

İnsülin Kullanan Diyabetli Hastalarda Serum Sialik Asit Düzeyi Kapiller Endotel Permeabilite Bozukluğu ile İlişkili mi?

İncihan OCAKOĞLU (*), Hale ARAL (**), Alev ORHUN (**), Bülent ERALP (***), Selma ÇEKİRDEK (****)

ÖZET

Diyabetli hastalarda serum glikoproteinleri ve buna paralel olarak sialik asit seviyelerinde değişiklik olması beklenir. Bu süreç ile diyabet süresi arasında ilişki vardır. En az 5 yıl önce diyabet tanısı almış olan 38 hasta çalışmaya alındı. Serum sialik asit düzeyleri enzimatik kolorimetrik metotla, idrarda mikroalbumin (MA) düzeyleri immünopresipitasyon metoduyla ölçüldü. Kontrol grubunda (n=18) sialik asit düzeyleri 61.8±5.7 mg/dl bulundu. MA negatif (13.1±3.8 mg/gün) olan hastaların bir grubunda (n=18) sialik asit düzeyleri 68.9±9 mg/dl bulundu. MA pozitif (127.6±98.3 mg/gün) olan diğer hasta grubunda (n=20), sialik asit düzeyleri 82.6±10.8 mg/dl bulundu. Diyabetik hastalarda metabolik kontrolü ve komplikasyonları izlemek için kan glukozu ve HbA1c dışında bir parametre olarak sialik asit düzeylerini ölçebiliriz.

Anahtar kelimeler: Sialik asit, mikroalbuminüri

Sialik asitler, glikoprotein, glikolipid ve glikozaminglikanların yapısında yer alan 9 karbonlu piranoz formunda olan nöraminik asit türevleridir (1). Hücre ve moleküllerin aktif bölümünde yer almaları, güçlü negatif yük taşımaları ve çok sayıda dokuya özgün şekillerinin bulunması organizmada hücre fonksiyonlara önemli katkıda bulunmasını sağlar (2).

İnsülin yokluğu veya etkisizliğinden kaynaklanan hormonal ve dokusal patolojik değişimleri ihtiva eden bir hastalık olan diabetes mellitus'ta glikoproteinlerin miktar ve niteliğinde bazı değişiklikler olmaktadır (3,4). Hücre yüzeyindeki karbonhidrat bileşimlerinin değişmesi hücrelerin birbirini tanıması, hücre adezyonunda

SUMMARY

Is Serum Sialic Acid level Related with Capillary Endothelial Permeability Dysfunction in Diabetic Patients Treated with Insulin?

It's expected in diabetic patients that changes in the levels of the serum glycoproteins and as a consequence changes in the sialic acid levels occur. There is a relation between this process and the duration of the time being diabetic. 38 patients, who had been termed as diabetes mellitus for at least 5 years, were studied. Serum sialic acid levels measured by using enzymatic colorimetric method, urine microalbumin levels were measured by using immunoprecipitation method. Group of control (n=18) had sialic acid levels of 61.8±5.7 mg/dl. One group of patients (n=18), who were MA negative (13.1±3.8 mg/day), had sialic acid levels of 68.9±9 mg/dl. The other group of patients (n=20), who were MA positive (127.6±98.3 mg/day), had sialic acid levels of 82.6±10.8 mg/dl. To observe the metabolic control and complications in diabetic patients we can measure the levels of sialic acid as a parameter other than blood glucose and HbA1c.

Key words: Sialic acid, microalbuminuria

ve antijenik özelliklerinde önemlidir. Sialik asit, pH 2.8 olan kuvvetli bir asittir, buna bağlı artan asit ortamı, insülinin reseptörlere bağlanmasını azaltarak kısır bir döngüye neden olur (5). Sonuçta, membranın negatif yükü artar. Serumdaki kalsiyum gibi (+) yüklü gruplar buraya bağlanarak agregatlar oluşturur. Dolayısı ile membranın yapısı bozulur (6).

Diyabette yüksek kan şekeri glomerüllere protein çöküşüne ve glomerüldeki basıncın artmasına yol açar. Başta mikroalbuminüri tarzında ortaya çıkan idrarla protein kaybı sonuçta böbrek yetersizliğine neden olan diyabetik nefropatiye yol açar (7,8).

