



DIABETES MELLİTUSLU HASTALARDA GLİSEMİK KONTROLÜN IMMUNOGLOBULİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Macit KOLDAŞ¹, Yasemin E. DÖVENTAŞ¹, Alper DÖVENTAŞ², Nergiz YAMAK¹,
İbrahim ÖZ¹, Dilek BABACAN³, Mehmet YAMAK⁴

Diabetes mellituslu olgularda immunitiyi araştırmak amacıyla, 54 diabetik ve 20 sağlıklı kontrol grubunda IgM, IgG ve IgA düzeylerini tayin ettik. Ayrıca diabetik olgularda glikometabolik kontrol durumu ile humoral immunité arasındaki ilişkiyi saptamak için de HbA1c ile immunglobulinler arasındaki korelasyonu araştırdık. Çalışmamızda diabetes mellitus'lu olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre IgA düzeyleri anlamlı derece yüksek ($p<0.001$), IgG ve IgM düzeyleri ise düşük bulundu ($p<0.001$). Hasta grubu diabeti iyi kontrol edilen ve edilmeyen olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde kontrol grubu ile iyi kontrol edilen grup arasında IgA düzeylerinin farklı olmadığı gözlemlendi. Kötü kontrollü diabetiklerde HbA1c düzeyleri ile IgA düzeyleri arasında aynı yönde anlamlı korelasyon tespit edildi. Diabetik hastalarda serum immunglobulinlerinin -özellikle IgA'nın- değişimi, diabetin ve sekonder etkilerinin izlenmesi (örneğin infeksiyonlara hassasiyet) açısından önem taşımaktadır. Serum IgA konsantrasyonunun glisemik kontrolün düzeyinden etkilendiği anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, HbA1c, immunglobulinler

EFFECTS OF GLYCEMIC CONTROL ON THE LEVELS OF IMMUNOGLOBULINS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

In order to investigate immunity in patients with diabetes mellitus, we determined levels of IgM, IgG and IgA in 20 healthy subjects and in 54 diabetic patients. In addition, we examined the correlation between HbA1c and immunoglobulins and to detect the relationship between glycometabolic control and immunological activity in diabetics. Compared to the control subjects, we found significantly increased IgA level in patients ($p<0.001$). The concentration of IgG and IgM were significantly decreased ($p<0.001$) in diabetic patients compared with non diabetic subjects. No statistically significant relationship was found with IgA levels between control subjects and in patients with good glucose control. There was a positive, significant correlation between HbA1c and IgA levels by patients with poor glucose control. We conclude that abnormal serum IgA, IgG and IgM concentrations are very common in diabetic patients and that further research should be carried out to verify whether the determination of serum immunoglobulin -IgA in particular- is of clinical use for monitoring diabetes or evaluating its secondary effects (such as susceptibility to infection). Serum IgA concentrations are influenced by the degree of glycaemic control.

Keywords: Diabetes mellitus, HbA1c, immunglobulins

Diabetik hastalarda infeksiyonların daha sık görüldüğü eskiden beri bilinir. Direnci düşüren faktörler olarak lökosit fonksiyon bozukluğu, vasküler bozukluklar (bazal membran kalınlaşması gibi), immun yetersizlik, sürekli hiperglisemi ve glukozüri gibi durumlardan söz edilmektedir.

İmmun sistem spesifik, nonspesifik, antijen bağımlı ya da antijen bağımsız, hücresel, humoral ya da doğal direncin tüm elemanları ile hiç durmaksızın vücudu korumaya çalışır. Yaşlılık ya da gebelik gibi fizyolojik durumlar, diabet gibi alta yatan çeşitli hastalıklar bu sistemde aksaklık yaratır ve bunun sonucunda da sık enfeksiyonlar oluşur. Oluşan enfeksiyon, immun sistemin kusurunu gösteren bir parametredir. Normalin altında immunglobulin seviyeleri, spesifik antijenlere karşı humoral yanıtın yetersizliğini göstermekte ve diabetik infeksiyon sıklığı ile ilişki kurulmaktadır. Özellikle immun direncin düşüklüğü ve hiperglisemi üzerinde durulmaktadır. Glikozillenme ve doku hipoksisinin normal savunma mekanizmalarını bozduğuna inanılmaktadır^{1,2,3}. Bu görüşlerin tam tersini savunan araştırmalar da göze

çarpmaktadır. Diabetik hastalarda infeksiyonlara karşı direncin normal olduğu, lökosit fonksiyonlarının normal görüldüğü, antikor yapımında kantitatif bir eksilmenin olmadığı ileri sürülmektedir. Daha iyi tedavi olanakları, diabetiklerin daha iyi izlenmesi bu görüşü destekleyebilir.

