



İnsülden Bağımsız Diabetes Mellitusta Geç Komplikasyonları Etkileyen Faktörlerin Biyokimyasal Belirteçleri ve Serum İmmunglobulinleri ile İlişkileri

Biochemical Markers of the Factors Affecting Late Complications of Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, Relevance With Serum Immunoglobulins

A. Binnur ERBAĞCI¹Necat YILMAZ¹Hatice ÖZHASIRCI²M. Şahin KILINÇER¹Mustafa ARAZ³

Özet

Hiperglisemi, dislipidemi ve mikroalbuminüri insülden bağımsız diabetes mellitus seyrinde sık rastlanılan ve geç komplikasyonların görülme riski ile ilişkili faktörler arasındadır. Ancak serum immunoglobulinlerinin kalitatif ve kantitatif değişimleri ve geç komplikasyonları etkileyen faktörlerin biyokimyasal belirteçleri ile ilgileri açıklık kazanmamıştır.

Çalışmamızda 29 kişilik insülden bağımsız diabetes mellituslu hasta ve diyabetik olmayan 21 kişilik kontrol grubunun glisemi kontrol belirteçleri (açlık kan şekeri, fruktozamin, HbA1C) serum lipitleri (total kolesterol, trigliserit), lipoprotein fraksiyonları (HDL-c, LDL-c, VLDL), apolipoproteinleri (Apo A1, Apo B), immunoglobulinleri (Ig G, Ig A, Ig M) ve idrar mikroalbumin düzeyleri saptanmıştır.

Glisemi kontrol belirteçleri beklenildiği gibi insülden bağımsız diabetes mellitus grubunda kontrol grubundan yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrollere oranla hasta grubunun HDL-c düzeyleri düşük ($p<0.05$) idrar mikroalbumin düzeyleri yüksektir ($p<0.01$). Serum total immunoglobulin düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubunun HbA1C oranları trigliserit ($r:0.64$, $p<0.001$), ApoA1 ($r:-0.42$, $p<0.05$) and ApoB/ApoA1 oranı ($r:0.44$, $p<0.05$) ile ilişkili bulunmuştur. İdrar mikroalbumin konsantrasyonları ise HbA1C ($r: 0.76$, $p<0.001$), Apo B ($r: 0.61$, $p<0.005$) ve ApoB/ApoA1 oranı ile ($r: 0.65$, $p<0.005$) korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları insülden bağımsız diabetes

mellituslu hastalarda serum lipit profilinde hastalığa özgü başlıca değişimin HDL-c düzeylerinde görüldüğünü, mikroalbumin düzeylerinin uzun süreli glisemik kontrol ve kardiyovasküler hastalık riski için belirteç kabul edilen HbA1C ve Apo B düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve insülden bağımsız diabetes mellituslu hastalarda serum total immunoglobulin düzeylerinin rutin analizinin gerekmediğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler : İnsülden bağımsız diabetes mellitus, glisemik kontrol, dislipidemi, mikroalbuminüri, serum immunoglobulinleri

Abstract

Hyperglycemia, dislipidemi and microalbuminuria are well-known disorders often observed in non-insulin dependent diabetes mellitus that may predispose to an increased risk of late complications. However qualitative and quantitative alterations of serum immunoglobulins and relevance to biochemical markers that affect late complications are contradictory.

In this study 29 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and 21 non-diabetic subjects were studied for glycemic control markers (fasting blood glucose, fructosamine, HbA1C) serum lipids (total cholesterol, triglycerides), lipoprotein fractions (HDL-c, LDL-c, VLDL), apolipoproteins (Apo A1, Apo B), serum immunoglobulins (Ig G, Ig A, Ig M) and urinary microalbumin.

According to our results, indices of glycemic control were higher in non-insulin dependent diabetes mellitus

1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı 27310 Gaziantep.

2 Sani Konukoğlu Tıp Merkezi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Gaziantep.

3 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 27310 Gaziantep.

group as expected ($p<0.001$) where only HDL-c levels of the lipid profile were significantly lower than the control group ($p<0.05$) and urinary microalbumin concentrations were elevated ($p<0.01$). A significant difference for serum total immunoglobulins was not observed compared to the control group. Significant correlations of HbA1C were observed with triglyceride ($r:0.64$, $p<0.001$), ApoA1 ($r:-0.42$, $p<0.05$) and ApoB/ApoA1 ratio ($r:0.44$, $p<0.05$). Urinary microalbumin concentrations of the study group were correlated to HbA1C ($r: 0.76$, $p<0.001$), Apo B levels ($r: 0.61$, $p<0.005$) and ApoB/ApoA1 ratio ($r: 0.65$, $p<0.005$).