Diabetes mellitus'ta zamanla gelişecek komplikasyonları önlemek veya en aza indirmek için iyi bir metabolik kontrol gerekir. Sialik asidin retinopati, kan biyokimyasındaki diğer değişkenler, kan basıncı ve sedimantasyon gibi diğer faktörlerle olan ilişkilerini de araştırdık.

MATERYAL ve METOD

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi İç hastalıkları polikliniğinde insülin kullanan diyabetli toplam 38 hasta ile 18 sağlıklı birey çalışma grubunu oluşturmuştur. Diyabetik hastalar arasında Tip 1 ve Tip 2 ayırımı gözetilmemiş, ancak hastaların diyabet yaşının en az 5 yıl olmasına dikkat edilmiştir. İnsülin kullanan diyabetli hastalar mikroalbuminüri görülüp görülmediği kriteri göz önüne alınarak 2 grupta incelenmiştir; 24 saatlik idrar örneğinde mikroalbumin değeri sınır kabul edilen 30 mg/gün altında olanlar (MA negatif) "normoalbuminürik"; 30-300 mg/gün arasında olanlar (MA pozitif) "mikroalbuminürik" olarak tanımlandı (Grafik 1).

Serum glukoz, trigliserit, kolesterol, kreatinin düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodla, kan HbA1c düzeyleri immünoturbidimetrik metodla, Technicon RA-XT otoanalizöründe çalışıldı. İdrarda mikroalbumin düzeyi immünopresipitasyon tekniği kullanılarak Turbox cihazında bakıldı. Serum sialik asit düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodla (Boehringer) çalışıldı. Serum HDL-kolesterol düzeyleri çöktürmeli metodla ölçüldükten sonra LDL-kolesterol düzeyleri hesaplandı. Plazmada fibrinojen turbidimetrik metodla ölçüldü ve ayrıca 1. ve 2. saatlik eritrosit sedimantasyon hızları belirlendi. Arter (sistolik ve diastolik) kan basınçları manometrik olarak tespit edildi. Tüm bireylere retinopati tespiti için göz dibi muayenesi uygulandı.

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu, mikroalbuminürisi negatif ve mikroalbuminürisi pozitif gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda "T testi" kullanıldı. Çalışma gruplarında incelenen değişik parametrelerin birbirleri ile olan ilişkileri ise Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 56 olgunun genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı yoktu ($p>0.05$). Diyabetik has-

talar arasında diyabet yaşı ve insülin kullanımı süresi arasında da anlamlı fark yoktur. Çalışmamızda toplam 38 insülin kullanan Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastadan 18'inde mikroalbuminüri negatif idi (Grup-2): hastaların serum (açlık) glukoz değerleri 107-428 mg/dl, kan HbA1c düzeyleri % 4.5-13.6 arasında değişmekte olup, 24 saatlik idrarlarında mikroalbumin 7 mg/gün-20 mg/gün idi. 20 hastadan oluşan mikroalbuminüri pozitif diyabetik grupta (Grup-3) serum (açlık) glukozu 125-433 mg/dl arasında, kan HbA1c düzeyleri % 7-14.4 arasında değişmekte olup, 24 saatlik idrarlarında mikroalbumin 42 mg/gün-300 mg/gün idi. Kontrol grubu ile diyabetik gruplar arasında kan glukozu değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$), ancak diyabetik gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Glikozillenmiş hemoglobin değeri için kontrol grubu ile diyabetik gruplar arasındaki fark önemliydi ($p<0.05$). MA (+) olan diyabetik grubun HbA1c değerleri ile MA (-) olan diyabetik grubun HbA1c değerleri arasındaki fark anlamlı idi. ($p<0.05$).

