

Diabetes Mellitus'da Lipit Metabolizmasının Genel Olarak İncelenmesi

Yavuz TAGA*
Neşe DİNLER**
Kemal ÖZKAN***

ÖZET

Diabetes mellitus'lu 36 olgu (A-insüline bağımlı 15, B-Oral antidiabetik kullanan 15, C-yalnız diyet kontrolünde olan 6 olgu) genel klinik biyokimyasal parametreler ve özellikle lipit metabolizması yönünden incelendi. Laboratuar değerleri, herhangi bir yakınması olmayan ve oral-glüköz-tolerans-testi (OGTT) ile diabetik olmadığı saptanan 30 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hem A hem de B gruplarında belirgin hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi saptandı. A grubunda lipit elektroforezinde alfa bantları anlamlı derecede azalmıştı. A ve B gruplarının özellikle erkeklerinde HDL-kolesterol anlamlı derecede düşük bulundu.

SUMMARY

General Investigation of Lipid Metabolism in Diabetes Mellitus

General clinical biochemistry values and especially lipid metabolism were investigated in 36 cases of Diabetes Mellitus (A-15 insulin dependent cases, B-15 cases who were using oral antidiabetics, C-6 cases who were under diet control). Laboratory values were compared to 30 healthy controls who were shown to be non-diabetic as a result of oral glucose tolerans test. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia were found to be most prominent in groups A and B. In lipid electrophoresis alpha bands were significantly decreased in group A. HDL-cholesterol was also found to be significantly decreased especially in males of group A and B.

-
- * Yard.Doç.Dr.; Biyokimya Doktoru, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
** Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.
*** Prof.Dr. Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Diabetes mellitus sık görülen, kalıtımla ilgili faktörlerin rol oynadığı metabolik bir hastalıktır. Bu hastalıkta en çok karbonhidrat metabolizması etkilenmekle beraber, protein ve özellikle lipit metabolizmasında da önemli değişiklikler göze çarpmaktadır¹⁻⁴.

Diabetes mellitusta lipit metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda, hiperlipidemi insidansının yüksek olduğu görülmüştür. En sık karşılaşılan lipit değişiklikleri ise hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemidir²⁻⁶.

Diabetik hastalarda, plazma lipoproteinlerinden düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) veya sadece VLDL'nin arttığı, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) ise azaldığı görülmektedir⁷⁻⁹.

Aterosklerotik kalp hastalıklarının oluşumunda hiperlipideminin önemli bir rolü olduğu ve diabetes mellitusta aterosklerozis insidansının çok arttığı, pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir^{7,8,10-13}. Diabetin bu önemli komplikasyonunda kısmen lipit konsantrasyonundaki değişiklikler kısmen de lipoaprotein ve lipoproteinlerin yapı ve konsantrasyonundaki değişiklikler rol oynamaktadır⁷⁻¹⁰.

Bu çalışma; insülin kullanan, oral antidiabetik kullanan ve sadece diyetle diabetesini kontrol altında tutan diabetes mellituslu gruplarda, lipit metabolizmasını genel olarak incelemek amacıyla planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Daha önceden diabetes mellitus tanısı konmuş 36 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar, insülin kullananlar (Grup A), oral antidiabetikler kullananlar (Grup B), kan şekerini diyetle kontrol altında tutanlar (Grup C) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaşları 20 ile 52 arasında değişen sağlıklı kişilere OGTT uygulandı ve test sonucu diabetes mellitus yönünden sağlıklı kabul edilen 30 kişi kontrol grubunu oluşturular.

Serumda Tayin Edilen Genel Biyokimyasal Parametreler:

Kan Şekeri: Glüköz oksidaz yöntemiyle "Beckman Glucose Analyzer I" kullanılarak ölçüldü¹⁴.

Üre Azotu (BUN): "Beckman Bun Analyzer", kullanılarak enzimatik konduktivite yöntemiyle ölçüldü¹⁵.

Sodyum ve Potasyum: "EEL Model 227 Integrating Flame Photometer" ile saptandı.

Total protein, albümin, globülin değerleri: Biüret reaksiyonu ile ölçüldü.

Total lipit: Modifiye sülfosfo vanilin reaksiyonu, total kolesterol modifiye Lieberman-Burchard reaksiyonu ile ölçüldü.

Fosfolipitler: Molibdat-vanadat reaksiyonu esasına göre, serbest yağ asitleri Duncomb'un kolorimetrik yöntemiyle, trigliseridler Wahlefeld'in önerdiği tam enzimatik yöntemle "Boehringer Mannheim" kitleri kullanılarak çalışıldı^{16,17}.

