

LİPOPROTEİN(a) DÜZEYİ ve DİABETİK RETİNOPATİNİN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nazmi ZENGİN, Dr. Kemal GÜNDÜZ, PhD., Dr. Şerife ACAROĞLU,
Dr. Nilgün ÖZBAYRAK, Dr. Mehmet OKKA

S.Ü.T.F. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada tip II diabetli 56 hastada lipoprotein (a)[Lp(a)] düzeyleri ile retinopatinin şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Fundoskopik ve flöresein anjiyografik bulgularına göre hastalar retinopatisiz(n=10), zemin diabetik retinopati(DR)'li (n=15), preproliferatif DR'li(n=14) ve proliferatif DR'li(n=12) olarak sınıflandırıldı. Sadece preproliferatif DR'li hastalarda diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek Lp(a) düzeyleri bulundu ($p<0.05$). Beklentilerimizin aksine proliferatif DR'li hastalarda Lp(a) düzeyleri retinopatisiz ya da zemin DR'li hastalardan farklı değildi. Bu çelişki düşük Hb A1c düzeylerinden de anlaşılacağı gibi proliferatif DR grubunda diabet kontrolünün sıkı olmasına bağlandı. Bulgularımız Lp(a)'nın proliferatif DR gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmekle birlikte kesin bir karara varmak için büyük kohortlarda yapılacak prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, retinopati, lipoprotein(a), Hb A1c

SUMMARY

The Relationship Between Lipoprotein(a) Level and The Severity of Diabetic Retinopathy

In the present study, the relationship between lipoprotein (a)[Lp(a)] levels and the severity of retinopathy was assessed in 56 patients with type II diabetes. According to the fundoscopic and flourescein angiographic findings, patients were classified as having no retinopathy (n=10), background diabetic retinopathy (DR) (n=15), preproliferative DR (n=14) and proliferative DR(n=14). Only patients with preproliferative DR were found to have significantly higher Lp(a) levels compared to the other groups ($p<0.05$). Contrary to our expectations, Lp (a) levels in patients with proliferative DR were not different from patients without retinopathy or background DR. This discrepancy was attributed to strict diabetes control as evidenced by lower Hb A1c levels in the proliferative DR group. Our findings suggested that Lp(a) might be a risk factor in the development of proliferative DR, however, prospective studies on larger cohorts are warranted.

Key Words: Diabetes mellitus, retinopathy, lipoprotein (a), Hb A1c.

GİRİŞ

Diabetik retinopati(DR) toplumda görme kaybına yol açan nedenler içinde önemli bir yer tutar (1-3). Nonproliferatif DR'de maküla ödemi gelişmedikçe görme keskinliği iyidir. Proliferatif formda ise vitreus ve retina kanamaları, traksiyonel retina dekolmanı gelişimi, fibrovasküler proliferasyonlar

ve neovasküler glokom gibi komplikasyonlar nedeniyle görme tehdit altındadır. Bu nedenle proliferatif DR gelişimine zemin hazırlayan faktörlerin belirlenmesi çok önemlidir.

Bugüne kadarki çalışmalarda proliferatif DR gelişiminde diabetin süresi, kan şekerinin iyi kontrol edilmemesi, sistemik hipertansiyon ve nefropati bu-

lunması gibi risk faktörleri ortaya konmuştur (4,5). Ayrıca genetik etki de güçlüdür (6). Bununla birlikte, tüm risk faktörleri proliferatif DR gelişimindeki varyasyonları ancak kısmen açıklayabilmektedir. Bu nedenle ilave risk faktörlerinin belirlenebilmesi amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda üzerinde çalışılan olası bir risk faktörü de lipoprotein(a) [Lp(a)] dir (7,8). Kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olan bu maddenin diabetin komplikasyonlarının gelişiminde de rolü olabileceği sınımlanmaktadır (9).

Bu çalışmada kliniğimizde izlemekte olduğumuz bir grup tip II diabet olgusunda Lp(a) düzeyinin proliferatif DR için risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde retinopati açısından değerlendirilen 56 tip II diabetli hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Diabet yaşının sonuçlara etkisini en aza indirmek amacıyla 5-7 yıllık diabetlilerin dışındakiler, ek sistemik hastalığı olanlar ve diabet tedavisi dışında lipid metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç alanlar çalışma dışında tutulmuşlardır.

