

TİP II DİABETİKLERDE SERUM HDL-KOLESTEROL, LDL-KOLESTEROL, APOPROTEİN A1 VE B DÜZEYLERİNDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Mehmet H. KÖSEOĞLU*, İ. Ruhi TÖRE*, Ali Zahit BALAMAN**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*

Denizli Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği**

ÖZET

Bu çalışmada, 40-60 yaşları arasında Tip II Diabetes Mellitus (DM) ve kontrol grubu olarak ayrılan kişilerde serum açlık kan şekeri (AKŞ), HDL-kolesterol (High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), LDL-kolesterol (Low-density) lipoprotein cholesterol, LDL-C), Apoprotein A1 ve B konsantrasyonları belirlenmiştir. Erkeklerde diabetik grupta AKŞ, HDL-C, LDL-C, apoprotein A1 ve B ortalama serum düzeyleri sırasıyla 201.1, 34.2, 142, 108.6, 115.8 mg/dl, kontrol grubunda 81.7, 43.4, 139.8, 122.7, 108 mg/dl, kadınlarda ise diabetik grupta 177.2, 42.2, 159.8, 118.3, 123.7, kontrol grubunda 86.4, 51.5, 139.3, 132.9, 98.8 mg/dl olarak saptanmıştır. Erkeklerde, diabetik ve kontrol grupları arasında LDL-C konsantrasyonlarında anlamlı fark görülemezken, HDL-C ve apoprotein A1 konsantrasyonlarında $p<0.01$, apoprotein B konsantrasyonlarında ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı fark, kadınlarda ise HDL-C, LDL-C apoprotein A1 ve B konsantrasyonlarında $p<0.01$ düzeyinde anlamlı fark belirlenmiştir. Sonuç olarak, Tip II diabette kan şekeriyle birlikte serum HDL-C, LDL-C, apoprotein A1 ve B düzeylerinde, her iki cinsten farklı oranlarda, önemli değişiklikler meydana geldiğini saptadık. Apoproteinlerdeki bu değişikliğin primer olup olmadığı tartışma konusu olup, bu konuda ileri düzeyde, genetik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, apoprotein A1, apoprotein B.

Diabetes Mellitus (DM) sık rastlanılan, kronik seyreden, bakımı ülke ekonomisine büyük yük getiren bir hastalıktır. Bu hastalığın seyri içerisinde bir çok komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (1,2). Başta ateroskleroz olmak üzere, bu komplikasyonlar hastalığın mortalitesinde en önemli etkidir.

SUMMARY

In this study, the serum fasting glucose, HDL-, LDL-cholesterol, apoproteins A1 and B values were measured in type II diabetic and control groups between 40-60 years of age. We determined the mean concentrations of glucose, HDL-LDL-cholesterol apoproteins A1 and B, 201.1, 34.2, 142, 108.6, 115.8 mg/dl in diabetic and 81.7, 43.4, 139.8, 122.7, 108 mg/dl in healthy males, 177.2, 42.2, 159.8, 118.3, 123.7 mg/dl in diabetic and 86.4, 51.5, 139.3, 132.9, 98.8 mg/dl in healthy females respectively. It was seen to be a significant difference the levels ($p<0.01$) of HDL-cholesterol, apoprotein A1 of diabetics and those of controls in both sexes, the levels ($p<0.05$) of apoprotein B of diabetic males and those of controls, the levels ($p<0.01$) of apoprotein B and LDL-cholesterol of diabetic females and those of controls, conversely, was seen no significant difference between the levels of LDL-cholesterol of diabetic males and those of controls. In conclusion, we determined the significant changes of the levels of glucose, HDL-, LDL-cholesterol, apoproteins A1 and B of type II diabetes at different rates in both sexes. To understand whether the changes of the levels of apoprotein A1 and B primary or not, further genetic studies are needed.