HDL-kolesterol: Heparin-manganklorür yöntemiyle ayrılan süpernatanda, Lieberman-Burchard reaksiyonu ile çalışıldı.

Lipoprotein elektroforezi: Taze serumda Chiesa ve Rossi'nin önerdiği yöntemle (Oil Red O boyası kullanılarak) yapıldı¹⁹.

İnce tabaka kromatografisi ile serum fosfolipit dağılımlarının incelenmesi için taze plazma 2/1 kloroform-metanol karışımı ile ekstre edildi. 20x20 cm'lik cam plaklar silica jel ile kaplandı. Ekstrelerin plaklara özel şablon yardımıyla uygulanmasından sonra, kloroform/metanol/su (65/25/4) karışımı ile hazırlanan çözücü içinde, bir saat assendan ince tabaka kromatografisi yapıldı. Plaklar kurutulup molibden mavisi püskürtülerek lekeler ortaya çıkarıldı^{20,21}.

BULGULAR

Olgularımız, açlık kan şekerleri yönünden değerlendirildiği zaman (Tablo: I) tüm diabet gruplarında, kontrol grubuna göre belirli bir yükseklik göze çarpmaktaydı (Tablo I).

Tablo: I
A.K.Ş. Değerlerinin Karşılaştırılması

	x \pm SH (% mg)	n	t	p <
A GRUBU	223.13 \pm 13.37	15	11.236	0,001
B GRUBU	176 \pm 15.77	15	6.537	0,001
C GRUBU	106.33 \pm 12.48	6	2.678	0,05
KONTROL	72.9 \pm 2.00	30	—	—

A.D. : Anlamli Değil

A grubundaki olgular, üre azotu (BUN) değerleri yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları zaman, az da olsa anlamlı bir yükseklik saptandı ($p < 0.05$). Olgu gruplarımızdaki elektrolit değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında ise sadece A grubu, potasyum değerleri yönünden kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Diğer grupların sodyum, potasyum ve BUN yönünden karşılaştırılmalarında, aralarındaki farklar anlamlı değildi.

Olgu gruplarımız, sırasıyla total protein, albümin ve globülin yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları zaman, C grubunun (diyetle diabetini kontrol eden grup) her üç parametre yönünden de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu farkın, total protein yönünden en fazla ($p < 0,001$), albümin ve globülin yönünden ise daha az anlamlı ($p < 0,002$, $p < 0,05$) olduğu görüldü.

Diabet gruplarımız total lipit değerleri yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman, hem insülin grubunda (Grup A) hem de oral antidiabetik grubunda (Grup B) kontrole göre oldukça anlamlı bir yükselme vardı ($p < 0,001$). Diğer grubun gösterdiği fark, istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Total kolesterol değerleri yönünden yapılan karşılaştırmada, bütün grupların anlamlı bir artış gösterdiği, bununla birlikte bu artışın sırasıyla B grubunda daha fazla ($p < 0,001$), A grubunda daha az ($p < 0,01$) ve C grubunda en az olduğu ($p < 0,05$) gözlemlendi (Tablo II).

Tablo: II
Total Kolesterol Değerlerinin Karşılaştırılması

	x \bar{x} SH (% mg)	n	t	p <
A GRUBU	248.2 \bar{x} 17.05	15	3.368	0.01
B GRUBU	249.73 \bar{x} 14.04	15	4.200	0.001
C GRUBU	224.33 \bar{x} 12.13	6	2.767	0.05
KONTROL	190.76 \bar{x} 4.98	30	—	—

Olgu gruplarının trigliserit değerleri yönünden kontrol grubu ile aralarındaki farklar incelendiği zaman, insülin ve oral antidiabetik gruplarının çok anlamlı artışlar gösterdiği ($p < 0,001$), buna karşılık diyet grubunun daha az bir artış gösterdiği gözlemlendi (Tablo III).

Tablo: III
Trigliserit Değerlerinin Karşılaştırılması

	x \bar{x} SH (% mg)	n	t	p <
A GRUBU	186.8 \bar{x} 14.02	15	6.588	0.001
B GRUBU	192.73 \bar{x} 13.08	15	7.509	0.001
C GRUBU	159 \bar{x} 10.85	6	5.951	0.01
KONTROL	94.43 \bar{x} 6.10	30	—	—

Olgu gruplarımızın serbest yağ asidi değerleri yönünden karşılaştırılması sonucu, A ve B grupları değerlerinin istatistiksel yönden anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p < 0,02$, $p < 0,01$) olduğu görüldü. Diğer grupla kontrol grubu arasındaki fark, istatistiksel yönden anlamlı değildi.

