

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA VÜCUT DEMİR DEPOLARININ METABOLİK KONTROL, İNSÜLİN REZİSTANSI ve MİKROALBUMİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sadi Kerem OKUTUR¹, Cemal BES², Ayla Yıldız ERKAL³, Gülçağrı EROL², Fatih BORLU²

ÖZET

Amaç: Serbest demirin oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnci gibi diyabet gelişiminde anahtar rol oynayan süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabette vücut demir depolarının metabolik kontrol, insülin direnci ve mikroalbuminüri açısından önemini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, 50 yeni tanı konmuş tip 2 diyabetli hasta ile 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu kapsamaktadır. Her 2 grup cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, biokimyasal ve metabolik parametreler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubundaki bireylerin ortalama ferritin düzeyleriyle bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelendi. Diyabetli hastalar metabolik kontrol, insülin direnci ve mikroalbuminüri açısından gruplandırılarak bu parametrelerle ferritin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: İki grup arasında ferritin düzeyleri açısından fark bulunmadı. Hasta grubunda ortalama ferritin düzeyiyle açlık kan şekeri, hemogloblin A1c, C-peptid, insülin ve HOMA skoru arasında anlamlı ve pozitif korelasyon tespit edildi. Kötü metabolik kontrollü diyabetik hastalarla iyi metabolik kontrollü diyabetik hastalar arasında ferritin düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. İnsülin direnci olan diyabetik hasta grubunun ferritin düzeyi insülin direnci bulunmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Mikroalbuminüri olan hasta grubunun ferritin düzeyi mikroalbuminüri olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Bulgularımız, tip 2 diyabette vücut demir depolarının hastalığın patogeneğinde yer aldığını desteklemektedir. Tip 2 diabetes mellitus' ta artmış serum ferritininin hastalığın seyri ve komplikasyonlarıyla ilişkisini ortaya koymak için daha kapsamlı prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diabetes mellitus, demir depoları, metabolik kontrol, insülin rezistansı, mikroalbuminüri

The Effects of Body Iron Stores on Metabolic Control, Insulin Resistance and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

SUMMARY

Objective: Free iron is involved in processes including oxidative stress, inflammation and insulin resistance which play key roles in the development of type 2 diabetes. The aim of this study is to investigate the role of body iron stores in metabolic control, insulin resistance and microalbuminuria.

Materials and Methods: Our study included 50 patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and 50 healthy subjects as controls. Groups were compared for sex, age, body mass index, various biochemical and metabolic parameters. Correlation between these parameters with mean ferritin levels of patients was also calculated. Diabetic patients were grouped according to metabolic control, insulin resistance and microalbuminuria and the correlation between these parameters and ferritin level was analyzed.

Results: There was no difference in mean ferritin levels between two groups. In the patient group, significant correlation was determined between mean ferritin level and fasting blood glucose, hemoglobin A1c, C-peptide, insulin and HOMA score. There was no difference in mean ferritin levels between diabetic patients with good or bad metabolic control. The mean ferritin level was significantly higher in diabetic patients with insulin resistance than non-insulin resistant diabetics. Mean ferritin level was significantly higher in microalbuminuric patients.

Conclusion: Our findings support that body iron stores are involved in the pathogenesis of type 2 diabetes.

Key words: Diabetes mellitus type 2, iron stores, metabolic control, insulin resistance, microalbuminuria

İnflamasyon ve oksidatif stresin tip 2 diabetes mellitus (DM)' da belirgin olarak arttığı ve diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak tip 2 diyabetin doğal seyrinde bu mekanizmaların neden mi sonuç mu olduğu henüz anlaşılmamıştır. Kanda glukoz düzeyinin yükselmesi, endotelial reaktif oksijen radikallerinin, özellikle de süperoksit anyonunun yapımını arttırmaktadır. Tip 2 diyabetli

hastalarda inflamatuvar parametrelerin ve oksidatif stresin göstergesi olan serbest oksijen radikallerinin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla beraber oksidatif stres ve inflamasyon, hücre düzeyinde insülinin internalizasyonunu inhibe ederek insülin direncine ve hiperglisemiye yol açmaktadır¹. Son zamanlarda vücut demir depoları ile insülin direnci ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki dikkat çekmektedir.

