

Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Lipoprotein (a) Düzeyleri

LIPOPROTEIN (a) LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Mehmet Akif BÜYÜKBEŞE*, Fatma İNANÇ GÜLER**, Ali ÇETİNKAYA*,
Aytekin GÜVEN***, Metin KILINÇ**

* Yrd.Doç.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Yrd.Doç.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Amaç: Lipoprotein (a) [Lp (a)]'nın aterosklerotik kalp hastalığı riskini arttırdığı bildirilmektedir. Metabolik bir hastalık olan diabetes mellitus aterosklerotik kalp hastalığının oluşumunu hızlandırmaktadır. Tip 2 diabetes mellitusu olan kişilerde Lp (a)'nın yüksek olup olmadığını araştırmak için bu çalışmayı planladık.

Materyel ve Metod: 9'u erkek, 18'i kadın tip 2 diabetes mellitusu olan 27 kişi hasta grubunu; 7'si erkek, 13'ü kadının 20 kişi de sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu. 12 saatlik açlık periyodundan sonra Lp (a), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), total kolesterol, LDL-kol, trigliserid, HDL-kol, ürik asid için kan; kreatinin klirensi için kan ve idrar örnekleri alındı. Lp (a) ve CRP nefelometrik yöntemle (Behring BN 100), idrar proteini triklorasetik asit yöntemiyle, ESH Westergenle (Greiner labor teknik) değerlendirilirken; diğerleri otomatik biyokimya analizöründe (Dade Behring RA) çalışıldı. Plazma Lp (a) verilerinin dağılımının sola doğru olması ve her iki grubun bireylerinin 30'un altında olması nedeniyle istatistik hesaplamalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Diabet hastalarında ortalama Lp (a) düzeyi 35.15 ± 32.55 mg/dl iken, kontrol grubunda 18.42 ± 13.61 mg/dl idi ($p = 0.022$, $Z = -2.283$). Ortalama total kolesterol, proteinüri ve CRP düzeyleri diabetlilerde istatistiki olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Lp (a) tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yüksek bulundu. Öncül endotel hastalığını göstermede CRP gibi yararlı bir parametre olup olmadığının araştırılması için daha geniş popülasyonda araştırmalar gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein (a), Tip 2 diabetes mellitus

T Klin Kardiyoloji 2002, 15:181-184

Summary

Purpose: Lipoprotein (a) [Lp (a)] is reported as one of the parameters that increase the risk of atherosclerotic heart disease. Type 2 diabetes mellitus, a metabolic disorder accelerates this process. We aimed to find out whether Lp (a) is higher or not in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Method: 27 patients with type 2 diabetes mellitus of whom 9 were male and 18 were female were enrolled the study. Control group had 7 male and 13 female, relatively healthy subjects. After 12 hour period blood samples were drawn for Lp (a), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), total cholesterol, LDL-chol, triglycerides, HDL-chol, uric acid, creatinine clearance. Lp (a) and CRP were studied via nephelometric method (Behring BN,100), urine protein was evaluated via trichloroacetic acid (TCA) method and ESR via Westergen method (Greiner labor teknik). Others were studied biochemical autoanalyser (Dade Behring RA). Since the data of plasma Lp (a) had a left trend distribution and number of subjects enrolled were below the number of 30, Mann-Whitney U test was used.

Results: Age and sex distribution were alike. There was no relationship between Lp (a) and age, sex and duration of diabetes. Mean Lp (a) in patients with diabetes were 35.15 ± 32.55 mg/dl and in subjects as control group was 18.42 ± 13.61 mg/dl. This was significant statistically ($p = 0.022$, $Z = -2.283$). Mean total cholesterol, proteinuri and CRP levels were higher statistically in patients with diabetes mellitus.

Conclusion: Lp (a) was found higher in patients with type 2 diabetes mellitus. We thought that higher population was necessary to confirm that Lp (a) should be a valuable parameter like CRP to demonstrate premature endothelial disorders.

