

NIDDM'li Hastalarda Aktive Faktör VII'nin Mikroalbuminüri ve Serum Lipidleriyle İlişkisi*

The Relationship Of Factor VIIa With The Serum Lipids And Microalbuminuria In Type II Diabetic Patients

Fatma TURGAY, Şebnem CİĞERLİ, Erdiñç SERİN, İsmail HASKUL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

ÖZET

AMAÇ: Biz bu çalışmamızda Faktör VIIa'nın NIDDM'li hastalarda endotel hasarın göstergesi olup olmayacağını araştırmak amacıyla, faktör VIIa'nın mikroalbuminüri ve serum lipidleriyle olan ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamızda hastanemiz diabet polikliniğinde izlenmekte olan yaşları 41 ile 85 arasında, 44 tip 2 diabetli hasta incelenmiştir. Kontrol grubumuz 40 ile 75 yaşları arasında, sağlık problemi olmayan, 22 kişiden oluşuyordu. Faktör VIIa aktivitesinin ölçümü için bir basamak modifiye edilmiş protrombin zamanı ölçüm yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubumuzda protrombin zamanı ortalama 12.65 ± 0.70 sn, protrombin aktivitesi $\%92.89 \pm 7.00$, aPTT 27.50 ± 2.96 sn, fibrinojen 306.73 ± 52.2 mg/dl, Faktör VIIa 64.16 ± 27.66 mU/ml, mikroalbumin 13.09 ± 8.01 mg/L, HbA1c $\%4.64 \pm 0.30$ olarak bulunmuştur (Tablo 1). Hasta grubumuzda ise ortalama olarak PTZ 12.52 ± 0.65 saniye PTA $\%94.71 \pm 6.17$, aPTT 26.28 ± 3.51 sn, fibrinojen 294.05 ± 65.56 mg/dl, Faktör VIIa 59.91 ± 28.19 mU/ml, mikroalbumin 98.55 ± 222.94 mg/L, HbA1c $\%6.97 \pm 2.18$ olarak bulunmuştur (Tablo 1).

SONUÇ: Netice olarak, bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubumuz arasında Faktör VIIa düzeylerinde anlamlı fark bulamadık. Tip II diabette vasküler komplikasyonların gelişmesi sürecinde endotel hasarının göstergesi olarak doku faktörü bağımlı Faktör VIIa aktivitesinde bir artma olup olmadığına karar verebilmek için, diabetik kontrol durumları, komplikasyonların varlığı ve serum lipid düzeyleri gibi parametrelerde daha seçici davranılarak oluşturulmuş geniş hasta gruplarında yeni çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna vardık.

ANAHTAR KELİMELELER: Faktör VII, Diabetes Mellitus, Mikroalbuminüri.

SUMMARY

OBJECTIVE: We investigated the relationship of factor VIIa with microalbuminuria and serum lipids to find out whether factor VIIa is an indicator of endothelial damage in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

MATERIAL AND METHOD: We took into our study total 44 patients aged between 41 and 85 years who were being followed up at the Diabetic Clinic of Şişli Etfal Hospital. Our control group was consisted of aged between 40 and 75 years total 22 people who had no health problem. We used the one step modified prothrombin time measuring method to measure the activation of Factor VII.

RESULTS: In our control group we found the median values of the parameters we measured as follows; prothrombin time 12.65 ± 0.70 sec, prothrombin activity $\%92.89 \pm 7.00$, aPTT 27.50 ± 2.96 sec, fibrinogen 306.73 ± 52.2 mg/dl, Factor VIIa 64.16 ± 27.66 mU/ml, microalbumin 13.09 ± 8.01 mg/L, HbA1c $\%4.64 \pm 0.30$ (Tablo 1). In our patient group the same parameters median results were respectively; PTT 12.52 ± 0.65 sec, PTA $\%94.71 \pm 6.17$, aPTT 26.28 ± 3.51 sec, fibrinogen 294.05 ± 65.56 mg/dl, Factor VIIa 59.91 ± 28.19 mU/ml, microalbumin 98.55 ± 222.94 mg/L, HbA1c $\%6.97 \pm 2.18$ (Tablo 1).

CONCLUSION: As a result, although we couldn't find a significant difference in factor VIIa levels between the control and the patient group, we conclude that further studies must be carried out on larger groups of patients who would be selected according to specific parameters such as diabetic regulation, existence of complications and serum lipid levels in order to observe whether there is an increase in the activity of tissue factor dependent factor VIIa as an indication of endothelial damage in the vascular complications of type II diabetes mellitus.