Key words: Diabetes Mellitus, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apoprotein A1, apoprotein B

Eşit risk faktörüne sahip diabetik ve diabetik olmayan gruplarda yapılan çalışmalarda, diabetik grupta myokard infarktüsü iki kat daha fazla görülmüştür. Diabetiklerde, periferik vasküler hastalıklar ise diabetik olmayanlara göre beş kat daha fazla gözlenmiştir (1,3,4). Bilindiği gibi ateroskleroz ile kan

lipitleri arasında sıkı bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, yüksek LDL-C, apoprotein B ve düşük HDL-C, apoprotein A düzeylerinde ateroskleroz riskinin arttığı gözlenmiştir (3,5). Temel olarak HDL dokularındaki kolesterolün karaciğere transportunda görev alır. En önemli apoproteini apoprotein AI ve AII'dir. Apoprotein AI Lesitin kolesterolaçıltransferaz (LCAT) enziminin aktivasyonunu sağlar. Böylece serbest kolesterol ester kolesterol haline getirilir. LDL ise kolesterolün karaciğerden dokulara dağıtılmasında görev alır.

Dolaşımdaki LDL, yapısında bulunan apoprotein B ile doku reseptörlerine bağlanır ve endositoz olayı ile hücre içerisine alınır (5,6).

Bu çalışmanın amacı Diabetes Mellitus'un serum lipitleri, özellikle yakın zamanlarda büyük önem kazanan apoprotein AI ve B üzerinde yapmış olduğu değişiklikleri incelemek ve bu konuda günümüz tıp literatürüne katkıda bulunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma 40-60 yaşları arasında, 25'i erkek ve 25'i kadın olmak üzere toplam 50 diabetli hasta üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol olarak aynı yaş grubunda 25'i erkek ve 25'i kadın toplam 50 sağlıklı birey seçildi. Bu bireylerin öyküsünde hipertansiyon, hipotiro-

idi, hipertiroidi ve diğer hormonal bozukluk gibi bir hastalığın olmamasına dikkat edildi. Son yemekten 12-14 saat sonra açlık halinde alınan kan örneklerinde AKŞ, HDL-C, LDL-C, apoprotein AI ve B analizleri yapıldı. Çalışmada serum glukoz tayini enzimatik yöntemle dayanılarak yapılmıştır (7). HDL-C ise serum örneğindeki VLDL, LDL ve şilomikronlar magnezyum iyonları varlığında, fosfotungustik asit ile çöktürüldükten sonra, santrifüjü izleyen süpernatantta enzimatik yöntem kullanılarak saptanmıştır (6). LDL-C "Friedewald" formülüne göre hesaplanmıştır (8-10). Apoprotein AI ve apoprotein B serum düzeyleri ise immünotürbidimetrik esaslara dayanan Orion Diagnostica Apo AI ve B kitleri kullanılarak, manuel olarak yapılmıştır (5,11). İstatistiksel yöntem olarak korelasyon analizi ve student t testi kullanılmıştır (12). Korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 1'e yakın değerler "pozitif korelasyon", -1'e yakın değerler "negatif" korelasyon olarak ele alınmıştır.

BULGULAR

Yaklaşık altı ay süren araştırmada 50'si diabet ve 50'si kontrol grubu olmak üzere toplam 100 olgunun serumlarında AKŞ, HDL-C, LDL-C, apoprotein AI, apoprotein B değerleri ölçüldü. Bulgular Tablo I, II, III, IV'te verilmiştir.

Tablo I. Kontrol grubu ile DM'li olguların bulunduğu grubun serum AKŞ, HDL-C, LDL-C, Apoprotein AI ve Apoprotein B ortalama değerlerinin karşılaştırılması (Tüm bulgular mg/dl olarak verilmiştir).

	Kontrol (Erkek) DM (Erkek)			Kontrol (Kadın) DM (Kadın)		
AKŞ:	x: 81.7±8.9	x: 201.1±57		x: 86.4±7.8	x: 177.2±44.7	
HDL-C:	x: 43.4±8.2	x: 34.2±5.1	p<0.01	x: 51.5±8.5	x: 42.2±6.9	p<0.01
LDL-C:	x: 139.8±24.2	x: 142±33.1	p>0.05	x: 139.3±17	x: 159.8±25.4	p<0.01
Apoprotein AI:	x:122.7±10.6	x: 108.6±9.5	p<0.01	x: 132.9±16.4	x: 118.3±11.7	p<0.01
Apoprotein B:	x: 108±21.2	x: 115.8±18.1	p<0.05	x: 98.8±10.3	x: 123.7±17.3	p<0.01