Key Words: Lipoprotein (a), Type 2 diabetes mellitus

T Klin J Cardiol 2002, 15:181-184

Lipoprotein (a) [Lp (a)] yapısal olarak LDL'ye benzeyen, ancak ondan farklı olarak apolipoprotein B-100'e disülfid bağ ile bağlanmış apolipoprotein (a) içeren bir lipoproteindir (1-3). Lp (a)'nın

aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmektedir (4). İnsüline bağlı olmayan diabet (tip 2 diabet) ateroskleroza hızlandırarak diabetin bir makrovasküler komplikasyonu

olan koroner arter hastalığına neden olabilmektedir. Bu durum Lp(a) ile ilişkilendirilmektedir (5). Biz de tip 2 diabetli kişilerde Lp (a) düzeyleri ve öteki lipid parametrelerini, kontrol grubu ile karşılaştırarak aralarında belirgin bir fark olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık.

Materyel ve Metod

Tip 2 diabet tanısı konmuş 27 kişi (9 erkek, 18 kadın, ortalama yaş 50 ± 9 yıl) çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu ise diyabetik olmayan sağlıklı 20 kişiden (7 erkek, 13 kadın, ortalama yaş 48 ± 8 yıl) oluşturuldu. Diabet süreleri kaydedildi. Gruplardan hiçbirisinde antilipidemik ilaç kullanan kimse yoktu. Hem çalışma grubu, hem de kontrol grubundan biyokimyasal incelemeler için 12 saatlik açlık periyodunu takiben kan örnekleri alındı. Tüm olgularda Lp (a), total kolesterol, LDL-kol, HDL-kol, trigliserid, kreatinin, ürik asid, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin klirensi ve 24 saatlik idrarda protein düzeyleri bakıldı. Lp (a) ve CRP nefelometrik yöntemle (Behring BN 100), total kolesterol, LDL-kol, HDL-kol, trigliserid, kreatinin, ürik asid ve idrar kreatinini otomatik biyokimya analizöründe (Dade Behring RA), ESH Westergren yöntemiyle (Greiner labor teknik), idrar protein düzeyleri ise triklorasetik asit (TCA) yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analizler

Analizlerde SPSS 8.0 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplara ait kantitatif değerler \pm standart sapma olarak verildi (Tablo 1). Plazma Lp (a) değerleri sola dayalı dağılım gösterdiği ve olgu sayısı her iki grup için 30'un altında olduğu için **Mann Whitney U** testi uygulandı (Şekil 1).

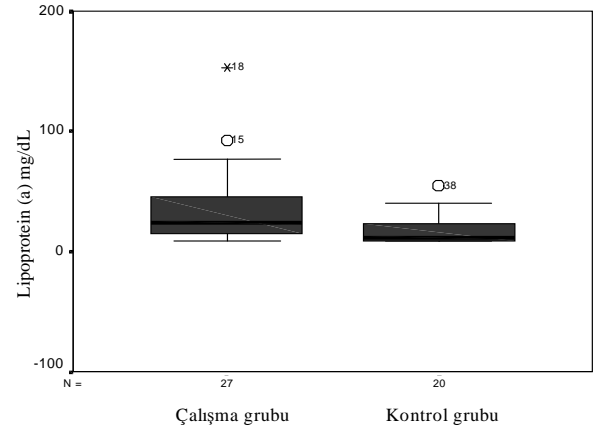
Bulgular

Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. 9'u erkek, 18'i kadın 27 kişiden oluşan diabetik grupta yaş ortalaması 50 ± 9 yıl iken; 7'si erkek 13'ü kadın 20 kişiden oluşan kontrol grubunun ortalama yaşı 48 ± 8 yıl idi. Ortalama diabet yılı 7.18 ± 6.56 olarak bulundu. Yöntem, Lp(a)'nın 30 mg/dl'nin üzerindeki değerleri ateroskleroz için riskli olarak verirken, çalışma grubunun ortalamaları 35.15 ± 32.55 , kontrol grubununki ise $18.42 \pm$

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının Lp(a) ve diğer parametreler açısından değerlendirilmesi.

