



T.C

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA SERUM LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ

Dr. Gökhan Morgül

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat SERT

ADANA-2008

TEŞEKKÜR

ÇÜTF Dahiliye ihtisasına başladığım ilk günden itibaren bana güvenen ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Murat SERT'e, tezimin çalışmasında emeği olan, Biyoistatistik Anabilim Dalından Arş. Gör. İlker ÜNAL'a, merkezi laboratuvarından Arş. Gör. Gülçin DAĞLIOĞLU'na, teşekkür ederim.

Dahiliye uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hikmet AKKIZ olmak üzere, tüm değerli hocalarıma,

Hayatımın bir dönemini paylaştığım, asistanlık yıllarımda iyi ve kötü anlarında yanımda olan tüm dostlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Beni hayatımın her anında destekleyen rahmetli babama ve sevgili aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Gökhan MORGÜL

ADANA 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. 2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması.....	3
2.1.2.1. Tip 1 Diyabet	5
2.1.2.2. Tip 2 Diyabet	6
2.1.2.3. Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları	6
2.1.2.4. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler	7
2.1.2.5. Pankreasın Hastalıkları.....	7
2.1.2.6. Endokrinopatiler.....	7
2.1.2.7. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet.....	8
2.1.2.8. Enfeksiyonlara sekonder Diyabet.....	8
2.1.2.9. İmmün kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları.....	8
2.1.2.10.Diyabete Eşlik Eden Genetik Sendromlar.....	9
2.1.2.11.Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM).....	9
2.2.Tip 2 DM Risk Faktörleri ve Tarama	9
2.2.1. DM komplikasyonları.....	10
2.2.1.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.2.1.1.1. Diyabetik Retinopati.....	11
2.2.1.1.2. Diyabetik Nefropati.....	12
2.2.1.1.3. Diyabetik Nöropati.....	14
2.2.1.2. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	14
2.2.1.2.1. Diyabette Periferik Arter Hastalığı.....	15
2.2.1.2.2. Diyabette Serebrovasküler Komplikasyonu.....	15
2.2.1.2.3. Diyabette Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....	16
2.3.Plazma lipoproteinlerinin yapısı	17
2.4. Dislipidemiler Ve Diyabetes Mellitusta Lipoprotein	
Metabolizma Bozuklukları.....	22
2.4.1. Diyabetlilerde LDL-Kolesterol.....	23
2.4.2. Diyabetlilerde HDL-Kolesterol.....	23
2.4.3.Diyabetlilerde Trigliserid.....	24
2.4.4. DiyabetlilerdeVLDL-Kolesterol.....	26
2.4.5. Diyabetlilerde Lipoprotein (a)	26
2.5. Metabolik Sendrom	29

3. MATERYAL ve METOD	31
3.1. Hasta Seçimi.....	31
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	31
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	65
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ.....	79

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Plazma lipoproteinlerin şematik yapısı.....	20
Şekil 2. Gruplara göre VKİ (kg/m2) dağılımı.....	36
Şekil 3. Cinsiyete göre diyabet ve kontrol grubunun bel çevresi (cm)	37
Şekil 4. Cinsiyete göre diyabet ve kontrol grubu için Bel Çevresi / Kalça Çevresi Oranı...	37
Şekil 5. Gruplara göre total kolesterol (mg/dl) düzeyleri.....	38
Şekil 6. Gruplara göre LDL-K (mg/dl) düzeyleri.....	38
Şekil 7. Cinsiyete göre diyabet ve kontrol gruplarının HDL-K (mg/dl) düzeyleri.....	39
Şekil 8. Gruplara göre TG (mg/dl) düzeyleri.....	39
Şekil 9. Gruplara göre apo B (mg/dl) düzeyleri.....	40
Şekil 10. Gruplara göre Lp (a) (mg/dl) düzeyleri.....	40
Şekil 11. Tip 2 DM ile kontrol gruplarının karşılaştırma değerlerinin grafiklerle gösterilmesi.	41
Şekil 12. ATP III kriterlerine uyan hasta sayısı	50

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: İdrar albüminine göre böbrek tutulumu.....	13
Tablo 2: Lipoproteinlerin özellikleri.....	21
Tablo 3: Apolipoproteinlerin özellikleri.....	21
Tablo 4: Lipoprotein ile LDL arasındaki farklar.....	27
Tablo 5: Apo A fenotipleri.....	27
Tablo 6: Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III, WHO ve IDF) kılavuzlarının karşılaştırılması	30
Tablo 7: TİP 2 diyabetes mellitus ve kontrol grubu hastalarının klinik karakteristik özellikleri.....	34
Tablo 8: Tip 2 Diyabet ve kontrol grubunun lipid profili.....	35
Tablo 9: Tip 2 DM hastalarındaki lipit profilinin cinsiyete göre dağılımı.....	42
Tablo 10: Kontrol gruplarının lipid profilinin cinsiyete göre dağılımı.....	43
Tablo 11: Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında lipid profilinin vücut kitle indeksine göre dağılımı.....	44
Tablo 12: Tip 2 DM olgularında VKİ ile HDL, LDL, T kolesterol, trigliserid, apo B ve lipoprotein arasında korelasyon analizi.....	45
Tablo 13: Kontrol grubu olgularında VKİ ile HDL, LDL, T kolesterol, trigliserid, apo B ve lipoprotein (a) arasında korelasyon analizi.....	45
Tablo 14: Tip 2 diyabet hastalarının BKO'nun lipid düzeyleri ile ilişkisi.....	46
Tablo 15: Kontrol gruplarının BKO'nun lipid düzeyleri ile ilişkisi.....	46
Tablo 16: Tip 2 DM olgularında BKO ile T kolesterol, HDL, LDL, TG, apo B Lipoprotein (a) parametleri arasında korelasyon analizi.....	47
Tablo 17: Kontrol olgularında BKO ile T kolesterol, HDL, LDL, TG, apo B Lipoprotein (a) parametleri arasında korelasyon analizi.....	47
Tablo 18: Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen risk katsayıları.....	48
Tablo 19: Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında HbA 1c düzeylerinin lipid profili ile ilişkisi.....	48
Tablo 20: Diyabet sürelerinin lipit profili ilişkisi.....	49
Tablo 21: Tip 2 diyabet hastalarında NCEP ATP III'e göre metabolik sendrom sıklığı.....	49
Tablo 22: Metabolik sendromu olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarının özellikleri.....	50
Tablo 23: Tip 2 DM hastalarında lipid profili ile diyabetik nöropati arasındaki ilişki.....	51
Tablo 24: Tip 2 DM hastalarında lipid profili ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki.....	51
Tablo 25: Tip 2 DM hastalarında lipid profili ile diyabetik nefropati arasındaki ilişki.....	51

KISALTMA LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
AGE	: İleri Glikozillenme Ürünleri (Advanced Glycosylation End products)
Ang II	: Anjiyotensin II
Anti-GAD	: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
Apo B	: Apolipoprotein B
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	: Diyabetes Mellitus
ESR	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High-density lipoproteins)
ICA	: Adacık Hücresi Antikoru (Islet-Cell Antibodies)
IDF	: Uluslararası Diyabet Birliği(International Diabetes Federation)
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
LADA	: Erişkinlerin Yavaş seyirli Otoimmün Diyabeti (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
MODY	: Gençlerin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti (Maturity-Onset Diabetes of the Youngs)
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı(National Cholesterol Education Program)
NO	: Nitrik Oksit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
TG	: Trigliserid
TURDEP	:Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu

VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein (Very-low-density lipoprotein)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Serum Lipoprotein Düzeyleri

Tip 2 Diabetes mellitus tüm dünyada ve ülkemizde epidemik bir hastalıktır. Bu hasta grubunda dislipidemi bildirilmiştir. Ancak, lipid profilleri etnik ve beslenme alışkanlıklarına göre değişebilmektedir. Ayrıca, tip 2 diyabetli hastalarda Lipoprotein (a) düzeyi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Bu prospektif klinik çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji polikliğinde 2003–2008 yılları arasında izlenen, tip 2 diyabetli hastalarda serum lipid profilleri ve Lp (a) düzeyleri incelenmiş, ilaveten hastalarda metabolik sendrom bulunma sıklığına bakılmıştır

5 yıllık süre içinde yapılan bu çalışmada, 709 tip 2 diyabet hastası alınmış (407 K, 302 E) olup, yaş ortalamaları $53,4 \pm 9,2$ yıl dır. Yine aynı bölgeden 157 (91 K, 66 E) sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak alındı. Hastalar 12 saat açlığı takiben serum lipid profili için kanları alınıp, serumları + 4 °C derecede buzdolabında bekletildikten sonra, glukoz enzimatik kolorimetrik yöntemi ile serumda total kolesterol, HDL (High-density lipoproteins), LDL (Low Density Lipoprotein), trigliserid düzeyleri, ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) yöntemiyle de serumda apo B, lipoprotein (a) düzeyleri çalışıldı. Hastaların bel çevreleri ve boyları ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplandı. NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program) kriterleri esas alınarak metabolik sendrom sıklığına bakıldı.

Tip 2 diyabet hastalarının VKİ (Vücut Kitle İndeksi) $30,4 \pm 5,3$ kg/m² idi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (VKİ $29,1 \pm 3,9$ kg/m²) fark anlamlı bulundu (P=0,001). Tip 2 diyabet hastalarında serum kolesterol düzeyi $202,2 \pm 41,5$ mg/dl (min;98, max;310), LDL kolesterol düzeyi $118,1 \pm 34,7$ mg/dl (min;60, max;220), TG düzeyi $196,9 \pm 121,9$ mg/dl (min;70, max;514), apo-B düzeyi $92,4 \pm 24,5$ mg/dl (min;30, max;209), kontrol grubun göre yüksek bulunurken, HDL kolesterol düzeyi ($46,2 \pm 13,0$ mg/dl, min;24, max;65) kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. (P<0,001, P=0,015, P<0,001, P<0,001, P<0,001). Lipoprotein (a) düzeyi ise tip 2 diyabet hastalarıyla, sağlıklı kontrol grubunda benzer düzeylere ($33,3 \pm 46,4$ mg/dl, min;0, max;122) sahipti.(P=0,519). Metabolik sendrom, 709 tip 2 diyabet hastanın % 72,9'unda saptandı.

Yaptığımız bu çalışmada, Lipoprotein (a) düzeylerinin, tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı bireylerden farklı olmadığını, hastalarımızın genel olarak diyabetteki bildirilen dislipidemi özelliklerine uyduğunu, diyabet hastalarında metabolik sendromun beklenildiği gibi yüksek sıklıkta bulunduğunu tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, lipid profili, Lipoprotein (a), metabolik sendrom

ABSTRACT

Serum Lipoprotein Levels In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Type 2 DM is an endemic disease in our country and all over the world. It has been reported that dyslipidemia is a common disorder in these group of patients. However lipid profiles can be different in distinct ethnic groups and can be changed with eating habits. There has been few trials about Lp (a) levels in Type 2 Diabetic Patients. In this prospective trial, we investigated serum lipid profiles, Lp (a) levels and metabolic syndrome findings in Type 2 Diabetic Patients who were followed in Endocrinology and Internal Medicine department of Cukurova University between November 2003 and May 2008

709 type 2 diabetic patients (407 F, 302 M) and 157 healthy control subjects (91 F, 66 M) living in the same region were included in this study. The mean age of patients were $53,4 \pm 9,2$ years. We obtained 5cc fasting (12 h) blood sample from all patients to investigate serum lipids. The serums of patients were preserved in refrigerator at +4 centigrade degree celsius and thereafter studied for serum total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides levels by glucose enzymatic calorimetric method and apoB, lipoprotein (a) levels by ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) method. All patients were measured for height and waist circumference and calculated for body mass index and also investigated for metabolic syndrome by using NCEP ATP III criteria.

