



# METABOLİK SENDROM, C-REAKTİF PROTEİN VE FİBRİNOJEN İLİŞKİSİ

Dr. Ece Sözer Eren<sup>1</sup>, Dr. Fatma Alibaz Öner<sup>2</sup>, Dr. Raşan Gül<sup>2</sup>, Dr. Abdullah Orçun Öner<sup>3</sup>,  
Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa<sup>2</sup>, Dr. Mecdi Ergüney<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği

<sup>2</sup> SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği

<sup>3</sup> Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

## ÖZET

• **Amaç** : C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyinin metabolik sendromu oluşturan diğer kriterlerle olan ilişkisinin araştırılması.

• **Gereç ve Yöntem** : Çalışmamız hastanemizin dahiliye polikliniğine başvuran 50 hasta üzerinde yapıldı. Bilinen bir hastalık öyküsü olmayan ve rutin kontroller amacıyla istenen tetkiklerinde tesadüfen metabolik sendrom tanı kriterlerinin en az üçünü taşıyan kişiler çalışma grubuna alındı. Tüm hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid, HDL-kolesterol, CRP ve fibrinojen düzeylerine bakıldı. Hastaların bel çevresi ölçüldü ve 10 dakikalık dinlenme sonrası sırtüstü yatar pozisyonda iki kez sağ koldan kan basıncı ölçülüp ortalama değerleri kaydedildi.

• **Bulgular** : CRP düzeyleri ile yaş arasında zayıf ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ), bel çevresi arasında orta derecede ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ) pozitif korelasyon; fibrinojen düzeyleri ile açlık kan şekeri arasında kuvvetli ( $r=0,76$ ;  $p<0,001$ ), trigliserid düzeyleri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ) bulundu.

• **Sonuç** : Metabolik sendrom ile ilişkili artmış aterosklerotik hastalık riskini açıklayan patofizyolojik mekanizmalardan biri, kronik subklinik inflamasyondur. İnflamatuvar mediatörlerden CRP ve fibrinojen düzeyleri, hastalığın erken tanısı ve tedavisi için başvurulacak basit güvenilir yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır.

• **Anahtar Kelimeler** : Metabolik sendrom, CRP, fibrinojen Nobel Med 2006; 2(3): 31-35

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN C-REACTIVE PROTEIN AND FIBRINOGEN IN SUBJECTS WITH METABOLIC SYNDROME

• **Aim :** to study the correlation of the level of fibrinogen and the C-reactive protein (CRP) with other criteria of the metabolic syndrome.

• **Material and Methods :** The study was performed on 50 subjects who applied to our internal medicine out-patient clinic. Only patients without any known disease history but with at least three criteria of the metabolic syndrome on their routine lab tests were enrolled in to the study. All subjects were checked for their fasting blood glucose, tryglicerids, HDL-cholesterol, CRP and fibrinogen levels. The waist circumference of the subjects were measured. The subjects' blood pressures were measured twice from their right arms after 10 minutes rest in supine position

and the average value was taken.

• **Results :** While the correlation between CRP levels and age was weak ( $r=0.40$ ;  $p<0.01$ ), there was a medium level correlation between CRP level and waist circumference ( $r=0.72$ ;  $p<0.001$ ). There was also a strong correlation between the fibrinogen level and fasting blood sugar level ( $r=0.76$ ;  $p<0.001$ ); and weak correlation between the fibrinogen level and tryglicerids level ( $r=0.40$ ;  $p<0.01$ ).

• **Conclusion :** One of the pathophysiological mechanisms which explain the risk of atherosclerotic disease increasing with the metabolic syndrome, is the chronic subclinical inflammation. Measuring serum CRP and the fibrinogen levels - some of the inflammatory mediators - have been suggested as simple and reliable methods for the prediction and treatment of this disease.

• **Key Words :** Metabolic syndrome, CRP, fibrinogen. Nobel Med 2006; 2(3): 31-35

