

Bazalna i stimulirana insulinemija, lipoproteinske frakcije i subfrakcije u pretilih bolesnika s insulin neovisnom šećernom bolešću

Dubravka Grbeša, Ante Ivandić, Marija Jovanovac, Ivana Prpić i Marija Kuveždić

Izvorni znanstveni rad
UDK 612.123:612.349.8
Prispjelo: 23. rujna 1989.

Znanstvena jedinica za kliničko-medicinska istraživanja, Klinika za unutrašnje bolesti i Odjel za medicinsku biokemiju Opće bolnice Osijek i Dom zdravlja Osijek

Ispitali smo dinamiku sekrecije insulina i C-peptida, te lipoproteinski status u 43 bolesnika (27 pretilih i 16 normalne tjelesne mase) sa insulin neovisnom šećernom bolešću.

Našli smo signifikantno više vrijednosti kolesterola i triglicerida, dok je HDL₂ bio signifikantno niži u pretilih bolesnika. Nije bilo statistički značajnijih razlika u koncentracijama LDL-a, HDL-a i HDL₃.

Koncentracije insulina, i bazalnog i stimuliranog, bile su nesignifikantno, a C-peptida signifikantno povišene u pretilih bolesnika sa INŠB.

Dobiveni rezultati upućuju na povećan aterogeni rizik u pretilih bolesnika u odnosu na bolesnike normalne tjelesne mase sa INŠB.

Ključne riječi: insulin, insulin neovisna šećerna bolest, lipoproteini, pretilost

Jedan od najčešćih poremećaja metabolizma u šećernoj bolesti je poremećaj metabolizma lipoproteina. Ovaj poremećaj u insulin neovisnoj šećernoj bolesti (INŠB) ima određene osobitosti. Većina autora upućuje na porast VLDL-a, hipertrigliceridemiju, snižene vrijednosti ukupnog HDL-kolesterola i subfrakcije HDL₂, dok vrijednosti LDL-kolesterola mogu biti povišene, ali i normalne.^{2,5,6,7,8,13,15,16}

Kako je i pretilost etipatogenetski povezana sa INŠB, ali i promjenama u lipoproteinskom statusu, željeli smo dobiti uvid u poremećaje u metabolizmu lipoproteina, dinamici sekrecije insulina i C-peptida, riziko faktorima u pretilih bolesnika sa INŠB u odnosu na bolesnike normalne tjelesne mase sa INŠB.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanjem su obuhvaćena 43 bolesnika (27 pretilih i 16 normalne tjelesne mase) s insulin neovisnom šećernom bolešću (INŠB), hospitalizirana na Odjelu za endokrinologiju i bolesti metabolizma ili ambulantno liječena u Regionalnom centru za dijabetes Klinike za unutrašnje bolesti u Osijeku. Relativna tjelesna masa pretilih ispitanika bila je veća od 115%

Ispitivanjem su uzeti u obzir slijedeći parametri: dob, spol, relativna tjelesna masa, trajanje i vrsta šećerne bolesti; obiteljsko opterećenje šećernom bolešću, adipozitetom, hipertenzijom; kronične komplikacije osnovne bolesti, pušenje, hipertenzija.

Svim bolesnicima odredivan je ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol i subfrakcije (HDL₂ i HDL₃), LDL-kolesterol, HbA_{1c}, te bazalni i stimulirani insulin i C-peptid.

Ukupni kolesterol i trigliceridi odredivani su enzimatskom metodom u automatskom analizatoru tvrtke Hitachi, HDL-kolesterol i subfrakcije polietilenglikolom, a LDL-kolesterol je dobiven računskom metodom po Friedewaldovoj formuli. HbA_{1c} odredivan je ionoizmjenjivačkom metodom u epruveti, a insulin i C-peptid Ria-metodom.

Za statističku evaluaciju rezultata korišten je T-test po Studentu.

REZULTATI ISPITIVANJA

U tablici 1. prikazani su opći podaci o ispitanicima. Ispitivanjem je obuhvaćeno 27 adipoznih i 16 bolesnika normalne tjelesne mase sa INŠB.

Podjednako su u obje skupine zastupljeni muškarci i žene, životne dobi iznad 50 godina. Prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je oko 5 godina, a gotovo 70% bolesnika obje skupine liječeno je oralnim hipoglikemizantnim lijekovima. U obitelji 30% adipoznih bolesnika bila je prisutna šećerna bolest, a u preko 50% adipozitet.