The BMI value was significantly different in Type 2 Diabetic Patients $30,4 \pm 5,3$ kg/m^2 , compared with control group ($\text{BMI } 29,1 \pm 3,9$ kg/m^2), ($P=0,001$). Type 2 Diabetic patients had higher serum cholesterol, LDL cholesterol, TG and apo-B levels and the lesser HDL cholesterol level, compared with control group ($202,2 \pm 41,5$ mg/dl (min;98, max;310), $118,1 \pm 34,7$ mg/dl (min;60, max;220), $196,9 \pm 121,9$ mg/dl (min;70, max;514), $92,4 \pm 24,5$ mg/dl (min;30, max;209), $46,2 \pm 13,0$ mg/dl, min;24,max;65) ($P<0,001$, $P=0,015$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$ respectively). The level of serum Lipoprotein (a) was similar between with type 2 diabetic patients and control subjects ($33,3 \pm 46,4$ mg/dl, min;0,max;122)($P=0,519$). 516 of 709 diabetic patients (%72,9) were diagnosed for Metabolic Syndrome.

In this study we found that, serum Lipoprotein (a) levels were not different between type 2 diabetic patients and healthy subjects. Lipid profiles of our patients were similar to reported in literature and the prevalence of metabolic syndrome was high as expected.

Key Words: Diabetes Mellitus, lipid profiles, Lipoprotein (a), metabolic syndrome

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus prevalansı tüm dünyada giderek artan epidemik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yaptığı hesaplara göre, 2003 yılı itibarı ile 194 milyon olan diyabetli nüfusun, 2025 yılında 333 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik 1997–1998 yıllarında gerçekleştirilen ve rastgele olarak seçilmiş 20 yaş ve üzerindeki 24,788 kişiyi kapsayan ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) Çalışması’nın sonuçlarına göre, ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı % 7,2, IGT sıklığı ise % 6,7’dir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayısına göre, ülkemizde 2,6 milyonun üzerinde diyabetli ve 1,8 milyon civarında IGT’li kişinin yaşadığı sanılmaktadır. ¹

Diyabetli hastalarda aterosklerozun sık görülme nedenlerinin başında, lipid metabolizma bozuklukları gelmektedir.² Diyabetlerdeki dislipideminin özelliği, hipertrigliseridemi ve düşük serum HDL-K düzeyinin bir arada olmasıdır.² Genellikle diyabetlerdeki kolesterol düzeylerinde diğer popülasyonlardan farklı bir artış görülmemektedir. Yüksek serum trigliserid düzeylerinde oluşan LDL’nin çapı azalmış, dansitesi ise artmıştır (küçük, yoğun LDL). Bu tür LDL partiküllerinin (LDL-III) daha aterojenik olduğu belirtilmiştir ³. Yapılan çeşitli araştırmalar, yüksek serum HDL-K düzeylerinin KAH görülme riskini azalttığını, düşük HDL-K (<35mg/dl) düzeylerinin ise, bunun aksine KAH riskini artırdığını göstermiştir. Diyabetlilerde hipertrigliseridemi ve düşük serum HDL-K düzeylerinin yanında, lipoprotein (a) düzeyinin de yükseldiği bilinmektedir ³⁻⁵. Lp (a) düzeyinin diyabetli hastalarda hangi nedenle yükseldiği halen tam olarak açıklanmamıştır. Oysa yapılan bir çok bilimsel çalışma 30 mg/dl üzerindeki Lp (a) düzeylerinin, KAH ve miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ⁶⁻⁸.

Diyabetik hastalarda lipid profilini ortaya koyan çok sayıda hasta gruplarını içeren çalışma sayısı azdır, özellikle lipoprotein (a) düzeyi diyabetlilerde pek çalışılmamıştır. Lp (a) etnik ve genetik yapıya göre değişmekte, koagülasyona yatkınlık ve aterosklerozla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmamızda kendi yöremizdeki Tip 2 diyabetik hastalarda lipoprotein alt gruplarını ve Lp (a) düzeylerini inceledik ve ilaveten hastalarımızda metabolik sendrom sıklığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır ⁹. Diyabete bağlı görme kaybı, böbrek yetmezliği, nöropati ve ekstremitte amputasyonları tüm dünyada yaygın olarak görülen ciddi komplikasyonlardır.

Diyabetik hastaların çoğu etiyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Bunlardan ilki; tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün (% 80–90) veya nedeni bilinmeyen (% 10–20) bir sebeple, pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. İkincisi; tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir.⁹

Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında keto-asidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları görme kaybına kadar gidebilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak yaraları ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve damar hastalığı, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir ⁹. Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabeti olmayanlara göre oldukça sık olarak karşımıza çıkar. Diyabetli hastalar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı da oldukça artmıştır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus (DM) batı toplumlarının yaklaşık % 3-5'inde görülmekte olup hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve anakıtada yaşayan Çinlilerde bu oran % 1 dolaylarında iken Avustralya'daki aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerde, Mikrogenezya'daki Nauruan'larda % 20-45 arasında bulunabilmektedir ¹⁰. Değişik toplumlardaki bu denli farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) % 5.1'inin bilinen diyabetik olduğu bulunmuştur ¹¹. Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı % 7.8 dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı % 38 oranında artış göstermiştir ¹².

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama % 1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansının erişkin yaş nüfusta % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6,7 olarak bildirilmiştir ¹³. Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur.

2.1.2. Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması

Diyabetin tanısı ile ilgili kriterler son 20 yıl içinde önemli ölçüde değişime uğramıştır. 1979 yılında ABD'de "National Diabetes Data Group" ve 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin tanısı ve sınıflandırmasına bir standardizasyon getirebilmek için çalışmalara başlamış ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak

adlandırılan yeni bir alt grup belirlenmiştir. IGT plazma açlık glukozunun diyabet tanısı koydurmadığı, ancak glukoz yüklenmesinden sonraki 2. saat plazma glukozunun yüksek olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Diyabet ile bozuk glukoz toleransının arasındaki çizgi, diyabetin kronik komplikasyonlarının başladığı sınır olarak kabul edilmektedir. DM ve IGT için tanı kriterleri son olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve WHO tarafından yeniden değiştirilmiştir. Hem ADA hem de WHO diyabet tanısı için açlık plazma glukozu ölçümünü esas almaktadır. Bunun nedeni açlık plazma glukoz ölçümünün klinikte kolay uygulanabilmesi, tekrarlanabilmesi ve değişkenliğin az olması nedeniyledir. ADA ve WHO ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) açlık plazma glukoz değerini diyabet için tanı kriteri olarak kabul etmiştir⁹. WHO kriterlerine göre diyabet aynı zamanda 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) olması ile de konabilir. Bozulmuş glukoz toleransı WHO'ya göre 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozunun 140–200 mg/dl arasında olduğu durumdur. ADA ve WHO tarafından kabul edilen diğer bir yeni ara grup ise, açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan, bozulmuş açlık glukozudur (IFG). Bu durumda ise açlık kan glukozu 100-126 mg/dl arasındadır.

Gerek IFG gerekse IGT'si olan bireylerde diyabet oluşma riski oldukça fazla olduğu için prediyabetik olarak kabul eden otörler vardır. Gebelik varlığı dışında IFG ve IGT, birer klinik durum olarak ele alınması gereken bozukluklar değildir, ancak bu kişilerdeki diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin fazla oluşu önemsenmeli ve ona yönelik önlemler alınmalıdır. IFG ve IGT'nin metabolik sendromla birlikteliği bilinmektedir. Bu gruplarda diyabet riskinin azaltılması ve kardiyovasküler olayların sıklığının azaltılması için yapılacak girişimlerin diyabet riskini 5 yıl için % 25-60 oranında azalttığı bildirilmiştir¹⁴. Ortalama % 5-10 arasında kilo kaybı ve bunun kontrolü, sıkı egzersiz programının içinde olduğu “yaşam tarzı değişikliği” ile yapılan klinik çalışmalarda bu oran % 58 bulunmuştur. Diyabet tedavisinde kullanılan bazı farmakolojik ilaçların IGT'li bireylerde kullanımı, yine 5 yıl içinde % 25-35 arasında diyabeti önleyebildiği gösterilmiştir¹⁴.

2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Pankreasın beta hücresinin otoimmün veya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Beta hücresinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorların bir veya birkaçı % 85–90 olguda pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca HLA genlerinden DQA ve DQB ile yakın ilişki içindedir. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir veya koruyucu özellik gösterebilir ¹⁵.

Tip 1 diyabetin otoimmün formu, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve enfeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar ¹⁶.

Otoimmün tip 1 diyabetli hastalar arasında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, myastenia gravis, otoimmün hepatit ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara eğilim fazladır ve bu hastalıklar diyabeti olmayan popülasyona göre daha sık görülür ¹⁷.

Tip 1 diyabet tanısı konan olguların bir kısmında hiçbir etiyoloji tanımlanamaz (idiyopatik) ve otoimmün belirteçler negatiftir. Bu olguların bir kısmında mutlak insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim görülür. Tip 1 diyabetli hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye uymaktadır ve bu hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenli insanlardır. Bu

hastalar genellikle mutlak insülin eksikliğinin ve ketoasidoz tablosunun nöbetler şeklinde ortaya çıktığı bir hastalık halindedir. Bu hastalardaki insülin tedavisine gereksinim de bu nöbetlere bağlı olarak ortaya çıkıp kaybolabilmekte, gelip geçici olabilmektedir ¹⁷.

2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet etiyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'lık kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obezdir. Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, diyabetin klinik semptomları ortaya çıkana kadar geçen zaman 10-12 yıl kadar uzun olmaktadır. Bu dönemde henüz tanısı konmamış tip 2 diyabetliler arasında hastalık bazen diyabete bağlı makrovasküler ve/veya mikrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasıyla tanınabilmektedir. Ketoasidoza eğilim söz konusu olmamakla birlikte ağır stres hallerinde veya infeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir ¹⁸.

2.1.2.3. Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları

Günlük klinik pratikte diyabet hastalarının hemen tamamını tip 1 (% 10–15) ve tip 2 (85–90) diyabetes mellitus oluşturur. Daha nadir görülmekle birlikte diyabete yol açan başka nedenler de vardır. Örneğin, beta hücrelerinde genetik defektlerin bulunduğu, sıklıkla erken yaşta başlayan (genellikle 25 yaş öncesi), orta derecede hiperglisemi ile seyreden ve genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklar tariflenmiştir. Bu hastaların aile bireylerinde diyabet öyküsü vardır ve bakılan otoantikörler negatif bulunur. Ketoasidoza genellikle eğilim yoktur. Bu tip diyabet MODY (gençlerin erişkin tipte başlayan diyabeti) olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda esas bozukluk insülin sekresyon bozukluğudur. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimaldir. Günümüze kadar MODY ile ilgili, değişik

kromozomlarda, mutasyonlara bağlı 6 tipi tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni 12.kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF)-1a bozukluğuna bağlı olanıdır.¹⁹

2.1.2.4. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler

İnsülin etkisindeki genetik anormalliklerden kaynaklandığı düşünölmektedir ve oldukça seyrek görülür. İnsülin reseptöründe mutasyonlarla giden metabolik anormallikler, hiperinsülinemiden ciddi diyabete kadar değişkenlik gösterebilir. Bu mutasyonları olan bazı kişilerde akantozis nigrikans görölebilir. Kadınlarda virilizasyon, büyük ve kistik overler bulunabilir. Önceden bu sendrom tip A insülin rezistansı olarak adlandırılırdı. Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall sendromu insülin reseptör geninde mutasyonlar ve ciddi insülin rezistansı ile giden pediatrik sendromlardır^{20, 21}.

2.1.2.5. Pankreasın Hastalıkları

Pankreatit, travma, infeksiyonlar, pankreatektomi, pankreas kanseri gibi durumlarda diyabet görölebilir. Kanser haricinde ki diğer durumlarda diyabetin ortaya çıkabilmesi için pankreastaki hasarın çok fazla olması gerekir. Ancak pankreasın az bir kısmını tutan adenokarsinomlar da henüz anlaşılamayan bir mekanizma ile insülin salgısını bozarak diyabete neden olabilir. Bunların dışında kistik fibrozis ve hemokromatozis, beta hücre fonksiyonlarını bozarak diyabete yol açabilir²².

2.1.2.6. Endokrinopatiler

İşlevsel olarak insülin etkisine karşıt hormonlar (örn; büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) kan şekerini yükseltebilir ve bu hormonların aşırı salınması diyabete neden olabilir. Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma bu yolla diyabet oluşumuna neden olabilir. Bu durumlar genellikle insülin sekresyonunda daha önce bozukluklar bulunan kişilerde ortaya çıkar. Hormon fazlalığı düzelince hiperglisemide de düzelme görülür²³.