Diabet, immun sistemi son derece etkileyen bir endokrin sistem hastalığıdır. Hastalığın juvenil başlangıcı bazen defektin daha ciddi olmasına yol açarken, diyabetin tipine bakılmaksızın kötü kontrol ediliyor olması daima immun defekte, sık ve özel enfeksiyona neden olur⁴. Son yıllarda, diabetikleri sağlıklı bireylerden ayıran temel farkın "Gliseminin ayarsız oluşu" şeklinde görüşler göze çarpmaktadır. Yine glisemi ayar kriteri olarak HbA1c'nin, normal sınırlarda olup olmadığına bakılmaktadır^{5, 6, 7}.

Bu çalışma ile diyabetin tedavi şekli, yaşı, tipi ve glisemi ayarının immunglobulin düzeyleri üzerine bir etkisi olup olmadığı gösterilmeye çalışıldı. Özellikle immunglobulin değerleri ile HbA1c değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Böylece diabetik hastalarda humoral sistemdeki değişikliklerden, hipergliseminin ne düzeyde sorumlu olduğu istatistiksel olarak gösterilmek istendi.

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Biyokimya Laboratuvarı, ²Dahiliye Kliniği, ³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A. B. D., ⁴Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu: Çalışmamızdaki hasta grubunu Diabet Cemiyeti Hastanesi'nde diabet tanısıyla tedavi gören, yaşları 18-75 arasında değişen 19'u erkek, 35'i kadın, toplam 54 Tip I ve Tip II diabetli hastalar oluşturdu. Olguların seçiminde, immunglobulinleri yükselten enfeksiyon vb. etkenler bulunmamasına dikkat edildi. Bu nedenle üriner enfeksiyonlu, akut kolesistitli, diabetik gangrenli olgular çalışma dışı bırakıldı. Diabetik olgular "National Diabetes Data Group (NDDG)" tarafından bildirilen HbA1c değerleri esas alınarak, metabolik kontrol durumlarına göre sınıflandırıldı. HbA1c düzeyi %7 ve altında olan hastalar iyi kontrollü grubu, %7 ve üstünde olan hastalar kötü kontrollü grubu oluşturdu. Kontrol grubu olarak, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile sağlıklı olduğu saptanan bireyler seçildi.

Örneklerin alınması: Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden, en fazla 12 en az 8 saatlik açlığı takiben antikoagülansız tüpe alınan kan örneklerinden, usulüne uygun şekilde elde edilen serumda kan şekeri düzeyleri hemen, immunglobulin düzeyleri -20°C'de saklanıp biriktirildikten sonra 20 gün içinde topluca çalışıldı. HbA1c düzeyleri, heparinli tüpe alınan kan örneklerinden bekletilmeden ölçüldü.

Metodlar:

- Glukoz düzeyleri: Boehringer Mannheim firmasına ait glukoz oksidaz metodunu kullanan hazır ticari kit ile enzimatik kolorimetrik olarak BM Hitachi 911 analizöründe çalışıldı. Referans aralığı: 76-110 mg/dl (4.22- 6.11mmol/L) idi.
- Glikozillenmiş hemoglobin tayini (HbA1c): Boehringer Mannheim firmasının turbidimetrik inhibisyon immunoassay prensibini esas alan hazır ticari kiti ile BM Hitachi 911 analizöründe çalışıldı. Burada, hemoglobinin β zincirindeki glukoz bağlı amin grubuna spesifik olan bir antikor kullanılmaktadır.
- İmmunglobulin ölçümü: The Binding Site firmasının hazırlamış olduğu hazır plaklarla, Oudein'in tek çizgisel immundifüzyon tekniğinden Manchini'nin geliştirdiği basit radial immundifüzyon tekniğine göre çalışıldı.

