

DIABETES MELLİTUS TIP II'DE (NİDDM) İMMUNOGLOBULİN DÜZEYLERİNİN TESBİTİ

Dr. Alaaddin KANKILIÇ*
Dr. Tahir BURAN **
Dr. Sinan SÖNMEZ ***
Dr. Nuri BAKAN ****
Dr. M. Celal APAYDIN *****

ÖZET

Bu çalışmada 40 Tip-II Diabetes mellitus'lu (NİDDM) hastada ve sağlıklı 20 kontrol vakasında serum immunoglobulin konsantrasyonları ölçüldü.

NİDDM'li hastalarda IgA düzeyleri 327.5 ± 24.01 mg/dl bulundu (kontrol 250 ± 20.68 mg/dl. $p < 0.05$). Bu hastaların 12'sinde (% 30) IgA oldukça yüksekti. IgM düzeyi 150.35 ± 11.43 mg/dl (kontrol 153.85 ± 13.69 mg/dl, $p > 0.05$), IgE düzeyi 44.12 ± 4.49 IU/ml (kontrol 52.95 ± 6.41 IU/ml. $p > 0.05$) ve IgG düzeyi de 1023.1 ± 61.86 mg/dl (kontrol 1174 ± 49.03 mg/dl, $p > 0.05$) bulundu.

Bunun yanında hastalardaki Ig düzeyleri, DM anamnezi ve uygulanan tedavi açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, immünoglobulinler

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) mutlak veya fonksiyonel insülin yetersizliği sonucu; hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminoasidüri ile karakterize bir sendromdur. Hipergliseminin kanda oluşturduğu doğal sonuçlardan biri de nonenzimatik glikozilasyondur (NEG), NEG, ilk olarak hemoglobinde (Hb) tanımlanmışsa da diğer serum proteinlerinin de aynı olaya maruz kaldıkları bildirilmiştir (1). Serum proteinlerinden olan immunoglobulinler de (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD) glukoz ile

* Atatürk Üniv. Tıp Fak. biyokimya Anabilim Dalı, Arş. Gör.

** Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş. Gör.

*** Atatürk Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.

**** Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Doç. Dr.

***** Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Pof. Dr.

NEG'a uğrarlar. Son yıllarda DM'da glikozile olan İmmunoglobulinlerin (Ig) kanda temizlenmesinin azalmasına bağlı olarak özellikle IgA konsantrasyonlarının yükseldiği rapor edilmiştir (2).

Ig'lerin yapı ve fonksiyonlarının büyük oranda moleküler genetiklerine bağlı olduğu bilinmektedir (3). Ig moleküllerinin hafif (L)-zincirinin κ (kappa) türü 2. kromozomun kısa kolunun 13 bandında (2p13), λ (lambda) türü 22. kromozomun uzun kolunun 1 bandında (22q11) kodlanır. 5 tip Ig'nin ağır zincirlerini kodlayan gen kompleksi ise 14. kromozomun uzun kolunun 32. bandında (14q32) yerleşmiştir (3,4).

Ayrıca NIDDM ve IDDM'da yapılan DNA Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) çalışmalarında 11. kromozom kısa kolu üzerindeki proinsülin geni yakınlarında değişik uzunluklarda eklenmeler bulundu ki bunların özellikle Maturity Onset Diabetes of Younger (MODY) formu için ilgili olduğu sanılmaktadır (3). Ancak bu tipin haricinde DM vakalarında araştırmacıların ortak görüşü hastalığın birçok gene bağlı (multifaktöriyel) kalıtıldığı şeklindedir (3,4,5).

Biz de bu çalışmada genetik bazına değindiğimiz NIDDM'li hastalarda Ig konsantrasyonlarının nasıl etkilendiğini araştırdık.

MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniğinde Kasım 1992-Mart 1993 tarihleri arasında NIDDM tanısıyla yatırılan hastalar dahil edildi. Toplam 40 hastanın 19'u kadın 21'i erkek olup yaşları 39 ile 80 arasında değişiyordu. Hastalar uygulanan tedaviye göre oral antidiabetik (OAD) alanlar ve insülin tedavisi görenler şeklinde ikiye ayrıldı. Ayrıca 20 adet sağlıklı kişiden kontrol olarak aynı parametreler çalışıldı.

Vakalardan 12 saatlik açlıktan sonra sabah 08-09 saatleri arasında kan örnekleri alındı. 1500 rpm'de 10 dakika süre ile santrifüj edildi Analizler elde edilen serumlardan immünoturbimetrik metodla (Boehringer Thiquant kiti ile Böehringer-Manbeina Spektrofotometresi ile) yapıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 40 hasta ve 20 kontrol vakasının yaş aralıkları, cinsiyet, tedavi şekli, DM anamnezi ile ilgili veriler tablo 1. de özetlendi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait özellikler.

