

Obez Hipertansiflerde Tip 2 Diyabet Birlikteliği ve C - Reaktif Protein Düzeyleri

The Coexistence of Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Hypertensives and C - Reactive Protein Levels

Mert Özbakkaloğlu

Tolga Çakmak

Yasemin Güçlü

Murat Akdemir

Ebru Hacer Toptaş

Cenk Demirci

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve dislipidemi sıklıkla birlikte bulunan klinik tablolar olup aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir. Son yıllarda, inflamatuvar bir belirteç olan C-Reaktif Protein (CRP)'in ateroskleroz fizyopatolojisindeki rolü giderek açıklığa kavuşmaktadır. Çalışmamızda obez hipertansif olgularda tip 2 diyabet birlikteliğinin CRP düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Hipertansiyon ve obezite (Vücut Kitle İndeksi > 30 kg/m²) nedeni ile izlemde olan 26 - 80 (ort. 51.4 ± 10.7 yıl) yaş arasındaki 152 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Lokal veya sistemik enfeksiyonu, romatolojik, malignite gibi kronik hastalığı olan hipertansif obezler çalışma dışında tutulmuştur. Olgular, Tip 2 Diyabetik (n=57) ve Non-Diyabetik (n=95) olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Biyokimyasal veriler "Olympus AU 5200" cihazında "Randox" kiti, CRP düzeyleri MannHeim Boehringer KeySys otoanalizörde "Roche Diagnostics Tina - quant CRP" kiti kullanılarak, serum insülin düzeyleri radioimmunoassay yöntemi ile (Immunotech) çalışılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 11.0 programı ile "Student's t" testi ve Pearson's korelasyon analizi yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi parametreleri ve bel/kalça oranları yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Diyabetik grupta serum ortalama CRP ve trigliserid düzeyleri diyabetik olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.01). Gruplardaki olgularda serum insülin, total kolesterol, HDL ve LDL ortalama değerleri farklılık göstermemiştir (p>0.05). Tüm olgularda CRP düzeyleri ile yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı arasında korelasyon tespit edilmemiştir (p>0.05). Hastalarda CRP düzeyleri ile açlık kan şekeri ve serum insülin düzeyi arasında korelasyon saptanırken (p<0.001, p<0.05), CRP ile lipid profilini yansıtan parametreler arasında korelasyon bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Kardiyovasküler açıdan yüksek risk taşıyan obez hipertansif olgularda tabloya tip 2 diyabet'in eşlik etmesi halinde CRP düzeylerinin arttığı, bu hastaların aterosklerotik kardiyovasküler olaylar yönünden CRP düzey tayini ile izlemlerinin gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: C - Reaktif Protein, hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet

SUMMARY

Aim: Obesity, hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia are concurring risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. The recent studies emphasize the role of C - reactive protein (CRP) as an inflammatory marker in the atherosclerotic process pathophysiology. In this study, effect of associated type-2 diabetes on CRP levels in obese hypertensive patients is investigated.

Methods: 152 patients with hypertension and obesity (BMI > 30 kg/m²) with a mean age of 51.3±10.7 years were included in the study. Patients with local and systemic infection, chronic diseases were not included. Overall patients were evaluated in two groups; Type-2 Diabetic (n=57) and Non-Diabetic (n=95). Biochemical data were obtained with "Radox" kit of "Olympus AU 5200" autoanalyzer, CRP levels were studied with "Roche Diagnostics Tina – quant CRP" kit of MannHeim Boehringer KeySys autoanalyzer and serum insulin levels were studied with radioimmunoassay method (Immunotech). Statistical analysis was performed with SPSS for Windows 11.0 by Student's t-test and Pearson's correlation analysis methods.