BULGULAR

Elde edilen veriler, SPSS paket istatistik programında tek yönlü varyans analizi metodu ile analiz edildi. Buna göre:

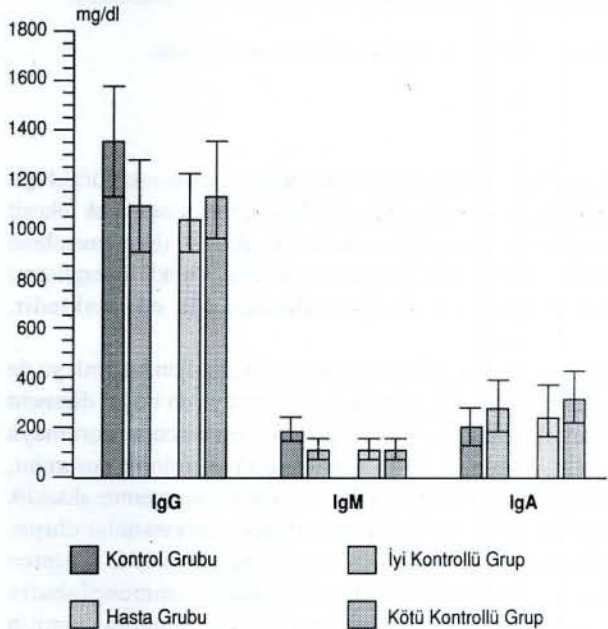
- Kontrol grubu ile hasta grubu ortalamaları arasında kan şekeri, HbA1c, IgG, IgA, IgM düzeyleri açısından anlamlı fark bulunduğu ($p<0.001$),
- Kontrol grubu ile kötü kontrollü diabetliler grubu ortalamaları arasında kan şekeri, HbA1c, IgG, IgA, IgM düzeyleri açısından anlamlı fark bulunduğu ($p<0.001$),
- Kontrol grubu ile iyi kontrollü diabetliler grubu ortalamaları arasında kan şekeri, IgG, IgM düzeyleri açısından anlamlı fark bulunduğu ($p<0.001$), HbA1c ve IgA ortalamaları arasında fark olmadığı,

- Kötü kontrollü diabetliler grubu ile iyi kontrollü diabetliler grubu ortalamaları arasında kan şekeri, HbA1c ($p<0.001$), IgA ($p<0.05$) düzeyleri açısından anlamlı fark bulunduğu, IgG ve IgM ortalamaları arasında fark olmadığı,
- HbA1c düzeyleri ile IgA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunduğu ($r=0.32$, $p<0.05$) tesbit edildi.

Çalışma grupları ve elde edilen sonuçlara ilişkin dağılım verileri Tablo I ve Şekil 1'de, gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo II'de bildirilmiştir.

Tablo I. Tüm gruplara ait dağılım bulguları

	Kontrol grubu	Hasta grubu		
		İyi kontrollü grup	Kötü kontrollü grup	Tüm hastalar
Hasta sayısı	19	27	27	54
Yaş	42±12.1	58±13.0	59±12.2	59±12.5
AKŞ (mg/dl)	79±10.3	121±40.3	211±77.7	166±76.3
HbA1c (%)	4.4±0.8	5.1±0.9	10.3±2.6	7.7±3.2
IgG (mg/dl)	1350±222.8	1048±168.5	1128±198.7	1088±186.9
IgA (mg/dl)	210±76.1	247±83.1	307±98.2	277±95.0
IgM (mg/dl)	171±43.7	104±47.4	100±45.7	102±46.1
Diabet süresi(yıl)		9±6.3	11±7.1	10±6.7



Şekil 1. İmmunglobulin düzeylerini gösteren çubuk grafikler

Tablo II. Gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Karşılaştırılan Gruplar	Glukoz	HbA1c	IgG	IgA	IgM
Kontrol-Hasta grubu	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.01$	$P<0.001$
Kontrol-İyi kontrollü grup	$P<0.001$	$P>0.05$	$P<0.001$	$P>0.05$	$P<0.001$
Kontrol-Kötü kontrollü grup	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.01$	$P<0.001$	$P<0.001$
İyi kontrollü grup-Kötü kontrollü grup	$P<0.001$	$P<0.001$	$P>0.05$	$P<0.05$	$P>0.05$



TARTIŞMA

Diabetes mellitus, tüm dünyada her yaşta görülebilmesi, sıklığı ve komplikasyonlarının doku ve organlarda yaşamı tehdit edecek düzeyde kalıcı hasarlar oluşturması nedeniyle günümüz tıbbının önemli çalışma alanlarından biri olma özelliğini korumaktadır. Diabet ve immunité arasındaki ilişki değişik yönleriyle araştırmacıların ilgisini çekmiş ve birçok çalışmaya konu olmuştur. Diabetes mellitusun patojenezinde ve komplikasyonlarının oluşmasında immunolojik değişikliklerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Diabetik hastalarda daha önce yapılan çalışmalarla, hem hücresele immunitenin hem de humoral immunitenin glukoz yüksekliğinden etkilenme derecesi ortaya konmaya çalışılmıştır⁸. Diabetin kontrol altında tutulması ile, bu etkilenmenin en aza indirilebileceği çalışmalarla ortaya konmuştur⁹.

