

# Hipertansif Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Tansiyon Regülasyonunun Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP) ile İlişkisi

Melek Başer<sup>1</sup>, Rahime Özgür<sup>2</sup>, Osman Maviş<sup>2</sup>, Ali Abbas Özdemir<sup>2</sup>, Ali Özkeskin<sup>3</sup>, Ömer Küçükdemirci<sup>2</sup>, Tayfun Elibol<sup>2</sup>

## ÖZET:

Hipertansif Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda tansiyon regülasyonunun yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ile ilişkisi

**Amaç:** Diabet ve hipertansiyonun, değişik çalışmalarla hs-CRP'yi artırdığı saptanmıştır. Biz bu çalışmayla tip 2 diabetli hipertansif olgularda tansiyonu kontrol altında olan ve olmayan 2 grup arasında hs-CRP düzeylerini karşılaştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2010 Mayıs-2010 Eylül tarihleri arasında diabet polikliniğimize başvuran 64'ü kadın, 65'i erkek olmak üzere toplam 129 olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların, sosyodemografik özellikleri, detaylı öyküleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri incelendi. CRP değerini etkileyen durumları olan olgular çalışma dışı tutuldu. Çalışmamızda anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Olguların %49.6'sı ( $n=64$ ) kadın, %50.4'ü ( $n=65$ ) erkek, yaş ortalaması  $55.81 \pm 8.15$  idi. Tansiyonu regüle olanlar 65 (%50.4), regüle olmayanlar 64 (%49.6) kişiydi. Beden kitle indeksleri ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ortalaması  $30.17 \pm 5.30$  idi. Diabet sürelerinin ortalaması  $6.69 \pm 4.57$  yıl, hipertansiyon süreleri de ortalama  $6.38 \pm 4.41$  yıl idi. Tansiyonu regüle olan olguların beden kitle indeksi ortalamaları  $29.81 \pm 5.44$ , regüle olmayanların ise  $30.53 \pm 5.18$  idi. Gruplarda cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Laboratuvar bulgularından hs-CRP, HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, TSH, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, AST, ALT, proteinüri ve kreatinin ölçümlerinde tansiyonu regüle olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Tip 2 diabetes mellitus tanılı hipertansiyonu olan olgularda tansiyonu kontrol altına almanın hs-CRP düzeyi açısından anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hipertansiyon, diabetes mellitus, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

## ABSTRACT:

The relationship of hs-CRP with regulation of hypertension in patients who have both Type 2 diabetes mellitus and hypertension

**Objective:** In different studies, it was determined that diabetes mellitus and hypertension can increase hs-CRP levels. In this study, we aim to compare the levels of hs-CRP between 2 groups with controlled or uncontrolled hypertension in patients who have both type 2 diabetes mellitus and hypertension.

**Material and Method:** We enrolled 64 female and 65 male, total 129 patient, into the study who admitted to our diabetes polyclinic between 2010 May and 2010 September. Patient's sociodemographic properties, detailed histories, drug usage, anthropometric measures, physical examination findings and laboratory results were investigated. Situations that affect CRP levels were excluded from the study. In this study, level of significance was considered to be  $p < 0.05$ .

**Results:** In the study, 49.6% ( $n=64$ ) of patients were female, and 50.4% ( $n=65$ ) were male. Those who have regulated blood pressure was 65 (50.4%) and who have not regulated blood pressure was 64 (49.6%) people. Mean body mass index was  $30.17 \pm 5.30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ . The mean duration of diabetes was  $6.69 \pm 4.57$  years, the mean duration of hypertension was  $6.38 \pm 4.41$  years. Those who have regulated hypertension, mean body mass index was  $29.81 \pm 5.44$ , who have not regulated hypertension was  $30.53 \pm 5.18$ . There was no statistically significant difference between the groups in terms of gender ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of HbA1c, total cholesterol, HDL- cholesterol, LDL- cholesterol, VLDL- cholesterol, triglyceride, TSH, fasting blood glucose, postprandial blood glucose, AST, ALT, proteinuria ve creatinine. Also, there was no statistically significant difference between the groups in terms of hs-CRP.