Fosfolipit değerleri yönünden yapılan karşılaştırmada, insülin grubu ile oral antidiabetik grubunun kontrole göre çok anlamlı ($p < 0,001$) diyet grubunun ise daha az anlamlı ($p < 0,05$) olduğu gözlemlendi. İnce tabaka kromatografisi uygulanarak, diabetli olgular ile sağlıklı kontrollerin fosfolipit dağılımları, kalitatif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda, diabetli olgularda kontrollere göre özellikle lizofosfatidik asit ve lesitine uyan lekelerde artma tespit edildi.

HDL-kolesterol değerleri, genel olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları zaman, yalnızca A grubunda kontrole oranla biraz azalma ($p < 0,02$) gözlemlendi. Diğer grupların HDL-kolesterol değerlerinin kontrol grubundan farkı, anlamlı değildi. HDL-kolesterol değerleri, gruplar cinslere ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında, A ve B grubu olgularının erkeklerinde kontrol erkeklerine göre belirgin bir düşme saptandı. HDL-kolesterolündeki bu düşüş A grubu erkeklerinde istatistiksel olarak çok anlamlı ($p < 0,001$), B grubu erkeklerinde ise daha az anlamlı ($p < 0,02$) idi. Kadınlar arasında ise HDL-kolesterol yönünden hemen hemen hiçbir fark gözlenmedi (Tablo IV).

Tablo: IV
HDL-Kolesterol Değerlerinin Cinslere Göre Karşılaştırılması

	Erkek			Kadın		
	x \bar{x} SH	n	p	x \bar{x} SH	n	p
A GRUBU	53.11 \bar{x} 2.19	9	0.001	63.5 \bar{x} 3.34	6	A.D.
B GRUBU	53.3 \bar{x} 2.33	5	0.02	66.2 \bar{x} 2.12	10	A.D.
C GRUBU	72.5 \bar{x} 5.57	2	—	67 \bar{x} 5.19	4	—
KONTROL	63.37 \bar{x} 2.7	16	—	64.21 \bar{x} 2.32	14	—

A.D.: Anlamlı Değil

Selüloz asetat üzerinde yapılan lipoprotein elektroforezinin dansitometrik olarak değerlendirilmesi sonucunda, gruplar arasında yalnızca A grubunda kontrol grubuna göre % α -lipoprotein yönünden belirgin azalma ($p < 0,001$) saptandı. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel yönden anlamlı değildi (Tablo V).

Tablo: V
Lipoprotein Elektroforezi Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	% β - lipoprotein		% pre β - lipoprotein		% α - lipoprotein	
		x \bar{x} SH	p	x \bar{x} SH	p	x \bar{x} SH	p
A GRUBU	15	58.14 \pm 4.35	A.D.	28.49 \pm 4.33	A.D.	13.60 \pm 1.56	<0.001
B GRUBU	15	53.29 \pm 2.68	A.D.	27.96 \pm 2.71	A.D.	17.71 \pm 2.03	A.D.
C GRUBU	6	61.31 \pm 3.69	A.D.	22.86 \pm 1.84	A.D.	15.63 \pm 3.16	A.D.
KONTROL	30	54.84 \pm 1.54	—	25.43 \pm 1.37	—	19.28 \pm 1.20	

Hastalarımızın lipoprotein elektroforezleri, total lipit, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri birlikte değerlendirilerek hangi hiperlipidemi tipine uydukları tespit edildi. Buna göre A grubunda 2 hasta tip II a'ya, 3 hasta tip II b'ye, 3 hasta da tip IV hiperlipidemilerine uymakta idi. B grubunda ise, 3 hasta tip II a'ya, 2 hasta tip II b'ye, 2 hasta tip IV'e ve bir hasta da tip I hiperlipidemiye uygunluk gösteriyordu. C grubunda ise sadece 2 hasta tip II a'ya uygunluk göstermekteydi.