Najčešća kronična komplikacija bila je neuropatija, a čak 80% adipoznih bolesnika sa INŠB je imalo hipertenziju. Oko 20% bolesnika iz obje skupine su bili pušači.

Tablica 2. prikazuje koncentraciju lipoproteina, HbA₁, bazalnog i stimuliranog insulina i C-peptida.

Vidljive su signifikantno više vrijednosti kolesterola ($6,89 \pm 1,12$ mmol/l), triglicerida ($3,75 \pm 2,87$ mmol/l), signifikantno snižen HDL₂-kolesterol ($0,28 \pm 0,13$ mmol/l), te signifikantno povišene koncentracije bazalnog ($837,22 \pm 447,56$) i stimuliranog C-peptida ($1427,38 \pm 849,93$) u pretilih bolesnika sa INŠB.

Razlike u ukupnom HDL-kolesterolu, LDL-kolesterolu, HDL₃, HbA₁, te bazalnom i stimuliranom insulinu nisu bile statistički značajnije.

Slika 1. je grafički prikaz koncentracije lipoproteina, a koncentracije bazalnog i stimuliranog insulina i C-peptida prikazuju **slika 2. i 3.**

TABLICA 1.
OSNOVNI PODACI O ISPITANICIMA

INŠB		Adipozni	Normalna masa
Broj		27	15
Spol	M	48,15%	50%
	Ž	51,85%	50%
Dob	M god.	$52,38 \pm 7,24$	$54,25 \pm 4,55$
	Ž. god.	$53,14 \pm 10,36$	$57,25 \pm 4,24$
Relativna masa		$132,95 \pm 18,73$	$103,82 \pm 8,72$
Trajanje bolesti		$5,87 \pm 4,24$ godine	$5,03 \pm 4,36$ godina

Terapija

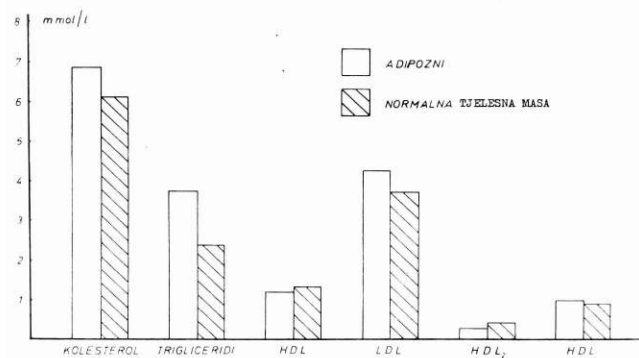
Dijeta	25,93%	12,50%
Oralni hipoglikemizantni lijekovi	66,67%	68,75%
Kombinirana	741%	18,75%

Obiteljska anamneza

Šećerna bolest	33,33%	25,00%
Adipozitet	55,56%	43,75%
Hipertenzija 18,75%	33,33%	18,75%

Kronične komplikacije

Retinopatija	3,70%	12,50
Nefropatija	11,11%	18,75%
Neuropatija	33,33%	43,75%
Pušenje	22,22%	18,75%
Hipertenzija	81,48%	68,75%

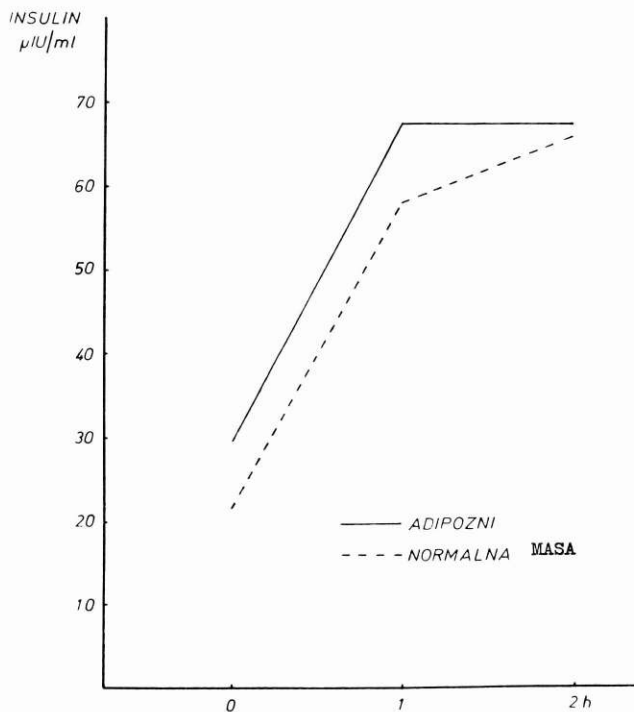


SLIKA 1.