Results: There were no statistically significant difference between the groups in age, gender, body mass index, waist and waist / hip ratio parameters (p > 0.05). The mean serum levels of CRP and triglycerides were higher in the diabetic group (p < 0.01). Mean values of blood insulin, lipid profile parameters did not show statistical difference in the two groups (p > 0.05). In the overall study group no correlation between CRP and age, gender, body mass index, hip and hip / wrist ratio was found (p > 0.05). While CRP levels were significantly correlated with fasting blood glucose (p < 0.001) and insulin levels (p < 0.01), there were no correlation found between CRP and lipid profile parameters (p < 0.05).

Conclusions: The coexistence of type 2 diabetes in the obese hypertensive patients causes an increase in CRP levels and should be looked for in such patients as an indicator for atherosclerotic cardiovascular events.

Key Words: C – Reactive protein, hypertension, obesity, type 2 diabetes

Başvuru tarihi: 26.04.2004

SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(3):171-176

Kan basıncı yüksekliği, diyabet, dislipidemi ve obezite aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir. Çağımızın salgını olarak nitelenen metabolik sendrom (MS), birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenmesi ve aterosklerotik sürece yol açan, hızlandıran hastalıklar grubudur (1). MS'un başlıca bileşenleri hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visceral obezite, hiperkoagulabilitedir. Temelinde yatan fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direnci olup bu direncin belirleyicisi ise çoğunlukla hiperinsülinemidir (2). Ortalama yaşam süresinin uzaması, sedanter yaşam tarzı ve kötü beslenme alışkanlıkları nedeni ile sıklığı giderek artan MS prevalansı ülkemiz verileri, Onat ve ark. (3) tarafından, 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması" (TEKHARF) ile elde edilmiştir. Bu çalışmada her 8 yetişkinden 3'ünde MS bulunurken varlığının koroner arter hastalığı riskini %71 artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışma verilerine göre ülkemizde 5 milyon erkek ve 8 milyon kadında hipertansiyon mevcuttur; obezite oranları erkeklerde %25.3, kadınlarda ise %44.2'dir. Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışma olan "Türkiye Metabolik Sendrom

Sıklığı Araştırması (METSAR)'nda Ege Bölgesi'ne ait ilk sonuçlara göre MS, %26.4 oranında bildirilmiştir (4). Türk Erişkinleri Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre ise ülkemizde yaklaşık 11 milyon kişi hipertansif, 2.600.000 kişi diyabetik, 1.800.000 kişi ise hem diyabetik hem de hipertansiftir (5).

TEKHARF çalışmasının verilerinde toplumumuzda hiperinsülinemi ile koroner damar hastalığı sıklığı arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (6).

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arter duvarında yağlı çizgilenme ile başlayan ve son evresinde komplike plağın olduğu dinamik bir süreçtir (7). Ateroskleroz fizyopatolojisinde inflamasyonun rolü günümüzde önem kazanmıştır. Aterosklerotik lezyonların sadece yağ birikiminden oluşan pasif lezyonlar olmadıkları ortaya konduktan sonra inflamasyonun, sürecin her evresindeki rolü daha iyi anlaşılmalıya başlanmıştır (8). Klinik çalışmalar, iskemik olayın ortaya çıkışını ve akut koroner atak sonrası prognoz ile inflamatuvar belirleyicilerin ilişkisini giderek daha açık şekilde ortaya koymaktadır (9-12). Önümüzdeki yıllarda kardiyovasküler hastalık tedavisinin temel hedefinin vasküler inflamasyo-

nun önlenmesi ve tedavisi olacağı kaçınılmazdır. Bu durumda CRP'nin de üyesi olduğu inflammatuar belirleyiciler prognoz ve risk belirleme dışında tedavinin takibinde de yerlerini alacaklardır.