Tablo II. Kontrol grubu erkeklerde parametrelerin birbirleri ile korelasyonları

	AKŞ	HDL-C	LDL-C	Apoprotein AI
HDL-C	0.077	-	-	-
LDL-C	-0.024	0.036	-	-
Apoprotein AI	0.134	0.795	0.129	-
Apoprotein B	-0.062	-0.275	0.674	-0.155

Tablo III. Kontrol grubu kadınlarda parametrelerin birbirleri ile korelasyonları

	AKŞ	HDL-C	LDL-C	Apoprotein AI
HDL-C	-0.121	-	-	-
LDL-C	-0.057	0.057	-	-
Apoprotein AI	-0.005	0.363	-0.001	-
Apoprotein B	-0.014	0.026	0.639	-0.072

Tablo IV. DM grubu erkeklerde parametrelerin birbirleri ile korelasyonları

	AKŞ	HDL-C	LDL-C	Apoprotein AI
HDL-C	-0.130	-	-	-
LDL-C	0.463	0.109	-	-
Apoprotein AI	-0.091	0.602	0.424	-
Apoprotein B	0.568	0.007	0.902	0.105

Tablo V. DM grubu kadınlarda parametrelerin birbirleri ile korelasyonları

	AKŞ	HDL-C	LDL-C	Apoprotein AI
HDL-C	-0.111	-	-	-
LDL-C	0.302	0.151	-	-
Apoprotein AI	-0.189	0.911	0.205	-
Apoprotein B	0.478	0.141	0.820	0.093

TARTIŞMA

Tip II diabet temel olarak karbonhidrat metabolizması bozukluğu olmakla birlikte, lipid ve lipoprotein metabolizmasını önemli ölçüde etkilemektedir. Yapılan araştırmalarda, tip II diabetiklerde, serum HDL-C ve apoprotein AI düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (4,13,14). Bu çalışmada da her iki cinste, diabetik grubun serum HDL-C ve apoprotein AI düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. AL-Muhtaseb ve arkadaşları (15) tip II diabetiklerde HDL-C ve apoprotein AI düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlemiştir. Çalışmamızda da HDL-C ve apoprotein AI düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Taylor ve arkadaşları (16) ise yaptıkları çalışmada, normolipidemik diabetiklerde, HDL-C/apoprotein AI oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Apoprotein oranındaki rölatif artışın HDL-3 fraksiyonunda görülen artışa bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bilindiği gibi HDL-3 fraksiyonu, HDL-2'ye göre daha az kolesterol taşımaktadır. HDL-2 fraksiyonunun ise asıl koroner kalp hastalığına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada da buna benzer bir sonuç gözlendi. Diabetik grubun HDL-C/apoprotein AI oranı, her iki cinste kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Tip II diabette incelediğimiz diğer bir grup, LDL-C ve apoprotein B'dir. Bu çalışmada diabetik erkeklerin LDL-C düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir fark gözlenemezken, diabetik kadınların LDL-C düzeylerinin

kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, diabetli olguların serum apoprotein B düzeyleri, kontrol grubuna göre kadınlarda daha fazla olmak üzere yüksek saptandı. AL-Muhtaseb ve arkadaşları (15) Tip II diabetli kadınların LDL-C ve apoprotein B düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamış ve LDL-C ve apoprotein B arasında her iki cinste pozitif korelasyon saptamıştır. Bu çalışmada da buna benzer bir sonuç elde edilmiştir. Nikkila'ya (17) göre kan şekeri iyi regüle edilmiş diabetiklerde, apoprotein B yapım hızı yüksek olmasına rağmen, LDL-C düzeyinin LDL katabolizmasının artmasına bağlı olarak normal sınırlar içerisinde kaldığı belirtilmiştir. Hiperglisemik hastalarda ise LDL-C düzeyinin yükseldiğini, bunda hiperglisemide LDL apoproteinlerinin glikozillenmesi ile LDL katabolizmasının yavaşlamasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (18). Iwai ve arkadaşları da (19) yaptıkları çalışmada bu görüşü desteklemişlerdir. Çalışmamızda da diabetli grupta, serum LDL-C, apoprotein B, AKŞ düzeyleri arasında her iki cinste pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç yukarıdaki görüşü desteklemektedir. Diğer yandan, Iwai ve arkadaşları Tip II diabetli normolipidemik olgularda yaptıkları çalışmada, diabetik ve kontrol grubu serum LDL-C düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, diabetik grubun serum apoprotein B düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Buna bağlı olarak LDL kapsamındaki kolesterol oranında azalma olduğunu, aynı