**Conclusion:** Patients with type 2 diabetes mellitus who have hypertension, it was determined that controlling the blood pressure did not constitute a significant difference in hs-CRP levels.

**Key words:** Hypertension, diabetes mellitus, high sensitivity C-reactive protein

Ş.E.E.A.H. Tip Bülteni 2014;48(3):182-7



<sup>1</sup>Tarsus Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Mersin-Türkiye

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup>Sandıklı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Afyon-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Melek Başer,  
Tarsus Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,  
Mersin-Türkiye

E-posta / E-mail:  
drmelekbaser@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
27 Ekim 2013 / October 27, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
15 Nisan 2014 / April 15, 2014

## GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, çok sayıda sistemi etkileyen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluklarıyla karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (1-5). Hipertansiyon (HT) ise tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Diabetlilerde HT sıklığı diabetli olmayanlardan 1,5-2 kat yüksektir. Tip 1 diabette gelişen HT patogenezinin diabetik nefropati sorumludur. Tip 2 diabette ise HT patogenezi multifaktöryeldir. Günümüzde yapılan pek çok çalışma HT üzerinde inflamasyonun rolünün önemli bir parametre olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda amacımız 2010 yılında diabet polikliniğine başvuran tip 2 diabetli hipertansif hastalarda tansiyonu kontrol altında olan ve olmayanlar arasında inflamasyonun belirteçlerinden biri olan hs-CRP seviyeleri arasında fark olup olmadığını araştırmak, aynı zamanda metabolik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi diabet polikliniğinden takipli, randomize şekilde seçilen tip 2 diabet tanılı hipertansif, 45-75 yaşları arasında olan 65 erkek, 64 kadın 129 hasta üzerinde, prospektif olarak rutin muayene ve tetkikler yapılarak gerçekleştirildi.

Çalışmamızda tip 2 DM tanısı olan hipertansif hastalardan kan basıncı kontrollerinde hedefe ulaşan 65 hasta (33 erkek, 32 kadın) ve hedefe ulaşamayan 64 hasta (32 erkek, 32 kadın) yer aldı. Hastalar arasında cinsiyet ve yaş bakımından, HT ve Tip 2 DM süreleri açısından fark olmamasına dikkat edildi. Çalışmamız kan basıncı hedefine ulaşan ve ulaşmayan hastalar arasında hs-CRP karşılaştırması olduğu için CRP değerini etkileyen hastalıkları olan olgular çalışma dışı tutuldu. Hs-CRP için alınan kan örnekleri 30 dakika içinde, +4 C°de 2500 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve 20 C°de derin dondurucuda analiz tarihine dek saklandı. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alınmış venöz kan örneklerin-

de enzimatik, kalorimetrik ve kemülüminesan immunoassay yöntemlerle Abbott Aeroset Otoanalizörde ve Immulite-1000 cihazında çalışılan biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları alındı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma 2010 Mayıs-2010 Eylül tarihleri arasında Dahiliye Kliniğimizde, %49.6'sı (n=64) kadın, %50.4'ü (n=65) erkek olmak üzere toplam 129 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 42 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama  $55.81 \pm 8.15$  yıldır. Gruplar tansiyonu regüle olan (n=65, %50.4) ve regüle olmayanlar (n=64, %49.6) olarak iki gruba ayrılmıştır.

Tansiyonu regüle olmayanların yaş ortalaması regüle olanlara göre anlamlı şekilde yüksektir ( $p < 0,01$ ). Tansiyonu regüle olan olguların diyabet süreleri ortalaması  $5.95 \pm 4.24$ , regüle olmayanların ise  $7.45 \pm 4.81$ 'dir. Gruplara göre olguların diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). HT süreleri ortalama  $6.38 \pm 4.41$  yıldır. Tansiyonu regüle olan grubun HT süreleri ortalaması  $5.42 \pm 3.95$ , regüle olmayanların ise  $7.36 \pm 4.66$ 'dir. Tansiyonu regüle olmayan grubun HT süreleri, regüle olan gruptan anlamlı şekilde yüksektir ( $p < 0.05$ ). Olguların beden kitle indekslerinin ortalaması  $30.7 \pm 5.30$   $\text{kg/m}^2$ 'dir. Gruplara göre cinsiyet ve beden kitle indeksi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Laboratuar bulgularından HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, TSH, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, AST, ALT, proteinüri ve kreatinin