Olgular stereoskopik fundus muayenesi ve flöresein fundus anjiyografisi bulgularına göre retinopatisiz, zemin DR'li, preproliferatif DR'li ve proliferatif DR'liler olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Gruplarda demografik özelliklerin yanısıra diabet süresi, kan basınçları ve proteinüri olup olmadığı kaydedilmiştir. Lp(a) düzeyleri Technicon RAX marka otoanalizatörde Sentinel CH kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Hb A1c tayini için Helena Cyclo HbQuick Column, serum kreatinin tayini için Biotechnol marka kitler kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerde gruplar arası karşılaştırma için varyans analizi (tek yönlü ANOVA) ve posthoc Tukey HSD testlerinden yararlanılmıştır. Parametreler arası ilişki ise Pearson korrelasyon testiyle değerlendirilmiştir. 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Tablo 1'de toplu olarak görülmektedir. Tablodan anlaşılacağı üzere 10 retinopatisiz diabetli, 15 zemin DR'li, 14 preproliferatif DR'li ve 12 proliferatif DR'liden oluşan hasta gruplarımız arasında yaş, cins, diabet süresi, kan basınçları, proteinüri ve serum kreatinin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Lp(a) düzeyleri yönünden yapılan değerlendirmede ise preproliferatif DR'lilerde ortalamasının diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Aynı grupta Hb A1c düzeylerinin de diğer gruplardan daha yüksek olması dikkat çekti.

Pearson korrelasyon analiziyle parametrelerin kendi aralarında ilişki bulunup bulunmadığının araş-

Tablo 1. Diabetik retinopati evrelerinin klinik özellikleri ve Lp(a) düzeyleriyle ilişkisi.

	RETİNOPATİ			
	Retinopatisiz (n=10)	Zemin DR (n=157)	Preproliferatif DR (n=14)	Proliferatif DR (n=12)
Yaş (Yıl)	62.8 1.0	60.8 1.5	61.4 2.1	61.7 1.3
Cins (E/K)	6/4	9/6	10/5	7/5
Diabet süresi (yıl)	5.1 0.3	5.4 0.5	5.2 0.3	5.5 0.5
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130.0 7.5	135.3 5.5	135.1 7.8	138.5 2.2
Serum kreatinin (mg/dl)	0.70 0.9	0.71 0.16	0.78 0.80	0.84 0.22
Lp(a) (mg/dl)	21.30 4.45	22.93 7.14	26.93 4.31	21.75 4.29
HbA1c (%)	8.15 1.06	8.57 1.41	9.69 1.27	8.28 0.88
Proteinüri (%)	10.0	13.3	14.2	16.6

tırılmasında Hb A1c düzeyi ile Lp(a) düzeyi arasında orta dereceli bir ilişkinin varlığı belirlendi ($p=0.009$). Diğer parametrelerden sadece retinopati evresiyle serum kreatinin düzeyi arasında zayıf bir ilişki bulundu ($p=0.044$).

TARTIŞMA

Lp(a) lipid, karbonhidrat ve apoprotein B1 ve a'dan oluşan kompleks bir lipoproteindir. Genetik kontrol altında olan bu madde plazminojenle homoloji göstermektedir (10-12). Bu özellikle DR açısından oldukça önemlidir çünkü plazminojen aktivatörü DR'deki kapiller oklüzyonda rol oynar (13). Lp(a) plazminojen aktivatörünün bağlandığı reseptörlere bağlanarak antifibrinolitik etki ile kapiller oklüzyon riskini dolayısıyla da neovaskülarizasyon ve buna bağlı komplikasyonları arttırabilir.

Çalışmamızın sonuçları en yüksek Lp(a) düzeylerine preproliferatif DR'lilerde rastlandığını göstermektedir. Bu durum Lp(a) nın proliferasyona gidışte bir risk faktörü olabileceğini akla getirmektedir. Ancak teorik olarak proliferatif DR'li olgularda da yüksek Lp(a) düzeyleri beklenirken bu grupta ortalama Lp(a) değerinin retinopatisiz diabetiklerle hemen hemen aynı olması bir çelişki olarak karşımıza çıkmıştır. Hb A1c düzeylerinden de anlaşılacağı üzere proliferatif DR'lilerde diabet kontrolünün daha iyi olduğunun belirlenmesi bize bu durumun diabet kontrolü ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim diabet kontrolünün Lp(a) düzeyini düşürdüğünü gösteren yayınlar vardır (14-16). Kanımızca proliferatif DR'li grupta diabet kontrolünün iyi olmasında görmeyle ilgili problemler ortaya çıktığında hastaların ilaçları ve diyetleri konusunda titiz davranmaları ve hekim kontrolüne daha fazla önem vermelerinin rolü büyüktür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz Lp(a) düzeylerini