It can be concluded that the main lipid fraction altered in relation to non-insulin dependent diabetes mellitus is the decrease of HDL-c. Elevated urinary microalbumin concentrations in non-insulin dependent diabetes mellitus are related to HbA1C and Apo B which are well-established biochemical markers of long-term glycemic control and cardiovascular disease. According to our results there is no need for routine immunoglobulin analyses for patients with non-insulin dependent diabetes mellitus.

Key words: non-insulin dependent diabetes mellitus, glycemic control, dislipidemi, microalbuminuri, serum immunoglobulins

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), kardiovasküler hastalık (KVH), nefropati, nöropati, retinopati ve ayak ülserleri gibi geç komplikasyonları ile hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (1). Geç komplikasyonların etyolojisini ve prognozunu etkileyen faktörler olarak glisemik kontrol, dislipidemi, mikroalbuminüri, insülin direnci suçlanmakta, bunların biyokimyasal belirteçleri önem kazanmaktadır (2).

DM'lu hastaların ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer alan KVH riski artışı glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (3). Hiperglisemi ile diyabetin vasküler komplikasyonları arasında bağlantıyı oluşturan mekanizmalardan birisi dolaşımdaki lipoproteinlerin nonenzimatik glikozilasyonudur. Glikozilasyonun lipoproteinlerin karaciğer ve periferik dokulara giriş ve metabolizmasını değiştirerek hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) düzeylerinde azalma, orta derecede artmış veya normal düzeylerde düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-c) ile karakterize diabetik dislipidemiye yol açtığı düşünülmektedir (2). Non İnsülin Dependent Diabetes Mellitusta (NIDDM) LDL-c düzeyleri artmasa bile partikül çapının küçük

ve yoğun olduğu gösterilmiştir (4,5). Diğer proteinlerin glikozilasyonu ile oluşan ürünler (glikasyon son ürünleri) endotel, koagülasyon sistemi ve sitokinler üzerinden atherojenik etki oluşturmaktadır. Ancak kan glikoz düzeylerinin iyi kontrol edilmesinin makrovasküler komplikasyon gelişimini engellemekte tümüyle yeterli olmadığı düşünülmektedir. Son yıllarda metabolik sendrom bileşenleri olarak NIDDM'lu hastalardaki dislipideminin insülin direnci ile ilgisi ve hiperinsülineminin endotel yapısını da etkileyerek atheroskleroza yol açabileceği gösterilmiştir (3).

Glisemik kontrol KVH yanı sıra nefropati ve retinopati ile de ilişkili bulunmuştur. Günümüzde diabetik mikrokompikasyonların en önemli etkeninin yüksek kan şekere maruz kalınan süre olduğuna dair görüş birliği vardır (6,7). Glikolize Hemoglobin düzeylerinde %1 oranındaki artış, iskemik kalp hastalığı sıklığında %10, retinopati sıklığında ise %50 oranında yükselme ile birlikte görülmektedir. Diabetik nefropatide glomerüler bazal membranda oluşan non-enzimatik glikozilasyonun büyüklük seçicilik kaybına yol açtığı düşünülmektedir (8). Klinik karbonhidrat intoleransı proteinüriden bir-iki dekat önce ortaya çıkmaktadır. Glisemik kontrol DM'ta tedavisi etkinliğinin kriteri olarak kabul edilmektedir (9,10).

Epidemiolojik çalışmalar mikroalbuminüri (MA) ile KVH'lara bağlı mortalite arasında yakın bir ilişki varlığını göstermektedir (11,12). MA hem diabetik nefropati hem de KVH yönünden prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. MA bu komplikasyonların gelişiminden önce; önlenbilir, geciktirilebilir bir aşamada ortaya çıktığı için önem taşımaktadır (9,13). Ancak NIDDM'lu hastalarda MA mikrovasküler komplikasyonlarla IDDM kadar ilintili değildir (10,14).

DM'lu hastaların serum immunoglobulinlerinde (Ig) nitel ve nicel farklılıklar olduğu öne sürülmüştür (15,17). NIDDM'ta Ig düzeylerindeki olası farklılıkların hastalığın gelişimi, prognozu ve komplikasyonları ile ilgisi de açıklık kazanmamıştır.