Grafički prikaz koncentracije lipoproteina u INŠB

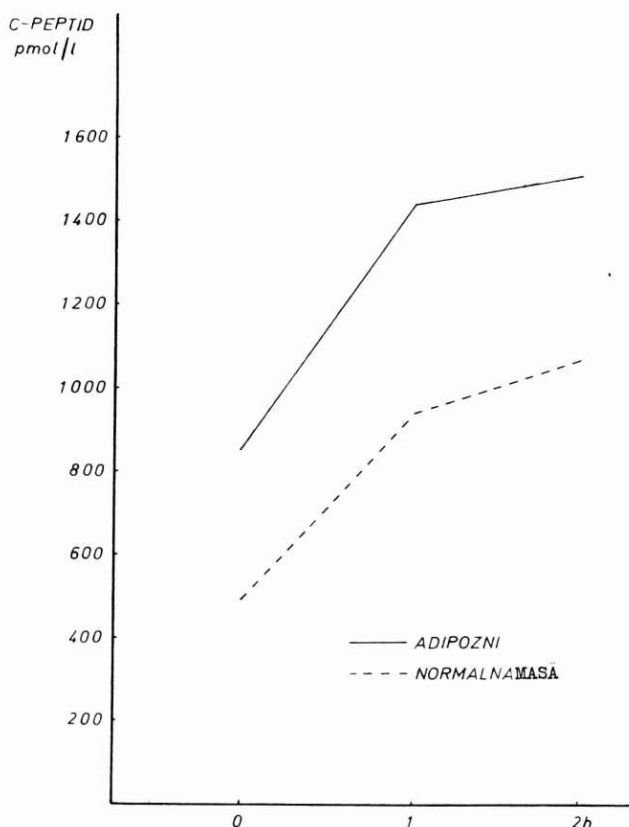
TABLICA 2.
KONCENTRACIJA LIPOPROTEINA, HbA₁, BAZALNOG I STIMULIRANOG INSULINA I C-PEPTIDA U INŠB

INŠB	Adipozni	Norm. masa	T-test p=0,05	
Kolesterol mmol/l	$6,89 \pm 1,12$	$6,14 \pm 1,50$	signifikantno	
Trigliceridi mmol/l	$3,75 \pm 2,87$	$2,35 \pm 1,06$	signifikantno	
HDL mmol/l	$1,21 \pm 0,34$	$1,37 \pm 0,23$	nesignifikantno	
LDL mmol/l	$4,28 \pm 1,02$	$3,71 \pm 1,42$	nesignifikantno	
HDL ₂ mmol/l	$0,28 \pm 0,13$	$0,44 \pm 0,28$	signifikantno	
HDL ₃ mmol/l	$1,01 \pm 0,25$	$0,98 \pm 0,36$	nesignifikantno	
HbA ₁ %	$7,47 \pm 2,59$	$7,95 \pm 1,93$	nesignifikantno	
INSULIN μIU/ml	0 h	$29,77 \pm 26,38$	$21,60 \pm 16,14$	nesignifikantno
	1 h	$67,66 \pm 40,72$	$57,96 \pm 40,42$	nesignifikantno
	2 h	$67,66 \pm 40,51$	$66,62 \pm 43,11$	nesignifikantno
C-peptid pmol/l	0 h	$837,22 \pm 447,56$	$472,95 \pm 272,16$	signifikantno
	1 h	$1427,38 \pm 849,93$	$927,36 \pm 523,93$	signifikantno
	2 h	$1505,52 \pm 919,20$	$1064,65 \pm 601,34$	nesignifikantno



SLIKA 2.

Koncentracija bazalnog i stimuliranog insulina u INŠB



SLIKA 3.
Koncentracija bazalnog i stimuliranog c-peptida u INŠB

RASPRAVA

Proučavanje metabolizma lipoproteina dovelo je u uzročnu vezu tri oboljenja: hiperlipoproteinemiju, pretilost i šećernu bolest.^{1,3,12,14}

Ispitivanjem smo obuhvatili 43 bolesnika sa INŠB (27 pretilih i 16 normalne mase), prosječne životne dobi iznad 50 godina. Preko 60% bolesnika liječeno je oralnim hipoglikemizantnim lijekovima.