2.1.2.7. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet

Pek çok ilaç ve kimyasal madde diyabete neden olabilir. Bazı ilaçlar direkt beta hücre fonksiyonunu bozarken (interferon, diazoksit, beta blokerler, pentamidine, vacor), bazıları ise insülin etkisini bozabilir (nikotinamid ve glukokortikoidler gibi) ²⁴.

2.1.2.8. Enfeksiyonlara Sekonder Diyabet

Rubella, Coxakivirüs B, CMV, Adenovirüs enfeksiyonlarının diyabet ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Bu enfeksiyonların seyri sırasında beta hücresinin direkt olarak virüs tarafından harabiyeti veya virüs üzerindeki bir protein zincirinin beta hücre üzerindeki bir protein zinciri ile benzerlik göstermesinin sonucu, beta hücresinin tahribatına neden olabilecek otoimmün olayları başlatabilmesi neticesinde diyabet ortaya çıkabilmektedir ²⁵.

2.1.2.9. İmmün Kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları

“Stiff-man” sendromu aksiyal kasların ağrılı spazmları ile giden santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır. Hastalarda genellikle yüksek titrelerde anti-GAD antikorları bulunur ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir ²⁶.

Anti-insülin reseptör antikorları, insülin reseptörlerine bağlanarak, hedef hücrelerde insülinin reseptörlerine bağlanmasını bloke ederler ve diyabete neden olurlar. Ancak bazı vakalarda bu antikorlar reseptöre bağlandıktan sonra insülin agonisti olarak etki ederler ve hipoglisemiye neden olurlar. Anti-insülin reseptör antikorları sıklıkla sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunurlar. Ciddi insülin rezistansı olan diğer durumlardaki gibi anti-insülin reseptör antikorları olan kişilerde sık olarak akantozis nigrikans bulunur ²⁷.

2.1.2.10. Diyabete Eşlik Edebilen Genetik Sendromlar

Pek çok genetik sendrom artmış diyabet insidansı ile birliktedir. Bu sendromlar Down Sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromunu içerir. Wolfram sendromu insülin eksikliği ve otopside beta hücre yokluğu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ek bulgular diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılığı içerir²⁸.

2.1.2.11. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

GDM, gebelik döneminde ortaya çıkan ve gebelik sonrası düzelen diyabet tipidir. Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra hastanın yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Vakaların büyük çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. Anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini artırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde tip 2 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir²⁹.

Populasyona bağlı olarak prevalans % 1–14 arasında değişmektedir. Erken dönemde tanınip gerekli müdahalenin yapılması GDM'a bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir³⁰.

2.2. Tip 2 DM Risk Faktörleri ve Tarama

Tip 2 diyabetin ilk evreleri genellikle asemptomatiktir ve tanı konulana dek uzun bir süreç geçmektedir. Tanı konmamış tip 2 diyabetikler de diyabeti olmayan kişilere göre artmış mikrovasküler ve makrovasküler hastalık riski mevcuttur. Özellikle kardiyovasküler hastalıklardan korunma deneyimleri tip 2 diyabetten korunma kavramını tartışmaya açmıştır. Bu bağlamda öncelikle insülin direncini azaltmak ve pankreas β - hücre fonksiyonlarını düzeltmek için olası korunma stratejisi gündeme gelmiştir. Erken tanı ve tedavi ile diyabete bağlı komplikasyonlar azaltılabileceğinden Dünya Sağlık Örgütü aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçına sahip bireylerin tip 2 diyabet açısından taranması gerektiğini vurgulamaktadır.³¹ 45 yaşın üstünde ve

özellikle $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerde diyabet taranmalı. Sonuçlar normal de olsa 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

- a) Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet veya MODY tip diyabeti olanlar
- b) Sedanter yaşam tarzı olanlar
- c)Yüksek riskli etnik gruplara mensup olanlar (örn; Afrikalılar, Latin Amerikalılar, Asyalılar, Amerika da yaşayan yerliler)
- d) Daha önce gestasyonel diyabet ya da gestasyonel glikoz intoleransı tanısı almış olan veya iri bebek (doğum ağırlığı $> 4 \text{ kg}$ olan) doğuran kadınlar
- e) Metabolik Sendrom' un komponentlerini taşıyan bireyler
- f) İnsülin direnci veya insülin eksikliğine neden olan bir hastalığı olan (sekonder DM) bireyler

Tarama için en sık kullanılan açlık kan şekeri ölçümleridir. Ancak 2. saat tokluk kan şekeri ölçümü ve “Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)” daha değerlidir.³⁴ Bununla birlikte basit, hızlı, ucuz ve hasta uyumunun daha kolay olması sebebiyle açlık kan şekeri ölçümü öncelikli hale gelmiştir.

2.2.1. DM Komplikasyonları

Diyabetli hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur.

Akut Komplikasyonlar:

Diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma, laktik asidoz,

Kronik Komplikasyonlar:

(1) Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).

(2) Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlar.

Tüm bu komplikasyonlar hem tip 1 hem de tip 2 DM' de görülebilmekle birlikte bazı farklılıklar vardır. Tip 2 diyabetli hastaların mortalitesinde en çok suçlanan makrovasküler komplikasyonlar iken, tip 1 diyabette nefropatiye bağlı oluşan kronik böbrek yetmezliği ölümlerin çoğunlukla sebebidir.

2.2.1.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.2.1.1.1. Diyabetik Retinopati:

Gelişmiş ülkelerde, 20–74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, edinsel görme kaybının en önemli nedenidir. Tip 1 DM’da 5 yıldan önce diyabetik retinopati gelişimi beklenmez (% 8’den az); 5-10 yılda % 27 iken, 10 yılın üstünde % 71-90; 20 yılın üstünde % 95 ve 30 yılı aşınca hemen hepsinde diyabetik retinopati ve % 50’inde proliferatif DR izlenir³². Tip 2 DM’da hastalığın tam olarak başlangıç tarihi bilinmemekle birlikte olguların 11–13 yılda % 23’ü, 16–20 yıldan sonra % 60’ı DR ve % 5 proliferatif DR bulguları gösterir.³² Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

Diyabetik retinopati iki evrede sınıflandırılır.

Nonproliferatif Retinopati;

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve “Background Retinopathy” olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar.³²

Proliferatif Retinopati;

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir.

Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır. Retinopati

tedavisi, fotokoagülasyondur. Bu tedavi ile hemoraji ve skar gelişme insidansı azalmaktadır.³²

2.2.1.1.2 Diyabetik Nefropati:

ABD’ de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların %40’ ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir. ³³ Diyabetik nefropati, ölüme yol açabilen mikrovasküler komplikasyon olup erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Amerikada yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler, Pima kıızılderililerinde diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Diyabetik erkeklerde 1.7 kat daha fazladır. Tip 1 diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilere göre, böbrek yetmezliği daha sık oluşsa da, prevalansının yüksek olmasından dolayı tip 2 diyabet, diyabetik nefropatilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır.³¹ Nefropatinin gelişmesi, diyabetin süresi ile de doğru orantılıdır. Hipertansiyonun varlığı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara kullanımı diyabetik nefropatinin gidişini etkileyen faktörlerdir.

Diyabetik nefropati, primer olarak bozulmuş glomeruler fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Glomeruler kapillerlerin bazal membranları kalınlaşır. Glomeruler damarları çevreleyen mezengium genişler, glomeruler damarların içine doğru ilerler. Böylece afferent ve efferent glomeruler arterler skleroze olur. Glomeruloskleroz olarak adlandırılır. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir.³³

Mikroalbüminüri:

Üç ay içinde ardışık üç ölçümün en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi ile tanı konur. Ayrıca ağır egzersiz, proteinden zengin diyet, sıvı yüklenmesi, üriner sistem enfeksiyonları ve gebeliğin protein atılımını arttırdığı hatırlanmalıdır.

Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur.^{33,34} 15 yaşını aşmış, 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbüminüri taraması yapılmalıdır. Mikroalbüminüri, nefropati tanısında kullanılan

en erken belirteç olmasının yanısıra, tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir. Mikroalbuminürinin saptanması, muhtemel vasküler hastalıkların taranması ve LDL kolesterolün düşürülmesi, hipertansiyonun tedavisi, sigaranın bırakılması gibi kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik girişimler için önemli bir endikasyondur.³⁵⁻³⁷

Diyabetik nefropatinin tedavisinde en önemli ilk adım, yoğun insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonudur. Böylece nefropatinin başlamasını geciktirdiği veya ilerlemesini yavaşlattığı, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarında gösterilmiştir.³⁵

Tablo 1:İdrar albüminine göre böbrek tutulumu

EVRE	ANLIK İDRARDA µg/ml	ANLIK İDRARDA mg/g	ZAMANA GÖRE İDRARDA µg/dk	ZAMANA GÖRE İDRARDA mg/24sa
NORMAL	<20	<30	<20	<30
MİKROALBÜMİNÜRİ*	20–200	30–300	20–200	30–300
MAKROALBÜMİNÜRİ*	>200	>300	>200	>300

*egzersiz, aşırı protein alımı, konjestif kalp yetmezliği, hematüri, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet, üriner enfeksiyon, idrarın vajinal akıntılarla kontaminasyonu göz önüne alındıktan sonra.³⁸

2.2.1.1.3.Diyabetik Nöropati:

Nöropati hem tip 1 hem tip 2 diyabette sık rastlanılan bir mikroanjiopatik komplikasyondur. 10 yılın sonunda diyabetiklerin % 40-50'sinde nöropati saptanabilmektedir. Bu % 50'lik grubun sadece küçük bir kısmında gelişse de, nöropatik ağrı en sık rastlanan sorundur. Tip 2 diyabetli hastalar daha ilk tanı aldıklarında bile nöropatik olabilirler. Patogenezi henüz aydınlatılamamıştır.

Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır;

- (1).Simetrik distal polinöropati (duyuşsal ve sensorimotor polinöropati)
- (2).Otonom nöropati
- (3).Asimetrik mononöropati (monoropati mütipleks)
 - (a).Kranial sinirleri tutan nöropati
 - (b).Periferik sinirleri tutan nöropati

En sık görülen form, simetrik distal polinöropatidir. Genelde bilateral olur. Uyuşma, karıncalanma, parestezi, ağrıya duyarlılığın artması ile seyreder. Ağrı özellikle geceleri artar. Mononöropati polinöropatiye oranla daha az görülür. Karakteristik olarak ani düşük el, ayak, III. IV. ve VI. sinir paralizisi ile seyreder. Otonom nöropatide gastrointestinal sistem hedef organdır.

Ayrıca, kardiyovasküler ve termoregülatuar bozukluklar, genito-üriner disfonksiyon, respiratuvar kontrol bozuklukları, hipogliseminin farkına varamama gibi bulgular ortaya çıkabilir.³⁹

2.2.1.2.Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda aterosklerotik makrovasküler hastalık sıklığı artmıştır. Bunun sonucunda miyokard infarktüsü, felç ve alt ekstremitelerde kladikasyo ve kangren sıklıkları da artmıştır. Her iki diyabet tipinde de mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından makrovasküler komplikasyonlar sorumludur. Tip 2 diyabette ise, ölümlerin % 60'ından sorumlu olduklarından, makrovasküler komplikasyonlar daha da büyük bir önem kazanmaktadır.¹⁴

Framingham kalp çalışmasında, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi kardiyovasküler patolojilerin diyabette belirgin olarak arttığı gözlenmiştir.

Ayrıca Amerikan Kalp Cemiyeti, diyabeti, sigara içimi, hipertansiyon ve hiperlipidemiye denk kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak belirlemiştir. Tek başına diyabet, erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat koroner olay sıklığını arttırmaktadır. Nondiyabetik kadınlardan farklı olarak, diyabetik kadınlarda cinsiyetin, ateroskleroza karşı hiçbir koruyucu etkisi yoktur.¹⁴

2.2.1.2.1.Diyabette Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur. Görülme riski normal popülasyona göre 2–5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur.⁴⁰ Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldır. Daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır.

2.2.1.2.2.Diyabette Serebrovasküler Komplikasyonlar

Yıllardan beri inmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak belirlemiştir.

