

Sudan University of Science and Technology

College of Graduate Study

**Evaluation of serum Apolipoprotein A-1 and Apolipoprotein B
as markers for early prognosis of cardiovascular disease in
Saudi diabetic patients with type 2 diabetes of Riyadh City
Kingdom of Saudi Arabi**

تقويم كل من الأبوليبو بروتين A-1 و الأبوليبو بروتين B واسمات بيولوجية
للتنبؤ المبكر بحالات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى المرضى
السعوديين المصابين بداء السكري النوع الثاني بمدينة الرياض

By:

Asma Ali Al sheikh El Haj

BS.c .Biochemistry (2001)

*A thesis submitted to the College of Medical Laboratory science
for candidature of MSc degree in Clinical Chemistry*

Supervisor : Dr. Mohamed Abd El Rahim Abdallah

*Asso. Professor Biochemistry College of Medical Laboratory
science (SUST)*

July2012

Dedication

To my Family with love

Acknowledgement

Thanks an first and last to (Allah) who enabled me to conduct this study by the grace of him and gave me strength and patience., jpwe immense debt and respect to my supervisor Dr. Mohamad Abd Elrahim Abdalla to his centinous supervisor, patience, critical cemments, invaluble sound advice and careful guidance.

My tery special thanks and sincere respect to Dr. Mohammed Kahyat , the clinical pathologist to the zahart Alamal clinical centre , Rayadh city (KSA) for his valiable suggestion and close supervision and guidance throughout the course of this work.

Words can never help to express my feelings twords every one stand beside me to carrg an this work so I would like to thank all these who offered me asstance and help me to complete this work.

Abstract:

The Saudi diabetic patients participated in this study presented with high concentration of fasting blood glucose (FBG) and elevated level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), a condition which reflects poor glycemic control. Nevertheless, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were also detected as a significant increase in total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were evident over control and over reference normal values. Apolipoproteins were also altered in the blood of Saudi diabetic participants in which Apo B drastically increased, while Apo A-1 was reduced, this decrease of Apo A-I was correlated with a decrease in HDL level, a condition known to increase the risk of cardiovascular disease.

When assessing the changes in Apolipoproteins in relation to the glycemic control, it has been found that under poor glycemic control (e.g. elevation of FBC, and HbA_{1c}) Apo B were drastically elevated in the blood of diabetic patients with CHD, (85% increase over control value, and up to 75% control in diabetic patients without CHD). ApoA-1 showed apposite situation during increased blood glucose level, a decrease from control value was seen but the levels still within the normal values (normal reference value = 94 mg/dl – 178 mg/dl).

LDL cholesterol almost behaved as Apo B, in which about 85% and 75% increase over control values were attained in diabetic patients with CHD and diabetic patients without CHD respectively.

Similarly, the reduced levels of Apo A-1 in both diabetic patients were correlated with significant reduction in HDL level, 30.9 mg/dl. The reduction of Apo A-1 and HDL in diabetic patients is a bad marker and bad clinical condition which may increase the risk of developing cardiovascular disease. Since these marker showed

75% and 25% decrease in patients with CHD and patients without CHD respectively.

The results of this study came to the assurance that Apo B and Apo A-1 are of high efficacy and as good markers in detection of cardiovascular disease in diabetic patients of this study since Apo B increase could be detected in individual of about 90% of the patients with CHD and up to 66% in the diabetic patients without CHD respectively. The comparable rise in LDL levels was 80% and 50% in CHD patients, and patients without CHD respectively.(table6), HDL decrease occurred in 66% and 85% in both diabetic patients.

The conclusion of this study that Apo B and ApoA-1 can be used as biological markers for with high efficacy early prognosis of cardiovascular disease in diabetic patients.

ملخص الدراسة

أوضحت نتائج هذه الدراسة أن هناك ارتفاعاً معنوياً في تركيز سكر الدم (سكر الجلوكوز عند الصيام والسكر المرتبط بالهيمغلوبين) عند عدد 160 من مرضى السكري السعوديين والذين أجريت عليهم هذه الدراسة بمركز صحي زهرة الأمل بمدينة الرياض بالمملكة العربية السعودية. كما أوضحت الدراسة أن مرضى السكري يعانون من ارتفاع غير عادي في سكر الدم لديهم مما يدل على عدم التحكم في هذا المرض. كما أوضحت الدراسة أن هناك ارتفاعاً في مستويات كل من الدهون مثل الكوليسترول الكلي والجلسريدات الثلاثية وأيضاً في تركيز البروتينات الدهنية ذات الكثافة المنخفضة (LDL). مع إنخفاض في البروتينات الدهنية ذات الكثافة العالية HDL. مما يدل على زيادة فرص الإصابة بأمراض الجهاز الوعائيز

كما أظهرت نتائج الدراسة أيضاً أن الأبولاييو بروتينات قد حدث لها تغيرات واضحة مقارنة بالمجموعة الضابطة فمثلاً الـ Apo B قد زاد زيادة معنوية في دم المرضى بمعدلات أعلى من القيم السوية اما الـ Apo A-1 فكانت ذات تركيز منخفض ولكن لم تتعدى تراكيز القيم السوية.

