

Diyabetik çocuk ve adolesanlarda diyabet süresi, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile serum karnitin fraksiyonları, keton cisimcikleri, serbest yağ asitleri arasındaki ilişkiler

The relationship between serum carnitine fractions, ketone bodies, free fatty acids and fasting blood glucose, HbA1c levels, duration of diabetes in diabetic children and adolescents

Güven Koyuncu(*), Ahmet Aydın(**), Erdal Adal(***) , Erol Çakır(****)
Gülsev Kavunoğlu(*****), Halit Çam(*****)

Özet

Bu çalışma tip I diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda serum karnitin fraksiyonlarının ölçülmesi ve bunlarla açlık kan şekeri, serbest yağ asitleri (FFA), β -hidroksibutirat, lipoprotein düzeyleri, diyabet süresi ve diyabet kontrol derecesinin ilişkilerinin gösterilmesi amacı ile yapıldı. Çalışmaya majör komplikasyonu olmayan 38 diyabetik hasta (20'si kız, ortalama yaş 12.46 yıl) ve 25 normal çocuk (14'ü kız, ortalama yaş 11.70 yıl) alındı.

Kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik hastaların total karnitin düzeyleri normal iken serbest karnitin (18.6'ya karşılık 12.93 μ mol/L, $p=0.001$) düzeyleri düşük; açıl karnitin (7.24'e karşılık 10.56 mmol/L, $p=0.034$) ve açıl karnitinin serbest karnitine oranı (AK/SK) ise (0.46'ya karşılık 1.23, $p=0.004$) yüksekti.

Açlık kan şekeri ile serbest karnitin düzeyleri arasında negatif ($r= -0.2685$, $p=0.036$), açıl karnitin düzeyleri arasında ise pozitif ($r= 0.2657$, $p=0.038$) bir korelasyon saptandı. Karnitin fraksiyonları ile HbA1c düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı.

Diyabet süresi beş yılın altında olan hastaların total karnitin düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmazken, serbest karnitin düzeyleri düşük (18.6'ya karşılık 13.35 μ mol/L, $p=0.025$); açıl karnitin düzeyleri (7.24'e karşılık 12.81 μ mol/L, $p=0.005$) ile AK/SK (0.46'ya karşılık 1.6, $p=0.049$) oranı yüksek saptandı. Diyabet süresi beş yıl ve üzerinde olan hastalarda ise kontrollere göre total karnitin (25.84'e karşılık 21.79 μ mol/L, $p=0.033$) ve serbest karnitin (18.6'ya karşılık 12.66 μ mol/L, $p=0.001$) düzeyleri düşük; açıl karnitin düzeyleri normal ve AK/SK oranı ise (0.46'ya karşılık 0.98, $p=0.019$) yüksekti.

Diyabetik hastalarda FFA (0.54'e karşılık 0.73 mEq/L, $p=0.042$) ile β -hidroksibutirat düzeyleri (0.20'e karşılık 0.40 mmol/L, $p=0.001$) kontrol grubuna göre yüksekti. Ayrıca serbest karnitin düzeyleri ile β -hidroksibutirat düzeyleri arasında negatif ($r=-0.2775$, $p=0.030$); açıl karnitin düzeyleri ile β -hidroksibutirat düzeyleri arasında ise pozitif ($r=0.2867$, $p=0.025$) korelasyon saptandı. FFA ile β -hidroksibutirat düzeyleri arasında da pozitif ($r=0.4969$, $p<0.0001$) korelasyon vardı. Ancak karnitin fraksiyonları ile FFA arasında bir korelasyon tespit edilemedi.

Bu çalışmanın sonuçları belirgin komplikasyon gelişmemiş diyabetik hastalarda diyabet süresi ile ilişkili olan rölatif bir karnitin yetersizliği ol-

(*) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Biyokimya Laboratuvarı, Tıbbi Biyolog, MSc.
(**) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.
(***) SSK Bakırköy Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Metabolizma ve Endokrinoloji Kliniği, Uzm.Dr.
(****) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Prof.Dr.
(*****) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Kimya Yüksek Mühendisi
(*****) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı, Doç. Dr.

