

# TİP II DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA DİSLİPİDEMİ İLE DİYABET REGÜLASYONU ARASINDAKİ BAĞINTI

Nevin YILMAZ \*  
Hüseyin VURAL \*\*  
Mustafa ARAZ\*\*\*

\*Harran Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları,  
ŞANLIURFA  
\*\*Harran Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya  
Anabilim Dalı, ŞANLIURFA  
\*\*\*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

*Tip 2 Diabetes mellituslu (DM) yaş ortalaması 48.8±13 olan 40 hastanın (26 kadın, 14 erkek) serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ortalama yaş grubu 46 ±11 olan 30 sağlıklı (18 kadın, 12 erkek) kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalarda serum total kolesterol (TK), trigliserid (TG), LDL-kolesterol (LDL-K), HDL-kolesterol (HDL-K), ve alt grupları incelendi ve diyabet regülasyonu ile değişikliklerine bakıldı. HDL-K ve alt grupları Warnick ve arkadaşlarının çift presipitasyon yöntemi ile ölçüldü. Hasta grubunda sırası ile TG, TK, LDK-K düzeyleri anlamlı olarak yükseldi. HDL-K ve alt gruplarında ise HDL<sub>2</sub>-K da daha belirgin olmak üzere HDL<sub>3</sub>-K da düşüklük saptandı. Korelasyon analizinde Tip2 DM hastalarda HbA1c ile HDL<sub>2</sub>-K arasında negatif korelasyon (r=0.71,p<0.01), HbA1c ile TG arasında pozitif korelasyon (r=0.68,p<0.01) saptandı. Bulgularımız, Tip 2 DM'lu hastalarda diyabet regülasyonu bozukluğu ile atheroskleroz riskinin arttığı görüşlerini desteklemektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Dislipidemi, HDL-K alt grupları, HbA<sub>1c</sub>, Tip 2 Diabetes Mellitus.

## **The correlation of dyslipidemia and diabetic regulation in patients with type II diabetes mellitus**

*Serum lipid and lipoprotein levels of 40 patients (26 female, 14 male) with Type 2 Diabetes mellitus(DM) with a median age of 48,8±13 were compared with 30 healthy controls (18 female, 12 male) with a median age 46±11. In the patients, serum total cholesterol(TC), trigliseride (TG), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C) and subgroups were examined and changes in diabetic regulation were checked . HDL-C and subgroups were measured by Warnick et al.'s double precipitation method. For the patient group, array of TG, TC, LDC-C levels increased significantly. In the HDL-C and its subgroups, more significantly in HDL<sub>2</sub>-C and in HDL<sub>3</sub>-C, a decrease was determined. In correlation analysis, a negative correlation was determined among HbA1c and HDL<sub>2</sub>-C in patients with Type 2 DM(r =0.71, p<0.01), and a positive correlation was determined between HbA1c and TG (r = 0.68,p<0.01). Our findings support the view that the risk of atherosclerosis increases with disruption of diabetic regulation in Type II Diabetes Mellitus patients.*

**Key words :** Dyslipidemia, HDL- C sub groups, HbA<sub>1c</sub>, Type 2 Diabetes Mellitus

**Yazışma adresi:**  
Yrd.Doç.Dr. Nevin YILMAZ  
Subay Lojmanları, Gürler Apt. D: 5  
63100 / ŞANLIURFA

Tlf : 0 542 235 58 04  
Fax: 0 414 314 33 92

Tip 2 diyabet erişkinlerde erken mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir.<sup>1</sup> Koroner arter hastalığından (KAH) ölüm riskinin diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre 3.2 kez daha fazla olduğu Framingham çalışmasında gösterilmiştir. Oral antidiyabetik kullananlarda ölümcül olmayan KAH riski insülin kullananlar ile benzer, diyet ile regüle olanlarda ise daha az bulunmuş ve bu durumun hastalığın ciddiyeti ile ilgili olduğu düşünülmüştür.<sup>2</sup> Tip 2 diyabetikler ve glukoz intoleransı olanlarda karakteristik olarak hipertrigliseridemi VLDL artışı, HDL-K

