

**TC.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TIP II DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA  
YAŞ ve CİNSİYET GRUPLARINA GÖRE  
LİPİD PROFİLİ**

138700

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selma OKUYAZ  
Biyokimya Anabilim Dalı**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. İsmail TEMEL**

**MALATYA - 1998**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Y. Doç. Dr. İsmail TEMEL'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem ve tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Engin GÖZÜKARA'ya, Doç. Dr. Ömer AKYOL'a, Y. Doç. Dr. Ahmet ÇIĞLI'ya, Y. Doç. Dr. Çetin ÖZTÜRK'e, Y. Doç. Dr. Yusuf TÜRKÖZ'e, bu sürede birlikte çalıştığım asistan ve tüm laboratuvar çalışanları arkadaşlarıma, Y. Doç. Dr. Saim YOLOĞLU'na, tezimin yazımında ilgi ve yardımını gördüğüm Hacer BAYAR'a ve eşim Dr. Metin OKUYAZ'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Selma OKUYAZ

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Trigliseridler.....	2
2.2. Kolesterol.....	3
2.3. Lipoproteinler.....	5
2.4. Apolipoproteimler.....	9
2.5. Plazma lipoproteinlerinin metabolizması.....	13
2.6. Diabetes Mellitus.....	19
2.7. Diabetes Mellitus ve lipid metabolizması.....	26
2.8. Glikozillenmiş Hemoglobin.....	33
<b>3. METERYAL VE METOD.....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>50</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>53</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>54</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

**DM:** Diabetes mellitus

**Apo:** Apolipoprotein

**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

**VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein

**IDL :** Ara dansiteli lipoprotein

**Asetil Co A:** Asetil Koenzim A

**TG:** Trigliserid

**TK:** Total kolesterol

**HMG Co A:** Hidroksi metil glutaril Koenzim A

**LCAT:** Lesitin kolesterol açil transferaz

**LPL:** Lipoprotein lipaz

**SYA:** Serbest yağ asitleri

**HL:** Hepatik lipaz

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) karbohidrat metabolizmasında ve aminoasit sentezindeki bozuklukların yanısıra, lipoprotein metabolizmasında da değişiklikler yapan sistemik bir hastalıktır. DM'un yetersiz kontrolüne bağlı olarak bir çok organ ve sistemde sekonder patolojiler görülür. Bunlardan önemli bir tanesi de kalp ve dolaşım fonksiyonlarını doğrudan etkileyen aterosklerozdur (1).

Ateroskleroz, diabetik populasyonda, non-diabetik populasyona göre daha erken ve daha şiddetli oluşur (2). Tip II diabetes mellituslu hastalarda normal populasyona oranla periferik vasküler hastalık insidansı 5 kat, aterosklerotik kalp hastalığından ölüm oranı ise 2-3 kat arttığı bildirilmektedir (3). Diabetli olduğu bilinen kişilerde, tüm ölümlerin %75'ini makrovasküler hastalıklar oluşturup, bunlar kardiovasküler problemler şeklinde ortaya çıkmaktadır (4,5). Diabetes mellituslu hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynayan lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir faktördür (6).

Diabetes mellitusta lipid metabolizmasında en sık rastlanan değişiklik yalnız başına veya kolesterol yüksekliği ile birlikte olan hipertrigliseridemidir (3,7,8). Ayrıca tip II DM'ta sık rastlanan lipoprotein anomalilerinden biri de VLDL artışıdır. VLDL ile birlikte bu lipoprotein fraksiyonunun yapısal proteini olan apo B'nin serum düzeylerinde de paralel bir artış görülmektedir (9).

Kan şekerleri uzun süre iyi kontrol altına alınmamış hastalarda, HDL sıklıkla düşük bulunabilir. HDL'nin yanısıra bu molekülün yapısında bulunan Apo A-I de düşme eğilimindedir (10).

Biz de çalışmamızda, diabetik hastalarda sık görülen, koroner arter hastalığı için büyük risk oluşturan lipid parametreleri ve lipoprotein düzeylerindeki değişimi incelemeyi amaçladık. Bu amaçla Hb A1 düzeyini glisemi kontrolünün göstergesi olarak kullanarak, tip II diabetiklerde yaş grupları arasında lipid profillerindeki ve Apo A-I ile Apo B düzeylerindeki değişiklikleri araştırdık. Ayrıca Hb A1 düzeyleri ile lipid profilleri arasında nasıl bir ilişkinin olduğunu da araştırdık.

## 2 . GENEL BİLGİLER

### 2 . 1 . TRİGLİSERİDLER

Trigliserid (TG), doğal bir polialkol olan gliserol ile yağ asitlerinin oluşturdukları esterlerdir. Üç tane yağ açıl ester grubu ihtiva ettiğinden dolayı trigliseridler veya triaçil gliserol denilir. Besinlerle aldığımız lipidlerin yaklaşık %98'den daha fazlası TG'lerden ibarettir ve çok önemli bir enerji depo molekülüdür.

Doğal trigliseridlerdeki yağ asitlerinin hemen hemen tamamı çift sayıda karbon atomu içerir. Bu yağ asitleri hidrojen atomları ile doymuş veya doymamış yağ asitleri olabilir. İnsan depo lipidlerindeki TG'leri oluşturan yağ asitlerinin önemlileri: Mristik asit, palmitik asit, steorik asit, palmitoleik asit, oleik asit ve linoleik asittir.

Normal bir yetişkin diyetle günde yaklaşık 75-150 gr kadar eksojen TG alır. Besinlerle alınan TG'ler barsak lümeninde safra, pankreatik lipaz ve diğer sindirim enzimleri yardımıyla; monogliserit, digliserit, gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz edildikten sonra barsak duvar epitel hücreleri tarafından absorbe edilir. Burada yeniden TG sentezi yapıldıktan ve bazı yağ asitlerinde zincir uzatma reaksiyonları tamamlandıktan sonra; apoprotein, kolesterol, fosfolipid v.b diğer moleküllerle kompleks oluşturacak şekilde şilomikron partikülleri haline getirilir. Barsak epitel hücrelerinde sentezlenen ve çoğunlukla eksojen TG lerden meydana gelen şilomikronlar ters pinositoz yolu ile torasik lenf kanalına aktarılır. Duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına aktarılan TG ler önemli oranda karaciğer tarafından alınarak burada endojen TG sentezinde kullanılarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) şeklinde yeniden kan dolaşımına salıverilir. Hem eksojen TG ler (şilomikronlar) hem de endojen TG ler (VLDL) periferik dokularda ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz enziminin katalitik etkisiyle hidroliz edilerek hücre içine alınır. Burada hücre enerji ihtiyacına göre ya asetil Koenzim A (Asetil CoA)'lara çevrilerek enerji temininde kullanılır ya da hücre içinde tekrar nötr yağlar (TG) şeklinde depo edilirler. Bu trigliseridlerin mobilizasyonundaki hız sınırlayıcı kademe noradrenalin ve glukokortikoid gibi hormonların stimülan etkisine açık olan hormon duyarlı lipaz

basamağıdır. Akut stres, uzun süren açlık ve insülin eksikliğinde lipoliz artar ve plazmaya serbest yağ asitleri ile gliserol verilir.

İnsülin ve insüline zıt etkili hormonlarının etkisi sonucu metabolizmanın ihtiyacına göre trigliseridler ya depolanır yada yağ veya kas dokusunda yakılarak enerji ve keton cisimleri oluştururlar. Oluşan bu keton cisimleri dokularda yeniden asetil CoA'ya dönüşür ve sitrik asit siklusunda oksitlenir.

İnsülin, glukoz kullanımını teşvik ederek normal olarak asetil CoA' lardan yapılan yağ asidi biyosentezini korur. Bunu öncelikle glukozun direkt oksidasyonunu (glukoz 6 fosfat dehidrojenazını) uyararak, NADPH oluşumunu arttırmakla yapar. Çünkü uzun zincirli yağ asitlerinin ortaya gelebilmesi yeter miktarda NADPH bulunmasına çok sıkı bağlıdır. Glukoz kullanımını uyarmasının diğer sonucu da, çok kez, asetil CoA'ların sitrik asit siklusuna girmesi için oksalasetat yapılığını korumak ve ketozu önlemektir (11).

## 2. 2. KOLESTEROL

Kolesterol, 4 halkalı steroid nükleusu ve bir hidroksil grubu olan bir steroldür. İnsanda hem serbest olarak, hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur. Normal insan plazmasında kolesterolün  $\frac{3}{4}$ 'ü ester kolesterol halinde, kalanı ise serbest haldedir. Kolesterolün serbest formu, bütün hücre membranlarının bir yapısal komponenti olduğu gibi, bir çok dokuda da başlıca bulunuş şeklidir.

İnsan vücudundaki kolesterolün en büyük kısmı endojen kaynaklıdır. Vücutta günde ortalama olarak 1 gr kadar endojen kolesterol üretilir. Özellikle karaciğer, barsak, böbrek üstü bezi, testis ve deride aktif bir sentez gücü vardır; hücrelerin özellikle mikrozom ve sitoplazma fraksiyonu bu işte rol sahibidir.

Kolesterol sentezinin başlangıç basamağı asetatin mevalonik aside dönüşümüdür. Bu basamağın hızını sınırlayan enzim Hidroksi Metil Glutaril CoA (HMG CoA) redüktazdır ve son ürünü olan kolesterol tarafından feedback mekanizma ile kontrol edilir. Kolesterolün major metabolitleri, sentezleri sadece

karaciğerde gerçekleşen safra asitleridir. Bu sentezde hız sınırlayan enzim kolesterol-7 $\alpha$  hidroksilazdır.

Metabolizmanın normal işlediği durumlarda, emilim ve sentez yolu ile kazanılan ve hızlı bir sirkülasyonu olan havuza giren kolesterol, fekal atılımla dengelenir. Normalde, bir günde feçesle atılan kolesterol miktarı yaklaşık 2.9 mmol (1.1 gr) kadardır ve bunun %60'ı nötral steroller, kalanı ise safra asitleri formundadır. Alınan kolesterolün yaklaşık %35-40'ı emilir ve lenfe geçer. Hepatik kolesterol sentezinin hızının sınırlandırılmasında diyet kolesterolünün absorpsiyonu ile biliyer kolesterol reabsorpsiyonunun önemli rolü vardır.

Kolesterol öncelikle safra asitleri ve steroid hormonların sentezinde kullanılırken vücudu terk etmesi safra asidi şeklinde barsaktan olur. Dokularda oldukça sabit yoğunlukta olan kolesterolün çoğu plazmada lipoproteinlere bağlı olarak dolaşır. Bu yüzden proteinsiz vücut sıvılarında bulunmaz (gözyaşı, serobrosipinal sıvı). Kolesterol steroid hormon ve lipid metabolizmasına girmesinden başka hücrelerarası ortamda yalıtkan bir etki yaparak hücrelerarası homeostazı da sağlar. Kolesterolün %93'ünden fazlası hücre membranında yapısal eleman olarak kullanılır. Tüm vücut kolesterolünün yaklaşık %7'si plazmada bulunur. Sürrenal korteks, deri, testis gibi beyin dışındaki bir çok dokuda yapılmasına karşın 1gr dolayındaki günlük kolesterol üretiminin %90'dan fazlasını oluşturan karaciğer ve barsak mukoza hücreleri kolesterol sentezinde önemli yer tutar (11).

Karaciğerde kolesterol sentezi kolesterol ile bol beslenmede azalır, az kolesterolü beslenmede artar. Kolesterol sentezi perhiz ve açlıkta HMG CoA redüktaz aktivitesinin düşmesiyle azalır. Buna karşılık karbohidrat ve yağdan zengin beslenmede artar. İnsülin ve steroid hormonlarının HMG CoA redüktaz etkisini artırdığı, glukagon ve glukokortikoidlerin aynı etkiyi azalttığı gösterilmiştir. Besindeki kolesterol miktarının artırılıp eksiltilmesi ile yalnız karaciğerde endojen sentezinin etkilendiği buna karşılık karaciğer dışı sentezin etkilenmediği anlaşılmıştır (12).



### 2.3. LİPOPROTEİNLER

Serum lipoproteinleri; serbest ve esterleşmiş kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve spesifik proteinlerden oluşmuştur. Lipoproteinlerin spesifik protein komponentlerine apoprotein adı verilir.

Yağlar, serbest yağ asitleri dışında plazmada lipoprotein şeklinde taşınırlar. lipoproteinler ekzojen yağların vücuda girmesinden endojen yağların vücutta değerlendirilmesine kadar geçen sürede gerçekleşen olayları yansıtır. Bu kompleks partiküllerin iç kısmında trigliserid ve kolesterol esterlerinden oluşan nonpolar bir çekirdek, dış kısmında ise fosfolipid, serbest kolesterol ve apoproteinlerden oluşan polar bir kabuk vardır. Lipoproteinler plazmada nonpolar lipidlerin taşınmasını sağlayan yüksek molekül ağırlıklı küçük partiküller şeklindedir.

Postprandial plazmada preparatif ultrasantrifüj ile yapılan çalışmalarda altı lipoprotein türü saptanmıştır (Şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL, HDL2, HDL3) Lipoproteinler kapsadıkları lipid ve apoprotein kompozisyonu, yoğunluk, partikül büyüklüğü ve elektroforetik mobilite özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

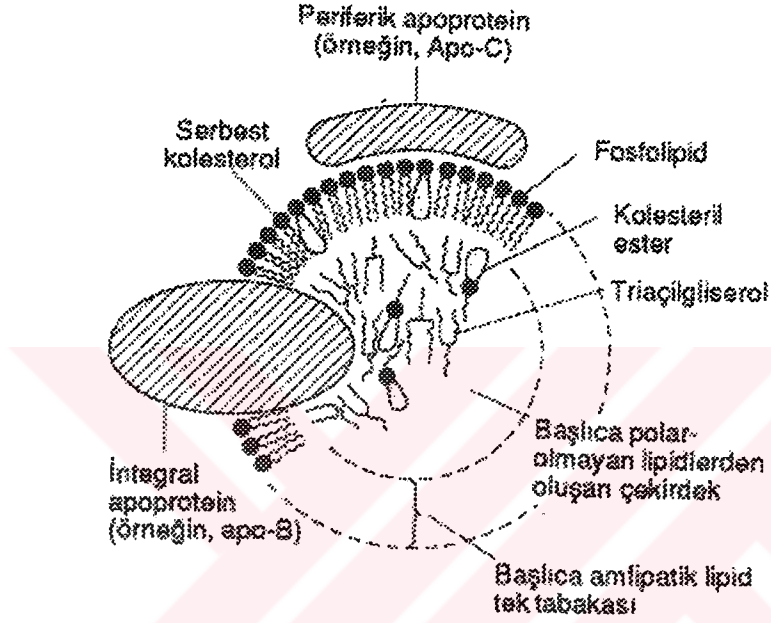
Normal kişilerde açlıkta kolesterolün küçük bir bölümü VLDL ve HDL'de taşınırken, asıl büyük bölüm LDL'de taşınır. Buna karşın VLDL ise endojen trigliseridlerin çoğunun transportundan sorumludur. Şilomikronlar, yemekten sonraki ilk birkaç saat içerisinde diyet trigliseridini taşırlarsa da, 12 saatlik açlık sonrasında normal plazmada görülmezler. Bu nedenle, plazma veya serumda yapılan total kolesterol ve trigliserid ölçümleri, bu lipidlerin tüm lipoprotein tiplerinde bulunan konsantrasyonlarının toplamını verir. Serum lipid değerlerindeki değişimler, genellikle lipoproteinlerin konsantrasyon ve kimyasal yapılarındaki değişiklikleri yansıtır. Normal koşullarda, orta dansiteli lipoprotein (IDL) veya kalıntı partiküllerinin plazma konsantrasyonu göreceli olarak düşük olduğu için önemsenmez. Fakat, bunlar hiperlipidemisinin bazı tiplerinde, serum kolesterol ve trigliseridinin başlıca belirleyicisi olabilirler.

Lipoproteinlerin lipid bölümü özel bir protein tabakası ile kaplanmıştır. Bu protein tabakası yapısal özellikler yanısıra spesifik reseptör ve enzim

özelliğine sahiptir. Apoproteinler bu protein tabakasının özelliğine göre sınıflandırılır (13,14,15).:

### Lipoprotein partikülünün yapısı

Bir plazma lipoproteininin genel yapısı Şekil 1'de görülmektedir (15).



**Şekil 1:** Bir plazma lipoproteininin genel yapısı

- 1- Çekirdekte nonpolar lipidler (Trigliserid, kolesterol esteri)
- 2- Çekirdeği çevreleyen polar yüzeyel tabaka:
  - a ) Fosfolipidler
  - b ) Apoproteinler (hem external hem de internal olabilir.)
  - c ) Esterleşmemiş kolesterol, içerir.

Apoprotein, hücre membranındaki spesifik enzimlere veya taşıyıcı proteinleri bağlayarak , lipoproteini metabolize olacağı bölgeye yöneltir.

### Plazma lipoproteinleri

Normalde İnsan plazmasında dolaşan lipoproteinler; Çekirdekdeki nonpolar lipidlerin içeriğine, apoproteinlerin karakterine, taşıdığı protein ve lipid miktarına, yoğunluk derecelerine, boyutlarına, elektroforetik hareketlerine ve ultrasantrifüjasyondaki çökme özelliklerine göre 5 sınıfa ayrılırlar. Bunlar:

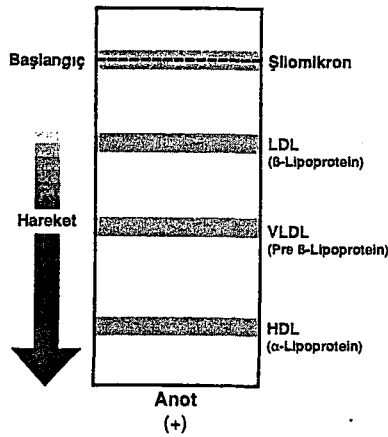
1. Şilomikronlar
2. VLDL
3. IDL
4. LDL
5. HDL

İnsan plazmasındaki lipoproteinlerin özellikleri ve bileşimi Tablo 1'de görülmektedir. Lipoproteinler elektroforetik özelliklerine göre  $\alpha$ ,  $\beta$  ve pre- $\beta$  lipoproteinler olarak da ayrılabilir:

Beta lipoproteinler; yüksek molekül ağırlıklı, nispeten büyük hacimli ve düşük yoğunluklu olup özellikle kolesterolden zengin ve proteinden fakir lipoprotein fraksiyonudur.

Alfa lipoproteinler; boyut olarak küçük, düşük molekül ağırlıklı ve yüksek yoğunluklu olup, lipid miktarı az, protein oranı fazla lipoprotein fraksiyonudur.

Normal açlık plazmasında; şilomikron yoktur, alfa-lipoprotein (HDL) oranı % 20-40, prebeta-lipoprotein (VLDL) oranı % 0-20, beta-lipoprotein (LDL) oranı % 40-60 dır. Lipid elektroforezinde; şilomikronlar hareket etmezler, beta lipoproteinler (LDL) yavaş, alfa lipoproteinler (HDL) en hızlı hareket ederler; prebeta lipoproteinler (VLDL) ise LDL ve HDL arasında kalırlar (Şekil 2) (14,15).



