

Tip 2 Diyabetli Hastalarda ApoB, Non-HDL Kolesterol Düzeyleri ve ApoB/Apo A-1 Oranının Değerlendirilmesi

Evaluation of Apo B, Non-HDL Cholesterol Levels and Apo B/Apo A-1 Ratio in Patients with Type 2 Diabetes

Alev Eroğlu Altınova, Müjde Aktürk, Füsün Törüner, Nuri Çakır, Metin Arslan

Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Apo B, non-HDL kolesterol (non-HDL-K) düzeyinin ve Apo B/Apo A-1 oranının, artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski açısından en az LDL kolesterol (LDL-K) kadar önemli olabileceği söylenmektedir. Çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda bu parametreleri inceledik.

Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyabet ve Obezite polikliniğine başvuran, statin kullanmayan ve serum LDL-K düzeyi 100 mg/dl'nin altında olan tip 2 diyabetli 40 hasta (21 kadın, 19erkek) çalışmaya alındı.

Bulgular: Ortalama LDL-K 85,6±15,5 mg/dl, HDL-K46,7±8,9 mg/dl, trigliserid 150,1±71,8 mg/dl, non-HDL-K 118,5±22,4 mg/dl, Apo B-100 81,5±16,5 mg/dl, Apo A-1 138,6±22,4 mg/dl ve Apo B/Apo A-1 oranı 0,6 ± 0,1 olarak bulundu. Apo B'si yüksek (≥90 mg/dl) hasta oranı %29,7, non-HDL-K'ü yüksek (>130mg/dl) hasta oranı %21,6 bulundu. Apo B/Apo A-1 oranı yüksek (kadında > 0,8, erkekte >0,9) hasta oranının %8,1 olduğu görüldü. Ayrıca, serum Apo B düzeyi ile postprandiyal kan şekeri (r=0,36, p=0,02) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Non-HDL-K, Apo B/Apo A-1 oranı ile glisemik ayar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda LDL-K hedef değerinin altında olan tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık üçte birinde Apo B ve beşte birinde non-HDL-K düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle tip 2 diyabetli hastalarda KVH risk değerlendirmesinde Apo B ve non-HDL-K gibi parametrelerin de göz önünde bulundurulması önemlidir. Ayrıca çalışmamızda saptadığımız tokluk glisemi düzeyi ile Apo B arasındaki ilişki, postprandiyal glisemik kontrolün Apo B düzeyleri üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 oranı, kardiyovasküler hastalık, non-HDL kolesterol, Tip 2 Diabetes Mellitus

Geliş Tarihi: 11.04.2013

Kabul Tarihi: 16.08.2013

ABSTRACT

Objective: Apo B, non-HDL cholesterol (non-HDL-C) levels and ApoB/Apo A-1 ratio have been suggested to be as important as LDL cholesterol (LDL-C) in terms of increased risk of cardiovascular disease (CVD). We examined these parameters in patients with type 2 diabetes (T2DM).

Methods: Forty patients with T2DM (21 females, 19 males) attending Diabetes Clinic of Gazi Medical Faculty were enrolled. Patients were not using statin and their serum LDL-C level were below 100 mg/dl.

Results: The mean LDL-C was 85.6±15.5 mg/dl, HDL-C,46.7± 8.9 mg/dl, triglycerides,150.1±71.8 mg/dl, non-HDL-C, 118.5 ±22.4 mg/dl, Apo B-100, 81.5±16.5 mg/dl, ApoA-1, 138.6±22.4 mg/dl and ApoB/Apo A-1 ratio, 0.6± 0.1. The percentages of the patients with high Apo B and high non-HDL-C were 29.7% and 21.6%. High Apo B/Apo A-1 ratio was found as 8.1%. In addition, serum Apo B levels showed a significant positive relationship with postprandial blood glucose (PBG)(r=0.36, p=0.02).

Conclusion: In our study, we observed that approximately one third of the patients with T2DM had high Apo B and one fifth had high non-HDL-C levels even if the LDL-C is on target values. For this reason, it is important that Apo B and non-HDL-C should be taken into consideration for the assessment of CVD risk in patients with T2DM. In addition, our finding that the relationship between PBG and Apo B suggests that postprandial glycemic control may have an impact on Apo B levels.