**Tablo 1:** Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değişimi

	TA Regüle Olan (n=65)	TA Regüle Olmayan (n=64)	+p
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	53.63±7.92	57.83±7.93	0.005*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.81±5.44	30.53±5.18	0.448
Bel Çevresi (cm)	100.95±10.86	102.78±9.07	0.302
	n (%)	n (%)	++p
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	32 (%49.2)	32 (%50.0)	0.930
Erkek	33 (%50.8)	32 (%50.0)	

+Student t Test, ++Ki-kare Test, \*\*p&lt;0.01

**Tablo 2:** Gruplara Göre Laboratuvar Bulgularına İlişkin Değişimler

	TA Regüle Olan (n=65)		TA Regüle Olmayan (n=64)		*p
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
HbA1c	7.73±1.87	7.30	8.21±1.89	7.70	0.145
Total Kolesterol	188.89±39.62	189	200.42±44.84	199	0.124
HDL	42.89±11.46	40.0	44.71±11.31	43.5	0.367
LDL	113.09±37.52	111	118.75±37.19	119	0.391
VLDL	34.78±15.86	33.0	37.39±18.03	32.5	0.385
**Trigliserid	165.46±69.36	159	189.44±101.88	158	0.533
**TSH	1.69±0.69	1.87	1.84±0.88	1.72	0.533
AKG	160.55±65.93	142	167.58±64.78	149	0.543
TKG	222.17±96.64	200	239.53±94.54	220	0.304
AST	21.38±7.36	20	23.39±8.06	21	0.142
ALT	23.74±11.72	20	25.50±15.36	21	0.465
**Proteinüri	36.42±71.34	11.2	28.70±37.46	12.0	0.520
**Kreatinin	0.79±0.20	0.76	0.80±0.15	0.76	0.654

\*Student t Test, \*\*Mann Whitney U Test

**Tablo 3:** HsCRP ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

	HsCRP		
	Ort±SD	Medyan	p
TA Regüle Olan	0.099±0.09	0.09	0.441
TA Regüle Olmayan	0.093±0.09	0.08	

Mann Whitney U Test

ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Gruplara göre olgularda ek hastalık görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tansiyonu regüle olmayan grubun %57.8'inde ( $n=37$ ) ek hastalık görülürken, tansiyonu regüle olan grubun %61.5'inde ( $n=40$ ) ek hastalık görülmemektedir. Gruplara göre ailede diyabet görülme oranları ve ailede HT görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Laboratuvar bulgularından hs-CRP düzeyleri tansiyonu regüle olan ve olmayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Tansiyonu regüle olan grupta hs-CRP ortalama  $0.099\pm 0.09$ , olmayan grupta ise  $0.093\pm 0.09$  saptanmıştır (Tablo 3). Tansiyonu regüle olanlarda ve olmayanlarda; kullanılan oral antidiyabetik ve antihipertansif ilaçların hs-CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Tansiyonu regüle olanlarda; cinsiyetlere

göre hs-CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Kadınların hs-CRP ortalaması erkeklere göre anlamlı şekilde yüksektir.

## TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalar inflamasyonun DM'un ve aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir ve bu hastalıklar açısından devam eden süreçlerin izlenmesi için akut faz reaktanlarının kullanılması önerilmektedir. HT; dislipidemi, obezite, DM ve sigara gibi aterosklerozun majör risk faktörlerindedir. Ateroskleroz da koroner arter hastalığı ve inme açısından önemli bir risk faktörüdür. Keiko Tsunoda ve ark'nın (6) yapmış olduğu bir çalışmada, diabetin varlığı ya da yokluğundan bağımsız olarak, hs-CRP düzeyleri hipertansiyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Bilinen risk faktörlerinin yanında akut koroner olayların riskini belirlemede, akut faz proteini olan CRP, kronik sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak risk faktörlerinin yanında yerini almıştır (7). Birçok prospektif çalışma CRP'nin normal değerleri içerisindeki hafif artışın dahi, sağlıklı ve koroner kalp hastalığı saptanmış kadın ve erkeklerin gelecekteki inme, miyokard infarktüsü ve periferik arter hastalığı riskini sırası ile 2, 3 ve 4 kat artırdığını saptamıştır (8). Ancak CRP'nin direkt bir rol mü oynadığı, yoksa sadece endotel hasarın bir göstergesi mi olduğu halen tartışmalıdır.

