

## TİP 1 DİABETİK HASTALARDA KOMPLEMAN 3 VE 4 DÜZEYLERİ The levels of complement components 3 and 4 in patients with type 1 diabetes

H Sebila Dökmetaş<sup>1</sup>, Saniye Topcu<sup>2</sup>, Cansel Türkay<sup>1</sup>, Lütfi Hocoğlu<sup>3</sup>

**Özet:** Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine kabul edilen 19 Tip 1 diabetes mellituslu (DM) hasta ve 15 sağlıklı kişide kompleman (C3 ve C4) düzeyleri araştırıldı. Diabetik hastalarda C3:  $108.6 \pm 7.4$  IU/ml, C4:  $90.89 \pm 6.6$  IU/ml bulundu. Kontrol grubuyla kompleman düzeyleri karşılaştırıldığında arada önemli fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz diabetik hastalarda C3 ve C4 düzeyleri sırasıyla; C3:  $103.75 \pm 8.7$  IU/ml, C4:  $83.6 \pm 8.2$  IU/ml ve C3:  $113.1 \pm 5.8$  IU/ml, C4:  $96.27 \pm 9.7$  IU/ml olarak bulundu. C3 ve C4 düzeyleri bakımından gruplar arası fark anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Yine diabet süresinin kompleman düzeylerini etkileyip etkilemediğini araştırdığımızda, diabet süresinin kompleman düzeylerini etkilemediği bulundu ( $p > 0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Tip 1 Diabetes Mellitus, C3, C4, Diabetin geç komplikeşyonları

**Summary:** In this study, serum complement protein (C3 and C4) levels were investigated among 19 patients with type 1 diabetes mellitus and 15 healthy subjects who admitted to the clinic of internal disease of Medical Faculty at Cumhuriyet University. The levels of C3 and C4 among the diabetic patients were found as follows: C3 =  $108.6 \pm 7.4$  IU/ml, C4 =  $90.89 \pm 6.6$  IU/ml. Complement components (C3 and C4) were not significantly different compared to the controls ( $p > 0.05$ ). The levels of C3 and C4 in diabetic patients with or without complications were as follows: C3 =  $10.75 \pm 8.7$  IU/ml, C4 =  $83.6 \pm 8.2$  IU/ml and C3 =  $113.1 \pm 5.8$  IU/ml, C4 =  $96.27 \pm 9.7$  IU/ml, respectively. The differences in respect of C3 and C4 level between the groups were not significant ( $p > 0.05$ ). Also, when the influence of duration of diabetes on complement levels are investigated, the duration of disease was found to have no significant effects on the complement levels ( $p > 0.05$ ).

**Key Words:** Type 1 Diabetes Mellitus, C3, C4, Late complications of diabetes

Tip 1 diabetes mellitus (DM), çoğu kez ketoasidoz tablosu ile başlayan, insülinle tedavi edilmesi gereken kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi tam aydınlatılmamış olmasına karşın, bazı infeksiyöz ve toksik ajanlar, genetik ve otoimmünitinin rolü üzerinde durulmaktadır. Hastalığın genetik özelliğinin aydınlatılması için yapılan araştırmalarda bazı HLA antijenlerinin Tip 1 DM' u olanlar ile bunların yakınlarında daha sık olduğu bulunmuştur (1-3). Yine bu yönde yapılan araştırmalarda kompleman sisteminde anormallikler olduğu gösterilmiştir (4-17).

Diabetik mikroanjiopatinin gelişmesi, DM süresi ve kötü metabolik kontrol ile sıkı ilişkide olmasına rağmen, bazı hastalarda kötü metabolik kontrole rağmen komplikeşyon gelişmemekte, buna karşın bazı hastalarda ise iyi metabolik kontrole rağmen birkaç yıl içinde mikroanjiopatik komplikeşyonlar gelişmektedir. Bu nedenle genetik predispozisyonun rolü üzerinde de durulmaktadır (18,19). Diabetik mikroanjiopatik komplikeşyonların genetik özelliği konusunda yapılan çalışmalarda, kompleman düzeyleri ile de ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir (4-17).

Çalışmamızda Tip 1 DM'lu hastalarda serum C3 ve C4 düzeylerini ölçüp, DM' un mikroanjiopatik komplikeşyonları ve DM' un süresi ile ilişkisini araştırdık.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi SİVAS  
İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Prof.Dr.<sup>2</sup>, Araş.Gör.Dr.<sup>3</sup>.