¹Mazıdağı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, MARDİN, TÜRKİYE

²Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3.İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

³Kırklareli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, KIRKLARELİ, TÜRKİYE

Serbest demir en güçlü prooksidan moleküllerden biridir. Demirin oksidatif stres, toksik serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi pek çok süreçte aktif rol oynadığı bilinmektedir². Serbest demir, süperoksit ve hidrojen peroksidin serbest radikallere dönüşümünü katalizleyerek hücrel membranlar, proteinler ve DNA'ya zarar vermektedir. Kesitsel çalışmalarda serum ferritini ile gösterilen vücut demir depolarının hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu görülmüştür³. Tüm bu bulgular ferritinin insülin direnci patogenezinde yer alıp almadığının araştırılmasına yol açmıştır. Deneysel çalışmalarda artmış demir yükünün lipid oksidasyonu ve oksidatif stresi artırarak, periferik dokularda insülinin utilizasyonunu azalttığı gösterilmiştir⁴. Öglisemik klempe veya hayvan modeli çalışmalarında insülin rezistansı, normal glukoz toleransı varlığında bile total demir depolarıyla ilişkili bulunmuştur^{5,6}. Ayrıca demir fazlalığının pankreas β hücrelerinden insülin sentezini ve sekresyonunu bozduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda artmış demir depolarının tip 2 diyabet gelişiminin göstergesi olduğu yönünde kanıtlar ortaya çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasının (NHANES III) verileri kullanılarak yapılan ve 9486 kişiyi içeren bir çalışmada vücut demir depolarının insülin rezistansı ile direkt olarak ilişkili olduğu ve yüksek ferritin düzeylerine sahip sağlıklı kişilerde tip 2 diyabet gelişme riskinin ferritin düzeyi normal olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁷. Diyabetli hastalar arasında yapılan az sayıdaki çalışmalarda ise artan ferritin konsantrasyonları yaş, kolesterol, trigliserid düzeyi, vücut kitle indeksi, C-reaktif protein, kan şekeri ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerleriyle ilişkili bulunmuştur^{7,9}. Ferritin düzeyi yüksek olan tip 2 DM'li hastalarda demir şelasyonu veya flebotomiyle demir depolarının azaltılmasının insülin rezistansı ve metabolik kontrolde düzelmeye sağladığına dair yayınlar bulunmakla beraber sonuçlar çelişkilidir^{10,11}.

Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'li hastalarla sağlıklı bireyler arasında vücut demir depoları açısından fark olup olmadığını değerlendirmek, ayrıca tip 2 diabette vücut demir depolarının metabolik kontrol, insülin direnci ve mikroalbuminüri açısından önemini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre tanı konmuş 50 yeni tanı tip 2 DM'li hasta ile 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu kapsamaktadır. Hepatik, nörolojik, endokrin ve diğer ek major sistemik hastalığı (malinite, böbrek yetersizliği, kronik inflamatuvar veya infeksiyöz hastalık vb), demir metabolizmasıyla ilgili hastalığı (demir eksikliği, anemi, hemokromatozis) olan, daha

önce demir veya vitamin tedavisi veya transfüzyon öyküsü bulunan, herhangi bir ilaç, sigara veya alkol kullanımını olan vakalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair yazılı onam alındı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve vakalar cinsiyet, yaş, ek hastalık, sigara ve alkol kullanımını, ilaç kullanımını açısından sorgulandılar. Ayrıca boy ve kiloları tespit edilerek vücut kitle indeksi (VKİ)=kilo(kg)/(boy)²(m) formülüyle hesaplandı. Çalışmaya alınan tüm bireylerde tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT, direkt ve indirekt bilirubin, alkalen fosfat, GGT, ürik asit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, sTSH, FT3, FT4, açlık kan glukozu, HbA1c, C-peptid, insülin düzeyi ölçümleri yapıldı. Ayrıca Homeostasis Model Assessments (HOMA) skorları, 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri ölçüldü.

Glukoz düzeyi Abbot (Illinois, USA) firmasına ait aeroset otoanalizöründe enzimatik olarak heksokinaz yöntemiyle; total kolesterol düzeyi enzimatik olarak kolesterol esteraz yöntemiyle, HDL kolesterol düzeyi kolorimetrik eliminasyon yöntemiyle, trigliserid düzeyi lipaz yöntemi ile Abbott (Illinois, USA) firmasına ait Aeroset otoanalizöründe çalışıldı. LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülü (LDL = total kolesterol-trigliserid/5-HDL) kullanılarak hesaplandı. İnsülin ve C-peptid düzeyi electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Dignostics (Mannheim, Germany) firmasına ait Elecsys 2010 ve E 170 immunoassay analizöründe; HbA1c düzeyi Abbott (Illinois, USA) firmasına ait Aeroset otoanalizöründe immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı. Ferritin düzeyi, ECLIA yöntemi ile Roche Dignostics (Mannheim, Germany) firmasına ait Elecsys 2010 cihazında çalışıldı (Referans aralıkları erkeklerde 30-400 ng/ml, kadınlarda 13-150 ng/ml). 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi, Abbott (Illinois, USA) firmasına ait Aeroset otoanalizöründe immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı. ≥ 30 mg/gün değeri mikroalbuminüri açısından pozitif olarak değerlendirildi.

