

Diyabette Glisemik Kontrolün Serum Biyokimyasal Parametreleri İle İlişkisi

The Relationship Between Serum Biochemical Parameters And Glycaemic Control In Diabetes

Kübranur Karatoprak, Sema Uysal, Zeynep Seçkin Akkılık, Müjgan Ercan, Fatma Meriç Yılmaz

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabetes mellitus hastalarını HbA1c düzeylerine göre iyi ve kötü kontrollü diyabet olarak sınıflandırarak glisemik kontrol ile bazı biyokimyasal parametrelerin ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 24 iyi kontrollü diyabet (HbA1c<6,5) hastası, 58 kötü kontrollü diyabet (HbA1c>6,5) ve diyabeti olmayan 29 sağlıklı birey katıldı. HbA1c seviyeleri HPLC yöntemiyle, açlık ve tokluk kan glukozu, kreatinin, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri fotometrik, idrar protein ve mikroalbumin düzeyleri turbidimetrik, TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit seviyeleri elektrokemilüminesans yöntemle ölçüldü.

Bulgular: Kötü kontrollü diyabet hastalarının trigliserid düzeyleri kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,003). İdrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri, kötü kontrollü diyabet hastalarında iyi kontrollü diyabet hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,05). Diğer parametreler açısından, gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.

Sonuç: Diyabetik hastalarda glisemik kontrol, trigliserid ve mikroalbumin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bu veriler, diyabetli hastalarda glisemik kontrolün nefropati ve koroner kalp hastalığı gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glisemik kontrol, diyabetes mellitus, HbA1c, lipid profili, mikroalbumin.

Abstract

Background: We aimed this study to evaluate the relationship between some biochemical parameters and glycaemic control in diabetic patients categorized by HbA1c levels.

Method: This study includes 24 good glycaemic control (HbA1c<6.5) and 58 poorly glycaemic control (HbA1c>6.5) patients with diabetes mellitus and 29 healthy subjects. Plasma levels of HbA1c were measured by HPLC. Serum fasting and post-prandial glucose, creatinin, triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol concentrations were analyzed by photometric method. Urine protein and microalbumin levels were studied by turbidimetric method. Serum TSH, sT3, sT4, vitamin B12 and folic acid concentrations were measured by electrochemiluminescent assay.

Results: Serum triglyceride levels of poorly glycaemic control group were higher than healthy subjects (p=0,003). Urine microalbumin/creatinine ratio was increased in patients with poorly glycaemic control when compared good glycaemic control group (p=0,05). There was no significant difference between groups and other biochemical parameters.

Conclusion: The triglyceride and microalbumin levels were associated with glycaemic control in diabetic patients. These data suggested that good glycaemic control may affect development of nephropathy and coronary artery disease in patients with diabetes mellitus.

Keywords: Glycaemic control, diabetes mellitus, HbA1c, lipid parameters, microalbumin.

Giriş

Diyabetes mellitus, dünya genelinde görülme sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Diyabet, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olup yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (1). Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin erken göstergelerinden biri olup, proteinüri progresyonunda da önemli bir risk faktörüdür (2). Hiperlipideminin diyabetli hastalarda albuminüri gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (3). Bazı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemi düzeyi ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme ve ölüm riski arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (4-6). Sıkı bir glisemik kontrol ile fatal olmayan myokard enfarktüsü, mikrovasküler komplikasyonlar ve retinopati riski azaltılabilmektedir (7).

Hemoglobin A1c (HbA1c), glukoz toleransını ve diyabette glukoz regülasyonunu gösteren, hemoglobinin yavaş ve non-enzimatik olarak glikozillenmesi ile oluşan bir belirteçdir (8). Günümüzde HbA1c'nin diyabetlilerde glisemik kontrolü göstermesi ile birlikte diyabetik komplikasyon gelişme riskini ve diyabetik bakımın kalitesini yansıttığı kabul edilmektedir (9). HbA1c testi, hemoglobin A1c'nin total hemoglobine oranı olarak raporlanır. HbA1c seviyesi diyabeti olmayan kişilerde 6%'nın altında iken, kontrolsüz diyabetik hastalarda 10%'u aşabilmektedir (10). Resmi organizasyonlara göre klinik uygulamalarda hedef HbA1c seviyesi genellikle <6,5% veya <7% olarak tavsiye edilmektedir (11, 12). Bu bilgiler ışığında diyabetli hastalarda glisemik kontrolün lipid profili ve mikroalbuminüri gibi diyabet



mortalite ve morbiditesi ile ilişkili faktörlerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış 82 hasta ile 29 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar HbA_{1c} değerine göre iyi (HbA_{1c}<6.5) ve kötü (HbA_{1c}>6.5) glisemik kontrollü diyabet olarak iki gruba ayrıldı. 24 iyi kontrollü diyabet ve 58 kötü kontrollü diyabet hastası ile 29 sağlıklı bireyin bir gecelik açlık sonrası venöz kanları jelli düz tüplere ve HbA_{1c} testi için EDTA'lı tüplere alındı. 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar analiz edildi. Hemolizli ve lipemik serumlar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma için yerel etik kurul izni alındı.