Kan glikoz konsantrasyonunun izlenmesi, diabetes mellitusun takibi için temeldir. Glikoz ile hemoglobin (HbA1c) ölçümü, uzun dönemli glikoz kontrolünü göstermede faydalıdır. Son 6 hafta süresince oluşabilecek glikoz konsantrasyon değişikliklerini yansıtır. HbA1c düzeyleri, diabette oluşan IgA konsantrasyonundaki artışla paraleldir. IgG, IgA ve IgM'nin non-enzimatik glikozilasyona uğradığı bilinmektedir¹⁰. IgM'nin glikozilasyon yüzdesi IgG ve IgA'ya oranla 3-6 kat fazladır^{10,11}. Yapılan çalışmalarda serum immunglobulin konsantrasyonlarında, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında diabetiklerin anormallik gösterdiği bulunmuştur. Ancak yapılan çok sayıda çalışmada, belli bazı ortak sonuçlara varılmakla birlikte bazı farklılıkların olduğu da göze çarpmaktadır. Bizim görüşümüze göre, çalışmalar arası bu farklılıkların temel sebepleri başlıca şunlar olabilir:

1. Çalışma popülasyonlarının sayısal farklılıkları (Bazı çalışmalar çok geniş sayıda hasta ile yapılırken, bazıları daha az sayıda hasta ile yapılmıştır),
2. Immunglobulinlerin değerlerini etkileyen faktörlerin çok sayıda oluşu (Yaş, cinsiyet, çeşitli ek hastalıkların mevcudiyeti gibi),
3. Diabetik hastaların, immun sistemlerini etkileyebilecek durumlara açık olmaları (Örneğin: Üriner sistem infeksiyonu, diabetik ayak, vb. gibi).

Bu konuda yapılan çeşitli çalışmaları incelediğimizde; Erle ve arkadaşları¹¹, eksojen insülin tedavisine koşut olarak, diabette oluşan anti-insülin antikorları temel alınarak immunglobulin fraksiyonlarında bir değişiklik olabileceğini düşünmüşler; IgA ve IgG düzeyinde anlamlı farklılık bularak IgG ve IgA konsantrasyonlarındaki artışa dikkat çekmişlerdir. Bu durum bizim çalışmamızla IgA açısından uyumlu, ancak IgG açısından uyumsuzdur. Hatemi ve arkadaşları¹², diabetes mellitusta majör immunglobulin seviyelerini araştırarak bir bildiri halinde yayınlamışlardır. Bu bildirilerinde, diabetik olguların immunglobulinlerini ölçtükten sonra bu değerleri retinopati gösteren ve retinopati göstermeyenlerde ayrı ayrı inceleyerek IgA düzeyinde anlamlı bir fark olduğunu saptadılar. Bu çalışmaya göre,

retinopati komplikasyonu gösteren gruptaki IgA düzeyi sağlıklı kontrollere ve komplikasyon göstermeyen gruba göre anlamlı oranda artmıştı. IgG'de, diabetiklerde normal kontrollere göre ve komplikasyon gösterenlerde göstermeyenlere göre bir artış saptanmışsa da, istatistiki yönden anlamlı bulunamamıştır. Araştırmacılar bu çalışmalarında, IgA'daki anlamlı artışın retinopatiden daha çok, diabetin süresine bağımlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Gill ve arkadaşları, diabetin tipi açısından immunglobulin değerlerini ele almışlar, NIDDM'li hastalarda serum immunglobulin konsantrasyonlarını saptamışlar, sağlıklı ve hastanede yatan kontrol grupları ile karşılaştırmışlardır. IgG ve IgM düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Buna karşılık, IgA düzeyi hem sağlıklı hem de hastanede yatan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; anlamlı derece yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Yaşa, cinsiyete, diabetin eskiliğine ve tedavi şekline (insülin, oral antidiabetik veya diet) bağımlı olmaksızın bu geçerlidir. NIDDM ve IDDM'li hastalar arasında immunglobulin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. İnfeksiyonlu diabetik hastaların infeksiyonsuz diabetik hastalara göre, yalnızca IgA değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak IgA değerleri infeksiyon olmayan diabetik hasta grubunda da normal kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$)¹³.