Çalışmamızda DM'ta komplikasyonların gelişimi açısından önem taşıyan glisemi kontrolü, lipid metabolizması ve MA'nin serum immunoglobulinleri ile ilişkilerinin 29 kişilik NIDDM'lu hasta ve 21 kişilik kontrol grubunda değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Lipoproteinlerin ve apolipoproteinlerin



analitik ve patofizyolojik farklılıkları nedeniyle lipit metabolizmasının değerlendirilmesindeki rolleri de tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grupları ve Örnekler

Bu çalışma "National Diabetes Data Group" kriterlerine göre NIDDM tanısı konulmuş, diet ve/veya oral antidiabetiklerle tedavi edilen 33-70 yaşları arasında 29 hasta (17K/12E) ile 23-62 yaşları arasında diyabetik olmayan 21 bireyden (14K/7E) oluşan kontrol grubunda yapılmıştır (18). Kontrol grubu sistemik hastalığı olmayan, serum glikoz düzeyini etkileyebilecek medikasyon veya diyet uygulanmayan sağlıklı bireylerden seçilmiştir. Venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben saat 8:30-11:00 arasında alınmıştır. Mikroalbumin analizi için 24 saatlik idrar örneği tercih edilmiştir. Vakumlu tüplere alınan venöz kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletilmiş, 1500 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serum ayrılmıştır. Analizler aynı gün içerisinde yapılmıştır.

Apo A1, Apo B, IgG, IgA, IgM ve Mikroalbumin Ölçümleri

Apo A1, Apo B, IgG, IgA, IgM ve MA Ölçümleri Beckman Array protein sistem nefelometre ile her çalışmada kontrol serumları 1, 2, 3 kullanılarak kinetik nefelometrik metotla ölçülmüştür (Beckman Instruments, Inc, CA, USA).

Hb A1C ve Fruktozamin Ölçümü

Tam kan HbA1C seviyeleri Biorad marka kromatografik reaktifle saptanmıştır. Fruktozamin düzeyleri Nitro Blue Tetrazolium (NBT) indirgenmesi ilkesine dayalı yöntemin Beckman Synchron CX5 otoanalizörüne bizim tarafımızdan uyarlanması ile ölçülmüş, kalibrasyon 1-deoksi 1-mafolino D fruktoz (DMF) ile gerçekleştirilmiştir (19).

Lipit Ölçümleri

Total kolesterol (T-Kol) ve trigliserid (TG) analizleri enzimatik olarak sırasıyla CHOD-PAP ve CPO-PAP yöntemleri, HDL-c fosfatungustik asit (PTA)/MgCl₂ çöktürmeli metot ile Beckman Synchron CX5 otoanalizöründe ve Beckman reaktifleri ile saptanmıştır. Her analitik çalışmada Beckman Desicion I, II, III kontrol serumu kullanılmıştır (Beckman Instruments, Inc, CA, USA). VLDL ve LDL-c Friedewald formülüne göre hesaplanmıştır (20).

İstatistiksel analizler

Veriler Ortalama Standart Hata (Ort SH) olarak gösterilmiştir. Analit konsantrasyonları Student-t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilintiler bivariante korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SSPS istatistiksel software programında oluşturulmuştur.

SONUÇLAR

Glisemik Kontrol

29 NIDDM'lu hasta ile benzer cinsiyet ve yaştaki 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda glisemi kontrol parametreleri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Açlık kan şekeri (AKŞ), fruktozamin ve HbA1C değerleri diyabetik grupta 202 19 mg/dl, 336 11(mol/l, %9,9(1 kontrol grubunda ise sırasıyla 82 3 mg/dl, 264 9(mol/l ve %5,8(2 olarak saptanmıştır. Ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Lipit, Lipoprotein, Apolipoproteinler

NIDDM ve kontrol gruplarında TG ve T-Kol düzeyleri anlamlı farklılık göstermemektedir. Buna karşın HDL-c değerleri NIDDM grupta 29±1 mg/dl'dir ve kontrol grubunun 37±3 mg/dl değerlerinden düşüktür (p<0.05). Grupların LDL-c ve VLDL düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı değildir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre Apo A ve B konsantrasyonları, ApoB/ApoA1 oranı için NIDDM ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

NIDDM ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve yönteme özgü referans sınırlara göre saptanan dislipidemi oranları karşılaştırılmıştır. NIDDM 'lu hastaların %55'inde TG ve VLDL, %47'ünde Apo B, %28'inde total kolesterol, %14'unda LDL düzeyleri artmış, %55'inde HDL-c ve %9'unda Apo A1 düzeyleri düşük bulunmuştur. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ise %43'ünde TG ve VLDL, %34'ünde Apo B, %28'inde total kolesterol, %10'unda LDL-c düzeyleri artmış, %9'unda HDL-c ve Apo A1 düzeyleri düşük bulunmuştur. Oranlar arasındaki farklar HDL-c için istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,005).