Karaciğer kökenli inflammatuar bir marker olan CRP, esas olarak dolaşımdaki sitokin fonksiyonlarını, özellikle de interlökin-6 (IL-6) düzeylerini yansıtmaktadır. CRP'nin normal değerler içinde kalan hafif artışlarının bile sağlıklı ve kardiyovasküler kalp hastalığı saptanmış kişilerin gelecekteki kararsız anjina, miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı riskini ve komplikasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (13-24). TEKHARF çalışması verilerinin lojistik regresyon modeli ile analizinde CRP'nin yaş, cinsiyet ve sistolik kan basıncı değerleri ile birlikte koroner kalp hastalığının yegane anlamlı bağımsız belirleyicileri arasında olduğu gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda, ülkemizde prevalansı yüksek olan kan basıncı yüksekliği ve obezitesi bulunan MS hastalarında, diyabet birlikteliğinin, aterosklerotik süreç belirleyicisi olan CRP düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca CRP'nin kan glukoz, insülin ve lipid profili parametreleri ile ilişkisi incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda hastanemiz 1. İç Hastalıkları Kliniğince izlenen hipertansiyonlu olgulardan, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiş kriterlere göre (26) vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m^2 'e eşit veya üstünde yaş ortalaması 51.3 ± 10.7 yıl olan 119'u kadın, 33'ü erkek, 152 obez olgu değerlendirilmiştir. Çalışma grubu, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi parametreleri ve bel/kalça oranları benzerlik gösteren aşikar Tip 2 diyabeti olan 57 ve olmayan 95 olgunun yer aldığı iki gruptan oluşmuştur. Tip 2 diyabet tanısı Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterleri ile konulmuştur (27).

Diyabetli olguların 48'i daha önceden tanı almış ve tümü oral antidiyabetik ilaçların tekli

veya kombine kullanımı ile tedavi görmekte iken 9 olgu yeni tanı almış olgulardır.

Çalışmaya alınan olgular klinik olarak fizik muayene, boy, ağırlık, bel ve kalça ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Bir gecelik açlığı takiben alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, CRP, insülin, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, ürik asit, total protein, serum albumin, AST, ALT, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz ve idrarda protein çalışılmıştır. Biyokimyasal değerlendirmeler "Olympus AU 5200" cihazında 'Radox' kiti, CRP ölçümü "Mannheim Boehringer KeySys marka" otoanalizör cihazında "Roche Diagnostics Tina - quant CRP" kiti kullanılarak yapılmıştır (CRP 0.60 mg/L ve üzeri yüksek kabul edilmiştir). Serum insülin düzeyleri "Immunotech marka radyoimmunoassay" cihazı ile IRMA kiti kullanılarak yapılmış ve sonuçlar mIU/ml cinsinden elde edilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Ver. 11.0 programında "Student's t" testi ve Pearson's korelasyon analizi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubundaki olguların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm olgularda kan basıncı ortalama değeri $146.6 \pm 56.7 \text{ mmHg}$ iken, bu değer diyabetik grupta $149.4 \pm 76.9 \text{ mmHg}$, non-diyabetik grupta ise $143.8 \pm 80.1 \text{ mmHg}$ olarak tespit edilmiştir. Diyabetik ve Non-diyabetik olguların kan basıncı ortalama değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Diyabetik ve Non-diyabetik grubun ortalama CRP ve biyokimyasal verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Diyabetik grupta serum ortalama CRP ve trigliserid düzeyi diyabetik olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Çalışma kapsamındaki tüm olgularda CRP düzeyleri ile araştırılan diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 3'te gösterilmiştir. Tüm olgularda CRP ile açlık kan şekeri ve serum insülin düzeyi arasında sırasıyla $r = 0.408$,

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özellikleri.

	Ortalama ± SD	Diyabetik Grup	Non-Diyabetik Grup
Yaş (Yıl)	51.28±10.70	54.32±10.15	49.86±10.34
Vücut ağırlığı (kg)	93.09±16.79	91.01±20.28	93.94±14.10
Boy (cm)	160.81±8.15	161.62±0.87	160.77±0.88
VKİ (kg/m ²)	36.01±9.45	34.62±6.69	36.85±5.19
Kan Basıncı	146.6±56.7	149.4±76.9	143.8±80.1
Belçe vresi (cm)	118.8±10.70	112.1±11.05	113.2±8.39
Bel/Kalça	0.953±0.076	0.959±0.080	0.945±0.073

Tablo 2. Diyabetik ve Non-Diyabetik gruplardaki olguların laboratuvar verileri.