düşüklüğü ve glikolize LDL varlığı gösterilmiştir. Benzer bulgular, insülin rezistansı saptanan diyabetik olmayan hastalarda da bulunmuştur.<sup>1,2</sup> Düşük plazma HDL-K düzeyi diyabetik ve nondiyabetik hastalarda KAH için temel risk faktörüdür. Serumda mevcut HDL-K, HDL<sub>2</sub>-K ve HDL<sub>3</sub>-K alt grupları halinde bulunur.<sup>3</sup> Bazı lipid çalışmalarında HDL-K nin koruyucu etkisinin HDL<sub>2</sub>-K da HDL<sub>3</sub>-K'ya göre daha belirleyici olduğundan bahsedilmiştir.<sup>4,5,6</sup> Tedavi edilmemiş diyabetik hayvanlarda intestinal HMGCoA redüktaz aktivitesi artmıştır ve invitro çalışmalar Tip 2 diyabetiklerde HDL-K'nın

yapısının değiştiğini göstermiştir.<sup>3</sup> Trigliserid ise KAH için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>3</sup> Biz, DM'lu hastalarda HDL alt grupları ve bunları etkileyen faktörler ile ilgili çalışmaları çelişkili bulduk. Metabolik kontrol ile bağlantısı olan yeterli çalışmaya rastlayamadık. Bu amaç ile Tip 2 DM li hastalarda dislipidemi ve özellikle HDL-K alt gruplarının durumunu, metabolik kontrol ile olan bağlantısını gözden geçirmeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmaya ek bir hastalığı olmayan, yaş ortalaması  $48.8 \pm 13$  olan 40 (26 kadın, 14 erkek) Tip 2 DM li hasta alındı. Diyabet süresi ortalama  $4.8 \pm 2.4$  Grubun vücut kitle indeksi (VKİ)  $26.7 \pm 5.2$  idi. Vakaların %18'i yeni tespit edilmiş diyabetik idi. Açlık glisemi düzeyi değişik zamanlarda iki kez  $> \%140$  mg veya tokluk, rastgele glisemi ya da glükozdan iki saat sonra  $> \%200$  mg olduğunda diyabet tanısı konuldu.<sup>7</sup> Kontrol grubunu  $46 \pm 11$  yaş ortalaması olan 30 (18 kadın, 12 erkek) sağlıklı erişkin oluşturdu. VKİ ortalaması ise  $26.9 \pm 4.9$  idi. Her iki grupta ölçümler 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneklerinde çalışıldı. Çalışmada TK, TG ve LDL-K ölçümleri enzimatik-kalorimetrik yöntem ile çalışan ticari kit ile, LDL-K, serumda bulunan LDL-K'nın polivinil sülfat ile çöktürme ve süpernatandan kolesterol tayini esasına dayanan ticari kit ile Hitachi marka otoanalizörde çalışıldı. HDL-K ve alt grupları Warnick ve arkadaşlarının çift presipitasyon yöntemiyle ölçüldü.<sup>8</sup> Bunun için önce litresine 10 gr dekstran sülfat (mol ağırlığı: 50.000) ve 0.5 mol Mg Cl<sub>2</sub>. 6H<sub>2</sub>O içeren çalışma solusyonu I, yine litresinde 10 gr dekstran sülfat ve 1.5 mol Mg Cl<sub>2</sub>. 6H<sub>2</sub>O olacak şekilde çalışma solusyonu II hazırlandı. Önce 1 ml serum tüpe aktarıldı. Üzerine 100 ml solusyon I eklenip vorteksle karıştırıldıktan