Bu çalışmalardan farklı olarak Pietruska ve arkadaşları⁶, serum IgG ve IgM değerlerini yüksek, IgA değerini düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada kompleman komponentleri C3 ve C4 de ölçülmüş, anlamlı bir fark bulunamamıştır. 1991 yılında Cheta ve arkadaşları¹⁴, her iki tip diabette de immunglobulinlerde kantitatif değişikliklerin yanında kalitatif olarak da değişiklikler olup olmadığını ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu çalışmada IgA düzeylerinde diabet tipi ve yaşa göre, IgG seviyelerinde yaş gruplarına göre anlamlı fark tespit edilmiştir. IgM seviyelerinde cinsiyet grupları esas alındığında, anlamlı fark bildirilmiştir. Kalitatif Ig değişiklikleri, moleküler yapıdaki bozuklukları yansıtır. Diabetik hastalarda bu durumun IgG için geçerli, IgM için nadir, IgA'da ise asla görülmediğini ortaya koymuşlardır. Immunglobulinler açısından yalnız kantitatif değil kalitatif bakımdan da değişiklikler olduğu açıklanan bu araştırmada, insülin tedavisinden sonra IgG'nin naturel sitotoksik aktivitesinde "Natural killer" bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.

Yine aynı araştırmacının diğer bir çalışmasında IgM düzeyi incelenmiş; 26 juvenil, 42 adult başlangıçlı IDDM ile 62 NIDDM'li hasta, 128 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve özellikle juvenil başlangıçlı IDDM'li hastalarda IgM anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Adult başlangıçlı IDDM'li hastalarda, anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçların, bazı diabetik hastalarda infeksiyonlara hassasiyeti kısmen açıkladığı belirtilmektedir⁶. Afoke ve arkadaşları⁵, Tip 1 diabette

mevsimsel infeksiyonları açıklamayı hedefledikleri araştırmalarında, tanı konduktan sonra dört yıl süre ile düzenli aralarla immunglobulinlerin ölçümünü yapmışlar, IgG ve IgM düzeylerinde artış saptamışlardır. Çocuklar arasında yapılan bu araştırmada infeksiyonsuz dönemde yapılan ölçümlerde de IgG ve IgM yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuç, ileri yaşlarda yapılan çalışmalarla ve bizim çalışmamızla uyumsuzdur. Yaptığımız çalışmada IgG ve IgM konsantrasyonlarında, metabolik kontrolü iyi ve kötü olan grupta saptadığımız azalma, infeksiyonlara eğilimin bir belirtisi olabilir. Bu, bazı araştırmacıların saptadığı sekonder immun yetmezliğe bağlı olabilir. Normalin altında IgG ve IgM seviyeleri, spesifik antijenlere karşı humoral yanıtın yetersizliğini göstermekte ve diabetik infeksiyon sıklığı ile ilişki kurulmaktadır. Özellikle iyi kontrol edilmiş olsa bile, her iki tip diabette de bakteriel antijenlere karşı bir antikor yetersizliği saptanmakta, bunun immunglobulin anormalliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir^{15,16}.

1994 yılında Ardawi ve arkadaşları yaptıkları benzer bir çalışmada, uzun dönemli diabetik glisemi kontrolünün takibinde kullanılan HbA1c ve orta dönem glisemi kontrol takip kriteri olan fruktozamin karşılaştırma parametresi olarak, glisemik kontrol ile immunglobulinler arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır. 41 TipI ve 69 TipII diabetik hastayı sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlardır. Sonuçta bizim de çalışmamızın sonucunda saptadığımız gibi, IgA değerinde anlamlı bir artış bulmuşlardır (%82.7, p<0.001). IgG konsantrasyonunda da IgM'de görüldüğü gibi anlamlı derecede azalma saptanmıştır. IgM için %46.7 (p<0.001) ve IgG için %35.7 (p<0.001) dir. Diabetik hastalardaki IgA düzeyindeki artışın, HbA1c ve fruktozamin düzeyi ile orantılı olduğu saptanmıştır¹⁷. Yapılan bu çalışmada, diabetik hastalarda belirgin olarak saptanan serum immunglobulin düzeylerindeki değişikliklerin ve IgA'nın glisemi kontrolünden etkilendiği bizim çalışmamızın sonuçlarına paraleldir.