Yazışma adresi: Güven Koyuncu, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Biyokimya Laboratuvarı, 34303 İstanbul, e-mail: gkoyuncu@hotmail.com

Güven Koyuncu. Diyabetik çocuk ve adolesanlarda diyabet süresi, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri.

duğunu göstermektedir. Bu nedenle diyabetik hastalara karnitin tedavisi uygulayarak, bu hastalarda enerji metabolizmasını düzeltmek ve morbiditeyi etkileyen kardiyomyopati, nöropati gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek ya da mevcut olanların şiddetlerini azaltabilmek mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: *Tip I diyabet, karnitin, serbest yağ asitleri, β-hidroksibutirat.*

Summary

The aim of this study was to measure the levels of serum carnitine fractions and to show a possible relationship between carnitine fractions, fasting blood glucose, free fatty acids (FFA), β-hydroxybutyrate, lipoprotein levels the duration of diabetic disease and the degree of control on diabetes in children and adolescents with type I diabetes mellitus. 38 diabetic children without major complications (20 girls, with an average age of 12,46 years) and 25 non-diabetic children (14 girls, with an average age of 11,70 years) were included in this study.

When diabetic patients were compared to control subjects, it was observed that total carnitine levels of diabetic patients did not show significant change. On the other hand, free carnitine levels (12.93 vs 18.6 μmol/L, p=0.001) were lower, whereas acyl carnitine levels (10.56 vs 7.24 μmol/L, p=0.034) and acyl carnitine free carnitine ratio (AC/FC) (1.23 vs 0.46, p=0.004) were significantly higher.

Our study also depicted the presence of a negative correlation between fasting blood glucose and free carnitine levels (r= -0.2685, p=0.036). On the other hand, a positive correlation was shown between the levels of fasting blood glucose and acyl carnitine parameters (r= 0.2657, p=0.038). We did not find a correlation between carnitine fractions and HbA1c.

When diabetic patients whose duration of diabetes was shorter than 5 years were compared to control subjects, there was no difference in terms of total carnitine levels. However, free carnitine levels (13.35 vs 18.6 μmol/L, p=0.025) were lower and acyl carnitine levels (12.81 vs 7.24 μmol/L, p=0.005) and AC/FC ratio (1.6 vs 0.46, p=0.049) were higher. When diabetic patients who had had diabetes for 5 or more years were compared with control subjects, it was found that total carnitine (21.79 vs 25.84 μmol/L, p=0.003) and free carnitine (12.66 vs 18.6 μmol/L, p=0.001) levels were lower, acyl carnitine levels were normal and AC/FC ratio (0.98 vs 0.46, p=0.019) was significantly higher.

When compared to control subjects, FFA (0.73 vs 0.54 mEq/L, p=0.042) and β-hydroxybutyrate (0.40 vs 0.20 mEq/L, p=0.001) levels were significantly higher in diabetic patients. There was a negative correlation between free carnitine and β-hydroxybutyrate levels (r= -0.2775, p=0.030); however, there was a positive correlation between acyl carnitine and β-hydroxybutyrate levels (r=0.2867, p=0.025). There was a positive correlation between FFA and β-hydroxybutyrate levels (r=0.2867, p=0.025); however, no correlation could be found between carnitine fractions and FFA.

The findings of our study indicate the presence of a relative carnitine deficiency in the diabetic subjects without significant complications. For this reason, by giving carnitine treatment to diabetic patients, it could be possible to improve energy metabolism, to prevent complications such as cardiomyopathy and neuropathy which effect morbidity and, if they are present, to reduce their severity.

Key words: *Type I diabetes, carnitine, free fatty acid, β-hydroxybutyrate.*

Giriş

Diabetes mellitus, iyi kontrol edilmediğinde vücuttaki birçok organın yapı ve fonksiyonunu bozan kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle bütün dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir (1).

Diyabetik komplikasyonların patogenezi çok iyi bilinmemekle birlikte organların glukozu bir enerji maddesi olarak yeteri kadar kullanamaması ve bunun yerine büyük ölçüde yağ asitlerinin oksidasyonuna bağımlı olması önemli bir faktör olarak görünmektedir. Yağ asitlerinin mitokondriler içine girerek oksitlenmesi ve enerji kaynağı olarak kullanılması ortamdaki serbest karnitin yeterli miktarda olmasına bağlıdır. Eğer ortamda yeteri kadar karnitin bulunmaz ise serbest yağ asitleri (FFA) ve ilgili metabolitler artar. Gerek biriken bu maddelerin toksik etkisi, gerekse

enerji (ATP) oluşumunun azalması diyabetik komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir. Diyabette serbest karnitin miktarının düştüğü hayvanlarda (2-5), erişkin insanlarda (6-10) ve çocuklarda (11-13) yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Diyabetik hastalarda karnitin fraksiyonları, keton cisimcikleri, yağ asitleri ve lipoprotein düzeylerinin birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması, çok az sayıda çalışmaya konu olmuştur (12).