## GİRİŞ

Metabolik sendrom, tıp 2 Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişmesine yol açan risk faktörlerinin birlikte bulunmasından oluşmaktadır. Obezite, özellikle santral obezite yani visceral yağlanma artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar sonucunda, yağ dokusunun metabolik yolda yer alan endokrin organ olarak tanımlanması görüşüne varılmıştır. Ancak, adipozite ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantıyı oluşturan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu bağlantıyı oluşturanlardan birincisi hemostaz ve fibrinolitikteki değişiklikler, ikincisi ise kronik subklinik inflamasyon olabilir. Son dönemde yapılan birçok çalışmada, inflamatuvar mediatörler ve metabolik sendromun bileşenleri arasında bağlantı olduğunu göstermiştir.<sup>1</sup> Dolaşımdaki artmış inflamatuvar mediatör değerleri, kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilgilidir<sup>2,3</sup> ve obezite kronik subklinik inflamasyon ile ateroskleroz arasındaki bağlantıyı oluşturan faktörlerden birisi olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, CRP ve fibrinojen düzeyinin metabolik sendromu oluşturan diğer kriterlerle olan korelasyonunun saptanması, böylece aterosklerotik hastalık riskinin erken dönemde belirlenmesinde başvurulabilecek basit ve güvenilir bir yöntem olabileceğini kanıtlamaktır.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma hastanemiz dahiliye polikliniğine başvuran 50 hasta üzerinde yapıldı. Daha önceden bilinen önemli bir hastalık öyküsü olmayan ve rutin kontroller amacıyla istenilen tetkiklerinde tesadüfen, National Cholesterol Educational Program(Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, NCEP) ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerinin en az üçünü taşıyan 48-66 yaş arası kişiler çalışma grubuna alındı. Çalışmamızın yürütüldüğü sırada, Uluslararası Diyabet Federasyonunun(IDF) 2005 yılında belirlediği metabolik sendrom kriterleri açıklanmamıştı. Hastaların seçiminde, CRP ve fibrinojen düzeyini etkileyen ek bir hastalık olmamasına dikkat edildi. Aterosklerotik lezyona sekonder akut faz reaktanları düzeyinde yükseklik tanımlandığı için koroner, serebral ya da periferel damar hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen olgularda miyokard infarktüsü, angina, intermittant klodikasyon ve serebrovasküler olay hikayesi bulunmamaktaydı. Koroner, karotis ya da ekstremitte arterlerine ait vasküler cerrahi ve anjiyoplasti öyküsü bulunmuyordu. Hastaların seçiminde, açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den düşük olmasına dikkat edildi. Antihipertansif, lipid düşürücü ve fibrinojen ile CRP düzeyini etkileyen ilaç kullanımı öyküsü olmayan kişiler çalışmaya alındı. Hastaların 12-14 saat açlık sonrası alınan kan örneğinde, açlık →

kan şekeri, trigliserid, HDL ölçümleri OLYMPUS A4 5200 otoanalizörle diagnostik sistemin trigliserides GPO liquid FS enzimatik colorimatik testleri kullanılarak yapıldı. HDL, HDL kolesterol precipitating reagent set (Point Scientific Inc) kullanılarak ölçüldü. CRP Beckman Coulter otoanalizör cihazıyla çalışıldı. Fibrinojen düzeyi manuel metotla ölçüldü. Hastaların bel çevreleri umbilikus seviyesinden ölçüldü. Kan basıncı sağ koldan 10 dakikalık dinlenme sonrası hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken civalı manometre ile ölçüldü. Fizik muayenenin başlangıcında ve sonrasında iki ölçüm yapılarak ortalama değer alındı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırılmalarda ki-kare, Fisher Exact Test, Student's t ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastanemiz dahiliye polikliniğine başvuran 50 metabolik sendromlu hasta çalışma grubuna alındı. Bunların 31'i kadın, 19'u erkekti. Yaş ortalaması 57,16 yıl idi. Değişkenler bakımından cinsiyetler arası farklar incelendiğinde, erkeklerin bel çevresi ortalaması 108,53 cm, kadınların bel çevresi ortalaması 98,81 cm tespit edildi. Kadınların HDL ortalaması 37,35 mg/dl, erkeklerin HDL ortalaması 34,42 mg/dl idi. Kadınların HDL-kolesterol ortalaması erkeklere göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

Diğer değişkenler bakımından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Değişkenler kendi içinde karşılaştırıldı. CRP değeri ortalaması 3,83 mg/dl tespit edildi. CRP düzeyleri ile yaş arasında zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,01$ ). Ayrıca bel çevresi ile CRP düzeyi arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon tespit

edildi ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ). Fibrinojen düzeyi ortalaması 487,04 mg/dl olarak hesaplandı. Açlık kan şekeri