**Şekil2:** Plazma lipoproteinlerinin elektroforetik hareket özellikleri

**Tablo 1: İnsan plazmasındaki lipoproteinlerin özellikleri ve bileşimi**

Fraksiyon	Nüve lipidleri	Elektroforetik Hareketleri	Kökene	Aterojenik riski	Apo-lipoproteinleri	Mol ağırlığı	Çap (nm)	Dansite (g/ml)	Protein %	Triaçil gliserol	BİLEŞİM			
											Fosfolipid	Ester koles.	Serbest kolesterol	Serbest yağ asitleri
Total lipid %'leri														
Şilomikron	Gıda ile alınan trigliseridler	Başlangıçta kalır (hareket etmez)	Barsak	Yok	A-I A-II B-48 C-I C-II C-II	$10^9-10^{11}$	90-1000	< 0.95	1-2	88	8	3	1	-
VLDL	Endojen TG	pre $\beta$	Barsak, KC	Var (hafif)	B-100 C-I C-II C-III E	$5 \times 10^6$	30-90	0.95-1.006	7-10	56	20	15	8	11
IDL	Kolesterol esterleri TG	Yavaş pre $\beta$	Barsak, KC	Var (orta)	B-100 C-II E	Mol ağırlığı VLDL ile LDL arası	25-30	1.006-1.019	11	29	26	34	9	1
LDL	Kolesterol esterleri	$\beta$	Barsak, KC	Çok yüksek	B-100	$2.3 \times 10^6$	20-25	1.019-1.063	21	13	28	48	10	1
HDL	Kolesterol esterleri	$\alpha$	KC	anti-aterojenik	A-I A-II	HDL <sub>2</sub> 360000	10-20	1.063-1.125	33	16	43	31	10	-
						HDL <sub>3</sub> 175000	7.5-10	1.125-1.210	57	13	46	29	6	6

## 2.4. APOPROTEİNLER

Apoproteinler primer, sekonder ve tersiyer yapılarındaki ayrılıklar ve fizikokimyasal davranışları, fonksiyonları ve katıldıkları lipoprotein türlerine göre beş alt gruba ayrılmışlardır:

1. Apo A
2. Apo B
3. Apo C
4. Apo D
5. Apo E

**Tablo 2:** Başlıca apoproteinler, fonksiyonları ve sentez yerleri

Apo-protein	Ortalama Ağırlık	Fonksiyonu	Sentez Yeri
A-I	28.300	LCAT Aktivasyonu	Karaciğer, İncebarsak
A-II	17.000	LCAT İnhibisyonu, Lipid Transportu	Karaciğer, İncebarsak
A-IV		Şilomikron-Trigliserid Transportu	İncebarsak
B-100	275.000	Lipid Transportu ve Klerensi	Karaciğer
B-48		Şilomikron Transportu	İncebarsak
C-I	6.331	LCAT Aktivasyonu	Karaciğer
C-II	8.837	Lipoprotein Lipaz Aktivasyonu	Karaciğer
C-III	8.764	Lipoprotein Lipaz İnhibisyonu	Karaciğer
D	22.100	LCAT Aktivasyonu, Lipid Transferi	?
E-II	38.000	?	Karaciğer
E-III	38.000	?	Karaciğer
E-IV	39.500	IDL Klerensi	Karaciğer

Apoproteinlerin genel olarak görevleri:

a) Lipidlerin belirli hücreler tarafından kan dolaşımından alınması, hücre yüzeyindeki lipoprotein reseptörlerinde bulunan özel apoproteinlerin tanınması ile gerçekleşir (Örnek: apo B reseptörleri).

b ) Apoproteinler lipid metabolizması enzimlerinin aktivasyonunda veya inhibisyonunda rol oynarlar.

c ) Apoproteinler lipoproteinlerin yapısal elamanıdır.

Lipoproteinlerin apoprotein bileşenleri ve oranları şekil 3'de gösterilmiştir.

**Apo A:** HDL'in major proteini'dir. HDL'in yaklaşık % 50'sini protein oluşturur ve bunun % 90'ını apo A teşkil eder. A-I, A-II, A-III, A-IV olmak üzere dört alt grubu vardır (11).

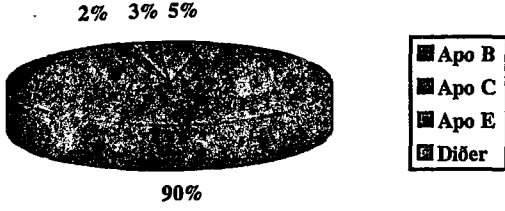
**Apo A-I:** Bu protein 28.331 dalton molekül ağırlıklı 243 amino asitden oluşmuş tek polipeptid zincirinden ibarettir. Baskın olarak karboksil terminali alanından, amino terminali aspartik asitden oluşmuş heliksel bir yapı arzeder. Plazmaya girdikten hemen sonra fosfolipidce zengin öncü HDL'nin yapısında yer alır. Serbest kolesterolün ekstrahepatik dokulardan uzaklaştırılmasında rol alan Lesitin Kolesterol Açıl Transferase (LCAT) enziminin aktivatörü olduğu bilinmektedir. Sahip olduğu katalitik aktivite nedeniyle kolesterol esterlerinin ve lizolesitin, şilomikronlardan, öncü HDL'ye geçişinde önemli rol oynar. A-I'in maksimal aktivasyonu için A-I / Fosfolipid oranı 6/1 olmalıdır (16).

**Apo A-II:** İnsan HDL'sinden izole edilen Apo A-II 17.000 dalton molekül ağırlıklı bir proteindir. Bu protein birbirine tek disülfid bağı ile bağlanmış herbiri 77 amino asit uzunluğunda iki benzer zincirden oluşmuştur. Yapısal bir rol oynar; apo A-I fosfolipid kompleksinden A-I'in ayrılmasını sağlayarak LCAT'ı inhibe eder veya hepatik lipazı aktive ederek HDL katabolizmasında rol oynar.

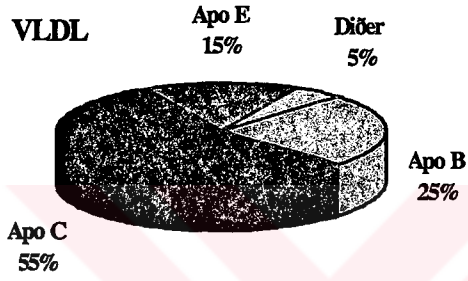
**Apo A-III:** Apo D olarak da tanımlanır. HDL'de bulunan 20.000 dalton molekül ağırlıklı bir proteindir. LCAT'ı aktive eder, ayrıca kolesterol esterlerinin diğer lipoproteinlere transferini sağladığı gösterilmiştir (11).

**Apo A-IV:** Apo A-I'in bir varyasyonu olduğu bilinmektedir. Molekül ağırlığı 46.000 daltondur (11).

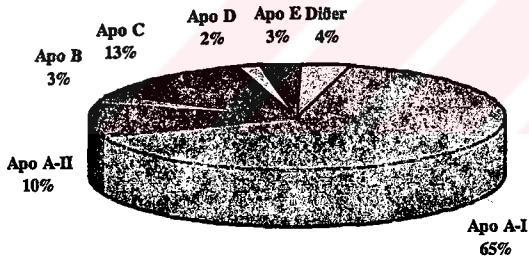
### LDL



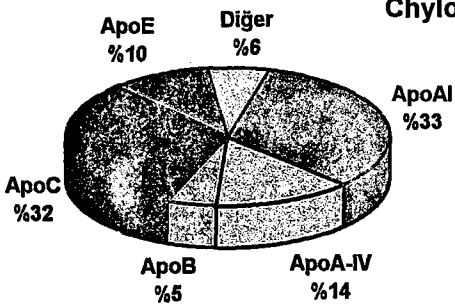
### VLDL



### HDL



### Chylomicron



**Şekil 3 : Lipoproteinlerin apoprotein bileşenleri ve oranları**

**Apo B:** HDL dışındaki tüm lipoprotein sınıflarının protein kitlesinin büyük kısmını teşkil eder. Apo B'nin sentezi membrana bağlı poliribozomlarda gerçekleşir. Şilomikronlara ve VLDL'lere apo B'nin girişi bu lipoproteinlerin plazmaya salınımı için zorunludur. VLDL'deki apo B'nin önemli bir kısmı maskelenmiştir, bu nedenle pasif bir rol oynar. VLDL'nin LDL'ye geçişinde apo B LDL'ye taşınarak LDL'nin hücre membranındaki reseptörlere ileri derecede spesifik olarak bağlanmasını sağlar. İnsanlarda iki farklı formu bulunur (apo B-100 ve apo B-48) (11).

**Apo B-100:** Esas olarak LDL, IDL ve VLDL'de bulunur. Karaciğerde sentezlenir ve molekül ağırlığı 250.000 dalton civarındadır. Apo B geni tarafından kodlanan tüm proteini temsil eder. Bu proteinin çözünürlüğündeki zorluklar nedeni ile sürekli olarak sentezi söz konusu değildir. VLDL'nin hücre reseptörlerine bağlanma proteinidir (11).

**Apo B-48:** Apolipoprotein B/E reseptörlerine bağlanmaz. Şilomikronların ana bileşenidir, ince barsakta sentezlenir. VLDL ve şilomikronların hücreler arası taşınımı veya intrasellüler oluşumunu sağlar. Bu lipoproteinlerin, apo B/E reseptörlerine sahip hücrelere bağlanmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Normal kişilerin açlık plazmasında çok az miktarda bulunur. Apo B-48 denmesinin nedeni apo B geni tarafından kodlanan proteinin %48'ini oluşturmasıdır (11).

**Apo C:** Yüklerine ve moleküler büyüklüklerine göre üç alt gruba ayrılmıştır (17).

**Apo C-I:** En küçük Apo C proteinidir ve 57 amino asit içerir. Bu apolipoproteinin yapısında kovalent bağlı karbohidrat yoktur. Apo C-I'in metabolik rolü fosfolipid bağlamak ve LCAT'in aktivasyonudur.

**Apo C-II:** VLDL'nin total apolipoproteininin %5-10'unu oluşturur ve HDL içerisinde çok küçük miktarlarda bulunur. Amino terminalinde treonin, karboksil terminalinde glutamik asidin bulunduğu bu apolipoprotein 80-85 amino asit içerir. Molekül ağırlığı 8424 dalton kadardır. Apo C-II lesitin ile yeniden birleşerek diskoidal lipoproteinleri oluşturur. Ayrıca kolesterol esteri ile



birleşerek HDL'ye benzeyen parçacıklar oluşturma yeteneğindedir. Heparinize insan plazmasında Apo C-II yağ dokusu lipoprotein lipaz (LPL)'in potent aktivatörüdür fakat hepatik trigliserid hidrolazını aktive etmez.

**Apo C-III:** C apolipoproteininin en büyük kısmını oluşturur, VLDL'nin apolipoproteininin %25-30'unu, HDL'nin apolipoproteininin de yaklaşık %2'sini oluşturur. İnsanlarda apo C-III genellikle 74. pozisyonda glikozidik bağ ile bağlanmış galoktozamin ve galaktoz içeren 79 amino asit içeren tek bir polipeptid zincirinden ibarettir. Son zamanlarda üç polimorfik şekli tanımlanmıştır. Karboksihidrat zincirinin sonunda sialik asit bulunmayan apo C-III-0, bir sialik asit içeren apo C-III-1, iki sialik asit içeren apo C-III-2 olarak isimlendirilmiştir. Apo C-III-2 fosfolipidleri bağlar ve yüksek konsantrasyonlarda LPL'ı inhibe eder.

**Apo D:** HDL'nin total apolipoproteininin küçük bir miktarını oluşturur. Transfer proteini olarak görev yapar. VLDL'den HDL'ye trigliserid ve kolesterol esterlerinin transferini sağlar (17).

**Apo E:** (Arginin Rich Protein = ARP) İnsan serum VLDL'inden izole edilmiştir. Apo E, fonksiyonunun kolesterol ester taşıyıcılığı olduğu düşünülmektedir. Normal olgularda apo E VLDL'nin %6-12'sidir ve polimorfik formları tarif edilmiştir: E-I, E-II, E-III, E-IV. Karaciğerde sentezlenir, HDL'nin fraksiyonu olarak plazmaya girer. IDL ve şilomikron artıklarının hepatik hücrelerce tanınmasında ve katabolize edilmesinde önemli rol oynar (17).

## 2.5. PLAZMA LİPOPROTEİNLERİNİN METABOLİZMASI

### A. Şilomikronların metabolizması

Şilomikronlar barsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel triaçilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterleri ile bu hücrelerde sentezlenen ilave lipidleri periferik dokulara taşırlar.

**Şilomikron bileşenlerinin bir araya getirilmesi:** Apolipoprotein sentezi barsak epitel hücresi granüllü endoplazmik retikulumda başlar, daha sonra düz endoplazmik retikulum ve golgi organelinden geçerlerken

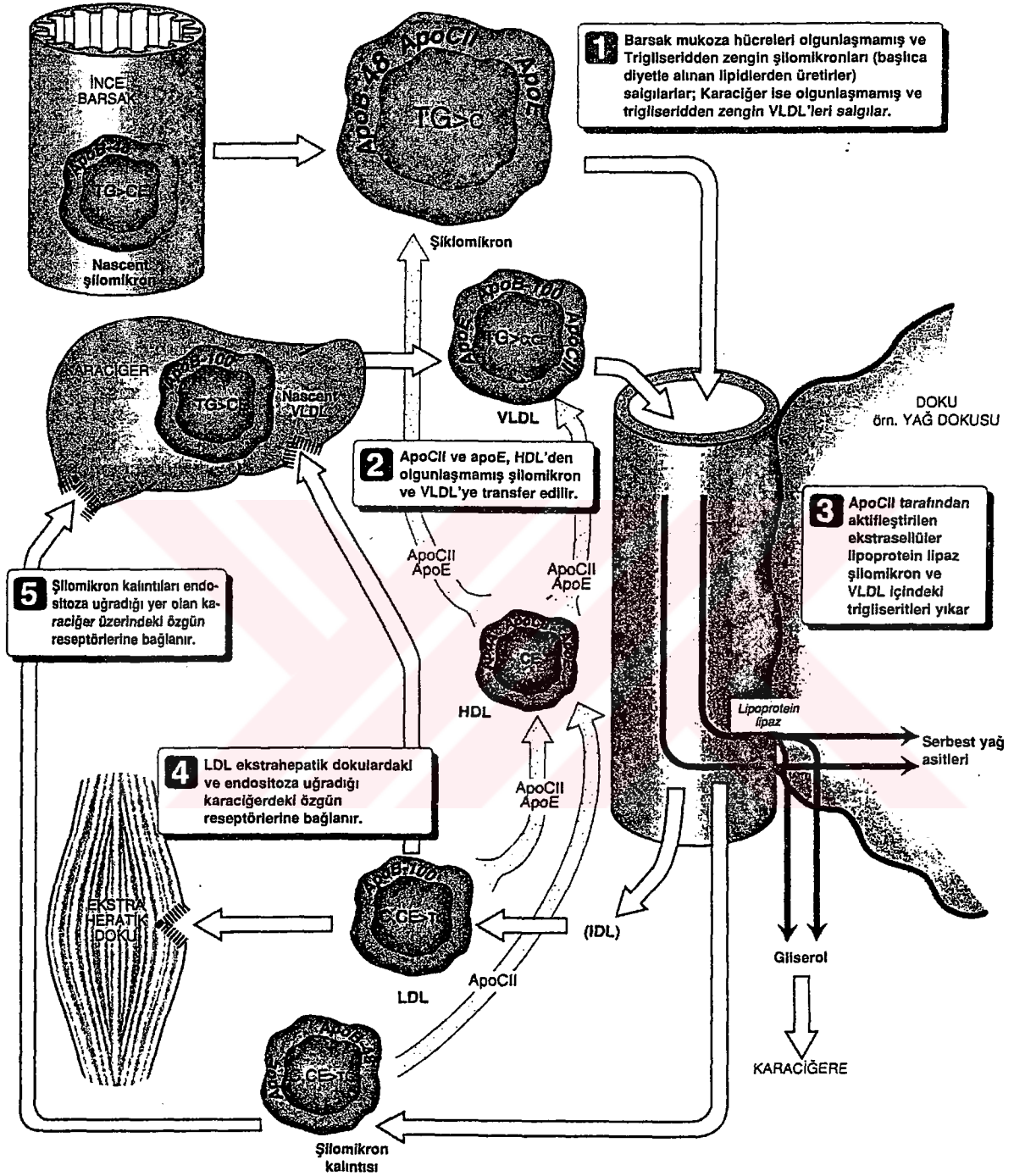
glikozillenirler. Triaçilgliserol, kolesterol ve fosfolipid sentezinde rol alan enzimler düz endoplazmik retikulumda bulunurlar. Apolipoproteinler ve lipidlerin şilomikron bünyesine katılışları, bu moleküllerin endoplazmik retikulumdan golgi organellerine aktarılmaları sırasında meydana gelir. Golgide salgılayıcı veziküller içinde paketlenirler. Bu veziküller ekzositoz yoluyla hücrelerden lenfatik sisteme verilirler.

#### **Olgunlaşmamış şilomikron partiküllerinin değişikliğe uğraması:**

Barsak mukoza hücreleri tarafından salıverilen partikül “nascent” şilomikron olarak adlandırılır ve apo B-48 içerir. Şilomikron plazmaya ulaştığında apo E ve apo C’leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Apo E apo B-48 ile birlikte karaciğer reseptörleri tarafından tanınır. Alınan apo C’lerden biri apo C-II’dir. Bu apoprotein *lipoprotein lipaz’ın* aktivasyonu için gereklidir. Şilomikronların aldığı bu apoproteinlerin kaynağı dolaşımdaki HDL’dir (şekil 4).

**Triaçilgliserolün lipoprotein lipaz tarafından yıkılması:** *Lipoprotein lipaz* çoğu dokunun kapiller damar endotelinde bulunan eksi yüklü hücre dışı yerleşimi olan bir enzimdir. Yağ dokusu, kalp ve iskelet kası kapillerinde daha bol olarak bulunur. *Lipoprotein lipaz*, dolaşımda bulunan lipoprotein partiküllerindeki triaçilgliserolleri hidroliz eder. Hidroliz sonucunda monoaçilgliserol, yağ asitleri ve gliserol meydana gelir.

**Şilomikron kalıntılarının oluşumu:** Şilomikron dolaşımda bulunurken çekirdeğindeki triaçilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından yıkılır, partikülün boyutları küçülür ve yoğunluğu artar. Bu arada, apo C de yapıdan ayrılarak HDL’ye geri döner. Geriye kalan partikül kalıntısı “remnant” olarak adlandırılır. İnsanlarda bu şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Karaciğer hücresinin membranı apo B-48 ve apo E’nin kombinasyonunu tanıyan lipoprotein reseptörlerini içerir. Şilomikron kalıntıları bu reseptörlere bağlanır ve endositoz yoluyla hücre içine alınırlar.



**Şekil 4: Plazma lipoproteinlerinin metabolizması**

İçeri alınan vezikül daha sonra lizozomla birleşir ve apolipoproteinleri, kolesterol esterleri ve diğer kalıntı bileşenleri hidrolitik olarak yıkılırlar. Bu yıkım aminoasitler, serbest kolesterol ve yağ asitlerinin salıverilmesine yol açar. Şilomikrondan salınan kolesterol, hücrenin HMG CoA redüktaz içeriğinde bir azalmaya neden olarak ve ayrıca enzimi allosterik olarak inhibe ederek karaciğerin de novo kolesterol sentez hızını düzenler.

### **B. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin metabolizması**

VLDL'ler karaciğerde üretilir. Bu lipoproteinler büyük çoğunlukla triaçilgliserolden oluşmuştur. Fonksiyonları: Karaciğerde sentez edilen endojen lipidleri periferik dokulara taşımaktır. VLDL'de şilomikron yıkımında anlatıldığı şekilde periferik dokularda *lipoprotein lipaz* tarafından TG içerikleri boşaltılarak yıkılırlar. Hepatit, tedavi edilmemiş şeker hastalığı ve kronik etanol alımı gibi bazı durumlarda karaciğerin triaçilgliserol sentezi ile VLDL salgılaması arasında bir dengesizlik ortaya çıkar. Sentez ve salgılama arasındaki bu uyumsuzluğun sonucunda TG birikimine bağlı olarak yağlı karaciğer adı verilen önemli klinik tablo ortaya çıkar.

