

# İnsüline Bağımlı Diabetes Mellituslu Hastalarda HbA1c ile Serum İnsülin, Kolesterol ve Trigliserit Düzeyleri Arasındaki İlişki

Dr.Ahmet KIZILTUNÇ\*  
Dr.ibrahim PİRİM\*  
Dr.Alaaddin KANKILIÇ\*  
Dr.Fevzi POLAT\*  
Dr.Bekir Sami UYANIK\*

Bir pediatri uzmanının bir yılda muayene ettiği hastaların önemli bir bölümünü oluşturan Tip I diabetli hastalar insülin yetmezliği ile karakterizedir (1). Bu hastalarda kan glukozunun normalleştirilmesi, mikrovasküler hastalık, periferik nöropati ve aterosklerotik komplikasyonların gelişimini azaltmak, hekim için önemli bir klinik sorundur (2,3).

Tip I diabetlilerin plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarında genellikle anormallikler meydana gelir. Plazma lipid anormallikleri özellikle iyi kontrol altına alınmamış Tip I diabet hastalarında görülür. Bu hastaların lipid tablosunda en sık gözlenen lipid bozukluğu gerek açlık gerekse tokluk trigliserit konsantrasyonlarından yükselmez. Total kolesterol konsantrasyonları hafifçe artabilir (4,5).

Normal hemoglobinin (HbA) glukozla nonenzimatik olarak bağlanmasına hemoglobin glikozilasyonu denir. Bu, glikozillenmiş hemoglobin (GHb) veya HbA1c olarak bilinmektedir (6). Uzun süreli hiperglisemi daha çok hemoglobin A'nın glikozillenmesine neden olur. Glikozile hemoglobin fraksiyonunun ölçülmesi diabetik kontrolün değerlendirilmesinde önemli olup serum örneğinin alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir zaman süresinde kan glukoz konsantrasyonlarını yansıtan bir yöntemdir (8,9).

Kan glukoz konsantrasyonlarının tersine glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) konsantrasyonları saatten saate oynama göstermezler. Bu nedenle kontrolün uzun süreli değerlendirilmesinde yararlıdır. HbA1c özellikle kontrolün iyi olmadığı vakalarda klinik muayeneden önce hastanın kendini hekim muayenesine hazırlamada önem arzeden bir glikozilasyon göstergesidir (6-9).

Bu çalışma Tip I diabetes mellitusun seyrinde meydana gelen hipergliseminin bir göstergesi olan HbA1c değerleri ile lipid metabolizması ve insülin arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile planlandı.

## MATERYEL VE METOD

Hasta, fakat tedaviye alınmamış 88 Tip I diabetli hastadan 12 saatlik açlığı takiben 10 cc kan alındı. Bu kanın 3 cc'uk kısmı EDTA'lı tüplere alınarak HbA1c tayini için hemen kullanıldı. Kanın geriye kalan 7 cc'lik kısmı 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrıştırılan bu serum kolesterol, insülin ve trigliserit tayini yapılabildiği kadar deep-freeze'de bekletildi.

Glukoz tayini: Glukoz oksidaz metodu ile Glu-ciñset (Sclavo) tayin kiti kullanılarak süper Z 818 Mitsubishi Co oto analizöründe 510 nm'de çalışıldı ve sonuçlar mg/dl olarak bulundu.

GHb tayini: Affinité kromatografi tekniği ile hazırlanmış affinité kolonları (Glyc-Atfin GHb. Isolab tayin kiti, Code no: SG-6200) kullanılarak yapıldı. Prensipte olarak GHb diğer hemoglobinlerden Glyc-Affin-GHb kolonundan hemolizat (50 pl total kan+400 pL numune hazırlama reaktif) geçirilerek ayrılır (10,11). Kolondaki reçine agarozla bağlı boronat grupları ihtiva etmektedir. Hemolizat, kolondan geçerken glikozile hemoglobinler boronatlara bağlanırlar. Boronat gruplarına bağlanmayan nonglikozile hemoglobinler öncelikle elue edilirler. GHb'leri boronat gruplarından ayıran ikinci bir tampon kolondan geçirilerek GHb'ler de elue edilirler, ilk ve sonraki eluatların 415 nm'deki dansiteleri ölçülerek % GHb hesaplanır (10,11).

%GHb hesabı için:

100 G

%GHb =  $\frac{100G}{G+10N}$  formülü kullanıldı.

G+10N

G: Glikozile hemoglobin absorbansı

N: Nonglikozile hemoglobin absorbansı

insülin: DSL insülin RIA kiti kullanılarak radyoimmunoassay metodu ile serumda ölçüldü (katalog no: DSL 1600).

