

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SERUM TRANSFERİN RESEPTÖR DÜZEYLERİ SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR LEVELS IN THE PATIENTS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Mustafa ÖZMEN¹Murat TOMBULOĞLU²¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: serum transferin reseptörü, Diabetes mellitus

Key Words: serum transferrin receptor, Diabetes mellitus

ÖZET

Bu çalışmada tip 2 diabetes mellitus'lu (DM) 45 erişkin hasta ile 32 sağlıklı bireyin serum "soluble" transferin reseptör (STfR) düzeyleri araştırıldı. Diyabetik hasta grubunda demir eksikliği, kronik hastalık, böbrek yetmezliği olmak üzere anemi nedeni olabilecek bir patoloji yoktu. Serum STfR düzeyleri diyabetik hastalarda 1.237 ± 0.250 mg/L iken sağlıklı kontrollerde 1.217 ± 0.315 mg/L bulundu ($p=0.760$). Serum STfR düzeyleri, cinsiyet farkı göstermiyordu. Sonuçlar, serum STfR düzeyinin diyabetik parametrelerden etkilenmediğini ve bu hastalarda demir eksikliğini göstermede duyarlı bir test olabileceğini göstermektedir.

SUMMARY

In this study, serum STfR levels of 45 diabetic patients and 32 healthy adults were measured. There was not any pathology causing anemia, such as iron deficiency, chronic disease and renal insufficiency. Serum STfR level was 1.237 ± 0.250 mg/L in the diabetic patients, and 1.217 ± 0.315 mg/L in the healthy group ($p=0.760$). There was no difference between males and females. The results suggested that the level of STfR was not affected by diabetic parameters, and that might be a sensitive test to diagnose iron deficiency in diabetic patients.

GİRİŞ

Diabete bağlı aneminin varlığı ve nedenleri halen tartışılmaktadır. DM'un kendisinin anemiye neden olmadığı, diyabetik hastalarda görülen aneminin genellikle diyabetin komplikasyonları ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Buna karşın diyabetik hastalarda açıklanamayan hematokrit düşüklükleri görülebilmektedir (1). Belirgin bir sebep saptanamayan anemik diyabetik hastalarda eritropoetin (EPO) tedavisi ile kan değerlerinde düzelme bildirilmekte ve bu hastalarda görece EPO yetersizliği olduğu öne sürülmektedir (2).

Solubl transferrin reseptörü (STfR), hücre membranına bağlı TfR'den kopmuş bir parçadır (3). Bir çok çalışmada doku TfR düzeyleri ile STfR konsantrasyonları arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir. TfR esas olarak eritroid progenitör hücrelerde eksprese edilir. Hücre içi demirin azaldığı durumlarda TfR ekspresyonu artmaktadır. Bu nedenle STfR düzeylerinin, proliferasyon hızı ve demir ihtiyacı ile belirlenen eritroid TfR döngüsünü yansıttığı düşünülmektedir (4). Serum ferritininin aksine STfR, bir akut faz reaktanı gibi davranmaz ve demir eksikliğinin eşlik etmediği kronik hastalık anemisinde (KHA) normal sınırlarda tespit edilir. KHA'ya demir eksikliği anemisinin (DEA) eşlik edip etmediğini belirlemek için STfR ve TfR-Ferritin indeksi faydalı birer parametre olarak bulunmuştur (5, 6).

Yazışma adresi: Dr. Mustafa ÖZMEN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç

Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı, Bornova, İZMİR

Makalenin geliş tarihi: 16.04.2003; Kabul tarihi: 21. 07.2003

Bu çalışmada diabetik hastalarda, serum sTfR düzeylerin diabetik parametrelerle etkileşiminin araştırılması ve bu hastalarda görülebilen aneminin nedenlerinin saptanmasına olası katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır,

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Popülasyonu : Kasım 2000 ile Mayıs 2001 tarihleri arasında Ege Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arası, en az 5 yıldır diabetik, serum kreatinin düzeyleri 1.4 mg/dL'nin altında olan, kronik enfeksiyonu, kronik inflamatuvar bir hastalığı ve bilinen malignitesi olmayan tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen 45 hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı erişkinlerde STfR konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve premenopozal veya postmenopozal durumdan etkilenmemektedir (5-7). Bu nedenle 32 kişilik kontrol grubu oluşturulurken hematolojik parametreler öncelikle dikkate alınmıştır.

Son 6 ay içinde diyabetik ayak enfeksiyonu, diyabetik ketoasidoz koması gibi diyabete bağlı ciddi akut bir komplikasyon geçiren hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıntılı sorgulaması ve dikkatli fizik bakışı yapılan hastalardan çalışmaya uygun olduğu düşünülenlerin aşağıdaki tetkikleri istendi.