وتشير الدراسة أيضاً إلى أن الإفراط في زيادة تركيز سكر الدم كل مصاحباً لتلك الزيادات التي حدثت في كل من المستويات الدهون والبروتينات الدهنية ذات الكثافة المنخفضة (LDL) الأبولاييوبروتين (Apo B) وايضاً مع انخفاض في مستوى تراكيز البروتينات الدهنية ذات الكثافة العالية (HDL) الأبولاييوبروتين (ApoA-1) مما يدل على أن عدم التحكم في مستوى سكر الدم لدي مرضى السكري يعرض المرضى إلى ارتفاع في مستويات الدهون الضارة (LDL and Apo B) وإنخفاض في مستويات الدهون المفيدة للإنسان (HDL and ApoA-1).

وعند مقارنة مستويات الدهون في كل من مرضى السكري الذين يعانون من أمراض الجهاز الوعائي (أمراض القلب التاجية) وبالمرضى الذين لا يعانون أوضحت نتائج الدراسة أن مستويات الأبولاييوبروتينات (Apo B) ارتفعت عن مستوى تركيز المجموعة الضابطة لتصل إلى حوالي 85% و 75% زيادة عن مستويات الكنترول أما الـ ApoA-1 فكانت ذات تركيز منخفض ولكن لم تتعد القيم السوية.

وأوضحت الدراسة أن زيادة تركيز الـ Apo B كانت مرتبطاً ومتوازياً بزيادة تصل إلى 85% و 75% مع البروتينات الدهنية ذات الكثافة المرتفعة (LDL) كما أن المستويات المنخفضة للـ ApoA-1 كانت متزامنة مع انخفاض ملحوظ في تراكيز الـ HDL.

أوضحت الدراسة أيضا شدة حساسية اختبار الـ Apolipoproteins في الكشف عن أمراض الجهاز الوعائي لدى مرضي السكري اذ امكن تتبع وتقدير ارتفاع الـ Apo B في (90%) من مرضي القلب التاجية وبنسبة 66% من مرضي السكري الذين لا يعانون من أمراض القلب مقارنة بالبروتينات الدهنية (LDL) والتي أمكن قياسها في 80% من مرضي القلب التاجية ونسبة 50% من المرضي الذين لا يعانون من أمراض القلب التاجية. وأما الأبولايوبروتين (ApoA-1) فقد أمكن تتبع نقصها أو إنخفاضها في 66% من مرضي أمراض القلب التاجية وبنسبة 25% في المرضي الذي لا يعانون من أمراض القلب التاجية هذه التراكيز يقابلها انخفاض بنسبة 66% و85% في مرض الجهاز الوعائي وغير مرضي الجهاز الوعائي على الترتيب وهذا الإنخفاض وبما يزيد من فرص تعرض المرضي لأمراض الجهاز الوعائي.

هذه النتائج توضح مقدرة الأبولايوبروتينات في اكتشاف وتتبع امراض الجهاز الوعائي لدى مرضي السكري.

ونخلص من هذه الدراسة إلى ان Apolipoproteins ذات قدرة عالية لاستخدامها في اكتشاف وتتبع حالات أمراض الجهاز الوعائي وأمراض القلب عند مرضي السكري.

Contents

No.	Topic	Page
	Dedication	I
	Acknowledgment	II
	Abstract	III
	مستخلص الدراسة	IV
	Contents	V
	List of Tables	VI
	List of Figures	VII
	Abbreviations	VIII
CHAPTER ONE		
1.1	Introduction	1
1.2	Rationale	3
1.3	Objectives	5
1.3.1	General objectives	5
1.3.2	Specific objectives	5
CHAPTER TWO		
2.	Literature Review	6
2.1	Diabetes mellitus	6
2.1.1	Clinical types of diabetes	6
2.1.1.1	Type 1 diabetes	6
2.1.1.2	Type 2 diabetes	7
2.1.1.3	Gestational diabetes	8
2.1.1.4	Other types	10
2.1.1.5	Signs and symptoms of diabetes	11
2.1.1.6	Causes of diabetes	12

2.1.1.7	Pathophysiology	14
2.1.1.8	Glycated Hemoglobin	16
2.1.1.9	Complications of diabetes mellitus	17
2.1.1.9.1	Acute complications	17
2.1.1.9.2	Long term complications	19
2.1.1.10	Diagnosis of diabetes	21
2.1.1.11	Management of diabetes	22
2.1.1.12	Lifestyle modifications	23
2.1.1.13	Medications	23
2.2	Lipids and Lipoproteins	24
2.2.1	Lipids	24
2.2.1.1	Classification of lipids	24
2.2.1.2	Biological roles of lipids	25
2.2.2	Plasma lipoproteins	26
2.2.2.1	Classification of lipoprotein	27
2.2.2.2	Lipids & Lipoproteins Metabolism	29
2.3	Apolipoprotein	29
2.3.1	Apolipoprotein A-I	35
2.3.2	Apolipoprotein B	37
2.4	Atherosclerosis	39
2.4.1	Signs symptoms Atherosclerosis	40
2.4.2	Causes Atherosclerosis	40
2.4.3	Expectations (prognosis)	42
2.4.4	Complications	42
2.5	Cardiovascular disease	43
2.5.1	Pathophysiology	43