Key Words: Apolipoprotein B, ApolipoproteinA-1, ApolipoproteinB/Apolipoprotein A-1 ratio, cardiovascular disease, non-HDL cholesterol, Type 2 Diabetes Mellitus

Received: 04.11.2013

Accepted: 08.16.2013

Bu çalışma 47. Ulusal Diyabet Kongresinde (Antalya, 2011) sözlü olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Alev Eroğlu Altınova, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye, Tel: 0 312 202 58 42 Faks: 0 312 215 42 04 E-posta: alevaltinova@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.22>

GİRİŞ

Hiperlipidemiye yönelik tedavi kılavuzlarında LDL kolesterol (LDL-K) düzeyi primer hedef olarak belirtilmektedir (1). Fakat optimal LDL-K düzeyinde bile %60-70 gibi önemli bir oranda KVH riski devam etmektedir ve bunun sebebinin aterosjenik dislipidemi olduğu düşünülmektedir (2). Aterosjenik dislipidemi kolesterolden fakir aterosjenik partiküllerin fazlalığı ile karakterizedir ve tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi temelinde insülin rezistansı olan durumlarda daha sık rastlanmaktadır (3). Serum LDL-K düzeyinin insülin rezistansının ciddiyeti ve metabolik risk faktörlerinin sayısı ile korele olmadığı, bu nedenle non-HDL-Kolesterol (non-HDL-K) ve Apolipoprotein B (Apo B) düzeylerinin KVH riski açısından daha iyi bir gösterge olabilecekleri bildirilmektedir (4,5). Bununla ilgili olarak, 2008'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC) konsensus panelinde, artmış küçük yoğun LDL partiküllerinin sık görüldüğü diyabette Apo B ve non-HDL-K'e daha fazla önem verilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (6).

Apolipoprotein B-100 (Apo B), aterosjenik lipoproteinlerin (Şilomikronlar, VLDL, IDL ve LDL) yapısal proteinidir. Apo B lipidleri barsak ve karaciğerden periferik dokuya taşır. Her aterosjenik lipoprotein partikülü 1 tane Apo B taşır. Bu nedenle Apo B ölçümü total aterosjenik partikül sayısını gösterir (7). LDL-K düzeyi partikül sayısını yansıtmaz. Bu nedenle KVH riskini belirlemede Apo B'nin LDL-K den daha duyarlı bir aterogenez belirteci olabileceği söylenmektedir (5). Yüksek riskli hastalarda < 90 mg/dl, çok yüksek riskli hastalarda < 80 mg/dl önerilen hedef değerlerdir (6).

Non-HDL-K, total kolesterolden HDL-K çıkarılmasıyla hesaplanır. Tüm aterosjenik lipoprotein partiküllerinin içindeki kolesterol konsantrasyonunu yansıtır. Standart lipid paneli ölçümü dışında ek masraf gerektirmemesi avantajdır (6). The Strong Heart çalışmasında non-HDL-K'ün tip 2 diyabetli hastalarda LDL-K den daha iyi bir KVH risk belirteci olabileceği belirtilmiştir (8).

Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) HDL-K'ün majör yapısal proteinidir ve lipid metabolizmasının ateroprotektif yanını gösterir. Periferik dokudaki fazla kolesterolü ekskresyon için karaciğere taşımakta görevlidir. Tek başına güçlü bir KVH risk belirteci olarak yeterli görünmemektedir (7).

Apo B/Apo A-1 oranı aterosjenik ve ateroprotektif lipoprotein dengesini gösterdiği için anlamlı bir parametre olabileceği bildirilmektedir. AMORIS, INTERHEART, MONICA/KORA gibi statin kullanan hastalarda yapılan büyük çalışmalarda Apo B/Apo A-1 oranının KVH riskini LDL-K den daha iyi gösterdiği saptanmıştır (9).

Çalışmamızda LDL-K'ü hedef düzeyde olan ve statin tedavisi almayan tip 2 diyabetli hastalarda Apo B, non-HDL-K, Apo A-1 düzeyini ve Apo B/Apo A-1 oranını incelemeyi amaçladık. Ayrıca bu parametrelerin glisemik kontrol ile ilişkisini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Eylül 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında GÜTF Diyabet ve Obezite polikliniğine başvuran tip 2 diyabetli hastalar arasında statin tedavisi almadan LDL-K düzeyi 100 mg/dl'nin altında olan ve araştırma parametreleri tetkik edilmiş olan 40 hastanın (21 kadın, 19 erkek) dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların % 50'si insülin tedavisi almaktaydı. Onbir hastada mikrovasküler komplikasyon mevcuttu. Açık makrovasküler komplikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Total-K, LDL-K, HDL-K ve trigliserid düzeyleri kendi orijinal kitleleriyle ölçüldü. Apo B-100 ve Apo A-1 nefelometrik yöntemle ölçüldü. Apo B için > 90 mg/dl, non-HDL-K için >130 mg/dl, Apo B/Apo A-1 oranı için > 0,8 (kadında) ve > 0,9 (erkek) yüksek olarak kabul edildi (10).