İnsülin rezistansını değerlendirmek için HOMA formülü [Açlık serum insülini (μ IU/ml) x Açlık plazma glukozu (mmol/L)/22.5] kullanıldı. HOMA skoru ≥ 2.5 olanlar insülin direnci açısından pozitif kabul edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows, Version 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik metodların yanında normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student's t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili değişkenler arasındaki bağıntıyı hesaplamak için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun özellikleri tablo 1' de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları arasında farklılık bulunmuyordu ($p>0.05$). Diyabetli hasta grubunun VKİ ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Lipid profillerine bakıldığında; hasta grubunda total kolesterol ($p<0.001$), LDL kolesterol ($p<0.001$) ve trigliserid ($p<0.05$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, HDL kolesterol düzeyleri açısından 2 grup arasında farklılık yoktu ($p>0.05$). Diyabetik grupta beklenildiği üzere açlık kan şekeri ve plazma HbA1c düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). C-peptid ve insülin düzeyleri değerlendirildiğinde; hasta grubunda ortalama insülin seviyesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$), C-peptid düzeyi açısından 2 grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Diyabetli hasta grubunun HOMA skoru kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Hasta grubunun %36' sında ($n=18$) insülin direnci tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler ferritin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun ferritin düzeyi daha yüksek olmakla beraber 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerine bakıldığında, hasta grubunun ortalama mikroalbumin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Hasta grubunun ortalama ferritin düzeyiyle cinsiyet, yaş, VKİ, biokimyasal ve metabolik parametreler arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Kadın hastalarda ortalama ferritin düzeyi erkek hastalara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Hasta grubunda ortalama ferritin düzeyiyle yaş, trigliserid, açlık kan şekeri, HbA1c, C-peptid, insülin ve HOMA skoru arasında anlamlı ve pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 2; Şekil 1-3). VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve

Tablo 1- Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Hasta grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	27(%54)/23(%46)	25(%50)/25(%50)	>0.05
Yaş (yıl)	50,8 ± 8,29	49,7 ± 7,90	>0.05
VKİ (kg/m ²)	24,0 ± 2,31	22,7 ± 1,77	<0.05
Total kolesterol (mg/dl)	211 ± 39,2	175 ± 33,9	<0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	138 ± 34,7	112 ± 30,1	<0.001
HDL kolesterol (mg/dl)	39,1 ± 7,64	40,7 ± 7,18	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	170 ± 71,8	132 ± 41,5	<0.05
Açlık kan glukozu (mg/dl)	188 ± 56,6	92,0 ± 8,66	<0.001
HbA1c (%)	7,88 ± 1,53	4,88 ± 0,62	<0.001
C-peptid (ng/ml)	2,94 ± 1,13	2,65 ± 1,03	>0.05
İnsülin (uIU/ml)	15,6 ± 9,31	9,26 ± 4,17	<0.001
HOMA skoru	2,49 ± 1,76	1,20 ± 0,55	<0.001
Ferritin (mg/dl)	95,1 ± 54,8	84,4 ± 48,7	>0.05
Mikroalbuminüri (mg/gün)	60,3 ± 10	16,6 ± 10,1	<0.05

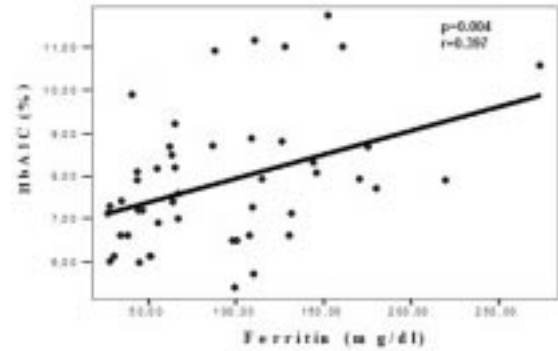
mikroalbuminüri düzeyi ile ferritin düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Hasta grubunu oluşturan bireyler HbA1c değerlerine göre “iyi metabolik kontrollü (HbA1c<%7)” ve “kötü metabolik kontrollü (HbA1c≥ %7)” olmak üzere 2'ye ayrıldı. Buna göre hasta grubunun %28' ini ($n=14$) iyi metabolik kontrollü, %72' sini ($n=36$) kötü metabolik kontrollü diyabetik bireyler oluşturuyordu. İki grup karşılaştırıldığında, kötü metabolik kontrollü diyabetik hastaların ortalama ferritin düzeyi (103 ± 59 mg/dl) iyi metabolik kontrollü hastalara ($74,5 \pm 35,7$ mg/dl) göre

