

İNSÜLİNE BAĞIMLI DİABETES MELLİTUSDA VİTAMİN E'NİN PLAZMA LİPİD VE LİPOPROTEİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Ayşehan Akıncı* İnci İlhan** Nigar Avcı*** Meral Torun****
Harika İpekçioğlu*****

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM) de glukoz homeostazisindeki bozukluklar ve artmış oksidatif streslerin, mikrovasküler ve prematüre makrovasküler komplikasyonların oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir (5,20). Bu komplikasyonların gelişmesinde diabetin süresi, kan şekerinin kontrol derecesi, plazma lipid ve lipoprotein metabolizması bozukluklarının rolü vardır. Kötü kontrollü İBDM de en sık görülen lipid ve lipoprotein metabolizması bozukluğu trigliserit (Tg), çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL), daha az olarak düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeylerinde artmadır (1,2). İnsülin yetersizliğine bağlı hiperlipidemi, DDL ve ÇDDL fraksiyonlarının sitotoksik oksidasyon ve plazma serbest yağ asidi düzeylerinin artması ateroskleroz oluşum mekanizmasını hızlandırmaktadır (1,15). Aynı zamanda artmış peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan toksik radikallerin yol açtığı hücresel harabiyetin İBDM'ün mikrovasküler komplikasyonlarının oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (17). Yoğun insülin tedavisi ile İBDM'de gelişen lipid ve lipoprotein düzeylerindeki artış normale dönebilmektedir. Bazı durumlarda yeterli kan şekeri kontrolü sağlandığı halde DDL ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) fraksiyonlarının aşırı kolesterol yüklü olması nedeni ile hiperlipideminin düzeltilmesinde etkinlik sağlanamayabilir (1).

Son yıllarda kötü kontrollü İBDM'larda hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan lipid

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Uzmanı,

** Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Uzmanı,

*** Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Uzmanı,

**** Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Uzmanı,

***** Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Pediatri Araştırma Görevlisi.

Geliş Tarihi : Temmuz 29, 1994

Kabul Tarihi : Ocak 18, 1995

ve lipoprotein metabolizmasını düzeltmek ve oksidatif stresleri önlemek amacı ile birçok antioksidan, klinikte kısa süreli olarak denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (1). Bu çalışmamızda, güçlü bir antioksidan olan vitamin E'nin İBDM'de lipid ve lipoproteinler üzerine olan etkisini inceledik.

HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya 32 İBDM'li hasta katıldı. Hastaların yaş ortalamaları, diabetin süresi ve beden kitle indeksleri (BKİ) Tablo I'de verilmiştir. Aynı yaş grubundan 30 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak seçildi. Otuziki İBDM'li hastayı iki gruba ayırdık;

Tablo I : Çalışma gruplarının bazı klinik özellikleri

	Hasta Grupları		Kontrol Grubu
	1. Grup	2. Grup	
Hasta Sayısı	15	17	30
Ortalama Yaş+SD (Yıl)	17.7±5.8	16.5±4.8	18.5±2.1
Ortalama Diabet Süresi+SD (Yıl)	5.9±3.5	6.7±2.2	
Beden Kitle İndeksi (BKİ)	20.7±1.2	19.7±0.8	20.3±0.9

Birinci grupta 15 hasta olup sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa karışım insülin (% 30 regüler, % 70 NPH), diabetik diyet (% 50-55 karbonhidrat, % 30-35 yağ, % 15-20 protein) ve uygun egzersiz programı uygulandı. Yaşa ve BKİ'ne göre hesaplanan kalori miktarı 2000 - 2600 kal/gün arasında değişmekte olup, ortalama 2750 kal/gün idi. Hastalar açlık kan şekerleri ve hemoglobin A1C (Hb A1C) değerleri ile takip edildi.

İkinci grubu oluşturan 17 hastaya birinci gruba verilenlere ilave dört ay süre ile 400 mg/gün vitamin E (Ephynal, alfa-tocoferol) verildi.