İmmunoglobulinler ve Mikroalbuminüri

NIDDM ve kontrol grupları arasında serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri farklılık göstermemektedir. İdrar MA düzeyleri ise NIDDM grubunda (220±60

mg/gün) kontrol grubunun düzeylerine oranla (35 ± 15 mg/gün) yüksektir ($p < 0.01$) (Tablo 1).

($r: 0.76, p < 0.001$), Apo B düzeyleri ($r: 0.61, p < 0.005$) ve ApoB/ApoA1 oranı ($r: 0.65, p < 0.005$) ile pozitif

Tablo I: NIDDM'lu hasta ve kontrol gruplarında glisemi kontrolü, lipit parametreleri İmmünglobulinler ve mikroalbuminüri düzeyleri (Ort SH).

	NIDDM n:29	Kontrol Grubu n:21
Yaş	51.3 (33-70)	43.1 (23-62)
Cinsiyet	17 K / 12 E	14 K / 7 E
AKŞ (mg/dl)	202 ± 19*	82 ± 3
Fruktozamin (µmol/l)	336 ± 11*	263 ± 9
HbA _{1c} (%)	9.9 ± 1*	5.8 ± 2
T-Kol (mg/dl)	196 ± 10	194 ± 14
TG (mg/dl)	176 ± 23	131 ± 16
HDL-c(mg/dl)	29 ± 1**	37 ± 3
LDL (mg/dl)	129 ± 9	134 ± 14
Apo A ₁ (mg/dl)	121 ± 3	120 ± 6
Apo B (mg/dl)	123 ± 6	148 ± 14
Apo B/A ₁	1.04 ± 0.06	1.28 ± 0.13
İdrar MA (mg/gün)	220 ± 60***	35 ± 13
Ig G (mg/dl)	1360 ± 69	1377 ± 52
Ig A (mg/dl)	285 ± 21	253 ± 23
Ig M (mg/dl)	129 ± 14	128 ± 10

* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

NIDDM'lu Hastalarda Glisemi Kontrolü ve Lipit Parametrelerinin İlişkileri

NIDDM'lu hastalarda AKŞ-fruktozamin ($r:0.57, p < 0.005$), AKŞ-HbA_{1c} ($p:0.57, p < 0.005$) ve HbA_{1c}-fruktozamin ($r:0.47, p < 0.01$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Glisemi kontrolünün diğer parametrelerle ilişkileri Tablo 2'de görülmektedir. TG düzeyleri fruktozamin ($r:0.55, p < 0.005$) ve HbA_{1c} ($r:0.64, p < 0.001$) ile korelasyon göstermektedir. HbA_{1c} düzeyleri ApoA1 ile ($r:-0.42, p < 0.05$) negatif, ApoB/ApoA1 oranı ile ($r:0.44, p < 0.05$) pozitif korelasyon göstermektedir. Total kolesterol, HDL-c, LDL-c, Apo A düzeyleri ise glisemi kontrol parametreleri ile ilişkili değildir.

Tablo II. NIDDM'lu hastalarda glisemi kontrol parametreleri ile lipit parametreleri arasında ilişkiler (r).

	Fruktozamin (µmol/l)	HbA _{1c} (%)
TG (mg/dl)	0.55*	0.64**
Apo A ₁ (mg/dl)	-	-0.42***
ApoB/A ₁	-	0.44***

* $p < 0.005$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.05$

NIDDM'lu Çalışma Grubunda İdrar MA Düzeyinin İlişkileri

NIDDM'lu çalışma grubunda idrar MA'i, HbA_{1c}

korelasyon göstermektedir. İdrar MA düzeyi ile serum Ig M düzeyi arasında ters yönde ilişki varlığı saptanmıştır ($r:(0.48, p < 0.05)$).