**VLDL'nin salıverilmesi:** VLDL'ler karaciğerden apolipoprotein B-100 ve A-I'i içeren olgunlaşmamış VLDL partikülleri olarak salıverilirler. Bunlar dolaşımdaki HDL'den de apo C-II ve E almalıdırlar.

**Dolaşımdaki VLDL'nin değişikliğe uğraması:** VLDL'ler dolaşımda yapısal değişikliğe uğrarlar. Triaçilgliserollerini *lipoprotein lipaz* tarafından yıkılır, bu durum VLDL'nin boyutlarının küçülmesine ve yoğunluğunun artmasına neden olur. Başlangıçta HDL'den VLDL'ye transfer edilen apo C ve apo E'ler tekrar HDL'ye aktarılır. Son olarak, kolesterol esterleri bir yer değiştirme reaksiyonuyla HDL'den VLDL'ye transfer edilir. Bu reaksiyon, *kolesterol ester transfer proteini* tarafından sağlanır.

Bu değişikliklerden sonra, VLDL plazmada LDL'ye dönüştürülür. Bu dönüşüm esnasında orta büyüklükte ve yoğunlukta bir ara ürün olan

intermediate density lipoprotein (IDL) meydana gelir, fakat süratle LDL'ye dönüşür. Ayrıca bir kısım IDL de reseptör aracılı endositoz yoluyla hücreler tarafından alınır.

### **C. Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin metabolizması**

LDL partikülleri apo B-100'ü tutar fakat diğer apolipoproteinlerini HDL'ye verir. LDL, VLDL'den çok daha az triaçilgliserol içerir ama kolesterol ve kolesterol ester içerikleri yüksektir.

**Reseptör aracılı endositoz:** LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır. Bunu hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde hücrelerin membranları üzerine serbest kolesterolü bırakarak hem de apolipoprotein B-100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptörlere bağlanarak yaparlar.

**Endositozla alınmış kolesterolün hücre kolesterol içeriği üzerine etkisi:** Şilomikron kalıntıları, HDL ve LDL'den türeyen kolesterol, hücre kolesterol içeriğini birkaç şekilde etkiler. Birincisi *HMG Co A redüktaz* aktivitesi, de novo kolesterol sentezini azaltacak şekilde kolesterol tarafından inhibe edilir. İkincisi, eğer kolesterol bazı yapısal amaçları için hemen gerekli değilse *açıl Co A: Kolesterol açıl transferaz (ACAT)* tarafından esterleştirilir. ACAT bir yağ asitini bir yağ açıl Co A türevinden kolesterole transfer eder ve böylece hücrede depolanabilen bir kolesterol esteri oluşturur. Bu enzimin aktivitesi hücre içi kolesterolü ile birlikte artar. Üçüncüsü, hücre içine daha fazla LDL kolesterolünün girmesini sınırlamak amacıyla LDL geninin transkripsiyonunu azaltarak yeni LDL reseptör proteinin sentezi düşürülür.

**Kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin makrofajlar tarafından alınımı:** LDL alımı için oldukça özgün, reseptör aracılı metabolik yola ek olarak, dolaşımdaki makrofajlar yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivitesine sahiptir. Geniş bir ligand bağlama özgünlüğüne sahip bu reseptörler kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin endositozisine aracılık edebilirler. Dolaşımdaki LDL'yi reseptörler tarafından tanınabilen ligandlara

dönüştüren olay, apo B'nin asetilasyonu veya oksidasyonudur. Apo B'nin değişiminde ilk basamak LDL lipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonudur. Bu işlem E vitamini gibi antioksidanlar tarafından inhibe edilebilir. LDL reseptörleri tarafından alınanın tersine, makrofajlar tarafından yakalanan modifiye LDL, hücre içi kolesterol düzeylerini etkilemez. Bu yüzden kolesterol bu hücrelerde birikir. Değişmiş LDL'lerin makrofajlar tarafından aşırı alımı bu hücrelerin köpük (foam) hücrelerine dönüşmesine neden olur. Köpük hücreleri aterosklerotik plak oluşumuna katılırlar.

#### **D. Yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin metabolizması:**

HDL partikülleri karaciğerde sentezlenir ve ekzositoz ile kana salıverilirler. Bu partiküller bir grup önemli işlevi gerçekleştirirler. a) apo C-II'nin dolaşımdaki deposu olarak görev alırlar, b) ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü uzaklaştırırlar ve esterleştirirler, c) yer değiştirme reaksiyonuyla kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye transfer ederler, d) kolesterol esterlerini karaciğere taşırlar. HDL karaciğerde yıkılır ve kolesterol salıverilir. HDL dokulardan aldığı serbest kolesterolü esterleştirmek için LCAT (lesitin kolesterol açil transferaz, diğer adıyla fosfotidilkolin kolesterol açil transferaz-PCAT)'ı kullanır.

**Apolipoproteinlerin bir deposu olarak HDL:** HDL partikülleri normal lipoprotein metabolizması için gereksinim duyulan apolipoproteinlerin kaynağı olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda şilomikron kalıntıları ve LDL'lerin reseptörlere bağlanarak hücre içine alınmalarından önce bu apoproteinlerin çoğunu geri alırlar.

**HDL'nin serbest kolesterol alımı:** Yeni salgılanan HDL'ler ağırlıklı olarak esterleşmemiş kolesterol, fosfolipid (daha ziyade fosfotidilkolin) ve apo A, apo C apo E'nin dahil olduğu bir grup apolipoproteinleri içeren disk şeklinde partiküllerdir. Bu partiküller, periferel hücre membranlarının yüzeyinde ve diğer lipoproteinlerde bulunan esterleşmemiş kolesterolü alarak LCAT vasıtasıyla esterleştirirler. Esterleşmiş kolesterol HDL partikülünün iç kısmında depolanarak partikülün küresel bir yapı kazanmasına neden olur. Daha sonra

bu esterler karaciğerde yıkılmaları için HDL'den VLDL'ye transfer edilir. Böylece periferel dokulardan kolesterol uzaklaştırılmış olur.

**Serbest kolesterolün esterleşmesi :** Serbest kolesterol HDL tarafından bir kez alındıktan sonra, hemen LCAT tarafından esterleştirilir. LCAT karaciğerde sentezlenen bir plazma enzimidir ve HDL'nin apo A-I'i tarafından aktifleştirilir. Bu enzim sayesinde fosfatidilkolinin 2. karbonuna bağlı yağ asiti doğrudan kolesterole transfer edilir ve geriye lizofosfatidilkolin kalır. Oluşan kolesterol esteri hidrofobik özelliktedir ve HDL içinde etkili bir biçimde tutulduğu için artık membrana transfer edilemez. Ester kolesterolün HDL'den uzaklaştırılmasını sağlayan tek mekanizma onun kolesterol ester transfer proteini (CETP) tarafından VLDL'ye transfer edilmesidir. Daha sonra da LDL içinde kalan ester kolesterol, bu partikül bir hücre tarafından alınıncaya kadar burada kalır. Plazmadaki kolesterolün yaklaşık üçte ikisi yağ asiti ile esterleştirilir (Karaciğer hastalığında azalmış bir plazma kolesterol ester konsantrasyonu gözlenir. Bu durum fosfatidilkolin üretiminde bir eksiklikten yada LCAT yokluğundan kaynaklanabilir).

**HDL'lerin akibeti:** Küresel HDL partikülleri karaciğer tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla alınır ve kolesterol esterleri yıkılır. Kolesterol böylece ya lipoproteinlerin bünyesinde tekrar paketlenir, ya safra asitlerine dönüştürülür ya da vücuttan uzaklaştırmak için safraya salgılanır (18).

## **2.6. DİABETES MELLİTUS**

### **Tanımı:**

Diabetes mellitus, kanda glukoz seviyesinin artması ve glukozüri ile karakterize kronik bir hastalık olarak tarif edilebilir. Kan glukozu seviyesi üzerinde etkili olabilen bir çok faktör mevcut olduğuna göre, diabetin kısmen kalıtsal, kısmen çevresel ve kısmen hormonal sebeplerin beraberce devreye girmesinin bir sonucu olduğu ileri sürülebilir (19).

Diabetes mellitus çok sık rastlanan endokrin hastalıktır. Tanı standartları çok farklı olduğu için miktarını tam olarak saptamak zordur. Yine de eğer tanıda açlık hiperglisemisi kriter olarak alınırorsa oranı % 1- 2 dir (20 ).

#### **Tanı :**

Semptomatik diabet'in tanısı zor değildir. Osmotik diürece ait bulgu ve semptomları olan aynı zamanda hiperglisemisi bulunan bir hasta geldiği zaman bu hastada diabet var diyebiliriz. Benzer şekilde açlık plazma glukoz konsantrasyonları yüksek olan asemptomatik hasta için de karar vermek zor değildir. Sorun asemptomatik bir hastanın çeşitli nedenlerle diabetik olarak adlandırılıp açlık glukoz konsantrasyonunun normal çıkması halinde belirir. Bu hastalarda oral glukoz tolerans testi yapılır ve eğer anormal değerler saptanırsa, glikoz toleransının bozulduğuna inanılır. Ayrıca bir çok değişik sebepten dolayı oral glikoz tolerans testinde normal cevap görülmeyebilir. Bu problemlerin üstesinden gelmek için Amerikada, National Diabetes Data Group of the National Institutes of Health, 1979' da oral glikoza bağlı olan ve diabetin teşhisinde kullanılabilecek bir takım kriterler ortaya koymuştur.

1- Açlık kan glukoz konsantrasyonunun 140 mg/dl ve üstünde olması (En azından iki kere ölçüm yapılmalı).

2- 75 gr glukoz yüklemesinden sonra: 2.saatte venöz plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl. den büyük veya eşit olması ve aynı 2 saat içerisinde başka bir zamanda aynı değer elde edilmesi ve iki değerinde 200 mg/dl olması halinde tanı konulabilir.

Eğer 2 saat içindeki değer 140 ve 200 mg/dl arasında ise ve aynı 2 saat içinde elde edilen diğer değer 200 mg/dl'ye eşit veya ondan büyükse glukoz toleransının bozukluğundan bahsedilebilir. Bu kategoriye giren insanların açlık hiperglisemisi veya semptomatik diabete sahip oldukları yorumu getirilebilir ( 12, 20 ).

**Sınıflandırma :** Diabete ait bir sınıflama aşağıda verilmiştir. Temel kategoriler primer ve sekonder ayırımı hariç National Group' unki ile aynıdır ( 20).



**Primer:**

1. İnsüline bağımlı diabetes mellitus ( IDDM: Tip I )
2. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus ( NIDDM:Tip II )
  - a ) Obez olmayan NIDDM
  - b ) Obez NIDDM
  - c ) MODY ( Gençlerde görülen yetişkin tip diabet )

**Sekonder:**

1. Pankreatik hastalıklar
2. Hormonal anormallikler
3. İlaçların stimüle etmesi
4. İnsülin reseptörü anormallikleri
5. Genetik sendromlar
6. Diğer

**Pankreatik hastalık:** Alkoliklerdeki kronik pankreatit asıl sebeptir. Beta hücrelerin kütsel hasara uğramaları asıl etyolojik mekanizmadır. Enfeksiyon ve travmaya bağılı pakreas yetmezliklerinde de beta hücreleri hasara uğrayabilir.

**Hormonal nedenler:** Feokromasitoma, akromegali, Cushing sendromu, steroid hormanların terapötik olarak verilmesidir. İleri derecede yanıklar, yaşamı tehdit eden hastalıklar, akut miyokard enfarktüsüne bağılı olarak oluşan "stres hiperglisemisi" glukagon ve katekolaminlerin endojen olarak salınımına bağılıdır. Hormonal hipergliseminin mekanizmaları insülin salınımındaki bozukluk ve insülin direncinin indüksiyonu gibi olayların kombinasyonlarıdır.

**İlaçların stimüle edilmesi:** Birçok ilaç hiperglisemiye yol açabilir. Genellikle glukoz toleransının bozulmasına yol açarlar .

**insülin reseptörü anormallikleri:** Hiperglisemi ve ketoasidoz düzeyindeki anormalliklerin sonucu olarak ortaya çıkar. Disfonksiyon, reseptördeki nicel veya nitel defektlerden yada ona karşı olan antikorlardan meydana gelir.

**Genetik sendromlar:** Birçok genetik sendrom bozulmuş glukoz toleransı veya hiperglisemi ile ilişkilidir. En sık rastlanan üç tane genetik sendrom: Ataksiya-telanjiektazia, myotonik distrofi ve lipodistrofidir.

**Diğerleri:** Tam olarak belirlenmemiştir ve etyolojik şemada belli bir yere konamayan bazı durumları kapsar. Sekonder bazı nedenlere bağlı olan anormal bir karbohidrat metabolizmasının görünümü, temelde diabetin varlığını göstermez. Bazen sekonder bir hastalık hafif, asemptomatik ve primer diabeti ortaya çıkarabilir (20 ).

### **Tip II Diabetes Mellitus (NIDDM) :**

Diabetin en sık görülen şekli erişkin yaşta başlayan yada tip II adı verilen, en azından başlangıçta insülin gerektirmeyen, ketoz eğilimi olmayan tipidir. Sıklıkla erişkin yada yaşlı kişilerde görülür. Bu tip diabetin gelişmesinde genetik faktörlerin kesin rol aldığı gösterilmiştir. Genel olarak hastalığın genetik olarak kararlaştırılmış olduğu başlangıç evresinden (prediabet), sadece azalmış glukoz toleransının bulunduğu kimyasal evreye, son olarakta aşikar diabete doğru gelişerek ilerlediği kabul edilmektedir. Bu seyir genellikle bu tip diabeti ortaya çıkaran etkenlere bağlı olarak yavaş veya daha hızlı olabilir. Erişkin tipi diabetin yerleşmesinde anahtar faktörün beta hücrelerinin glukoz uyarısına karşı insülin yanıtında bozulma olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte primer defekt azalmış reseptör duyarlılığı gibi, doku insülin duyarlılığında azalmaya bağlı olabilir.

Günümüzde, tip II diabetin homojen bir hastalık olmadığı, genetik ve fizyopatolojik açılardan değişik hastalık grupları içerdiği kesindir. Dünya Sağlık Teşkilatı ( WHO ) ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü obezitenin, genetik faktörden daha ağır basan bir etyolojik etken olduğunu kabul ederek tip II diabeti kilo fazlalığına ve azlığına bağlı olarak iki alt gruba ayırmıştır.

Tip II diabet çoğu zaman 40 yaş üzerinde ortaya çıkmaktadır. Fakat gençlerde de ketoza eğilimli olmayan ve insülin tedavisi gerektirmeyen diabet tipi görülebilir. Bu gözönüne alındığında tip II diabet ikiye ayrılır.

I. MOD: Yetişkin diabeti (Matüriety Onset Diabetes )

II. MODY: Gençlerde görülen yetişkin tipi diabet (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Genetik faktör MODY'de, MOD'da olduğundan daha önemli bir rol oynar. MODY'nin otozomal dominant yolla geçtiği düşünülmektedir.

Seyrekte olsa bazı tip II diabetler, genetik kökenli çeşitli hastalıkların seyrinde de görülebilir (Böyle durumlarda diabet, esas hastalığın klinik tablosuna eklenir). Bu tür özellik gösteren ve oldukça az rastlanan kırka yakın genetik hastalık tanımlanmıştır.

Son olarak tip II diabet içerisinde şu alt gruplar alınabilir:

•Gestasyonel diabetler

•Pankreas, endokrin ve metabolik hastalıklar seyrinde görülen sekonder diabetler

• İatrojenik diabetler (21,22,23,24)

### **Tip II DM fizyopatolojisi**

Tip II NIDDM' lu hastalarda iki tür fizyolojik defekt vardır: Anormal insülin salgılanması ve hedef dokularda insüline direnç. Hangisinin primer olduğu bilinmemektedir.

Tip II NIDDM' un gelişim seyrinde üç aşama görülür:

**1-Plazma glukozu, bariz insülin direncine rağmen normal kalır. Çünkü insülin düzeyleri yükselmiştir.**

**2-İnsülin direnci öyle kötüleşme eğilimi gösterir ki yüksek insülin konsantrasyonlarına rağmen, glukoza toleranssızlık postprandiyal hiperglisemi ile kendini gösterir.**

**3-İnsüline direnç değişmez, fakat insülin salınımı azalır, bu da açlık hiperglisemisine ve belirgin diabete yol açar.**

Bazı otoriteler insüline direncin primer olduğuna inanır ve hiperinsülineminin sekonder olduğunu söylerler. İnsülin salgılanımı, direnç durumunu kompanse etmek üzere yükselir. Fakat, insülinin fazla

salgılanmasının insüline direnç oluşturmada da mümkündür. Primer bir adacık hücre defekti insülinin fazla salgılanmasına yol açarak insüline direnç oluşturabilir.

Açıklayıcı hipotezlere göre: Karaciğerde insülin ile stimüle olan yağ sentezi VLDL aracılığı ile kasta sekonder olarak yağın birikmesine yol açar. Artan yağ oksidasyonu glukozun alınımını ve glikojen sentezini bozar. İnsülinin salgılanmasındaki azalma adacıklarda glukozun toksik etkiler yaratmasına bağlı olabilir yada temelde yatan bir genetik defekten kaynaklanabilir.

NIDDM'lu hastaların çoğu obezdir ve obezite zaten kendi başına insüline direnç yaratır. NIDDM'luların obez olmayan akrabalarında hiperinsülinemi görülebilir ve insüline hassasiyet azalabilir. Yani obezite direncin tek nedeni değildir.

Özetle, NIDDM'nin karakteristik özelliği insülin salgılanmasında defekt ve insülin direncidir. İkisi de diabetin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Çünkü genelde anlamlı düzeyde insülin rezistansı olan obez insanlarda normal glikoz toleransı olabilir. Beta hücresi lezyonuna bu tip insanlarda pek rastlanmaz. NIDDM'da beta hücresi kütlesi olaydan uzak kalır, bu durum tip I diabettekinin tersidir. NIDDM' da alfa hücre popülasyonu artış gösterir. Bu durum  $\alpha/\beta$  oranında artışa neden olur. Bunun sonucunda NIDDM'a özgü olarak glukagon insüline oranla daha fazla salgılanır.

NIDDM'lulardaki insülin direnci insülin reseptörlerinde sayıca azalma ile bağlantılı olsa da, direncin büyük kısmının postreseptör tipinde olduğu belirtilmiştir. Uzun zamandan beri tip II diabetli hastaların pankreasında amiloid birikimi olduğu bilinmektedir. Bu madde 37 aminoasitli bir peptid olan amilindir. Amilin, salgı granüllerinde insülin ile beraber paketlenir ve insülin salgılanmasına cevap olarak salınır. Adacıklarda birikmesi ise insülin direncine sekonder olarak aşırı üretimin bir sonucu olabilir. Alternatif olarak, adacıklarda amilin birikmesi uzun dönemde NIDDM'lu hastalarda insülin üretiminin bozulmasına yol açabilir.

İnsüline direncin mekanizması ne olursa olsun, fizyolojik sonuçlar belirsizdir. Major metabolik bloğun daha çok glikojen sentezinde olduğu düşünülmektedir.

Tip II NIDDM'un nadir bir türü de insülin reseptörlerine bağlanmayan anormal insülinin üretimine bağlıdır (20).

### **Tip II DM ve klinik :**

Semptomatik DM'un bulguları hastadan hastaya değişir. Hastalar genellikle hiperglisemi ile ilişkili semptomlar yüzünden tıbbi yardıma başvururlar. Bunlar polidipsi, poliüri ve polifajidir.