	Yaş Sınırları	Cinsiyet		DM Anamnezi		Tedavi Şekli	
		Erkek	Kadın	<10 yıl	> 10 yıl	OAD	İnsülin
Hasta Grubu	39-30 yıl	21	19	29	11	22	18
Kontrol Grubu	36-73 yıl	7	13	—	—	—	—

Tablo 2.'de görüldüğü gibi hasta ve kontrol gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel olarak studen's-t testi ile aralarındaki farkı araştırıldı. Hasta grubunda AKŞ kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.011$). Bunun yanında hastalardaki IgA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$). Diğer immünoglobülin değerlerinde (IgM, IgG, IgE) hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki parametrelerin istatistiksel karşılaştırmaları.

Parametre	Kontrol n=20	Hastalar n=40	t-değeri	P
AKŞ (mg/dl)	84.3±3.53	302.4±21.76	7.0328	<0.001
IgA (mg/dl)	250±20.68	327.5±24.01	2.3339	<0.05
IgM (mg/dl)	153.85±13.69	150.35±11.43	-0.1854	>0.05
IgE (mg/dl)	52.95±6.41	44.12±4.49	-1.1296	>0.05
IgG (mg/dl)	1174±49.03	1023.1±61.86	-1.6035	>0.05

NIDDM'de tedavi şeklinin Ig'ler üzerine etkili olup olmadığı değerlendirildiğinde; OAD alan grubun IgA, IgM, IgE ve IgG düzeyleri, insülin tedavisi alan gruba göre yükselme eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$) (Tablo 3).

Tablo 3. OAD ve insülin tedavisi gören grublardaki Ig değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre	OAD Grubu n=22	Insülin Grubu n=18	t-değeri	P
IgA (mg/dl)	346.45±34.54	321.83±33.46	0.5050	>0.05
IgM (mg/dl)	157.81±17.65	141.22±13.68	0.7173	>0.05
IgE (mg/dl)	50.64±6.94	36.16±4.86	1.6343	>0.05
IgG (mg/dl)	1042±90.39	1002±84.36	0.3338	>0.05

Vakaların hastalık sürelerine göre iki gruba ayrıldı. Grup I. 10 yıldan az, grup II ise 10 yıldan fazla DM anamnezine sahipti. Hastalık sürecinin Ig'ler üzerine etkisi araştırıldığında IgG, IgM ve IgA değerlerinin grup I'deki değerlerin grup II'ye göre yükselme, IgE'nin ise azalma gösterdiği ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalardaki Ig değerlerinin DM anamnezine göre karşılaştırmaları.

Parametre	Grup I n=22	Grup II n=11	t-değeri	P
IgA (mg/dl)	360.84±34.27	254.25±52.49	1.6958	>0.05
IgM (mg/dl)	154.52±19.16	125.37±19.43	0.9025	>0.05
IgE (IG/dl)	42.47±6.06	49.75±16.29	-0.5211	>0.05
IgG (mg/dl)	1019.53± 101.92	980.37±15180	0.2110	>0.05

TARTIŞMA

DM'lu hastalarda Ig'lerin NEG'a uğradıkları bilinmektedir (2,6,7,8,9). Bu olay sonunda Ig'lerin konsantrasyonunda yükselme oluştuğuna dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (2,6,10,11). Bunlardan Rodriguez-Segade ve arkadaşları 1991'de 169 DM'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada IgA konsantrasyonlarının yükseldiğini rapor etmişlerdir (2). Bunun nedeni olarak LDL örneğinde olduğu gibi Ig'lerin DM'da yüksek olan glukoz ile NEG reaksiyonuna girdiğini ve glikozile Ig'lerin turnover ve fonksiyonlarının yavaşlayarak serumdaki konsantrasyonlarını yükselttiğini ileri sürmüşlerdir (2). Ayrıca, serum al-

buminin 40 gr/l'den az olması, 10 yıldan fazla tedavi, yaşı 30 yıldan fazla olması (IDMM için) e OAD'lerle tedavi (NIDDM için) koşullarında bu farkın daha anlamlı olduğu aynı grup tarafından rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda bulunan Ig konsantrasyonları Rodiquez-Segada ve ark.'nın buldukları sonuçlarla kısmen uyumlu idi. Ancak, 10 yıldan fazla tedavi gören gruptaki IgA konsantrasyonunun yükselmesi bizim çalışmamızda gözlenemedi. Bunu çalışmaya alınan hastaların düzenli tedavisinin ve kontrolünün sağlanamaması sonucu olduğu kanaatindeyiz.

DM'li hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak doku proteinlerinde görülen anormal glikozillenmenin diabetik komplikasyonlarda rol oynadığı veya bir anlamda onlara zemin hazırladığı artık kabul edilen bir düşüncedir. Ancak hangi tür bir proteinin hangi komplikasyonda ne derece etkili olduğu araştırılması gerekli bir konudur. Weiss 1990'da yaptığı çalışmada diabetin korneadaki komplikasyonlarının Ig düzeylerinden bağımsız olduğunu gözlemlemiştir (12). Buna karşın, Saltykoe döri biyopsilerinde diabetik mikroanjipatilerin oranı ile IgG düzeyleri arasında paralellik bulmuşlardır (13). Inoue, NIDDM'de glomerüler kapiller duvar ve deri çalışmalarında lineer IgG ve akut faz proteinlerinin biriktiğini gözlemlemiştir (14). Velikov ve ark. ise DM'lilerin kanlarında artmış IgA ve IgM ile birlikte tükrükte de yüksek IgA düzeyleri saptamışlardır (15). Bakan ve ark. da DM'lilerdeki nötrofil fagositoz bozukluğunun anormal protein glikozillenmesi ile ilgili olabileceğini rapor etmişlerdir (16).