Diyabetli hastalarda inme riskini arttıran nedenler şöyle özetlenebilir;

Hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikroanjiopatiler ve diğer makroanjiopatiler. Diyabet hem geçici iskemik atak (TİA) hem de inme riskini arttırmaktadır.

Diyabetin serebrovasküler sistemin üzerindeki diğer bir olumsuz etkisi de, beyinde lakün sıklığı ve sayısını arttırmasıdır. Lakünler, genellikle kaviteleşen, küçük infarkt alanlarıdır. İki ayrı patolojik çalışma, lakünlerin diyabetik hastalarda en az iki kat daha sık oluştuğunu ortaya çıkarmıştır.⁴¹

2.2.1.2.3.Diyabette Kardiyovasküler Komplikasyonlar:

Diyabet, kardiyovasküler sistemi çeşitli yollardan etkileyebilmekte ve diyabette en sık olarak aterosklerotik damar hastalığı gözlenmektedir. Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir. Diyabet, kesin olarak koroner ateroskleroz gelişimi için, ciddi ve bağımsız bir risk faktörüdür.⁴²

Diyabetik hastalarda, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik kalp hastalığıdır. Ayrıca miyokard infarktüsü geçiren diyabetiklerde, postinfarktüs morbidite ve mortalite oranı da yüksektir. Diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 75'ini kardiyovasküler komplikasyonlar oluşturmaktadır.⁴²

Diyabetik hastalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski artmıştır. Klinikte, vasküler hastalık olmaksızın KKY, diyabetik erkeklere göre diyabetik kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Diyabete bağlı gelişen otonom nöropatilerin de kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri vardır. Sempatik disfonksiyon, genellikle parasempatik disfonksiyondan sonra gelişmekte ve klinikte ortostatik hipotansiyon şeklinde kendini göstermektedir. Kardiyak otonom nöropati, ani kardiyorespiratuar arreste bağlı ölüm riskini ve perioperatif riskleri arttırmaktadır. QT intervalinin uzaması ve sempatik denervasyona bağlı olarak ventriküler aritmiler oluşmaktadır.⁴³

2.3. Plazma Lipoproteinlerinin Yapısı

Lipidler, organik bileşiklerin heterojen bir grubudur. En önemli karakteristik özellikleri suda sınırlı düzeyde buna karşılık eter, kloroform gibi organik çözücülerde kolaylıkla çözünabilir olmalarıdır. Lipidler polar ve nonpolar olarak iki gruba ayrılır. Polar lipidler sınırlı da olsa suda çözünbilme özelliği gösterirler. Bu grup içerisinde kolesterol, yağ asitleri yer alırlar. Non polar lipidler ise trigliseridler ve kolesterol esterleridir.⁴⁵

Hidrofobik özellikleri nedeni ile nonpolar lipidlerin plazmada taşınmaları lipoproteinler olarak adlandırılan özel kompleks yapılar sayesinde mümkün olur. Temel bir protein yapısı nonpolar lipidler olan kolesterol ester ve trigliseridleri içeren çekirdek kısım ile onu çevreleyen polar lipidler olan fosfolipidler, serbest kolesterol ve ayrıca apolipoproteinlerden oluşan yüzeyel kısımdan meydana gelir.

Lipoprotein partikülü yapısında yer alan proteinler apoproteinler olarak adlandırılır.(Tablo 3) Önemli fonksiyonları arasında polar olmayan lipidlerin çözünmesine yardımcı olmak, lipoprotein metabolizmasındaki önemli enzimlerin aktivasyonuna katılmak, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak lipoproteinlerin alınımını ve yıkılımını sağlamaktır.⁴⁵

Başlıca lipoprotein türleri ve özellikleri (Tablo 2)

a) Şilomikronlar

Şilomikronlar ince bağırsak tarafından üretilen büyük partiküllerdir. Eksojen kaynaklı (besin yolu ile alınan) trigliseridlerce çok zengin olup nispeten düşük oranda serbest kolesterol, fosfolipid ve protein içerir. Spesifik apolipoproteinleri Apo B-48, A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, az miktarda ise Apo B-100, E-II, E-III dür⁴⁵.

b) VLDL

VLDL partikülleri şilomikronlardan daha küçüktür ve % 52 trigliserid, % 18 fosfolipid, % 22 kolesterol, % 8 civarında protein içerir. VLDL trigliseridi endojen olup karaciğerden kaynaklanır. Karaciğere artmış yağ asidi girişi, lipolitik subsratı arttıran

yüksek yağlı diyet veya çeşitli metabolik durumlarda (ör: diyabet) ya da açlığa sekonder olarak yağ asitlerinin adipoz dokudan mobilizasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Başlıca apolipoproteinleri Apo B-100, C-I, C-II, C-III, E-II, E-III, ayrıca daha az miktarda Apo A-I, A-II, B-48 dir.^{45, 46}

c) LDL

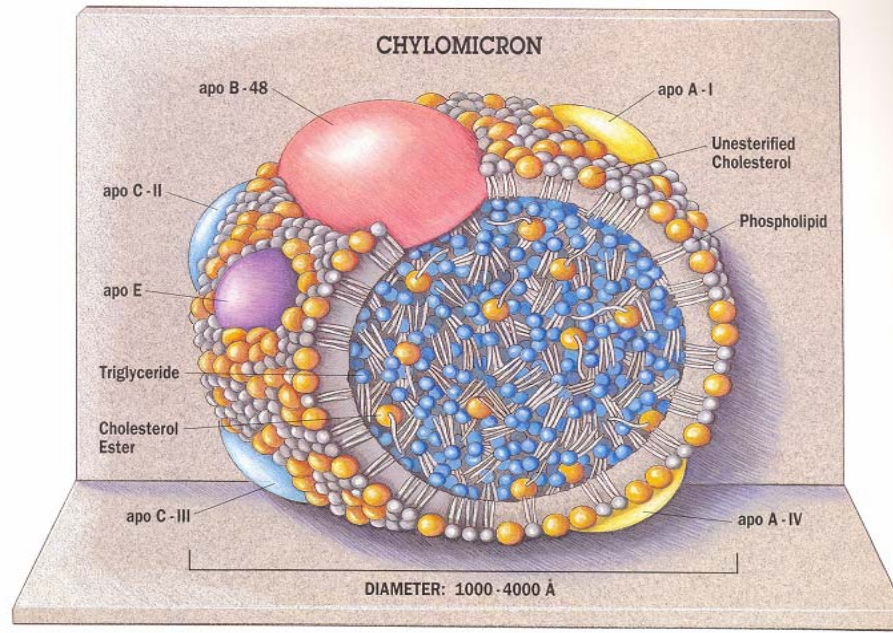
Plazmadaki total lipoproteinlerin % 50'sini oluşturur. % 80 lipid, % 20 protein içerir. LDL partikülü trigliseridçe, zengin lipoproteinlere oranla daha düşüktür. İçerdiği lipid miktarının % 50'si kolesteroldür. Başlıca Apo proteini Apo B-100 dür.⁴⁵

d) HDL

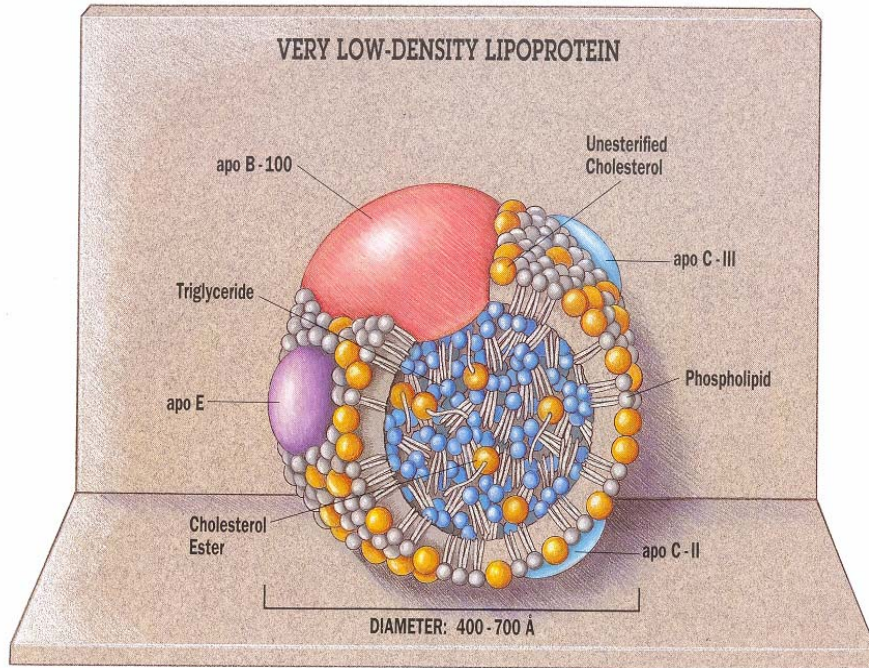
HDL ufak bir partiküldür ve yaklaşık % 50 protein, % 50 lipid içerir. Miktarı yönünden HDL deki en önemli lipid fosfolipiddir (~% 30). HDL üç ana kaynaktan gelişir. Birincisi, karaciğer, ikincisi, barsaktan direkt olarak küçük bir apo A-I içeren HDL partikülü sentez eder ve üçüncü olarak, lipoliz sırasında VLDL ve şilomikronlardan gelen yüzey materyalinden HDL salgılanır. HDL partikülü büyüklüğüne ve yoğunluğuna göre HDL II ve HDL III olmak üzere ikiye ana alt guruba ayrılır.^{45,46}

e) Lipoprotein (a)

Bu lipoprotein % 27 protein, % 65 lipid ve % 8 karbonhidrat içerir ve bu yapısı ile LDL'ye benzer fakat genelde daha düşük konsantrasyonda mevcuttur. Karaciğerde sentez ve sekrete edilir. Lipoprotein (a)'nın apoprotein komponentleri Apo B ve Apo (a) dır. Apo (a) yüksek düzeyde plazminojen ile benzerlik gösterir ve bu nedenle trombogenezde rol oynar. Lp (a) aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonunu uyarması, köpük hücre oluşumunu artırması ve subendotelyal yüzeyde monosit kemotaktik aktiviteyi indüklemesi ile aterogeneizde önemli rol oynar.⁴⁵