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ERZURUM

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait veriler

Parametre	Hasta Grubu X±SD n=88	Kontrol Grubu X±SDn=20	t	p
HbA1c (%)	16.24±5.75	6.43±1.32	9.803	<0.001
İnsülin (µU/ml)	1.228±0.77	16.48±6.87	-9.90	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	222±112	166±41.7	2.86	<0.01
Kolesterol (mg/dl)	210±66	166.4±18.2	4.06	0.001
Yaş (yıl)	27.02±4.66	24.75±5.71	1.56	>0.05
Glukoz (mg/dl)	189.36±26.42	98.32±13.22	7.912	<0.001

Kolesterol tayini: Fast-Cholesterol (Sclavo) tayin kiti kullanılarak Mitsubishi Co Süper Z-818 otoanalizöründe kolorimetrik metotla analiz edildi. 510 nm dalga boyunda sonuçlar ölçüldü ve mg/dl olarak verildi.

Trigliserit tayini: Serumda trigliserit kantitatif analizi için Trigli-Cinet 2 (Sclavo) kiti kullanılarak Mitsubishi Co Süper Z-818 otoanalizöründe kolorimetrik metotla çalışıldı. Sonuçlar 500 nm dalga boyunda ölçüldü ve mg/dl olarak verildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 88 Tip I diabetes mellituslu (yaş ortalaması 27.02±4.66 yıl ve ortalama hastalık süresi 4.8 yıl) hasta ve 20 kişilik (yaş ortalaması 24.75±5.71 yıl) kontrol grubundan elde edilen değerlerin ortalaması (X) ve standart sapmaları (±SD) Tablo 1'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan HbA1c, insülin, trigliserit ve kolesterol değerleri arasındaki farkların çok önemli olduğu yaşlarının arasındaki farkın ise önemsiz olduğu görüldü.

Çalışmamızda Tip I diabetes mellituslu hastada HbA1c'nin serum insülin, kolesterol, trigliserit ve yaşla olan korelasyonu incelendi. Bu parametreler arasındaki korelasyon değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar stüdent's t testi ile, korelasyon bulguları spearmenrank metodu kullanılarak hesaplandı.

Tablo 2. HbA1c ve diğer parametreler arasındaki korelasyon bulguları

HbA1c	r	P
insülin	-0.753	<0.001
Trigliserit	0.512	<0.01
Kolesterol	0.645	<0.001
Yaş	0.389	<0.05

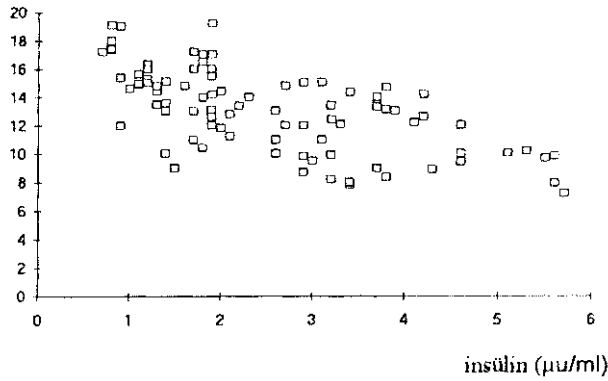
Çalışmamızda HbA1c ile insülin arasında negatif bir korelasyon bulundu (r=-0.753 p<0.001). HbA1c ile trigliserit arasında pozitif bir korelasyon tesbit edildi (r=0.512 p<0.01). Kolesterol ve HbA1c arasında yine pozitif bir korelasyon belirlendi (r=0.645 p<0.001). HbA1c'nin yaş ile olan karşılaştırılmasında çok az önemli pozitif bir korelasyon tesbit edildi (r=0.389 p<0.05).

HbA1c ile İnsülin, trigliserit ve kolesterol arasındaki ilişkiler grafik olarak Şekil 1,2,3'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

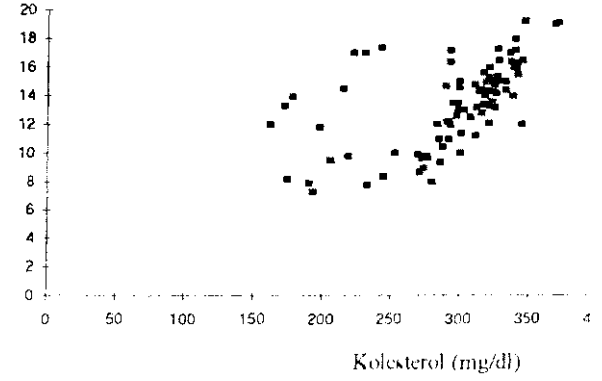
Bu çalışmaya insüline bağımlı DM'lu hastalarda HbA1c değerlerinin serum kolesterol, trigliserit ve insülin konsantrasyonlarıyla olan ilişkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Bulunan değerler İstatistiksel olarak önemli olup, daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirildi.