Yukarıdaki araştırmaların ışığı altında DM'da yüksek glukoz düzeylerine bağlı olarak Ig'lerin anormal glikozillenmesinin, diabetteki mikroanjiopatik komplikasyonlarda ve enfeksiyonlara eğilimde rol oynayabileceği söylenebilir. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SUMMARY

DETECTION OF IMMUNOGLOBULIN LEVES IN TYPE II DIABETES MELLITUS (NIDDM)

In this study, immunoglobulin levels were compared in 40 NIDDM patients and 20 healthy control cases. It was found that IgA level was 327.5 ± 24.01 mg/dl (control 250 ± 20.68 mg/dl, $p < 0.05$). The IgA levels were significantly high in 12 patients (% 30) of these IgM level was found 150.35 ± 11.43 mg/dl (control 153.85 ± 13.69 mg/dl, $p > 0.05$), IgE level 44.12 ± 4.49 IU/ml (control 52.95 ± 6.41 IU/ml, $p > 0.05$) and IgG level 1023.1 ± 61.86 mg/dl (control 1174 ± 49.03 mg/dl, $p > 0.05$) in NIDDM cases.

In addition, Ig levels were respectly compared with regard of DM history and therapy in patient group. There observed no significant difference between these subjects ($p > 0.05$).

Key Words: Diabetes mellitus, immunoglobulins.

KAYNAKLAR

- 1- Mayer KT, Zachary RF: Protein glycosylation ind diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clinica Chemica Acta*. 127÷ 147-184, 1983.
- 2- Rodriquez-Segade S, Camiña MF, Paz JM, Del Rio R.: Abnormal serum immunoglobulin concentrations in patients with diabetes mellitus. *Clinica Chemica Acta*. 203: 135-142, 1991.
- 3- EmeryAEH, Mueller RF.: Element of Medical Gnetics, Student Notes. Eighth Edition. 1992. Churchill Livingstone Press. Singapore. pp: 196-199.
- 4- Thompson WM, McInnes RR, Willard HF.: Genetics in Medicine. 1991, Fifth Editon. WB Saunders Comp. Philadelphia. pp. 361-362.
- 5- McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. Seventh Edition. 1988. The John Hopkins University Press. Baltimore, London.
- 6- Zoppi F, Mosca A, Granate, S, Montalbetti N.: Glycated proteins in serum: Effects of their relatie proportions on their alkaline educing activiyt in the fructosamine test. *Clin Chem*. 33: 1895-1897, 1987.
- 7- Hammes HP, Kiefel V, Laube H, Federlin K.: Impaired agglutination of IgM resulting form non-enzymatic glycation mellitus. *Diab Res Clin Prac*. 9: 37-42, 1990.
- 8- Dolhoffer R, Sies EA, Wieland OH.: Non-enzymatic glycation of immunoglobulins leads to animpairment of immunoreactivity. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 366: 361-366, 1985.
- 9- kaneshige H.: Non-enzymatic glycosilation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 36: 822-828, 1987.
- 10- Tietz NW, Logan NM.: Referance ranges cilinical chemistry and toxicology. In Tietze NW, ed. *Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Comp. 10986. pp: 1831-1832.
- 11-Singh J and Kimberly AK.: Effects of albumin and immunoglobulin A on frictosamine assy. *Clin Chem*. 38/ 6: 824-830, 1992.
- 12- Weiss JS, Sang DN, Albert DM.: Immunofluorescent chracteristics of diabetic cornea. *Cornea*. 9 (2): 131-138, 1990.
- 13- Saltykov BB, Velikov VK, Tarasov VK et al.: Quantitative changes of the blood serum immunoglobulins in patients with diabetes mellitus types I and II microangiopathy detected by morphologic study. *Ter Arch*. 62 (4): 111-114, 1990.

- 14- Inoue W, Tomina Y, Miura M et al.: Detection of immunoglobulins and other serum proteins in the dermal and glomerular capillary walls from patients with diabetes mellitus. *Acta Pathol Jpn.* 36 (8): 1181-1189, 1986.
- 15- Velikov VK, Shubina OI, Saltykov BB et al.: Humoral factors of general and local immunity in diabetes mellitus. *Ter Arkh.* 57 (12): 20-22, 1985.
- 16- Bakan E: Diabetli hasta nötrofillerinde fagositik indeks ile plazma membran proteinlerinin glikozillenmesi arasındaki ilişki. (Doktora tezi) Atatürk Universitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, 1985.