Tablo 2- Hasta grubunda ferritin diğer parametrelerle korelasyonu

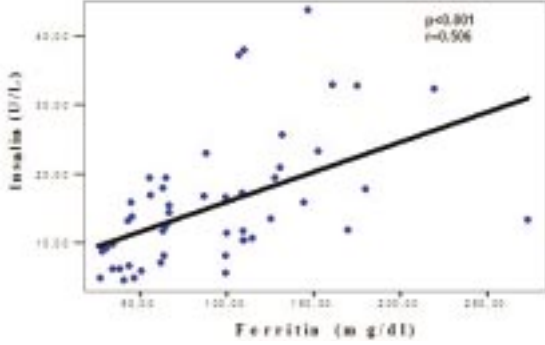
	Ferritin	
	r	p
Yaş	0.318	<0.05
VKİ	0.209	>0.05
Total kolesterol	0.242	>0.05
LDL kolesterol	0.130	>0.05
HDL kolesterol	-0.019	>0.05
Trigliserid	0.489	<0.001
Açlık kan şekeri	0.429	<0.05
HbA1c	0.397	<0.05
C-peptid	0.408	<0.05
İnsülin	0.506	<0.001
HOMA skoru	0.518	<0.001
Mikroalbuminüri	0.103	>0.05

r: Korelasyon katsayısı

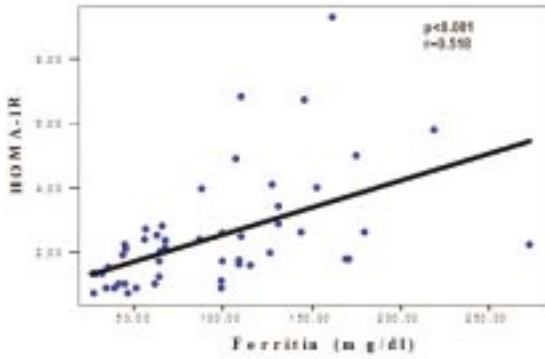


Şekil 1- Hasta grubunda HbA1c ile ferritin arasındaki ilişki.

daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

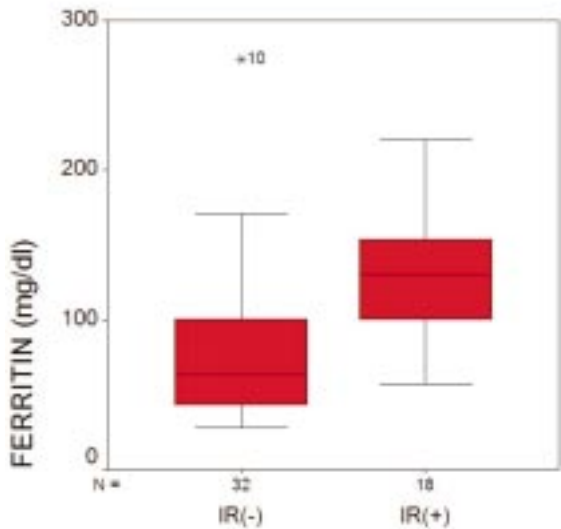


Şekil 2- Hasta grubunda insülin ile ferritin arasındaki ilişki.



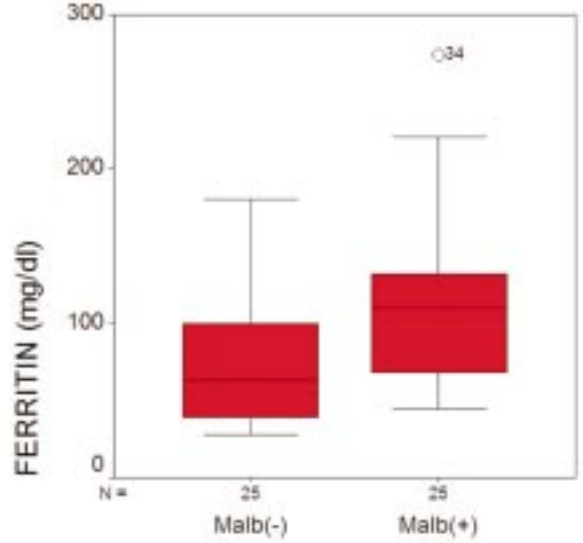
Şekil 3- Hasta grubunda HOMA ile ferritin arasındaki ilişki.

Hasta grubunu oluşturan bireyler HOMA skorlarına göre insülin direnci olanlar ($HOMA \geq 2.5$) ve olmayanlar ($HOMA < 2.5$) olmak üzere 2 gruba ayrılarak ortalama ferritin düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların %36'ünde ($n=18$) insülin direnci mevcuttu. İki grup karşılaştırıldığında; insülin direnci olan diyabetik hasta grubunun ortalama ferritin düzeyi ($127 \pm 43,6$ mg/dl) insülin direnci bulunmayan gruba ($77,1 \pm 52,7$ mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4).