30% bolesnika je u obiteljskoj povijesti imalo šećernu bolest, a čak 60% pretilih bolesnika sa INŠB je u obitelji imalo pretilost. Prema literaturnim podacima i do 80% bolesnika sa INŠB je bilo pretilo.¹²

U ovom radu ispitivali smo dinamiku sekrecije insulina i C-peptida. Koncentracije i bazalnog i stimuliranog insulina bile su više u pretilih bolesnika, ali ne na razini statističke značajnosti. Opisane su tek neznatno smanjene, normalne i povišene vrijednosti insulina u INŠB. Hiperinsulinemija je prisutna u preko 40% pretilih bolesnika sa INŠB, ali u tih bolesnika postoji smanjena osjetljivost ili periferna rezistencija prema insulinu, koja je vezana uz receptorne i postreceptorne poremećaje.^{10,12,14}

Signifikantno su u naših pretilih bolesnika bile više i bazalne i stimulirane koncentracije C-peptida.

Metabolički poremećaj lipoproteina u INŠB u patogensetskoj je vezi s portalnom hiperinsulinemijom i povećanom produkcijom VLDL-a i triglicerida, te relativnim insulinским deficitom i smanjenim katabolizmom trigliceridima bogatih lipoproteina.⁶

Vrijednosti kolesterola u skupini pretilih bolesnika sa INŠB bile su značajno više ($6,89 \pm 1,12$ mmol/l) nego u bolesnika normalne tjelesne mase.

U pretilih bolesnika bile su značajno više i koncentracije triglicerida ($3,75 \pm 2,87$ mmol/l). Hipertrigliceridemija je česta i vrlo izražena u bolesnika sa INŠB.^{3,6,8} Pored regulacije šećerne bolesti na metabolizam lipoproteina vjerojatno djeluju i neki genetski faktori, na što upućuje nalaz značajne hipertrigliceridemije u nekih bolesnika iako su u stanju normoglikemije.⁶

Na metabolizam lipoproteina, nadalje, utječu i promjene u kompoziciji pojedinih lipoproteinskih frakcija, što dovodi do inhibicije ili modifikacije aktivnosti lipoproteinske lipaze.^{6,8} Vrijednosti LDL-kolesterola bile su nesigurno više u pretilih bolesnika. Obično su vrijednosti LDL-a povišene, ali mogu biti normalne, ili čak snižene (primjerice u uvjetima markantne hiperglikemije).⁸ Koncentracije LDL-a ovise o metaboličkim efektima sinteze i katabolizma.

Ukupni HDL-kolesterol bio je u pretilih bolesnika nesigurno snižen ($1,21 \pm 0,34$ mmol/l) u odnosu na bolesnike normalne težine sa INŠB. Prema podacima drugih autora vrijednosti HDL-a mogu biti snižene (Lopes-Virella), normalne (Ballantyne) ili čak povišene (cit. 2), a ovise o nizu faktora: tipu šećerne bolesti, vrsti liječenja, prisutnosti vlastitog insulina, osjetljivosti tkiva na insulin, pretilosti i slično.^{2,5,7,9,11,15,16}

Niske vrijednosti HDL-kolesterola mogu se smatrati rizikom u nastanku i magnitudi ateroskleroze, te ishemijske bolesti srca.^{1,2,4,7,9,15}

Subfrakcija HDL-a, HDL₂, kojoj se pripisuje kardioprotektivni, antiaterogeni učinak,^{7,10} bila je u naših pretilih ispitanika značajno snižena ($0,28 \pm 0,13$ mmol/l). Nije bilo značajnih razlika u koncentracijama HDL₃-kolesterola između pretilih i kontrolne skupine ispitanika.

U zaključku možemo reći da promjene u lipoproteinskom statusu, hiperinsulinemija, te u vrlo visokom postotku zastupljena hipertenzija i pušenje, ukazuju da je aterogeni rizik u skupini naših pretilih bolesnika sa INŠB povećan u odnosu na bolesnike normalne tjelesne mase.