Tip II DM genellikle orta yaş veya üstünde başlar. Klasik olarak hasta şişmandır. Semptomlar tip I'e göre daha yavaş gelişir ve çoğu kez asemptomatik hastalar rutin biokimyasal incelemeler esnasında kan şekeri yüksekliği ile teşhis edilirler. Bu kişilerde tip I' in aksine kan insülin düzeyleri normal, hatta yüksektir, ama hiperglisemi miktarına göre düşük sayılır, yani rölatif bir insülin eksikliği mevcuttur. Başka bir deyişle, diabet olmayan normal bir kişide plazma glukozu yükseltirirse buna insülin cevabı tip II diabetikten daha fazla olacaktır. Bu durum tip II diabette insülin salgılanması defektini yansıtır.

Obezitenin insülin rezistansı ile ilgili olduğu bilinmektedir ve bu durum hiperglisemi gelişmesinde önce ve sonra görülen hiperinsülinemiden sorumlu tutulmaktadır. Bu görüş obez hiperglisemiklerin zayıflatıldığında hipergliseminin kaybolması ve insülin cevabının artması ile kanıtlanmıştır. Obeziteye bağlı olmayan primer insülin rezistansı bu tip diabetin fizyopatolojisinde suçlanmaktadır. Ayrıca hedef organ rezistansı ile reseptör duyarsızlığı veya azlığı araştırılmaktadır.

Tip II DM' da glukagon metabolizması daha komplekstir. Açlık kan şekeri büyük miktar insülinle düşürüldüğünde, alınan gıdalara karşı olan abartılı glukagon cevabı bastırılamaz. Alfa hücre fonksiyonu anormal kalır.

Belirlenemeyen nedenlerle tip II diabette ketoasidoz gelişmez. Kompanse edilemeyen süreçte bunlar hiperozmalar nonketotik komaya girme eğilimindedirler. Bir hipoteze göre; ketoasidoz mevcut değildir, çünkü karaciğer glukagona dirençlidir ve malonil KoA düzeyleri yüksek kalır, bu yüzden yağ asidi oksidasyonuna ihtiyaç azalır ve ketojenik yol inhibe olur.

Kilo verme durumu olduğunda, hastalar sadece diyetle idare edilebilirler. Diyetle tedaviyi başaramayan hastaların çoğunluğu sülfanilürelere cevap verirler. Fakat hiperglisemideki düzelme diabetin vücuttaki patolojik etkilerinin kontrolünde yeterli olmayabilir. Bu nedenle tip II diabetli hastaların bir kısmına insülin tedavisi gerekebilir (20 ).

## **2. 7. DİABETES MELLİTUS VE LİPİD METABOLİZMASI**

Diabetle ilişkili primer bir lipid metabolizması bozukluğu bilinmemektedir. Böyle bir bozukluğun varlığı ancak diabetin kontrol altına alınıp, karbohidrat kullanımının normal olduğu sırada dolaşımda anormal lipidlerin varlığının saptanması halinde ileri sürülebilir ( 25 ).

Diabetteki anormal lipid metabolizmasının mekanizmasını incelemek için, insülinin lipid metabolizmasına etkilerini gözden geçirmekte yarar vardır. insülinin lipid metabolizması üzerine dört major etkisi vardır:

1. İnsülinin adipositler üzerine etkisi
2. Karaciğerde VLDL-trigliserid sentezi üzerine etkisi
3. Lipoprotein lipaz üzerine etkisi
4. HMG-Co A redüktaz enzimi üzerine etkisi ( 26 ).

### **1. İnsülinin adipositler üzerine etkisi**

Hücre içi TG miktarı, trigliseridlerin hidrolizi ve yeniden sentezi arasındaki denge ile belirlenir. Hormana duyarlı lipaz (Mobilize edici lipaz) hücre içi TG hidrolizinde primer aracıdır. İnsülinin hormana duyarlı lipaz aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. TG'lerin hidrolizi ile serbest yağ asitleri ve gliserol oluşur. Açığa çıkan gliserolün büyük kısmı hücre dışına difüze

olduğu için plazma gliserol konsantrasyonu intrasellüler lipolizin bir göstergesi sayılabilir.

Adipositler içindeki yağ asidinin reesterifikasyonu için  $\alpha$ -gliserofosfat gereklidir. İnsülin, glukozun intrasellüler akımını uyararak,  $\alpha$ -gliserofosfatın glikolizis yolu ile üretimini artırır. İnsülin eksikliğinde hormona duyarlı lipazın inhibisyonu sağlanmadığı için yağ dokusundan büyük miktarda SYA ve gliserol salgılanır.

Görülüyor ki, endojen insülin sekresyonu hormona duyarlı lipazı inhibe etmesi ile birlikte SYA'lerinin reesterifikasyonunu uyarmaktadır. Böylece SYA'lerin salınımında insülin ana regülatör rolü oynar.

## **2 . İnsülinin karaciğere etkisi**

Periferal adipositlerden mobilize olan SYA'leri karaciğerde, şu üç yoldan birini izleyerek, metabolize olurlar:

1. Mitokondriumda oksidasyonla enerji üretiminde kullanılabirler.
2. Keton cisimciklerine çevrilebilirler.
3. Trigliseridlere reesterifiye olabilirler.

İnsülinin karaciğerde TG sentezine direkt pozitif etkisi, yağ asitlerinin karaciğere taşınmasında ise negatif etkisi gözlenmektedir. Bunlardan, TG üzerine olan etkisi daha önemlidir.

Diabetik hastalarda TG üretim hızı ile serum insülin konsantrasyonu arasında çelişkili bir ters ilişkili mevcuttur. İnsülin, karaciğerde TG sentezini uyarırken; periferal dokuda lipolizi baskıladığı için plazma SYA konsantrasyonu azalır. Plazma SYA konsantrasyonunun düşmesi reesterifikasyonu önlediği için hepatic TG sentezi büyük oranda azalır (27).

## **3. İnsülinin lipoprotein lipaz üzerine etkisi**

LPL , TG'lerin kandaki TG'den zengin lipoproteinlerden klerensini sağlayan bir enzim sistemidir. Apo C-I ve C-II LPL'ı aktive eder, C-III ise inhibe eder.

Adipoz dokuda insülin, LPL sentezini ve kapiller endotelinin lüminal yüzeyine geçişini artırır. LPL'nin yeterli aktivitesinin devamı için insüline

ihtiyacı vardır. İnsülin eksikliği, plazma ve yağ dokusu LPL seviyelerinde azalma ile sonuçlanır (28).

#### **4 . İnsülinin HMG CoA redüktaz üzerine etkisi**

Hidroksimetilglutaril CoA redüktaz kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak kabul edilir. İn vitro insülin eklendiğinde HMG CoA redüktaz aktivitesi artar. Bu uyarımın mekanizması henüz tam anlaşılammıştır (29). Bu artışın in vivo olarak ölçülen kolesterol sentezini etkilediği açık değildir. Doku kültürlerindeki fibroblastların insülinde yetersiz bir ortamda gelişikleri zaman normal miktarda LDL-reseptörü geliştirmedikleri gösterilmiştir. Yeterli insülin eklenince hücrelerin reseptör oluşturma, LDL'yi alıp parçalama yeteneği düzelir.

DM'ta LDL-kolesterolün glikozillenmesi, bu maddenin reseptörler tarafından tanınmasını engeller ve LDL'nin yarı ömrü uzar. Glikozillenmiş kollajenin LDL'yi normal kollajene göre 2-3 kat fazla tuttuğu saptanmıştır. Ayrıca HDL'nin glikozillenmesi de ters kolesterol taşınmasında aksamaya neden olmaktadır (30).

DM ile hiperlipidemiler arasında sıkı bir ilişki vardır. Erken ateroskleroz gelişen diabetik hastalarda hiperlipidemi çok sık görülmektedir. Bir çok araştırmaya göre, diabette açlık hiperlipoproteinemi sıklığı %30-40'tır (2,31,32).

Diabette hiperlipideminin görülme sıklığı diabetin tipi ve ciddiyeti, kan şekeri kontrolü, beslenme durumu, yaş ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir. Bu faktörlerin bir veya birkaçının birlikte bulunmasına göre, diabetik popülasyonda hiperlipidemi sıklığı %20-70 arasında değişir. Özellikle zayıf kontrollü diabetiklerde diabet olmayanlara göre yüksek plazma lipid seviyelerinin oluşumu için çeşitli sebebler vardır. Birincisi; insülin intermedier lipid metabolizmasının ayarlanmasında ve diabetik kontrolde önemli rol oynadığı için plazma lipoprotein metabolizması üzerinde de etkili olur. İkinci olarak; birçok tip II diabetik hastalar obezdirlir ve obezite hiperlipideminin gelişmesine yol açabilir. Üçüncüsü, her ne kadar diabet ve hiperlipidemi



toplumda yaygın, fakat farklı genetik bozukluklar ise de, her iki bozukluk aynı kişide tesadüfen bir arada bulunabilir (28).

Eisler ve Adlersberg, ketoasidoz ve böbrek hastalığı olmayan pek çok diabetik hastada, serum serbest yağ asitleri ve trigliserid seviyelerinde yükselme olduğunu tespit etmişler. Bu tespitin sonucu olarak, lipid metabolizmasının düzenli işlemesi için karbohidrat metabolizmasının düzenli olması gerektiğine dikkat çekmişlerdir (33).

Kan şekeri kontrol altında olmayan diabetik hastalarla, bozulmuş glukoz toleransına sahip olgularda, hafif ve orta derecede lipoprotein metabolizması değişikliği ikincil olarak gelişen ve sık görülen bir problemdir (3,34,35,36).

Lipoprotein anomalileri en yüksek sıklıkla ketoasidozdaki hastalarda görülür. Diabetin sınıflamasına giren hastalarda VLDL, TG ve LDL-K yükseklikleri görülür. HDL-K'ün nasıl etkileneceği kesin değildir. İyi izlenen hastalarda VLDL ve LDL sentezinin arttığı, LDL katabolizmasının azaldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda plazmadan VLDL temizlenmesinin yavaşladığına ait bir defektin lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin değişmesiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. En son bulgular insülinin LPL reseptör aktivitesine etkili olduğunu göstermiştir (12).

Hipertrigliseridemi, diabetli hastalarda gözlenen en yaygın lipid anomalisidir (28,37). Yükselen trigliseridler için çeşitli mekanizmalar varsayılmaktadır. Bunlar diabetin tipine, genetik hiperlipeminin varlığına ve analiz yöntemine bağlı olarak değişirler (37). Hipertrigliseridemi, genellikle VLDL ve daha az sıklıkta da plazmada şilomikronların birikmesiyle oluşur (28).

DM'un iki farklı tipinde obezite, yaş, insülin seviyelerinde farklılıklar olduğu gibi lipoprotein metabolizmasında gelişen değişiklikler de farklıdır (3).

#### **Tip I ( IDDM ) diabetes mellitus'ta LP metabolizması:**

**VLDL metabolizması:** Oluşan değişikliklerin sorumlusu insülin eksikliği veya yokluğudur. Akut insülin yetersizliği VLDL metabolizmasında bir kaç değişikliğe yol açar (38). İlk olarak , "hormona duyarlı lipaz" aktivitesi

artarak, yağ dokusundan SYA mobilizasyonunda hızlı bir artış olur. Bu da karaciğerden artmış VLDL-TG salgılanması ile sonuçlanır. Ancak kronik insülin yetmezliğinde karaciğer SYA'lerini keton cisimciklerine çevirir ve VLDL-TG artmaz. Aynı zamanda insülin yetersizliğine bağlı olarak periferde LPL aktivitesi azalır, TG'lerin hidrolizi bozulur, bu olaylar plazmada VLDL ve şilomikronların birikmesi ile sonuçlanır (3,35,36). İnsülin tedavisi ile LPL aktivitesinin artışı ve TG seviyesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Tip I DM'lu hastalarda VLDL metabolizması diabetin kontrol derecesine bağlıdır. Glisemik kontrolü kötü olan hastalarda VLDL'nin hem artmış yapımı, hem de azalmış temizlenmesi söz konusudur (38). Tip I diabetiklerde kanın şilomikron ve trigliseridlerden arınmasındaki defektin heparin kullanımı ile ortadan kalktığı gösterilmesiyle, LPL aktivitesinin insülin yetersizliği nedeni ile baskılandığı anlaşılmıştır (39). Plazma LPL aktivitesinin indirekt ölçümünde yaygın olarak kullanılan post heparin lipolitik aktivitedir (PHLA). Tip I diabetli hastalarda plazma trigliserid klerensindeki defekt ile uygun olarak PHLA azalmaktadır (28).

**LDL metabolizması:** Plazma LDL düzeyleri hiperglisemi ve diabetin kontrol derecesine bağlı olarak değişir. Glisemi kontrolü iyi olmayan tip I DM'lu hastalarda LDL konsantrasyonu artar ve ancak yoğun insülin tedavisi ile düşer (35,40).

LDL'nin artmasından sorumlu olan mekanizmalar:

1. VLDL' nin artmış seviyesi
2. IDL'nin LDL' ye dönüşümünün artması
3. Apo B-100'ün enzimatik olmayan yolla glikozillenmesi sonucu LDL yıkımının azalması olarak sıralanabilir (8,41,42,43).

Ayrıca insülinin deri fibroblastları ile yapılan çalışmalarda insülinin LDL-reseptör sayısını arttırdığı da gösterilmiştir (44,45). Artmış LDL-K düzeylerinin diğer bir nedenle diabetik nefropati ve nefropatik sendrom gelişmesidir. Diabetik nefropati gelişmiş olan hastalarda lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler belirginleşir. Bu kişilerde lipoprotein(a) ve LDL'nin arttığı, HDL'nin ise azaldığı belirtilmektedir (7,46, 47).

**HDL metabolizması:** Uzun süre glisemileri kontrol altına alınmamış hastalarda HDL sıklıkla düşük bulunabilir (48,49,50 ).

HDL-K seviyeleri makrovasküler hastalık riskiyle ters orantılıdır. HDL-2, özellikle kardiyoprotektif olarak düşünölmektedir ve kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek olma eğilimindedir. Diabetiklerde, hem total HDL hem de HDL-2 diabetin süresinden bağımsız olarak düşüktür, HDL-3 artabilir (51).

HDL metabolizması LPL ve hepatik lipaz enzimleri tarafından etkilenmektedir. Her iki enzimde insüline duyarlıdır. Tip I diabette insülin eksikliğine bağılı olarak LPL aktivitesi azalır, böylece VLDL'den HDL'ye yüzey komponentlerin transferi ve HDL-3'ün HDL-2'ye dönüşümü bozulur (51). Hepatik lipaz (HL) aktivitesi ile HDL arasında ters ilişki saptanmıştır. Glisemileri kontrol altında olan tip I DM'lu hastalarda HL aktivitesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (52).

HDL'nin majör proteini apo A-1'in nonenzimatik glikozilasyonu da HDL katobolizmasını hızlandırır (51).

Albüminürili hastalarda idrarla HDL ve apo A-I kaybı olduğu gösterilmiştir (51).

Tip I DM'lu hastalarda HDL'nin TG içeriğı artmış, apo A-I ve A-II azalmıştır (53). Ancak glisemik kontrolü iyi olan hastalarda HDL normal veya yüksek bulunur (8,48).

### **Tip II DM'lu hastalarda lipoprotein metabolizması:**

**VLDL metabolizması:** Tip II DM'ta en sık görölen lipid anormalliğı artmış VLDL düzeylerine bağılı hipertrigliseridemidir. Bu kişilerde VLDL'nin %50 ile %100 oranında artabileceğı bildirilmiştir (8, 54).

Tip II DM'ta hem aşırı yapım, hem azalmış katobolizma gözlenmektedir (40,55, 56). TG artışının en önemli nedeni VLDL-TG'in artmış üretimidir. Bunun nedeni tam açıklanamamakla birlikte en geçerli hipotez, insülin direncine bağılı olarak gelişen rölatif insülin eksikliğii sonucu yağ dokusundan SYA salınımının artmasıdır (40,43).

VLDL-TG'in yavaşlamış katabolizma hızı LPL aktivitesinin düşük olması ile açıklanmaktadır (56,57). LPL' in VLDL' deki TG'leri parçalamak için iki kofaktörü vardır: Apo C-II (normalde VLDL üzerinde bulunan apoprotein) ve insülidir. Belirgin insülin rezistansı veya azlığı durumunda VLDL'den TG ayrılması bozulmaktadır (58).

Tip II DM'ta VLDL'nin TG içeriği artarak, VLDL'nin LDL'ye dönüşümü yavaşlamıştır. Ayrıca ters kolesterol taşınmasının aksaması, VLDL'nin serbest kolesterol içeriğinin artması ile izah edilmektedir (58,59).

Hipertrigliseridemi hiperkoagulabilite ve azalmış fibrinoliz ile ilişkilidir. Bu durum artmış koroner trombozu riskine katkıda bulunmaktadır (51).

**LDL metabolizması:** LDL düzeyi üç basamaktaki olayların etkileşimi ile ilgilidir.

1. VLDL'nin sentez ve sekresyonu
2. VLDL'nin LDL'ye dönüşümü
3. LDL'nin katabolizması

Tip II DM'ta LDL metabolizmasındaki değişiklikler her üç basamağında içermektedir.

İnsülin direnci sonucu gelişen rölatif insülin yetmezliğinde LDL reseptör sayısı azalmış, katabolizması yavaşlamıştır. LDL'nin katabolizmasını etkileyen bir diğer faktör LDL-apo B'nin nonenzimatik glikozillenmesidir. LDL reseptörleri tarafından kolaylıkla tanınmayan LDL-Apo B, makrofajlar tarafından fagosite edilir ve köpük hücreleri oluşur. Ayrıca kolesterol ester transfer aktivitesindeki azalma nedeniyle LDL' in serbest kolesterolü de artarak ateroskleroz riskini arttırmaktadır (7,55,61,60,62,63,64,65,66).

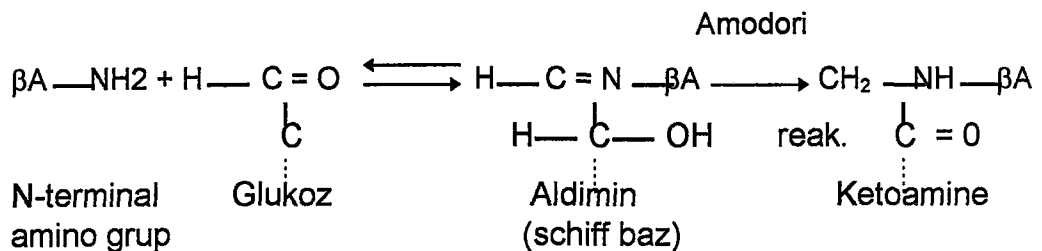
**HDL metabolizması:** Tip II DM' ta endojen TG yapımı artmış olan hastalarda HDL'nin azalması söz konusudur. HDL'nin azalmasının bir nedeni üretimin yavaşlaması, bir diğer nedeni de katabolizmasının artmasıdır. Üretimin yavaşlaması büyük oranda LPL aktivitesinde insülin direncinin yol açtığı azalma ile ilişkilidir. Azalan HDL düzeyi genellikle azalmış HDL-2 ile birlikte (53,55,62,63,64,67).

HDL'nin azalmasının yanısıra yapısı da değişmektedir. TG içeriği artmış, Apo A-I azalmış, kolesterol ve fosfolipidin Apo A-I'e oranlarının arttığı gösterilmiştir (53,62,64).

## 2. 8. GLİKOZİLLENMİŞ HEMOGLOBİN

Glikozillenme; şeker artıklarının potteinlerin amino gruplarına nonenzimatik ilavesiyle oluşur. İnsan erişkin hemoglobini genellikle Hb A (totalin % 97'si) Hb A2 (% 2.5) ve Hb F (%0.5)'den meydana gelir (11). Hemoglobin A'dan nonenzimatik glikozilasyonla oluşan Hb A1 komponenti ilk kez Allen ve arkadaşları tarafından 1958'de keşfedilmiştir (68) Allen ve arkadaşları, bazı glikozillenmiş hemoglobinlerin negatif yüklü olduklarını ve böylece katyon değişiren reçineler ile Hb A'dan daha hızlı göç ettiklerini tespit etmişlerdir. Bu hızlı hareket eden komponentleri Hb A1a, A1b, A1c olarak sıralamışlardır (68,69).