	Çalışma Grubu (N= 27)	Kontrol Grubu (N= 20)	P
Lp (a)	35.15± 32.55	18.42±13.61	0.022
Total Kolesterol	181.70±26.37	167.44±29.62	0.044
LDL	98.61±19.57	91.61±25.94	AD
HDL	42.60±8.26	45.29±14.70	AD
Trigliserid	187.55±129.78	165.33±107.03	AD
ESH	17.88±12.66	17.70±10.11	AD
Kreatinin	0.90±0.19	0.84±0.17	AD
Kreatinin klirensi	95.74±35.27	107.50±16.86	AD
Proteinüri	84.48±88.66	23.30±17.97	0.000
Ürik asit	5.71±8.56	3.92±0.84	AD
CRP	6.54±3.21	4.14±1.54	0.004

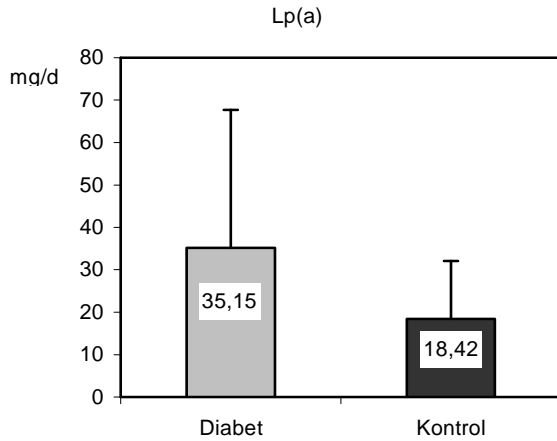
AD: Anlamli değil



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubunda plazma Lp (a) değerlerinin dağılımı.

13.61 bulundu. Bu durum istatistik olarak anlamlıydı (**p=0.022**, **Z=-2.283**) (Şekil 2). Ancak Lp (a) ile yaş, cinsiyet ve diabet yılı arasında ilişki kurulamadı (Tablo 1).

Total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (**p=0.044**, **Z=-2.013**) olmakla birlikte; HDL-kol, LDL-kol, trigliserid düzeyleri benzerdi. Proteinüri ve CRP ortalamaları da diabetik grupta belirgin derecede fazlaydı. Gruplar arasında ESH açısından fark bulunmazken; diabetiklerde Lp (a), ESH ile orta derecede bir korelasyon gösteriyordu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (**r=0,37**, **p=0.061**) (Tablo 1).



Şekil 2. Çalışma ve kontrol gruplarının Lp (a) düzeylerinin karşılaştırılması.

Tartışma

İlk defa Berg tarafından 1963’de Lp (a)’nın koroner kalp hastalıkları için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (6). Lp (a), endotel yüzeyinde fibrine ve plazminojen reseptörlerine bağlanmak üzere plazminojenle yarışabilmekte ve plazminojenin aktivasyonunu inhibe etmektedir (7). Bu durum fibrinolizi geciktirerek ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Lp (a)’nın LDL gibi oksidasyona uğrayabileceği ve makrofajlarca köpük hücresi meydana getirerek arter duvarına penetre olabileceği bildirilmektedir (8). Ayrıca çok sayıda çalışmada koroner ve tıkaçıcı arter hastalığı ile ilişkisi olduğu vurgulanmaktadır (5,9-13). Bu ilişki, özellikle erkeklerde, hipertansiyon, LDL-kol yüksekliği ve HDL-kol düşüklüğü gibi öteki bazı kardiyak risk parametrelerinin varlığında artmaktadır (9). Ülkemizde yapılan bir lipid tarama çalışmasında Lp (a)’nın batı toplumlarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Prematür kardiyovasküler hastalık öyküsü olanların, lipid profili normal koroner hastalarının, plazma Lp (a) düzeyleri yüksek olan hastaların aile bireylerinin bu parametre için monitörize edilmeleri önerilmektedir (15).