Her iki grupta bulunan hastaların aldıkları ortalama insülin dozu sırasıyla 1.2+0.3 IU/kgr/gün ve 1.1—1.5 IU/kgr/gün idi. Birinci gruptaki hastaların çalışmanın başlangıcında ve 4 aylık izlem sonunda. 2. gruptaki hastaların vitamin E almadan önce ve 4 aylık izlem sonunda, kontrol grubunun ise bir defa olmak üzere TG, total kolesterol

(TK), ÇDDL, DDL, YDL, apolipoprotein A (Apo A), apolipoprotein B (Apo B) ve vitamin E düzeyleri ölçüldü. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce hasta ve kontrol grubunun böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri rutin laboratuvar yöntemleri ile ölçüldü.

Plazma vitamin E seviyesi R.G Martinek metodu (13) ile ölçüldü. Trigliserit, Kolesterol ve YDL seviyeleri enzimatik metodlar kullanılarak DACOS otoanalizöründe;

$$\text{ÇDDL} = \frac{\text{Tg}}{5} \quad (9) \quad \text{DDL} = \text{TK} - (\text{YDL} - \text{ÇDDL}) \quad (8)$$

$$\text{LDL} = \text{TC} - (\text{HDL} - \text{VLDL})$$

$$\text{Beden kitle indeksi} = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{(\text{boy (m)})^2} \quad (3)$$

formülüne göre hesaplandı.

Apolipoprotein A ve B ise radioimmüno-diffüzyon yöntemi ile Behring Werke kitleri kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel karşılaştırmalar için student-t testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrol gruplarının lipid, lipoprotein, apolipoprotein ve vitamin E değerleri Tablo II'de verilmiştir. Her iki hasta grubunda başlangıçta alınan Tg, TK, ÇDDL, DDL, Apo B seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0.05$). Buna karşılık YDL ve Apo A seviyeleri açısından gruplar arasında fark görülmedi ($p > 0.05$). İlk alınan vitamin E seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Her iki hasta grubunda Hb A1C seviyeleri kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.01$). Hastaların ve kontrol grubunun BKİ değerleri yaşa ve cinse göre verilen standart BKİ tablosuna göre normal sınırlar içindeydi (3).

Dört aylık izlem sonunda 1. grupta lipoprotein ve apolipoprotein seviyelerinde önemli bir farklılık saptanmamasına ($p > 0.05$) karşılık, 2. grupta Tg, DDL, ÇDDL ve Apo B seviyelerinde önemli bir azalma tesbit edildi ($p < 0.05$). İkinci grupta Hb A1C seviyelerinde önemli azalma gözlemlendi ($p < 0.01$). Birinci grupta da Hb A1C istatistiksel olarak anlamlı düşme göstermekle birlikte ($p < 0.05$) normal sınırlara inmedi. Vitamin E seviyesi 2. grupta 4 aylık izlem sonunda belirgin artış gösterdi ($p < 0.05$).

Tablo II : Hasta gruplarının ve kontrol grubunun lipid, lipoprotein ve apolipoprotein seviyeleri