Bu çalışmanın amaçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi diyabetik çocuklardaki karnitin fraksiyonlarının değişimlerini saptamak,
2. Karnitin fraksiyonları ile açlık kan şekeri (AKŞ) ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinin ilişkili olup olmadığını araştırmak,
3. Diyabet süresinin karnitin fraksiyonları üzerindeki etkilerini incelemek,

4. Karnitin fraksiyonları, β -hidroksibutirat ve serbest yağ asitleri düzeylerinin birbirleri ile olan ilişkilerini saptamak,
5. Karnitin düzeyleri ile lipid profili arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya özellikleri Tablo I'de belirtilen 38 diyabetli hasta ve 25 sağlıklı çocuk alındı. Hasta grubu diyabet süresi beş yılın altında ve üzerinde olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. 13 hasta (% 34.2) iki dozda ve 25 hasta (% 65.8) multipl dozda (0.5-2 Ü/kg/gün) insülin kullanıyorlardı. Retinopati, klinik nöropati, persistan mikroalbuminüri, hipertansiyon gibi majör diyabetik komplikasyonları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu ise çalışma grubundaki hastalara uygun olarak seçilen yaş ve cinsteki sağlıklı çocuk ve adolesanlardan oluşturuldu. Bu gruptaki 25 denekten 11'i kız (% 44) ve 14'ü erkek (% 56) idi. Yaş dağılımları 5 ile 17.5 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 11.7 ± 3.58 yıl idi ($\chi^2=0.4495$, $p=0.502$).

Tip I diabetes mellituslu hasta (n=38) ve kontrol grubu (n=25) olmak üzere iki bağımsız gruptaki olgulardan AKŞ, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, FFA, laktat, HbA1c, β -hidroksibutirat, total ve serbest karnitin düzeylerinin ölçülmesi için venöz kan örnekleri sabah aç karnına, ön koldan, belirgin basınç uygulamadan, çok hafif sıkılarak alındı. Total

ve serbest karnitin düzeyleri, Cejka ve Kithier'in tarif ettiği yöntem ile çalışıldı (14).

İstatistiksel hesaplamalar için, parametrik değerlerin karşılaştırılmasında Student's t testi, non-parametrik değerlerinin karşılaştırılmasında X^2 , korelasyon incelemelerinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Diyabetik hastaların AKŞ, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrollerinkinden yüksek; HDL-kolesterol düzeyi ise düşük bulundu. İki grup arasında VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında bir fark yoktu. Diyabetik hastaların total karnitin düzeyleri kontrollere ait total karnitin düzeylerinden farksız iken, serbest karnitin düzeyleri belirgin olarak düşük; açıl karnitin serbest karnitine oranı (AK/SK) ve β -hidroksibutirat düzeyleri ise yüksekti (Tablo II).

Diyabet süresi beş yılın altında olan hastaların total karnitin düzeyleri normal iken, serbest karnitin düzeyleri düşük; açıl karnitin düzeyleri ile AK/SK oranı ise anlamlı olarak yüksekti (Tablo III).

Diyabet süresi beş yılın üzerinde olan hastaların total karnitin ve serbest karnitin düzeyleri düşük, açıl karnitin düzeyleri normal, AK/SK oranı ise anlamlı olarak yüksekti (Tablo IV).

Total karnitin - serbest karnitin ($r=0.6179$, $p<0.0001$), total karnitin - açıl karnitin ($r=0.4951$, $p<0.0001$), serbest karnitin - açıl karnitin ($r= -0.3772$, $p=0.003$), serbest karnitin -

Tablo I: Diyabetli hastalar ve kontrol grubu olgularının antropometrik verileri. Parantez içindeki değerler alt ve üst sınırları göstermektedir.

