

## Lipoproteini u serumu u insulin neovisnoj šećernoj bolesti nakon primjene insulina

Ante Ivandić, Ivana Prpić, Darko Šulava, Durbavka Švarc, Marija Kuveždić i Dubravka Grbeša

Klinika za unutrašnje bolesti Opće bolnice Osijek

Prethodno priopćenje

U D K 616.379-008.64:616.153.922:547.915.5

Prispjelo: 18. listopada 1987.

Koncentracija HbA<sub>1c</sub>, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida određivana je kod 18 bolesnika s insulin neovisnom šećernom bolesti prethodno liječenih glibenklamidom, te prije i tri mjeseca nakon kombinirane terapije insulinom i glibenklamidom. Koncentracija HbA<sub>1c</sub> značajno je pala nakon tri mjeseca ( $p < 0,01$ ), HDL-kolesterol je ostao nepromijenjen ( $1,27 \pm 0,42$  mmol/l na  $1,26 \pm 0,41$

mmol/l,  $p > 0,05$ ), a LDL-kolesterol je blago, ali nesigifikantno pao ( $4,32 \pm 0,87$  mmol/l na  $4,01 \pm 0,99$  mmol/l,  $p > 0,05$ ). Signifikantno su pali i ukupni kolesterol ( $p < 0,05$ ) i trigliceridi ( $p < 0,01$ ), što vjerovatno odražava pad VLDL-kolesterola. Nije ustanovljena značajna povezanost između HDL-kolesterola i HbA<sub>1c</sub>.

**Ključne riječi:** insulin, lipoproteini, serum, šećerna bolest

Ateroskleroza se u dijabetičkih bolesnika javlja rano i u težim oblicima.<sup>3</sup> Usprkos dugogodišnjem proučavanju, još se ne može objasniti patogeneza ubrzanog procesa ateroskleroze u slučaju šećerne bolesti, osobito njene najopasnije kliničke manifestacije — koronarne bolesti. Velikim epidemiološkim studijama u Framinghamu,<sup>5,6</sup> Izraelu<sup>8</sup> i Tecumsenu<sup>15</sup> utvrđena je jaka inverzna korelacija između HDL-kolesterola i koronarne bolesti, kako u dijabetičkih tako i u nedijabetičkih bolesnika.

Većina autora slaže se da je u dijabetičkih bolesnika snižena koncentracija HDL-kolesterola, osobito protektivna antiaterogena frakcija HDL<sub>2</sub>.<sup>1,2,12,13,17</sup> Međutim, nedoumice postoje u pogledu odnosa HDL-kolesterola i regulacije šećerne bolesti, odnosno korekcije tog metaboličkog efekta nakon odgovarajuće terapije. U insulin ovisnom dijabetesu (IOŠB) koncentracija HDL-kolesterola sigifikantno se povisi kada se postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije.<sup>2,10</sup> U bolesnika s insulin neovisnom šećernom bolesti (INSB) većina autora nije mogla pokazati nikakvu razliku u koncentraciji HDL-kolesterola nakon perioda regulacije.<sup>9,10</sup> Isto tako, dijabetički bolesnici, liječeni preparatima sulfonilureje, imali su sigifikantno nižu koncentraciju HDL-kolesterola u odnosu na bolesnike liječene insulinom, i samo dijelom.<sup>2</sup> Međutim, bilo je autora koji su opisali malo, ali sigifikantno povišenje HDL-kolesterola u bolesnika s NSB.<sup>7,16</sup>

U ovom radu željeli smo vidjeti da li uvođenje kombinirane terapije insulinom i glibenklamidom ima utjecaja na HDL-kolesterol i druge lipide u bolesnika s NSB.

### ISPITANICI I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 18 bolesnika s INŠB koji su ambulantno liječeni u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Opće bolnice Osijek. Niti jedan ispitanik nije pušio, va tjedna prije i u toku ispitivanja nisu uzimali lijekove koji mogu utjecati na metabolizam lipida i prethodno nisu bili na insulinu. Svi su uzimali glibenklamid u dozi od 15 mg na dan i na početku ispitiva-

nja im se uvela jutarnja doza Insulonga GPP, 0,2—0,3 j/kg tjelesne težine. Koncentracija ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, triglicerida i HbA<sub>1c</sub> određena je prije uvođenja insulina i nakon perioda od oko tri mjeseca (9—12 tjedana) kada je glukoza natašte u nekoliko navrata bila ispod 11 mmol/l. Osnovni podaci o ispitivanoj skupini nalaze se u tablici 1.