İstatistiksel Analiz

SPSS 15 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson testi ve yaş, cins ve vücut kitle indeksi (VKİ)'ni kontrol etmek için Parsiyel korelasyon analizi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo 1'de hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri verilmiştir. Tablo 2'de ise Apo B, non-HDL-K düzeyleri ve Apo B/ApoA-1 oranı hedefin üstünde olan hasta yüzdeleri verilmiştir.

Hastaların % 29,7'sinde Apo B düzeyi, % 21,6'sında non-HDL-K düzeyi ve % 8,1'inde Apo B/Apo A-1 oranı yüksek bulunmuştur. Korelasyon analizlerinde, serum Apo B düzeyi ile postprandiyal kan şekeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (r=0,36, p=0,02). Yaş, cinsiyet ve VKİ kontrol edilerek yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki devam etti (r=0,36, p=0,03). Non-HDL-K, Apo A-1, Apo B/Apo A-1 oranı ile glisemik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo 2. Apo B, non-HDL-K ve Apo B/ApoA-1 düzeyleri yüksek olan hasta yüzdeleri

	Tüm hastalar	Kadın	Erkek
Apo B	% 29,7	% 31,6	% 27,8
Non-HDL-Kolesterol	% 21,6	% 26,3	% 16,7
Apo B/Apo A-1	% 8,1	% 10,5	% 5,6

TARTIŞMA

Çalışmamızda LDL-K hedef değerinde olsa bile hastaların yaklaşık üçte birinde Apo B ve beşte birinde non-HDL-K düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Apo B/Apo A-1 oranı ise hastalarımızda yüksek bulunmamıştır. Çalışmamızda ayrıca tokluk glisemi düzeyi arttıkça Apo B düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Bu bulgu özellikle postprandiyal glisemik kontrolün Apo B düzeyleri üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Glisemik kontrol bozuldukları lipid ve lipoprotein anormalliklerinin arttığı bilinse de, literatürde Apo B düzeyi ile yüksek kan şekeri ilişkisi üzerine çok fazla veri bulunmamaktadır. 2008 yılında yapılan bir çalışmada HbA1c arttıkça Apo B düzeyinin arttığı saptanmıştır (11). Aynı çalışmada genç tip 2 diyabetlilerdeki Apo B artışının genç tip 1 diyabetlilere göre daha belirgin olduğu görülmüştür (11).

Tablo 1. Hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri

Klinik ve biyokimyasal özellikler	Değerler
Yaş (yıl)	56,8 ± 9,2
Diyabet süresi (yıl)	10,4 ± 6,8
VKİ (kg/m ²)	30,6 ± 5,6
Açlık kan şekeri (mg/dl)	188,0 ± 80,8
Postprandiyal kan şekeri (mg/dl)	273,2 ± 139,7
HbA1c (%)	7,7 ± 2,0
Total-Kolesterol (mg/dl)	165,1 ± 24,4
LDL-Kolesterol (mg/dl)	85,6 ± 15,5
HDL-Kolesterol (mg/dl)	46,7 ± 8,9
Trigliserid (mg/dl)	150,1 ± 71,8
Trigliserid > 200 mg/dl üzeri olan hasta (%)	% 17,9
Apo B-100 (mg/dl)	81,5 ± 16,5
Non-HDL-Kolesterol (mg/dl)	118,5 ± 22,4
Apo A-1 (mg/dl)	138,6 ± 22,4
Apo B/Apo A-1 oranı	0,6 ± 0,1

