحساسية المحيطة للأنسولين من زمرة Glitazones تؤدي إلى خفض مؤشرات الالتهاب المزمن (9-12).

3 - ارتفاع مستويات المنتجات النهائية للتسكر Advanced Glycation End Products (AGEs) يؤدي إلى تفعيل إنتاج وتحرير جزيئات الالتصاق البطانية وبالتالي السيتوكينات مطلقه العملية الالتهابية (4).

ومن جهة مقابلة فإن الدراسات تشير إلى أن الالتهاب المزمن يؤدي إلى إحداث اضطراب في تحمل السكر وإلى نشوء مقاومة محيطية للأنسولين (9-1-12)، وإلى أن ارتفاع CRP المزمن هو عامل منبأ بتطور الداء السكري نمط II (1-12).

كما أن السمنة Obesity والتي تعتبر أرضية أساسية لنشوء الداء السكري نمط II تؤدي كما أسلفنا إلى تفعيل وتحرير جزيئات الالتصاق البطانية عن طريق تحرير السيتوكينات IL-6 و TNF α المفعّلان لإنتاج CRP حيث إنها أي جزيئات الالتصاق تسبب بدورها إلى اضطراب إنتاج الأنسولين وإلى زيادة المقاومة المحيطة للأنسولين (1-6).

كما انه قد لوحظ أن الأدوية الخافضة لCRP كالأسبرين ومثبطات إنزيم HMG-co.A (Statins) قد أدت إلى تحسين ضبط سكر الدم (9).

أهمية البحث:

تأتي أهمية البحث من عدة جوانب :

- إنه يدرس شريحة هامة من المجتمع مصابة بمرض مزمن يترافق لاحقاً باختلاطات عديدة مهددة للحياة.
- إنه يساعد على تفسير ازدياد الاختلاطات القلبية الوعائية عند مرضى السكري نمط II.
- إنه يفسر صعوبة ضبط سكر الدم وتأثر هذا الضبط بعوامل عديدة غير مأخوذة بعين الاعتبار.
- إنه يقدمنا خطوة باتجاه تحقيق ضبط جيد لسكر الدم وقمع العملية الالتهابية المرافقة للداء السكري وبالتالي التخفيف من تطور الداء القلبي الوعائي عند هؤلاء المرضى.

هدف البحث:

دراسة وجود علاقة تربط بين مستويات ضبط سكر الدم وبين الالتهاب الجهازى من خلال دراسة ترافق ارتفاع CRP مع ازدياد مستويات HbA1c .

مادة البحث:

مرضى السكري نمط II من الجنسين وبأعمار فوق 35 سنة وأياً كان عمر اكتشاف الداء السكرى وغير المعروفين بإصابتهم بأمراض مزمنة أو أخماج أو فاقات دم والذين لا يتناولون أدوية معروفة أو متهممة بالتأثير على CRP مثل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs - خافضات الشحوم المثبطة لإنزيم MG-co.A (Statins) - مثبطات الانزيم القالب للانجوتنسين ACEI - الكورتيزونات - خافضات سكر الدم الفموية من زمرة Glitazones خلال الشهر السابق لإجراء الاختبارات مع ضرورة الإشارة إلى عدم إمكانية استثناء مرضى الداء القلبي الوعائى نظراً لعلاقته المباشرة بموضوع البحث ولكثرة ترافقه مع الداء السكرى نمط II .