Ukupni kolesterol i trigliceridi određivani su enzimatskim metodama u automatskom analizatoru firme Greiner. HDL-kolesterol određivan je nakon precipitacije Na-fosfovolframatom i Mg-kloridom metodom po Huangu. LDL-kolesterol dobiven je računskom metodom po Friedewaldovoj formuli. HbA<sub>1c</sub> je određiv kromatografskom metodom u hemoliziranom uzorku.

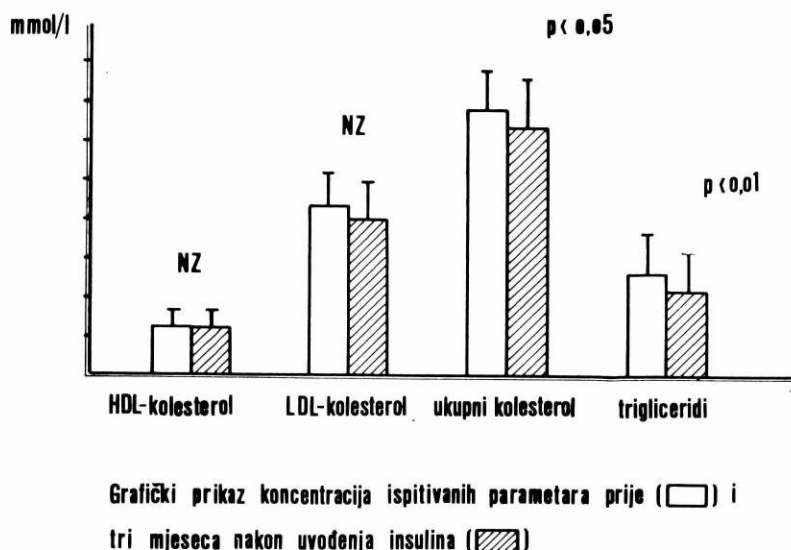
Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti s jednom standardnom devijacijom. Značajnost razlika računala se metodom diferencijacije, a povezanost je izražena koeficijentom linearne korelacije.

### REZULTATI

Na slici 1. je grafički prikaz, a u tablici 2. srednje vrijednosti ispitivanih parametara prije i nakon regulacije. Koncentracija HbA<sub>1c</sub> bila je sigifikantno niža nakon tri mjeseca ( $p < 0,01$ ). Koncentracija HDL-kolesterola ostala je nepromijenjena ( $1,27 \pm 0,42$  mmol/l prema  $1,26 \pm 0,41$  mmol/l,  $p > 0,05$ ), dok je LDL-kolesterol pokazivao blagi, ali nesigifikantni pad ( $4,32 \pm 0,87$  mmol/l na  $4,01 \pm 0,99$  mmol/l,  $p > 0,05$ ). Koncentracija ukupnog kolesterola pokazivala je blagi, ali sigifikantni pad ( $p < 0,05$ , dok su trigliceridi značajno pali ( $p < 0,01$ ). Između HDL-kolesterola i HbA<sub>1c</sub> nije ustanovljena značajna povezanost ( $r = 0,3414$ ,  $p > 0,05$ ), a između HDL-kolesterola i triglicerida je postojala jaka inverzna korelacija ( $r = -0,5744$ ,  $p < 0,05$ ).

### RASPRAVA

U ovom radu pokazali smo da nakon uvođenja insulina i tri mjeseca kombinirane terapije glibenklami-



SLIKA 1.

TABLICA 1.

Osnovni podaci o ispitivanoj skupini

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| Broj                         | 18         |
| Spol                         |            |
| — m (%)                      | 8 (44)     |
| — ž (%)                      | 10 (66)    |
| Dob (godine)                 | 59,4 ± 8,9 |
| Trajanje dijabetesa (godine) | 5,2 ± 2,3  |

TABLICA 2.