sonra oda ısısında 15 dakika bekletildi. Sonra 3200 rpm 'de soğutmalı santrifüjde 4°C'de 30 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonunda tüpün üzerindeki süpernatandan kolesterol tayin edildi. Bu HDL-K idi. Kalan süpernatandan 0.5 ml alınıp başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 50 ml solusyon II'den ilave edildi ve karıştırıldıktan sonra yukarıdaki işlem tekrarlandı. Bu şekilde HDL<sub>2</sub>-K çöktürüldü. Süpernatandan kolesterol tayin edildi. Tayin edilen kolesterol HDL<sub>3</sub>-K idi. Total HDL-K 'dan HDL<sub>3</sub>-K çıkartılarak HDL<sub>2</sub>-K bulundu. İstatistiksel analizde student t testi ve Spearman korelasyon testleri SPSS programında çalışıldı.

## BULGULAR

Gruplara ait ortalama değer ve istatistik sonuçları Tablo 1. de özetlenmiştir.

Hasta grubunda TK ve TG değerleri normal sınırların üzerinde idi ve (TG için normal 200 mg/dl, TK 200mg/dl) değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Sırası ile p değerleri;  $p < 0.01$  ve  $p < 0.001$ . Ortalama LDL-K düzeyleri hasta grubunda yüksekti ( $p < 0.05$ ). HDL-K hasta grubunda düşük bulunmakla birlikte ( $p < 0.05$ ), en fazla düşüklük HDL<sub>2</sub>-K'da saptandı ( $p < 0.001$ ). HDL<sub>3</sub>-K da hasta grubunda düşüktü ( $p < 0.05$ ). Korelasyon analizinde Tip 2 DM'li hastalarda HbA1c ile HDL<sub>2</sub>-K arasında negatif korelasyon ( $r = -0.71$ ,  $p < 0.01$ ), HbA1c ile TG arasında pozitif korelasyon ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ) ve TG ile HDL-K arasında negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.60$ ,  $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada Tip 2 diyabetikler lipid profili ve HDL alt grupları yönünden sağlıklı erişkinler ile karşılaştırıldı ve farklılıkların glisemi regülasyonu ile ilişkisi araştırıldı. Kontrollere göre

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama değerlerin karşılaştırılması.

Parametre	Kontrol grubu	Hasta grubu	p
TK(mg/dl)	185.8±34.1	214.3±49.7	p < 0.01
TG(mg/dl)	152.1±75.2	251.3±132.3	p < 0.001
LDL-K(mg/dl)	106.1±28.5	122.9±36.0	p < 0.05
HDL-K(mg/dl)	43.37±10.26	37.73±10.03	p < 0.05
HDL <sub>2</sub> -K(mg/dl)	15.48±5.73	11.22±3.94	p < 0.001
HDL <sub>3</sub> -K(mg/dl)	27.88±6.87	26.52±6.55	p < 0.05
HbA1c(%)	4.2±0.7	7.9±1.3	p < 0.001

