

Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Olan Hastalarda Lipid Parametreleri, İnsülin, HbA1c ve CRP Düzeyleri*

Dr. Ahmet GÜREL¹, Dr. Ferah ARMUTCU², Dr. Murat ÜNALACAK²,
Dr. Hulusi ATMACA³, Dr. Mustafa AYDIN⁴

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya¹, Aile Hekimliği², İç Hastalıkları³ ve Kardiyoloji⁴ Anabilim Dalları, ZONGULDAK

- ✓ Tip-2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda ateroskleroz oranı normal populasyona göre daha yüksektir ve diabetik hastaların major ölüm nedenlerinden birisidir. Bunun nedeni de bu hastalarda serum lipit ve lipoprotein düzeylerinin ateroskleroz riskini artırıcı yönde bozulmuş olmasıdır. Bu nedenle tip-2 DM dışında hiperglisemi ile seyreden bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) olan hastalarda da serum lipit parametrelerinde meydana gelen değişiklikler ile bunların ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı üzerine etkilerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada BGT ve BAG olan hastalarda lipit parametreleri, HbA1c, insülin ve CRP düzeylerini ölçerek bu hastaların ateroskleroz ve diabet gelişimi yönünden risk altında olup olmadıklarını değerlendirmeyi amaçladık. BGT grubunda serum trigliserit, insülin ve CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. BAG grubunda trigliserit, HbA1c, insülin ve CRP, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Serum HDL-K düzeyleri çalışma gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca BAG grubu trigliserit düzeyi BGT grubundan yüksek bulunurken, LDL-K ve HbA1c düzeyleri ise BGT grubunda BAG grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca kontrol grubu VKİ değerleri BGT ve BAG gruplarından anlamlı derecede düşük bulundu. Bulgularımız BGT ve BAG olan hastaların dislipidemi ve artmış CRP düzeyleri ile ateroskleroz ve buna bağlı koroner kalp hastalıkları yönünden risk altında olduğunu ve yüksek HbA1c düzeyleri de nonenzimatik glikozilasyon ve buna bağlı metabolik stresin oksidan etkilerinin artmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca BGT ve BAG olan kişilerde hastalığın seyri ve komplikasyon gelişiminin takibinde serum CRP düzeylerinin de önemli bir gösterge olacağı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, BAG, BGT, CRP, dislipidemi

- ✓ **Lipid Parameters, Insulin, HbA1c and CRP Levels in Children with Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose**

Atherosclerosis rates are higher in adult diabetic patients than normal population and is one of the major causes of death. The main reason of this is that serum lipid and lipoprotein levels are impaired, increasing the risk for atherosclerosis. For this reason, it is needed to investigate the alterations of serum lipid parameters in patients with impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) and their effects on atherosclerosis and coronary artery disease (CAD). In this study, we measured lipid parameters, HbA1c, insulin and CRP levels in IGT and IFG patients and aimed to evaluate if they are under risk to develop atherosclerosis and diabetes mellitus (DM). Serum triglyceride, insulin and CRP levels were found to be significantly high in IGT group, and serum triglyceride, HbA1c, insulin and CRP in IFG group, than the control group. Serum HDL-cholesterol level was found to be significantly low in both study groups than the control. While serum triglyceride level was higher in IFG group than IGT group, LDL-cholesterol and HbA1c levels were significantly higher in IGT group than IFG

* 17. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde poster-bildiri olarak sunulmuştur.

group. Also BMI values of control group were found to be significantly lower than both IFG and IGT groups. The results we obtained from this study showed that IFG and IGT patients are under high risk for atherosclerosis and CAD due to dyslipidemia and increased CRP levels and increased level of HbA1c may show that oxidant effects may be increased related with non-enzymatic glycosidation and related metabolic stress. Also CRP level may be a good parameter for follow-up of disease and complications in IGT and IFG patients.