Koncentracija HbA<sub>1c</sub>, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida prije i nakon uvođenja insulina

|                            | Početna vrijednost | Nakon tri mjeseca | p     |
|----------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| HbA <sub>1c</sub> (%)      | 12,8 ± 1,8         | 11,2 ± 1,5        | <0,01 |
| HDL-kolesterol (mmol/l)    | 1,27 ± 0,42        | 1,26 ± 0,41       | NZ*   |
| LDL-kolesterol (mmol/l)    | 4,32 ± 0,87        | 4,01 ± 0,99       | NZ    |
| Ukupni kolesterol (mmol/l) | 6,82 ± 0,97        | 6,32 ± 1,23       | <0,05 |
| Trigliceridi (mmol/l)      | 2,56 ± 1,09        | 2,14 ± 1,08       | <0,01 |

\*NZ — nije značajno

dom i insulinom, dolazi do dramatičnog pada triglicerida, nešto manjeg, ali značajnog pada ukupnog kolesterola i blagog, ali nesigurnog pada LDL-kolesterola. Koncentracija HDL-kolesterola je i nakon postizavanja zadovoljavajuće glikemije ostala nepromijenjena. Iako nije ustanovljena korelacija između HDL-kolesterola i HbA<sub>1c</sub>, što su potvrdili i drugi autori,<sup>12,14,18</sup> postojala je jaka inverzna korelacija između triglicerida i HDL-kolesterola. Kako su povišene vrijednosti triglicerida opisane u razdobljima loše regulacije, mogla bi ta inverzna korelacija indirektno ipak upućivati na povezanost HDL-kolesterola i regulacije dijabetesa. Osim toga, blaži pad ukupnog kolesterola vjerovatno odražava pad koncentracije VLDL-kolesterola. Kako u bolesnika s INSB VLDL-trigliceridi sadrže oko 80% triglicerida plazme, a odnos kolesterola prema trigliceridima u VLDL je 1:5,<sup>19</sup> iz toga proizlazi da je pad triglicerida i blaži pad ukupnog kole-

sterola povezan s padom koncentracije VLDL-kolesterola. Međutim, u koncentracijama HDL-kolesterola LDL-kolesterola nije bilo značajne promjene, što su opisali i drugi autori.<sup>9,10</sup> Od veće važnosti je jedar noviji rad u kojem Hollenback i suradnici<sup>9</sup> ni nakon intenzivirane terapije i postignute odlične regulacije glikemije nisu mogli pokazati promjene ni HDL- ni LDL-kolesterola.

Neki autori su ipak opisali i značajno povišenje HDL-kolesterola nakon postizavanja dobre regulacije glikemije. Greenfield i suradnici<sup>7</sup> opisali su blago, ali značajno povišenje HDL-kolesterola u skupini bolesnika liječenog preparatima sulfonilureje, međutim, nisu ustanovili korelaciju između povišenja HDL-kolesterola i glukoze, za razliku od značajne korelacije između sniženja triglicerida i poboljšanja regulacije glikemije. U većini studija zadovoljavajuća regulacija postignuta je za 6 do 8 tjedana. U našim ispitivanjima produžili smo period ispitivanja na 9 do 12 tjedana. Moguće je da ni to nije dovoljno dugo za poboljšanje metabolizma HDL-kolesterola, iako je postignuto povišenje HDL-kolesterola 4 do 5 dana. Paisey i suradnici<sup>16</sup> pokazali su da terapija klorpropamidom snižava VLDL trigliceride i ukupne trigliceride u razdoblju od tri mjeseca, dok se nakon 12 mjeseci taj učinak gubi. Nasuprot tome, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol pokazuju značajno povišenje i u skupini liječenog insulinom i u skupini liječenog klorpropamidom tek nakon 12 mjeseci.

U dva novija rada opisano je da snižene vrijednosti HDL-kolesterola odražavaju povećani katabolizam HDL-kolesterola uz direktnu povezanost između HDL-kolesterola i koncentracije insulina i pretilosti.<sup>4</sup>

ZAKLJUČAK

U ovom radu ni nakon tri mjeseca kombinirane terapije glibenklamidom i insulinom nisu mogli dokazati promjene koncentracije HDL-kolesterola, LDL-kolesterola je pokazivao blag, ali nesigurni pad dok su ukupni kolesterol i trigliceridi značajno pali što vjerovatno odražava pad VLDL-kolesterola. Nije ustanovljena povezanost između HDL-kolesterola i HbA<sub>1c</sub>. Kako su metaboličke promjene dosta složene koncentracija HDL-kolesterola ne može se jednostavno objasniti relativnom hipoinsulinemijom ili hipere-

glikemijom. Potrebna su dalja prospektivna istraživanja metabolizma HDL-kolesterola, možda u duljem razdoblju da bi se utvrdilo da li se poboljšanjem glikemije ipak može korigirati taj važni metabolički defekt.