Diğer immunglobulinler ve IgA'daki değişikliklerin diabetik komplikasyonların patojenezinde (infeksiyonlara yatkınlık, damar komplikasyonları, retinopati, nefropati, vb. gibi) oynadıkları rol ileri çalışmalarla ortaya konabilir. Rodriguez ve arkadaşları, diabetes mellituslu hastalarda serum immunglobulin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri incelemişlerdir. Özellikle, serum IgA konsantrasyonu ile diabette hiperglisemik durumu tayinde kullanılan fruktozamin arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu çalışma sonucunda serum IgA konsantrasyonu ve serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Yaş ile IgA konsantrasyonu, IDDM'li hastalarda pozitif korelasyon gösterirler. NIDDM'li hastalardan oral hipoglisemik ile tedavi alanlar arasında IgA konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. IDDM ve NIDDM'li hastalardan 10 yıl ve daha uzun süre tedavi görenlerde de, IgA düzeyinde sağlıklı kontrollerle nazaran yükseklik saptanmıştır. Anormal IgG konsantrasyonu, diabetiklerin %11.8'inde bulunmuştur. IgM konsantrasyonu, hastaların %41.6'sında

normoglisemik gruptan daha düşüktür. Yapılan bu çalışma ile, diabetin takibi ve sekonder etkilerinin değerlendirilmesinde immunglobulin düzeylerinin önemi ortaya konmaya çalışılmıştır¹⁸. Immunglobulinlerde oluşan glikozilasyon LDL'de görülene benzer. Artan glikozilasyon yüzdesi, immunglobulin fonksiyonlarını değiştirmez. Onların dönüşümlerini (turnover) etkiler. Bu, serum immunglobulin konsantrasyonlarında saptadığımız artışı açıklamaya yardımcı olur.

Özetle; diabetik hastaların %40'ında serum IgA konsantrasyonunun yüksek bulunması, bizim çalışmamızla ve diğer çalışmalarla benzerlik gösterir. IgA düzeyi yüksek bulunan diabetik hastaların özelliklerine dikkat edilirse albuminin <40 g/l olduğu, on yıldan uzun süreli diabet tedavisi aldıkları, yaşlarının >30 olduğu, NIDDM'li hastaların oral hipoglisemiklerle tedavi olanlarda daha yaygın olduğu görülür. Diabetes mellituslu hastalarda immunglobulin düzeyleri, nonenzimatik glikozilasyondan etkilenir^{4,19,20}. IgM, diğer immunglobulinlere oranla glikoz bağlayıcı bölgelerinin çokluğundan dolayı, daha fazla glikozilasyona maruz kalır¹⁹. Hammes ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada normal kontrollerle karşılaştırıldığında, diabetik hastalarda glikozilasyon yüzdesinin orantılı olarak arttığını saptamıştır. IgA için normallerde %7.7 olmasına karşın %14.7, IgG için %53.2 düzeyine karşılık %90.9 oranında glikozillenme saptanmıştır. IgM için de %23 olarak bulunmuştur.

1998 yılında Belçika'da Gorus ve arkadaşları, diabet araştırma merkezine başvuran hastaların kayıtlarını inceleyerek, IDDM'li hastaların klinik olarak hastalığın saptanması ve sonrasında immunglobulin M, G ve A konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ortaya koyan bir çalışma yapmışlardır. IDDM'li hastaların viral infeksiyonlarla ilişkisi, adacık hücrelerine spesifik immun değişiklikler ve parsiyel immun yetmezlik ortaya konmaya çalışılmıştır. 40 yaşın altında klinik başlangıç gösteren IDDM'li hastalarda immunnefelometre yöntemiyle sirküle eden IgM, IgG ve IgA düzeyini ölçüp nondiabetik kardeşleri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Sonuçta; hastalarda kardeşlerine ve kontrollerle göre, IgM ve IgA konsantrasyonu yüksek, IgG konsantrasyonu düşük bulunmuştur (p<0.001). Kardeşlerde, IgM konsantrasyonu kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). Başlangıçta hastaların %27'sinde anormal Ig konsantrasyonu görülmesine karşın, kontrollerin %7'si, kardeşlerin %10'unda anormallik saptanmıştır. 20-40 yaşları arasında başlangıç gösteren hastaların %21'inde IgM düzeylerinde artış ve %11 hastada IgG düzeylerinde azalma saptanmıştır. Hastalarda ve kardeşlerinde, IgM düzeyleri pankreatik lipaz aktivitesiyle pozitif olarak ilişkilidir. Diabetik çocuklarda yüksek IgM düzeyleri ve HLA DQ bağımlı artan genetik risk ile beraber IgA