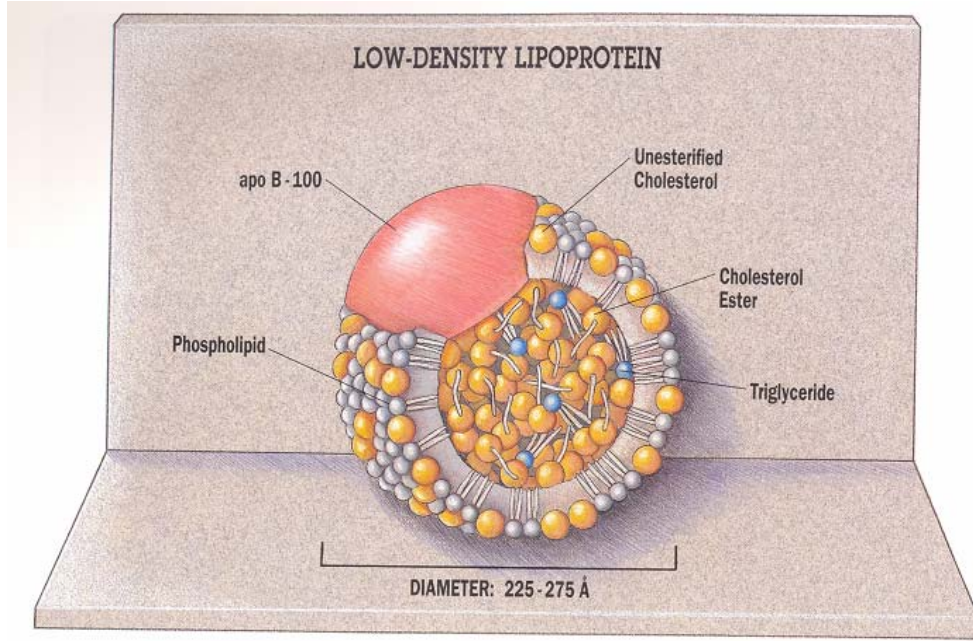


a) Şilomikron

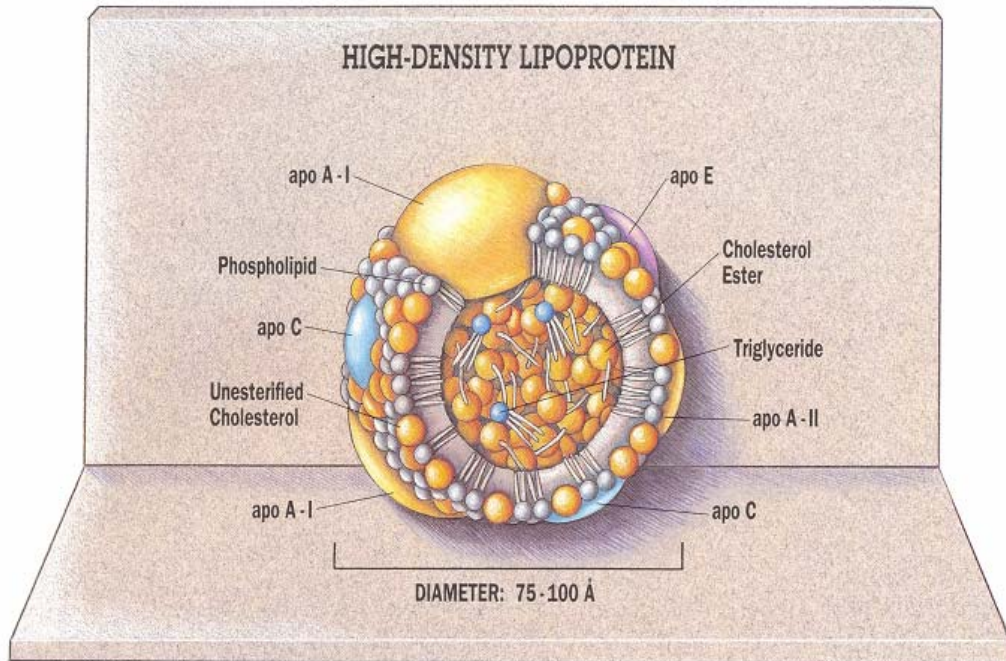


b) VLDL

Şekil 1: Plazma lipoproteinlerinin şematik yapısı⁴⁴



c) LDL



d) HDL

Şekil 1: Plazma lipoproteinlerinin şematik yapısı⁴⁴

Tablo 2: Lipoproteinlerin özellikleri

Kimyasal bileşimleri(%)						
	Çap (Å)	Trigliserid	Kolesterol esterleri	Kolesterol	Fosfolipid	Protein
Şilomikron	800-5000	86	3	2	7	2
VLDL	300-800	52	13	9	18	8
IDL	250-350	23	29	9	19	19
LDL	216	9	45	6	23	21
HDL-II	100	5	17	5	33	40
HDL-III	75	3	13	4	25	55
Lp (a)	300	3	33	15	22	27

Lipoproteinlerin içeriği ^{45,46}

Tablo 3: Apolipoproteinlerin özellikleri

APOLİPOPROTEİN	LİPOPROTEİNLER	FONKSİYONLARI	SENTEZ YERLERİ
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL	Karaciğerden VLDL sekresyonu LDL reseptörü için ligand	Karaciğer
Apo B- 48	Şilomikronlar, remnantlar	Barsaktan şilomikron sekresyonu	İncebarsak
Apo E	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	IDL ve remnantların LDL reseptöre ve LRP'ye bağlanması için ligand	Karaciğer
Apo A-I	HDL, şilomikronlar	HDL'nin yapısal proteini LCAT aktivatörü	Karaciğer İncebarsak
Apo A-II	HDL, şilomikronlar	LCAT inhibisyonu Lipid transportu	Karaciğer İncebarsak
Apo C-II	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	LPL aktivatörü	Karaciğer
Apo C-III	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	LPL aktivite inhibitörü	Karaciğer

LCAT=lesitin kolesterol açıl transferaz, LPL= lipoprotein lipaz, LRP=LDL reseptör ilişkili protein ⁴⁵

2. 4. Dislipidemiler Ve Diyabetes Mellitusta Lipoprotein Metabolizma Bozuklukları

Lipoproteinlerin aterosklerotik etkileri içeriklerine göre değişkendir. Trigliseridlerin içeriğindeki zengin lipoproteinler (şilomikronlar ve VLDL) aterojenik olarak düşünülmektedir.⁴⁷ Ancak bunların lipolizi sonucu ortaya çıkan kalıntıdır (şilomikron kalıntıları ve IDL) göreceli olarak aterojeniktirler. HDL'nin kardiyoprotektif etkisi olduğu halde LDL ve lipoprotein (a) aterojeniktirler.

Dislipidemide dolaşan lipidler veya lipoproteinlerin düzeyinin genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle yükselmiş olacağı fikri günümüzde önem kazanmıştır.⁵² Dislipidemi çoğu kez koroner arter hastalığı için risk faktörü olan artmış LDL kolesterol düzeyleri ile ilgilidir. LDL kanda ve hedef organdaki kolesterolün %70'ni içerir. Diyabetik olgularda en karakteristik lipid bozuklukları plazma kolesterol yüksekliği ile birlikte olan veya olmayan trigliserid yüksekliğidir.

Genel olarak diyabetik olgularda saptanan dislipidemiler şöyledir.^{47, 48, 49}

Tip 2a Hiperlipoproteinemi: LDL yüksektir.

Tip2b Hiperlipoproteinemi: VLDL ve LDL yüksektir.

Tip 4 Hiperlipoproteinemi: VLDL yüksektir.

Tip5 Hiperlipoproteinemi: VLDL yüksektir.

Çalışmalar insulinin LPL reseptör aktivitesi üzerine etkileri olduğunu göstermiştir. Açlıkta kan insulin seviyesi düşer, serbest yağ asidi düzeyi yükselir. VLDL trigliserid olarak salgılanır. VLDL'nin salgılanması ve trigliserid sentezi için insulin gereklidir. Hepatik kolesterol yapımı ve LDL'nin ayrışımı yine insulin aracılığı ile düzenlenir. İnsulin HMG CoA redüktaz aktivitesini artırır. Diyabetik olgularda lipoprotein bileşimi de değişiklik gösterir. Apo A, apo B, apo C ve apo E'nin diyabetik insan plazmasında glikozillenmiş lipoproteinler haline gelmesi söz konusudur. Diyabetik lipemide plazma süt görünümünde olup, kontrol altına alınamayan diyabetin bir belirtisidir. Diyabetik lipemi sözcüğü, ağır semptomatik diyabetteki lipemi için kullanılır ve insülin tedavisi ile geriler. Diyabetik lipemide lipolitik aktivitenin normalin altında olması, doku lipoprotein lipaz (LPL) enzim düzeylerinin düşük olduğunu ve gıdalardaki yağın asimilasyonunun bozduğunu düşündürür. Araştırmalar insülinin mRNA sentezini uyarak yeni enzim yapımını artırdığını göstermiştir. Serum lipid

seviyesinin sağlanmasında; insülinin gerekliliği bilinmektedir.^{47, 49-51} Yemeği takiben plazmada artmış olan yağ asitleri karaciğere giderek gliserol ile birleşerek esterleşir ve trigliseridler oluşur. Trigliserid yapımı insulin ve glikojen düzeyleri ile ayarlanır.^{47, 52}

2.4.1.Diyabetlilerde LDL-Kolesterol

Tip 2 DM' ta LDL metabolizmasındaki değişiklikler her üç basamağında içermektedir.⁵³

- 1.VLDL'nin sentez ve sekresyonun artması
- 2.VLDL'nin LDL'ye dönüşümünün hızlanması
- 3.LDL'nin katabolizmasının yavaşlamasıdır

İnsülin direnci sonucu gelişen göreceli insülin yetmezliğinde LDL reseptör sayısı azalmış, katabolizması yavaşlamıştır. LDL'nin katabolizmasını etkileyen bir diğer faktör LDL-apo B'nin nonenzimatik glikolizlenmesidir. LDL reseptörleri tarafından kolaylıkla tanınmayan LDL-Apo B, makrofajlar tarafından fagosite edilir ve köpük hücreleri oluşur. Ayrıca kolesterol ester transferaz aktivesindeki azalma nedeniyle LDL'nin serbest kolesterolüde artarak ateroskleroz riskini artırmaktadır.^{54,55} Özellikle Tip 2 diyabetiklerde plazmaya doğru VLDL akımının hızlanması, LDL sentezini artırır. VLDL, LDL'nin prekürsörü olduğu için LDL' yi etkiler. Barakat ve arkadaşları diyabetiklerde normolipidemi ve hiperlipidemilerde LDL ve HDL'nin içerdiği trigliserid miktarının yükseldiğini ve kolesterol miktarının düştüğünü bildirmişlerdir. İnsulinin HMG-CoA redüktaz üzerine ve LDL bileşimindeki Trigliserid / Kolesterol oranı üzerine de etkileri vardır. İnsulinin eksikliği veya fazlalığı bu oranı etkiler. Netice olarak da LDL uptake'i azalır ve damar duvarında LDL birikmesi oluşur.^{47,56}

2.4.2.Diyabetlilerde HDL-Kolesterol

İnsuline bağımlı olanlarda HDL kolesterol normal, Tip 2 diyabetiklerde HDL kolesterol daha düşük bulunmaktadır. Serum HDL kolesterolü ile yaş arasında bir korelasyon yoktur. Erkeklerde serum trigliserid düzeyi ile şişmanlık arasında korelasyon vardır. Bu korelasyon kadınlarda saptanamamıştır. Her iki cinste de HDL ve

trigliserid arasındaki ters korelasyon çalışmaları gösterilmiştir. Yaşlı ve obez, ağır hipertrigliseridemisi olan diyabetiklerde HDL düzeyleri düşüktür. İnsuline bağımlı olmayan çok kontrolsüz Tip 2 diyabetiklerde hipertrigliseridemi ve bundan bağımsız olarak düşük HDL düzeyleri bulunur.^{47,48} Ağır hipertrigliseridemili kadın diyabetiklerde apo A1 düzeyi belirgin olarak düşüktür. Bilindiği gibi apo A1 HDL'nin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalar ile yüksek HDL konsantrasyonlarının vasküler hastalık oluşumunda koruyucu etkileri olduğu anlaşılmıştır. Nitekim 30 mg HDL kolesterol düzeyinde koroner kalp hastalığı oranının, 60 mg HDL kolesterolü düzeyine göre iki kat fazla olduğu saptanmıştır. HDL kolesterolün, fizik egzersiz ve alkol alımı ile arttığı, obezite sigara, oral kontraseptif kullanım ve kontrolsüz diyabet ile azaldığı bilinmektedir.^{50, 57, 58} Tip 2 diyabette plazma HDL-kolesterol seviyeleri düşmeye meyillidir, fakat diyabet tedavisi ile normal seviyeye yükselir. Tip 1 diyabette ise HDL kolesterol seviyeleri yaş, ağırlık ve sex aynı olan normallerle karşılaştırıldığı zaman normal ve artmış olarak bildirilmiştir. Tip 1 DM hastalarda insülin tedavisinin HDL-kolesterol seviyelerini artırdığı düşünülmektedir. Tip 2 DM ise HDL kolesterolün Tip 1'den daha fazla azalmasının nedeni, Tip 2 diyabette var olan obezite ve hipertrigliseridemi ile HDL-kolesterol miktarının ters orantılı olmasıdır. Diyabette HDL-kolesteroldeki azalma kadında daha belirgindir. Diyabetli kadınlarda koroner aterosklerozun görülme sıklığında artışa yol açmaktadır.⁵⁹