#### LITERATURA

1. Bradby GVH, Valente AJ, Walton KW. Serum high-density lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet* 1978; ii:1271—4.
2. Calvert GD, Mannik T, Graham JJ, Wise PH. Effects of therapy on plasma-high-density-lipoprotein-cholesterol concentration in diabetes mellitus. *Lancet* 1978; ii:66—8.
3. Ganda OP. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetics. *Diabetes* 1980; 29:931—9.
4. Goley A, Zech L, Shi MZ, Chiou YAM, Reaven GM, Chen Y-DI. High density lipoprotein (HDL) metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turn over using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:512—8.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62:707—14.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1977; 87:393—7.
7. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, Vreman HT, Reaven GM. Lipid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus: effect of glipizide therapy. *Arch Intern Med* 1982; 142:1498.
3. Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. Differences in cardiovascular morbidity and mortality between previously known and newly diagnosed adult diabetics. *Diabetologia* 1977; 13:229—34.
9. Hollenback CB, Chen Y-DI, Greenfield MS, Lardinois CK, Reaven GM. Reduced plasma high density lipoprotein cholesterol concen-

- trations need not increase when hyperglycemia is controlled with insulin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:605—8.
10. Ivandić A, Šulava D, Prpić I, Kuveždić M. Utjecaj regulacije tipa I šećerne bolesti na koncentraciju HDL-kolesterola. *Med Vjesn* 1988; (u tisku).
  11. Kasim SE, Tseng K, Jen K-LC, Khilnani S. Significance of hepatic triglyceride lipase activity in the regulation of serum high density lipoproteins in type II diabetes mellitus. *J. Clin E Endocrinol Metab* 1987; 65:183—7.
  12. Kennedy AL, Lappin TRJ, Lavery TD, Hadden DR, Weaven JA, Montgomery DAD. Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* 1978; ii:1191—4.
  13. Kušić M, Gavrilović M, Marković N, Novaković O, Janjić M. Vrednosti holesterola lipoproteina velike gustine u bolesnika sa šećernom bolešću. Zbornik radova III jugoslavenskog simpozija o hiperlipoproteinemijama, Novi Sad, 1982; 73—4.
  14. Nikkilä EA, Hornila P. Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes. *Diabetes* 1978; 27:1078—86.
  15. Ostrander LD, Lamphier DE, Black WD. Biochemical precursor of atherosclerosis: studies in apparently healthy men in general population. *Arch Intern Med* 1974; 134:224—30.
  16. Paisey R, Elkeles RS, Hambley J, Magill P. The effects of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipoproteins and fractional triglyceride. *Diabetes* 1978; 27:1581—6.
  17. Šulava D, Ivandić A, Kuveždić M, Prpić I, Jokić M. Koncentracija HDL-kolesterola, ukupnog holesterola i triglicerida u insulin ovisnoj šećernoj bolesti. Zbornik radova XVIII stručnog sastanka internista Slavonije Osijek, 1987; 350—4.
  18. Taylor KG, Wright AD, Carter TJN, Valente AJ, Betts SA, Matthews KA. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A—I levels at diagnosis in patients with non-insulin dependent diabetes. *Diabetologia* 1981; 20:537—7.
  19. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness Jr E. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984; 311:953.

## Abstract

### LIPOPROTEINS IN SERUM IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS AFTER TREATMENT WITH INSULIN

Ante Ivandić, Ivana Prpić, Darko Šulava, Dubravka Švarc, Marija Kuveždić, and Dubravka Grbeša

Clinic of Internal Diseases, General Hospital Osijek

HbA<sub>1c</sub>, HDL-cholesterol, total cholesterol and triglyceride concentrations were measured in 18 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus previously treated with glibenclamide, before and three months after the combined treatment with insulin and glibenclamide. HbA<sub>1c</sub> concentration fell significantly af-

ter three months ( $p < 0.01$ ), HDL-cholesterol did not change ( $1.27 \pm 0.47$  mmol/L to  $1.26 \pm 0.46$  mmol/L,  $p > 0.05$ ), whereas LDL-cholesterol fell slightly but insignificantly ( $4.32 \pm 0.87$  mmol/L to  $4.01 \pm 0.99$  mmol/L,  $p > 0.05$ ).

There was a significant reduction in total cholesterol ( $p < 0.05$ ) and triglyceride concentrations ( $p < 0.01$ ), probably reflecting the fall in VLDL-cholesterol concentration. No significant connection has been observed between HbA<sub>1c</sub> and HDL-cholesterol concentrations.

Key words: insulin, lipoproteins, serum, diabetes

Received: October 18, 1987