Serumda ölçülen sialik asit düzeyleri Grup-1'de 61.8 ± 5.7 mg/dl, iken diğer iki grupta sırasıyla 68.9 ± 9 mg/dl ve 82.6 ± 10.8 mg/dl bulundu. Kontrol grubunda ölçülen sialik asit değerleri diyabetli hastalardan anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$), MA pozitif olan grupta (Grup-3) sialik asit seviyelerinin MA negatif gruba (Grup-2) oranla anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 2). Grup-1'de serum sialik asit seviyeleri ile açlık kan glukozu, fibrinojen, trigliserit düzeyleri ve vücut ağırlığı arasında zayıf bir bağlantı mevcuttu. Ancak, sistolik ve diastolik kan basınçları, total kolesterol, HDL-kol, LDL-kol, HbA1c, mikroalbuminüri düzeyi, 1 ve 2 saatlik eritrosit sedimantasyon hızları ve yaş ile sialik asit düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunmadı (Tablo 3).

Grup-2'de sialik asit düzeyleri ileri yaşla, diastolik kan

Tablo 1. Üç grubun genel özellikleri.

Parametre	Grup I (n=18) Normal kontroller	Grup II (n=18) MA (-) negatif DM	Grup III (n=18) MA (+) pozitif DM
Yaş (yıl)	35.2±5.8	34.2±11.8	37.7±8.9
Vücut ağırlığı (kg)	64.2±9.8	60±10.2	61.8±12.4
Diyabet yaşı (yıl)	11.4±9.7	14.5±6.3	
İnsülin kullanımı (yıl)		8.7±10.9	9.6±8.3
Açlık glukozu (mg/dl)	92.8±11.9	234.9±94.9	272.8±118.5
HbA1c (%)	4.0±0.6	8.1±3.7	12.3±3.7

Tablo 2. Grupların sialik asit, mikroalbumin, total kolesterol, HDL-kol, LDL-kol, fibrinojen, trigliserit düzeyleri, sistolik ve diastolik kan basınçları ortalama değerleri±SD.

	Grup-1	Grup-2	Grup-3
Sialik asit (mg/dl)	61.8±5.7	68.9±9	82.6±10.8
Mikroalbumin (mg/gün)	10.2±3.5	13.1±3.8	127.6±98.3
Total kolesterol (mg/dl)	187.9±2.5	200.6±34.7	223.5±44.2
HDL-kol (mg/dl)	46.6±14	47.5±10.9	46.5±11
LDL-kol (mg/dl)	119±21.4	133.1±27.2	151.3±41
Fibrinojen (mg/dl)	241.3±56.7	291.7±27.2	320±91
Trigliserit (mg/dl)	115±73.8	87.4±41	132.5±72
Sistolik TA (mmHg)	123.3±4.8	120±16.8	133.5±24.5
Diastolik TA (mmHg)	77.7±4.2	76.6±6.8	79.2±9.2

Tablo 3. Serum sialik asit düzeyleri ve diğer değişkenlerin korelasyon analizi.

	Kontrol	MA (-) negatif	MA (+) pozitif
Yaş (yıl)	0.0412	0.2542*	0.0659
Kilo (kg)	0.5774*	0.2416	0.1203
Diabet yaşı (yıl)		0.0221	0.0161
Açlık kan glukozu (mg/dl)	0.3958*	0.1928	0.2671*
HbA1c (%)	0.0295	0.1878	0.3370*
Total kolesterol (mg/dl)	0.2230	0.2900*	0.0471
HDL-kol (mg/dl)	0.0564	0.2025	0.0464
LDL-kol (mg/dl)	0.0638	0.0155	0.0164
Trigliserit (mg/dl)	0.4228*	0.3154*	0.1293
Fibrinojen (mg/dl)	0.4539*	0.025	0.1752
Erit. Sedi. hızı (mm/1. sa)	0.1080	0.0216	0.3991*
Erit. Sedi. hızı (mm/2. sa)	0.2164	0.1358	0.3944*
Sistolik TA (mmHg)	0.2120	0.1426	0.2855*
Diyastolik TA (mmHg)	0.1282	0.3902*	0.3053*
Mikroalbumin (mg/gün)	0.1547	0.1521	0.2313
Retinopati		0.3148*	0.3129*

*İşaretili rakamlar korelasyon varlığını gösterir.

basıncı yüksek olanlarda, kolesterol ve trigliserit seviyelerinde yükseklik olanlarda ve göz tutulumlu olgularda daha yüksek olma eğiliminde idi.