Tablo III. NIDDM'lu hastalarda mikroalbuminüri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler (r).

	İdrar MA (mg/dl)	
HbA _{1c} (%)	0.76	$p < 0.001$
Apo B (mg/dl)	0.61	$p < 0.005$
ApoB/A ₁	0.65	$p < 0.005$
IgM	-0.48	$p < 0.05$

TARTIŞMA

Günümüzde DM için etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile hastaların yaşam beklentileri uzamış, KVH, nefropati, nöropati gibi geç komplikasyonlar önem kazanmıştır. Hastalık prognozunun glisemi kontrolü, lipid metabolizması ve böbrek fonksiyonları izlenerek önceden bilinmesi, komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilebilmesine yönelik önemli yaklaşımları oluşturmaktadır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar farklı sistemleri ilgilendiren geç komplikasyonların kesişen patolojik bir süreç izlediklerini göstermiştir (1-3,6,7,11-13).



Çalışmamızda beklenildiği gibi NIDDM'lu hastaların AKŞ, fruktozamin ve HbA1C değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (21). Serum lipid profilinde ise yalnızca HDL-c düzeylerinin farklılık gösterdiği saptanmıştır. Dislipideminin kontrol grubunu oluşturan bireylerde de yüksek oranda saptanması bölgesel beslenme alışkanlıkları veya genetik faktörlere bağlı olarak Gaziantep toplumunda kombine hiperlipidemi sıklığının yüksek oluşu ile ilgili olabilir ve TG, T-Kol, LDL-c, apolipoprotein düzeylerinde kontrol ve çalışma grupları arasında beklenen farklılığın görülmemesini kısmen açıklayabilir (22-24). Çalışma gruplarımızda saptanan yüksek Apo B ve VLDL oranları, artan Apo B fraksiyonunun VLDL-Apo B olduğunu düşündürmektedir. KVH riski ile ilgili bu kombine hiperlipidemi fenotipinin karaciğerde fazla miktarda VLDL üretimine bağlı ve LDL-B subgrup paterni ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4,5).

NIDDM'ta hipertrigliseridemi, HDL-c düzeylerinde azalma, orta derecede artmış veya normal düzeylerde LDL-c ile karakterize diabetik dislipidemi beklenen bir bulgu olmasına rağmen çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (24). İyi kontrol edilen bir grup NIDDM'lu hasta ile yapılan çalışmada benzer şekilde lipid, lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri kontrol grubundan farksız bulunmuş ve glisemik kontrolün etkili olabileceği belirtilmiştir (25). HbA1C düzeylerine göre sınıflandırılan IDDM'lu hastalarda da dislipideminin kötü kontrollü hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (26). Oyelola ve ark. ise HDL-c düşüklüğünün hipertansif diyabetik hastalara özgü bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (27). Siegel ve ark. diyabetin yüksek LDL-c için ikincil neden oluşturmadığını ileri sürmüşlerdir (5). NIDDM'lu hastalarda isoelectrifocusing ve immunoblotting teknikleri ile kalitatif Apo A1 değişiklikleri saptanmış ve kantitatif HDL-c farklılıklarının nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (28). Artmış TG içeriği, serbest kolesterol/fosfolipid oranında değişimler ve ApoA1 glikozilasyonu ile tanımlanan kalitatif HDL değişikliklerinin DM yanı sıra metabolik sendromla da ilişkili olduğu bilinmektedir (2,29). Benzer çalışmalarda saptanan sonuçların çelişkili olması

NIDDM'lu hastalarda dislipideminin rölatif insülin eksikliği yanı sıra çevresel etkenler ve bireylerin genetik özelliklerine bağlı multifaktöriyel bir mekanizma ile oluşmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmalarda hasta gruplarının yaşı, cinsiyet dağılımı, diyabet yaşı, alışkanlıkları, uygulanan tedavi ve etnik yapıları farklılık göstermektedir. Apo CII, Apo E ve kolesterol ester transfer protein gibi fonksiyonel proteinlerin polimorfizmine bağlı farklılıklar görülebileceği de düşünülebilir (30,31,32).