KEY WORDS: Factor VII, Diabetes Mellitus, Microalbuminuria.

Yazışma Adresi:

Dr. Erdiñç SERİN
Şişli Etfal Hastanesi
Biyokimya Laboratuvarı
Tel: 231 22 09 / 1300
e-mail: eserin@superonline.com

GİRİŞ

Faktör VII karaciğerde sentezlenen, plazmada eser miktarda bulunan bir glikoproteindir. Pıhtılaşma sisteminde ekstrinsek yolun ilk enzimidir, yani bir serin proteazdır (1).

* XV. Ulusal Biyokimya Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Faktör VII; Faktör XIIa, IXa, IIa ve aynı zamanda Faktör VIIa ile (yani otoaktivasyonla) aktive edilebilir. Böylece tek zincirli Faktör VII'nin zincir içi kırılması ile Faktör VIIa ortaya çıkar. Plazmadaki Faktör VIIa konsantrasyonu; Faktör VII konsantrasyonunun yaklaşık %1'i kadardır. Faktör VII'nin in vivo yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 saat, Faktör VIIa'nın ise yarılanma ömrü daha kısa ortalama 2 saattir (2, 3, 4).

Faktör VIIa, doku faktörü (TF) ile birlikte kompleks oluşturmadıkça çok az bir aktiviteye sahiptir. Doku faktörü Faktör VIIa'nın kofaktörüdür.

Doku zedelenmesi veya doku parçalanması durumlarında dokulardan dolaşıma salınan maddeler trombin oluşumunu başlatabilmektedirler. Hücre hasar sonucu; hücre membranından açığa çıkan bir lipoprotein olan doku faktörü plasenta, akciğer ve beyinde bol miktarda bulunur.

İnsüline bağımlı olmayan diabette vasküler endotelin hasarlı olduğu gözönüne alındığında, endotel hasarın hücre yüzeyi prokoagülan proteinlerinin artmasına ve sonuçta plazma Faktör VIIa'da artışa neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla insüline bağımlı olmayan diabette hiperkoagülopati durumu muhtemelen endotel hasarından kaynaklanmakta ve yüksek Faktör VIIa kardiovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabilmektedir (5).

Biz de çalışmamızda bu nedenlerden yola çıkarak Faktör VIIa'nın Tip II diabette endotel hasarının göstergesi olup olmayacağını araştırmak amacıyla, mikroalbuminüri ve serum lipidleriyle ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda hastanemiz diabet polikliniğinde izlenmekte olan yaşları 41 ile 85 arasında, 26'sı kadın, 18'i erkek toplam 44 tip II diabetli hasta incelenmiştir. Kontrol grubumuz 40 ile 75 yaşları arasında sağlık problemi olmayan 13 kadın, 9 erkek toplam 22 kişidir.

Hasta ve kontrol grubunda mikroalbumin, Faktör VIIa, HbA1c, glukoz, PTZ, PTA, aPTT, fibrinojen, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL çalışılmış ve aralarındaki korelasyon araştırılmıştır.

Hastalar üriner albümini normal sınırdan olanlar (0-30 mg/L), mikroalbuminüri olanlar (31-140 mg/L) ve makroalbuminüri olanlar (>140 mg/L) olmak üzere

üç gruba ayrılarak Faktör VIIa düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Mikroalbumin için 24 saatlik idrar plastik kaplarda toplatılmıştır. Faktör VIIa için protrombin zamanında olduğu gibi sitratlı, HbA1c için EDTA'lı kan alınmıştır.

Faktör VIIa aktivitesinin ölçümü için yaygın olarak kullanılan metod bir aşama modifiye edilmiş protrombin zamanıdır. Stago firmasının, Staclot VIIa-rTF reaktifi kullanılarak ST4 koagülometresinde ölçülmüştür. Bu metotta konjenital Faktör VII defisitli hastanın plazmasına ölçülecek hasta plazması, trombolastin ve kalsiyum ilave edilir. Kullanılan rsTF test plazmasında bulunan Faktör VII ile reaksiyona girmez. Kaydedilen pıhtılaşma zamanı test edilen plazmanın içinde bulunan Faktör VIIa seviyesi ile ters orantılıdır. Rekombinant soluble doku faktörü plazmadan ayrıştırılmış, Faktör VIIa'nın amino asit dizisinin belirlenmesi ve translyasyon sonrası özelliklerinin demonstre edilmesi sırasında bulunmuştur.