CRP, duyarlılığı yüksek immünoassay ile ölçüldüğünde, total kolesterol/HDL oranı kadar güçlü bir aterosklerotik risk faktörüdür. CRP'nin vücut ağırlığı, insülin direnci ve sistolik kan basıncı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (9).

Günümüzde HT kontrol oranları geçmiş yıllara göre daha iyi olsa da çoğu merkezde halen hedeflerin çok altındadır. Ülkemizdeki erişkin bireylerde kan basıncı (KB) kontrolünün tüm hipertansiflerde %8, KB yüksekliğinin farkında olan ve tedavi alanlarda ise %20 olarak bulunmuştur (10). Etkili KB kontrolü sağlanabilen hipertansiyonlu hastaların çoğunda 2 ya da daha çok sayıda antihipertansif ilaç kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır (11).

Ülkemizde 2003 yılında yapılan PatenT çalışmasında, yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş HT prevalansı %31.8 bulunmuş ve kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır. HT'ü olanların sadece %40.7'sinin tanılarının farkında olduğu, sadece %31.1'inin farmakolojik tedavi aldığı ve sadece %8.1'inin KB'nın kontrol altında olduğu saptanmıştır (12). Bu verilerden hareketle söylenebilir ki, HT Türkiye'de görülme sıklığı yüksek, ancak yönetimi yetersiz bir hastalık olup; ülkemizde önlenmesi, erken tespiti ve tedavisine yönelik toplum temelli halk sağlığı stratejilerine ivedi ihtiyaç doğurmaktadır.

Son yıllarda deneysel ve insan çalışmaları; HT ile sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca inflamasyonun belirteci olan hs-CRP'in ateroskleroz gelişiminde direkt rolü olabileceği de ileri sürülmüştür. Yakın zamana kadar sadece interlökin uyarısıyla ve yalnızca karaciğerde yapıldığı sanılmakta iken, son yapılan çalışmalarda koroner arter düz kas hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda da CRP sentezinin yapıldığı ortaya konulmuştur. Aterosklerotik damarlardaki CRP mRNA düzeyleri, karaciğerdeki ve sağlıklı damarlardaki düzeylerine oranla 7-10 kat fazla bulunmuştur.

Gomes ve ark. (13) 41 tip 1 diabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında mikro ve makrovasküler hastalığın mevcudiyetinde glisemik kontrolden bağımsız olarak akut faz proteinlerinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir.

Lima ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada hipertansif tip 2 DM'li ve hipertansif olmayan tip 2 DM'li olgular arasındaki hs-CRP düzeyini karşılaştırmış ve çalışmaya 13 normotansif diyabetik, 17 hipertansif, 34 hipertansif diyabetik, 25 normal olgu olmak üzere toplam 89 olgu dahil edilmiştir. Hs-CRP düzeyi hipertansif diyabetik olgularda diğerlerine göre daha yüksek tespit edilmiş ve iki hastalığın bir arada bulunmasının inflamasyonu daha da artırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda kardiovasküler hastalığın majör risk faktörlerinden olan diyabet ve hipertansiyonun; kardiovasküler hastalık gelişiminde sinerjik katkıda bulunduğu kanısına varılmıştır.

NHANES çalışması (15) verilerinin ek analizi, hs-CRP değerlerinin diyabet ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ortalama hs-CRP değeri diyabet

tanısı olmayanlarda 2.8 mg/L, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda 3.2 mg/L, yeni tanılı diyabetiklerde 4.6 mg/L ve bilinen diyabeti olanlarda 4.2 mg/L bulunmuştur. Çalışmamızda tansiyonu regüle olan diyabetli grupta hs-CRP ortalama 0.09 mg/L, olmayan grupta ise ortalama 0.09 mg/L olarak bulunmuştur.