Lp (a) düzeylerine ELİSA, immundifüzyon, immunoturbidometrik yöntemlerle bakılmaktadır. Sonucusu en basit, en hızlı ve ekonomik olanıdır (16). Biz çalışmada nefelometrik yöntemi kullandık. Lp (a) düzeyleri 1 mg/dl ile 100 mg/dl arasında

da değişebilmektedir. Diabetli hasta grubumuzda ortalama değer 35 mg/dl idi ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Hastaların Lp (a) ortalamaları Özer ve ark’ın tip 2 diabetiklerde elde ettikleri değerlere yakındı (17). Yenigün ve ark da diabetiklerde yüksek sonuçlar elde etmişlerdir (18). Koroner kalp hastalığı riski özellikle 30 mg/dl üzerindeki değerlerde artmaktadır (6).

Diabetiklerde Lp (a)’nın LDL ile pozitif, trigliseridle negatif korelasyonu vurgulanırken (19); biz hasta populasyonunda böyle bir korelasyon bulamadık. Ancak ortalama kolesterol değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek idi (Tablo 1).

Diabetiklerde proteinürinin varlığı gerek mikrovasküler ve gerekse makrovasküler komplikasyonları arttırmaktadır. Östrojenlerin Lp (a)’yı azalttığı gösterilmiş olsa da (15) diabetiklerde ne cinsiyet, ne de yaş ve diabet süresi ile Lp (a) arasında ilişki kurulamamıştır (6,20). Çalışmamızın sonuçları da bunu doğrular niteliktedir. Metabolik kontrolün iyi ya da kötü olmasının Lp (a) düzeyini etkilemediği belirtilirken (17), tip 1 diabetli çocuklarda Hb A1-C’nin %11’in üzerinin kötü kontrollü olarak kabul edildiği bir çalışmada Lp (a) ortalamaları daha yüksek saptanmıştır (20). Hastalarda HbA1-C düzeylerine bakılmadığından çalışmamızda böyle bir karşılaştırılma yapılamamıştır.

Lp(a)’yı düşürmede “insülin like growth factor 1”in normal erişkin bireylerde serum Lp(a) düzeyini azaltabileceği belirtilmektedir (21). Statinlerin Lp(a) üzerinde etkisinin başarısız olduğu belirtilse de ülkemizdeki bir çalışmada yararlı sonuçlar bildirilmiştir (18). Akdeniz tipi diet, gemfibrozil ile birleştirildiğinde olumlu sonuçlar alınabileceği ifade edilmektedir (22).

Klasik lipid parametrelerinden başka Lp(a) ile CRP’nin de periferik vasküler hastalık için anlamlı risk oluşturduğu gösterilmiştir. Hatta CRP’nin standart lipid ölçümlerinden fazla ek prognostik gösterge olabileceği vurgulanmıştır (23). Diabetik hastalarda gerek Lp(a) gerekse CRP, kontrol grubundan yüksek bulundu. Rohde ve ark Lp(a)’nın CRP düzeyleriyle korelasyon gösterebileceğini ve kardiyovasküler risklerin habercisi olabileceğini belirtmiştir (24).