zamanda LDL-C/ apoprotein B oranında azaldığını belirterek, LDL partiküllerinin daha küçük ve daha yoğun hale geldiğini, sayılarının arttığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmadaki olgular hiperlipemik olmakla birlikte, özellikle erkek diabetik ve kontrol gruplarından elde edilen sonuçlar bu görüşü desteklemektedir. Tip II diabette serum apoprotein B düzeyinde ortaya çıkan bu yükseklik, apo-protein B'nin glikozilasyonuna bağlı olabilmekle birlikte, apoprotein B içeren lipoproteinlerin sentez hızının artmasında bağlı olabilir. Ginsber'e göre (20) Kissebah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada

hem hiperlipidemik hem de normolipidemik diabetiklerde VLDL apoprotein B sentez hızının artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç da yukarıdaki görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Tip II diabette serum kan şekeriyle birlikte HDL-, LDL-C, apoprotein A ve B düzeylerinde önemli değişiklikler meydana geldiğini saptadık. Diabette apoprotein miktarlarında ortaya çıkan bu farklılığın nedenleri henüz tartışma konusudur. Bu konuda genetik bazda çalışmaların yapılması konuya ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Felicetta JV, Sowers JR. Systemic hypertension in diabetes mellitus. *Amer J Cardiol* 1988; 61: 34 H-40.
2. Manzato E, Zambon A. Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 469-73.
3. Kannel B. Lipids, diabetes and coronary heart disease. *Amer Heart J* 1985; 110: 1100-6.
4. Feher MD, Stevens J. Importance of routine measurement of HDL with total cholesterol in diabetic patients. *J of The Royal Society of Medicine* 1992; 85: 8-10.
5. Marcovina SM, Albers J. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins AI and B. *Clin Chem* 1994; 40 (4): 586-92.
6. Bard JM, Fruchart JC. HDL particle measurements: Impact for diagnosis and therapy. *Clin Biochem* 1993; 26: 65-8.
7. Copper GR. Enzymatic reagents for glucose. *Clin Lab Sci* 1973; 4: 101.
8. McNamara JR, Jeffrey SC. Calculated values for low density lipoprotein cholesterol in assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem* 1990; 36 (1): 36-42.
9. Schauer WJ, Pissarek D. Association of coronary heart disease with serum lipid and apolipoprotein concentrations in long term diabetes. *Acta Diabetol* 1989; 26: 35-42.
10. Marcovina SM, Vinod P. Biological variability of cholesterol, triglyceride, LDL-, HDL-cholesterol, lipoprotein (a), and apolipoproteins AI and B. *Clin Chem* 1994; 40 (4): 574-8.
11. Van Munster PJ, Hoelen GE. A turbidimetric immunoassay (TIA) with automated blank compensation. *Clin Chem Acta* 1977; 76: 377-88.

12. Sümbüloğlu K. Biyoistatistik. Ankara, Hatipoğlu yayınevi 1989.
13. Fontbonne A, Combien F. Hypertriglyceridemia: A risk factor of coronary heart disease mortality in subject with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
14. Kern AP. Lipid disorders in diabetes mellitus. *The Mount Sinai J of Med* 1987; 54 (3): 245-50.
15. Al-Muhtaseb N, Al-Yusuf R. Lipoproteins and apolipoproteins in young nonobese Arab women with D.M. treated with insulin. *Diabetes Care* 1989; 12 (5): 325-31.
16. Taylor KG, Wright AD. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein AI levels at diagnosis in patients with NIDD. *Diabetologia* 1981; 20: 535-9.
17. Nikkila EA. Are plasma lipoproteins responsible excess atherosclerosis in diabetes? *Acta Endocrinologia* 1985; 272: 27-30.
18. Francis AJT, Sharon A. Non-enzymatic glycation of apolipoprotein B in the sera of diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis* 1992; 93: 237-44.
19. Iwai M, Yashino G. Abnormal lipoprotein composition in normolipidemic diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13 (7): 792-5.
20. Ginsber H. Very Low density lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Reviews* 1987; 3 (2): 571-89.