Geliş tarihi: 6 Haziran 1995

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine başvuran Tip 1 DM' lu 19 hasta ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı kişi alındı. DM' lu 19 hastanın 12' si erkek, 7' si kadın olup yaşları 17-44 yıl (ortalama  $25.52 \pm 1.72$ ) arasında değişmekte idi. Hastaların 8' inde komplikasyon (nefropati, nöropati, retinopatiden en az biri) mevcuttu. Hastaların hepsi insülin ile tedavi edilmekte olup hasta hikayesi ve hastane kayıtlarından öğrenilen diabet süreleri 1 - 240 ay (ortalama  $79.84 \pm 17.15$ ) arasında değişmekte idi.

Ailesinde DM öyküsü olmayan 5 kadın, 19 erkek olmak üzere 15 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaşları 17-43 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $26.13 \pm 2.3$  yıl idi.

C3 ve C4 düzeylerine 'Turbox kompleman C3 ve C4 kiti' (Orion Diagnostica, Finland) kullanılarak nefelometrik inceleme ile sonuç değerlerinin belirlendiği sıvı-faz immunopresipitasyon deneyi ile bakıldı.

İstatistiksel analizler Kruskal Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U testi ve regresyon analizi ile yapıldı.

## BULGULAR

Tablo 1' de görüldüğü gibi DM' lu hastalarda ortalama serum C3 ve C4 düzeyleri kontrol grubundan düşük olmasına rağmen gruplar arası fark anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Mikroanjiopatik komplikasyonlardan en az biri bulunan 8 hastanın, ortalama serum C3 ve C4 düzeyleri, komplikasyonsuz 11 hastanın ve kontrol grubunun ortalama serum C3 ve C4 düzeylerinden düşük olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ , tablo 2).

Diabetes mellitusun süresinin kompleman düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığını regresyon analizi ile araştırdığımızda, DM' un süresi ile serum C3 ( $r=0.07$ ,  $p>0.05$ ) ve C4 ( $r=-0.14$ ,  $p>0.05$ ) düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı görüldü.

**Tablo 1.** Tip 1 DM' lu hastalarda ve kontrollerde ortalama serum C3 ve C4 düzeyleri

	n	C3 (IU/ml) x ± SD	C4 (IU/ml) x ± SD
Diabetik hastalar	19	108.6 ± 7.4	90.89 ± 6.6
Kontrol grubu	15	114.1 ± 6.7	109.67 ± 8.5
		u=160, p>0.05	u=179, p>0.05

*İstatistiksel analizler Mann-Whitney U testi ile yapıldı*

**Tablo 2.** Komplikasyonu olan ve olmayan hastalarda ortalama serum C3 ve C4 düzeyleri

	n	C3 (IU/ml) x ± SD	C4 (IU/ml) x ± SD
Komplikasyonu olanlar	8	103.75 ± 8.7	83.6 ± 8.2
Komplikasyonu olmayanlar	11	113.1 ± 5.8	96.27 ± 9.7
Kontrol grubu	15	114.1 ± 6.7	109.67 ± 8.5
		Kw=2.25, p>0.05	Kw=2.12, p>0.05

*Istatistiksel analizler Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı*

## TARTIŞMA

Genetik predispozisyon, Tip 1 ve 2 DM' un ortaya çıkmasında etkili olduğu gibi, diabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarının gelişmesinde de rol oynar (1-3,18,19). Diabetik hastalarda serum C3 ve C4 düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (4-17).

Vergani ve ark. (6) Tip 1 DM' lu hastaların %24.6' sında serum C4 düzeylerini normalin altında, Tip 2 DM' lulara ise normal olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada diabetik olan ikizlerin diabetik olmayan kardeşlerinde de serum C4 düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş ve bu yüzden düşük C4 düzeyinin genetik bir fenomen olduğu ve Tip 1 DM' un gelişmesinde predispoze bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca DM' un süresinin serum C4 düzeylerini etkilemediği aynı çalışmada bildirilmiştir.

Barnett ve ark. (7) Tip 1 DM' lu hastaların serum C4 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda anjiopatisi olmayanlara göre, anjiopatisi olanlarda C4 düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu, bu nedenle C4 düşüklüğünün mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Charlesworth ve ark. (8) yeni tanılı ve eskiden tanı almış Tip 1 DM' lu hastalar ile bunların birinci derecede yakın akrabalarında yaptıkları çalışmada, hem diabetikler hem de akrabalarında serum C4 düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Serum kompleman düzeylerindeki azalmanın, kompleman proteinlerinin katabolizmasının artması, protein sentezinin azalması veya bazı genetik faktörlere bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Altomonte ve ark. (9) Tip 1 DM' lu hastala-

rın %25' inde serum C4 düzeyinin düşük olduğunu, bunun da mikrovasküler hastalığın gelişmesinde predispozan etki yapabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada Tip 2 DM' lulara serum C4 düzeyinin normal olduğunu bildirerek, mikroanjiopatik grupta C4 düzeyinin komplikasyonsuz Tip 1 ve 2 DM' lulardan belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Senald ve Mijovic' in çalışmaları da Charlesworth ve ark.' nin bulgularını desteklemektedir (12,13).