Demir eksikliği anemisini dışlamak için serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi; megaloblastik anemi açısından serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri; hemolitik anemi açısından retikülosit sayımı, serum LDH, total ve indirekt bilirubin düzeyleri; hemoglobinopati açısından hemoglobin elektroforezi incelendi. Ayrıca tanı konmamış kronik enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalık veya malignite açısından karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve protein elektroforezi incelendi.

Bu tetkikleri normal sınırlarda olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son 3 ay içindeki diyabet regülasyonunu göstermesi nedeniyle HbA1c düzeyleri ölçüldü. Diyabetik nefropati için mikroalbuminüri varlığı araştırıldı ve mevcut olduğunda dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Hastalar diyabetik komplikasyonlar açısından incelendi. Hiçbir hastada ileri dönem diyabetik nefropati veya başka bir nedene bağlı böbrek hastalığı yoktu. "Background" diyabetik retinopati dışında retinopatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbirisinde ileri derecede diyabetik polinöropati veya otonom nöropati yoktu. Hastaların androjenik hormonları incelenmedi, ancak sekonderseks karakterleri normal olan hastalar çalışmaya alındı.

Demografik Özellikler : Çalışmaya 45 Tip 2 DM hastası alındı. Hematokrit değerleri %39.2 ve %34.9 olan, fakat serum transferin saturasyonları %15'in altında olan iki hasta değerlendirmeye alınmadı. Diğer 43 hastanın yaş ortalaması 52.7±7.8 (36-65), ve ortalama hastalık yaşı 10.4±5.9 (5-29) yıl idi. Hastaların 18'i erkek iken 25 tanesi kadın idi. Kontrol grubu ise yaş ortalaması 39.1±12.7 (25-62) olan 32 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Kontrol grubunda 14 erkek ve 18 kadın vardı (Tablo 1).

Yöntem : STfR tayini için Dade Behring N Latex sTfR (ABD) kiti kullanıldı. Bu kit Dade Behring Nephelometer (BN2) cihazında tam otomatik olarak çalışıldı. Çalışılan kitin normal değerlerinin alt ve üst sınırları sırası ile 0.83 mg/L ve 1.76 mg/L idi. Diğer parametreler rutin laboratuvarlarında standart testlerle yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme Fisher'in tam olasılık testi, "Tesadüf Bloklar Modeli" kullanılarak varyans analizi ve "Pearson'un korelasyon analizi" ile yapıldı.

SONUÇLAR

Hasta grubunun STfR değerleri 1.237±0.250 mg/L iken, kontrol grubununki 1.217±0.315 mg/L

Tablo 1. Demografik özellikler.

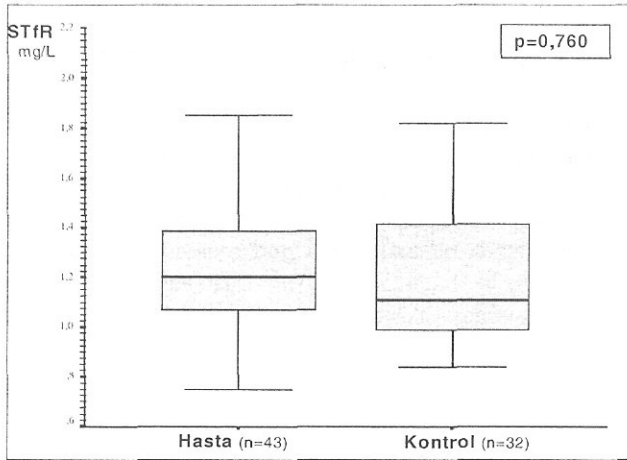
	Hasta grubu	Kontrol grubu
Sayı	43	32
Cinsiyet; erkek/kadın	18/25	14/18
Yaş ortalaması	52.7±7.8	39.1±12.7
Hastalık yaşı	10.4±5.9	-

idi (Şekil 1). Hasta grubundaki erkeklerin ve kadınların STfR değerleri sırası ile 1.224±0.246 mg/L ve 1.246±0.257 mg/L iken, kontrol grubundaki erkek ve kadınları sırası ile 1.231±0.348 mg/L ve 1.219±0.297 mg/L idi. Hasta grubunun STfR düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.760). Ayrıca her iki gruptaki kadın ve erkekler arasında STfR düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,818) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol gruplarının çeşitli hematolojik parametreleri arandı ve istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 2). Hasta grubunda yer alan 18 erkeğin hematokrit değerleri ile STfR düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanırken (p=0.01, r=0.591); kadınlarda korelasyon saptanmadı.

