

Diabetik Retinopati ve Lipoprotein A

DIABETIC RETINOPATHY AND LIPOPROTEIN (a)

Oya TEKELİ*, Turan TURHAN**, Özlem EVREN ABBASOĞLU*,
Emin GÜRSEL***, Ali GÜÇTEKİN****

* Uzm.Dr., Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği,

** Uzm.Dr., Ankara Numune Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuvarı,

*** Doç.Dr., Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği, Şefi,

**** Dr., Ankara Numune Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuvarı, Şefi, ANKARA

Özet

Lipoprotein (a) (Lp(a)) antifibrinolitik etkiye sahip olup, küçük damarların oklüzyonuna yol açabilir ve diabetik retinopati için bir risk faktörü olabilir. Mikroalbuminüri olan diabetiklerde de artmış Lp(a) seviyeleri bildirilmiştir. Bu çalışmada da diabetik retinopati ile, serum Lp(a) ve mikroalbuminüri (MA) arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grubu proliferatif diabetik retinopatisi (PDR) olan 25, 2. grubu nonproliferatif diabetik retinopatisi (NPDR) olan 25 ve 3. grubu diabetes mellitusu olan (DM) olan, ancak retinopatisi olmayan 25 hasta, kontrol grubunu ise sağlıklı 35 kişi oluşturmuştur. Hastalarda ve kontrol grubunda açlık kan şekeri (AKŞ), Lp(a) ve idrar albumin seviyeleri ölçülmüştür.

Birinci grupta, Lp(a) seviyesi yüksek olan hasta sayısı istatistiksel olarak 2. gruptan farklı değilken, 3. grup ile karşılaştırıldığında bu sayı anlamlı olarak yüksekti ($\chi^2=12.86$, $sd=3$, $p=0.005$). Mikroalbuminüri açısından 1. ve 2. grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken, 3. grupta ilk 2 gruba göre MA olan kişi sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($\chi^2=16.68$, $sd=2$, $p=0.0002$). Üç grup arasında AKŞ yüksekliği olan kişi sayısı açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($\chi^2=4.17$, $sd=2$, $p=0.125$).

Sonuç olarak, PDR'si olan hastalar DR'si olmayanlara göre daha yüksek serum Lp(a) düzeyine ve mikroalbuminüri oranına sahiptir. Bu bulgular Lp(a)'nın ve mikroalbuminürinin, proliferatif retinopatiye yol açan mekanizmalarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Diabetik retinopati,
Lipoprotein (a), Mikroalbuminüri

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:167-170

Summary

Lipoprotein (a) (Lp(a)) has an anti-fibrinolytic effect and may cause the occlusion of small vessels and, therefore, be a risk factor for diabetic retinopathy. Increased Lp(a) levels were reported in diabetic patients with microalbuminuria. In this study the relationship between Lp(a), microalbuminuria and diabetic retinopathy was assessed.

The patients were divided into three groups. First group had 25 patients with proliferative diabetic retinopathy, second group had 25 patients with nonproliferative diabetic retinopathy and third group had 25 patients without diabetic retinopathy. The control group had 35 healthy subjects. Lp(a), urinary albumin levels and fasting blood glucose levels were measured in the patients and control group.

In the first group the number of patients with increased Lp(a) levels were not significantly higher than second group, but there was statistically significant difference between group 1 and 3 ($\chi^2=12.86$, $sd=3$, $p=0.005$). There was no statistically significant difference between group 1 and 2 related to the number of patients with MA. The number of patients with MA were detected significantly lower in the third group ($\chi^2=16.68$, $sd=2$, $p=0.0002$). There were no statistically significant difference between group 1, 2 and 3 according to the number of patients with high fasting blood glucose levels ($\chi^2=4.17$, $sd=2$, $p=0.125$).

As a result diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy had higher serum Lp(a) levels and higher rate of microalbuminuria versus those without diabetic retinopathy. These findings suggest that Lp(a) and microalbuminuria may play a role in the mechanism leading to proliferative retinopathy.