	Diyabetli hastalar (n=38)	Kontrol grubu (n=25)	t	p
Yaş	12.46 \pm 4.31 (3.58-20.7)	11.70 \pm 3.58 (5.00-17.5)	0.74	0.463
Diyabet süresi (yıl)	7.00 \pm 3.91 (2.00-18.0)	-	-	-
Tartı (kg)	40.06 \pm 12.57 (15.0-64.0)	43.36 \pm 17.04 (16.5-75.0)	0.88	0.380
Boy (cm)	143.00 \pm 17.28 (95-171)	147.52 \pm 20.06 (108-175)	0.95	0.345
VKE (ağırlık/boy ²)	19.06 \pm 2.68 (13.6-25.1)	18.99 \pm 3.22 (14.1-26.6)	0.09	0.926

VKE: Vücut kitle endeksi.

Güven Koyuncu. Diyabetik çocuk ve adolesanlarda diyabet süresi, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri.

Tablo II: Diyabetli hastalar ve kontrol grubuna ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Diabetikler (n=38)	Normaller (n=25)	t	p
Total karnitin (µmol/L)	23.49 ± 7.59 (13-41)	25.84 ± 6.29 (17-37)	1.28	0.207
Serbest karnitin (µmol/L)	12.93 ± 5.86 (3.0-25.1)	18.60 ± 6.46 (9.0-35.7)	3.56	0.001*
Açıl karnitin (µmol/L)	10.56 ± 6.56 (1.1-28.7)	7.24 ± 4.70 (0.8-17.0)	2.17	0.034*
AK /SK oranı	1.23 ± 1.45 (0.1-7.9)	0.46 ± 0.35 (0.04-1.33)	3.07	0.004*
Açlık kan şekeri (mg/dL)	316.71 ± 109.27 (95-485)	100.08 ± 8.43 (87-118)	12.17	<0.0001*
Total kolesterol (mg/dL)	188.13 ± 46.64 (119-324)	140.40 ± 32.25 (102-214)	4.46	<0.0001*
HDL kolesterol (mg/dL)	35.13 ± 14.91 (11.0-70.4)	41.73 ± 8.22 (24.2-55.0)	2.24	0.029*
LDL kolesterol (mg/dL)	126.92 ± 41.76 (50.5-223.8)	77.73 ± 30.67 (40.8-165.4)	5.04	<0.0001*
VLDL kolesterol (mg/dL)	24.70 ± 12.17 (15.0-82.8)	20.94 ± 6.47 (13.6-33.4)	1.42	0.162
Trigliserid (mg/dL)	123.50 ± 60.87 (75-414)	104.68 ± 32.35 (68-167)	1.42	0.162
FFA (mEq/L)	0.73 ± 0.46 (0.10-1.87)	0.54 ± 0.25 (0.20-1.15)	2.08	0.042*
β-OH-butirat (mmol/L)	0.40 ± 0.30 (0.06-1.60)	0.20 ± 0.16 (0.02-0.50)	3.44	0.001*
HbA1c (%)	9.97 ± 2.41 (5.6-14.0)	-	-	-

AK/SK oranı: Açıl karnitinin serbest karnitine oranı, β-OH-bütirat: β-hidroksibütirat, FFA: Serbest yağ asitleri, HbA1c: Hemoglobin A1c

Tablo III: Diyabet süresi 5 yılın altında olan hastalara ait karnitin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Diabetikler (n=14)	Normaller (n=25)	t	p
Total karnitin (µmol/L)	26.17 ± 8.80 (14-41)	25.84 ± 6.29 (17-37)	0.13	0.895
Serbest karnitin (µmol/L)	13.35 ± 7.18 (3.0-25.1)	18.60 ± 6.46 (9.0-35.7)	2.34	0.025*
Açıl karnitin (µmol/L)	12.81 ± 7.00 (3.4-28.7)	7.24 ± 4.70 (0.8-17.0)	2.97	0.005*
AK /SK oranı	1.62 ± 1.99 (0.2-7.9)	0.46 ± 0.35 (0.04-1.33)	2.16	0.049*
Diyabet Süresi (yıl)	3.55 ± 0.87 (2.0-4.75)	-	-	-