	ERKEK ORTALAMA±SS	KADIN ORTALAMA±SS	P
YAŞ (yıl)	55,89±5,22	57,94±4,92	0,17
AKŞ (mg/dl)	109,79±10,09	109,26±9,72	0,854
BEL ÇEVRESİ (cm)	108,53±10,99	98,81±9,34	0,002*
TRG (mg/dl)	193,6± 30,25	177,19±55,80	0,244
HDL (mg/dl)	34,42±4,54	37,35±4,92	0,04*
SAB (mmHg)	154,2±19,53	150,97±21,19	0,591
DAB (mmHg)	86,32±8,95	88,06±8,43	0,49
CRP (mg/dl)	4,07±1,95	3,6±1,80	0,488
Fibrinojen(mg/dl)	489,95 ±129,81	485,26±113,71	0,894

\* Anlamlı, **AKŞ:** Açlık kan şekeri **TRG:** Trigliserid  
**SAB:** Sistolik arter basıncı **DAB:** Diastolik arter basıncı

ortalaması ise 109,46 mg/dl ölçüldü. Fibrinojen düzeyleri ile açlık kan şekeri arasında kuvvetli derecede anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Fibrinojen ve trigliserid düzeyleri arasında ise zayıf derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,01$ ). Kadınların HDL ortalaması erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). Diğer değişkenler bakımından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

CRP düzeyleri ile yaş arasında zayıf derecede anlamlı bir korelasyon vardı ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,01$ ). CRP düzeyleri ile bel çevresi arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ). Fibrinojen düzeyleri ile AKŞ arasında kuvvetli derecede anlamlı bir korelasyon vardı ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,01$ ). Fibrinojen düzeyleri ile trigliserid düzeyi arasında zayıf derecede anlamlı bir korelasyon vardı ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,01$ ).

## TARTIŞMA

Metabolik sendrom adı altında gruplandırılan tablo insülin direnci, hiperglisemi, yüksek trigliserid, düşük HDL-kolesterol, yüksek kan basıncı, visseral tip obezite gibi bozukluklardan oluşur. Bunların tümü koroner kalp hastalığına yol açar. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, yüksek plazma fibrinojen ve CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığında bağımsız birer risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.<sup>4</sup> Metabolik sendromun da tüm kriterleri sistemik inflamasyonla ilişki göstermektedir.<sup>5</sup>

Dolaşımda artmış olarak tespit edilen inflamatuvar →

**METABOLİK SENDROM,  
C-REAKTİF PROTEİN VE  
FİBRİNOJEN İLİŞKİSİ**

	MINIMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA	SS
YAŞ (yıl)	48	66	57,16	5,08
AKŞ (mg/dl)	90	124	109,46	9,76
BEL ÇEVRESİ (cm)	80	121	102,50	10,98
TRG (mg/dl)	77	373	183,44	48,04
HDL (mg/dl)	30	48	36,24	4,95
SAB (mmHg)	110	190	152,20	20,43
DAB (mmHg)	70	100	87,40	8,59
CRP (mg/dl)	1	9	3,83	1,85
Fibrinojen(mg/dl)	305	777	487,04	118,79

**AKŞ:** Açlık kan şekeri **TRG:** Trigliserid **SS:** Standart Sapma  
**SAB:** Sistolik arter basıncı **DAB:** Diastolik arter basıncı

mediatörler, kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilgili olabilir.<sup>2,3</sup> CRP vücuttaki inflamasyonun bir

bir korelasyon olabileceği gösterildi.<sup>13</sup>

**Tablo 3:** Değişkenler Arasındaki İlişki

	YAŞ	AKŞ	BEL ÇEV.	TRG	HDL	SAB	DAB	CRP
AKŞ	-0,135							
BEL ÇEVRESİ	0,259	-0,07						
TRG	0,044	0,178	0,138					
HDL	0,055	-0,014	-0,201	-0,236				
SAB	0,018	0,017	0,054	0,182	-0,163			
DAB	0,014	0,022	-0,112	0,332	-0,115	0,714		
CRP	0,405	0,033	0,723	0,053	-0,157	-0,045	-0,1	
FİBRİNOJEN	0,146	0,756***	-0,025	0,397**	-0,015	0,194	0,231	0,088

AKŞ: Açlık kan şekeri TRG: Trigliserid  
SAB: Sistolik arter basıncı DAB: Diastolik arter basıncı

belirleyicisi olan akut faz reaktanlarından biridir. Klinik olarak normal olgularda CRP konsantrasyonundaki hafif kronik artış gelecekteki kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>6,7</sup> Son çalışmalarda artmış CRP düzeyi ile insülin direnci, hipertrigliseridemi ve LDL-kolesterol düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>1,8</sup> CRP tek başına metabolik sendromdaki diğer faktörler kadar insülin direnci gelişiminde prediktif değer taşımaktadır.<sup>9,10</sup>

Plazma fibrinojen düzeyi de koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Birçok çalışma plazma fibrinojeni ile metabolik sendromu oluşturan hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi gibi faktörler arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur.<sup>11,12</sup>

Çalışmamızda, metabolik sendrom tanısı koyduğumuz hastalarda CRP ve fibrinojen düzeyi yüksek tespit edildi. metabolik sendrom değişkenleri ile CRP ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Özellikle CRP düzeyleri ile bel çevresi arasında, fibrinojen düzeyleri ile açlık kan şekeri arasında kuvvetli derecede anlamlı korelasyon saptandı.