Key Words: Diabetes mellitus, Diabetic retinopathy,
Lipoprotein (a), microalbuminuria

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:167-170

Geliş Tarihi: 02.11.1999

Yazışma adresi: Dr.Oya TEKELİ
Basınstepe Sitesi D2 Blok NO/3
Çankaya, ANKARA

T Klin J Ophthalmol 2000, 9

İnsülin bağımlı diabetiklerin yaklaşık %90'ında hastalığın tanısından 15 yıl sonra retinopati gelişmektedir. Otuz yıl sonra ise bu hastaların %40'ında proliferatif retinopati gelişir. Hastalığın süresi, HLA haplotipleri,

167

metabolik kontrolün derecesi, yüksek kan basıncı gibi risk faktörleri bunda etkili olmaktadır. Ancak retinopati ilerlemesinin nedeni, tamamen HbA1c ve diğer bilinen parametrelerle açıklanamamaktadır (1).

Lp(a) düşük dansiteli bir lipoprotein partikülüdür ve atherosklerotik ve trombotik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (2). Lp(a), plazminojen ile plazminojen aktivatör reseptörlerine bağlanmak için yarışa girerek, antifibrinolitik etki gösterir. Lp(a)'nın plazma düzeyi sıkı bir genetik kontrol altında olduğundan, hayat boyu sabit seviyelerde kalmaktadır. Bununla birlikte DM, son dönem renal hastalık, siroz gibi kronik hastalıklarda ve özellikle kadınlarda puberte, menapoz, gebelik dönemlerinde Lp(a) seviyelerinin değişebileceği saptanmıştır (3). Bu özellikleri nedeniyle Lp(a)'nın, diabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonlarında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Diabetin önemli komplikasyonlarından biri de nefropatidir. Nefropatinin en erken bulgusu ise mikroalbuminüridir (MA). Yapılan bazı çalışmalarda mikroalbuminüri olan insülin bağımlı diabetiklerde veya diabetik retinopati vakalarında yüksek Lp(a) seviyeleri bildirilmiştir. Buna karşın insülin bağımlı olmayan diabetiklerde düşük Lp(a) seviyeleri bildirilmiş, mikroalbuminüri ile korelasyon gösterilememiştir (4).

Biz çalışmamızda serum Lp(a) yüksekliği ve mikroalbuminüri ile, diabetik retinopati arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Haziran 1998-Şubat 1999 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği Retina Birimine müracaat eden, 5 yıl ve daha uzun süredir DM'ü olan hastalar alındı. Kontrol grubu ise sağlıklı 35 kişiden oluşmaktaydı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta proliferatif diabetik retinopatisi olan 25, 2. grupta nonproliferatif diabetik retinopatisi olan 25 ve 3. grupta DM'ü olan, ancak retinopatisi olmayan 25 hasta bulunuyordu. Çalışmada yer alan hastaların tümünde tip 2 DM vardı. Hastalarda plazmada AKŞ, Lp(a) ve idrarda MA seviyelerine bakıldı.

Serum Lp(a) düzeyi, Beckman Array Protein System Nephelometer ve Beckman kiti kullanılarak nefelometrik yöntem ile ölçüldü. Normal değerler 0-300 mg/l olarak alındı.

İdrar albümin düzeyine nefelometrik yöntem kullanılarak, spot idrarda bakıldı. 0-1.9 mg/dl arası değerler normal, 1.9 mg/dl'nin üzeri ise mikroalbuminüri olarak kabul edildi.

AKŞ glukoz oksidan metodu ile randox kiti kullanılarak, Olympus AU800 oto analizörü ile bakıldı. Normal değerleri 75-115 mg/dl olarak kabul edildi.

Yaşlar arası istatistiksel fark için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Lp(a), MA ve AKŞ açısından gruplar arasında fark olup olmadığını anlamak için Ki-kare testi uygulandı. Eğer gruplar arası fark varsa, bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için, gruplar ikili ikili Ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası fark Lp(a), MA ve AKŞ ortalamalarına göre değil, bu üçünün normal ve yüksek değerlerde olduğu kişi sayısına göre hesaplanmıştır.

