

Non-diabetik Hastalarda Hiperkolesteroleminin Homa İle Değerlendirilen İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonuna Etkisi

Nuri Haksever*

Ergün Koçer**

Mustafa Demirci***

* Kasımpaşa Deniz Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, İstanbul

** Kasımpaşa Deniz Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

*** Gölçük Deniz Hastanesi Biokimya Kliniği, Kocaeli

Obezite ile insülin direncinin birlikteliği bilinmektedir. Obez hastalarda hiperkolesterolemi olduğunda insülin direncinde ve beta hücre fonksiyonunda oluşabilecek değişiklikleri tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 208 hasta değerlendirildi (ortalama yaşları 47 ± 13 yıl, vücut kitle indeksi (VKI) 32.1 ± 5.1 kg/m^2 , kolesterol düzeyi, 219 ± 48 mg/dl, glikolize hemoglobin $\%5.3 \pm 0.5$) incelendi. 76 hastanın kolesterol düzeyi < 200 mg/dl idi. Glikolize hemoglobin (HbA1c), glisemi, insülin, kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tespit amacıyla 12 saat açlık sonrası kanları alındı. İnsülin direnci (ID) ve beta hücre fonksiyonu (Bhf) homeostasis model (HOMA) ile hesaplandı.

Hiperkolesterolemisi bulunan 132 hastanın total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri kontrol grubundan farklıydı (sırasıyla 248 ± 35 ve 170 ± 23 mg/dl; $p < 0.0005$, 165 ± 32 ve 102 ± 22 mg/dl; $p < 0.0005$, 178 ± 89 ve 114 ± 48 mg/dl; $p < 0.0005$). ID ve Bhf ise hiperkolesterolemi varlığından etkilenmedi. ID 3.5 ± 2.7 ve Bhf 214 ± 158 olurken kontrol grubunda bu değerler 3.7 ± 2.9 $p > 0.05$ ve 219 ± 135 $p > 0.05$ idi. İnsülin direncini etkileyen faktörleri saptamak amacıyla 208 hastada korrelasyonlar incelendiğinde glisemi ile ($r = 0.42$; $p < 0.005$), VKI ile ($r = 0.38$ $p < 0.0005$), HbA1c ile ($r = 0.19$ $p < 0.05$ ve trigliserid ile ($r = 0.26$ $p < 0.0005$) korrelasyon saptandı. Bhf ise VKI ($r = 0.14$ $p < 0.05$) ve glisemi ($r = -0.43$ $p < 0.005$) ile değişti.

Sonuçlarımız insülin direncinin ve beta hücre fonksiyonunun kolesterol yüksekliği ile değişmediğini, trigliserid değerlerinin ise insülin direncine etki ettiğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler : Kolesterol, insülin direnci

Giriş

Ateroskleroz gelişimi hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve diabetes gibi risk faktörleri ile yakın alakalıdır (1). Her ikisi de aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörü olan obezite ve diabetes mellitus tip 2'de insülin direnci görülür (2). İnsülin direnci obeziteden bağımsız olarak koroner arter hastalığı patogenezinde önemli rol oynar (3-5). Kolesterol da ateroskle-

rozda doğrudan işe karışır ve ateroskleroz şiddeti serum kolesterol konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır (6). Genel populasyonda bulunan dislipideminin 1/4'ü insülin direnç sendromunun bir komponentidir (7). İnsülin direnci sadece obez veya diabetik hastalarda görülmez. O halde insülin direncine etk eden veya ortaya çıkmasını sağlayan başka faktörlerin varlığı muhtemeldir. Statin kullanılarak serum kolesterol konsantrasyonu düşürülen çalışmalarda insülin direncinde değişiklik olduğu saptanmıştı (8-12).