Grup-3'te sialik asit düzeyi açlık kan glukozu, sistolik ve diastolik basınçlar, HbA1c, 1 ve 2 saatlik eritrosit sedimantasyon hızları arasında zayıf bir korelasyon mevcuttu. Göz tutulumlu bireylerde sialik asit düzeyleri hafifçe yüksek bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus'ta insülin yetersizliğine bağlı olarak artan glukoz konsantrasyonu, glikoproteinlerin ve bazı maddelerin yapımının hızlanmasına neden olur. Sialik asit bu maddelerden biridir (3,4,6). Sialik asit düzeyindeki bu artışlar, normal bireylerde dahi kalp-damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların erken bir göstergesi olarak yorumlanır. Stuart ve ark., trombosit sayısı ve aktivasyonundaki artışın bir akut faz yanıtına cevap olduğunu ortaya atmışlardır. Diyabetik hastalarda glomerüllerde akut faz proteinleri gibi proteinler ve sialik asit birikmesi olur (11).

Chakrabati, diyabetiklerde serum sialik asit seviyelerinin değişmediğini, ancak eritrositlerdeki sialik asit seviyelerinin düştüğünü belirtmiştir. Kökoğlu ve ark., eritrositlerde sialik asit seviyesinin azalmasını eritrosit membranındaki permeabilitenin artmasına bağlı olarak, sialik asidin eritrosit dışına çıkışının kolaylaşmış olmasına bağlamışlardır ve bizim çalışmamıza uyumlu ola-

rak diyabetiklerdeki serum sialik asit düzeyini normal sahlılara oranla yüksek bulmuşlardır (6,12); bu şekilde eritrositlerin ömrü kısılırken ileride gelişebilecek mikrovasküler değişikliklerin öncüsü olabilmektedir. Anand ve ark. diyabetiklerde proteine bağlı sialik asidin arttığını, ancak bu artışın yaş, cinsiyet, diyabet süresi, tipi, tedavi şekli ve açlık kan şekeri ile ilgili olmadığını ileri sürmüştür (13). Çalışmamızda, sağlıklı kişilerin oluşturduğu kontrol grubu ile kıyaslandığında, mikroalbuminüri olan ve olmayan her iki diyabetik grupta sialik asitin arttığını gösterdik, ancak bu artışın yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve insülin kullanımı ile ilgisini gösteremedik. Mikroalbuminüri olan diyabetiklerde sialik asit düzeyinin normoalbuminürik diyabetlilerden daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bu da bize böbrek tutulumu ilerledikçe sialik asit düzeylerinde artışlar olabileceğini düşündürdü. Sialik asidin membrandaki artışı permeabiliteyi bozar ve hücre harabiyetine neden olarak kapiller mikroanjyotik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur (14).

Sialik asidin artışı potansiyel vasküler hasarın bir göstergesidir, membran bütünlüğü ve hayatiyeti ile yakinen ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarda, diyabetik hastalarda sialik asit artışı ve mikro ve makro anjyopati arasındaki ilişki varlığı gösterilmiştir (15,16). Biz de çalışmamızda normoalbuminürik grupta 7, mikroalbuminürik grupta 14 hastada retinada gelişen anjyopati ile sialik asit düzeyleri arasında ilişki olduğunu tespit ettik (Tablo 3).

Serumda akut faz proteinlerinin sialik asit düzeyi ile uyumlu olması, infeksiyon hastalıkları, romatizmal hastalıkların seyriinde sialik asit artışının bilinmesi çalışmamıza alınan olguların diyabet dışında başka sistemik hastalıklarının olmamasına dikkati gerektirmiştir. Artmış sialik asit düzeyi, uzamış mikroalbuminüri için iyi bir belirteçdir. Diyabetik bireyler arasında ileride mikroalbuminüri gelişecekler ile normoalbuminürik kalacaklar arasındaki sialik asit düzeyi çok farklı değildir. Bu nedenle, sialik asidin tek başına, tespiti mikroalbuminüri olmayan diyabetiklerin mikroalbuminüri gelişeceğini göstermeyecektir. Ancak, daha sonra mikroalbuminüri gelişen bireylerde serum sialik asit düzeyinin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi normoalbuminüriklerden çok daha fazladır (10).