HbA1c (%)

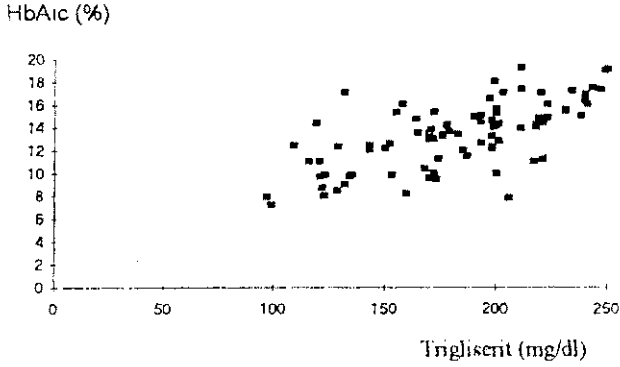


Şekil 1. HbA1c ve serum insülin konsantrasyonu arasındaki korelasyon (r=0.753 p&lt;0.001)

HbA1c (%)



Şekil 2. HbA1c ve serum kolesterol konsantrasyonu arasındaki korelasyon (r=0.645 p&lt;0.001)



Şekil 3. HbA1c ve serum trigliserit konsantrasyonu arasındaki korelasyon ( $r=0.512$   $p<0.01$ )

Kortland ve ark (12) diabetli hastalarda yapmış oldukları çalışmada hasta HbA1c değerleriyle kontrol grubundaki HbA1c seviyesi arasında anlamlı derecede fark tesbit ettiler ( $p<0.001$ ) (12). Bizim çalışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu HbA1c seviyeleri arasında anlamlı derecede fark gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Biz bunu yükselmiş kan glukoz konsantrasyonunun serum ve eritrosit proteinlerinin glikozilasyonuna yol açmasına bağlıyoruz (7).

Ohta ve ark. (13) Tip I DM'lu hastalarda insülin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek buldular ( $p<0.001$ ). Bu çalışmamızda hastaların insülin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak tesbit edildi ( $p<0.001$ ). insüline bağımlı diabetesin sebebi olan pankreas Langerhans adacıklarından B hücrelerinin hasarına ve sonuçta B hücrelerinin kaybına bağlı olarak insülin üretiminin ortadan kalkmasına bağlıdır (1,2).

Kolesterol ve trigliserit değerlerinin hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Ohta ve ark (13) hasta grubunun değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde arttığını müşahade ettiler ( $p<0.001$ ) (13). Bizim çalışmamızdaki TG ve kolesterol değerleri de Ohta ve arkadaşlarının araştırmasına uygunluk gösterdi. Sırasıyla, hasta kolesterolü ve trigliserit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ) ve ( $p<0.01$ ). Çünkü yağ dokusunun %90'ını trigliseritler

teşkil eder. insülin yağ dokusunda lipolizi önlerken trigliserit oluşumunu artırır, insülin eksikliği, yokluğu veya etkisizliği lipolizin artmasına sebep olur. Tip I DM'lu hastalarda lipoprotein lipaz aktivitesinin artması sonucu lipoliz hızlanarak plazma ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin konsantrasyonları artar. Plazmada artmış olan FFA'leri Asetil CoA oluşumunu artırarak daha fazla kolesterol sentezlenmesine sebep olur (14,15).

Ohta ve arkadaşları (13) Tip I DM'lu hastalarda kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit ettiler ( $p<0.01$ ). Bizim çalışmamızda ise hastalarla kontrol grubunun yaşları arasında fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

Ohta ve arkadaşları (13) insülin bağımlı DM'lu hastalarda HbA1c ve insülin değerleri arasında önemli negatif korelasyon tesbit ettiler ( $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda Ohta ve arkadaşlarının (13) çalışmasına uygunluk gösterdi ( $r=-0.753$   $p<0.001$ ). Kennedy (19) ve Thallassinos (20) glikozillenmiş hemoglobin ve plazma kolesterol metabolizması arasındaki korelasyon değerlerini diabetiklerde bir indikatör olabileceğini iddia ettiler. Bu korelasyon glikozillenme ile lipid metabolizması bozukluğunun birlikte seyrettiğini göstermektedir.