PTZ, PTA, aPTT ve fibrinojen otomatik koagülometrede pıhtılaşma metoduyla tayin edilmiştir. HbA1c; Hitachi 717 otoanalizöründe immünolojik yöntemle çalışılmıştır. Mikroalbuminüri Turbox nefelometresinde çalışılmış, diğer parametreler de yine Hitachi 717 otoanalizöründe çalışılmıştır.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında glukoz, HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer parametrelerde Faktör VIIa dahil hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.005$).

Kontrol grubumuzda protrombin zamanı ortalama 12.65 ± 0.70 sn, protrombin aktivitesi $\%92.89 \pm 7.00$, aPTT 27.50 ± 2.96 sn, fibrinojen 306.73 ± 52.2 mg/dl, Faktör VIIa 64.16 ± 27.66 mU/ml, mikroalbumin 13.09 ± 8.01 mg/L, HbA1c $\%4.64 \pm 0.30$ olarak bulunmuştur. Ayrıca glukoz 98.59 ± 11.62 mg/dl, kolesterol 211.77 ± 41.70 , trigliserid 140.7 ± 74.45 , HDL 53.82 ± 9.45 , VLDL 28.00 ± 14.87 , LDL 129.95 ± 33.29 mg/dl olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Hasta grubumuzda ise ortalama olarak PTZ 12.52 ± 0.65 saniye PTA $\%94.71 \pm 6.17$, aPTT 26.28 ± 3.51 sn, fibrinojen 294.05 ± 65.56 mg/dl, Faktör VIIa 59.91 ± 28.19 mU/ml, mikroalbumin

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu n=44			Kontrol Grubu n=22			P
	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	
Yaş	59±8.70	41	85	57±10.40	40	75	0.20
PTZ	12.52	11.40	14.40	12.65±0.70	11.30	14.50	0.97
PTA	94.71±6.17	76.70	100.00	92.89±7.00	72.50	100.00	0.81
APTT	26.28±3.51	20.00	34.00	27.50±2.96	22.00	32.00	0.43
Fibrinojen	294.05±65.5	132.00	455.00	306.7±52.22	200.00	380.00	0.38
Faktör VIIa	59.91±28.10	23.00	185.00	64.16±27.66	16.70	122.00	0.48
Mikroalb.	98.55±222.9	6.00	1300.00	13.09±8.01	3.00	35.00	0.014
HbA1c	6.97±2.18	4.70	14.50	4.64±0.30	4.00	5.20	0.0001
Glikoz	178.5±75.19	89.00	407.00	98.59±11.62	72.00	118.00	0.0001
Kolesterol	204.07±45.1	99.00	320.00	211.7±41.70	150.00	318.00	0.92
Trigliserid	189.6±134.2	43.00	759.00	140.7±74.45	42.00	342.00	0.09
HDL	45.70±9.80	17.00	68.00	53.82±9.45	36.00	79.00	0.74
VLDL	37.34±27.09	9.00	152.00	28.00±14.87	8.00	68.00	0.07
LDL	119.4±38.74	37.00	222.00	129.9±33.29	70.00	211.00	0.40

98.55±222.94 mg/L, HbA1c %6.97±2.18 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Ayrıca glukoz 178.57±75.19 mg/dl, kolesterol 204.07±45.10, trigliserid 189.61±134.27, HDL 45.70±9.80, VLDL 37.34±27.09, LDL 119±38.74 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubunda yapılan korelasyon araştırmasında cinsiyet ile Faktör VIIa arasında bir korelasyon görülmemiştir. Hastaların yaşları ile Faktör VIIa arasında zayıf negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.33$, $p=0.02$). Hastalık süresi ile sadece fibrinojen arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.38$, $p=0.01$). Sigara içimi ile Faktör VIIa arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Faktör VIIa ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon araştırmasında sadece trigliserid ve VLDL seviyeleri arasında zayıf pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

Hastalarımızı normoalbuminürik (0-30 mg/L), mikroalbuminüri (31-140 mg/L) ve albuminürik (>140 mg/L) olarak üç gruba ayırdık. Bu grupların ayrı ayrı Faktör VIIa, glukoz, trigliserid ve HbA1c ile anlamlı bir ilişkileri olup olmadığını araştırdık ve anlamlı bir ilişki bulamadık.