Yokoyoma ve ark., idrarla albumin atılımı ve serum sialik asit arasında kalıcı mikroalbuminüri gelişmeden önce bir uyum olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda

mikroalbuminürik gruptaki sialik asit düzeyi normoalbuminürik gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da bize böbrek tutulumu ilerledikçe sialik asit düzeyinde artışların olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diyabetli hastalarda serum sialik asit konsantrasyonlarında bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu artış, yaygın endotel hücre fonksiyon bozukluğunun ya da mikrovasküler hastalığın bir yansıması olabilir. Mikroalbuminüri olan diyabetli hastalarda serum sialik asit seviyesindeki artış ile açlık kan glukozu, HbA1c, sistolik ve diastolik kan basınçları, eritrosit sedimentasyon hızı ve mikroanjyopatik komplikasyonlardan retinopati arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Normoalbuminürik şahıslarda ise sialik asit düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu; ayrıca yaş, trigliserit, total kolesterol seviyeleri ve retinopati gelişimi ile arasında korelasyon varlığı görüldü.

Diyabetik hastalarda serum sialik asit düzeyinde artış damar permeabilitesi değişikliklerine bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonların erken tanınmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle, diyabetik hastalarda, Tip 1 ve Tip 2 ayrımı gözetmeksizin, sialik asit seviye takibi, komplikasyonların önlenmesinde veya en azından geciktirilmesinde faydalı bir kriter olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Waters PJ, Lewry E, Pennock CA: Measurement of sialic acid in

serum and urine: Clinical applications and limitations Ann Clin Biochem 29:625-637, 1992.

2. Schauer R: Sialic acids and their role as biological masks Trends. Biochem Sci 10:357-360, 1985.

3. Gabbay K, Hastay K, Breslow J, et al: Glycosylate hemoglobins and long term glucose control in diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 44:859-867, 1986.

4. Berk M, Yaşar G: Diabetes Mellitus' un tanı ve takip kriteri olarak fruktozaminler Okmeydanı Hastanesi Bülteni 3(4):343-346, 1977.

5. Kökoğlu E, Özyurt E, Uslu E, et al: Beyin tümörlerinde doku lipid- bağlı sialik asit düzeylerindeki değişiklikler. Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi 19:183-186, 1988.

6. Kökoğlu E, Uslu E, Hatemi H, et al: Diabetes Mellitusda serum sialik asit düzeyleri ve regülasyonu, komplikasyon ve diabet yaşının ilişkisi. Diabet Yıllığı, İstanbul, 5:54-59, 1988.

7. Şar F: Her yönü ile Diabetes Mellitus. Haseki Hastanesi Vakfı yayını, İstanbul 723-737, 1995.

8. Sacks DB: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd edition, WB Saunders Company, Philadelphia: 988, 1994.

9. Crook MA, Tutt P, Pickup JC: Serum sialic acid concentration in noninsulin dependent diabetes and its relationship to blood pressure and retinopathy. Diabetes Care 16:57-60, 1993.

10. Yokoyama H, Jensen JS, Myrup B, Mathiesen ER, Ronn B, Deckert T: Raised serum sialic acid concentration precedes onset of microalbuminuria in IDDM. Diabet Care 19(5):435-440, 1996.

11. Crook MA, Earle K, Morocutti A, et al: Serum sialic acid, a risk factor for cardiovascular disease, is increased in IDMM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. Diabetes Care 17(4):305-310, 1994.

12. Kökoğlu E, Sönmez H, Uslu E: Diabetes Mellitus'ta eritrosit ve plasma sialik asit düzeyleri. Diabet Yıllığı 5:60-66, 1988.

13. Anand VK, Solanki RL, Romdeo V: Serum protein bound sialic acid in diabetes mellitus. Journal of Postgraduate Medicine 30(2):75-79, 1984.

14. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, et al: Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependens. Diabetic Med 1:17-19, 1992.

15. Crook MA, Tutt P, Simpson H, et al: Serum sialic acid and acute phase proteins in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. Clin Chem Acta 15:210 (1-2):131-138, 1993.

16. Suzuki K, Ishada H, Sugimoto C, et al: The urinary concentration of sialic acid is non-insulin dependent diabetic patients with microangiopathy: a possible useful marker for diabetic microangiopathy. Diabet Med 12(12):1092-1096, 1995.