Tüm hasta grubunun HbA1c değerleri %7.4±1.8; tüm erkeklerin HbA1c değerleri %7±1.2 iken kadınları %7.7±2 idi. Hasta grubunda erkek ve kadınların STfR değerleri ile HbA1c düzeyleri arasında bir korelasyon

saptanmadı. Hasta grubundaki hastaların, ve ayrı olarak değerlendirildiğinde erkek ve kadınların hematokrit değerleri ile HbA1c düzeyleri arasında bir korelasyon yoktu. Hasta grubundaki kadınların STfR düzeyleri ile hastalık yaşları arasında negatif bir korelasyon tespit edildi ($p=0.032$, $r=-0.43$). Aynı korelasyon erkeklerde yoktu.



Şekil 1. STfR değerleri.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçları.

	HASTA (n=43)	KONTROL (n=32)	p*
STfR (mg/L)	1.237±0.250	1.217±0.315	0.760
Erkek (n=18,14)	1.224±0.246	1.231±0.348	
Kadın (n=25,18)	1.246±0.257	1.219±0.297	
Tf SAT (%)	26.7±6.9	28.3±6.0	0.327
Erkek(n=18,14)	28.3±5.7	28.8±6.3	
Kadın (n=25,18)	25.6±7.5	27.8±5.9	
RET (x10e3/mcL)	74.1 ±23.1	67.4±7.3	0.122
Erkek (n=18,14)	66.9±15.3	71 ±7.9	
Kadın (n=25,18)	79.3±26.5	64.6±5.6	
HTC (%)	40.2±3.2	41,0±3,0	0.193
Erkek (n=18,14)	42.4±4.3	42.9±2.6	
Kadın (n=25,18)	38.5±2.2	39.5±2.4	
MCV (fl)	86±3.4	86.9±3.2	0.049
Erkek (n=18,14)	85.7±3.9	87.3±3.5	
Kadın (n=25,18)	85±3.3	86.6±2.9	
HbA1c (%)	7.4±1.8	-	-
Erkek (n=18,14)	7±1.2		
Kadın (n=25,18)	7.7±1.2		

∴ hasta ve kontrol gruplarının genel sonuçları arasında saptanan p değeridir.

TARTIŞMA

KHA, neoplastik, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığı olanlarda görülebilir. Kronik olduğu halde bazı yazarlar renal yetmezlik, hepatik hastalık veya Diabetes Mellitus

gibi endokrinopatileri KHA nedeni olarak görmezler. Fakat bazen bu hastalarda KHA'nın biyokimyasal bulguları izlenebilir (2). Detektif EPO sentezi, KHA etyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir. Sitokinler bu bozulmuş EPO sekresyonunda merkezi rol oynarlar (8). Diyabette izlenebilen aneminin de defektif EPO sentezi ve başta TNFalfa olmak üzere sitokinlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (9). DM'de nonenzimatik glikozilasyon ile oluşan son ürünlerin makrofajlara bağlanarak TNFalfa ve IL-1 gibi sitokinlerin salınımına yol açtığı bilinmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte bu sitokinler mikrovasküler değişiklikler, aterogenezis ve nefropatiden sorumlu tutulmaktadır (10). Bu ve benzeri sitokinler diyabetik hastalarda anemiye yol açabilir. Fakat, diyabetik anemide rol oynayan sitokinlerin tespiti için ileri incelemelere ihtiyaç vardır. Bu nedenle diyabetik bir hastada başka bir neden yok iken görülebilen anemi, retiküloendotelial demir depolarının varlığında hipoferrami gibi tipik laboratuvar bulguları var ise KHA olarak kabul edilebilir.

DM'da inflamatuvar durumlar ve benzeri sorunlar sık yaşanmaktadır. Diyabetik bir hastada aneminin varlığında DEA ile KHA ayırımı önemli bir sorun olabilmektedir. İnvaziv bir yöntem olan kemik iliği incelemesi ile karşılaştırıldığında, 10mcL gibi az miktarda serumdan tam otomatik cihazlar kullanılarak ölçülebilen, önemli ve noninvaziv bir test olan STfR'nin kolaylığı bir gerçektir.