KVH belirteçleri olarak apolipoproteinler ve lipitlerin birbirlerine klinik veya analitik avantajları da değerlendirilmelidir. Analitik olarak apolipoproteinler primer standartlarla kalibre edilebilirken, lipitler suda çözünür olmadıkları için primer kalibrasyon yapılamamaktadır. Bireyler arasında serbest ve esterifiye kolesterol oranlarının değişkenlik göstermesi de analitik hassasiyeti etkileyebilmektedir (4,33). Genellikle immunolojik yöntemlerle ölçülen apolipoprotein analizinde uluslararası standardizasyon sağlanmamış ve klinik etkinliği de belirleyen güvenilir referans sınırların belirlenmemiş olması rutin kullanımda yararlılığı sınırlamaktadır (4,34). Klinik olarak genellikle apolipoproteinlerin KVH riskinin değerlendirilmesinde daha etkin oldukları düşünülmektedir (35). VLDL veya şilomikron TGleri artmış bireylerde yüksek Apo B düzeyleri KVH riskine işaret ederken, LDL-c düzeyleri normal veya düşük seyredebileceği için bu yaklaşımın daha doğru olduğu düşünülebilir. Ailevi kombine hiperlipidemilerde de LDL partikülü sayısı artarken kolesterol içeriği azaldığından LDL-c düzeyleri referans sınırlar arasında saptanabilir. Diğer taraftan Apo B, VLDL, IDL ve LDL yapısında yer aldığından değişimin hangi fraksiyona ait olduğunu yansıtmayacaktır (4). Apo A1 ve HDL-c için de benzer tartışmalar süregelirken, sonuçlar Apo A1'in daha etkin olduğu yönünde yoğunlaşmaktadır. Çalışma grubumuz KVH varlığı yönünden araştırılmadığı için analitlerin klinik yararlılığı değerlendirilememiştir. Ancak olguların büyük oranında LDL-c düzeylerinin referans sınırlar arasında, buna karşın Apo B düzeylerinin artmış olması NIDDM'lu hastalarda da Apo B'nin KVH riski de-

ğerlendirilmesinde daha iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma grubumuzda HDL-c ve Apo A1 düşüklüğü oranları da farklılık göstermektedir. Kontrol grubunu oluşturan bireylerde bu oranlar eş iken, NIDDM' lu hastalarda Apo A1'in çoğunlukla normal (%91), HDL-c'nin düşük (%55) olması hastalık sürecinde reverse kolesterol taşınımındaki kusurun HDL partikül sayısını ile değil, HDL'nin kolesterol içeriği ile ilgili fonksiyonel bir bozukluk olabileceğini göstermektedir.

Günümüzde diyabetik mikrokompikasyonların en önemli etkeninin yüksek kan şekere maruz kalınan süre olduğu, diyabetik nefropatide glomerüler bazal membranda oluşan non-enzimatik glikozilasyonun MA etyolojisinde rol aldığı bilinmektedir (8). Mikroalbuminürik ve albuminürik hastalarda HbA1C düzeyleri normoalbuminürik hastalardan yüksek bulunmuştur (36). Çalışma grubumuzda idrar MA ile HbA1C düzeyleri arasında korelasyon varlığı, glisemi kontrolü ile diyabetik nefropati ilişkisini doğrulamaktadır.

Çalışmamızda ApoB düzeyleri de mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur. Benzer ilişkileri Paşaoğlu ve ark. NIDDM, Knobl ve ark. IDDM'lu hastalarda gözlemişler ve idrarla albumin atılım oranlarına göre sınıfladıkları diyabetik nefropati evresi ile Apo B düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptamışlardır (37,38). MA ile KVH'lara bağlı mortalite arasında yakın bir ilişki varlığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir (11,12).

İleri yaş, böbrek yetmezliği, DM, malnütrasyon, otoimmün hastalıklar, medikal ve radyant tedaviler sekonder immün yanıt bozuklukları nedenleri arasındadır (39). B tipi NIDDM etyolojisinde insülin reseptör antikorlarını da kapsayan otoimmün mekanizma ileri sürülmektedir (40). Günümüze dek NIDDM, komplikasyonları ve serum immunoglobulinleri arasındaki ilişkiler incelenmiş çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (41,42). NIDDM'lu hastalarda artan veya azalan immunoglobulin düzeylerinin glisemik kontrolle, mikroangiopatik değişimlerle, oral hipoglisemik ajanlarla ve hastalık