Bulgular

Birinci grupta yer alan hastaların 11'i erkek (%44), 14'ü kadın (%56) olup, yaş ortalamaları 55.28±8.61 di. İkinci grupta yer alan hastaların 10'u erkek (%40), 15'i kadın (%60), yaş ortalamaları ise 54.68±7.86'dı. Üçüncü grupta ise hastaların 10'u erkek (%40), 15'i kadındı (%60), yaş ortalamaları da 56.56±2.40'dı. Kontrol grubunda 16 kadın (%54.3), 19 erkek (%45.7) vardı ve yaş ortalaması 55.2±1.71 di. Hasta grupları ve hastalarla kontrol grubu arasında, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu (sırası ile p=0.918, p=0.632). Hastalık süresi 1. grupta 13.44±4.24, 2. grupta 11.2±2.39, 3. grupta ise 11±3.42 yıldır. İstatistiksel olarak hastalık süreleri açısından 3 grup arasında fark yoktu. PDR olan 6, NPDR olan 1 ve DR olmayan 1 hasta insülin kullanırken, diğerleri oral antidiabetik kullanıyordu. PDR olan hastaların 6'sında, NPDR olanların 4'ünde ve DR olmayanların 2'sinde hipertansiyon mevcuttu.

Birinci grupta Lp(a) ortalama değerleri 353.48±66.92, 2. grupta 268.44 ± 65.18, 3. grupta ise 152.84 ± 34.36'dı. Kontrol grubunda ise 144.54 ± 26.08'di. Birinci grupta mikroalbumin ortalama değerleri 133.70 ± 32.28, 2. grupta 50.74 ± 17.80, 3. grupta ise 37.104 ± 20.81'di. Birinci grupta AKŞ ortalama değerleri ise 222.96 ± 17.31, 2. grupta 220.6 ± 17.12, 3. grupta ise 197.08 ± 18.54'dü.

Birinci grupta Lp(a) seviyesi 300mg/l üzerinde olan hasta sayısı 11 (%44), 2. grupta 5 (%20), 3. grupta 2 (%8) kişiydi. Kontrol grubunda ise, 4 kişide (%11.4) Lp(a) 300 mg/dl üzerindeydi. İstatistiksel olarak 1. grup ile 2. grup arasında fark bulunamazken, 1. grup ile 3. grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2=12.86$, sd=3, p=0.005). Grup 2 ve 3 ile kontrol grubu arasında fark saptanamamıştır.

Birinci grupta MA seviyesi 1.9 mg/dl üzerinde olan hasta sayısı 22 (%88), 2. grupta 19 (%76), 3. grupta 9 (%36) du. Kontrol grubunun tamamında ise 1.9 mg/dl ve altında saptandı. Birinci ve 2. grup arasında istatistiksel olarak fark saptanamazken, 3. grupta ilk 2 gruba göre MA seviyesi yüksek kişi sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($\chi^2=16.68$, sd=2, p=0.0002).

Birinci grupta AKŞ seviyesi 115 mg/dl üzerinde olan hasta sayısı 23 (%92), 2. grupta 22 (%88), 3. grupta 18 (%72) di. Kontrol grubunun tamamında AKŞ 115 mg/dl ve altındaydı. Hastalardan oluşan 3 grup arasında, AKŞ yüksekliği olan kişi sayısı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($\chi^2=4.17$, $sd=2$, $p=0.125$).

Hastalardan oluşan 3 grup kendi içlerinde Lp(a), MA ve AKŞ yüksekliği arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Sırası ile Lp(a)-MA ve Lp(a)-AKŞ için Grup1:p=1.000, p=1.000, grup2: p=0.562, p= 1.000, grup3 p=0.120, p=0.490).