İnsülin direncindeki değişimlerin kolesterol konsantrasyonu ile ilişkisini ortaya koyarsak bu değişimleri sağlayan faktörlerden birisinin hiperkolesterolemi olabileceğini söyleyebiliriz. Aksi takdirde insülin

Yazışma Adresi

Nuri Haksever
Acarkent C-196 Kavacık, İstanbul
Tel : (0.532) 322 74 63
Fax : (0.216) 467 02 54
e-mail: nhaksever@hotmail.com

direncine etki eden faktör statin etkisi olacaktır. Bu araştırmanın ilk basamağı olarak obez hastalarda insülin direnci ve beta hücre fonksiyonuna hiperkolesteroleminin etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Mayıs 2001 ve Eylül 2001 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Diabetik hastalar, obezite ve/veya hiperkolesterolemi tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon varlığı ve tedavisi dikkate alınmadı. Çalışmamıza yazılı onay kağıdı veren 208 obez non-diabetik hasta alındı. Tablo 1’de hasta karakteristikleri görülmektedir.

Tablo 1: Hiperkolesterolemik obez hastalarımızın karakteristikleri

	Çalışma grubu
No	208
Age (year)	47±13
VKI (kg/m ²)	32.1±5.1
HbA1c (%)	5.3±0.5
Total-kolesterol (mg/dl)	219±48

Tüm hastaların boyu ve kilosu ölçülüp vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Glikolize hemoglobin (HbA1c), glisemi, insülin, kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tespit amacıyla 12 saat açlık sonrası kanları alındı. İnsülin ölçümü için DPC coat a count insulin TKIN1 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) kiti kullanıldı. RIA yöntemi ile çalışıldı. HbA1c kolon kromatografisi yöntemiyle (13) ve İzolab HbA1c kiti kullanılarak, glikoz glikoz oksidaz yöntemiyle kolorimetrik olarak (13), trigliserid ve kolesterol enzimatik Trinder yöntemiyle (14), HDL-C çöktürücü olarak phosphotungstate/Mg kullanılarak enzimatik Trinder yöntemiyle (14) RA-1000 otoanalizöründe ölçüldü. LDL-C ise Friedewald formülüne göre hesaplandı (15).

İnsülin direnci (ID) ve beta hücre fonksiyonu (Bhf) homeostasis model (HOMA) ile hesaplandı (16).

$$ID = \text{insülin} \times \text{akş} / 22.5 \text{ (AKŞ mmol/l)}$$

$$HF = 20 \times \text{insülin} / \text{AKŞ} - 3.5, \text{ (AKŞ mmol/l)}$$

Tüm değerler ortalama ± standard sapma olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılığı göstermede “Student t test” kullanıldı. Anlamlılık (p) değeri olarak 0.05 kabul edildi. Değerler arasında korelasyonu göstermek için Pearson correlation coefficient

kullanıldı. İstatistik hesapları SPSS programında yapıldı.

Bulgular

Tablo 2’de total kolesterol düzeyi 200 mg/dl sınırı alınarak iki gruba ayrılan hastalarda elde edilen sonuçlar görülmektedir. 76 hastanın kolesterol düzeyi <200 mg/dl idi.

Tablo 2. Hiperkolesterolemi varlığında parametreler

	Hiperkolesterolemi	Normokolesterolemi	p
No	132	76	
Yaş	47±12	46±13	ns
VKI (kg/m ²)	32.0±4.8	32.2±5.7	ns
AKŞ (mg/dl)	92±11	91±11	ns
HbA1c (%)	5.3±0.5	5.3±0.5	ns
İnsülin (mU/l)	15.0±10.6	15.8±11.1	ns
Total-Kol. (mg/dl)	248±35	170±23	<0.0005
HDL-C (mg/dl)	46.5±11.2	45.8±11.6	ns
LDL-C (mg/dl)	165±32	102±22	<0.0005
Trigliserid (mg/dl)	178±89	114±48	<0.0005
İnsülin direnci	3.5±2.7	3.7±2.9	ns
hücre fonksiyonu	214±158	219±135	ns