AK/SK oranı: Açıl karnitinin serbest karnitine oranı

AK/SK oranı ($r = -0.6071$, $p < 0.0001$), serbest karnitin - AKŞ ($r = -0.2685$, $p = 0.036$), serbest karnitin - β -hidroksibütirat ($r = -0.2775$, $p = 0.030$), açıl karnitin - AK/SK ($r = 0.6838$, $p < 0.0001$), açıl karnitin - β -hidroksibütirat ($r = 0.2867$, $p = 0.025$), AK/SK - β -hidroksibütirat ($r = 0.3155$, $p = 0.013$), AKŞ - β -hidroksibütirat ($r = 0.3197$, $p = 0.011$), AKŞ - FFA ($r = 0.2686$, $p = 0.033$), AKŞ - HbA1c ($r = 0.3532$, $p = 0.030$), AKŞ - total kolesterol ($r = 0.5164$, $p < 0.0001$), AKŞ - LDL ($r = 0.5076$, $p < 0.0001$), AKŞ - trigliserid ($r = 0.3266$, $p = 0.009$), β -hidroksibütirat - FFA ($r = 0.4969$, $p < 0.0001$) gibi biyokimyasal ve metabolik parametreler arasında önemli korelasyonlar saptandı (Tablo V).

Tartışma

Yaptığımız çalışmada insülin kullanan tip I diabetes mellituslu hastaların total karnitin düzeyleri normal, serbest karnitin düzeyleri düşük, açıl karnitin düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar hayvanlarda (2-5), erişkin insanlarda (6-10) ve çocuklarda (11,13) yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir.

Winter (13) ve Aşıl原因'ın (6) yaptıkları çalışmalarda, karnitin fraksiyonları ile HbA1c arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da karnitin fraksiyonları ile yaklaşık 2 aylık diyabet kontrol derecesini gösteren HbA1c arasında bir ilişki bulamadık. Buna kar-

Tablo IV: Diyabet süresi 5 yılın üstünde olan hastalara ait karnitin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Diabetikler (n=24)	Normaller (n=25)	t	p
Total karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	21.79 \pm 6.34 (13-34)	25.84 \pm 6.29 (17-37)	2.20	0.033*
Serbest karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	12.66 \pm 5.01 (3.8-21.1)	18.60 \pm 6.46 (9.0-35.7)	3.49	0.001*
Açıl karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	9.13 \pm 5.97 (1.1-19.9)	7.24 \pm 4.70 (0.8-17.0)	1.21	0.232
AK /SK oranı	0.98 \pm 0.93 (0.1-3.1)	0.46 \pm 0.35 (0.04-1.33)	2.49	0.019*
Diyabet süresi	9.02 \pm 3.55 (5.0-18.0)	-	-	-

AK/SK oranı: Açıl karnitin serbest karnitine oranı

Tablo V: Biyokimyasal ve metabolik parametreler arasındaki korelasyonlar.

		r	p
Total karnitin	Serbest karnitin	0.6179	<0.0001
Total karnitin	Açıl karnitin	0.4951	<0.0001
Serbest karnitin	AKŞ	-0.2685	0.036
Serbest karnitin	β -OH-Butirat	-0.2775	0.030
Açıl karnitin	β -OH-Butirat	0.2867	0.025
AK/SK oranı	β -OH-Butirat	0.3155	0.013
AKŞ	β -OH-Butirat	0.3197	0.011
AKŞ	FFA	0.2686	0.033
AKŞ	HbA1c	0.3532	0.030
AKŞ	T.Kolesterol	0.5164	<0.0001
AKŞ	LDL kolesterol	0.5076	<0.0001
AKŞ	Trigliserid	0.3266	0.009
β -OH-Butirat	FFA	0.4969	<0.0001

AK/SK oranı: Açıl karnitin serbest karnitine oranı AKŞ: Açlık kan şekeri, β -OH-bütirat: β -hidroksibütirat FFA: Serbest yağ asitleri, HbA1c: Hemoglobin A1c

şılık çalışmamızda AKŞ ile serbest karnitin arasında negatif bir korelasyon, AKŞ ile açıl karnitin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç karnitin profilinin uzun süreli değil, kısa süreli kan şekeri değişikliklerinden etkilendiğini düşündürmektedir.