Normal erişkin eritrositlerindeki total hemoglobin'in % 5-10'unu oluşturan bu minör komponentlerin en önemlisi total hemoglobinin % 4-6'sını oluşturan Hb A1c'dir. Hb A1c, Hb A1'in yaklaşık %80'ini oluşturan major fraksiyondur. Glikozun aldehit grubu, hemoglobinin yapısında bulunan β-zincirinin N-terminal ucuna bağlanarak Schiff bazını, diğer adı ile aldimini oluşturur. Bu labil ürün pre A1c, daha sonra Amadori reaksiyonu ile ketoamin şekline dönüşerek stabil bir madde olan Hb A1c meydana gelir. Bu yapı ilk defa Higgins tarafından gösterilmiştir (68,69,70,71,72).



### **Diabetes Mellitus'da Glikozillenmiş Hemoglobin Tayininin Önemi:**

Hb A1c'nin değeri, eritrosit içi glukoz miktarının bir yansımasıdır ve kan şekeri hakkında bilgi verir. Glikozillenmiş hemoglobinin yarı ömrü, eritrositlerin yarı ömrü ile aynıdır. Böylece glikohemoglobin, genellikle geçen son 8-12 hafta içindeki glisemi durumunun göstergesidir (71,73).

Tip I diabette kan şekeri çoğu zaman sabit değildir. Bu hastalarda diabet ortaya çıktıktan hemen sonra kan şekeri tayini yapmak hiçbir yarar sağlamaz. Bu yüzden hastalığın tanı almasından önceki iki ayın ortalama kan şekeri miktarı hakkında bilgi veren glikolize hemoglobin miktarı tayini bu hastalarda tercih edilen bir yöntemdir (73).

Kontrol altına alınmış tip II diabette yapılan glikolize hemoğlobin tayini uygulanması çok gerekli olmayan bir araştırma yöntemidir. Buna karşın, kan şekeri miktarının değişkenlik gösterdiği, dengelenmemiş tip II diabette bu yöntem oldukça faydalıdır. Hb A1'in belirli aralıklarla belirlenmesi tedavinin yeterliliği hakkında önemli bilgiler verir (73).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Turgut Özal Tıp Merkezi Dahiliye-endokrin polikliniğinde tip II diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 82 kişi alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaşları 30 ile 65 arasında değişen, sigara içmeyen, herhangi bir nedenle hormon tedavisi almayan, kanser tedavisi görmeyen, böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunmayan ve herhangi bir lipid düşürücü ilaç almayan, son 6 ay içerisinde önemli bir rahatsızlık geçirmemiş sadece tip II DM tedavisi gören gönüllüler arasından seçilmiştir. Çalışmanın homojen özellik taşıması için, seçilen bu kişiler yaş ve cinsiyet farkları gözetilerek dört gruba ayrıldı:

Grup I: 30 ila 50 yaş arası erkekler, 21 kişi

Grup II: 50 ila 65 yaş arası erkekler, 17 kişi

Grup III: 30 ila 50 yaş arası bayanlar, 18 kişi ( menapoz öncesi )

Grup IV: 50 ila 65 yaş arası bayanlar, 26 kişi ( menapoz sonrası )

Kontrol grubu olarak biyokimya laboratuvarına tetkik yaptırmak amacıyla gelen kişiler arasından yaşı 30 ile 65 arasında olan, DM dahil hiç bir rahatsızlığı olmayan, herhangi bir hastalıktan dolayı tedavi görmeyen, sigara içmeyen, tümüyle sağlıklı ve gönüllü 50 kişi seçildi. Hasta gruplamasında olduğu gibi kontrol grubu da yaş ve cinsiyet farkı gözetilerek 4 alt gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen kişiler bir gece boyunca (en az 12 saat) aç kaldıktan sonra ertesi sabah kanları alındı. Alınan kan örneklerinin bir kısmı EDTA'lı tüplere aktarılarak Hb A1 analizi için saklandı. Diğer önemli bir kısmı kuru tüplere aktarılarak pıhtılaşması sağlandıktan sonra serum seperasyonu yapıldı

Elde edilen serum örnekleri aynı gün glukoz, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), HDL-K , apo A1 ve apo B analizinde kullanıldı.

**Serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein ölçümleri:** Serum TK ve TG düzeyleri, Beckman CX4 otoanalizöründe sırasıyla Choles-cinet ve Eli-Tech analiz kitleri kullanılarak enzimatik - kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü. Apo A1 ve apo B ise immünotürbidimetrik yöntem ile Ciba-Corning analizöründe çalışıldı. Kullanılan otoanalizör test yöntemleri laboratuvarımızda rutin olarak

uygulanen günlük kalite kontrol analizleri yardımıyla sürekli denetim altında tutuldu. Çalışmada kullanılan testlerin "day to day" tekrarlanabilirlik katsayısı (% CV) 2 ila 5 arasında değişmekteydi.

Serum HDL-K tespiti için Diasis firmasından temin edilen Mg-dextran sülfat çöktürücü solüsyonu kullanıldı.

Bu yöntemle göre: Bir endorf tüpü içine 100 µL serum 250 µL Mg-dextran sülfat reaktifi konur ve iyice karıştırılır. 10 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 8000 g'de 10 dakika santrifüj edilir. Üstte kalan berrak süpernatant alınır ve bu sıvıda yukarıda bahsedilen total kolesterol analiz yöntemiyle kolesterol miktarı tayin edilir. Dilüsyon oranı göz önünde tutularak (100 µL + 250 µL) elde edilen analiz sonucu 3.5 ile çarpılır ve HDL-K miktarı bulunur. Diğer fraksiyonlar çöktürülmüş olduğu için bulunan değer, yalnızca HDL- K'a ait değerdir.

Serum LDL-K düzeyi ise daha önce elde edilen total kolesterol, trigliserid ve HDL-K değerlerinden Fredwell hesaplama yöntemiyle hesaplandı (11).

Fredwell formülü :

$$\text{LDL-K} = \text{TK} - (\text{TG} / 5) + \text{HDL-K}$$

Serum VLDL-K = TG / 5 formülü ile hesaplandı .

Hb A1 ölçümü için EDTA'lı tüplerde saklanan tam kan örnekleri alınarak homojen olacak şekilde karıştırıldı. Bu ölçüm için Stanbio firmasınca üretilen; mikrokolon ion-exchange resin seperasyon yöntemiyle çalışan Glycohemoglobin Hb A1 test kitleri kullanıldı. Standart ve bilinmeyen için glikohemoglobin absorbans ( $A_{\text{gly}}$ ) ve total hemoglobin absorbans ( $A_{\text{tot}}$ ) değerleri kullanılarak R oranları hesaplandı:  $R = A_{\text{gly}} / A_{\text{tot}}$

$$\% \text{ glikohemoglobin} = \frac{\text{R bilinmeyen}}{\text{R standart}} \times \text{Standart konsantrasyon}$$



### **İstatistik:**

Bu çalışmada yapılan istatistiksel analiz ve grafik izimleri SPSS bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler için: iki ortalama arasındaki farkın önemli olup olmadığını belirlemek üzere; gruptaki denek sayısı göz önünde tutularak Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon ve korelasyon katsayısını belirlemek için Spearman korelasyon analiz yöntemi kullanıldı. Ayrıca aralarında anlamlı korelasyon bulunan parametreler için lineer regresyon analizi yapılarak ilişkileri formülüze edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza konu olan NIDDM'lu hastalarda lipid parametreleri yaş ve cinsiyete göre önemli değişiklikler arz etmektedir. İncelenen grupların homojen özellikler taşıması ve benzer gruplarla kıyaslanması için yaş sınırlarımızı 30 ila 50 arası ve 50 ila 65 arası olmak üzere ikiye ayırdık. Doğal olarak cinsiyette iki grup oluşturduğu için grup sayısı dörde yükseldi. Benzer gruplandırma hem kontrol hem de hastaları kapsadığı için sonuçta toplam sekiz grup ortaya çıktı. Özellikle bayanlar gruplandırılırken 50 yaş altına menapoz öncesi, 50 yaş üzerinede menapoz sonrası bayanların dahil edilmesine dikkat edildi. Böylece ortaya çıkan grupların yaş ortalamaları aşağıdaki gibiydi ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

**Tablo 3:** Grupların yaş ortalamaları

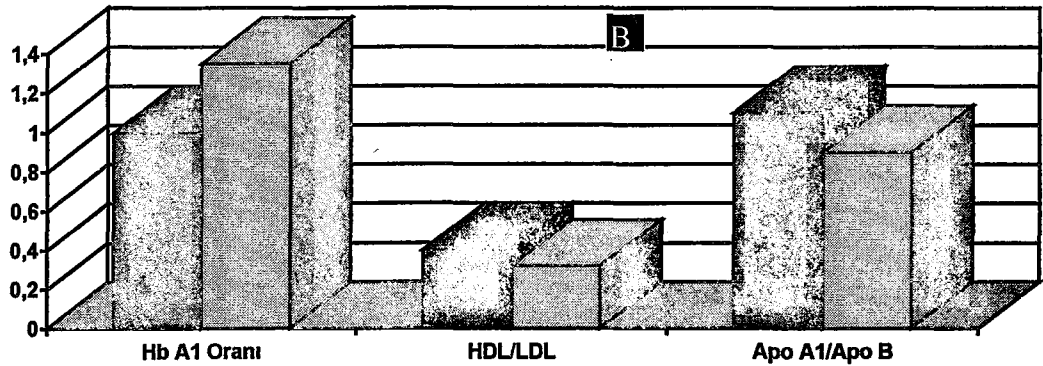
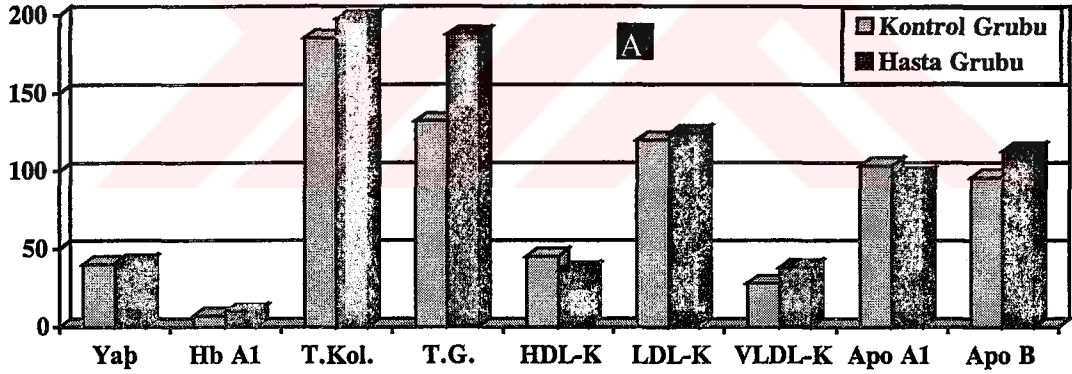
	<b>Kontrol grubu ort ± SEM</b>	<b>Hasta grubu ort. ± SEM</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaşı 50'nin altındaki erkekler</b>	40.27 ± 1.33	41.05 ± 1.26	0.6640
<b>Yaşı 50'nin üstündeki erkekler</b>	53.82 ± 1.10	55.53 ± 0.76	0.1838
<b>Yaşı 50'nin altındaki bayanlar</b>	39.64 ± 1.12	40.22 ± 1.37	0.5420
<b>Yaşı 50'nin üstündek bayanlar</b>	54.00 ± 0.89	55.85 ± 0.70	0.1390

## 1) Kontrol Grupları İle Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Tablo4: Yaşı 50'nin altındaki erkek olgularda analiz parametreleri grup ortalamaları

	Kontrol grubu ort ± SEM n=15	Hasta grubu ort. ± SEM n=21	U değeri	P değeri
Yaş	40.27 ± 1.33	41.05 ± 1.26	144.0	0.6640
Hb A <sub>1</sub>	7.19 ± 0.14	9.77 ± 0.36	8.5	0.0000*
T.Kolesterol	185 ± 9.31	197.67 ± 9.78	134.5	0.4604
T.G.	131.87 ± 13.9	187.33 ± 19.9	102.0	0.0749
HDL-K	45.20 ± 2.07	36.21 ± 2.23	72.0	0.0059*
LDL-K	119.73 ± 9.55	123.81 ± 7.56	138.0	0.5313
VLDL-K	28.00 ± 3.38	38.19 ± 4.28	111.0	0.1355
HDL/LDL	0.40 ± 0.03	0.32 ± 0.03	89.5	0.0290*
Apo A <sub>1</sub>	103.08 ± 2.70	96.97 ± 4.11	131.0	0.3946
Apo B	95.73 ± 4.79	112.63 ± 6.07	98.0	0.0562*
Apo A <sub>1</sub> / Apo B	1.10 ± 0.05	0.90 ± 0.06	74.0	0.0073*

50 yaş altı erkeklerde HDL-K düzeyi ve HDL-K/LDL-K; apo A-I/apo B oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p < 0.05$ ) bulunurken; diğer parametreler arasındaki fark anlamlı değildi.

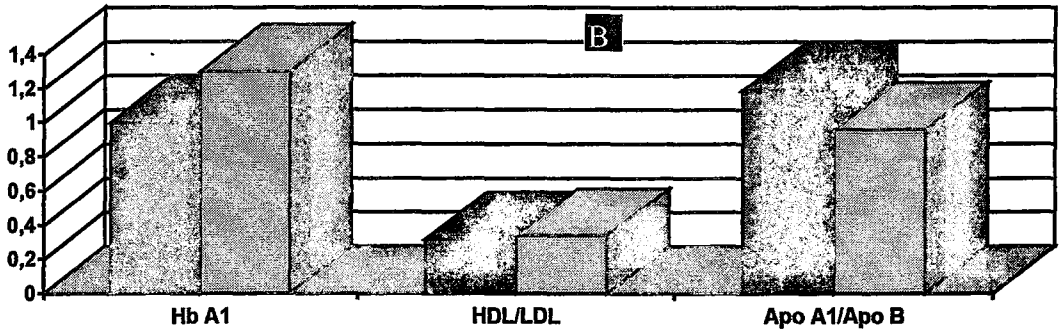
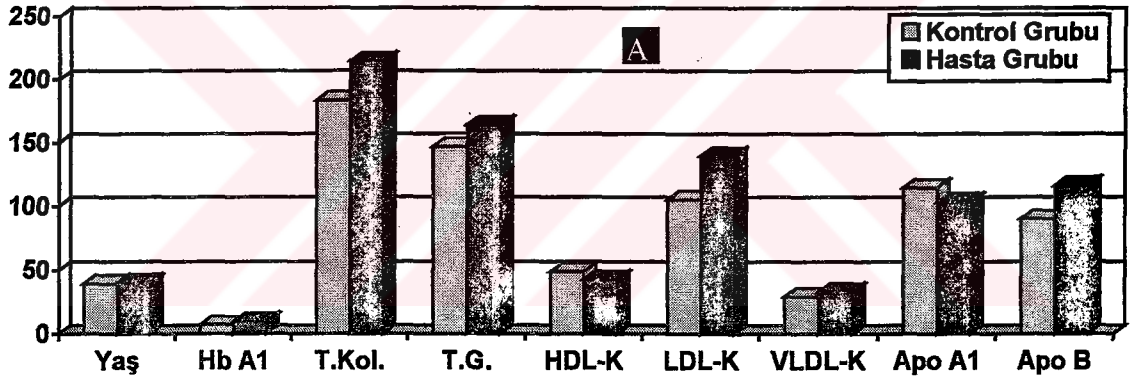


Şekil 5: Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları  
A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması  
B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması

**Tablo 5:** Yaşı 50 ve üstündek erkek olgularda analiz parametreleri grup ortalamaları

	Kontrol grubu ort. $\pm$ SEM n=11	Hasta grubu ort. $\pm$ SEM n=17	U değeri	P değeri
Yaş	53.82 $\pm$ 1.10	55.53 $\pm$ 0.76	65.5	0.1838
Hb A <sub>1</sub>	7.24 $\pm$ 0.13	9.45 $\pm$ 0.19	0.5	0.0000*
T.Kolesterol	207.73 $\pm$ 14.05	222.41 $\pm$ 14.38	77.5	0.4515
T.G.	168.27 $\pm$ 18.72	176.82 $\pm$ 19.34	89.0	0.8323
HDL-K	39.91 $\pm$ 2.22	45.24 $\pm$ 3.47	69.5	0.2553
LDL-K	134.18 $\pm$ 11.89	139.82 $\pm$ 10.22	90.0	0.8692
VLDL-K	33.64 $\pm$ 3.67	35.41 $\pm$ 3.87	89.0	0.8322
HDL/LDL	0.32 $\pm$ 0.04	0.34 $\pm$ 0.03	74.5	0.3705
Apo A <sub>1</sub>	108.82 $\pm$ 3.58	108.12 $\pm$ 4.37	80.0	0.5245
Apo B	93.27 $\pm$ 4.54	114.91 $\pm$ 5.76	42.0	0.0154*
Apo A <sub>1</sub> / Apo B	1.19 $\pm$ 0.08	0.96 $\pm$ 0.04	36.5	0.0073*

50 yaş üzeri erkeklerde apo B düzeyi ve apo A-I/apo B oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunurken; diğer parametreler arasındaki fark anlamlı değildi.



**Şekil 6:** Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları

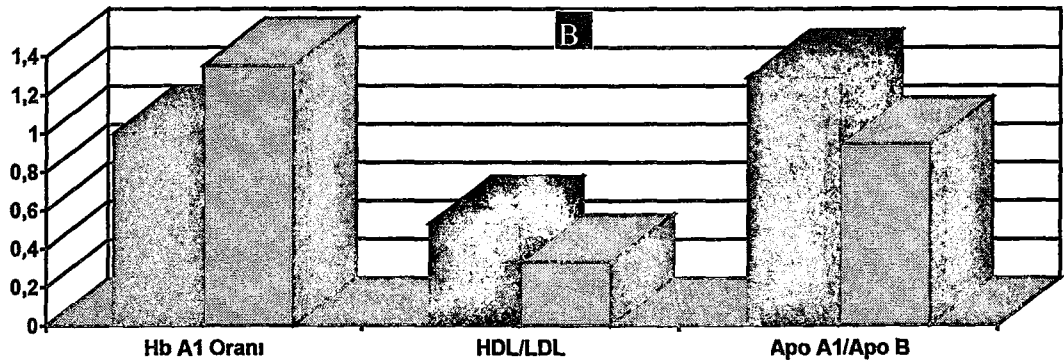
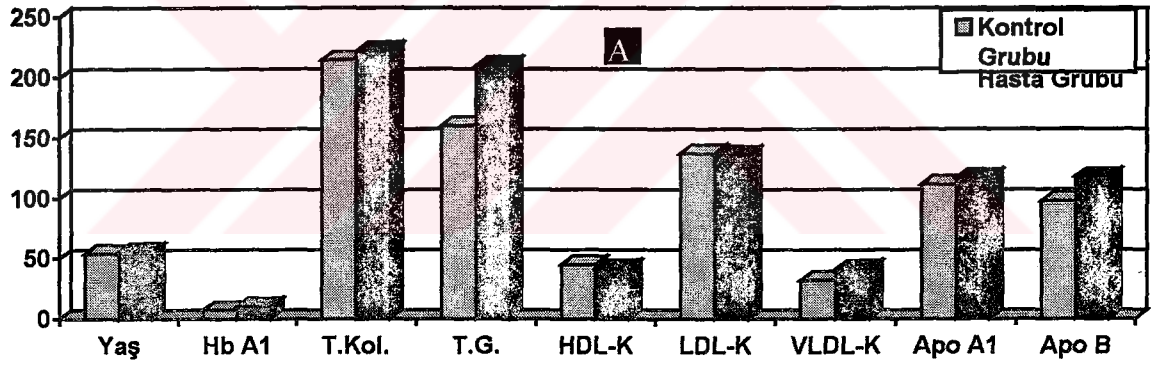
A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması

B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması

**Tablo 6:** Yaşı 50'nin altındaki bayan olgularda analiz parametreleri grup ortalamaları

	Kontrol grubu ort. ± SEM n=14	Hasta grubu ort. ± SEM n=18	U değeri	P değeri
Yaş	39.64 ± 1.12	40.22 ± 1.37	110.0	0.5420
Hb A <sub>1</sub>	7.25 ± 0.12	9.80 ± 0.32	3.0	0.0000*
T.Kolesterol	183.43 ± 9.63	214.33 ± 11.96	75.0	0.0526
T.G.	146.79 ± 26.36	164.00 ± 25.39	113.0	0.6214
HDL-K	48.93 ± 3.85	42.92 ± 3.45	94.5	0.2302
LDL-K	105.21 ± 9.45	139.44 ± 10.37	72.0	0.0402*
VLDL-K	29.29 ± 5.25	32.83 ± 5.10	112.5	0.6077
HDL/LDL	0.53 ± 0.08	0.33 ± 0.03	69.0	0.0301*
Apo A <sub>1</sub>	114.00 ± 3.66	103.23 ± 4.12	81.5	0.0907
Apo B	90.14 ± 2.89	115.88 ± 6.60	51.5	0.0046*
Apo A <sub>1</sub> / Apo B	1.29 ± 0.07	0.94 ± 0.07	38.0	0.0008*

50 yaş altı (menapoz öncesi) bayanlarda LDL-K ve apo B düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ( $p < 0.05$ ); HDL-K/LDL-K ve apo A-I/apo B oranları düşük ( $p < 0.05$ ) bulunurken; diğer parametreler arasındaki fark anlamlı değildi.