TG, TK, LDL-K düzeyleri yüksek, HDL-K ve alt grup düzeyleri düşük bulundu. Düşüklük en fazla HDL<sub>2</sub>-K da idi. HbA1c ile HDL-K arasında negatif korelasyon, TG arasında ise pozitif korelasyon saptandı. TG ile HDL-K arasındaki korelasyon ise negatifti. Tip 2 diyabetiklerde lipid metabolizmasında temel kantitatif bozukluğun TG ve VLDL düzeylerinde artış, HDL ve alt grubu olan HDL<sub>2</sub>-K düşüklüğü olduğu, kalitatif olarak da apoproteinlerin non enzimatik glikozilasyonu, lipoprotein büyüklüğünde değişiklik ve TG içeriklerindeki artıştan ileri geldiği vurgulanmıştır.<sup>9</sup> Laak ve ark. da TK ve LDL -K'nın eğer glisemik kontrol yeterli ise genellikle normal olduğunu vurgulamışlardır.<sup>10</sup> Syvanne ve ark. yaptıkları bir çalışmada HDL-K subgruplarını farklı bir yöntem; gradient jel elektroforez yöntemi ile çalışmışlar ve çalışma sonucunda TİP 2 diyabetikler ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulamamışlar ancak TG düzeylerine göre gruplandırdıklarında yüksek TG düzeyinin düşük HDL<sub>2b</sub>-K ve yüksek HDL<sub>3b</sub>-K konsantrasyonları ile anlamlı korele olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>11</sup> Werges ve ark. ise obezite ve hipertrigliseridemi yok ise HDL<sub>2</sub>-K düzeylerinin Tip 2 diyabetiklerde kontrol gruplarına göre anlamlı farkı olmadığını saptamışlardır.<sup>12</sup> Laakso ve ark. da başka bir çalışmalarında Tip 2 lerde temel olarak HDL ve HDL<sub>2</sub>-K'nın düşük olduğunu, TG'nin artmış olduğunu vurgulamışlardır. Bu durumun glisemi ve obezite derecesinden hafif olarak etkilendiği sonucuna varmışlardır.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda her iki grup da hafif kilolu grupta idi. TG değeri hasta grubunda normal değerlerin üzerinde idi. TG ile HDL-K arasındaki negatif korelasyon TG'nin HDL-K ile korele bulunduğu çalışmalar ile uyumlu bulundu. HbA1c düzeylerinin yüksek olması, TG ile HDL-K arasındaki pozitif ve negatif korelasyon olması glisemi düzeylerinin dislipidemiye etkiletiğini düşündürmektedir. Bizim elde ettiğimiz bulgular glisemi regülasyonu bozuk olan Tip 2 diyabetiklerde aterosklerozun önlenmesinde glisemi regülas-

yonunun sağlanması ve dislipideminin tedavi edilmesinin değerini ve bundan HDL-K ve alt gruplarının izlenmesinin de parametre olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Her ne kadar biz çalışmamızda regüler olmayan glisemi ile hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi HDL ve alt grup düşüklüğünü vurgulasak da bu konuda uzun süreli ve çok merkezli çalışmalar yapmak uygun olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Laws A, Marcus EB, Grove JS, Curb JD. Lipids and lipoproteins as risk factors for coronary heart disease in men with abnormal glucose tolerance. *J Internal Medicine* 1993;234: 471 8.
2. Stone NJ, Blum CB, Winslow E. Management of Lipids in Clinical Practise, Professional Communications, Inc. First Edition, 1997:231 45.
3. Yoshikawa M, Sakuma N, Hibino T, et al. HDL3 exerts more powerful anti oxidative, protective effects against copper catalyzed LDL oxidation than HDL 2. *Clin Biochem* 1997; 30: 221 5.
4. Stein EA, Gary LM. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Carl AB, Edward RA (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 1002 93.
5. Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, et al. Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res* 1982; 23: 1206 11.
6. Weight MJ, Coetzee HS, et al. Lecithin: Cholesterol acyltransferase activity and high density lipoprotein subfraction composition in type 1 diabetic patients with improving metabolic control. *Acta Diabetol* 30;1993: 159 65.
7. İpbüker A. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi, Sendrom 1997; 9: 27.
8. Warnick RR, Benderson JM, Albers JJ. Quantification of high density lipoprotein subclasses after separation by dextran sulphate and Mg+2 precipitation. *Clin Chem* 1982; 28: 1574.
9. Verges B. Anomalies of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Rev Med Interne* 1991;12: 277 81.
10. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Diyabetes Complications* 1997;11: 137 41.
11. Syvanne M, Ahola M, Lahdenpera S, et al. High density lipoprotein subfractions in non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Lipid Res* 1995;36: 573 82.
12. Verges B, Brun JM, Vaillant G, et al. Influence of obesity and hyper triglyceridaemia on the low HDL2 cholesterol level and on its relationship with prevalence of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diyabete Metab* 1992; 18:289 97.
13. Laakso M, Voutilainen E, Sarlund H, Aro A, Pyorala K. Serum lipids and lipoproteins in middle-aged non insulin dependent diabetics. *Atherosclerosis* 1985; 56:271 81.