Diyabet süresi beş yılın altında olan hastaların total karnitin düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında; aralarında fark bulunmazken, serbest karnitin düzeyleri düşük; açıl karnitin düzeyleri ile AK/SK oranı yüksek saptandı. Diyabet süresi beş yıl ve üzerinde olan hastalarda ise kontrollere göre total karnitin ve serbest karnitin düzeyleri düşük, açıl karnitin düzeyleri normal ve AK/SK oranı ise anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda, diyabetli hastaların açlık FFA düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. FFA ile AKŞ arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu tespit etmemize karşın, FFA ile karnitin fraksiyonları arasında bir ilişki bulamadık. Bildiğimiz kadarıyla, diyabetli hastalar üzerinde yapılmış çalışmalarda benzer bir ilişki araştırılmamıştır. Ancak Frohlich ve arkadaşları, 24-36 saat aç bırakılan sağlıklı kişilerde yaptıkları çalışmada serum serbest karnitin düzeyleri ile FFA ve β -hidroksibütirat düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır (15). Diyabetik hastalarda FFA artışı, kullanılan insülinin yeterli olmadığına bir göstergesidir. Araştırmamızda ayrıca FFA arttıkça β -hidroksibütirat düzeylerinin de arttığını gösterdik.

Çalışmamızda serbest karnitin düzeyleri ile β -hidroksibütirat düzeyleri arasında negatif, açıl karnitin düzeyleri ile β -hidroksibütirat düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptadık. Diyabetik ketoasidozlu erişkin (8) ve çocuklarda (12) da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda LDL kolesterol düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyleri düşük, trigliserid ve VLDL kolesterol düzeyleri ise normal bulunmuştur. Bununla birlikte karnitin fraksiyonları ile bu parametreler arasında bir ilişki saptanamamıştır. Diyabetik hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise karnitin tedavisinin lipid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (16,17). Bu çalışmada tespit edilen bulguları (karnitin yetersizliği, FFA ve keton cisimcikleri artışı) şu şekilde açıklayabiliriz:

1. İnsülin yetersizliği nedeniyle kan glukozu yükse-

lik, fakat hücreler glukozdan yeterince faydalanmadıklarından enerji yetersizliği içine girerler.

2. Bu enerji yetersizliğinin giderilmesi için diğer açlık durumlarında olduğu gibi enerji sağlamak amacıyla lipoliz artar ve FFA yükselir.

3. FFA'nin hepsi Krebs döngüsüne giremediğinden keton cisimcikleri düzeyleri artar.

4. Serbest karnitin, başta FFA olmak üzere artan toksik metabolitlerle esterleşerek bunların idrarla atılmalarına çalışır.

5. Bu esnada serbest karnitin düzeyleri azalır, karnitin esterleri ise artar. Enerji yetersizliği uzun sürer ve diyetle alınan karnitin artırılmazsa sonunda total karnitin miktarı da düşer.

Diyabetik komplikasyonların patogenezi çok iyi bilinmemekle birlikte, hücrelerin glukozu bir enerji maddesi olarak yeterince kullanamaması ve bunun yerine tümüyle yağ asitlerinin oksidasyonuna bağımlı olması önemli bir faktör olarak görünmektedir. Yağ asitlerinin mitokondriler içine girerek oksitlenmesi ve enerji kaynağı olarak kullanılması ortamdaki serbest karnitin ve serbest CoA'nın yeterli miktarda olmasına bağlıdır.

Eğer ortamda yeteri kadar karnitin bulunmaz ise hücre içinde ve hücre organellerinde FFA ve ilgili metabolitler artar. Gerek biriken bu maddelerin toksik etkisi, gerekse enerji (ATP) oluşumunun azalması, diyabetik komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunabilir (18).

Karnitin yetersizliği olan hastalarda miyopati, ilerleyici kas zayıflığı, kardiyomiyopati, karaciğer yetersizliği, periferik ve merkezi nöropati, büyüme geriliği ve tekrarlayan infeksiyonlar görülebilir. Bu semptomlar serbest karnitin düzeylerinin düşüklüğü ile paraleldir. Diyetle karnitin eklenmesiyle serbest karnitin düzeyleri yükselir ve olguların çoğunda semptomlar kaybolur ya da büyük ölçüde düzelir (19). Adal ve arkadaşları diyabetik çocuklarda serbest karnitin fraksiyonları ile kardiyak fonksiyonlar arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır (20). Sarıkaya ve arkadaşları karnitin tedavisinin diyabetli çocuklarda periferik sinir fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (21).