Şekil 4- İnsülin direnci (IR) bulunan ve bulunmayan hastaların ortalama ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta grubu 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeylerine göre “mikroalbuminüri olanlar (≥ 30 mg/gün)” ve “mikroalbuminüri olmayanlar (<30 mg/gün)” olmak üzere 2'ye ayrıldı. Buna göre diyabetik hasta grubundaki hastaların %50'sinde ($n=25$) mikroalbuminüri mevcuttu. Bu 2 grup karşılaştırıldığında mikroalbuminüri olan diyabetik hasta grubunun ortalama ferritin düzeyi (114 ± 55 mg/dl) mikroalbuminüri olmayan gruba ($76,2 \pm 48,6$ mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5- Mikroalbuminüri (Malb) olan ve olmayan hastaların ortalama ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

İnsülin direnci, tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar patojenik parametredir. İnsülin direnci varlığı, β hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur β hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve aşikar hiperglisemi ve tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle insülin direncine yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar hızla sürmektedir. İnsülin; pek çok nutrientin hücre sel uptake'ini uyaran anabolik bir hormondur. İnsülinin, yağ hücrelerinde bulunan transferrin reseptörlerini intrasellüler membran alanından hücre yüzeyine çıkararak, bu hücrelerin demir alımında hızlı ve belirgin stimülasyona yol açtığı gösterilmiştir¹¹. Ayrıca transferrin reseptörlerinin, yağ hücrelerinin mikrozomal membranlarında bulunan insüline yanıtı glukoz taşıyıcıları ve IGF-2 reseptörleriyle aynı yerde yerleştiği tespit edilmiştir¹². Kültüre edilmiş gliom hücrelerinde insülinin artmış ferritin sentezine yol açtığı görülmüştür¹³. Bu gözlemler, insülinin demir alımının regülasyonu ile glukoz transportu üzerindeki etkilerinin paralel olduğunu düşündürmektedir.

Hiperinsülinemiye yol açan herhangi bir faktör (obezite, yaşlanma, bazı kronik inflamatuvar hastalıklar), demir emiliminin uyarılması ve depolanmış demirin artması yoluyla uzun vadede insülin direncini artırıyor olabilir.

Klinik çalışmalar da demir depolarının insülin direnciyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya koymuştur. Gerek sağlıklı bireyler gerekse tip 2 diyabetlilerdeki çalışmalarda vücut demir depoları serum açlık kan şekeri, insülin düzeyi, C-peptid düzeyi ve HbA1c ile ilişkili bulunmuştur^{8,9,14}. Fernandez ve arkadaşlarının çalışmasında kötü metabolik kontrollü tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde serum ferritin düzeyleri daha yüksek saptanmış ve yüksek ferritin düzeyinin kan şekerinden bağımsız olarak HbA1c ve metabolik kontrolün göstergesi olduğu görülmüştür¹⁴. Ancak daha sonra yapılan bir çalışma bunu doğrulamamıştır⁹. Iwasaki ve ark. insülin direnci olan bireylerde ferritinin aşırı ekspresyonunun serbest demirin uyardığı oksidatif hasara karşı adipositlerde görülen adaptif koruyucu bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir ki bu da obezite, insülin direnci ve ferritin arasındaki pozitif ilişkiyi açıklamaktadır¹⁵. Almanyada yapılan 1070 kişiyi içeren bir çalışmada ise metabolik sendrom kriterleri ile ferritin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunduğu saptanmıştır¹⁶. İlginç olan, insülin direncinin derecesi ile ferritin düzeylerinin korele olmasıdır, bu da olayda nedenselliği göstermektedir. Çalışmamızda şekil 1, 2 ve 3'de görüldüğü üzere diyabetik hasta grubunda açlık kan glukozu, HbA1c, C-peptid, insülin düzeyleri ve HOMA skoru ile ferritin düzeyi arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca HOMA skoruna göre insülin direnci bulunan hastalarda ferritin düzeyi diğer hastalara göre daha yüksekti. Sonuçlar literatürle uyumluydu. Ancak metabolik kontrol durumu ve VKİ ile ferritin arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Benzer şekilde dislipidemi ile ferritin arasında da sinerjistik bir etki olduğu düşünülmektedir. Serum kolesterolü >200 mg/dl olanlarda serum ferritin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (16). Wolff ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı bireylerde ferritin düzeyleri ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişki bulunduğu görülmüş, ayrıca total ve LDL kolesterol ile ferritin düzeylerinin korele olduğu saptanmıştır¹⁷. Oshauq ve ark.'nın çalışmasında HDL kolesterolün de serum ferritin düzeylerinin anlamlı bir prediktörü olduğu bulunmuştur¹⁸. Ford ve ark.'nın 9486 erişkin Amerikalı üzerinde yaptıkları çalışmada serum ferritininin artan düzeyleri ile total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde lineer artış izlenirken, HDL düzeyi ile ilişki saptanmamıştır⁷. Ancak dislipidemi ile demir yükü arasındaki muhtemel ilişkiye yönelik en önemli gelişme flebotomiyle demir depolarının azaltılmasının gerek sağlıklı gerek diyabetik bireylerde LDL kolesterol ve trigliserid düzeyini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini arttırdığının gösterilmesidir^{19,20}. Demir depolarının azaltılması ile periferik kanda LDL' nin oksidasyona eğiliminin