TARTIŞMA

Olguların açlık kan şekerleri (A.K.Ş.) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo I) her üç grupta da anlamlı olmakla birlikte özellikle A grubunda, bazal kan şekeri en yüksek düzeyde idi. Bu durum, insülin kullanan olgularımızın diabetlerinin iyi kontrol altında olmaması veya hipoglisemiye girmemeleri için, insülin dozunun daha dikkatli kullanılması ile açıklanabilir. Ayrıca A grubunda gözlenen hiperpotasemi halini, hiperglisemiden de anlaşılabilceği gibi relatif bir insülin yetersizliği ile

yorumlamak mümkündür². Diabetlerini diyetle kontrol eden grupta, kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenen total protein, albümin ve globülin değerleri ise, bu grubun karbonhidrat ve yağdan fakir, proteinden zengin bir diyet alması ile açıklanabilir. Bu diyet şekli, serum proteinlerini arttırıcı yönde etkilemiş olabilir.

Gruplar, kontrol grubu ile total lipit, total kolesterol ve trigliserit yönünden karşılaştırıldığında, B grubunda her üç parametrede de çok anlamlı bir artış görülürken, A grubundaki artış, total lipit ve trigliseritler yönünden çok anlamlı, kolesterol yönünden ise daha az anlamlı idi. Bulgularımız, hem insüline bağımlı, hem insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus tiplerinde, hipertrigliserideminin en önemli lipit metabolizması bozukluğu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, oral antidiabetik kullananlarda hiperkolesterolemi de önemli bir lipit bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bierman ve Porte^{22,23} tarafından geniş diabetik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık üçte birinde trigliseritlerin yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durum, yetersiz veya etkisiz insülinin trigliseritlerden zengin lipoproteinleri plazmadan temizlemedeki etkisizliğine bağlanmıştır. Bilindiği gibi insülin eksojen ve endojen lipoproteinlerin katabolizmasında, önemli görevi olan lipoprotein lipaz enzimini aktive etmektedir^{22,23}. İnsülin ayrıca yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek, periferik dokulardan dolaşıma yağ asitleri salınımını azaltmaktadır^{2,3}. Diabette ise bu inhibisyon ortadan kalkmakta veya azalmakta dolayısıyla periferde bir lipoliz meydana gelerek plazma serbest yağ asidi düzeyleri yükselmektedir. Gerek A gerekse B gruplarında serbest yağ asitlerinin artması bu mekanizma ile açıklanabilir. Benzer şekilde, bulgularımızda gözlediğimiz fosfolipitlerin ve özellikle lesitinin artışından da muhtemelen aynı mekanizma sorumludur.

Diabetes mellitusta HDL-kolesterol ölçüm çalışmaları sayıları az olmamakla birlikte, elde edilen sonuçlar yönünden birbirleriyle uyum göstermemektedir²⁴⁻²⁶. Bizim çalışmamızda HDL-kolesterol değerleri genel olarak incelendiğinde yalnızca A grubunda, kontrole göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Gruplarımız cinslere ayrılarak HDL-kolesterol değerleri incelendiği zaman ise kadın bireyler arasında bir fark olmadığı halde, A ve B grubunda erkeklerinde kontrol grubuna göre bir azalma olduğu görüldü (Tablo IV). Bu bulgularımız Fedele ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya uyum göstermektedir⁸. Yorum olarak insülin veya oral antidiabetik kullanan erkeklerde aterosklerozis riskinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Diabet gruplarımız lipoprotein elektroforezleri yönünden incelendiği zaman, yalnızca A grubunda alfa lipoproteinlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Alfa bantı HDL'ye eşdeğer olduğu için, bu bulgumuz HDL-kolesteroldeki düşmeye paralellik göstermektedir. İncelediğimiz lipit metabolizması parametreleri topluca değerlendirildiğinde ve olguların bir hiperlipidemi sınıfına girip girmediği incelendiğinde, bir kısmının tip II'a, tip II'b ve tip IV hiperlipidemi tanımına girdiği saptandı. Bu durum, literatürde yayınlanmış olan diabette görülen serum lipit anormalliklerine uyum göstermektedir^{2,3,7,9}.