Bu çalışmanın sonuçları diyabetiklerde, diyabetik komplikasyon oluşumundan önce bile rölatif bir karnitin yetersizliği olduğunu ve bunun diyabet süresi uzadıkça arttığını göstermektedir. Bu nedenle diyabetik hastalara karnitin tedavisi uygulayarak, bu has-

talarda enerji metabolizmasını düzeltmek ve morbiditeyi etkileyen kardiyomiyopati, nöropati gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek ya da mevcut olanların şiddetini azaltabilmek mümkün olabilir.

Kaynaklar

- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow up study. *Diabetes*, 1974;23:105-11.
- Feuvray D, Idell-Wenger JA, Neely JR. Effects of ischemia on rat myocardial function and metabolism in diabetes. *Circ Res* 1979;44:3, 322-9.
- Fogle PS, Bieber LL. Effect of Streptozotocin on carnitine and carnitine acyl transferases in rat heart, liver, and kidney. *Biochem Med* 1976; 22:1,119-26.
- Pearson DJ., Tubbs PK. Carnitine and derivatives in rat tissues. *Biochem J*, 1967;105: 953-63.
- Vary TC, Neely JR. A mechanism for reduced myocardial carnitine levels in diabetic animals. *Am J Physiol* 1982; 243(2) :H154-8.
- Aşıl原因 M. Diabetes mellituslu hastalarda serbest ve esterleşmiş karnitin düzeyleri. (Biyokimya Uzmanlık Tezi) T.C. S.B. Haseki Hastanesi Kitaplığı, İstanbul, 1998.
- Cederblad G, Lundholm K, Schersten T. Carnitine concentrations in skeletal muscle tissue from patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand*, 1977;202: 305-6.
- Genuth SM., Hoppel CL. Plasma and urine carnitine in diabetic ketosis. *Diabetes* 1979;28:1083-7.
- Hoppel CL, Genuth SM. Urinary excretion of acetylcarnitine during human diabetic and fasting ketosis. *Am J Physiol* 1982;243 (6): E168-72.
- Okuda Y, Kawai K, Murayama Y et al. Postprandial changes in plasma ketone body and carnitine levels in normal and insulin dependent diabetic subjects. *Endocrinol Jpn*,1987; 34:415-22.
- Cederblad G, Hermansson G, Ludvigsson J. Plasma and urine carnitine in children with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*, 1982;125: 207-17.
- Soltész G, Melegh B, Sándor A. The relationship between carnitine and ketone body levels in diabetic children. *Acta Pediatr Scand*, 1983;72:511-5.
- Winter SC, Simon M, Zorn EM et al. Relative carnitine insufficiency in children with Type I Diabetes Mellitus. *AJDC*, 1989;143:1337-9.
- Cejka J, Kithier K. Serum carnitine quantification. *Clin Chem* 1992; 38:2, 304-5.
- Frohlich J, Seccombe DW, Hahn P et al: Effect of fasting on free and esterified carnitine levels in human serum and urine: correlation with serum levels of free fatty acids and beta-hydroxybutyrate. *Metabolism*, 1978;27:5, 555-61.
- Paulson DJ, Schmidt, MJ., Traxler JS. et al. Improvement of myocardial function in diabetic rats after treatment with L-Carnitine. *Metabolism*,1984;33: 358-63.
- Rodrigues B, Xiang H, McNeill JH. Effect of L-Carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37:1358-64.
- Visioli O, Pasini E, De Giuli F et al. Molecular mechanism of action L-carnitine in treatment of myocardial disorders at the experimental level. In: Ferrari, R., Di Mauro, S., Sherwood, G. (eds) L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego, Academic Press Ltd, 1992: 237-63.
- Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJ et al: Plasma carnitine deficiency. Clinical observations in 51 pediatric patients. *Am J Dis Child* 1987;6:660-5.
- Adal E. Tip I diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda asemptomatik kardiyomiyopati: ekokardi-yo-gratik göstergeler ile diyabet süresi, glisemik kontrol ve serum karnitin düzeyleri arasındaki ilişki. (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal İhtisas Tezi) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Kütüphanesi, İstanbul, 1999.
- Sarıkaya S. Tip I diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda periferik ve otonom nöropati: L-karnitin tedavisinin periferik ve otonom sinir fonksiyonları üzerine etkisi (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal İhtisas Tezi) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Kütüphanesi, İstanbul, 2000.