**Şekil 7:** Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları

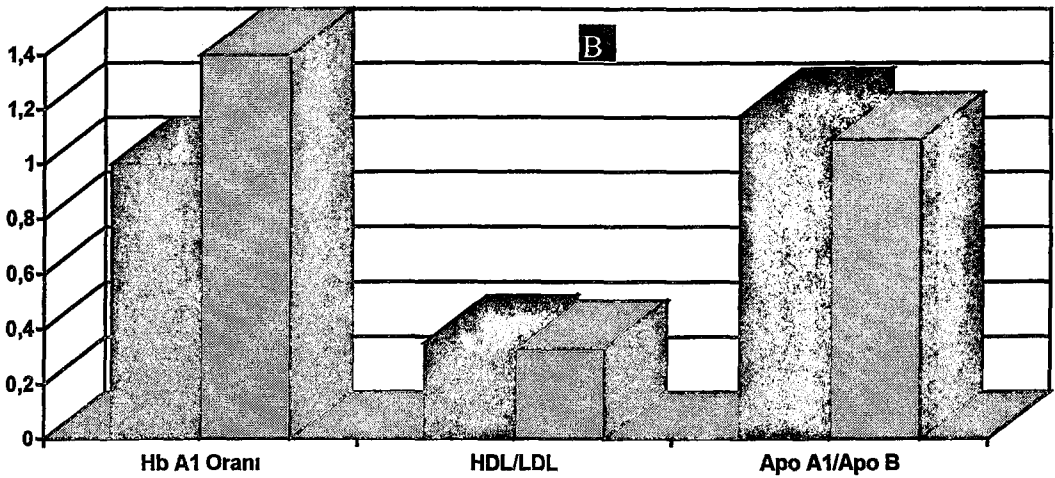
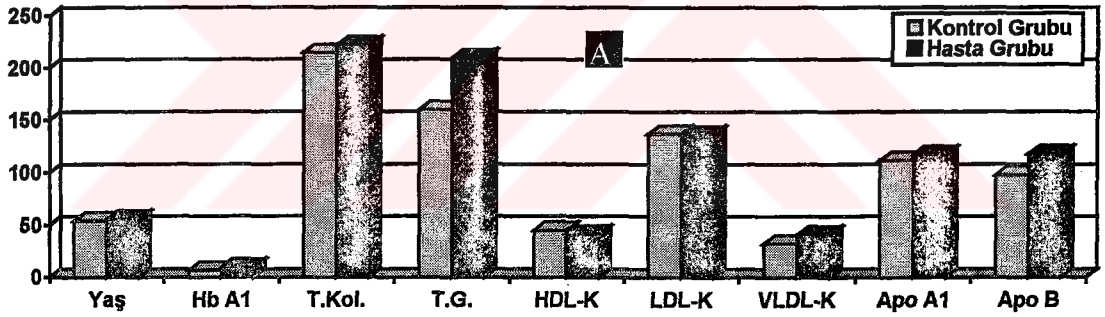
A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması

B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması

**Tablo7: Yaşı 50 ve üstündeki bayan olguların analiz parametreleri grup ortalamaları**

	Kontrol grubu ort ± SEM n=10	Hasta grubu ort ± SEM n=26	U değeri	P değeri
Yaş	54.00 ± 0.89	55.85 ± 0.70	88.5	0.1390
Hb A <sub>1</sub>	7.24 ± 0.15	10.24 ± 0.29	0.0	0.0000*
T.Kolesterol	214.40 ± 12.77	222.12 ± 9.70	118.5	0.6845
T.G.	160.20 ± 27.05	209.73 ± 22.26	92.0	0.1794
HDL-K	45.10 ± 3.33	41.69 ± 3.15	100.5	0.2963
LDL-K	137.10 ± 12.31	136.31 ± 7.88	127.5	0.9296
VLDL-K	32.20 ± 5.42	41.08 ± 4.35	96.0	0.2292
HDL/LDL	0.35 ± 0.03	0.33 ± 0.03	106.5	0.4060
Apo A <sub>1</sub>	111.80 ± 1.57	117.04 ± 4.18	109.5	0.4686
Apo B	97.70 ± 5.75	117.86 ± 6.35	78.0	0.0662
ApoA <sub>1</sub> /Apo B	1.18 ± 0.08	1.09 ± 0.10	80.0	0.0772

50 yaş üstü (menapoz sonrası) bayanlarda hiçbir parametre kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunamadı (Hasta grubunun kontrol grubundan ayıran Hb A1 hariç)



**Şekil 8: Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları**

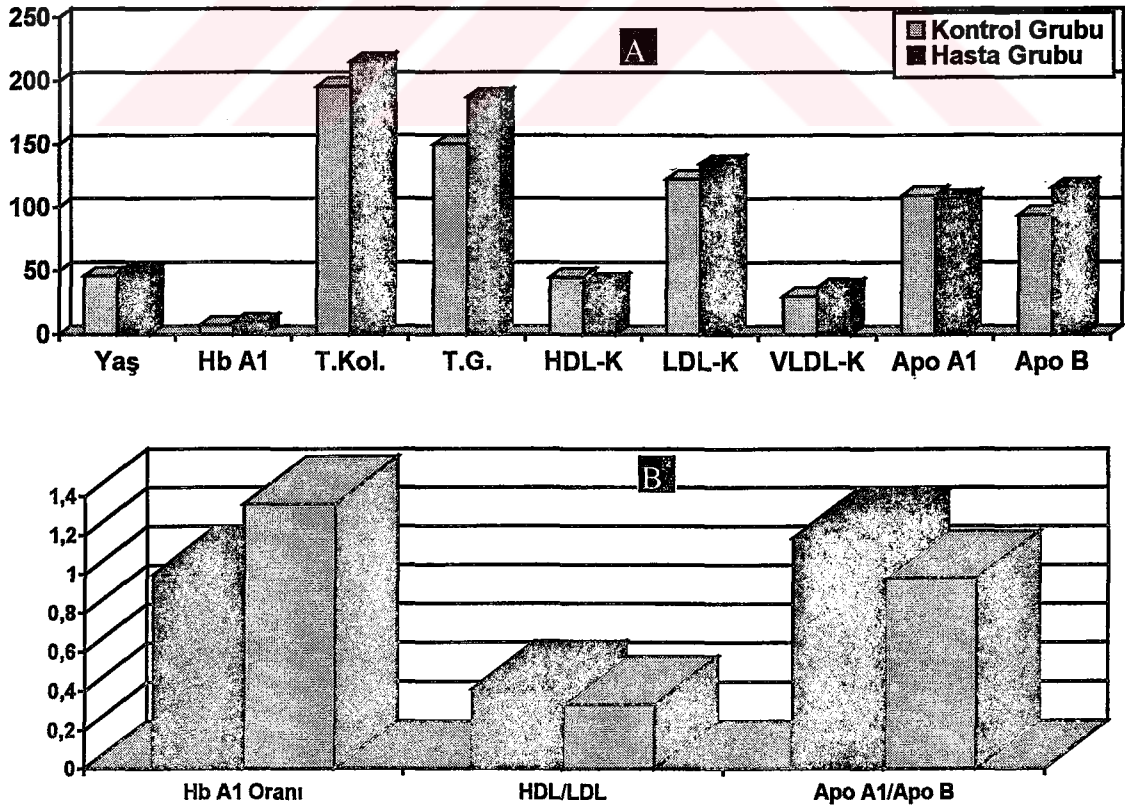
A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması

B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması

**Tablo 8:** Yaş farkı gözetmeksizin tüm olguların analiz parametreleri grup ortalamaları

	Kontrol grubu ort ± SEM n=50	Hasta grubu ort. ± SEM n=82	P değeri
Yaş	45.820 ± 1.139	48.561 ± 0.978	0.077
Hb A <sub>1</sub>	7.228 ± 0.065	9.859 ± 0.155	0.000*
T.Kolesterol	195,720 ± 5,784	214.646 ± 5.622	0.021*
T.G.	149,720 ± 10.711	187.134 ± 11.063	0.017*
HDL-K	45.060 ± 1.516	41.292 ± 1.568	0.087
LDL-K	122.320 ± 5.442	134.524 ± 4.408	0.084
HDL/LDL	0.408 ± 0.028	0.329 ± 0.016	0.015*
VLDL-K	30.440 ± 2.194	37.353 ± 2.224	0.029*
Apo A <sub>1</sub>	109.144 ± 1.635	107.018 ± 2.257	0.447
Apo B	94.020 ± 2.212	115.474 ± 3.114	0.000*
Apo A <sub>1</sub> / Apo B	1.1876 ± 0.034	0.9787 ± 0.038	0.000*

Yaş ve cinsiyet farkı gözetilmediğimde tüm hasta ve kontrol grupları arasında TK, TG, VLDL-K ve Apo B düzeyleri yüksek ( $p < 0.05$ ); HDL-K/LDL-K ve Apo A-I/Apo B oranları düşük ( $p < 0.05$ ) bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı fark bulunamadı.



**Şekil 9:** Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları

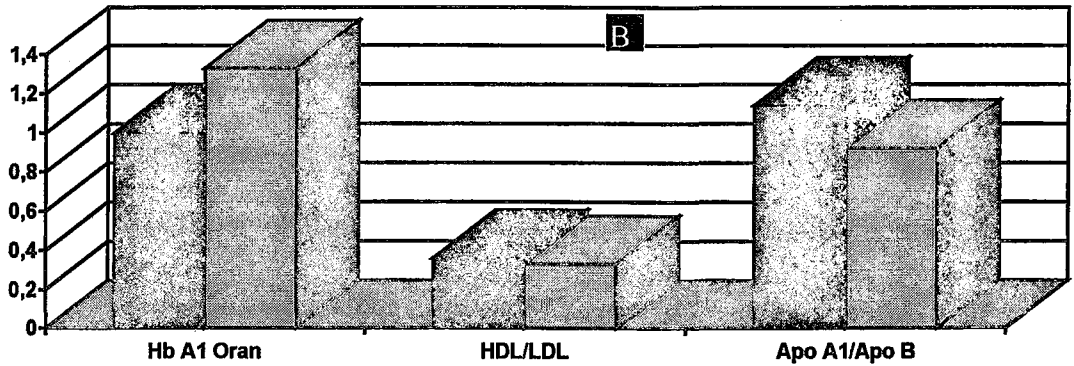
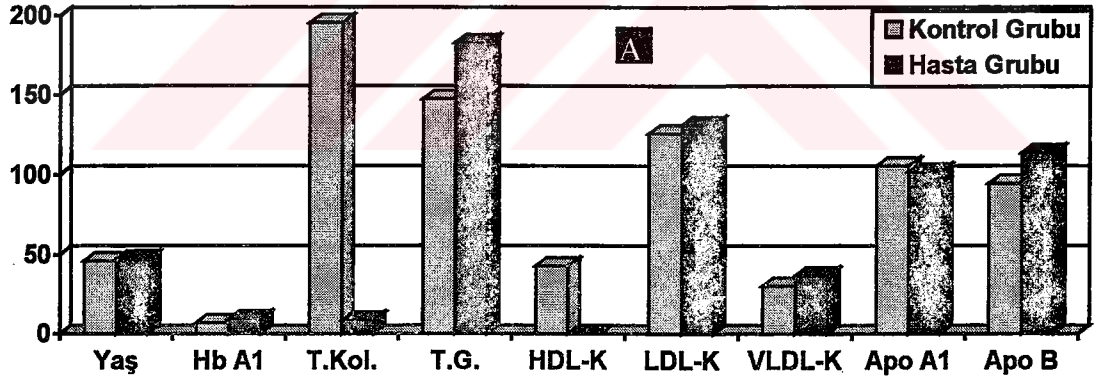
A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması

B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması

**Tablo 9:** Yaşı farkı gözetmeksizin tüm erkek olguların analiz parametreleri grup ortalamaları

	Kontrol grubu ort ± SEM n=26	Hasta grubu ort. ± SEM n=38	P değeri
Yaş	46.00 ± 1.160	47.53 ± 1.41	0.482
Hb A <sub>1</sub>	7.21 ± 0.10	9.63 ± 0.22	0.000*
T.Kolesterol	195,15 ± 8,30	208.74 ± 8.53	0.277
T.G.	147,27 ± 11.59	182.63 ± 13.85	0.072
HDL-K	42.96 ± 1.58	40.25 ± 2.09	0.344
LDL-K	125.85 ± 7.48	130.97 ± 6.24	0.601
HDL/LDL	0.36 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.280
VLDL-K	30.38 ± 2.51	36.95 ± 2.90	0.113
Apo A <sub>1</sub>	105.51 ± 2.20	101,96 ± 3.09	0.397
Apo B	94.69 ± 3.31	113.65 ± 4.18	0.002*
Apo A <sub>1</sub> / Apo B	1.14 ± 0.04	0.92 ± 0.04	0.000*

Yaş dikkate alınmaksızın sadece cinsiyet farkı gözetilerek tüm erkekler karşılaştırıldığında hasta grubunda apo B düzeyleri yüksek, apo A-I/apo B oranları düşük ( $p < 0.05$ ) bulundu. Diğer parametreler arasındaki fark anlamlı değildi.



**Şekil 10:** Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları

A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması

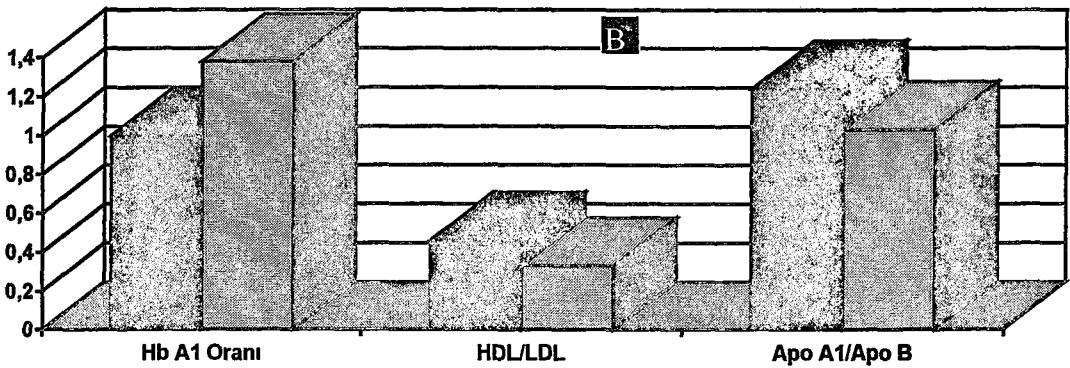
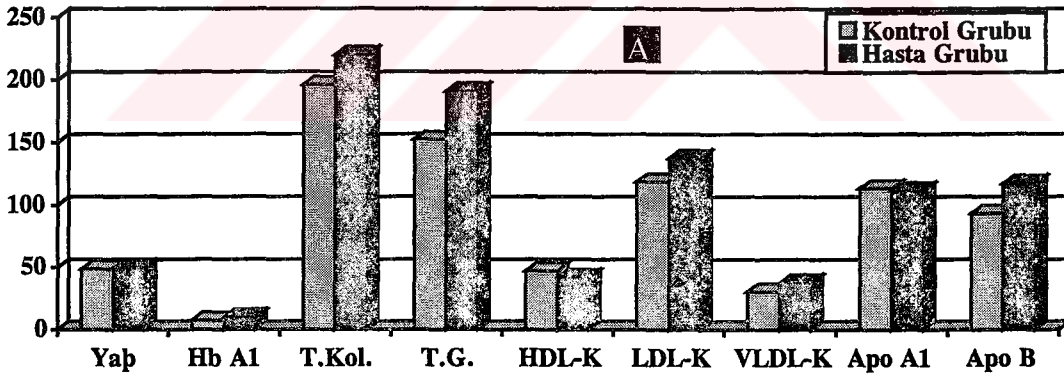
B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması



**Tablo 10:** Yaşı farkı gözetmeksizin tüm bayan olguların analiz parametreleri grup ortalamaları

	Kontrol grubu ort ± SEM n=24	Hasta grubu ort. ± SEM n=44	P değeri
Yaş	48.50 ± 1.23	49.45 ± 1.36	0.088
Hb A <sub>1</sub>	7.25 ± 0.09	10.06 ± 0.22	0.000*
T.Kolesterol	196.33 ± 8.20	219.75 ± 7.46	0.039
T.G.	152.38 ± 18.72	191.02 ± 16.92	0.154
HDL-K	47.33 ± 2.62	42.19 ± 2.31	0.167
LDL-K	118.50 ± 8.06	137.59 ± 6.23	0.069
HDL/LDL	0.46 ± 0.05	0.33 ± 0.02	0.01*
VLDL-K	30.50 ± 3.74	37.70 ± 3.33	0.178
Apo A <sub>1</sub>	113.08 ± 2.21	111.39 ± 3.13	0.711
Apo B	93.29 ± 2.96	117.05 ± 4.58	0.001*
Apo A <sub>1</sub> / Apo B	1.24 ± 0.05	1.03 ± 0.06	0.027*

Yaş dikkate alınmaksızın sadece cinsiyet farkı gözetilerek tüm bayanlar karşılaştırıldığında hasta grubunda apo B ve TG düzeyleri yüksek; HDL-K/LDL-K ve apo A-I/apo B oranları düşük ( $p < 0.05$ ) bulundu. Diğer parametreler arasındaki fark anlamlı değildi.