	Diyabetik Grup	Non-Diyabetik Grup	p
AKŞ (mg/dl)	197.42±83.70	97.13±9.37	< 0.0001
T. Kolesterol (mg/dl)	229.44±56.34	214.91±52.10	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	257.26±189.56	177.26±147.67	< 0.01
HDL (mg/dl)	41.74±9.99	39.95±8.99	> 0.05
LDL (mg/dl)	139.71±45.80	131.63±35.35	> 0.05
İnsülin (mIU/ml)	16.83±17.86	14.38±12.58	> 0.05
CRP (mg/L)	1.690±4.172	0.726±0.668	< 0.01

Tablo 3. Tüm olgularda CRP ile diğer parametreler arasındaki ilişki.

CRP	AKŞ	Total Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL	İnsülin	Yaş	VKİ	Bel çevresi	Bel/Kalça
Korelasyon k.	0.408	0.061	0.035	- 0.174	0.136	0.242	0.021	0.098	0.049	0.051
P değeri	<0.001	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Tablo 4. Diyabetik ve Non-Diyabetik olgularda CRP ile diğer parametreler arasındaki ilişki.

CRP	AKŞ	Total Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL	İnsülin	Yaş	VKİ	Bel çevresi	Bel/Kalça
Diyabetik	0.433	0.104	0.183	- 0.192	0.218	0.257	0.094	0.108	0.111	0.099
P değeri	<0.000	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Non-Diyabetik	0.262	0.163	0.092	- 0.199	0.177	0.271	0.037	0.123	0.291	0.312
P değeri	<0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

$r=0.242$ olmak üzere korelasyon saptanmıştır ($p<0.01$, $p<0.05$).

Diyabetik ve Non-diyabetik olgulardaki CRP düzeyleri ile araştırılan diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 4'te verilmiştir. Her iki gruptaki olgularda CRP ile açlık kan şekeri ve serum insülin düzeyi arasında korelasyon bulunmuş, en güçlü korelasyonun

diyabetik grupta CRP ile açlık kan şekeri arasında olduğu görülmüştür ($r=0.433$, $p=0.000$).

CRP ile lipid profilini yansıtan parametreler arasında tüm olgularda ve gruplarda korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ayrıca, diyabetik olmayan grupta CRP ile bel çevresi ve bel/kalça oranı parametreleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken

($p < 0.05$), diyabetik grupta ilişki tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Ülkemizde 13 milyon kişinin kan basıncı, sistolik 140, diastolik 90 mmHg üzerinde olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon, bu yönü ile gelişmiş ve gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de bir toplum sağlığı sorunudur. Metabolik sendrom ise hipertansiyonu da içeren bir grup klinik tablo ile birlikte aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır.

Son yıllarda hipertansiyon ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Joint National Committee VII (JNC VII) sınıflamasına göre prehipertansif olan olgularda dahi kan basıncı ile CRP arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (28–31). Obez olgularda CRP düzeylerini araştıran değişik çalışmalarda da CRP düzeyleri ile VKİ arasında ve bel / kalça oranları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (32).

Çalışmamızda CRP düzeylerinin yüksek olduğu bilinen hipertansif ve obez olgularda diyabetin birlikteliği ile bu yüksekliğin artıp artmadığı araştırılmış ve diyabetik grupta anlamlı derecede yüksek CRP düzeyleri bulunmuştur ($p < 0.01$). Diyabetik hastalarda yapılan değişik çalışmalarda CRP düzeyleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, serum insülin değerleri arasında olumlu korelasyon olduğu gösterilmiştir (33–35). Çalışmamızda da diyabetik grupta açlık kan glukozu ile CRP arasında yüksek korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p = 0.000$). Bunun yanı sıra diyabetik olmayan grupta da bu ilişki daha zayıf olmakla birlikte gözlenmiştir ($p < 0.05$). Çalışmamızda her iki alt grupta da insülin düzeyleri ile CRP arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p < 0.05$).