Morimoto ve ark. (16) ise bunların tersine C3 ve C4 düzeylerinin DM' lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada komplikasyonlu diabetiklerde C4' ün yüksek olduğu ve bunun da kompleman üretiminin artışına bağlı olabileceği bildirilmiştir.

Pietruska ve ark. (17) DM' da kompleman düzeyinin kontrollerden farksız olduğunu, komplikasyonlu Tip 1 DM' lu hastalarda kompleman düzeyinin daha düşük olduğunu, ancak aradaki farkın anlamsız olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, ortalama serum C3 ve C4 düzeyleri kontrol grubundan düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Serum C3 ve C4 düzeyleri yönünden gruplar arası farkın anlamsız çıkması vaka sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir. Bu bulgumuz daha önce yapılan bazı çalışmalar ile uyumlu (6-15), bazıları ile de uyumsuzdur (16,17). Çalışmamızda komplikasyonlu diabetiklerde ortalama serum C3 ve C4 düzeylerinin komplikasyonsuz grup ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk. Bu bulgumuz daha önce yapılan bazı çalışmalar ile uyumlu (6-

10,12,13,16), bazıları ile de uyumsuz idi (8,15,16). Muhtemelen vaka sayımızın azlığına bağlı olarak gruplar arası fark anlamsız bulundu.

Diabetes mellitus süresinin serum C3 ve C4 düzeylerini etkileyip etkilemediğini araştırdığımızda, diabet süresi ile serum C3 ve C4 düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığını gördük. Bu bulgumuz li-

teratürle uyumlu idi (8,10,17).

Sonuç olarak, diabetik hastalarda ve özellikle komplikasyonlu diabetiklerde C3 ve C4 düzeylerinde değişiklikler olabileceğini, ancak bu konuda kesin bir şey söylemek için daha çok hastada yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Warram JH, Rich SS, Krdewski AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC (eds), Joslin's Diabetes Mellitus. A waverly comp, Philadelphia 1994, pp 201-239.
2. Muir A, Schatz DA, Maclaren NK. The pathogenesis, prediction and prevention of insulin dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(2): 199-219.
3. Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW (eds), Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1992, pp 1255-1365.
4. Krantz S, Steller F, Lober M, et al. Complement component (C3) and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 92(3): 287-296.
5. Krantz S, Steller F, Lober M, et al. Complement component (C3) genetics and diabetes mellitus. *Biomed Biochim Acta* 1990; 49(12): 1237-1241.
6. Vergani D, Johnston C, Abdullah NB, et al. Low serum C4 concentration an inherited predisposition to insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1983; 286: 926-928.
7. Barnett AH, Mijovic C, Fletcher J, et al. Low plasma C4 concentrations association with microangiopathy in insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1984; 289: 943-945.
8. Charlesworth JA, Timmermans V, Golding, et al. The complement system in type I (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 372-379.
9. Altomonte L, Zali A, et al. Serum C4 concentration and diabetic microangiopathy in insulin dependent diabetes. *Pan Med* 1987; 29: 307-310.
10. Chiarelli F, Verrotti A, Lapenna G, et al. Low serum C4 concentrations in type I diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 197-198.
11. Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G. Further observations on serum complement levels in diabetic children (letter). *Eur J Pediatr* 1989; 148(6): 583-584.
12. Senald G, Millward BA, Hussein MJ, et al. Complement in type I (insulin dependent) diabetes (letter). *Diabetologia* 1987; 30: 823.
13. Mijovic CH, Fletcher JA, Bradwall AR, et al. Letters to the editor: Low C4 levels in type I (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 824.
14. Dawkins RL, Uko G, Christiansen IT, et al. Low C4 concentrations in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1983; 287: 839.
15. Costa B, Belmonte MH, Callizo J, et al. Serum C4 concentration, diabetes mellitus and diabetic microangiopathy. *Med Clin (Barc)* 1988; 91(19): 728-731.
16. Morimoto Y, Taniguchi H, Yamashiro Y, et al. Complements in non-insulin dependent diabetes mellitus with complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5(3): 233-238.
17. Pietruska Z, Kinalska I, Jabonska E, et al. Serum immunoglobulins and various components of complement in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Przegl Lek* 1989; 46(3): 338-341.
18. Pyke DA, Tattersal RB. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1973; 22: 613-618.
19. Leslie RD, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1982; 31: 19-21.