وسائل البحث المستخدمة:

- 1- فحص سريرى شامل للمريض يتضمن قياس التوتر الشريانى والنبض والحرارة .
- 2- استجواب كامل للمريض عن عمره وعمر اكتشاف الداء السكرى وعلاجه والأمراض المزمنة لديه والأدوية المتناولة حالياً .
- 3- قياس طول المريض ووزنه وحساب BMI .
- 4- سحب عينة دم من المريض لإجراء :
 - معايرة CRP كميًا كمؤشر على الالتهاب الجهازى.
 - معايرة الخضاب الغلوكوزى HbA_{1c} كمؤشر على حالة ضبط سكر الدم خلال الأسابيع الماضية.
 - تعداد عام وصيغة لاستبعاد وجود إنتان غير مكتشف بالاستجواب.
 - معايرة الخضاب والهيماتوكريت وتعداد الكريات الحمر لاستبعاد وجود فقر دم.
 - سرعة تثقل الكريات الحمر ESR لاستبعاد وجود أمراض مزمنة غير مكتشفة بالاستجواب.

مرضى الدراسة:

شملت الدراسة عدداً كلياً من الحالات بلغ 80 حالة توزعت إحصائياً حسب الجدول رقم (1) اعتماداً على عمر المريض وعمر الداء السكرى والجنس ومشعر كتلة الجسم BMI وارتفاع CRP . وقد اعتبرت قيم CRP < 6 ملغ/ل مرتفعة اعتماداً على القيمة المرجعية للمخبر وعلى طريقة المعايرة المتبعة. وقسمت مستويات الخضاب الغلوكوزى HbA_{1c} إلى أربع مجموعات :

1. HbA_{1c} > 7% وتعتبر عن ضبط جيد لسكر الدم
2. HbA_{1c} 7-9% وتعتبر عن ضبط مقبول لسكر الدم
3. HbA_{1c} 9-11% وتعتبر عن ضبط سيء لسكر الدم

4. $HbA_{1c} < 11\%$ وتعتبر عن ضبط سيء جدا لسكر الدم

وقسم المرضى إلى مجموعتين حسب BMI :

1- مجموعة لديها $BMI < 25$ 2- مجموعة لديها $BMI > 25$

وقسمت أعمار المرضى إلى ثلاث مجموعات :

1- 35 - 50 سنة 2- 50-65 سنة 3- فوق 65 سنة

وقسم عمر اكتشاف الداء السكري إلى ثلاث مجموعات :

1- اقل من 5 سنوات 2- 5-10 سنوات 3- أكثر من 10 سنوات

النتائج:

الجدول رقم (1) يبين التوزيع الإحصائي لمستويات الخضاب الغلوكوزي HbA_{1c} عند مرضى السكري نمط II

بحسب عمر المريض وعمر الداء السكري والجنس و BMI وارتفاع CRP.

ولدى مقارنة نسب المرضى الذين لديهم $CRP < 6$ مغ/ل حسب مستويات HbA_{1c} كانت النتائج كما يلي:

$HbA_{1c} < 7\%$ [66.7%] , $HbA_{1c} 7-9\%$ [61.5%]

$HbA_{1c} 9-11\%$ [60%] , $HbA_{1c} > 11\%$ [70%]

وبشكل إجمالي فان 65% من المرضى كان لديهم $CRP < 6$ ملغ/ل

وبإجراء تحليل عكسي للنتائج وتعديلها من أجل المتغيرات الأخرى المؤثرة في CRP (العمر - عمر الداء

السكري - الجنس - BMI) فإننا وكما توضح الجداول رقم (2-3-4-5) نجد أنه بارتفاع مستويات HbA_{1c} يزداد

احتمال أن يكون CRP مرتفعا حيث إنه عند مستويات HbA_{1c} أعلى من 9% أو 11% نجد أن احتمال أن

يكون CRP مرتفعا يزداد بنسبة 10-20% مقابل ارتفاع HbA_{1c} 2%.

وباستخدام قانون الإحصاء x^2 للاستقلال وعند مستوى دلالة ($P = 0.05$) ودرجات حرية 3 نجد أن ارتفاع

CRP غير مستقل عن ارتفاع مستويات HbA_{1c} أي هنالك علاقة تربط CRP بمستويات HbA_{1c} عند مجموعة

المرضى المدروسة.