- 62

2.4.3.Diyabetlilerde Trigliserid

Hipertrigliseridemi DM hastalarda görülen en yaygın lipid anomalisidir.^{59,63} Yükselen trigliseridler için çeşitli mekanizmalar sayılmaktadır: bunlar diyabetin tipine, genetik hiperlipidemisinin varlığına tetkik metoduna bağlı olarak değişirler. Hipertrigliseridemi VLDL ve daha az sıklıkla şilomikronların birikmesiyle oluşmaktadır.⁵⁹ Lipoprotein lipaz enzimi, yeterli doku seviyesini korumak için insülin varlığına gerek duyar. LPL, vücudun her yerindeki yağ ve kas dokularındaki kapillerin endotelial hücre yüzünde lokalizedir ve şilomikron ve VLDL'den trigliseridin hidrolizinden sorumludur. Bu enzimle etkileştikten sonra, serbest yağ asitleri ve monogliseritler komşu kas ve yağ hücrelerine girmek için lipoproteinden

serbestleştirirler ve trigliseridi azalan şilomikronlar ve VLDL, lipoprotein artıkları olarak dolaşıma girmek için kapiller duvarından bırakılırlar. LPL'in yeterli aktivitesinin devamı için insüline ihtiyaç vardır ve insülin eksikliği, plazma ve yağ dokusu lipoprotein lipaz seviyelerinde azalma ile sonuçlanır. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesinin indirek ölçümünde kullanılan post heparin lipolitik aktivitedir (PHLA). Tip 1 DM hastalarda plazma trigliserid klirensindeki defekt ile uygun olarak PHLA azalmaktadır.⁵⁹

Tip 2 diyabetli hastalarda bu durum biraz farklıdır. PHLA' da azalma, kronik olarak zayıf diyabetik kontrolde hiperlipidemi gelişen bazı hastalarda gözlemlenmektedir. Bununla beraber, Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda insülin eksik değildir ve daha çok normal veya yüksek plazma insülin seviyelerine sahiptirler. Bu hastalarda sıklıkla hafiften orta dereceye kadar hipertrigliseridemi gelişir, fakat plazma LPL aktivitesinde belirli bir değişme ortaya çıkmaz. Kısmen uzayan heparin infüzyonunun geç fazı süresince PHLA'da gizli anormallikler, tip 2 DM hastalarda bildirilmiş ve bunların gelişen diyabetik kontrol ile düzeldiği bulunmuştur. Her ne kadar PHLA'daki bu değişiklikler trigliserid uzaklaştırma kapasitesindeki değişiklikler ile uygunluk göstermekte ise de trigliserid temizlenmesindeki bu gözlenen defektlerin kontrolsüz diyabette mi, yoksa yüksek plazma trigliserid konsantrasyonlarında lipolitik yolun doymuşluğuna mı bağlı olduğu açık değildir.⁵⁹

Tip 2 diyabetik Pima Yerlilerinde yapılan bir çalışmada serbest yağ asiti seviyelerinin belirgin olarak yükselmediği tespit edildi ve bu nedenle VLDL-TG seviyelerinde ki artışın, temizleme kapasitesinin azalması sonucu olduğuna ve VLDL-TG üretiminin artmamasının da serbest yağ asitleri artışıdaki eksikliğine bağlı olduğuna karar verildi.⁶³ Fakat diğer yandan, yapılan bazı çalışmalarda açlık kan şekeri kontrollü iyi olmayan tip 2 DM hastalarındaki trigliserid yüksekliğinin primer nedeninin, karaciğerden VLDL-TG sentezindeki aşırı artışa bağlı olabileceği düşünüldü.^{64,65} Ve bazı tip 2 DM' da hiperinsüliniziminde, özellikle yemeklerden sonra trigliserid sentezini hızlandırdığı görüldü.⁶⁵

Yapılan çalışmalarda KAH olan olgularda olmayanlara göre bir yağ tolerans testi sonrası trigliserid pik değerleri daha yüksek ve klirensi daha yavaş bulunmuştur. Trigliserid yüksekliği direkt olarak aterosjenik olabilir veya ilgili olduğu diğer metabolik anormallikler (örneğin: Diyabet, düşük HDL, obezite gibi) aracılığı ile olabilir.^{47, 48, 66, 67}

2.4.4. Diyabetlilerde VLDL-Kolesterol

Diyabetik hastalar yüksek serum trigliserid ve VLDL düzeyi gösterirler. Trigliserid düzeyleri 250mg/dl'den de yüksek ise lipoprotein analizlerinin tümünü yapmak gereklidir. Trigliserid yüksekliği sadece VLDL'den oluşuyorsa hastanın beslenmesi kontrol altına alınmalıdır. Düşük kalorili, yağsız bir diyetle VLDL değerleri düşer. Diyabette VLDL bileşimi, yüksek kolesterol/Trigliserid oranı, yüksek apo E/apo C oranı ve düşük apo AII/apo CIII oranı gösterirler. Bu olgulara diyet tedavisi lipid ve VLDL seviyeleri ile bileşimindeki kolesterol/trigliserid oranını düşürür. Diyabet apo C dağılımını etkilemez. Hafifçe şişman ve hipertrigliseridemik diyabetik hastalarda kolesterol ve apo C değerlerinde artma görülür. Bu olguların ekserisinde trigliseridlerin aşırı üretimi olmasına rağmen kullanım yetersizliği vardır.^{50, 53, 67} Diyabet ve hipertrigliserideminin sıklıkla birlikte görülmesine rağmen genetik çalışmalar ailevi hipertrigliseridemi olgularında diyabet riskini yüksek saptamamıştır.⁶⁸ En yaygın lipid anormalliği, VLDL'nin artmış sentezine bağlı oluşan hipertrigliseridemi olup, genellikle Tip IV ile kendini gösterir. Nedeni, karaciğer trigliserid sentezi için aşırı substrat gelmesi ve büyük VLDL, partiküllerinin üretimidir. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma nedeniyle, trigliserid klirensinde olası bozulmaya rağmen, LDL'ye dönüşen VLDL oranı azalmıştır ve LDL değerleri normaldir.^{47, 48, 52, 56, 66, 68}

2.4.5. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a), ilk defa 1963 yılında Kare BERG⁶⁹ tarafından tanımlanmıştır. Yapısı ancak 1987 yılında saptanabilmiştir. Lp (a), lipid ve protein içeriği bakımından LDL'ye çok benzeyen bir lipoproteindir. Bununla birlikte Lp (a), Apo B 100'e disülfid bağıyla bağlı olan ve apolipoprotein a (Apo a) olarak isimlendirilen bir proteini de içerir.⁷⁰ Lp (a) ve LDL partikülleri birbirlerine bu kadar çok benzemelerine rağmen aralarında bir takım farklar mevcuttur. Bu farklar şu şekildedir.

Tablo 4: Lipoprotein a ve LDL arasındaki farklar

Parametre	Lipoprotein (a)	LDL
Molekül çapı(A°)	236-255	200-225
Dansite (g/ml)	1,03-1,10	1,019-1,063
Elektrofrotik mobilite	Preβ1	β
Protein (g/ml)	850 000–1 250 000	550 000
Lipid / Protein oranı	2,2	3,5

Apo a, insanda doku uyumluluk kompleksinden (MHC) sonra en polimorfik gen lokusudur ve 6. kromozom üzerinde lokalizedir. apo a geni, plazma Lp (a) düzeyi değişikliklerinin % 90'ını kontrol etmektedir. Apo a, plazminojenle belirgin bir homoloji gösterirse de, yapı olarak aynı değildir. Plazminojen, pıhtıların erimesine katılan fibrinolitik sistemin bir parçasıdır. Plazminojen, krinkıl adı verilen beş ayrı tür yapıdan oluşmaktadır (tip 1, 2, 3, 4 ve 5). Apolipoprotein a'da ise tip 4 ve 5 olmak üzere sadece iki krinkıl vardır. ⁷⁰ Apo a proteini oldukça heterojendir. Apo a'nın, insan plazmasında moleküler ağırlığı 300–900 kD arasında değişen 34 farklı izoformu saptanmıştır. Daha büyük izoformlar, beyaz ırkta daha yaygındır. Apo a izoformlarının çapı, plazma Lp (a) konsantrasyonunu ile ters orantılıdır. ^{71, 72}

Tablo 5: Apo (a) fenotipleri

Tip	Molekül ağırlığı	Oluşum sıklığı	Plazma Lp (a) konsantrasyonu (ortalama mg/dl)
F	~ 400 000	< % 1	51
B	↓	< % 1	62
S1	↓	% 2	24
S2	↓	% 15	25
S3	↓	% 21	10
S4	~800 000	% 27	6

Plazma Lp (a) düzeyleri immün analizler ile saptanır. Bu düzeyler birçok toplumda 0–100 mg/dl arasında değişmektedir. Ancak bu dağılım, beyazlarda daha düşük konsantrasyonlara doğru sapmaktadır. Lp (a) değerlerinin yaklaşık % 50'si 0–10 mg/dl arasında değişmektedir. Çinlilerde bu sapma çok daha belirgindir. Bireylerin sadece küçük bir oranında bu değerler 40 mg/dl'nin üzerindedir. Zencilerde Lp (a)

düzeyleri normal dağılıma yaklaşmaktadır ve ortalama düzey, beyaz ırkın yaklaşık iki katıdır. Kızılderililerde Lp (a) düzeyleri beyazlar ve zenciler arasında bir dağılım göstermektedir.⁷¹ Plazmadaki Lp (a) konsantrasyonu, plazma lipoproteinlerinin konsantrasyonunu etkileyen birçok neden tarafından belirgin şekilde değiştirilememektedir. Örneğin VKİ, diyet, sigara ve alkol Lp (a) düzeylerini çok az etkilemektedir. Ayrıca safra asidini bağlayıcı reçineler veya HMG CoA redüktaz inhibitörleri gibi lipid düşürücü ilaçlar, Lp (a) düzeylerini etkili bir şekilde değiştirmez iken, niasin, yüksek Lp (a) düzeyini orta derecede düşürebilmektedir.^{71, 73}

Lp (a), yüksek oranda genetik geçiş göstermektedir. Ailesinde erken KAH öyküsü olan kişilerin çocuklarında Lp (a) düzeyi yüksektir.⁷¹ Erişkinlerden farklı olarak bebeklerde, doğumda beyazlar ile zenciler arasında Lp (a) düzeyleri arasında fark yoktur. 2 yaşında erişkin seviyelerine ulaşırlar. Cinsiyet ve yaşın, Lp (a) konsantrasyonları üzerinde etkisi görülmemektedir, ancak menopoz sonrası kadınlarda Lp (a) konsantrasyonları artma eğilimi göstermektedir. Bu kadınlarda östrojen kullanıldığında Lp (a) düzeyleri düşürülmektedir. Östrojen alan prostat kanserli erkeklerde Lp (a) düzeyleri önemli ölçüde düşmekte, orşiektomili hastalarda ise artmaktadır. Lp (a) düzeyleri miyokard enfarktüsü gibi akut stres durumları sonrasında artmaktadır. Ayrıca yeterince kontrol edilemeyen diyabetlilerde Lp (a) düzeyi yüksektir

Apo a esas olarak karaciğer tarafından sentez edilmektedir (çok daha az miktarda beyinde sentez edilmektedir). Ancak, Apo a'nın, Apo- B100 ile karaciğerde mi birleştiği, yoksa bu birleşmenin plazmada mı olduğu bilinmemektedir. Lp (a)'nın dolaşımdan temizlenme mekanizması hakkında da çok az şey bilinmektedir. Lp (a), LDL reseptörleri yoluyla yıkılabilse de bu yol Lp (a) katabolizmasında major yol değildir.⁷¹

Çeşitli epidemiyolojik araştırmalar, yüksek Lp (a) düzeylerinin, erken oluşan kalp hastalığı ile birlikte olduğunu göstermiştir.⁷⁴⁻⁷⁷ Serum Lp (a) düzeyleri, koroner arter oklüzyonu ve karotid arter duvar kalınlığı ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir.^{74,75} Nefrotik sendromlarda, mikroalbuminüri hastalarda yüksek düzeylerde, ancak albumin ekskresyon hızı ile ilişkisi saptanmamıştır.^{78- 80}

Diyabetli olmayan hastalarda olduğu gibi, tip 2 diyabetli hastalarda da Lp (a) düzeyleri, aterosklerozla ilişkilidir. Buna rağmen, tip 1 diyabette bu ilişki saptanmamıştır.^{81- 84}

2.5. Metabolik Sendrom

Tanımı;

Tip 2 DM, santral obezite, esansiyel arteriyel hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi, düşük seviyeli HDL-K), hiperkoagulopati, endokrin bozuklukları içeren ve kardiyovasküler mortaliteye neden olan hastalıklar kompleksidir.⁸⁵

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) metabolik sendrom tanısı için şu klinik özellikleri öne sürmüştür; bel çevresi artışı, hipertansiyon, dislipidemi (düşük HDL-K ve artmış TG) ve bozulmuş açlık glukozu.