2001 yılında John C.Chambers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 35-60 yaş arası 1025 sağlıklı kişide CRP düzeyi bakıldı. CRP düzeyi yüksek olan grupta, kardiyovasküler hastalık için risk faktörü, obezite ve insülin direncinin göstergesi olan metabolik bozukluklar tespit edildi. Buna bağlı olarak da CRP düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı

Margit Franlich ve arkadaşları, yaşları 18-89 arasında değişen 747 erkek, 956 kadın metabolik sendrom hastasında CRP düzeylerini ölçtü. CRP düzeyleri ile trigliserid, total kolesterol, vücut kitle indeksi, glukoz ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, HDL-kolesterol düzeyi ile negatif korelasyon tespit edildi. Her hastada tespit edilen metabolik bozukluk sayısı arttıkça CRP düzeyinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği saptandı.<sup>14</sup>

Gui Seppina Imperatore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 35-64 yaşları arasında 1252 sağlıklı erkekte, metabolik sendrom kriterlerine ve bunların fibrinojenle ilişkisini incelediler. Metabolik sendrom kriterleri taşıyan kişilerde fibrinojen düzeyi belirgin olarak yüksek tespit edildi.<sup>15</sup>

Biz de çalışmamızda, CRP ve fibrinojen düzeylerinin metabolik sendrom kriterleriyle ilişkisini irdeledik. Değişkenlerin kendi aralarında karşılaştırmaları sonucunda;

1. CRP düzeyi ile yaş arasında zayıf derecede anlamlı korelasyon ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,01$ )
2. CRP düzeyi ile bel çevresi arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,001$ )
3. Fibrinojen düzeyleri ile AKŞ arasında kuvvetli derecede anlamlı bir korelasyon ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ )
4. Fibrinojen düzeyleri ile trigliserid arasında zayıf derecede anlamlı bir korelasyon ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,01$ ) tespit edildi.

Metabolik sendromla ilişkili olduğu bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörleri bu sendromda görülen ileri derecede artmış kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesini yeterli derecede açıklamamaktadır. Metabolik sendrom ile ilişkili artmış aterosklerotik hastalık riskini açıklayan patofizyolojik mekanizmalardan birinin kronik subklinik inflamasyon olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle inflamasyonu azaltmak, diyabet ve diğer metabolik bozuklukların gelişimini önlemede yararlı olabilir.

Sonuç olarak, metabolik sendrom tanı kriterlerinin en az üçünü taşıyan hasta grubu içinde yaptığımız çalışmada, CRP ve fibrinojen düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Aterosklerotik hastalık riskinin erken belirlenmesinde basit, güvenilir ve ucuz bir yöntem olarak CRP ve fibrinojen düzeyi tayinine başvurulmasının doğru bir yaklaşım olabileceği kanısına vardık. Ancak hasta sayısı azlığı nedeniyle bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.





## REFERANSLAR

- 1 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emesis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects; associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
- 2 Howard G, Tracy RP, Macy E. Predictors of inflammatory status in middle-aged population. *Circulation* 1999; 99: 1108.
- 3 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty PM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
- 4 Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor; a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
- 5 Fried SK, Ricci MR, Russel CD, et al. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000; 130: 3127-3131.
- 6 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 Med* 2000; 342: 836-843.
- 7 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 Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
- 8 Festa A, Howard G, Mykanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
- 9 DeMaat MP, Pietersma A, Kofflard M, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996; 121: 185-191.
- 10 Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-877.
- 11 Juhan Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb* 1993; 12: 1865-1873.
- 12 Raynoud E, Brun JF, Perez Martin A, Mercier J. Association between fibrinogen levels and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 21: 2040-2041
- 13 Chambers JC, Eda S, Basset P, et al. CRP, Insulin resistance, Central Obesity and Coronary Heart Disease in Indian Asians from the United Kingdom and European Whites. *Circulation* 2001; 104: 145-150.
- 14 Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-1839.
- 15 Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21: 649-654.