Key words: Atherosclerosis, CRP, dyslipidemia, IGT, IFG

GİRİŞ

Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığının serum lipit parametreleri ile olan ilişkisi, değişik hastalık gruplarında serum lipit seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin yakından incelenmesine neden olmuştur. Tip-2 diabetli hastaların serum lipit ve lipoprotein seviyelerinin ateroskleroz riski lehine bozulmuş olması, glukoz metabolizması ile lipit metabolizması arasında ilişkinin daha yakından incelenmesine yol açmıştır. Tip-2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda ateroskleroz oranı normal popülasyona göre daha yüksektir ve diabetik hastaların major ölüm nedenlerinden birisidir⁽¹⁾. Bunun en önemli nedeni de bu hastalarda serum lipit ve lipoprotein düzeylerinin bu riski artırıcı yönde bozulmuş olmasıdır⁽²⁻⁴⁾. Bu nedenle tip-2 DM dışında hiperglisemi ile seyreden diğer glukoz metabolizma bozuklukları olan hastalarda da serum lipit parametrelerinde meydana gelen değişiklikler ile bunların ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı üzerine olan etkilerinin incelenmesi gerekmektedir. Hiperglisemi ile seyreden bir diğer glukoz metabolizma bozukluğu da bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olup, bozulan serum lipit ve lipoprotein düzeyleri nedeniyle bu hastalarda da ateroskleroz risk grubu içinde değerlendirilmektedir⁽⁵⁻⁷⁾. Son yıllarda tanımlanan glukoz metabolizma bozukluklarından birisi de bozulmuş açlık glukozudur (BAG). Diğer iki grup gibi BAG olan hastaların da ateroskleroz riski taşıyıp taşımadığı tartışma konusu olup, literatürde bu konu değişik yönlerden araştırılmaktadır⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Çalışmamızda BGT ile birlikte BAG olan hastalarda lipit parametreleri, HbA1c, insülin ve yine ateroskleroz ile ilişkili olan CRP düzeylerini ölçerek bu hastaların ateroskleroz hi-

perglisemi ve diabet gelişimi yönünden risk altında olup olmadıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile hekimliği ve Dahiliye polikliniklerine başvuran hastalar dahil edildi. Açlık kan şekeri (AKŞ) 110 mg/dl üzerinde olan kişilere oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldıktan sonra OGTT sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (BAG grubu) (n=32, 15 erkek, 17 kadın) AKŞ=110-125 mg/dl ve 2. saat kan şekeri < 140 mg/dl olanlar, ikinci gruba ise (BGT grubu) (n=36, 17 erkek, 19 kadın) AKŞ < 125 mg/dl ve 2. saat kan şekeri 140- 200 mg/dl olanlar dahil edildi. Sağlıklı kişilerden de kontrol grubu oluşturuldu (n=33, 15 erkek, 18 kadın). Üç grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu. Hastalardan 12 saat açlık sonrası vacutainer ile normal ve EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Daha sonra 75 gram glukoz içirilerek standart OGTT uygulandı. Açlık kanında serum total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli (HDL-K) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ile insülin ve CRP düzeyleri, EDTA'lı örneklerde ise HbA1c düzeyleri ölçüldü. Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) değerleri trigliserit değerinin beşte biri olarak hesaplandı. Bütün biyokimyasal parametreler Roche Diagnostic firmasına ait ticari kitler kullanılarak Cobas İntegra 800 (Roche Diagnostic; USA) otoanalizöründe çalışıldı. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek ağırlık (kg)/boy² (m) formülünden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Grupların karşılaştırılmasında istatistiksel

yöntem olarak varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni testi ve parametreler arası korelasyonda Pearson korelasyon testi kullanıldı. Her bir parametrenin ortalamaları (Ort.) ve standart sapmaları (SD) hesaplandı.

BULGULAR

Sonuçlar tablo'da toplu olarak verilmiştir. Çalışmamızda grupların serum total kolesterol düzeyleri arasında fark bulunamadı. BGT grubunda serum trigliserit ($p < 0.05$), LDL-K ($p < 0.05$) ve CRP ($p < 0.01$) düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. BAG grubunda trigliserit ($p < 0.001$), HbA1c ($p < 0.01$) ve insülin ($p < 0.05$) düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken, LDL-K düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Serum HDL-K düzeyleri çalışma gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$). Ayrıca HbA1c düzeyi BGT grubunda BAG grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). BAG ve BGT gruplarının diğer parametreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca kontrol grubu VKİ değerleri BGT ve BAG gruplarından anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

Tablo. Kontrol, BAG ve BGT Gruplarına Ait Parametre Değerleri.

Parametre	Kontrol	BAG	BGT
	(Ort. ± SD)	(Ort. ± SD)	(Ort. ± SD)
VKİ (kg/m ²)	22.55±2.79 ^a	27.40±4.53 ^b	27.61±3.83 ^b
HbA1c (%)	4.85±0.54 ^a	5.27±0.46 ^b	5.60±0.50 ^c
İnsülin (µU/ml)	7.83±3.25 ^a	10.76±5.48 ^b	10.42±4.93 ^{a,b}
CRP (mg/L)	2.04±1.73 ^a	3.13±1.77 ^{a,b}	3.66±2.45 ^b
Total kolesterol (mg/dl)	195±50 ^a	204±40 ^a	212±45 ^a
Trigliserit (mg/dl)	90±44 ^a	160±73 ^b	128±49 ^b
LDL-K (mg/dl)	126±41 ^a	131±33 ^{a,b}	149±38 ^b
VLDL-K (mg/dl)	20±13 ^a	33±19 ^b	24±11 ^a
HDL-K (mg/dl)	47±12 ^a	39±7 ^{a,b}	37±7 ^b

a, b, c: Farklı harfleri taşıyan ortalamalar farklı, aynı harfleri taşıyanlar farklıdır.