مناقشة النتائج:

تشير النتائج إلى وجود علاقة تربط بين مستويات ضبط سكر الدم وبين وجود التهاب جهازى عند مرضى

السكري نمط II حيث إن ارتفاع CRP ترافق بمستويات مرتفعة من الخضاب الغلوكوزي وخاصة عند قيم

$HbA_{1c} > 11\%$.

وهذه العلاقة بين ارتفاع CRP ومستويات ضبط سكر الدم بقيت موجودة بعد تعديل النتائج لاستبعاد تأثير

عمر المريض وعمر الداء السكري والجنس و BMI على قيم CRP .

ولكن لم تمكننا الدراسة من تحديد أيهما السبب وأيهما النتيجة، هل ارتفاع CRP هو نتيجة للضبط السيئ

لسكر الدم أم أن وجود التهاب جهازى سبب اضطراب في ضبط سكر الدم .

التوصيات:

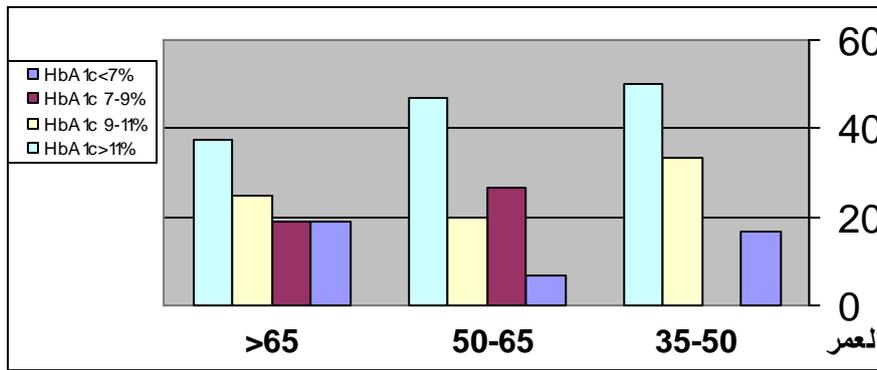
- 1- تشجيع استخدام الأدوية إلى تزيد الحساسية للأنسولين Glitazones لما لها من تأثير إضافي مرغوب خافض لCRP وبالتالي وافي من تطور الداء القلبي الوعائي.
- 2- استخدام الأسبرين وخافضات الشحوم Statins عند مرضى السكري نمط II غير المضبوط جيدا لما لها من تأثير خافض لCRP الأمر الذي يحسن ضبط سكر الدم.
- 3- ضرورة تحقيق ضبط جيد لسكر الدم ومحاولة قمع الالتهاب الجهازى المرافق للداء السكري نمط II من اجل الوقاية من تطور الداء القلبي الوعائي عند هؤلاء المرضى.
- 4- إجراء دراسة طويلة الأمد لمراقبة تأثير تحسين ضبط سكر الدم على قيم CRP ودراسة أخرى لمراقبة تأثير خفض CRP على ضبط سكر الدم.

جدول رقم (1) التوزع الإحصائي لمستويات الخضاب الغلوكوزي HbA1c عند مرضى السكري نمط II حسب: عمر المريض- عمر اكتشاف الداء السكري- الجنس- مؤشر كتلة الجسم BMI- ارتفاع CRP

HbA1c عيار الخضاب الغلوكوزي										مرضى الدراسة	
%11<		%11-9		%9-7		%7>		النسبة %	العدد		
النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد				
100	20	100	10	100	26	100	24	100	80	العدد الكلي	
20	4	20	2	7.7	2	25	6	17.5	14	50-35	عمر المريض / سنة
40	8	60	6	61.5	16	41.7	10	50	40	65-50	
40	8	20	2	30.8	8	33.3	8	32.5	26	65<	
20	4	20	2	34.6	9	54.2	13	35	28	5>	عمر اكتشاف الداء السكري / سنة
10	2	0	0	19.2	5	29.2	7	17.5	14	10-5	
70	14	80	8	46.2	12	16.6	4	47.5	38	10<	
40	8	60	6	46.2	12	33.3	8	42.5	34	ذكر	جنس المريض
60	12	40	4	53.8	14	66.7	16	57.5	46	أنثى	
30	6	20	2	38.5	10	58.3	14	28.8	32	25>	BMI
70	14	80	8	61.5	16	41.7	10	71.2	48	25<	
70	14	60	6	61.5	16	66.7	16	65	52	6<	CRP
30	6	40	4	38.5	10	33.3	8	35	28	6>	