Tip 2 diabetlilerde daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak çalışmaların hastalığın komplikasyonları ile CRP arasındakine benzer ilişkinin Lp(a) ile de olup olmayacağına ışık tutabileceğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- Gaubatz J, Heideman C, Gotto A, Morisset J, Dahlen G. Human lipoprotein (a). Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-9.
- Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a); heterogeneity and biological relevance *J Clin Invest* 1990; 85:1709.
- Scott J. Lipoprotein (a) thrombotic and atherogenic. *BMJ* 1991; 303:663.
- Scanu AM, Scandrani L. Lipoprotein (a); Structure Biology and Clinical relevance *Adu Intern Med* 1991; 36:249.
- Gazzaruso C, Garzaniti A, Falcone C, Geroldi D, Finardi G, Fratino P. Association of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein (a) phenotypes with coronary artery disease in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2001; 18(7): 580-94.
- Bıyık İ, Toprak G, Toprak N. Lipoprotein (a) ya bir bakış *Medikal Network Kardiyoloji Dergisi* 1997; 4:362-7.
- Gurewich V, Mittleman M. Koroner kalp hastalığında Lipoprotein (a): *Jama (Türkçe Çeviri Tıp Dergisi)* 1995; 8(10):558.
- Smith EB, Cochran S. Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low density of lipoprotein, II. Preferential immobilization of Lipoprotein (a): *Atherosclerosis* 1990; 84:173.
- von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):434-9.
- Alseid M, Qabazard M, Shalthout A, Sharma PN. Impact of glycemic control on serum lipoprotein (a) in Arab children with type 1 diabetes. *Pediatr Int* 2001; 43(3):246-50.
- Cheng SW, Ting AC. Lipoprotein (a) level and mortality in patients with critical lower limb ischemia. *Eur J Endovasc Surg* 2001; 22(2):124-9.
- Pantoni L, Sarti C, Pracucci G, Di Carlo A, Vanni P, Inzitari D. Lipoprotein(a) serum levels and vascular diseases in an older Caucasian population cohort. *Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). J Am Geriatr Soc* 2001; 49(2):117-25.
- Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein(a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med* 2001; 110(1):71-2.
- Mahley RW, Palaoğlu KF, Atak Z et al. Turkish Heart Study. Lipids, lipoprotein, and apolipoproteins *J Lipid Res* 1995; 36(4):389.
- Scanu AM: Lipoprotein(a). *Jama* 1992; 303:663.
- Molinari FA, Pichler PF, Grill Hoter H, Kostner GM. Immunoturbidometric determination of lipoprotein (a). Improvement in the measurement of turbid and triglycerid rich samples. *Clin Chim data* 1995; 235(1):59.
- Özer EM, Akın V, Kutlu H. Tip II Diabetes mellitus'ta lipoprotein (a) düzeylerinin metabolik kontrol ile ilişkisi *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1995; 5(1): 21-6.
- Yenigün M, Ayer M, Şar F, Temiz LÜ, Kaftancıoğlu Ş, Bilir S. Diabetli olan ve olmayan hiperlipidemik hasta gruplarında simvastatin tedavisinin Lipoprotein (a) ve lipid fraksiyonları üzerine olan etkisi. *Göztepe Tıp Dergisi* 1995; 10(4): 171-7.
- Hernandez C, Chacon P, Garcia-Pascual L, Simo R. Differential influence of LDL cholesterol and triglycerides on lipoprotein(a) concentrations in diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(2):350-5.
- Alsaed M, Qabazard M, Shaltout A, Sharma PN. Impact of glycemic control on serum lipoprotein (a) in Arab children with type 1 diabetes. *Pediatr Int* 2001; 43(3):246-50.
- Oscarsson O, Lundstam U, Gustafsson B, Wilton P, Fden S, Wiklund O. Recombinant human insulin-like growth factor-1 decreases serum lipoprotein (a) concentrations in normal adult men. *Clin Endocrinol Oxf* 1995; 42(6):673.
- Simoni G, Gianotti A, Ardia A, Baiardi A, Civalieri-D. Gemfibrozil and mediterranean diet for patients with high plasma levels of lipoprotein (a) and cholesterol pilot study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 2:347.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictor of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-5.
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84(9):1018-22.

Geliş Tarihi: 28.01.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet Akif BÜYÜKBEŞE
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,
KAHRAMANMARAŞ
tkxmab@hotmail.com