LITERATURA

1. Anokić B, Bojović B, Mijatović Nj, Vlatković N. Veza između dijabetesa i hiperlipoproteinemije uslovljene gojaznošću. Zbornik radova III jugoslavenskog simpozija o hiperlipoproteinemijama, Novi Sad, 1982; 152-4.
2. Calvert GD, Graham JJ, Mannik T, Wise PH, Yeates RA. Effects of therapy on plasma-high-density-lipoprotein-cholesterol concentration in diabetes mellitus. Lancet 1978; 66-8.
3. Foutbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Roselin GE. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subject with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 1989; 32:300-4.
4. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids and role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham Study. Ann Intern Med 1977; 87:393-7.
5. Hollenback CB, Chen Y-DI, Greenfield MS, Lardinois CK, Reaven GM. Reduced plasma high density lipoprotein-cholesterol concentrations need not increase when hyperglycemia is controlled with insulin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62:605-8.
6. Howard BV, Reitman JS, Vasquez B, Zech L. Very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabe-

tes mellitus: relationship to plasma insulin and free fatty acids. Diabetes 1983; 32:271-6.

7. Ivandić A, Prpić I, Šulava D, Švarc D, Kuveždić M, Grbeša D. Lipoproteini u serumu u insulin neovisnoj šećernoj bolesti nakon primjene insulina. Med Vjesn 1988; 3:111-3.

8. Kostner GM, Karadi J. Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. Diabetologia 1988; 31:717-22.

9. Kennedy AL, Lappin TRJ, Lavery TD, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD. Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. Br Med J 1978; 2:1191-4.

10. Laws A, Stefanick ML, Reaven GM. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in nondiabetic relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:343-7.

11. Nikkilä EA. High density lipoproteins in diabetes. Diabetes (Suppl 2) 1981; 30:82.

12. Olefsky JM. Obesity. U: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf

RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill Book Comp., New York 1987; 1671-6.

13. Pantelinac P, Lepšanović Lj, Ivković-Lazar T, Medić M, Todorović-Dilas Lj, Segedi B, Đerić M, Lepšanović L. Subfrakcije HDL kolesterola u dijabetesnih bolesnika. Zbornik radova IV jugoslavenskog simpozija o hiperlipoproteinemijama, Novi Sad 1987; 181-4.

14. Rafajlovski S, Devečarski M, Zamaklar M, Petrović M, Slijepčević D. Hiperinzulinizam kod bolesnika sa dijabetesom, gojaznošću i hiperlipoproteinemijama. Zbornik radova III jugoslavenskog simpozija o hiperlipoproteinemijama, Novi Sad 1982; 155-8.

15. Šulava D, Ivandić A, Prpić I, Kuveždić M, Zemljak D. HDL kolesterol i regulacija šećerne bolesti. Zbornik radova IV jugoslavenskog simpozija o hiperlipoproteinemijama, Novi Sad 1987; 172-5.

16. Uusitupa M, Slitonen O, Voutilanen E, Aroa, Hersion K, Pyörälä K, Penttilä I, Elenholm C. Serum lipids and lipoproteins in newly diagnosed non-insulin-dependent (type II) diabetic patients with special reference to factors influencing HDL-cholesterol and triglyceride levels. Diabetes Care 1986; 9:17.

Abstract

BASAL AND STIMULATED INSULINEMIA, LIPOPROTEIN FRACTIONS AND SUBFRACTIONS IN OBESE PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Dubravka Grbeša, Ante Ivandić, Marija Jovanovac, Ivana Prpić and Marija Kuveždić

Scientific Unit for Clinical and Medical Research, Clinic of Internal Diseases and Department of Medical Biochemistry, Osijek General Hospital, Health Centre, Osijek

The lipoprotein status and the secretion dynamics of insulin and C-peptide were examined in 43 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Of

them, 27 were obese and 16 of normal weight. Obese patients had significantly higher values of cholesterol and triglyceride and significantly lower HDL₂. The differences in LDL, HDL and HDL₃ concentrations were not significant.

Also, in the same group, the increase in C-peptide concentrations was significant, whereas with both basal and stimulated insulin it was not.

The obtained scores indicate the increased atherogenic risk in obese patients with non-insulin-dependent diabetes, as opposed to the patients of normal body weight.

Key words: diabetes mellitus, non-insulin-dependent, lipoprotein, obesity

Received: September 23rd, 1989.