süresi ile ilgili olduğunu ileri süren çalışmalar da yapılmıştır (16,17,41,42). Çalışmamızda NIDDM'lu hastalarda serum Ig G, Ig M, Ig A düzeyleri referans sınırlar arasında ve kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Bulgularımız NIDDM'un serum total immunoglobulin düzeylerini etkilemediğini, hastaların izlenmesinde rutin Ig analizlerinin yeri olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada sonuçlarımız NIDDM'lu hastalarda serum lipit profilinde hastalığa özgü başlıca değişimin HDL-c düzeylerinde görüldüğünü, MA düzeylerinin glisemik kontrolle ve KVH riski için belirteç kabul edilen Apo B düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve serum total immunoglobulin düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Petersdorf, R.G., Adams, R.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Martin, J.B., Wilson, J.D. (1985) Harrison's Principles of Internal Medicine, s.661-669, Mc Graw-Hill Co, USA.
2. Tuncel, E., Imamoğlu, Ş. (1997) Metabolik Sendrom (Sendrom-X), Galenos 1:21-25.
3. Garber, A.J. (1998) Vascular Disease and Lipids in Diabetes. Medical Clinics of North America 82, 931-948.
4. Kaplan, I.V., Levinson, S.S. (1998) Apolipoprotein and related testing as markers for coronary artery disease. Labmedica International 25(4), 12-4.
5. Siegel, R.D., Cupples, A., Schaefer, E.J., Wilson, P.W. (1996) Lipoproteins apolipoproteins and low-density lipoprotein size among diabetics in Framingham offspring study. Metabolism 45(10), 1267-72.
6. Brownlee, M., Cerami, A., Vlassara, H. (1998) Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. The New England J Med 318, 1315-21.
7. Danne, T., Weber, B., Hartman, R. (1994) Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescent with diabetes. Diabetes Care 17, 1390-1396.
8. Van den Born, J., Berden, J.H.M. (1995) Is microalbuminuria in diabetes due to changes in glomerular heparan sulfate? Nephrol Dial Transplant 10, 1277-96.
9. Mogensen, C.E. (1987) Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 31, 686-689.
10. Viebert, K., Keen, H. (1984) The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Diabetes 33, 686-92.