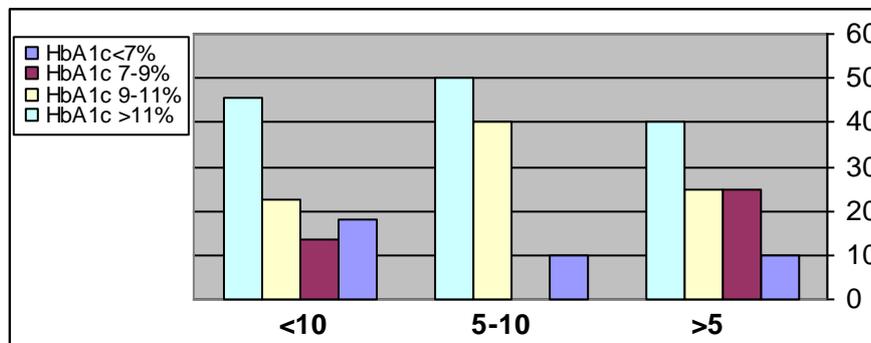
جدول رقم (2) مستويات HbA1c للمرضى الذين لديهم (CRP <6ملغ/ل) حسب الفئات العمرية

عيار الخضاب الغلوكوزي HbA1c										مرضى الدراسة	
%11<		%11-9		%9-7		%7 >					
النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد		
44.4	23	23	12	21	11	11.6	6	100	52	العدد الكلي	
50	3	33.3	2	0	0	16.7	1	11.6	6	50-35	عمر المريض /سنة
46.7	14	20	6	26.7	8	6.7	2	57.7	30	65-50	
37.4	6	25	4	18.8	3	18.8	3	30.7	16	65<	



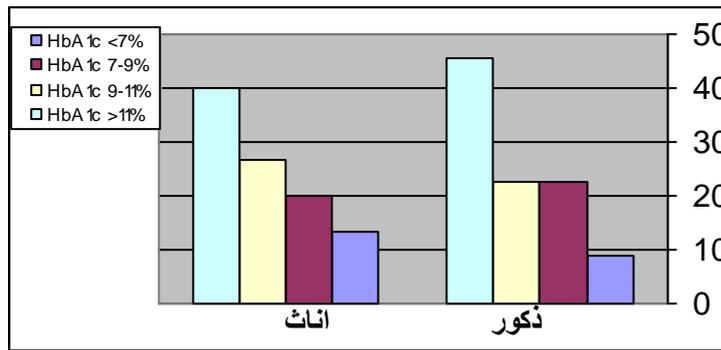
جدول رقم (3) مستويات HbA1c للمرضى الذين لديهم (CRP <6 ملغ/ل) حسب عمر الداء السكري

عيار الخضاب الغلوكوزي HbA1c										مرضى الدراسة	
%11<		%11-9		%9-7		%7 >					
النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد		
44.1	23	27	14	15.4	8	13.5	7	100	52	العدد الكلي	
40	8	25	5	25	5	10	2	38.5	20	5>	عمر الداء السكري /سنة
50	5	40	4	0	0	10	1	19.3	10	10-5	
45.7	10	22.7	5	13.6	3	18	4	42.2	22	10<	