Tartışma

Lp(a) içeriğinin yaklaşık %75'ni fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri, triaçilgliserol gibi lipid fraksiyonları, %25 kadarını da apoB-100 ve apo(a) oluşturmaktadır. Başlıca sentez yerinin karaciğer olduğu zannedilmektedir (5). Lp(a) konsantrasyonları diğer plazma lipid ve lipoproteinlerden bağımsızdır. Kullanılan ACE inhibitörleri, beta blokerler, antidiabetikler ve kolesterol düşürücü ilaçlar Lp(a) seviyelerini etkilememektedir. Lp(a)'nın, PDR'ye ve NPDR'ye yol açan retinal kapiller oklüzyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (2). Kim, tip 2 DM ve PDR'si olan Koreli hastalarda, NPDR olan ve DR olmayanlara göre daha yüksek serum Lp(a) seviyeleri saptamıştır (6). Lip ve arkadaşları diabetik retinopatisi olan hastalarda anormal Lp(a) seviyeleri saptamışlardır (7). Morisaki insülin bağımlı olmayan diabetiklerde serum Lp(a) seviyeleri ile retinopati insidansı arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır (2). Ritter retinopatisi olan insülin bağımlı olmayan diabetiklerde, retinopati olmayanlara göre daha yüksek Lp(a) konsantrasyonları bildirmiştir. Ancak hastalık sürelerine göre düzeltme yapıldığında bu fark ortadan kalkmıştır (8). Maioli preproliferatif DR ve PDR'si olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek Lp(a) seviyeleri bildirmiştir (9). Verotti DR'si olan ve olmayan DM'li hastalar ile, kontrol grubu arasında Lp(a) konsantrasyonları açısından fark bulamamıştır. Ancak PDR'si ve preproliferatif DR'si olan hasta grubunda, background DR'si olanlara göre anlamlı olarak Lp(a) seviyelerini daha yüksek saptamıştır (1). Zengin ve arkadaşları preproliferatif DR'si olan hastalarda daha yüksek seviyeler bildirmiştir (10). Oktay ve arkadaşları serum Lp(a) seviyelerini diabetli olgularda, diabeti olmayanlara ve diabetik retinopatisi olgularda da, retinopatisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Ancak NPDR ve PDR'li olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (11). Westerhuise ve arkadaşlarının tip 1 ve 2 diabetiklerde yaptıkları çalışmalarda serum Lp(a) düzeyinin diabetes mellitustan, glisemik kontrolden, mikroalbuminüri, nöropati ve

retinopatiden etkilenmediği sonucuna varılmıştır (4). Williams'ın çalışmasında tip 1 diabetik çocuk ve erişkinlerde, kontrol edilemeyen diabeti olanlarda Lp(a) seviyesinde belirgin bir artış saptanmazken, yüksek Lp(a) seviyesi olan diabetik gençlerde, bunun retinopatiyi de içeren subklinik komplikasyonlar için bir belirleyici olmadığı ifade edilmiştir (12). Haffner genç ve geç yaşta başlayan diabetiklerde yüksek serum Lp(a) seviyesi ile retinopati arasında bir ilişki bulamamıştır (13). Maser PDR si olan ve olmayan insülin bağımlı diabetiklerde serum Lp(a) konsantrasyonları arasında bir fark bulamamıştır (14).

Diabetik hastaların 1/3'ünde diabetik nefropati gelişir. Artmış vasküler permeabilite nedeniyle idrar ile albümin atımı artmıştır. Hastalık süresi 5 yıldan fazla olan diabetiklerde mikroalbuminüri prevalansı %41 olarak bulunmuştur (15). Wirta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mikroalbuminüri olan tip 2 diabetiklerde, background DR daha fazla saptanmıştır (16). Haffner insülin bağımlı olmayan diabetiklerde serum Lp(a) düzeyi ve mikroalbuminüri arasında ilişki bulmazken, diabetik retinopatisi olan hastalarda artmış mikroalbuminüri saptamıştır (17). Reverter idrar albumin sekresyonu artan diabetiklerde, daha yüksek Lp(a) seviyeleri saptamıştır (18).