Diabet, metabolik olduğu kadar vasküler bir hastalıktır (16). Adult Treatment Panel III (ATPIII: Erişkin Tedavi Paneli III) diyabetin riskini ateroskleroza eş olarak değerlendirmektedir. Diabette hiperglisemi ve hiperinsülinemi yanında dislipidemi, hipertansiyon gibi ilave metabolik bozukluklar aterosklerotik hastalığa katkıda bulunur ve birden fazla risk faktörünün bulunması, riski eksponansiyel olarak artırmaktadır (16). Diabetes mellitusun ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu hızlandırdığı bilinmektedir (17).

Başlı başına birer major kardiyovasküler risk faktörü olan diyabet ve hipertansiyonun, geleceğin kardiyovasküler risk göstergesi olarak öngörülen hs-CRP'yi attırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda, çalışmaya alınan hastaların hs-CRP değerleri beklenildiği kadar yüksek saptanmadı. Ancak her iki grubun da hs-CRP düzeyleri birbirine yakındı. Bu durum çok çeşitli etkenlere bağlı

olarak karşımıza çıkmış olabilir. Hastaların hepsinin antihipertansif ve antidiyabetik ilaçlarla tedavi altında olmasından, hasta sayısının yeteri kadar yüksek olmamasından, tansiyonun regüle edilmesinin altında yatan aterosklerozu ve endotel hasarını yok etmemesinden ve süreci etkilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda ele aldığımız diyabetik ve aynı zamanda hipertansif hastalarda, hipertansiyonun antihipertansif ilaçlarla regüle edilmesinin ve seçilmiş olan farklı gruplardaki antihipertansif ilaçların hs-CRP açısından anlamlı bir fark yaratmadığı, tansiyonu regüle edilemeyen grubun daha yaşlı ve ek hastalığı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak tansiyonu regüle olanlarda; cinsiyetlere göre hs-CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Kadınların hs-CRP ortalaması erkeklere göre anlamlı şekilde yüksektir. Tansiyonu kontrol altında tutmanın, inflamasyonun bir göstergesi olan hs-CRP'yi ne yönde etkilediğinin gösterilebilmesi için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 15<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mc Graw Hill Company; 2001. p. 2109-38.
2. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Dolar E (editör). İç Hastalıkları. İstanbul: Nobel&Günes Tıp Kitabevi; 2000. P. 692-719.
3. Altuntas Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırılması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yeniğün M, Altuntas Y (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. P. 51-62.
4. Gill G, Pickup J, Williams G. Difficult Diabetes. 2001, 1<sup>st</sup> edition. Çev: Uslan İ, Diyabet ve Zorlukları, And Yayıncılık; 2002. P. 3-19.
5. Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M, Carvajal AR, de Hernandez MJA, Guerrero-Pajuelo J, et al. Effects of amlodipin and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999; 37: 323-31.
6. Tsunoda K, Arita K, Yukawa M, Ueyama M, Furuta M, Nakagawa T, et al. Retinopathy and hypertension affect serum high-sensitivity C-reactive protein levels in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications 2005; 19: 123-7.
7. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein. Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 961-7.
8. 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 Eng J Med 2000; 342: 836-43.
9. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. Clin Chem 1999; 45: 2136-41.
10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004; 22: 11-9.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
12. Altun B, Ancı M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan Ç, et al. The Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23: 1817-23.
13. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ. Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes. Diabetes Metab. 2003; 29(4 Pt 1): 405-11.
14. Lima LM, Carvalho MG, Soares AL, Sabino Ade P, Fernandes AP, Novelli BA, SousaMO. High-sensitivity C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51: 956-60.

15. Ford ES. *Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults* *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-7.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. *Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathology and management.* *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
17. Yenigün M. *Kardiyovasküler Diyabet. Her Yönüyle Diabetes Mellitus.* *Nobel Tıp Kitabevleri* 200. P. 639-97.