İnsülin direncini etkileyen faktörleri saptamak amacıyla incelenen korelasyonlar Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 3. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile parametreler arasındaki korelasyonlar

	ID	hf
HbA1c	0.19 (<0.05)	-
VKÜ	0.38 (<0.0005)	0.14 (<0.05)
AKŞ	0.42 (<0.005)	0.43 (<0.005)
Trigliserid	0.26 (<0.0005)	-

Tartışma

Metabolik sendromun komponentleri arasındaki ilişki bir çok çalışmada ortaya konmuştur (17-19). Bu çalışmalarda obezite, diabetes mellitus ve insülin direnci arasındaki ilişki açıkça ortaya konmuş olmasına rağmen hiperkolesterolemi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yeterli değildir.

Paolisso ve ark. (20) hiperkolesterolemik hastalarda plazma insülin konsantrasyonunun hem açlıkta (86±6 vs. 59±8 pmol/L, p < 0.02) hem de 75 gr glukoz yükledikten 2 saat sonra (412±16 ye 276±18

pmol/L, $p < 0.02$) kontrollere göre yüksek olduğunu bildirdi. Bu çalışma hiperkolesterolemi ve hiperinsülinemi arasında ilişki olduğunu göstermesi bakımından önemli olmasına rağmen insülin direnci ile ilişkiyi göstermemektedir. Bizim çalışmamızda hiperkolesterolemi alt sınırı olarak serum kolesterol konsantrasyonu 200 mg/dl kabul edilmiş ve normallere göre serum insülin konsantrasyonunda farklılık saptanmamıştır (15.0 ± 10.6 mU/l ve 15.8 ± 11.1 mU/l, $p > 0.05$). Galvan ve ark. (2) ise hiperinsülineminin ailevi kombine hiperlipoproteinemi ve endojen hipertrigliseridemi tanımlandığını, serum trigliseridinin göreceli yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C)'in düşük konsantrasyonlarının hiperinsülinemiye değişken derecelerde eşlik ettiğini vurgulayıp izole düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL-C) yüksek düzeylerinin insülin duyarlılığı üzerindeki etkisini araştırmışlar ve ailevi kombine hiperlipoproteinemi ile kontrol grubu arasında farklılık saptamamışlardır. Sheu ve ark. (21) da yaptıkları çalışmada hipertrigliseridemili hastaların plazma kolesterol konsantrasyonuna bakılmaksızın insülin direncine sahip olduklarını ve normal trigliserid konsantrasyonlu hiperkolesterolemik hastaların glukoz ve insülin metabolizmasında anormallik olmadığını göstermişlerdir. Raal ve ark. (22) da insülin direnci ve total ve LDL kolesterol düzeyi arasında ilişki olmadığını bildirdiler ve insülin direnci yaratan diğer nedenlerin yokluğunda ailevi hiperkolesterolemide normal açlık insülin düzeylerinin olduğunu ve insülin direncinin olmadığını bildirdiler. Çalışmamızda hiperkolesterolemili hastalarda hiperinsülinemi saptamadığımız gibi insülin direncinde de farklılık saptamadık (3.5 ± 2.7 ve 3.7 ± 2.9 , $p > 0.05$). İnsülin direncine etki eden faktörleri incelediğimizde total kolesterol, LDL-C ve HDL-C ile ilişki saptamadığımızı ama trigliserid düzeyleri ile ilişki olduğunu ($r = 0.26$, $p < 0.0005$) tespit ettik. HOMA ile değerlendirilen insülin direnci NIDDM gelişimi için kuvvetli bir önceden belirleyicidir. Azalmış beta hücre fonksiyonu ise insülin direnci ve açlık insülini ile beraber kullanılmadığı zaman NIDDM gelişimini önceden göstermez. Bununla birlikte multipl regresyon modelinde insülin direncini kapsadıktan sonra azalmış beta hücre fonksiyonu NIDDM için kuvvetli bir belirleyici olur (16). Biz de çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak beta hücre fonksiyonunu da inceledik. Hiperkolesterolemili hastalarda normal kontrol grubuna göre farklılık saptamadık (214 ± 158 ve 219 ± 135).