KAYNAKLAR

1. LEHNINGER, A.L.: Hormones, In: Principles of Biochemistry. Worth Publishers, Inc, Newyork, 1982, p. 712.
2. HARPER, H.A., RODWELL, V.W., MAYES, P.A.: Review of Physiological Chemistry. 17 th edition, Lange Medical Publications, California, 1979 p. 344-520.
3. BHAGAVAN, N.V.: Biochemistry. 2 nd edition, S.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1978, p. 320.
4. WILSON, D.E., SCHREIBMAN, P.H., DAY, V.C., ARKY, R.A.: Hyperlipidemia in an adult diabetic population. J Chronic Dis, 23: 501, 1970.
5. BERGQUIST, N.: Serum lipids in ambulatory diabetic dientele. Acta Med Scand, 187: 213, 1970.
6. HAYES, T.M.: Plasma lipoproteins in adult diabetes. Clin Endocrinol, 1: 247, 1972.
7. WILSON, D.E., BROWN, W.V.: Lipids and Lipoproteins in diabetes mellitus. In: Advances in Modern Nutrition. (eds. Katren, H.M., Mahler, R.J.), 2 (pt.1), 1978, p. 127.
8. FEDELE, D., RENATO, F., LAPOLLA, A.: Serum lipid and lipoprotein levels and metabolic control in insulin-treated diabetics. Acta Diabetol Lat, 19: 151, 1982.
9. GABOR, J., SPAIN, M., KALANT, N.: Composition of Serum very-low-density and high-density-lipoproteins in diabetes. Clin Chem, 26: 1261, 1980.
10. National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis. 2, U.S. Gout. Printing Office, Washington DC, 1971, p. 100.
11. BEAUMANT, J.L., CARLSON, L.A., COOPER, G.R., FEJGAR, Z., FREDRICKSON, D.S., STRASSER, T.: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bul WHO, 43: 891, 1971.
12. CHON, P.F., GABBAY, S.I., WEGLIICKI, W.B.: Serum lipid in anjiographically defined coronary artery disease. Ann Intern Med, 84: 241, 1976.
13. LENA, A.L., HERBERT, K.N.: Relation of Hypertension, lipids and lipoproteins to atherosclerosis. Clin Chem, 24: 2081, 1978.
14. Beckman Glucose Analyzer Operating Manual: Beckman Instruments, Inc, Fullerton, CA 92 634, March, 1975.
15. Beckman Blood-Urea-Nitrogen (BUN) Analyzer Operating Instructions. Beckman Instruments, Inc, Fullerton, CA 92.
16. MANGOLD, H.K., BEZZEGH, T.: Routine Methods of Lipid Analysis. In: Clinical Biochemistry, Principles and Methods (eds. Curtius, H.C., Roth, M.) Vol. 11, Walter de Gruyter, Berlin, Newyork, 1974, p. 1034.
17. WAHLEFELD, A.W.: Trigly cerides. Determination After Enzymatic Hydrolysis. In: Methods of Enzymatic Analysis. (ed. Bergmeyer, H.U.) 2 nd English Edition, Academic Press, New York, 1974, p. 1831.

18. WERNICK, G.R., ALBERS, I.I.: A comprehensive evaluation of heparin-manganese precipitation procedure for estimating high-density-lipoprotein-cholesterol. *J Lipid Res*, 19: 66, 1978.
19. CHIESA, M., ROSSI, P.: Electrophoresis of lipoproteins. Technical Service Gelman Instrument, Sp A, Milano, Italy.
20. HYDE, T.A., MELLOR, L.D., RAPHAEL, S.S.: Lynch's Medical Laboratory Technology. 3 th edition, W.B.Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 325.
21. SKIPSKI, V.W., BARCLAY, M.: Thin-Layer Chromatography of Lipids. In: *Methods in Enzymology* (ed. Lowenstein, S.M.) Vol: XIV, Academic Press, New York, London, 1969, p. 566.
22. BIERMAN, E.L., PORTE, D. Jr.: Carbohydrate intolerance and lipemia. *Ann Intern Med*, 68: 926, 1968.
23. BAGDADE, J.R., PORTE, D. Jr: Diabetic lipemia: A form of acquired fat-induced lipemia. *N Engl J Med*, 276: 427, 1967.
24. CALVERT, G.D., GRAHAM, J.J., MANNIK, T., WISE, H.H., YEUTES, R.A.: Effects of therapy of plasma-high-density-lipoprotein-cholesterol in diabetes mellitus. *Lancet*, 2: 66, 1978.
25. GANDA, O.P.: Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes*, 29: 931, 1980.
26. SOMMARIVA, D., SCOTTI, L., MASSAROLI, C., ZANABONI, L., BONYIGLIOLI, D., NEGRATI, M.: Serum lipoproteins in diabetes: Relation of alpha-lipoprotein level to therapy. *Acta Diabetol Lat*, 17: 237, 1980.

Yrd.Doç.Dr. Yavuz TAGA
U.Ü. Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
BURSA