Bu bozukluklar, ilişkili olmakla birlikte ayrı ayrı ortaya çıkabilir ve beş NCEP özelliğinden üçüne sahip olan hasta metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır.¹¹

Tipik olarak insülin direnci ile ilişkili özelliklere dayanan NCEP kriterleri insüline rezistan olguları belirlemelidir. Ancak, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES-III) analizi orijinal NCEP kriterlerinin insülin direnci olan, özellikle etnik azınlıklardan olan hastaların önemli bir kısmını saptayamadığını düşündürmektedir.¹¹

Dünya Sağlık Örgütü tanımları NCEP tanımlarından insülin direnci direk ölçütleri açısından farklıdır ve tip 2 diyabeti ve kardiyovasküler hastalıkları öngörmede NCEP kriterlerinden daha sensitif olabilir. Bu bağlamda Amerikan Kalp Derneği, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Amerikan Diyabet Derneği metabolik sendrom tanımı için daha düşük açlık glukozunu (100 mg/dL) öneren kılavuzlar yayınlamışlardır. Bununla birlikte insülin direncini saptamada açlık kan glukozunun duyarsızlığı göz önünde bulundurulursa, bu, insülin direncini ve metabolik sendrom saptanmasında insülinin doğrudan ölçümüne denk olamaz. Aşağıda metabolik sendromun tanı kriterlerinin farklı üç kılavuzla tablo şeklinde gösterilmiştir.^{39,85}

Tablo 6: Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III, WHO ve IDF) kılavuzlarının karşılaştırılması

RİSK FAKTÖRÜ	NCEP ATP III	WHO	IDF
Obesite	Bel Çevresi Erkek > 102 cm Kadın > 88 cm	Vücut Kitle indeksi ≥ 30 VKİ ve /veya Bel / Kalça oranı Erkek >0,90 Kadın >0,85	Bel Çevresi Erkek ≥ 94 cm Kadın ≥ 80 cm
Kan Basıncı	≥130/ 85mm Hg	>140/90 mmHg	≥130/85 mmHg
Açlık Glukozu	≥110 mg/dl	-	≥100 mg/dl
Mikroalbüminüri	-	20µg/dak	-
Trigliserid	>150 mg/dl	>150 mg/dl	>150 mg/dl
HDL-Kolesterol	Erkek<40 mg/dl Kadın<50 mg/dl	Erkek<35mg/dl Kadın<39 mg/dl	Erkek<40 mg/dl Kadın<50 mg/dl

ATP III ve IDF: en az üç kriter gerekli, WHO: tüm kriterler gerekli

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta Seçimi:

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında, Endokrinoloji polikliğinde 2003–2008 tarihleri arasında, takip ve tedavi görmekte olan 709 Tip 2 Diyabetes Mellitus hastası (407'si kadın 302'si erkek) prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları $53,4 \pm 9,2$ yıl ve ortalama diyabet süresi $7,61 \pm 5,81$ yıl idi. Sağlıklı grupta ise 157 vakadan oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $49,4 \pm 10,1$ yıl, bunların 91 kadın, 66'sı erkek idi. Hastaların özgeçmişinde hipertansiyon varlığı, serebro vasküler hastalık, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalık yönünden öyküsü, EKG bulguları, bilinen diyabetes mellitus süresi, antilipidemik ilaç kullanımı, sigara içimi tüm olgularda sorgulanıp kaydedildi. Abdominal obezite açısından vücut kitle indeksi (VKİ), bel, kalça çevresi ölçülerek, bel/kalça oranı hesaplandı. Diyabetik nöropati, retinopati açısından hastaların her birinden EMG (elektromiyografi), göz hastalıkları ABD dalından göz dibi muayenesi istenerek sonuçları kaydedildi.

3.2.Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Hastaların anamnez ve fizik muayenelerinde diyabetes mellitus dışında bilinen kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlar, malignitesi bulunan olgular, romatolojik hastalık tanısı alanlar, iki hafta öncesine kadar enfeksiyon öyküsü ve travma öyküsü olanlar, alkol kullanan olgular, herhangi bir nedenle tiroid fonksiyon bozukluğu, hormon replasman tedavisi alanlar, steroid tedavisi almış veya kullanmakta olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3.Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastalardan 12 saat açlığı takiben sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde biyokimyasal

parametrelere bakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda açlık kan glukozu, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein B, lipoprotein (a), hemoglobin, hematokrit, fibrinojen, CRP, HbA1c, SGOT, SGPT, GGT, mikroalbüminüri, idrarda kreatinin değerleri kaydedildi.

(1). Serumda C-reaktif protein düzeyi (CRP)

Dade Behring BN II seroloji cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

(2).Plazma fibrinojen düzeyi

Clauss yöntemi ile çalışan, Dade Behring koagülometrisinde tespit edildi.

(3).Mikroalbüminüri değeri

Rutin idrarında enfeksiyon bulgusu olmayan ve 48 saat içerisinde ağır egzersiz yapmamış hastaların sabah spot idrarında, modüler cihazda İmmünoturbidimetrik yöntemle mikroalbümin, mikroalbümin/ kreatinin oranlarına bakıldı. Mikro albümin/ kreatinin oranı için 0–30 arası normal yani negatif olarak kabul edildi. 30–300 arası mikroalbüminüri 300’ün üzeri olan değerler makroalbüminüri olarak değerlendirildi.⁴¹

(4).Serum SGOT, SGPT, GGT düzeyi

Modüler cihazda enzimatik kolorimetrik yöntem ile tespit edildi.

(5).Serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glukoz düzeyi

Modüler cihazda enzimatik kolorimetrik yöntem ile tespit edildi.

(6). Serum apo B, lipoprotein (a) düzeyi

Modüler cihazda ECLİA (Electrochemiluminescence Immunoassay) yöntemiyle ile tespit edildi.

(7).ESR

EDTA'lı tam kan, otoanalizör (fotometrik kapiller akış kinetik analiz) ile tespit edildi.

(8).Vücut kitle indeksi (VKİ)

Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı. Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / metre cinsinden boy uzunluğunun karesi (m²). Hastalar hafif giysilerle, aç karna tartıldı. Boyu ve ağırlığı baskülde ölçüldü.

(9). Bel çevresi (cm)

Sabah aç olarak belin en ince bölgesinden mezura ile ölçüldü. Kadınların bel çevresinin >80 cm, erkeklerin bel çevresinin >94 cm olması abdominal obezite olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16,0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (cinsiyet, gruplanmış lipid profilleri gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (yaş, VKİ, lipid değerleri gibi) ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin (yaş, VKİ, lipid değerleri gibi) karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi istatistiği kullanıldı. DM değişkeni için risk faktörlerini belirlemek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 7: Tip 2 diyabetes mellitus ve kontrol grubu hastalarının klinik karakteristik özellikleri

TİP 2 DM (N=709)		KONTROL (N=157)	
DEĞİŞKENLER	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	P
K/E	407/302	91/66	0,929
Hipertansiyon	411 (%58)	38 (%24,2)	<0,001

DEĞİŞKENLER	ORT ± SS	ORT± SS	P
Yaş	53,4± 9,2	49,4± 10,1	<0,001
Diyabet süresi (yıl)	7,61±5,81	—	
VKI (kg/m ²)	30,4± 5,3	29,1±3,9	0,001
BÇ (cm)	98,0± 11,6	85,0± 9,5	<0,001
HbA1c (%)	7,75±1,85	5,2±0,35	<0,001
Glukoz (mg/dl)	158,4±64,4	91,6±25,3	<0,001
T kolesterol(mg/dl)	202,2 ±41,5	189,0± 30,5	<0,001
HDL (mg/dl)	46,2± 13,0	51,3±14,8	<0,001
LDL (mg/dl)	118,1±34,7	111,6±29,0	0,015
TG (mg/dl)	196,9±121,9	123,7±76,1	<0,001
APO B (mg/dl)	92,4±24,5	81,8±19,4	<0,001
Lp (a) (mg/dl)	33,3±46,4	35,9±46,7	0,519
CRP	9,9±27,1	4,4±4,1	<0,001
Fibrinojen	391,4±124,5	370,2±68,6	<0,001

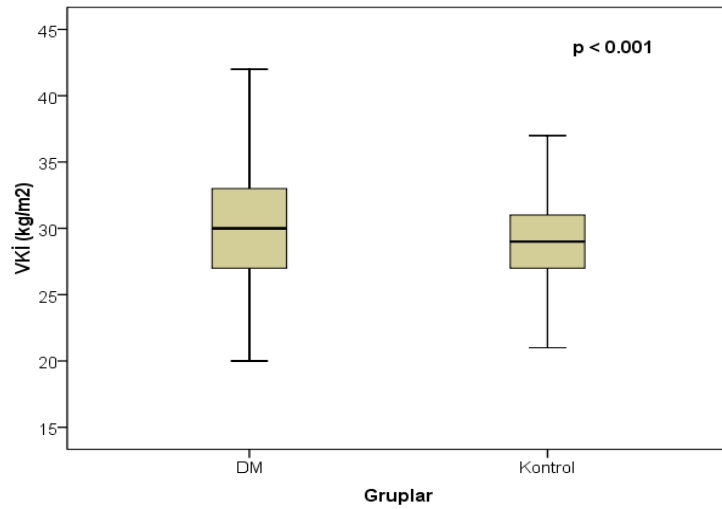
Araştırma popülasyonunun demografik profil detaylarına göre çalışma grubunun ortalama yaşının 53,4±9,2 yıl ve ortalama diyabet süresinin 7,61±5,81 yıl olduğu görülmüştür. Olguların obez oldukları ve (ortalama VKI 30,4±5,3 kg/m²) kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ortalama VKİ 29,1±3,9 kg/m² (P = 0,001) anlamlı bulunmuştur. Açlık kan şekeri 158,4 ± 64,4 mg/dl değerlerinde bulunmuştur. Glikozile

hemoglobin % 7,75±1,85 bulunmuştur. Tip 2 diyabet hastalarının lipid profili ile ilgili verilerinde görüldüğü üzere (Tablo 1) 709 hastanın ortalama serum kolesterol düzeyi; 202,2±41,5 mg/dl (P<0,001), LDL-K düzeyi 118,1±34,7 mg/dl (P=0,015), TG düzeyi 196,9±121,9 mg/dl (P<0,001), apo-B düzeyi 92,4±24,5 mg/dl (P<0,001) kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. HDL-K düzeyi 46,2±13,0 mg/dl (P<0,001) ise kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Lp a düzeyi 33,3±46,4 mg/dl kontrol grubu düzeyi ile benzer bulunmuştur (P=0,519). 709 tip 2 diyabet hastasının koroner arter hastalığı %12,6, periferik damar hastalığı %4,8, SVO %2, nöropati %51,9, retinopati %29,7, mikroalbüminüri (0–300 mg/dl) %18,5, makroalbüminüri (>300 mg/dl) %5,4 oranında saptandı

Tablo 8:Tip 2 diyabet ve kontrol grubunun lipid profili

Parametre	Tip 2 DM(709)	Kontrol(157)	P
Serum Kolesterol (mg/dl)			
<200	354(%49,9)	108(68,8)	<0,001
200–239	227(%32)	38(%24,2)	
>240	128(%18,1)	11(%7,0)	
HDL (mg/dl)			
<40	393(%55,4)	61(%38,9)	<0,001
>40	316(%44,6)	96(%61,1)	
TG (mg/dl)			
<150	290(%40,9)	115(%73,2)	<0,001
150–199	155(%21,9)	20(%12,7)	
200–499	246(%34,7)	22(%14,0)	
>500	18(%2,5)	0(%0)	
LDL (mg/dl)			
<100	219(%30,9)	53(%33,8)	0,016
100–129	242(%34,1)	66(%42,0)	
130–159	154(%21,7)	29(%18,5)	
160–189	78(%11,0)	7(%4,5)	
>190	16(%2,3)	2(%2)	
Apo- B			
0–66	86(%12,1)	37(%23,6)	<0,001
66,1–133	585(%82,5)	120(%76,4)	
>133	38(%5,4)	0(%0)	
Lp (a)			
<30	469(%66,1)	97(%61,8)	0,298
30 ve üzeri	240(%33,9)	60(%38,2)	