TARTIŞMA

Endotel fonksiyon bozukluğu, NIDDM'li hastalardaki üriner albümin atılımı ile bağlantılıdır. Endotel hasarını gösterme açısından Faktör VIIa ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Bourget P, Jasmin P aktive faktör VII'yi direk olarak çalışmışlardır ve normal bireylerle diabetli hastalarda ortalama değerler açısından önemli bir fark tespit edememişlerdir (6). Bizimde çalışmamızda 44 tip II diabetli hastada Faktör VIIa düzeyini ortalama 59.9 mU/ml, kontrol grubunda ise 64.16 mU/ml olarak bulduk (Tablo 1). Bu sonuçlarımız istatistiksel olarak bir fark oluşturmuyordu ($p=0.48$).

Donders ve ark. 96 tip II diabetli hasta üzerinde mikroalbuminürinin, glisemi, serum lipidleri ve hemostaz parametreleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında normoalbuminürik ve makroalbuminürik gruplar arasında faktör VII ve kan lipidlerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında erkek diabetiklerde faktör VII'yi yüksek bulmuşlardır. Kolesterolün faktör VII ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (7, 8).

Ho CH ve Jap TS'nin yaptığı çalışmalarda diabetik hastalarda faktör VII dahil diğer hemostaz parametrelerinde değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir (9).

Moccia ve ark. tip II diabetlilerde yaptıkları çalışmada faktör VII ile alakalı bir korelasyon bildirmemişlerdir (10). Knoble P ve ark. yaptıkları çalışmada tip II diabetli hastalarda insülinle gliseminin düzelmesine rağmen hemostatik anormalliklerin devam ettiğini bunların arasında fibrinojen, faktör VIIa, VWF, AT III gibi parametrelerin anlamlı yüksek bulunduğunu tespit etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda hastaların glikoz düzeyi ile faktör VIIa arasında bir korelasyon olmadığı bulundu ($p=0.53$).

Hirano T ve ark. diabetiklerde albüminürinin artmış PAI ve Faktör VII düzeyleri ile alakasını araştırmışlardır. Aşık nefropatili hastalarda, nefropatisi olmayanlara göre PAI I ve Faktör VIIa anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12). Bu son iki çalışmanın aksine biz çalışmamızda hastalarımızın mikroalbumin düzeyi ile faktör VIIa ve fibrinojen seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik ($p=0.50$).

KAYNAKLAR

- 1 Nemerson Y, Williams WJ: Biochemistry of Plasma Coagulation Factors. In WJ Williams et al... Haematology, 4th edition, New York Mac Graw Hill Inc., 1990, 1267-1284.
- 2 Kario K, Matsyo T, Nakoo T: Factor VII hyperactivity in the elderly. *Thromb Haemostasis*, 65, 1: 25-27, 1991.
- 3 Mitropoulos KA, Martin JC, Burgess AI et al: The increased rate of activation of factor XII in late pregnancy can contribute to the increased reactivity of factor VII. *Thromb Haemostasis*, 63, 3: 349-355, 1990.
- 4 Morissey JH, Maak BG, Neuenschwander PF: Quantitation of factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood*, 81, 3: 734-744, 1993.
- 5 Donders SH, Lustermaans FA, Van Wersh JW: The effect of microalbuminuria on glycemic control serum lipids and haemostasis parameters in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem*, 30: 439-444, Sep 1993.
- 6 Bourget P, Jasmin P, Migaud-Fressat M, Martinioli JL: Direct measurement of activated factor VII in plasma. Development of an original assay. *Thromb Haemostasis*, Vol 73: 1995.
- 7 Gabbay K, Hasty K, Breslow C: Glycolysate haemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 44: 859-864, 1977.
- 8 Kario K, Sakata T, Motosuo T: Factor VII in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 324, Page 1552, 1993.
- 9 Ho JH, Jap TS: Do smoking and diabetes change the haemostatic parameters: a study in the chinese people. *Thromb Res* 76, 569-576, 1994.
- 10 Moccia F, Colla G, Castelli F, Greco GM: Evaluation of the coagulation and fibrinolysis system in 54 patients with type 2 diabetes mellitus: Correlations with lipid metabolism and blood glucose control. *Clin Ter* 147: 37-46, 1996.
- 11 Knoble P, Schnack C, Pietschmann P et al: Haemostatic abnormalities persist despite glycaemic improvement by insulin therapy in lean type 2 diabetic patients. *Thromb Haemost*, 71(6): 692-697, 1994.
- 12 Hirano T, Kashiwazaki T, Moritama Y et al: Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-I and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 36(1): p. 11-18, April 1997.