Diabetik komplikasyonlar ve Apo B ilişkisi üzerine yakın tarihte yapılan bir çalışmada Apo B düzeyinin diabetik retinopati ile kuvvetle ilişkili olduğu ve diabetik retinopati için geleneksel lipid parametrelerinden daha iyi bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada da tip 1 diabetli hastalarda Apo B düzeyinin makroalbuminüriye gidişi öngörmede yararlı olabileceği rapor edilmiştir (13). Bununla birlikte, alitta yatan mekanizmalar halen net değildir. Bizim çalışmamızda Apo B düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlara yönelik değerlendirme hasta sayısının az olması nedeniyle yapılamamıştır. Bu da çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Tip 2 diabetli hastalarda yapılmış bir çalışmada albuminüri olan hastalarda aterosklerotik kolesterol yükünü gösteren non-HDL-K düzeyinin arttığı saptanmıştır (14). Apo B/Apo A-1 ile ilgili yapılan çalışmalarda ise tip 2 diabette bu oranın arttığı gösterilmiştir (15). Bu da göstermektedir ki; Apo B, non-HDL-K ve Apo B/Apo A-1 oranı gibi parametrelerin tip 2 diabetli hastalardaki önemine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır.

Apo B ve non-HDL-K'ü düşürmeye yönelik olarak özellikle tıbbi beslenme tedavisi önemlidir. Fiziksel aktivitenin artırılması ve diyetle kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişikliklerinin de olumlu etkileri vardır. Tedavi olarak ne yapılabilir sorusu ise halen netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda hipergliseminin düzeltilmesi ile LDL-K'de değişiklik olmazken, Apo B'de düşüş olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda saptadığımız Apo B ve postprandiyal kan şekeri ilişkisi özellikle tokluk hipergliseminin önlenmesinin bu konuda etkili olabileceğini göstermektedir. Yaşam tarzı değişikliği ve iyi glisemik kontrol dışında niyasin, fibrat ve omega-3 yağ asitlerinin non-HDL-K ve Apo B hedeflerine ulaşmada etkili olabileceği klinik çalışmalarda gösterilmiştir (17).

SONUÇ

Mevcut bilgilerimiz kompleks bir süreç olan ateroskleroz tedavisinde sadece LDL-K'e yönelik tedavi stratejilerinin yeterli olmadığını net olarak ortaya koymaktadır. Çalışmamızda LDL-K hedef değerlerde olsa bile azımsanamayacak oranlarda yüksek Apo B ve yüksek non-HDL-K düzeyleri saptadık. Bu nedenle tip 2 diyabetli hastalarda KVH risk değerlendirmesinde bu parametrelerin de göz önünde bulundurulması önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2008; 102:1K-34K.
- Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33: 405-15.
- Sniderman A, McQueen M, Contois J, Williams K, Furberg CD. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? J Clin Lipidol 2010; 4:152-5.
- Ganda OP. Refining lipoprotein assessment in diabetes: apolipoprotein B makes sense. Endocr Pract 2009; 15: 370-6.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008; 31:811-22.
- Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? Clin Cardiol 2009;32:482-6.
- Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. Diabetes Care 2003; 26:16-23.
- Walldius G, Jungner I. The apo B/apo A-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy-a review of the evidence. J Intern Med. 2006; 259: 493-519.
- Carnevale Schianca GP, Pedrazzoli R, Onolfo S, Colli E, Cornetti E, Bergamasco L, et al. Apo B/apo A-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011; 21: 406-11.
- Albers JJ, Marcovina SM, Imperatore G, Snively BM, Stafford J, Fujimoto WY, et al. Prevalence and determinants of elevated apolipoprotein B and dense low-density lipoprotein in youths with type 1 and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:735-42.
- Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins A, Shaw J, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. Diabetes Care 2011;34:474-9.
- Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2009;52:2522-30.
- Pan J, Gao F, Bao Y, Zhang L, Tu Y, Jia W. Non-high-density lipoprotein cholesterol is associated more closely with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with normal renal function, compared with traditional lipid parameters. J Clin Lipidol 2012;6:382-7.
- Hwang YC, Ahn HY, Kim WJ, Park CY, Park SW. Increased apo B/A-I ratio independently associated with type 2 diabetes mellitus: cross-sectional study in a Korean population. Diabet Med 2012;29:1165-70.
- Wagner AM, Ordóñez-Llanos J, Caixàs A, Bonet R, de Leiva A, Pérez A. Quantitative effect of glycaemic improvement on the components of diabetic dyslipidaemia: a longitudinal study. Diabetes Res Clin Pract 2005; 68:81-3.
- Rosenson RS. Management of non-high-density lipoprotein abnormalities. Atherosclerosis 2009;207:328-35.