HbA_{1c} düzeyleri Premier Hb9210 marka cihazda HPLC yöntemiyle orijinal kitleri kullanılarak analiz edildi. Açlık ve tokluk kan glukozu, kreatinin, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol değerleri hastanemiz rutin biyokimya laboratuvarında Roche PP800 otoanalizöründe Roche ticari kitleri kullanılarak fotometrik yöntemle tayin edildi. Serum LDL kolesterol düzeyleri ise Friedewald formülü [$LDL-K=TK-(TG/5+HDL-K)$] kullanılarak hesaplandı. İdrar protein ve mikroalbumin düzeyleri Roche PP800 otoanalizöründe orijinal Roche kitleri kullanılarak turbidimetrik yöntemle tayin edildi. TSH, serbest T3, serbest T4, B12 vitamini ve folik asit testleri Roche Cobas e-601 otoanalizöründe orijinal Roche kitleri kullanılarak elektrokemilüminesans yöntemle tayin edildi. Hemogloblin düzeyleri Sysmex XE-2100 hemogram cihazında, sedimentasyon ise Diesse Ves cube matic 200 cihazında çalışıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 16.0, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) ve ortanca olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi ile Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını incelemek amacıyla Student-t testi yapıldı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler Tablo 1' de verilmiştir. Gruplar arasında, yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Çalışmamızda kötü kontrollü diyabet grubunun trigliserid düzeyleri, iyi kontrollü diyabet grubu ve kontrol grubuna göre yüksekti. Kötü kontrollü diyabet grubunun trigliserid düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,003). Trigliserid düzeyleri yönünden kontrol grubu ve iyi kontrollü diyabet grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,14). Kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

İdrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri, kötü kontrollü diyabet grubunda iyi kontrollü diyabet grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,05). Diğer parametreler açısından, gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Tartışma

Diyabetes mellitus, uzun dönemde çeşitli organlarda disfonksiyon veya yetmezliğe neden olabilen kronik bir hastalıktır. Retinopati, nöropati, nefropati, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabetin uzun dönem etkilerindedir. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olduğu için nefropatinin erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Mikroanjyopati; nefropati, retinopati ve nöropati gibi diyabetin dejeneratif komplikasyonlarının ana mekanizmasını oluşturmaktadır. Mikroalbuminüri diyabete sekonder gelişen mikroanjyopatinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (13). Diyabetik nefropatinin en erken tespiti idrarda mikroalbumin ölçümü ile olmaktadır. Mikroalbumin ölçümü 24 saatlik ve spot idrar örneklerinden yapılabilmektedir (14). Biz bu çalışmada hastaların spot idrarlarında mikroalbumin/kreatinin oranlarını diyabetik nefropati açısından retrospektif olarak inceledik. İdrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri, kötü kontrollü diyabet grubunda iyi kontrollü diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,05).



Tablo 1. Diyabetik hasta gruplarının ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Veriler	Kontrol (n=29)	İyi kontrollü diyabet (n=24)	Kötü kontrollü diyabet (n=58)	p değeri
Yaş (yıl)	49,9±13,1	56,4±11,8	53,7±11,7	0,08
HbA _{1c} (%)	4,9±0,34	5,96±0,37	8,4±1,67	0,00 ^{a,b,c}
AKŞ (mg/dl)	90,13±14,63	107,41±21,57	186,84±72,03	0,00 ^{a,b,c}
TKŞ (mg/dl)	95,3±15,69	153,53±63,47	282,65±98	0,00 ^{a,b,c}
Kreatinin (mg/dl)	0,88±0,19	0,80±0,20	0,79±0,20	0,06
Total Kolesterol (mg/dl)	190±44,09	194,33±44,39	193,91±43,34	0,78
HDL Kolesterol (mg/dl)	48,31±10,7	52,9±14,89	46,46±15,16	0,24
LDL Kolesterol (mg/dl)	116±35,47	114,87±37,80	111,08±36,07	0,80
Trigliserid (mg/dl)	125,27±64	133,69±37,79	152,05±58,98	0,003 ^a
Hemoglobin (g/dl)	14,40±2,21	14,13±1,69	13,86±1,95	0,41
Mikroalbumin (mg/dl)	-	9,2(1,19-243)	15,3(1,47-243,10)	0,05 ^b
sT3 (pg/ml)	2,27±0,96	3,02±0,42	3,03±0,32	0,063
sT4 (ng/dl)	1,8±1,07	1,2±0,14	1,2±0,2	0,482
TSH (mIU/ml)	2,73±2,57	2,2±1,14	2,17±1,41	0,615
Vitamin B12 (pg/ml)	-	321±124	351±163	0,717
Folik asit (ng/dl)	-	9,7±1,7	10,28±4,08	0,371

AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TSH: Tiroid stimulan hormonu, sT3: serbest T3, sT4: serbest T4

a: Kontrol grubu ile kötü kontrollü diyabet grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

b: Kötü kontrollü diyabet grubu ile iyi kontrollü diyabet grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

c: Kontrol grubu ile iyi kontrollü diyabet grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Mikroalbumin/kreatinin değeri median (min-max); diğer parametreler ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir.

Kontrol grubunun mikroalbumin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ölçülmemiştir.

Kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropati için yüksek kan basıncı ile artmış HbA_{1c} seviyeleri risk faktörüdür (15). Başarılı glisemik kontrol, diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve renal hastalığı önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Zarini ve arkadaşları (16), yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabeti olan hastalarda kötü glisemik kontrolün ve hipertansiyonun proteinüri veya son dönem böbrek hastalığı progresyonuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır.

Diyabetes mellitus, anormal lipid profili ile ilişkilidir (17). Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda dislipidemi insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (18). Total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol konsantrasyonları kardiyovasküler hastalık indikatörleridir (19). Tip 2 diyabetli hastaların çoğu ılımlı hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile karakterize olup, hipertrigliseridemi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (20). Yaptığımız çalışmada kötü kontrollü diyabet grubunun triglise-

rid düzeylerinin, iyi kontrollü diyabet grubu ve kontrol grubunun trigliserid düzeylerine göre yüksek olduğu tespit edildi. Kötü kontrollü diyabet grubunun trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Başarılı glisemik kontrolün diyabetli hastalarda gözlenen dislipideminin düzelmesine yardımcı olduğunu gösteren bir çalışmada iyi glisemik kontrolün aterosklerozu ertelediği ve koroner kalp hastalığını önlediği ileri sürülmektedir (21).

Yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün diyabetli hastalarda tüm mortalite nedenlerini azaltmamasına rağmen 10% veya daha fazla oranda göreceli riskin azaldığı tespit edilmiştir (7). Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler bize, diyabetik hastalarda başarılı glisemik kontrolün, trigliserid ve mikroalbumin düzeyi başta olmak üzere birçok parametreyi olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, Chan J, Remuzzi G, Brenner BM, Shahinfar S. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RE-NAAL. *Kidney Int.* 2006; 69: 1675-82.
2. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in non-insulin-dependent diabetes. *N Eng J Med.* 1984; 310: 356-360.
3. Rutledge JC, Ng KF, Aung HH, Wilson DW. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 361-370.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405-12.
5. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17: 637-43.
6. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes.* 2011; 60: 298-305.
7. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2011;343:d6898.
8. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes.* 1976; 25: 230-232.
9. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120: 37-40.
10. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol.* 2009 1; 3: 743-747.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009; 32(Suppl 1):S13-61.
12. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick JI, Zangeneh F. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. Endocr Pract.* 2007; 13 Suppl 1: 1-68.
13. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, Siitonen O, Voutilainen E, Penttilä I, Pyörälä K. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1990; 33: 237-43.
14. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 436-443.
15. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1998 11; 158: 998-1004.
16. Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011; 4: 35-40.
17. AlAdsani A, Memon A, Suresh A. Pattern and Determinants of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients in Kuwait. *Acta Diabetol.* 2004; 41:1295.
18. Naheed T, Khan A, Masood G, Yunus BB, Chaudry MA. Dyslipidemias in type II diabetes mellitus patients in a teaching hospital of Lahore, Pakistan. *Pak J Sci.* 2003; 19: 2836.
19. Thomas RM. Oxidative stress and lipid in diabetes. A role in endothelium vasodilator dysfunction. *Vasc Med.* 2002; 1: 195-204.
20. Ginsberg HN. Identification and treatment of hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 1999; 1: 2337.
21. Agbola Abu CF, Ohwovoriole AE, Akinlade KS. The effect of glycaemic control on the prevalence and pattern of dyslipidemia in Nigerian patients with newly diagnosed noninsulin dependent diabetes. *West Afr J Med.* 2000; 19: 275.