daha önce yapılan çalışmalardakilerle karşılaştırmakla güçlükler vardır. Bunun en önemli nedeni çeşitli çalışmalarda hastaların retinopati yönünden değerlendirilmelerindeki farklılıklardır. Ritter ve ark. (17) retinopatili ve retinopatisiz diabetiklerde Lp(a) düzeylerini araştırmışlar ve iki grup arasında diabet süresine göre düzeltme yapılmıca ortadan kalkan bir fark bulmuşlardır. Nispeten geniş bir hasta grubunda ($n=58$) yapılan bu çalışmada ne yazıkki retinopati evrelendirilmemiştir. Maioli ve ark. (7) aktif retinopatili tip I diabetli hastalarda Lp(a) düzeylerinin retinopatisizlerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar aktif retinopatiden multipl hemoraji, yumuşak eksüda, venöz düzensizlik, yaygın iskemi ve kaçakları kasedtiklerini bildirmişlerdir. Preproliferatif evrede DR'li hastalara ait özelliklerin bulunduğunu bu grupta Lp(a) düzeylerinin yüksekliği bizim bulgularımızla uyum göstermektedir. Maser ve ark. (8) proliferatif ve nonproliferatif DR'lilerde Lp(a) düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Bununla birlikte, bu son çalışmada bizim preproliferatif DR'li grubumuzla uyumlu özellikleri olan "orta derece retinopati" grubunda Lp(a) düzeylerinin diğer gruplara oranla yüksek olması dikkat çekmiştir.

Sonuç olarak Lp(a) nın proliferatif DR'ye gidışte bir risk faktörü olabileceği söylenebilir. Ancak bu konuda kesin bir karara varabilmek için büyük hasta gruplarının prospektif olarak izleneceği kohort çalışmalarına gerek vardır.

TEŞEKKÜR

Verilerin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Sait Bodur'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1994; 91: 1-9.
2. Yücel A, Gelişken Ö, Güler K. Diabetik retinopatili olgularda görme keskinliği ve etkileyen faktörler. *TOD XIV. Kış Semp. Bült.*, Ed: Gündüz K, Ceylan Ofset, Konya. 1992: 32-6.
3. Alçelik T, Yüksel N, Çağlar Y. Diabetik retinopatili hastalarda görme kaybı ve neden olan faktörler. *Ret - Vit* 1995; 3: 155-8.
4. Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM. Multiple factors in the prediction of risk of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 1433-7.

5. Kostraha JN, Klein R, Doarman JS, et al. The epidemiology of diabetes complications study. IV. Correlates of background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 381-91.
6. Barbosa J, Saner B. Do genetic factors play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Diabetologia* 1984; 27: 487-92.
7. Maioli M, Tonolo G, Pacifico A, et al. Raised serum apolipoprotein(a) in active diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1993; 36: 88-90.
8. Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ. Lipoprotein (a) concentrations show little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort. *Diabetes Care* 1993; 16: 755-8.
9. Scanu AM. Lipoprotein (a)- A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992; 267: 3326-9.
10. Berg K. A new serum type system in man - The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-82.
11. Gürbilek M, Aköz M, Koçyiğit A. Lipoprotein (a). *İç Anadolu Tıp Derg* 1994; 4: 171-4.
12. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 300: 132-7.
13. Grant M, Guary C. Plasminogen activator production by human retinal endothelial cells of nondiabetic and diabetic origin. *Invest Ophthalmol Vis Science* 1991; 32: 53-64.
14. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decrease of Lp(a) with improved glycemic control in subjects with insulin dependent-diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 302-7.
15. Joven J, Vilella E. Serum levels of lipoprotein (a) in patients with well-controlled non-insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1991; 265: 1113-4.
16. Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A, et al. Increased serum levels of lipoprotein(a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *JAMA* 1990; 263: 35-6.
17. Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwanddt P. Lipoprotein(a) in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1993; 214: 45-54.
18. Haffner SM, Kein BEK, Moss SE, Klein R. Lp(a) is not related to retinopathy in diabetic subjects. *Eur J Ophthalmol* 1995; 5: 119-23.