	1. Grup			2. Grup			Kontrol Grubu
	Çalışma başlangıcı	4 aylık izlem sonu	p	Vitamin E alımından önce	Vitamin E alımından sonra	p	
Trigliserit mg/dl	163.0±27.6	173.0±18.9	>0.05	186.0±39.6	134.0±35.9	<0.05	131.0±15.5
Kolesterol mg/dl	184.8±35.5	187.0±41.6	>0.05	179.0±41.1	143.0±36.9	>0.05	146.0±20.9
DDL mg/dl	114.9±19.9	112.2±15.5	>0.05	107.8±27.6	78.0±22.9	<0.05	81.0±22.5
ÇDDL mg/dl	32.5± 7.9	33.6± 8.3	>0.05	36.9±11.5	26.8± 8.6	<0.05	26.2±11.7
YDL mg/dl	41.5±11.1	42.8±10.5	>0.05	37.9±12.5	40.3±10.5	>0.05	38.5±10.8
Apo A mg/dl	109.0±21.1	101.0±19.0	>0.05	107.0±28.5	104.8±30.1	>0.05	99.5±17.5
Apo B mg/dl	176.0±33.2	104.0±31.6	>0.05	109.7±27.5	80.3±22.1	<0.05	93.0±21.5
Hb A1C gr/dl	13.7± 2.5	8.5± 3.8	<0.05	12.4± 3.8	6.9± 2.6	<0.05	5.9± 1.6
Vitamin E mg/ml	11.4±4.1	10.9± 3.5	>0.05	12.3± 5.4	21.8± 7.3	<0.05	13.2± 4.9

DDL : Düşük dansiteli lipoprotein
 ÇDDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein
 YDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
 Apo A : Apolipoprotein A
 Apo B : Apolipoprotein B
 Hb A1C : Hemoglobin A1C

Birinci grupta Hb A1C değerleri ile DDL, Tg arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($r = 0.49$, $p < 0.05$). Birinci grupta vitamin E seviyeleri ile Hb A1C arasında bir ilişki tesbit edilmemesine karşılık, 2. grupta vitamin E alımından sonraki değerler ile Hb A1C arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı ($r = -0.51$, $p < 0.01$). Ayrıca yine bu grupta vitamin E alımından sonra Hb A1C seviyeleri ile DDL ve Apo B arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.48$, $p < 0.05$). Her iki hasta grubunda ve kontrol grubunda BKİ ile lipid ve lipoproteinler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

İyi kontrol edilmeyen İBDM'lerde primer lipid metabolizması bozukluğu olan hivertrigliserideminin, karaciğerde artmış yapım ve insülin eksikliğine bağlı lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması sonucu azalmış yıkıma bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (16). Düşük dansiteli lipoprotein seviyelerindeki artış, hem DDL'in hem de Apo B'in glikolizasyonu ile insülin eksikliğine bağlı periferik DDL-spesifik reseptör sayısında ve fonksiyonunda azalma nedeniyle gelişen yetersiz kullanım sonucu ortaya çıkar (2). İnsüline bağımlı diabetes mellitusda kan şekeri seviyeleri ve Hb A1C ile plazma lipidleri arasında pozitif korelasyon var olup, yeterli insülin tedavisiyle lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları geri dönebilmektedir. İyi kontrol edilmeyen İBDM'larda kan şekeri kontrolü sağlandıktan sonra yaklaşık 3-6 aylık bir süre de lipid profili normale dönebilmektedir (1).

Çalışmamızda 1. grupta 4 aylık izlem sonunda lipoprotein seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmedi. Bu durum 1. grupta Hb A1C seviyelerindeki yetersiz düşmeye bağlanabilir.

Vitamin E'nin plazma lipid fraksiyonları ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalar farklı hiperlipidemilerde plazma lipidleri ve vitamin E seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (11). Benzer ilişki, bazı araştırmacılar tarafından diabetiklerde de tesbit edilmiştir (14). Diğer bir grup araştırmacı hiperlipidemisi olan diabetiklerde vitamin E seviyelerini kontrol grubundan farklı bulmamışlardır (12). Bizim hastalarımızın ilk alınan plazma vitamin E seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmadı ($p > 0.05$). İkinci grupta plazma vitamin E seviyelerinin artması ile eş zamanlı Tg, ÇDDL, DDL ve Apo B seviyelerinde önemli bir azalma tesbit edildi. Literatürde insüline bağımlı olmayan bir grup diabetik hastada vitamin E ile benzer sonuç elde edilmiştir (19). Vitamin E'nin plazma DDL ve ÇDDL fraksiyonlarında yüksek miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (9,10). Özellikle DDL fraksiyonlarında taşınan vitamin E'nin, DDL-spesifik membran reseptörlerinin sayısını ve aktivitesini artırarak DDL'nin alımını artırdığı saptanmıştır (10).