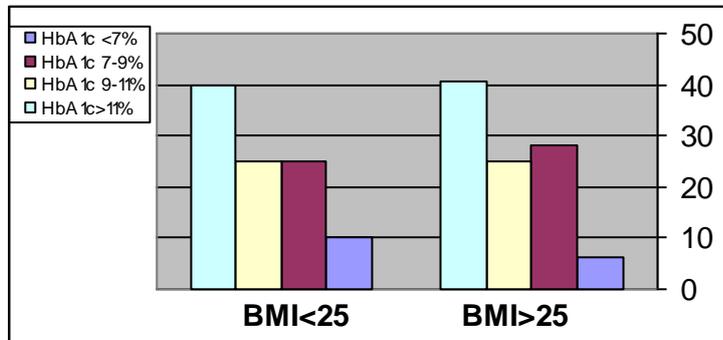
جدول رقم (4) مستويات HbA1c للمرضى الذين لديهم (CRP <6 ملغ/ل) حسب الجنس

عيار الخضاب الغلوكوزي HbA1c								العدد	النسبة %	مرضى الدراسة	
%11<		%11-9		%9-7		%7 >					
النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد				
42.3	22	25	13	12.2	11	11.5	6	100	52	العدد الكلي	
45.6	10	22.7	5	22.7	5	9	2	42.3	22	ذكر	
40	12	26.6	8	20	6	13.3	4	57.7	30	أنثى	



جدول رقم (5) مستويات HbA1c للمرضى الذين لديهم CRP <6 ملغ/ل حسب BMI

عيار الخضاب الغلوكوزي HbA1c								العدد	النسبة %	مرضى الدراسة	
%11<		%11-9		%9-7		%7 >					
النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد				
40.3	21	25	13	27	14	7.7	4	100	52	العدد الكلي	
40.6	13	25	8	28.1	9	6.3	2	61.5	32	BMI <25	
40	8	25	5	25	5	10	2	38.5	20	BMI >25	



المراجع:

- 1- Frank B. Hu; Meir J. Stampfer. *Is Type 2 Diabetes Mellitus a Vascular Condition?*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2003;23:1715.
- 2- Simin Liu, JoAnn E Manson, Julie E Buring, Meir J Stampfer, Walter C Willett and Paul M Ridker. *Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women*. American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 75, No. 3, 492-498, March 2004.
- 3- Jorge Calles-Escandon and Marilyn Cipolla. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A *Clinical Perspective*. Endocrine Reviews 22 (1): 36-52
- 4- Kathryn C.B. Tan, Wing-Sun Chow,, Sidney Tam,, Richard Bucala, and John Betteridge. *Association Between Acute-Phase Reactants and Advanced Glycation End Products in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care 27:223-228, 2004.
- 5- Tiejian Wu, Joan P. Dorn, Richard P. Donahue, Christopher T. Sempos and Maurizio Trevisan . *Associations of Serum C-reactive Protein with Fasting Insulin, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin*. American Journal of Epidemiology Vol. 155, No. 1: 65-71 .
- 6- John S. Yudkin; C. D. A. Stehouwer; J. J. Emeis; S. W. Coppack. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue?. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999;19:972-978.
- 7- Dana E. King,, Arch G. Mainous, Thomas A. Buchanan, and William S. Pearson, .C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes Diabetes Care 26:1535-1539,2003 .
- 8- Lawrence M. Tierney, jr .Stephen j. Mcphee.Maxine A. Papadakis .Glycated hemoglobin(hemoglobin A1) measurements current medical diagnosis and treatment 42:1157-1158 ,2003.
- 9- John C.Pickup, DPHIL, FRCPATH .Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes.Diabetes Care 27:813-823, 2004.
- 10- Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. The Oxford Textbook of Medicine 1996 Ed. 3, Vol. 2. pp. 1527-1533
- 11- Mark B. Pepys and Gideon M. Hirschfield .C-reactive protein: a critical update .J.Clin. Invest. 111:1805-1812 (2003).
- 12- Steven M. Haffner MD. *Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state*. The American Journal of Cardiology Volume 92, Issue 4, Supplement 1, 18 August 2003, Pages 18-26