Çalışmamızın sonuçları obez hipertansif hastalarda CRP düzeylerinin, diyabet birlikteliği ile belirgin şekilde yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu sonuç diyabetik hastalarda kardiyovasküler riskin artışının bir göstergesi olarak yorumlan-

mış, toplum sağlığı açısından insülin direncini düzeltmek ve gelecekte diyabet ortaya çıkmasını önlemek açısından önemli olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda diyabet olmaksızın da CRP düzeyleri ile açlık kan glukozu ve insülin düzeyleri arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu veri hipertansif obez hastalarda; kan glukozu takibinin yanısıra yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekirse farmakolojik tedavi ile zayıflamanın önemine işaret etmektedir. Ülkemizde sıklığı giderek artan metabolik sendromlu hastaların takibinde CRP düzeylerinin değerlendirilmesinin önemli olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
2. Gerald Reaven .Insulin Resistance, Hypertension, and Coronary Heart Disease. *J Clin Hypertens* 5: 269-274, 2003.
3. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2002;30:8-15.
4. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç. METSAR çalışması erken dönem sonuçları. 19. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Ekim 2003; Antalya.
5. Satman İ, Yılmaz T, Şengün A. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25:1151-57.
6. Onat A. Kombine hiperlipidemisinin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:425-31.
7. Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res* 1999;41:323-33.
8. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
9. Blake GJ, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *Eur Heart J* 2001;22:349-52.
10. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, 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: 237-42.

11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
12. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47.
13. Kimura K, Kosuge M, Ishikawa T, Shimizu M, Endo T, Hongo Y, et al. Relationship between myocardial damage and C – reactive protein levels immediately after onset of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65:67-70.
14. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD. Production of C – reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6.
15. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C – reactive protein levels within six hours after the onset acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;140:324-8.
16. De Beer FC, Hind C, Fox KM. Measurement of serum C – reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-43.
17. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C – reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002;43:607-19.
18. Marciniak A, Gierblinski I, Stefanski R, Lapinski M, Gaciong Z, Barthłomiejczyk I, et al. Predictive value of plasma interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8 and C – reactive protein in patients with myocardial infarction . *Pol Arch Med* 2003;109:15-22.
19. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M. C – reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595-9.
20. Nikfardjam M, Mullner M, Scriber W, Gelson K. The association between C – reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;247:341-5.
21. Zebrack JS, Anderson J, Maycock CA, Home B, Muhlestein J. Usefulness of high sensitivity C – reactive protein in predicting long – term risk of death or acute myocardial infarction in patients with stable and unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145 -9 .
22. De Sutter J, De Buyzere M, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M, Dierckx R, et al. Fibrinogen and C – reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;157: 189-96.
23. Pietila KO, Harmoinen Ap, Jokinity J. Serum C – reactive protein concentration in of acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months follow - up in patients under thrombolytic treatment . *Eur Heart J* 1996;17:1345-9.
24. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C- reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397.
25. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Hergenç G. C – reactive protein and coronary risk in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001;88:601-7.
26. The WHO MONICA Project: Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease . *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41: 115-40.
27. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes. *Diabetes Care* 25 (Suppl. 1): S33-S49, 2002 .
28. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Express) (May 2003).
29. Andersen S, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Parving HH. Angiotensin II blockade is associated with decreased plasma leukocyte adhesion molecule levels in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;23: 1031-1032.
30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342:145-153.
31. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris IC, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Derksen C, Magi A, Bosch J, Tartaglia C, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-925.
32. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131.
33. Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002;155:65-71.
34. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:650-655.
35. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.

Yazışma adresi:

Dr. Mert ÖZBAKKALOĞLU
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi
1. İç Hast. Kl. Şef Yard., İzmir
E-posta: mertek@superonline.com