azaldığının, hatta oksidasyona dirençli hale geldiğinin gösterilmesi, artmış demir depolarının oksidan hasar ve endotel disfonksiyonu ile ateroskleroza eğilimi arttırdığını ileri süren “demir hipotezi” ne en önemli kanıtı sağlamaktadır²¹. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda serum ferritini ile trigliserid düzeyi arasında anlamlı ve negatif korelasyon saptandı. Buna karşın total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Tip 2 diyabette yüksek ferritin düzeylerine sahip bireylerin oranı %6-33 arasındadır. Diyabetik hastalarda artmış ferritin konsantrasyonlarını açıklayan muhtemel 3 varsayım vardır. Artmış ferritin düzeyi artmış vücut demir depolarını yansıtabilir. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktandır ve artmış ferritin düzeyleri altta yatan inflamasyonu yansıtır olabilir. Bir diğer açıklama ise; diyabetli hastalarda glikolize ferritin dolaşımından geç temizlenmesine bağlı olarak ferritin düzeylerinin yükselmesidir⁷. Demir yüklenmesi durumlarında hiperferritinemiye genellikle transferrin saturasyonu yüzdesinde artış eşlik eder. Buna karşılık, inflamatuvar durumu olan bireylerde hiperferritinemi sıklıkla transferrin saturasyonu yüzdesinde azalma ile birliktedir. Yapılan çalışmalarda artmış diyabet riskinin, düşük transferrin saturasyonuna sahip kişilerde yoğunlaştığı tespit edilmiştir^{1,22}. Bu da diyabetik bireylerdeki yüksek ferritin düzeyleri için “inflamasyon” un daha kabul edilebilir bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarla sağlıklı bireyler arasında ferritin düzeylerinin farklılığı açısından değişik sonuçlar alınmıştır. Dinninen ve arkadaşları tip 2 diyabeti olan 50 hasta ile 17 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun otopsi örneklerinde hepatik demir depolarını karşılaştırmış ve 2 grup arasında hepatik demirin miktarı ve dağılımı açısından anlamlı fark bulmamışlardır²³. Van Campenhout ve arkadaşlarının 100 diyabetli hastayı içeren çalışmalarında serum demiri tip 2 diyabetli hastalarda düşük, ferritin ise yüksek saptanmıştır¹. Bu yükseklik transferrin reseptör sayısı ile ters orantılıdır. Gestasyonel diyabetli kadınlarda serum ferritin düzeyleri sağlıklı anne adaylarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur²⁴. Kadınlarda yüksek ferritin düzeyi ve düşük transferrin reseptörü/ferritin oranının tip 2 diyabet gelişimi açısından artmış risk oluşturduğu görülmüştür²². Bu konudaki en büyük kesitsel çalışma olan NHANES 3' de yer alan 9486 kadın ve erkekte ferritin düzeyleri ve glukoz metabolizması bozukluğu araştırılmış ve yüksek serum ferritin düzeylerinin özellikle yeni tespit diyabetle ilişkili olduğu ortaya konmuştur⁷. Bizim çalışmamızda da yeni tespit diyabetik hasta grubunun ortalama ferritin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı, bu açıdan NHANES 3' den dizayn edilen çalışmanın sonuçları ile uyumluydu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Demirin hangi mekanizma ile tip 2 DM