Bulgularımız hiperkolesteroleminin insülin direncini ve beta hücre fonksiyonunu etkilemediğini ve dolayısı ile diabetes mellitus tip 2 gelişimi için bir risk faktörü olamayacağını göstermektedir. Bununla birlikte trigliserid yüksekliği için ayrı bir grup oluşturup aradaki ilişkiyi incelemesek bile korrelasyon analizi trigliserid değerlerinin insülin direncini etkilediğini göstermiştir.

Kaynaklar

1. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y. Insulin resistance and arteriosclerosis obliterans in patients with NIDDM. *Diabetes Care* **20**(11): 1738-1743, 1997.
2. Galvan AQ, Santoro D, Natali A, Sampietro T, Boni C, Masoni A, Buzzigoli G, Ferrannini E. Insulin sensitivity in familial hypercholesterolemia. *Metabolism* **42**(10): 1359-1364, 1993.
3. Psyrriannis AJ, Alexopoulos DK, Kyriazopoulou VE, Vagenakis AG. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in patients with coronary artery disease independent of obesity. *Angiology* **49**(8): 607-612, 1998.
4. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* **2**: 154-160, 1979.
5. Despres JP, Lamaeche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor ischemic heart disease. *N Engl J Med* **334**: 952-957, 1996.
6. Gaw A. Hyperlipidemia as a risk factor for vascular disease. Statins: The HMG CoA reductase inhibitors in perspective (Eds: Gaw A, Packard CJ, Shepherd J.) London Martin Dunitz Ltd, 2000, 1-20.
7. Kannel WB, Wilson PWF. Lipid control in the pre-statin era. Statins: The HMG CoA reductase inhibitors in perspective. (Eds: Gaw A, Packard CJ, Shepherd J.) London Martin Dunitz Ltd, 2000, 21-24.
8. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* **150**(1): 121-127, 2000.
9. Chan P, Huang TY, Tomlinson B, Lee C, Lee YS. Short-term safety and efficacy of low-dose simvastatin in elderly patients with hypertensive hypercholesterolemia and fasting hyperinsulinemia. *J Clin Pharmacol* **37**(6): 496-501, 1997.
10. Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension* **28**(4): 647-651, 1997.
11. Chan P, Lee CB, Lin TS, Ko JT, Pan WH, Lee YS. The effectiveness and safety of low dose pravastatin in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects on antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* **8**(11): 1099-1104, 1995.

12. Sheu WH, Shieh SM, Shen DD, Fuh MM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of pravastatin treatment on glucose, insulin, and lipoprotein metabolism in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* **127**(2): 331-336, 1994.
13. Caraway WT, Watts NB. Carbonhydrates. Textbook of Clinical Chemistry (Ed: Tietz) Nw: Philadelphia WB Saunders Comp: 1986, 775-828.
14. Stein EA. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins: Textbook of Clinical Chemistry (Ed: Tietz) Nw: Philadelphia WB Saunders Comp: 1986, 829-900.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**: 492 - 502, 1972
16. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* **19**(10): 1138-1141, 1991.
17. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and b-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* **32**(Suppl. 3): 24-34, 2002.
18. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 691-695, 1991.
19. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* **70**: 1114-1118, 1990.
20. Paolisso G, Ferrannini E, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F. Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* **75**(6): 1409-1412, 1992.
21. Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Shen DD, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* **13**(3): 367-370, 1993.
22. Raal FJ, Panz VR, Pilcher GJ, Joffe BI. Atherosclerosis seems not to be associated with hyperinsulinaemia in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* **246**(1): 75-80, 1999.