Bizim çalışmamızda metabolik kontrol ve hastalık süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Ancak PDR'si olan grupta, serum Lp(a) seviyesi 300 mg/l üzerinde olan kişi sayısı istatistiksel olarak NPDR olan gruptan farklı değilken, DR olmayan grup ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Mikroalbuminüri olan kişi sayısı retinopati olan ve olmayan diabetiklerde, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak DR olmayan grupta bu sayı retinopati (PDR ve NPDR) olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar PDR gelişiminde Lp(a) yüksekliğinin ve mikroalbuminürinin rolü olabileceğini akla getirmektedir. Bu faktörlerin seviyesinin saptanması ile, risk altında olan kişilerin bilinmesi ve takibi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Verotti A, Lobefalo L, Chiarelli F, Mastropasqua, Pallotta R, Colangelo L, et al. Lipids and lipoproteins in diabetic adolescents and young adults with retinopathy Eye 1997;11:876-81.
2. Morisaki N, Yokote K, Tashiro J, Inadera H, Kobayashi J, Kanzaki T et al. Lipoprotein (a) is a risk factor for diabetic retinopathy in the elderly. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 965-7.
3. Rifai N, Heress G, Doetsch K. Lp(a) at birth in blacks and whites. Atherosclerosis 1992;92:123-9. RA-65.
4. Westerhuis LW, Venekamp WJR. Serum lipoprotein (a) levels and glyco-metabolic control in insulin and non-insulin dependent diabetes mellitus. Clinical Biochemistry 1996; 29(3): 255-9.
5. Tomlinson JE, McLean JW, Lawn RM. Rhesus monkey apolipoprotein (a). J Biol Chem 1989; 264:5957-65.

6. Kim CH, Park HJ, Park YJ, Hong SK, Yoon YH, Lee KU. High serum lipoprotein(a) levels in Korean type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21(12):2149-51.
7. Lip PL, Jones AF, Price N, Headon M, Beevers DG, Lip GY. Do intraocular angiotensin II levels, plasma prothrombotic factors and endothelial dysfunction contribute to proliferative diabetic retinopathy? *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(5):533-6.
8. Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwandt P. Lipoprotein (a) in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1993;214(1):45-54.
9. Maioli M, Tonolo G, Pacifico A, Ciccarese M, Brizzi P, Kohner EM, Porta M. Raise serum apolipoprotein (a) in active diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1993;36(1):88-90.
10. Zengin N, Gündüz K, Acaroğlu Ş, Özbayrak N, Okka M. Lipoprotein (a) düzeyi ve diabetik retinopatinin şiddeti arasındaki ilişki. *S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;12(2):187-90.
11. Oktay F, Yararcan M, Ateş Y, Küçükgül SC, Sefi N. Tip II diabetli olgularda serum Lp(a) düzeyleri ile diabetik retinopati arasındaki ilişki. *MN Oftalmoloji* 1999;6(2):141-4.
12. Willems D, Dorchy H, Dufresne D. Serum lipoprotein (a) in type 1 diabetic children and adolescents: relationships with HbA1c and subclinical complications. *Eur J Pediatr* 1996;155(3):175-8.
13. Lp(a) is not related to retinopathy in diabetic subjects. *Eur J Pediatr* 1995;5(2):119-23.
14. Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ. Lipoprotein (a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study cohort. *Diabetes Care* 1993;16(5):755-8.
15. Sheth JJ. Diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:61-8.
16. Wirta O, Pasternack A, Mustonen J, Laippala P, Lahde Y. Retinopathy is independently related to microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 1999;51:329-34.
17. Haffner SM, Morales PA, Gruber MK, Hazuda HP, Stern MP. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetic subjects with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb* 1993;13(2):205-10.
18. Reverter JL, senti M, Rubies-Prat J, Lucas A, Salinas I. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 1994; 17(3):189-94.