Her bir grup için parametreler arasında yapılan Pearson korelasyon testi sonuçlarına gö-

re BAG grubunda insülin ile trigliserit ($r = 0.402$, $p = 0.023$) ve VLDL-K ($r = 0.485$, $p = 0.005$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, trigliserit ve VLDL-K ile HDL-K arasında negatif korelasyon ($r = -0.444$, $p = 0.011$, $r = -0.403$, $p = 0.022$ sırasıyla) bulundu. BGT grubunda VKİ ile insülin arasında pozitif korelasyon ($r = 0.465$, $p = 0.004$) tespit edilirken, HDL-K ile VLDL-K ve trigliserit arasında negatif korelasyon ($r = -0.359$, $p = 0.037$, $r = -0.407$, $p = 0.021$ sırasıyla) bulundu. Kontrol grubunda HbA1c ile insülin arasında pozitif korelasyon ($r = 0.359$, $p = 0.044$) bulunurken, kontrol grubunda da diğer iki gruba benzer şekilde HDL-K ile trigliserit ve VLDL-K arasında negatif korelasyon ($r = -0.399$, $p = 0.022$, $r = -0.371$, $p = 0.034$ sırası ile) vardı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gelişmiş ülkelerde diabetik olmayanlar arasında kardiyovasküler hastalıklardan hayatını kaybetme oranı %35 iken, diabetli hastaların %65'i kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak yaşamını yitirmektedir⁽¹⁾. Bu nedenle glukoz metabolizma bozukluğu ile ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bunun da diabetik hastalarda görülen dislipidemiden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Çünkü bu hastalarda görülen yüksek serum trigliserit ve LDL-K düzeyi ile düşük HDL-K düzeyi aynı zamanda ateroskleroz gelişim sürecinin temelini oluşturmaktadır⁽¹¹⁻¹³⁾. Tip-2 DM'lu hastaların lipit ve lipoprotein parametrelerinin ateroskleroz riski lehine bozulmuş olması, glukoz metabolizma bozukluğu olan kişilerde ateroskleroz gelişim sürecinin izlenmesini ve buna bağlı olarak serum lipit ve lipoprotein seviyelerindeki değişikliklerin de yakından incelenmesini gerektirmektedir. Çalışmamızda BGT grubu serum lipit parametre düzeylerindeki değişiklikler başka çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. BGT grubu serum trigliserit, LDL-K ve VLDL-K seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunurken, HDL-K seviyesinin düşük bulunması bu hastaların ateroskleroz gelişimi yönünden risk grubu içinde olduğunu göster-

mektedir^(17,18). Diğer taraftan çalışmamızda tip-2 DM ve BGT ile birlikte BAG olan hastaların lipit ve lipoprotein seviyelerinde benzer değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda da diğer glukoz metabolizma bozukluklarına benzer şekilde serum trigliserit ve VLDL-K seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunurken, HDL-K seviyesi düşük tespit edilmiştir ve bu sonuçlar da literatürle uyumlu bulunmuştur^(19,20). Bu sonuçlar, BAG'lı hastaların da ateroskleroz yönünden risk altında olduğu düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca her iki grubun VKİ değerlerinin kontrol grubundan yüksek olması bu kişilerin obeziteye yatkınlığını göstermekte olup, obezite de koroner kalp hastalığı risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Son yıllarda ateroskleroz ve akut faz reaktanlarından CRP arasındaki ilişkiye yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar ile periferik arter hastalıkları⁽²¹⁾ ve myokart enfarktüsü (MI) riski ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş, hatta yüksek CRP düzeylerinin MI'nün öncül habercisi olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir⁽²²⁾. Sitzer ve ark.⁽²³⁾ yaptıkları çalışmada karotid sistemde; karotid intimal medial kalınlık ile CRP seviyesi arasında ilişkinin olduğunu göstermiştir. Burke ve ark.⁽²⁴⁾ tarafından farklı patolojilerle ilgili ani koroner ölümlerinde aterosklerozisin yükselmiş CRP düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda BGT grubunun serum CRP düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olması bu hastaların ateroskleroz ve buna bağlı komplikasyonlar yönünden risk altında olduğu düşüncesini desteklemekte ve diğer çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

BGT ve BAG gruplarında CRP düzeylerindeki yükseklik, bu hastalarda DM gelişme riski olabileceğini düşündürür. Zira yapılan epidemiyolojik çalışmalarda CRP'nin diğer parametrelerden bağımsız olarak tip-2 DM gelişiminin bir habercisi olabileceği ileri sürülmektedir⁽²⁵⁾. Hatta DM komplikasyonları ile serum CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır⁽²⁶⁾.