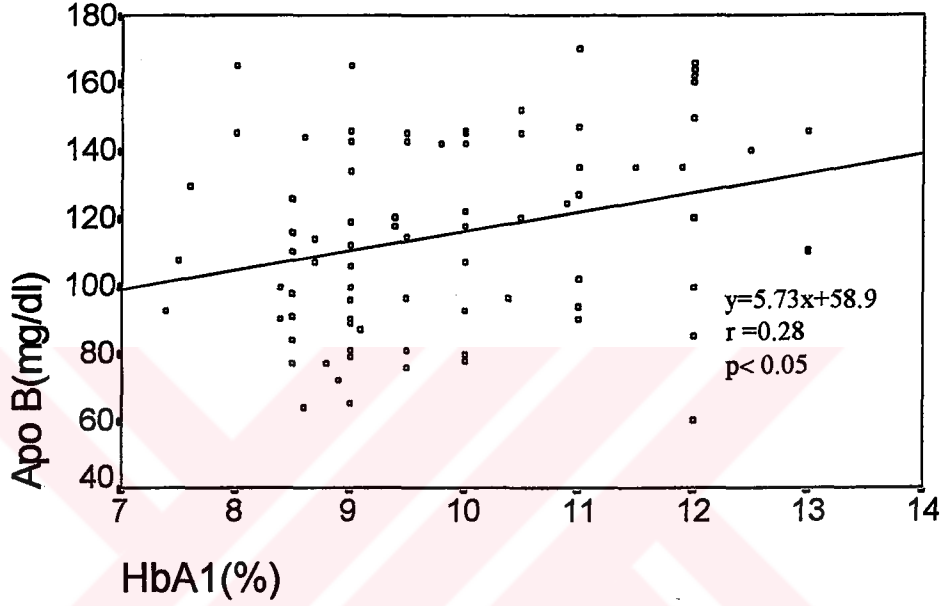
**Şekil 11:** Analiz parametreleri grup ortalamaları kıyaslamaları

A: Ölçüm parametreleri kıyaslaması

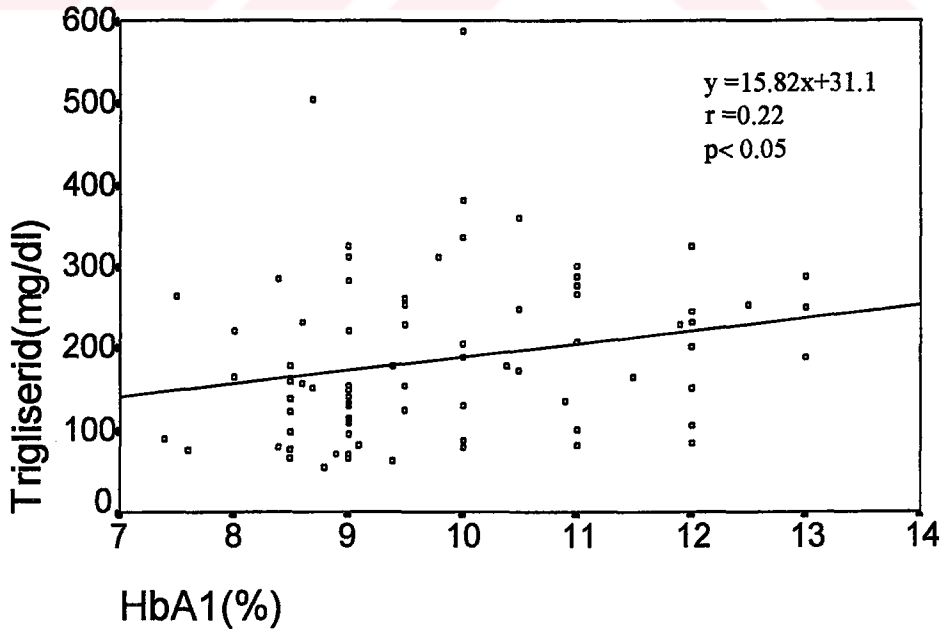
B: Hesapla bulunan oran ortalamalarının kıyaslaması

## 2 ) Parametreler arasındaki korelasyonların araştırılması:

a) Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin yalnızca DM'lu hasta grubunu değerlendirerek HbA1 ile lipid parametreleri arasındaki korelasyonları araştırdığımızda; HbA1 ile TG, Apo B ve VLDL-K arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik ( $p<0.05$ ).

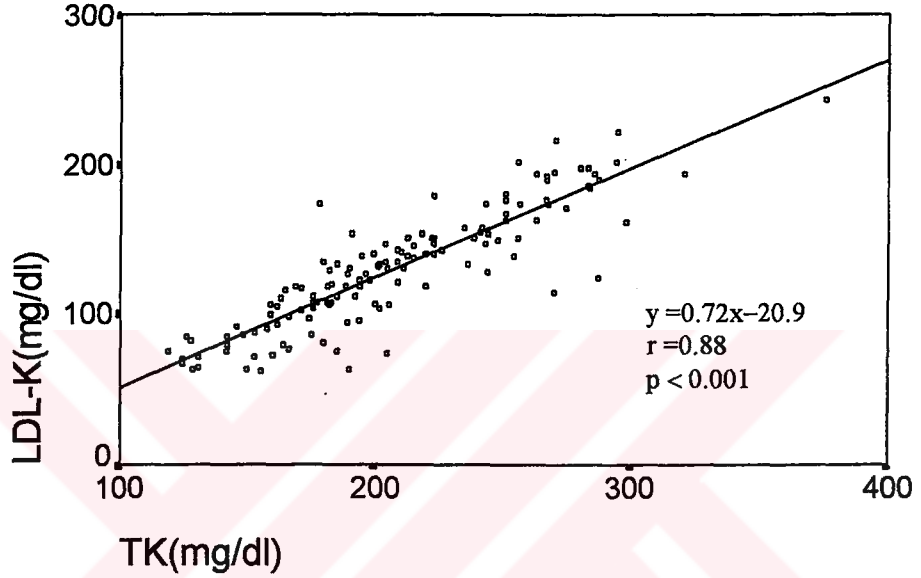


Şekil 12: Apo B ile HbA1 arasındaki korelasyon grafiği

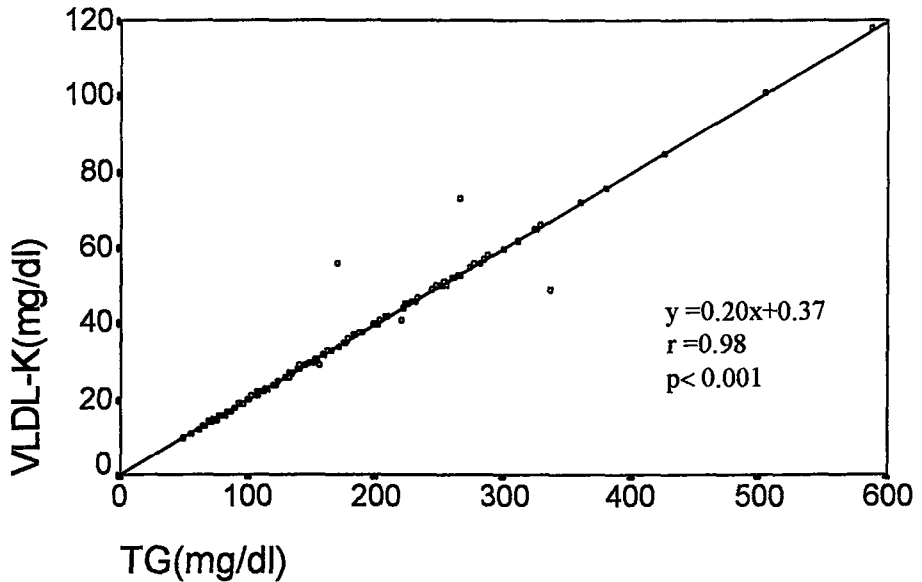


Şekil 13: TG ile HbA1 arasındaki korelasyon grafiği

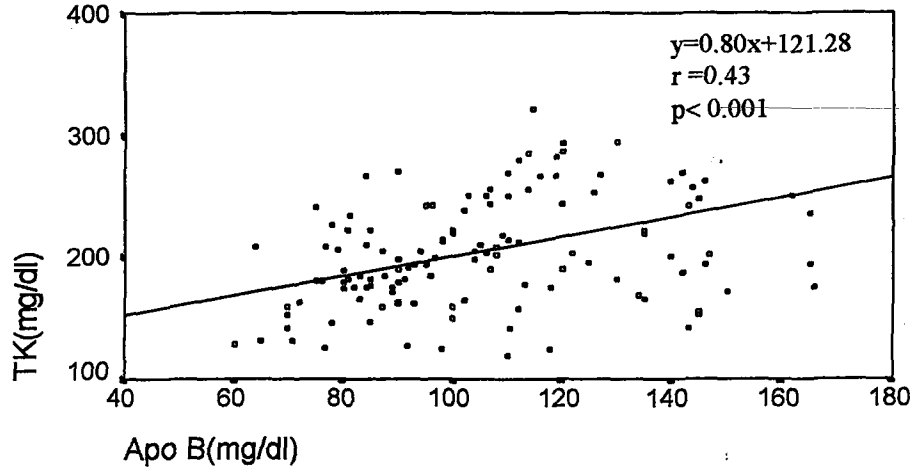
b) Yine yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin hasta ve kontrol grubunu birlikte değerlendirdiğimizde; LDL-K ile TK, VLDL-K ile TG, HDL-K ile Apo A-1, LDL-K ile Apo B, TK ile Apo B, Apo A-1/Apo B oranı ile HDL-K/LDL-K oranı ve Apo B ile VLDL-K arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik ( $p < 0.01$ ). Bu parametrelerin korelasyon grafikleri aşağıda gösterilmiştir.



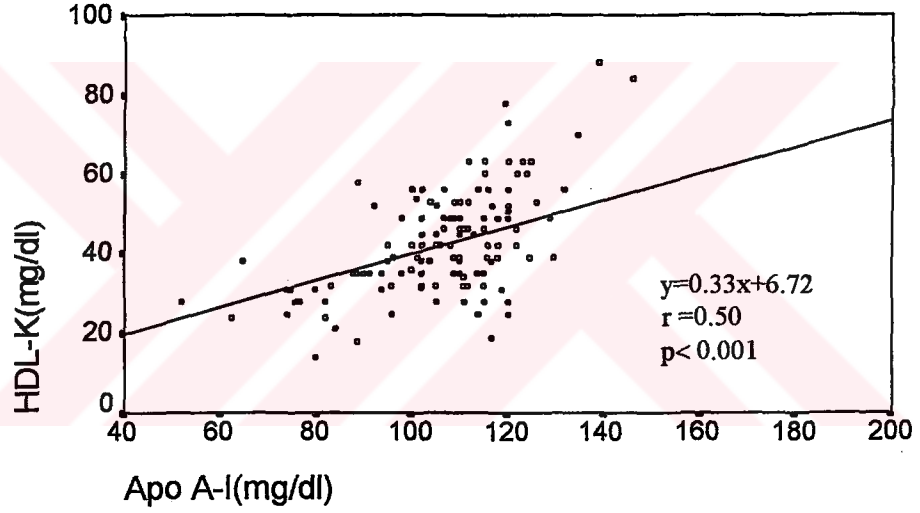
Şekil 14: LDL-K ile TK arasındaki korelasyon grafiği.



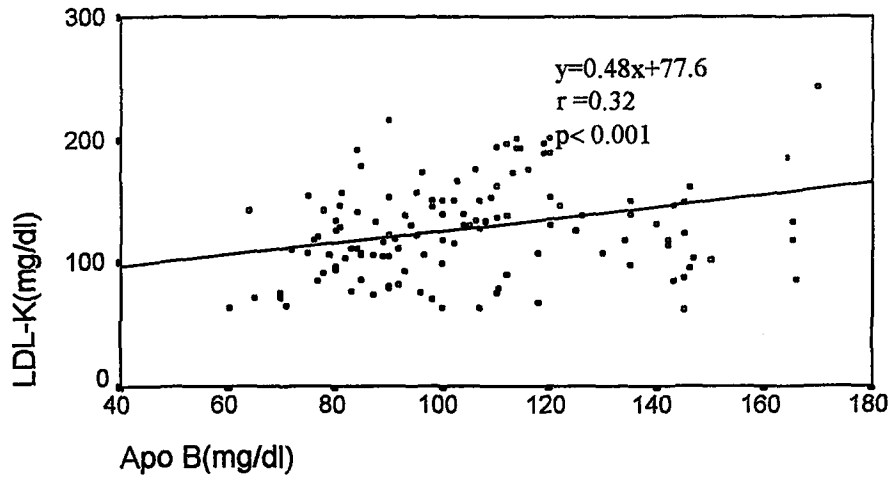
Şekil 15: VLDL-K ile TG arasındaki korelasyon grafiği.



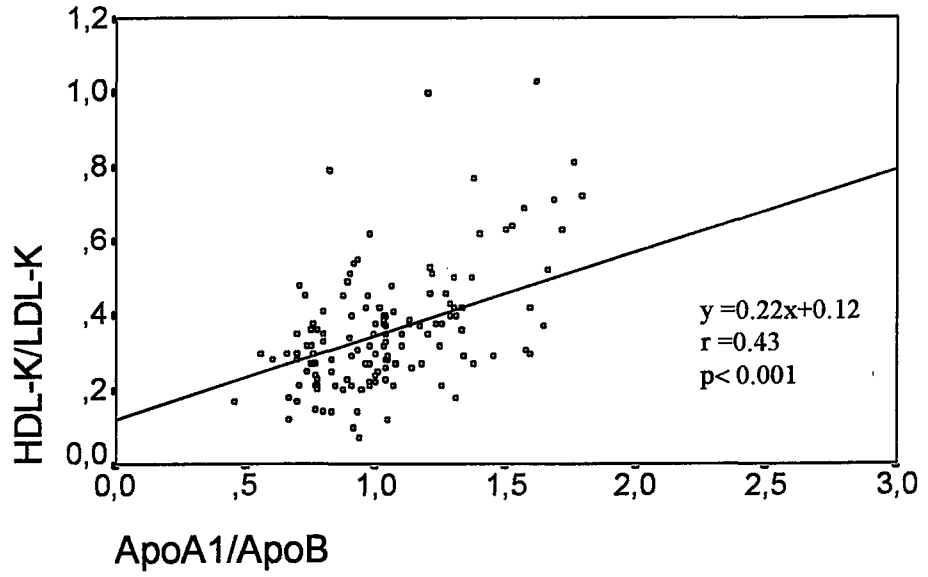
**Şekil 16:** TK ile Apo B arasındaki korelasyon grafiği



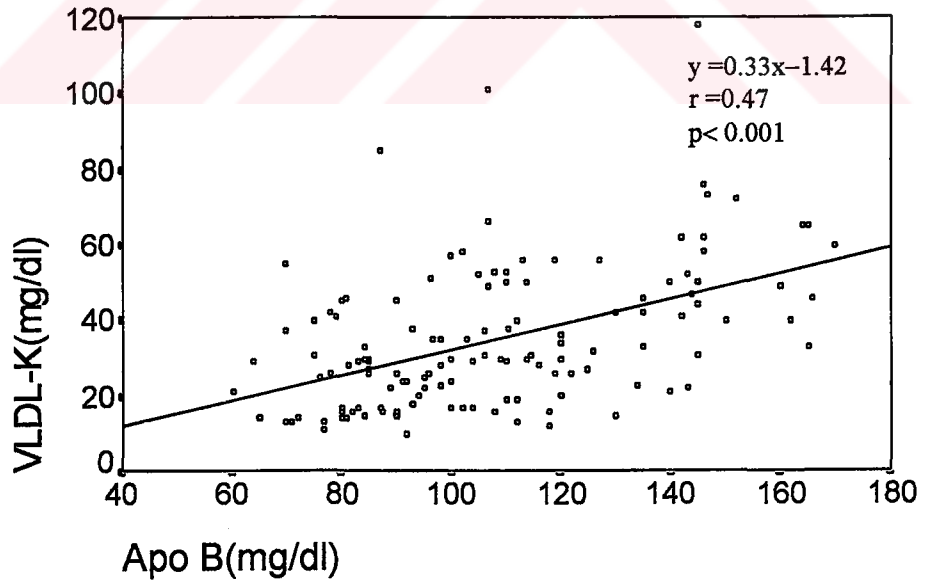
**Şekil 17:** Apo A-I ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 18:** Apo B ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 19: HDL-K/LDL-K oranı ile Apo A-I/Apo B oranı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 20: Apo B ile VLDL arasındaki korelasyon grafiği

## TARTIŞMA VE SONUÇ

DM' ta lipid metabolizmasını en sık tespit edilen değişiği yalnız başına veya kolesterol yüksekliği ile birlikte olan hipertrigliseridemidir (3,7,8).

Hughes ve ark (74), Boz ve ark (75), Lizuka ve ark (76), Hughes-Kramer ve ark (77), çalışmalarında glisemi kontrolünün sağlanmasıyla TG ve TK düzeylerinin normale döndüğünü göstermişlerdir.

Bizim alışmamızda ise yaş ve cinsiyet farkı gözeterek yaptığımız hasta gruplarında TG düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek değildi. Fakat tüm hasta grubu yaş ve cinsiyet ayrımı yapmadan değerlendirildiğinde; Denek sayısındaki artış ve parametrik istatikselsel yöntemlerinin kullanılması nedeniyle kontrol grubuna göre TG düzeyi anlamlı olarak yüksekti.

Diabetiklerde TK düzeyi ile ilgili, araştırmacıların hem fikir olmadıkları çeşitli sonuçlar olmakla birlikte: Nikkila ve ark (78), west ve ark (79), Calvert ve ark (80), Hayes ve ark (31), Wilson ve ark (32), Santen ve ark (81) alışmalarında plazma TK konsantrasyonlarını yüksek bulmuşlardır.

Bizim alışmamızda yaşı 50' nin altındaki bayan hasta grubunda ve yaş farkı gözetmeksizin değerlendirilen tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre TK düzeyi anlamlı olarak yüksekti.

Diabetik hastalarda HDL-K seviyesi değişmez diyenler olduğu gibi uzun süre glisemi seviyeleri kontrol altına alınmamış hastalarda HDL-K'n düşük olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (49,50).

Bizim alışmamızda yaşı 50'nin altındaki erkek hasta grubunda, kontrol grubuna göre HDL-K düzeyi anlamlı olarak düşüktü. Diğer gruplarda anlamlı fark bulunamadı. Aynı yaş gruplarındaki bayanlarla erkekleri karşılaştırdığımızda: HDL-K 50'nin altındaki yaş grubunda bayanlarda daha yüksekken, 50'nin üstündeki yaş grubunda erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. ikinci grupta HDL-K'n erkeklerde daha yüksek bulunması, bayanlarda menopoza sonrası HDL metabolizmasındaki değişiklikleri destekler niteliktedir.

Taskinen ve ark (65), Kissebak ve ark (60), Assman ve ark (82) LDL-K düzeylerini yükselmiş olarak bulurken, bunu VLDL-K'ün sentez ve sekresyonundaki artışa, VLDL'nin LDL'ye dönüşümünde, LDL- reseptör aracılığı ile gerçekleşen LDL katabolizmasına bağlamışlar.

Boz ve ark (83), Abrams ve ark (55), Loaksa ve ark (62), Lidstrom ve ark (63) ise LDL-K düzeylerini farksız bularak, bunu LDL katabolizmasının yavaşlaması ve LDL üretiminin azalmasına bağlamışlardır. Doğal olarak katabolizmadaki yavaşlama LDL-K düzeyini artırırken VLDL-K'ün doğrudan uzaklaştırılması LDL-K üretimini azalttığı için düzeylerde değişiklik olmamaktadır.

Bizim bulduğumuz LDL-K sonuçlarında yukardaki ikinci grubun sonuçlarını destekler nitelikte anlamlı bir değişikliğin olmadığı yönündeydi.

VLDL'nin major apoprotein bileşeni olan Apo B'nin serum düzeyleri incelendiğinde, diabetli olgularda serum Apo B düzeyi, normal olgulara göre yükselme eğilimindedir (9).

Biz de çalışmamızda yaşı 50'nin üstündeki erkek hasta grubunda ve yaş farkı gözetmeksizin değerlendirildiğimiz tüm hasta grubunda Apo B düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik.