Nakashima ve ark (16) Tip I DM'lu hastaların HbA1c ve TG değerleri arasında yine anlamlı pozitif bir korelasyon tesbit ettiler ( $p<0.001$ ). Artmış GHb ve plazma TG seviyeleri arasındaki korelasyon diabetli hastalarda önemli bir bulgudur (19,20). Bizim hasta grubumuzun HbA1c ve serum TG değerleri arasında pozitif bir korelasyon görüldü ( $r=0.512$   $p<0.01$ ).

Wersch ve arkadaşları (17) Tip I DM'lu hastaların HbA1c ve yaşları arasında korelasyon tesbit edemediler. Bizim çalışmamızda hasta grubunun HbA1c ve yaşları arasında çok az anlamlı pozitif korelasyon görüldü ( $r=0.389$   $p<0.05$ ). Bu artan yaş ile glukozu metabolize etme hızının azalmasına bağlanabilir (21).

Sonuç olarak, bu çalışma HbA1c ile insülin ve lipid metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaları teyit etmektedir. Biz insüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda HbA1c, insülin, serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinin hastaların takip ve tedavisinde önemli kriterler olarak hekime yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Christau B, Kromann H, Christy M, et al. Incidence of Insulin dependent diabetes mellitus (0-29 years at onset) In Denmark. Acta Med Scand 1979; 62(Suppl):54.
2. Christau B, Kromann H, Anderson O, et al. Incidence, seasonal and geographical patterns of juvenile onset Insulin dependent diabetes mellitus in Denmark. Diabetologia 1977; 13:281.
3. Aoki TT, Vlachokosta FV, Foss MC. Evidence for restoration of hepatic glucose processing In type I diabetes mellitus. J Clin Invest 1983; 71:837.
4. Aoki TT, Benmaika MM, Okimura Mc, et al. Hepatic activation: Revolutionary treatment of type I diabetes mellitus. Diabetes 1990; 39(Suppl):119.
5. Calvert GD, Graham JJ, Mannik T, Wise PH, Yeates EA. Effects of therapy on plasma high density lipoprotein Cholesterol concentration in diabetes mellitus. Lancet 1978; 2:66-8.
6. Splcer KM, Allen RC, Buse MG. A simplified assay of hemoglobin A1c diabetic patients by use isoelectric focusing and quantitative microdensitometry. Diabetes 1978;27:384-8.

7. Kennedy L, Baynes JM. Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984; 26:93.
8. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructoseamine: A new approach to the estimation of serum glycosylation. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1982; 127:87-95.
9. Johnson RN, Baker JR. More on fructoseamine assay as index of glycated protein. *Clin Chem* 1986; 32:1995-6.
10. Abraham EC, Perry RE, Stallings M. Application of affinity chromatography for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins. *J Lab Clin Med* 1983; 102(2):187-97.
11. Willey DG, Rosenthal MA, Caldwell S. Glycosylated hemoglobin and plasma glycoprotein assays by affinity chromatography. *Diabetologia* 1984; 27:56-8.
12. Kortland W, Benschop C, Erkelens DW, and Thijssen JHH. A simple method for the measurements of total and glycosylated apolipoprotein-B and its relevance to apolipoprotein-B metabolism in diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1989; 186:109-18.
13. Ohta T, Nakamura RIE, Nishizaki S, Konama M, and Matsuda K. Lipid and apolipoprotein composition of two species of Apo A-I containing lipoproteins in young girls with insulin-dependent diabetes mellitus. Vol 28, No:1. Printed in U.S.A. Printed 1990.
14. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 1985; 36:429.
15. Kono T. Action of insulin on glucose transport and cAMP phosphodiesterase in fat cells. Involvement of two distinct molecular mechanisms. *Recent Prog Horm Res* 1983; 30:519.
16. Nakashima K, Nishizaki O, and Andoh Y. Acceleration of hemoglobin glycation with aging. *Clinica Chimica Acta* 1993; 215:111-8.
17. Vanwersch JWJ, Westerhuis LWJMM, and Venekamp WJRR. HbA<sub>1c</sub> and serum fructosamine in diabetic patients: Relationship to age, clotting and fibrinolysis parameters and urinary microalbumin excretion. *Clinica Chimica Acta* 1991; 201:99-104.
18. Soeldner JS, Srikamas S, et al. Pre-hyperglycemic diabetes mellitus. *Clin Chim* 1986; 10(Suppl B):7-18.
19. Kennedy AL, Lappin TRJ, et al. Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* 1978; 2:1191-4.
20. Thalassinou NC, Sioula L, et al. Glycosylated hemoglobin correlations to plasma lipids in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1983; 261(Suppl):51-2.
21. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28:1095-101.