11. Lindstörn, T., Olsson, A.G., Von Schenk, H., Walentin, L., Arnqvist, H.J. (1994) Insulin treatment improves microalbuminuria and other cardiovascular risk factors in patient with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 235, 253-261.
12. Stehauwer, C.D.A., Donker, A.J.M. (1993) Clinical usefulness of measurement of urinary albumin excretion in diabetes mellitus. *Njm* 42, 175-186.
13. Maher, J.F. (1993) Diabetic nephropathy: early detection, prevention and management. *American Family Physician* 45(4), 1661-8.
14. Schimitz, A., Vaeth, M., Mongonsen, C.E. (1994) Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM. *Diabetologia* 37, 1251-1258.
15. Cheta, D., Manciualea, M., Santu, E., Georgescu, M., Perciun, R., Sulica A., Mincu, I. (1991) Not only quantitative but qualitative changes of serum immunoglobulins in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 29, 181-7.
16. Saltykov, B.B., Velikov, V.K., Tarasov, V.K., Pershin, B.B., Kuzfmin, S.N., Shubina, O.I., Frolova, A.I., Zelenchuk, N.M., Shepkova, T.P. (1990) Quantitative changes of the blood serum immunoglobulins in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 and microangiopathy detected by morphologic study. *Ter Arkh* 62(4), 111-4.
17. Rodriguez-Segade, S., Camina, M.F., Paz, J.M., Del-Rio, R. (1991) Abnormal serum immunoglobulin concentrations in patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 203, 135-42.
18. National Diabetes Data Group. (1979) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28, 1039-57.
19. Lim, S.Y., Staley, M.J. (1985) Measurement of plasma fructosamine evaluated for monitoring diabetes. *Clin Chem* 31(5), 731-3.
20. Friedewald, E.T., Leva, R.J., Fredrickson, D.S. (1972) Estimation of the Concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 118, 499-509.
21. Yeğin, A., Özben, T. (1997) Evaluation of different glycemic screening parameters in diabetes mellitus with or without complications. *Turkish Journal of Biochemistry* 22(3), 8-11.
22. Billingham, M.S., Milles, J.J., Bailey, C.J., Hall, R.A. (1989) Lipoprotein subfraction composition in NIDDM treated with diet, sulphonylurea and insulin *Metabolism* 38(9): 850-7.
23. Kortland, W., Benschop, C., Erkelens, D.W., Thijssen, J.H. (1989) A simple method for the measurement of total and glycated apolipoprotein B and its relevance to apolipoprotein B metabolism in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 186(1), 109-17.
24. Chang, C.J., Kao, J.T., Wu, T.J., Lu, F.H., Tai, T.Y. (1995) Serum lipids and lipoprotein (a) concentrations in Chinese NIDDM patients. *Diabetes Care* 18(8), 1191-4.
25. Dabelea, D., Serban, V., Bacanu, G., Deutsch, G., Pataki, C., Dan I. (1995) Apolipoproteins A1 and B and plasma lipid values in well-treated diabetes patients from Romania. *Rom J Intern Med* 33, 249-56.
26. Willems, D., Dorchy, H., Dufrasne, D. (1996) Serum lipoprotein (a) in type 1 diabetic children and adolescents: relationships with HbA1C and subclinical complications. *Eur J Pediatr* 155(3), 175-8.
27. Oyelolo, O.O., Ajayi, A.A., Babalola, R.O., Stein, A.A. (1995) Plasma lipoproteins and apolipoproteins in Nigerian diabetes mellitus, essential hypertension and hypertensive diabetic patients. *J Natl Med Assoc* 87(2), 113-8.
28. Folin, M., Contiero, E., Ferrari, R., Vasselli, G.M. (1994) Analysis of apolipoprotein A-I in elderly non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res* 26(4): 155-71.
29. Berthezene, F. (1996) Non insulin dependent diabetes and reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 124 Suppl, 39-42.
30. Hill, S.A., Thomson, C., McQueen, M.J. (1996) Cholesteryl ester transfer protein mutations, protein activity and HDL-cholesterol concentration. *Clin Chem* 36(8), 629-32.
31. Shen, X., Xia, Y., Sass, C., Viskivis, S., Gerard, S. (1998) Association of apolipoprotein E polymorphism and concentration with serum lipids and apolipoprotein level in the Chinese from Shanghai. *Clin Chem Lab Med* 36(8), 515-9.
32. Gutierrez, C., Vendrell, J., Broch, M., Pastor, R., Llor, C., Simon, I., Richart, C. (1996) Apolipoprotein AI-CIII, B and CII gene polymorphisms in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. Association with hyperlipemia. *Med Clin Barch* 107(15), 561-5.
33. Caudill, S., Cooper, G.R., Smith, S.J., Myers, G.L. (1998) Assessment of current National Cholesterol Education Program guidelines for total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL- cholesterol measurements. *Clin Chem* 44(8), 1650-8.
34. Jungner, I., Marcovina, S.M., Walldius, G., Holme, I., Kolar, W., Steiner, E. (1998) Apolipoprotein B and A-I values in 147576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry first international reference materials. *Clin Chem* 44(8), 1641-9.
35. Swahn, E., Von-Schenck, H. (1993) Prognostic importance of plasma lipoprotein analyses in patients with unstable coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 53(3), 289-95.



36. Lam, K.S., Pang, R.W., Wat, M.S., Lauder, I.J., Janus E.D. (1996) Apolipoprotein (a) levels and phenotypes in NIDDM patients with microalbuminuria and albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 11,2229-36.
37. Paşaoğlu, H., Aslankaya, S., Muhtaroglu, S., Keleştimur, F. (1994) Serum lipid and apolipoprotein concentrations in type II diabetics with and without microalbuminuria. *Turk J Med Res* 12(5), 214-6.
38. Knobl, P., Pietschmann, P., Schnack, C., Prager, R., Schemthaner, G. (1994) Apolipoprotein (a) levels in patients with type I diabetes mellitus are unrelated to metabolic control or vascular disease. *Wien Clin Wochenschr* 106(23), 728-32.
39. Corti, G., Paradisi, F. (1994) Pathogenetic mechanisms responsible for producing a secondary immunodeficiency state. *J Chemother* 6 Suppl 3, 6-10.
40. Kaplan, L.A., Pesce, A.J. (1996) *Clinical Chemistry Theory, Analysis, Correlation*. p: 613-641, Mosby Year Book Inc. Missouri.
41. Pietruska, Z., Kinalska, I., Jablonska, E., Czackowska, T. (1989) Serum immunoglobulins and various components of complement in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Przegl Lek* 46(3), 338-41.
42. Ardawi, M.S., Nasrat, H.A., Bahnassy, A.A. (1994) Serum immunoglobulin concentrations in diabetic patients. *Diabet Med* 11(4), 384-7.