Çalışmamızda 2. grupta vitamin E alımı sonucu gelişen DDL seviyelerindeki belirgin azalma, artmış kullanıma bağlı olabildiği gibi, vitamin E'nin doğrudan kolesterol biyosentezini baskılayıcı etkisiyle de gelişebilir (7,12). Vitamin E güçlü bir antioksidandır, membran lipidlerinin oksidasyonunu önleyerek hücre zedelenmesine yol açan toksik radikallerin oluşumunu engeller böylece membran stabilitesini ve fonksiyonunu koruyucu rol oynar. Bu etkisi ile hem normal kişilerde hemde diabetik hastalarda insülin cevabını artırdığı ileri sürülmektedir (4,18). Artmış insülin cevabı, azalmış lipid peroksidasyonu, plazma Tg ve serbest yağ asidi seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmamızda 2. grupta vitamin E'nin plazma Tg, ÇDDL seviyelerinde belirgin azalmaya neden olduğu gözlendi ($p < 0.05$). İkinci grupta hem Hb A1C hem de Apo B seviyelerindeki belirgin azalma, artmış insülin cevabına bağlı olabileceği gibi vitamin E'nin proteinlerin glikolizasyonunu baskılayıcı etkisi ile de izah edilebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar vitamin E'nin hemoglobinin enzimatik olmayan glikolizasyonunun erken dönemde baskılandığını göstermiştir (6).

Sonuç olarak, vitamin E'nin iyi kontrol edilemeyen İBDM'lu hastalarda lipid metabolizması bozukluklarını iyileştirici etkisini gözledik.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda çeşitli doz ve sürelerde vitamin E kullanılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır. Probucol, vitamin C ve beta-karoten gibi güçlü bir antioksidan olan vitamin E'nin bu güne kadar tarif edilmiş ciddi toksisitesi yoktur. Ancak diabetiklerde daha uzun süre kullanımı konusunda ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

ÖZET

Otuziki insüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM)'lu hastanın plazma trigliserit (Tg), çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (DDL), yüksek dansiteli lipoprotein (YDL), apolipoprotein A (Apo A), apolipoprotein B (Apo B) seviyeleri ölçüldü. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 15 hasta olup insülin ve diabetik diyet ile takip edildi. İkinci gruptaki 17 hastaya, 1. gruptakilere verilenlere ilave 4 ay süre ile 400 mg/gün vitamin E verildi. Her iki İBDM'lu hasta grubunda Tg, ÇDDL, TK, DDL ve Apo B seviyeleri kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.05$). Birinci grupta 4 aylık izlem sonunda lipid ve lipoprotein seviyelerinde önemli bir farklılık tesbit edilmemesine rağmen, aynı süre içinde vitamin E alan 2. grupta TG, ÇDDL, DDL ve Apo B seviyelerinde belirgin azalma saptandı ($p < 0.05$). Bu azalma hemoglobin A1C (Hb A1C) seviyelerindeki azalma ile pozitif, vitamin E seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdi.

Biz bu araştırmada, İBDM'lu hastalarda vitamin E'nin lipid ve lipoprotein seviyelerinde ve aynı zamanda Hb A1C düzeyinde azalmaya neden olduğunu tesbit ettik.

Anahtar Kelimeler : İnsüline bağımlı diabetes mellitus, Vitamin E, Lipid metabolizması.