Çalışmamızda hasta grubunun hematokrit değerleri, kontrol grubunkinden istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber düşüktü. Bu farka neden olacak hematolojik veya sistemik bir patoloji yoktu. Bu farkın nedeni diyabetin kendisi olabilir. Diyabetik anemide defektif EPO sentezi ve buna bağlı olarak azalmış eritroid aktivite izlenir (9). Eritroid aktivitenin bir göstergesi olan STfR düzeylerinin diyabetik anemide azalmış olması beklenirdi. Fakat hasta ve kontrol grupları arasında STfR düzeyleri açısından bir fark bulunmadı. Ayrıca hasta grubundaki erkekler hariç hematokrit düzeyleri ile STfR konsantrasyonu arasında bir ilişki saptanmadı. Bu durumda azalmış EPO sentezi var kabul edildiğinde normal STfR düzeylerinin varlığı ve ayrıca normal retikülosit sayıları eritroid aktivite üzerinde IGF gibi başka bir faktörün etkili olabileceğini düşündürmektedir. EPO yokluğunda IGF-1 ve 2'nin kemik iliğindeki eritroid koloni oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (11). Ancak hasta sayısının artması durumunda korelasyon saptanabilir. Bu hastalarda, STfR ve EPO düzeylerinin eşzamanlı ölçümü bu konuyu aydınlatılabilir.

Literatürde Tip 2 DM'li hastalarda STfR düzeylerini ölçen bir çalışma yoktur. Bu nedenle bir karşılaştırma yapılamamıştır. De Block ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM'li hastaların STfR düzeyleri araştırıl-

mış ve STfR düzeyleri ile atrofik gastrit arasındaki ilişki incelenmiştir (12). Paryetal hücreye karşı antikoru pozitif olan Tip 1 DM'li hastalarda DEA ve atrofik gastrit gelişme riskinin daha fazla olduğunu ve bu hastalarda yüksek STfR düzeylerinin izlendiğini saptamışlardır.

STfR düzeylerinin cinsiyetten etkilenmediği görüldü. Bu sonuç literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumluydu. De Block ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aynı sonuç bulunmuştur (12). Çalışmamıza izmir ilinde yaşayan hastalar dahil edilmiştir. Literatürde STfR düzeylerinin sadece ırk ve yaşanan yerin rakımı ile fark ettiği belirtilmektedir. Asyalı, beyaz ırk ve ispanyollarla karşılaştırıldığında siyah ırktan olan kişilerde STfR düzeyleri yaklaşık %9 daha fazladır. Yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlarda da yine yaklaşık % 9 daha yüksek STfR konsantrasyonları bildirilmektedir. Bu nedenle her laboratuvar kendi normal değerlerini belirlemelidir. Olgu sayımız az olduğu için çalışmamızda kullandığımız kitin normal değerleri kabul edilmiştir.

De Block ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, diyabet ile ilişkili bir parametre HbA1c düzeyleri ile STfR konsantrasyonu arasında korelasyon saptanmadı (12). Bu sonuçlar, diyabetik hastalarda STfR düzeylerinin, DEA'yı tespit etmek için klinikte diyabetten bağımsız bir parametre olarak kullanabileceğini gösterir. Hastalarda hematokrit ile HbA1c arasında korelasyon yoktu ve daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bir sonuçtu (1,13).

Sonuç olarak STfR, akut faz yanıtlarından farklı olarak inflamasyon, karaciğer patolojisi, hormonal durum (tiroid hormonu, östrojen) ve cinsiyet farklılığından etkilenmeden demir eksikliğini duyarlı bir şekilde göstermektedir (5-7,14). STfR düzeylerinin ölçümü, bu tür patolojilerin sık görüldüğü diyabetik hastalarda demir eksikliğini gösterebilecek bir test olarak görülmektedir. Bu çalışma, Tip 2 DM'li hastalarda STfR düzeylerinin, diyabetik parametrelerden etkilenmediğini gösteren ilk araştırmadır.

KAYNAKLAR

1. Tombuloğlu M. Serum erythropoietin levels and their relations with cytokines in type 2 diabetes mellitus. *Turkish J End Met* 2000;4(3):91.
2. Cash JM. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989; 87:639.
3. Flowers CH. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989;114:368.
4. Skikne BS. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870.
5. Punnonen K. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052.
6. Suominen P. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92:2934.
7. Ailen J. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998;44:35.
8. Dinarello CA. Interleukin 1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989;44:153.
9. Ghirlanda G. Erythropoietin depletion and anemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(5):410.
10. Mannier V. Nonenzymatic glycosylation of proteins, complications of diabetes mellitus, aging and kidney failure. *Press Med* 1993;22(30):1413.
11. Sanders M. Insulin-like growth factors stimulate erythropoiesis in serum-substituted umbilical cord blood cultures. *Exp Hematol* 1993;21:25.
12. De Block CE. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabet Care* 2000;23(9):1384.
13. Yun YS. Reduced erythropoietin responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46(3): 223.
14. Nielsen OJ. Serum transferrin receptor levels in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:75.