BAG grubunun açlık insülin seviyelerinin kontrol grubundan yüksek bulunması, hiperglisemiye pankreas β -hücrelerinin bir cevabı olarak kabul edilebilir. Ayrıca bu hastalarda insüline direnç geliştiğini veya gelişmekte olduğunu da düşündürebilir. BAG grubunda trigliserit ve VLDL-K ile insülin arasında pozitif korelasyon bulunması insülin yüksekliği ile dislipideminin ilişkisini ortaya koymaktadır. BGT grubunda VKİ değerleriyle insülin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon da bu yaklaşımı desteklemektedir.

Diabet etyopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda oksidan stresin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Her iki grupta yükselmiş HbA1c düzeyleri kan glukozunun başta hemoglobin olmak üzere diğer hücre bileşenlerini olumsuz yönde etkilediğinin göstergesi olabilir. Bu durum nonenzimatik glikozilasyonun metabolik stres ve buna bağlı olarak oksidan-antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulduğunu veya bozulmaya başladığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; bizim bulgularımız Tip-2 DM ve BGT kadar BAG olan hastaların da dislipidemi ve artmış CRP düzeyleri ile ateroskleroz ve buna bağlı koroner kalp hastalıkları yönünden risk altında olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yüksek HbA1c düzeyleri nonenzimatik glikolizasyon ve buna bağlı metabolik stresin oksidan etkilerinin artmış olabileceğini düşündürmektedir. Bozulmuş glukoz metabolizma bozukluğuyla kendini gösteren BGT ve BAG olan kişilerde hastalığın seyri ve komplikasyon gelişiminin takibinde lipid parametrelerinin yanı sıra serum CRP düzeylerinin de önemli bir gösterge olacağı düşünülebilir.

Geliş Tarihi : 19.11.2002

Yayına kabul tarihi : 26.02.2003

Yazışma adresi:

Dr. Ahmet GÜREL

Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı

ZONGULDAK

KAYNAKLAR

1. Geiss LS, Herman Wh, Smith PJ, et al. Diabetes in America. Bethesda (MD): National Institutes Of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
2. Feher MD, Stevens J. Importance of routine measurement of HDL with total cholesterol in diabetic patients. *J of the Royal Society of Medicine* 1992; 85: 8-10.
3. Schauer WJ, Pissarek D. Association of coronary heart disease with serum lipid and apolipoprotein concentrations in long term diabetes. *Acta Diabetol* 1989; 26: 35-42
4. Kern AP. Lipid disorders in diabetes mellitus. *The Mount Sinai of Med* 1987; 54: 245-250.
5. Falko JM, Parr JH, Simpson RN, et al. Lipoprotein analyses in varying degrees of glucose tolerance. Comparison between non-insulin-dependent diabetic, impaired glucose tolerant, and control populations. *Am J Med* 1987 83: 641-647.
6. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Leonetti DL, et al. Metabolic and adipose risk factors for NIDDM and coronary disease in third-generation Japanese-American men and women with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994; 37: 524-532.
7. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, et al. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects.. *Diabetologia* 1993 Jun; 36: 553-539.
8. Bhuripanyo K, Ruangratanaamporn O, Mahanonda N, et al. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus and coronary risk factors. *J Med Assoc Thai* 2000 Nov; 83 Suppl 2: S146-152.
9. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, et al. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 1999; 16: 212-218.
10. Brown DW, Giles Wh, Greenlund KJ, et al. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and coronary risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 227-233.
11. Mahley RW. Cellular and molecular biology of Atherogenesis. Merc Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA, 1993.
12. Antonio MG. The importance of high levels of triglycerides. *Modern Medicine*. 1995 3; 1: 27-33.
13. Marinetti WG. Disorders of lipid Metabolism. Plenum Pres, New York. 1990; 121-132.
14. Capaldo B, Tutino L, Patti L, et al. Lipoprotein composition in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1983; 6: 575-578.
15. Lemne C, Efendic S, Hamsten A, et al. Impaired glucose and insulin metabolism in borderline hypertension. *Blood Press* 1994; 3: 287-294.
16. Pascot A, Despres JP, Lemieux I, et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000 Sep; 43: 1126-1135.
17. Liao D, Shofer JB, Boyko EJ, et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. *Diabetes Care* 2001 Jan; 24: 39-44.
18. Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H, et al. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1997; 40: 290-298.
19. Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, et al. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 646-651.
20. Ozaki K, Okubo M, Mori H, et al. Decreased insulin secretion and dyslipidemia coexist in subjects with impaired fasting glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 159-164.
21. Markers of inflammation and hypercoagulability in diabetic and nondiabetic patients with lower extremity ischemia. Thor M, Yu A, Swedenborg J. *Thromb Res* 2002; 105: 379-383.
22. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 445-451.
23. Sitzler M, Markus HS, Mendall MA, et al. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 97-103.
24. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105: 2019-2023.
25. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-1600.
26. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51: 1157-1165.