SUMMARY

The effect of vitamin E on plasma lipid and lipoprotein levels in patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)

We measured plasma triglyceride (Tg), very low-density lipoprotein (VLDL), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), apolipoprotein A (Apo A), apolipoprotein B (Apo B) in 32 patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). In group I consisting of 15 patients were followed up with treatment of insulin and diabetic diet during four months. In group II consisting of 17 patients were

followed up with vitamin E (400 mg/day) in addition to insulin and diabetic diet during four months. Thirty-five healthy children at the same age were selected as a control group. In both groups (I and II) basal TG, VLDL, LDL, C and Apo B levels were higher than those of controls ($p < 0.05$). While in group I as a result of 4 month period there was no significant difference in lipid and lipoprotein levels, in the same period a significant decrease was detected in Tg, VLDL, LDL, Apo B levels in group II who were taking vitamin E ($p < 0.05$). This decrease was found as a positive correlation with Hb A1C, but a negative correlation with vitamin E levels as a result of the treatment.

In this study, we determined that vitamin E caused the decrease of the lipid and lipoprotein levels and also Hb A1C levels in patients with IDM.

Key Words : Insulin dependent diabetes mellitus, Vitamin E, Lipid metabolism.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association : Detection and management of lipid disorders in diabetes *Diabetes Care* 16 : supp 12, 106-112, 1993.
2. Betteridge DJ : Lipids, diabetes and vascular disease : The time to act *Diabetic Medicine* 6 : 195-218, 1989.
3. Bray G : Pathophysiology of obesity *Am J Clin Nutr* 55 : 4885-4889, 1992.
4. Cabalero B : Vitamin E improves the action of insulin *Nutr Reviews* 51 (11) : 339-340, 1993.
5. Cahill GF, Etgimides DD, Freindel N : Control and diabetes *N Engl J Med* 294 : 1004-1005, 1976.
6. Ceriello A et al : Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes *Diabetes Care* 14 (1) : 68-72, 1991.
7. Elson CE : Tropic oils : Nutritional and scientific issues *Crit Rev Food Sci Nutr* 31 : 79-102, 1992.
8. Friedewald WT, Lay RI, Fredrickson DS : Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol without the use of preparative ultracentrifuge *Clin Chem* 18 : 499, 1972.

9. Hatam LJ Kayden HS : The failure of L-tocopherol supplementation to alter the distribution of lipoprotein cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons *Am J Clin Pathol* 76 : 122-124, 1981.
10. Kökoğlu E Ulakoğlu E : The transport of vitamin E in plasma and its correlation to plasma lipoproteins in non-insulin dependent diabetes mellitus *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 : 175-182, 1991.
11. Lambert D Mourot J : Vitamin E and lipoproteins in hyperlipoproteinemia *Atherosclerosis* 53 : 327-330, 1984.
12. Lewis JS et al : Effect of long term ingestion of polyunsaturated fat, age, plasma cholesterol, diabetes mellitus and supplemental tocopherol upon plasma tocopherol *Am J Clin Nutr* 26 : 136-143, 1973.
13. Martinek RG : Method for the determination of vitamin E in serum *Clin Chem* 10 (12) : 1078-1086, 1964.
14. Mc Masters V et al : Tocopherol storage and depletion in adipose tissue and plasma of normal and diabetic subjects *Am J Clin Nutr* 20 : 622-626, 1967.
15. Morel DW Di Corleto PE Chisolm GM : Endothelial and smooth muscle cells alter low-density lipoprotein in vitro by free radical oxidation *Arteriosclerosis* 4 : 357-364, 1984.
16. Nikkila EA Kekki M : Plasma tryglyceride transport kinetics in diabetes mellitus *Metabolism* 22 : 1-19, 1973.
17. Oberlet LW : Free radicals and diabetes *Free Radical Biol Med* 5 : 113-124, 1988.
18. Paolisso G et al : Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin dependent diabetic patients *Am J Clin Nutr* 57 (5) : 650-656, 1993.
19. Paolisso G et al : Supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients *Diabetes Care* 16 (11) : 1433-1437, 1993.
20. Pirart J : Diabetes mellitus and its degenerative complications : A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973 *Diabetes Care* 1 : 168-188, 1978.
21. Wojcick J et al : Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis *Atherosclerosis* 87 : 9-16, 1991.