Hb A1 ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde doğal olarak kontrol grubunda Hb A1 değişimi olmadığı için bu parametre ile diğerleri arasında hem erkek hemde bayan yaş gruplarında herhangi bir korelasyon beklenemez.

50 yaş üzeri DM'lu erkeklerde ve yaş farkı gözetmeksizin değerlendirilen tüm DM'lu bayanlarda Hb A1 ile lipid parametreleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak hasta grubu 50 yaş altı erkeklerde HbA1 ile TK, TG ve Apo B arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu da 50 yaş altı DM'lu erkeklerde; diabet kontrolünün lipid parametreleri üzerine etkisini daha önemli olduğunu gösterir. Belki de 50 yaş altı erkeklerin ateroskleroz ve miyokard enfarktüsüne karşı daha az

dirençli olması nedeniyle bu parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Kontrol dahil tüm gruplarda Apo A1 ile HDL-K arasında doğal olarak anlamlı pozitif korelasyon olmasını bekleriz. Aynı şekilde Apo B ler ile LDL-K arasında anlamlı pozitif korelasyon olması beklenmektedir. Eğer bu parametreler arasında anlamlı bir korelasyon mevcut değilse çalışmalardaki impresizyondan kaynaklanması muhtemeldir. Biz çalışmamızda bu parametreler arasında anlamlı korelasyonlar tespit ettik.

Aynı şekilde Apo A1/Apo B oranı ile HDL-K/ LDL-K oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon olması gerekir. Çalışmamızda bu parametreler arasında anlamlı korelasyonlar tespit ettik. Beklediğimiz bu anlamlı pozitif korelasyonların bulunması çalışmalarımızın doğru yapıldığının paralel bir kanıtı olarak da ileri sürülebilir.

Lipoprotein fraksiyonlarının ölçümünde ultrasantrifügal seperasyon referans metod olmasına rağmen laboratuvarımızda ultrasantrifüj olmadığından HDL-K'ü çöktürme yöntemiyle, LDL-K ve VLDL'yi ise Fredwell formülünü kullanarak saptadık. Benzer nedenlerden Hb A1 analizi için mikrokolon ionexchange yöntemi kullanarak Hb A1c'nin %80'ini oluşturan Hb A1 fraksiyonunu tespit ettik. Ayrıca denek sayısı 30'u geçmeyen gruplarda nonparametrik istatistiksel analizleri kullanmamız nedeniyle belkide yaş gruplarında beklediğimiz ölçüde lipid parametrelerindeki değişiklikleri saptayamadık. Fakat denek sayısı parametrik testler için yeterli olan tüm hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda; Literatürlere daha uygun sonuçlar bulduk.

Çalışmamızın sonucu olarak diyebiliriz ki: Yeteri kadar iyi kontrol edilemeyen tip II DM'lu hastalarda serum TK, TG ve apo B düzeyleri yükselmekte, apo A-I/apo B ve HDL-K/LDL-K oranları azalmakta yani kontrolü iyi olmayan diabetik hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı riski artmaktadır.



## 6. ÖZET

Tip II DM tanısıyla dahiliye endokrin polikliniğinde takip edilen 82 hasta, yaş ve cinsiyet farklılıkları göz önünde bulundurularak dört gruba ayrıldı. Bu kişilerde çeşitli lipid parametreleri çalışılarak elde edilen veriler, 50 kişilik kontrol grubu sonuçları ile kıyaslandı. Buna göre: Yaşı 50'nin altındaki DM'li erkeklerde HDL-K düzeyleri ( $p<0.005$ ); HDL-K/LDL-K ( $p<0.05$ ) ve apo A-I/apo B ( $p<0.01$ ) oranları düşük bulundu. 50 yaş üzeri erkek hastalarda apo B ( $p<0.02$ ) yüksek ve apo A-I/apo B ( $p<0.01$ ) oranı düşük bulundu.

Yaşı 50'nin altında olan menapoz öncesi bayanlarda LDL-K ( $p<0.05$ ) ve apo B ( $p<0.005$ ) düzeyleri yüksek HDL-K/LDL-K ( $p<0.03$ ) ve apo A-I/apo B ( $p<0.001$ ) oranları düşük bulundu.

50 yaş üzeri menapoz sonrası bayanlarda hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin tüm hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında: Hasta grubunda TK ( $p<0.02$ ), TG ( $p<0.02$ ) ve apo B ( $p<0.001$ ) parametreleri yüksek bulunurken HDL-K/LDL-K ( $p<0.02$ ) ve apo A-I /apo B ( $p<0.001$ ) oranları düşük bulunmuştur.

Ayrıca yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin hasta ve kontrol grubuna ait tüm veriler ( $n=132$ ) birlikte değerlendirildiğinde: LDL-K ile TK; LDL-K ile apo B; VLDL-K ile TG; VLDL-K ile apo B; HDL-K ile apo A-I; TK ile apo B; apoA-I/apoB oranı ile HDL-K/LDL-K oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ( $p<0.05$ ) bulunmuştur.

Grup sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hem erkek, hem de bayan 50 yaş altı hasta gruplarında apo A-I/apo B ve HDL-K/LDL-K oranlarının birbirini destekler nitelikte düşük bulunması; daha genç hastaların kalp damar sağlığı açısından daha fazla risk altında olduğunun belirtisi olarak yorumlanmıştır. Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin tüm hasta grubunda TK, TG ve apo B miktarlarının yüksek bulunması bu konuyla ilgili literatür bilgilerini destekler nitelikteydi. Ayrıca korelasyon analizlerinden elde edilen anlamlı pozitif sonuçlar da çalışmaların doğruluğunu teyit edici kontrol parametreleri olarak yorumlanmıştır.

## 7. SUMMARY

Eighty-two patients who had type II DM being treated by endocrine department were classified in 4 groups according to their ages and sexes. Different lipid parameters were studied in these patients and results were compared with control group composed of 50 healthy people.

In order to this:

The levels of HDL-C ( $p < 0.005$ ), the ratios of HDL-C/LDL-C ( $p < 0.05$ ) and apo A-I/apo B ( $p < 0.01$ ) were determined lower in the males younger than 50 years and had DM.

The levels of apo B ( $p < 0.02$ ) were higher and the ratio of apo A-I/apo B ( $p < 0.01$ ) were lower in male patients older than 50 years.

The levels of LDL-C ( $p < 0.05$ ) and apo B ( $p < 0.005$ ) were higher and the ratios of HDL-C/LDL-C ( $p < 0.03$ ) and apo A-I/apo B ( $p < 0.001$ ) were determined lower in premenopausal females younger than 50 years.

There wasn't a significant correlation between control group and patients group of postmenopausal women older than 50 years old.

We compared all patients and controls without consideration of age and sex. Although the parameters of TC ( $p < 0.02$ ), TG ( $p < 0.02$ ), and apo B ( $p < 0.001$ ) were higher, the ratios of HDL-C/LDL-C ( $p < 0.02$ ) and apo A-I/apo B ( $p < 0.001$ ) were lower in study group.

Otherwise, we evaluated all results of patient and control groups together ( $n=132$ ) without consideration of age and sex. Significant positive correlations were found between LDL-C and TC, LDL-C and apo B, VLDL-C and TG, VLDL-C and apo B, HDL-C and apo A-I, TC and apo B, apo A-I/apo B and HDL-C/LDL-C.

Whenever results were evaluated separately, the ratios of HDL-C/LDL-C and apo A-I/apo B were determined significantly lower in the patient group, both men and women younger than 50 years. It is concluded that younger patients have more risk for cardiovascular problems.

High levels of apo B, TC and TG have been parallel to literature without consideration of age and sex in all patients.

Additionally, the significantly positive results obtained from correlation analyses were suggested as control parameters confirming the confidence of our study.



## 8. KAYNAKLAR

1. Brown W. Virgil and Grisberg Henry N. Diabetes Mellitus and Obesity.
2. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes Now* 1980; Vol 29:25-29
3. Ganda O.P. Pathogenesis of macrovascular disease including the influence of lipids. In: Morble A, Krall LP, (eds). *Jochins Diabetes Mellitus*, 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lee Febiger 1985: 219-230.
4. West KM. *Epidemiology of Diabetes and its vascular lesions*. New York: Elsevier 1978: 112-118.
5. Marble A. late complication of diabetes: a continuing challenge. *Diabetologia* 1976; 12: 193-99.
6. Kannell WB, Castelli WB, Gordon T. and Mc Namara PM: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Examing ham study *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
7. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities. *Diabetes* 1992; 41 (Supl 2): 12-117.
8. Howard BV. Lipoprotein metabolism in Diabetes Mellitus. *Journal of lipid Reearch* 1987; 28:613-628.
9. Howard BV, Abbott WGH, Egusa G, Taskinen MR: Coordination of very low-density lipoprotein triglyseride and apolipoprotein B metabolizm in humans: Effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1987; 113-223.
10. Schaver VJW, Pissarek D, Panzram G: Association of coronary heart disease with serum lipid and apolipoprotein concentrations in long-term diabetes. Results of the effort study. *Acta Diabetol* 1989; 26 (1): 35-42.
11. Burtis CA. and Ashwood ER.: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2<sup>nd</sup> edition, W.B. Saunders Company, USA 1994; 1020.
12. Yenigün M. (ed): *Her yönüyle Diabetes Mellitus* 1995; 42-53.
13. Anderson SC and Cockayne S: *Clinical Chemistry* W.B. Saunders Company, USA 1993; 925.

14. Kaplan LA, Pesce AJ: Clinical Chemistry Theory, analysis and correlation. The C.V. Mosby Company, St. Louis, USA 1989; 577-580.
15. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW: Harper'ın biyokimyası, çevirenler: Prof. Dr. Gülriz Menteş ve Prof. Dr. Biltan Ersöz, Barış kitabevi, İstanbul 1993; 292-300.
16. Albers JJ, Marcovina MS: Standardization of Apolipoprotein B and A-I measurements. Clin Chem 1990; Vol 35 No:7, pp: 1320.
17. Kaplan A, pesce AJ: Methods in Biochemistry. The C.V. Mosby Company, St. Louis, USA 1988 pp: 1120-1151.
18. Champe PC, Harvey RA: Lippincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya 2. Baskı, Nobel kitabevi İstanbul 1997; 213-222
19. Bloom A, and Ireland J: Diabet Atlası 1982; 15-22
20. Foster DW: Diabetes Mellitus (Harrison's Principles of Internal Medicine) Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Faver AS, Kasper DL (eds). Mc. Graw Hill. Inc. 1994; 2: 1979-1999
21. Davidson JK: Non Insulin dependent Diabetes Mellitus. Davidson JK (ed). Clinical Diabetes Mellitus. A problem oriented Approach. New York. Thieme Inc. 1986; 2: 11-25.
22. Olefsky JM: Diabetes Mellitus. Wangaarden JB, Smith LD (eds). Cecils Text book of Medicine. Philadelphia, WB Saunders 1985: 1320-1339.
23. Pfeiffer EF, Doldener M: Etiopathogenesis of type II Diabetes. Medicographia 1987: 22-26.
24. Zimmet P: Epidemiology of Diabetes Mellitus. Ellenberg M, Rifkin H (eds). Diabetes Mellitus. Theory and practise. 1983; 21: 451-468.
25. Marble A, Krall IP, RF, Christlieb AR, Soeldner JS: Joslin's Diabetes Mellitus 1985; 429.
26. Olefsky JM: Diabetes Mellitus. Wangaarden JB, Smith LD (eds). CecilsTextbook of Medicine. Philadelphia, WB Saunders 1985: 1340-1345

27. Kannell WB, Castelli WB, Gordon T, and McNamara PM: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham study *Ann Intern Med* 74: 1-12, 1971.
28. Dunn FL: Hyperlipidemia and Diabetes. *Med Clin of North America* 1982; 77: 1347-1360.
29. Robert W, Wahley MD, Ph.D: Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi, Kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Merck Sharp ve Dohme A.Ş. İstanbul 1994;242-259.
30. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Harrison's principles of Internal Medicine, Wilson JD, Brownwald E, et al, (eds). 12<sup>th</sup> ed. New York, San Francisco, McGraw Hill inc 1991: 1755.
31. Hayes TM. Plasma lipoproteins in adult diabetes. *Clin Endocrinol* 1972; 1: 247.
32. Wilson DE, Schreiberman PH, Day ve et al: Hiperlipidemia in an adult diabetic population. *J Chronic Dis* 1970; 23:501.
33. Adlersberg D, Eisler L: Circulating lipids in diabetes mellitus. *Jama* 1959; 11: 1261-1265.
34. Falko JM, Parr JH, Simpson RN, et al. Lipoprotein analysis in varying degrees of glucose tolerance. *The American Journal of Medicine* 1987; 83: 641-647.
35. Dunn FL. Hyperlipidemia and Diabetes. *Medical Clinics of North America* 1982; 77: 1347-1359.
36. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Coronary heart-disease risk and impaired glucose tolerance. *The Lancet* 1980; 28: 1373-1376.
37. Howard BV, Reitman JS, Vasquez B et al: Very-low-density lipoprotein + triglyceride metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1983; 32: 271-276.
38. Ginsberg H: Very low density lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *Diabetes Met. Res* 1987; 3: 571-589.

39. Finley JK: The disorders of fat transport in Diabetes Mellitus the significance and correction. *Gerontology* 1991; 12:127.
40. Gibbons GF: Hyperlipidemia of diabetes clinical science 1986; 91: 477-486.
41. Lopes-Virella MF, et al: Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients, relationship with control. *Diabetologia* 1981; 21: 216-223.
42. Lopes-Virella MFL, Stone PG, Colwell JA. Serum high density lipoprotein in diabetic patients. *Diabetologia* 1977; 13: 288-291.
43. Grepaldi G, Mavzato E. Atherogenic factors in diabetes: the role of lipoprotein metabolism. *Postgraduate Medical Journal* 1988; 64 (suppl 3): 10-12.
44. Steinbrecher VP, Witstum JL. Glycosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes, slow their catabolism. *Diabetes* 1984; 33: 130-134.
45. Chait A, Bierman EL, Alberts JJ. Low density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts: Mechanism of insulin induced stimulation. *J Clin Invest* 1979; 64: 1309-1319.
46. Appell GB, Blum CB, Chein S, et al. The hyperlipidemia of nephrotic syndrome: Relation to plasma albumin, concentration, oncotic pressure and viscosity. *N Eng J Med* 1985; 312- 1544-1548.
47. Jarrett RJ. Risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 41 (suppl 2): 1-3.
48. Eckel RH, Alberts JJ, Cheung MC et al. High density lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 132-138.
49. Al Muhtasab N, Al-Yuasur AR, Bajaj JS. Plasma lipoproteins in insulin-dependent and young non-insulin dependent Arab women. *Acta Diabetol* 1991; 28: 61-69

50. Lopes-Virella MF, Wohltman HJ, Mogfield RK, et al. Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in 55 insulin dependent diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32: 20-25.
51. Jloyd and JPD Recklers: Lipid Abnormalities In diabetes. Postgraduate Doctor Middle east 1982; Vol 16, Vol 2, 66-72.
52. Sjöber JS, Gumarson R, Kössner J, et al. Serum lipid and lipoprotein levels in long term insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1987; 222: 445-451.
53. Chen JDL, Jeng CY, Reaven GM. HDL Metabolism in diabetes. *Diabetes / Metabolism Reviews* 1987; 3: 653-668.
54. Dunn FL. Treatment of lipid disorders in diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America* 1988;72: 1379-1393.
55. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 903-910.
56. Dunn FL, Rasulin P, Bilheimer DW, et al. The effect of diabetic control on very low density lipoprotein-triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33:117-123.
57. Taskine MF, Beltz WF, Harper J, et al. Effects of NIDDM on very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein in metabolism. *Diabetes* 1986; 35: 1268-1277.
58. Nancy JV, Bahammón MD. Lipid metabolism in type II diabetes. *Postgraduate Medicine* August 1992; 92 (2): 105-113
59. Alaupovic P, Bard JM. Identification of Apo B containing lipoprotein families in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41 (suppl 2): 18-25.
60. Kissebah AH. Low density lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1987; 3: 649-651.
61. Stolar MW. Atherosclerosis in diabetes: the role of hyperinsulinemia. *Metabolism* 1988; 37 (suppl 1): 1-9



62. Laakso M, Voutilainen E, Sorlund H, et al. Serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin-dependent diabetics. *Atherosclerosis* 1985; 56: 271-281.
63. Lindstrom T, Arngrist HJ, Olsson AG. Effect of different insulin regimens on plasma lipoprotein and apolipoprotein concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; 81: 137-144.
64. Taylor KG, Wright AD, Certer TJN, et al. High- density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels at diagnosis in patients with non-insulin dependent diabetes. *Diabetologie* 1981; 20: 535-539.
65. Klein RL, Whitmann H. Influence of glycemic control on interaction of VLDL and LDL lipoproteins isolated from type I diabetic patients with human monocyte derived macrophages. *Diabetes* 1992; 41: 1301-1307.
66. Reaven GM. Non-insulin dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Metabolism* 1987; 36 (suppl 1): 1-8.
67. Laakso M, Pyörälä K, et al. Plasma insulin and serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects. *American journal of epidemiology* 1987; 125: 611-621.
68. Brodoff BN, Bleicher JS: *Diabetes Mellitus and obesity* Garland STPM Press. New York, 1985; 136-145, 165-171, 1982-1999.
69. Health and Public Policy Committee, American college of Physicians. Philadelphia, pennsylvania. Glycosylated Hemoglobin Assays in the management and diagnosis of Diabetes Mellitus. *Annals of Internal medicine*. 101: 710-713, 1984.
70. Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS: *Joslin's Diabetes Mellitus*. Twelfth edition, 1985; 10: 185-277.
71. Greenspan FS, Forsham PH: *Basic Clinical Endocrinology*, Lange, 1983; 19: 519.
72. Higgins PJ and Bunn HP: Kinetic analysis of the non-enzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem*. 1983; 947-950

73. Lubetzki J. Insuline Bağımlı Olmayan Diabette 86 Soru-Cevap. Roche Yayınları 1986.
74. Hughes TA, Clements RS, et al. Effect of insülin therapy on lipoproteins in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1987; 67: 105-114.
75. Boz M, Hatemi H, Tuan N, ve ark. Tip II diabetlilerde lipoprotein fraksiyonlarındaki kolesterol düzeylerinin diabet ayar durumu ve komplikasyonlarla ilişkileri. *Türk Diabet Yıllığı*. 1991-1192. Türk Diabet Cemiyeti Yayın Organı, İst. 1992; 174-184.
76. Lizuka T. Effect of anti-diabetic treatment of high density lipoprotein composition and LCAT activity. A comparison between insülin, sulfonyluree and diet alone treatments. *Jpn J Med* 1989; 28: 437-461.
77. Hughes TA, Kramer JD, Segrest JP. Effects of glyburide therapy on lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 1985; 79 (Suppl 38): 86-91.
78. Nikkila EA, Huttunen JK, and Ehnholm C: Post heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 11-20.
79. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arteriol disease in nine diabetic samples from the lutts multinational study. *Diabetes Care* 1983; 6: 361-369.
80. Lyons TJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes*, 1992; 41 (Suppl 2): 67-73.
81. Santen RJ, Willis RJM, and Fajans SS: Atherosclerosis in diabetes mellitus. Correlations with serum lipid levels, adiposity and serum insulin level. *Arch Intern Med* 1972; 130: 833-43.
82. Assmann G, Schutle H. The prospective cardiovascular Münster (program) study: Prevalance of hyperlipidemia in persons with hypertansion and or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American Heart Journal* 1988; 1713-1724.

83. Bennion LJ and Grandy SM: Effects of diabetes mellitus in cholesterol metabolism in man. N Engl J Med 1977; 296: 1365-71.