2.5.2	Diagnosis	44
2.5.3	Screening	45
2.5.4	Prevention	45
2.5.5	Management	46
CHAPTER THREE		
3.	Materials and Methods	47
3.1	Materials	47
3.1.1	Study Design	47
3.1.2	Study Area	47
3.1.3	Target Population	47
3.1.4	Subjects	47
3.1.5	Exclusion Criteria	48
3.1.6	Ethical Considerations	48
3.1.7	Blood Sample Collection	48
3.2	Methods	49
3.2.1	Determination of blood glucose level	49
3.2.2	Estimation of glycosylated hemoglobin (HbA1C)	50
3.2.3	Estimation of total Cholesterol	51
3.2.4	Estimation of Triglycerides	52
3.2.5	Estimation of High density Lipoprotein cholesterol	53
3.2.6	Estimation of Low Density Lipoprotein Cholesterol	54
3.2.7	Determination of Apolipoprotein A-1	55
3.2.8	Determination of Apolipoprotein B	56
3.3	Statistical Analysis	57
CHAPTER FOUR		
4.	Results	58

4.1	Age, Sex, BMI and Family History	58
4.2	Biochemical Investigations	59
4.2.1	Glycemic control in control and diabetic patients	59
4.2.2	lipid profile in control and diabetic patients	59
4.2.2.1	Apolipoproteins in control and diabetic patients with CHD and patients without CHD	60
4.2.2.2	Glycemic control in diabetic patients with CHD	60
4.2.2.3	lipid profile in diabetic patients with CHD	60
4.2.2.4	Apolipoprotein in diabetic patients with CHD	61
4.2.2.5	Distribution of Apolipoprotein in diabetic with CHD and without CHD	61
4.3	Correlation coefficient of biochemical parameters among diabetic patients	62
CHAPTER FIVE		
5.	Discussion	79
CHAPTER SIX		
6.	Conclusion and Recommendation	88
6.1	Conclusion	88
6.2	Recommendation	89
	References	90
	Appendix 1	96

List of Figures

Figure	Title	Page
1	Mean Fasting blood Glucose in the two diabetic groups	57
2	Total cholesterol in the two diabetic groups	58
3	Mean TG in both diabetic groups	59

4	Mean HDL-c in both diabetic groups	60
5	Mean LDL-c in both diabetic groups	61
6	APO A-1 in both diabetic groups	62
7	Mean APO B in both diabetic groups	63
8	Percentage HbA _{1C} in both diabetic groups	64
9	Scatter diagram shows the relation between FBG and HbA _{1C}	66
10	Scatter diagram shows the relation between FBG and T.cholesterol	66
11	Scatter diagram shows the relation between FBG and LDL-c	67
12	Scatter diagram shows the relation between FBG and APO-B	67
13	Scatter diagram shows the relation between FBG and T.G	68
14	Scatter diagram shows the relation between FBG and APO-A1	68
15	Scatter diagram shows the relation between FBG and HDL-c	69
16	Scatter diagram shows the relation between T.cholesterol and HbA _{1C}	69
17	Scatter diagram shows the relation between LDL-c and HbA _{1C}	70
18	Scatter diagram shows the relation between HbA _{1C} and APO-B	70
19	Scatter diagram shows the relation between T.G and HbA _{1C}	71
20	Scatter diagram shows the relation between HbA _{1C} and APO-A1	71
21	Scatter diagram shows the relation between HDL-c and HbA _{1C}	72
22	Scatter diagram shows the relation between HDL-c and APO-A1	72
23	Scatter diagram shows the relation between APO-A1 and APO-B	73
24	Scatter diagram shows the relation between LDL-c and APO-A1	73
25	Scatter diagram shows the relation between T.G and APO-B	74
26	Scatter diagram shows the relation between T.cholesterol and APO-B	74
27	Scatter diagram shows the relation between LDL-c and APO-B	75
28	Scatter diagram shows the relation between T.G and HDL-c	75
29	Scatter diagram shows the relation between HDL-c and LDL-c	76

30	Scatter diagram shows the relation between HDL-c and APO-B	76
31	Scatter diagram shows the relation between T.cholesterol and HDL-c	77
32	Scatter diagram shows the relation between T.cholesterol and LDL-c	77
33	Scatter diagram shows the relation between T.cholesterol and T.G	78
34	Scatter diagram shows the relation between T.cholesterol and APO-A1	78
35	Scatter diagram shows the relation between T.G and APO-A1	79
36	Scatter diagram shows the relation between T.G and LDL-c	79
37	Scatter diagram shows the relation between HbA _{1C} and APO-B	80