düzeyinde bir artış saptanmıştır. Başlangıçta görülen immunglobulin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, insülin tedavisi ile geri döndürülebilir. IDDM'in başlangıcında görülen bu değişiklikler viral infeksiyonlar, insülojeni (relatif) gibi hastalığın oluşumunu tetikleyici çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Hastalığın başlangıç yaşına göre, serum immunglobulin konsantrasyonlarında görülen değişikliklerin nedenleri de farklılıklar gösterir²¹.

KAYNAKLAR

1. Pick Up JG, Crosk MA, Tutt P. Blood glucose and glycated hemoglobin measurement in hospital: Which Method. *Diabeti Medecine* 1993;10: 402-411.
2. Prevention of Diabetes mellitus. WHO Technical Report Series Geneva, 1944; p: 844.
3. Postgraduate Med. Editorial. 1968: 43.
4. Casiglia D, Giardina E, Scarantina G, Triolo G. Increased plasma levels of IgA-IgG immunocomplexes and anti-F(ab)2 antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus (NIDDM) and microangiopathy. *Diabetes Res* 1990; 15:195-200.
5. Anders W, Hörnquist JO, Anderson PO. Background, quality of life and metabolic control in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Res and Clin practice* 1991; 13:53-62.
6. Pietruska Z, Kinalska I, Jablonska E, Czaczka T. Serum immunoglobulins and various components of complement in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Prezgl Lek* 1989; 46(3): 338-341.
7. Sodeman William A, Thomas M. Sodeman Pathologic Physiology, 1992;V:2.
8. Decraene T, Vandewalle C, Pipelers D, Gorus FK and the Belgian Diabetes Registry. Increased concentrations of total IgM at clinic onset of type 1 (ID) diabetes correlation with IgM binding to cell. *Clin Chem* 1992; 38(9): 1762-1767.
9. Dowse GK, Zimmet PZ. A model protocol for a diabetes and other noncommunicable disease survey. *WHO statistics Quarterly* 1992; 45: 360-369.
10. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle Diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 569.
11. Erle G, Rizzo A, Castelloni B. Le immunoglobuline nel diabete mellito studio preliminare. *Acta Diabet Lat* 1972; 9: 731.
12. Hatemi H, Korugan Ü, Biyal F. Diabetes mellitusta majör immunglobulin seviyeleri. *Türk Diabet Yıllığı* 1978; 33.
13. Gill CW, Bush WS, Burleigh WM, Cooke-Gomes D. Elevation of IgA levels in the non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Diabetes Care* 1981; 6: 636-639.
14. Cheta D, Manciulea M, Santu E, Georgescu M, Perciun R, Sulica A, Mincu I. Not only quantitative but also qualitative changes of serum immunoglobulins in diabetes mellitus. *Rom Med Interne* 1991; 29: 181-187.
15. Che Ha D. A higher level of serum IgA in diabetes mellitus? *Med Interne* 1982; 20: 311-2.
16. WHO Diabetes Report of Study Group tech. repaer, 1985; 727: 1-113.
17. Burrow GN, Hazlet BE, Phillip SMJ. A Case of Diabetes mellitus *New Engl J Med* 1982; 3: 306-340.
18. Rodriguez-Segade S, Camina MF, Paz JM, Del Rio R. Abnormal serum immunoglobulin concentrations in patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1991; 203(2-3): 135-42.
19. Bayram A, Vural Ö, Bakan E. Diabetes mellitusta nötrofil fonksiyonları ve infeksiyon. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1984; 4.
20. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
21. Gorus FK, Vandewalle CL, Winnock F, Lebleu F, Keymeulen B, Van der Auwera B, Falorni A, Dorchy H, Fery F, Pipeleers DG. Increased prevalence of abnormal immunoglobulin M, G and A concentrations at clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus: A registry-based study. *The Belgian Diabetes Registry, Pancreas* 1998; 16: 50-59.