gelişimine yol açtığı tam olarak bilinmemesine karşın veriler serbest radikal oluşumunun insülin etkisini ve total vücut glukoz düzenini bozarak rol oynayabileceği göstermektedir²⁵. Demirin tip 2 DM gelişiminde rol oynadığı hipotezini destekleyen bilimsel kanıtlar 3 grupta toplanabilir. İlki; tip 2 DM' un demir yükünün arttığı hastalıklarda sık görülmesidir. Hemokromatozis ve transfüzyona bağımlı beta talasemili hastaların yarısından fazlasında diyabet gelişmektedir. Bu hastalarda artan demir yükü azalan insülin sensitivitesi, hiperinsülinemi ve persistan insülin direnciyle korele bulunmuştur²⁶. İkincisi; sık kan vermenin ve flebotominin demir depolarında azalmaya yol açarak sağlıklı bireylerde postprandial hiperinsülinemi düzeltip, insülin sensitivitesini iyileştirerek tip 2 DM gelişiminde koruyucu rol oynadığını gösterilmiştir^{10,27}. Üçüncü kanıt ise; diyabet ilişkisinin araştırıldığı bir diğer hasta grubu olan hepatit C' li bireyler üzerinde yapılan çalışmalardır. Hepatit C' li bireylerde ferritin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Bunun yanında diyabet ve insülin direnci sıklığı da sağlıklı insanlardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur ve serum ferritini, diyabetik olan ve olmayan hepatit C' li hastaların her ikisinde de insülin rezistansı ile koreledir^{28,29}. Hepatit C' lilerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin, hepatik demir yükünün fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik nefropati patogenezinde demirin rolüne ait çok az sayıda veri vardır. Araştırmalar demir birikiminin diyabetin seyri esnasında renal hasara yol açabileceğini öne sürmektedirler. Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminürik evrede idrarla artmış transferrin atılımının tubulointerstisyel hasar gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir³⁰. Hatta transferrinürinin diyabetik nefropatinin erken evreleri için bir markır olduğu düşünülmektedir³¹. İdrarla demir atılımının da diyabetik nefropatinin erken evrelerinde arttığını bildiren yayınlar vardır³². Nankivell ve arkadaşları diyabetik nefropatili hastalarda proksimal tubullerde lizozomal demir konsantrasyonunda ve demir içeren lizozom sayısında artış olduğunu tespit etmişlerdir ve diyabetik hastalarda gelişen tubuler hasarda demirin önemli rol oynadığını öne sürmüşlerdir³³. Hiperglisemi demir transporterlerinin miktarını değiştirerek endotelial disfonksiyon gelişimine yol açabilir³⁴. Deneysel diyabet oluşturulmuş farelerde yapılan bir çalışma, diyabetik böbrekte renal demir transporterlarının (DMT1) downregüle ve transferrin reseptörlerinin upregüle olduğunu göstermiştir. Diyabette renal demir idaresinde DMT1 ve transferrin reseptörlerinin ekspresyonlarının değişmesi ile proksimal tubullerdeki lizozomal demir çıkışının azalması diyabetteki renal lizozomal demir birikimini açıklayabilir³⁵.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda mikroalbuminüri düzeyiyle ferritin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Buna karşın

mikroalbuminüri bulunan diyabetik hastaların ferritin düzeyi mikroalbuminüri bulunmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamız diyabetik mikroalbuminüri ile vücut demir depoları ilişkisini vurgulayan ilk klinik çalışmadır. Deneysel diyabette vitamin C ve desferoksamin tedavisinin, diyabetik nefropatide suçlanan artmış glomeruler süperoksit üretimini ve PRGE2 üretimini baskıladığı bildirilmiştir³⁶. Diyabetik nefropati gelişimini önlemede antioksidan tedavi, demirden fakir diyet ve demir şelatörlerinin yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir, ancak bu konuda yeterli klinik çalışma yoktur.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre ferritin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Ayrıca insülin direnci ve komponentleri ile ferritin düzeyleri arasında belirgin korelasyon olduğu görüldü. Serum ferritini vücut demir depolarının iyi bir göstergesi olmakla beraber bir akut faz reaktanı olduğundan aynı zamanda inflamasyonu yansıtır olabilir. Çalışmamızda inflamasyonun diğer göstergeleri (C-reaktif protein ve fibrinojen gibi) bakılmadığından bu olasılık dışlanamaz. Bununla beraber bulgularımız ferritinle gösterilen vücut demir depoları ile tip 2 diyabetin patogenezi ve seyri arasında ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Tip 2 diyabette artmış serum ferritinin insülin direnci gibi tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan süreçlerle ve diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkisini ortaya koymak için daha ayrıntılı prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede diyabet ve komplikasyonlarını önlemek için yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Van Campenhout A, Van Campenhout C, Lagrou AR, Abrams P, Moorkens G, Van Gaal L, Manuel-y-Keenoy B. Impact of diabetes mellitus on the relationships between iron, inflammatory and oxidative stress status. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 444-54.
2. McCord JM. Iron, free radicals, and oxidative injury. *Semin Hematol* 1998; 35(1): 5-12.
3. Jehn M, Jeanne CM, Guallar E. Serum ferritin and the risk of the metabolic syndrome in U.S adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2422-8.
4. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, McClain DA. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology* 2004; 145(11): 5305-12.
5. Haap M, Fritsche A, Mensing H, Haring H, Stumvoll M. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. *Ann Intern Med* 2003; 139: 869-70.
6. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 478-83.

7. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1978-83.
8. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations: population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997; 20: 426-8.
9. Kim NH, Oh JH, Choi KM, Kim YH, Baik SH, Choi DS, Kim SJ. Serum ferritin in healthy subjects and type 2 diabetic patients. *Yonsei Med J* 2000; 41(3): 387-92.
10. Facchini FS. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1998; 21: 2190.
11. Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem* 1986; 261(19): 8708-11.
12. Tanner LI, Lienhard GE. Localization of transferrin receptors and insulin-like growth factor II receptors in vesicles from 3T3-L1 adipocytes that contain intracellular glucose transporters. *J Cell Biol* 1989; 108(4): 1537-45.
13. Yokomori N, Iwasa Y, Aida K, Inoue M, Tawata M, Onaya T. Transcriptional regulation of ferritin messenger ribonucleic acid levels by insulin in cultured rat glioma cells. *Endocrinology* 1991; 128(3): 1474-80.
14. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, Fernandez-Castaner M, Soler J. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-8.
15. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Yamada Y, Mukasa K, Fujita K, Fujisawa N, Wada K, Terauchi Y. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2486-91.
16. Wrede CE, Buettner R, Bollheimer LC, Scholmerich J, Palitzsch KD, Hellerbrand C. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(2): 333-40.
17. Wolff B, Volzke H, Ludemann J, Robinson D, Vogelgesang D, Staudt A, Kessler C, Dahm JB, John U, Felix SB. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke* 2004; 35(2): 453-7.
18. Oshaug A, Bugge KH, Bjonnes CH, Borch-Johnsen B, Neslein IL. Associations between serum ferritin and cardiovascular risk factors in healthy young men: a cross sectional study. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 430-8.
19. Bofill C, Joven J, Bages J, Vilella E, Sans T, Cavalle P, Miralles R, Llobet J, Camps J. Response to repeated phlebotomies in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994; 43(5): 614-20.
20. Van Jaarsveld J, Pool GF. Beneficial effects of blood donation on high density lipoprotein concentration and the oxidative potential of high density lipoprotein. *Atherosclerosis* 2002; 16: 395-402
21. Salonen JT, Korpela H, Nyyssonen K, Porkkala E, Tuomainen TP, Belcher JD, Jacobs DR Jr, Salonen R. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers. *J Intern Med* 1995; 237(2): 161-8.
22. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004; 291(6): 711-7.
23. Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, O'Brien PC, Ballard DJ, Rizza RA. Liver iron stores in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(1): 13-5.
24. Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester: a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 2001; 18: 218-23.
25. Paolisso G, D'Amore A, Di Maro G. Evidence for a relationship between free radicals and insulin action in the elderly. *Metabolism* 1993; 42(5): 659-63.
26. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Disproportionately elevated fasting proinsulin levels in normoglycemic patients with thalassemia major are correlated to the degree of iron overload. *Horm Res* 2003; 59(2): 73-8.
27. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103: 52-7.
28. Elsammak M, Refai W, Elsayaf A, Abdel-Fattah I, Abd Elatti E, Ghazal A. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4): 527-34.
29. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jordi R, Garcia L, Simo R. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2669-75.
30. Kanauchi M, Akai Y, Hashimoto T. Transferrinuria in type 2 diabetic patients with early nephropathy and tubulointerstitial injury. *Eur J Intern Med* 2002; 13(3): 190-3.
31. Kanauchi M, Nishioka H, Hashimoto T, Dohi K. Diagnostic significance of urinary transferrin in diabetic nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37(11): 649-54.
32. Nishiya K, Takamatsu K, Yoshimoto Y, Ikeda Y, Ito H, Hashimoto K. Increased urinary iron excretion rate in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Rinsho Byori* 1996; 44(12): 1201-2.
33. Nankivell BJ, Tay YC, Boadle RA, Harris DC. Lysosomal iron accumulation in diabetic nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16(3): 367-81.
34. Khan ZA, Farhangkhoe H, Barbin YP, Adams PC, Chakrabarti S. Glucose-induced regulation of novel iron transporters in vascular endothelial cell dysfunction. *Free Radic Res* 2005; 39(11): 1203-10.
35. Ward DT, Hamilton K, Burnand R, Smith CP, Tomlinson DR, Riccardi D. Altered expression of iron transport proteins in streptozotocin-induced diabetic rat kidney. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740(1): 79-84.
36. Iino K, Iwase M, Sonoki K, Yoshinari M, Iida M. Combination treatment of vitamin C and desferrioxamine suppresses glomerular superoxide and prostaglandin E production in diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 106-9.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda

YAZIŖMAADRESİ

*Uzman Dr. Sadi Kerem OKUTUR
Mazıdağı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,
Mardin*

*E-Posta : keremokutur@gmail.com
GeliŖ Tarihi : 21.02.2008*