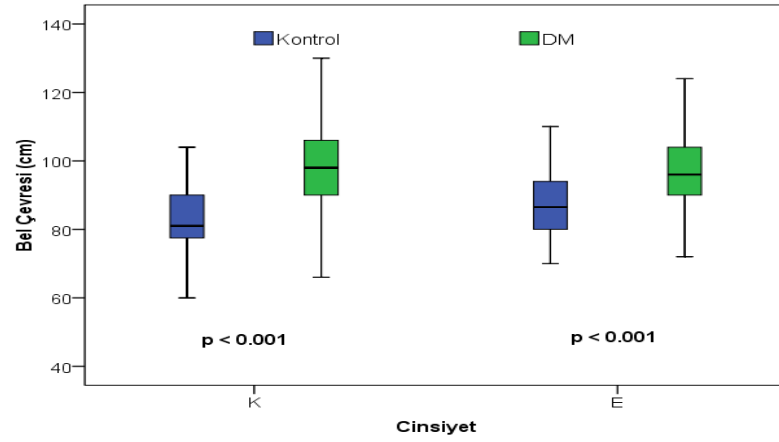
Çalışmaya alınan Tip 2 DM hastalarının lipid profili ile ilgili verilerde görüldüğü üzere (Tablo 2) 709 tip 2 diyabet hastasının 355'inde (%50,1) serum kolesterol düzeyi yüksekti (>200 mg/dl). 709 hastanın 419'unda (%59,1) Trigliserid düzeyi yüksekti (>150 mg/dl), 38'inde (% 5,4) de apo B düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi ($P<0,001$). LDL-K 248 hastada (% 35)'inde 130 mg/dl üzerinde saptandı, kontrol grubuna göre $P=0,016$ anlamlıydı. HDL-K düzeyi 393 (%55,4) hastada 40 mg/dl altında idi, kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). 240 tip 2 DM hastasında Lp (a) düzeyi ise 30 mg/dl ve üzeri saptandı (%33,9) fakat kontrol grubuna göre $P=0,298$ anlam düzeyinin üzerinde bulundu.



DM= tip 2 diyabetes mellitus

Şekil 2: Gruplara göre VKİ (kg/m²) dağılımı

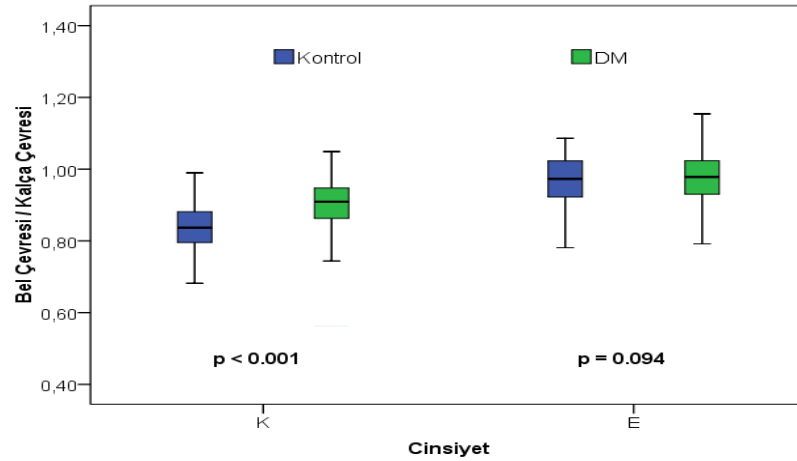
Tip 2 DM hastaları ortalama VKİ $30,4 \pm 5,3$ kg/m² oranı, kontrol grubuna göre ortalama VKİ $29,1 \pm 3,9$ kg/m² oranından yüksektir. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,001$).



DM= tip 2 diyabetes mellitus, E=erkek, K=kadın

Şekil 3: Cinsiyete göre diyabet ve kontrol grubunun bel çevresi (cm)

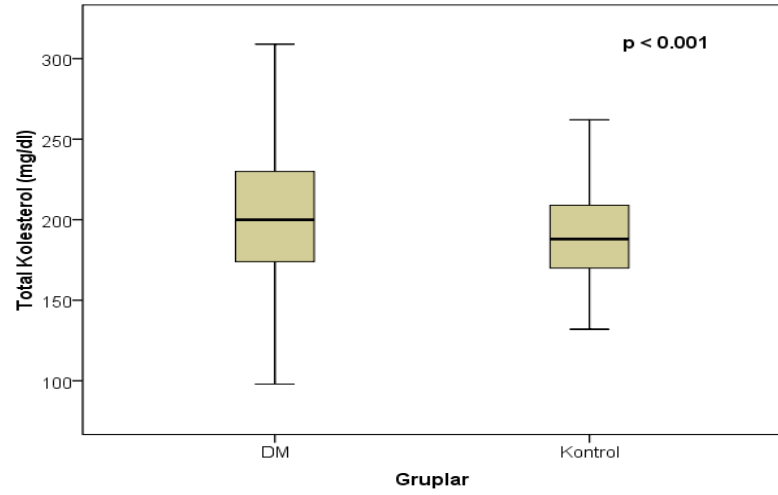
Tip 2 diyabet kadın hastalarının ortalama BÇ ($98,69 \pm 12,24$ cm), kontrol grubunun ortalama BÇ'den ($83,4 \pm 8,8$ cm) yüksek bulundu. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,001$). Tip 2 diyabetik erkek hastalarda ortalama BÇ ($97,2 \pm 10,8$ cm) kontrol grubunun ortalama BÇ'den ($87,2 \pm 10,1$ cm) yüksek saptanmıştır. Bu değer de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,001$).



DM= tip 2 diyabetes mellitus, E=erkek, K=kadın

Şekil 4: Cinsiyete göre diyabet ve kontrol grubu için Bel Çevresi / Kalça Çevresi Oranı

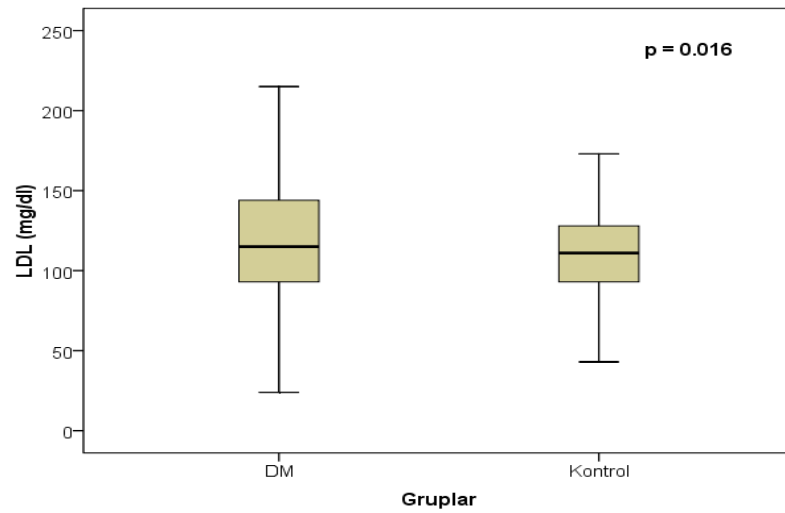
Tip 2 diyabet ile kontrol grubu hastaların cinsiyete göre Bel / Kalça oranında, diyabetik kadınlardaki oran ($0,90 \pm 0,07$), sağlıklı kadınlardan ($0,84 \pm 0,06$) yüksektir ($P < 0,001$). Diyabetik erkeklerdeki Bel / Kalça oranı ($0,97 \pm 0,06$), sağlıklı erkeklerden ($0,95 \pm 0,08$) yüksektir. Fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P = 0,094$).



DM= tip 2 diyabetes mellitus

Şekil 5: Gruplara göre total kolesterol (mg/dl) düzeyi

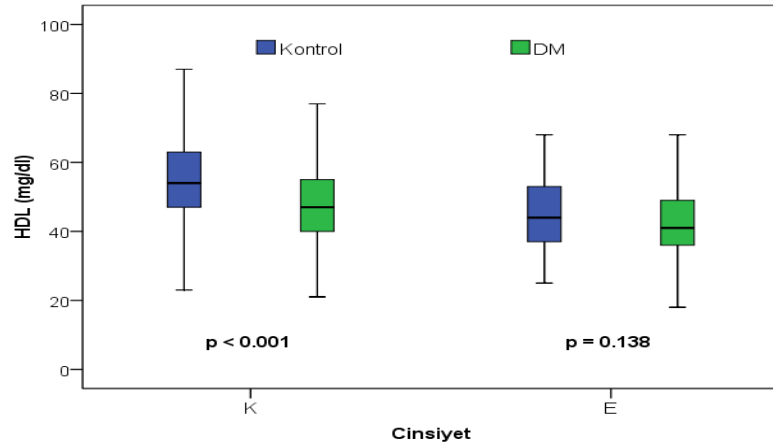
Toplam 709 diyabet hastasının 355'inde (%50,1) serum total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti (>200 mg/dl).(p<0,001)



DM= tip 2 diyabetes mellitus

Şekil 6: Gruplara göre LDL-K (mg/dl) düzeyleri

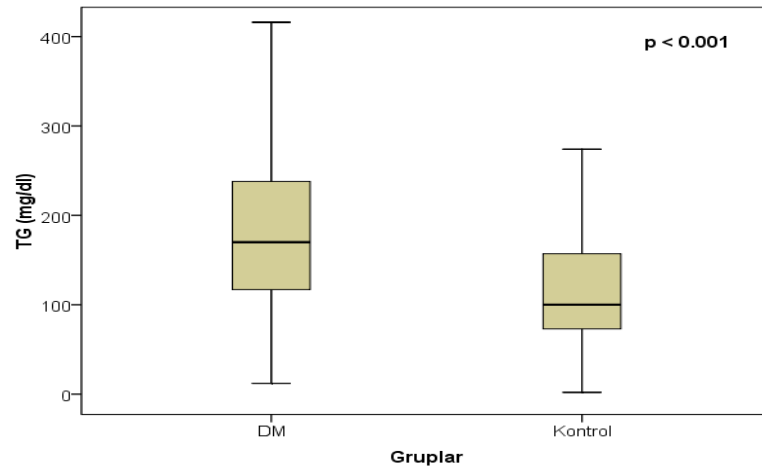
LDL-K 248 diyabet hastasında (% 35)'inde 130mg/dl üzerinde saptandı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti P=0,016.



DM= tip 2 diyabetes mellitus, E=erkek, K=kadın

Şekil 7: Cinsiyete göre diyabet ve kontrol gruplarının HDL-K (mg/dl) düzeyleri

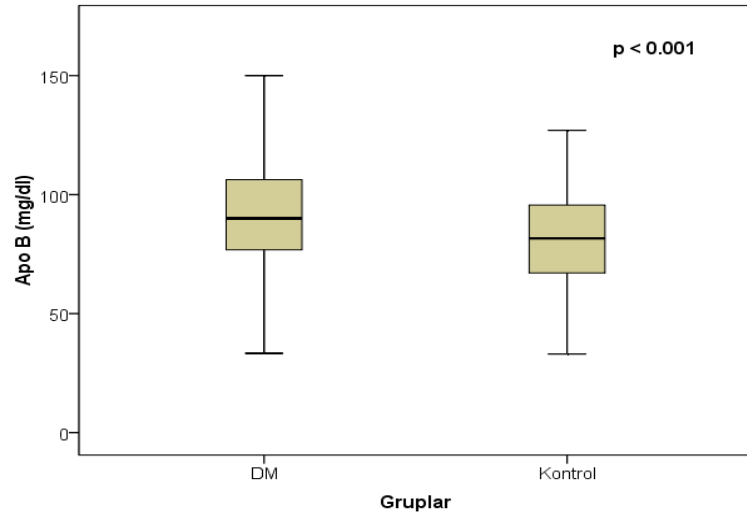
HDL-K düzeyi diyabetik kadınlarda ($48,6 \pm 14,1$ mg/dl, min;24,max;65) kontrol grubuna göre ($55,7 \pm 15,8$ mg/dl) düşük saptanmıştır ($P < 0,001$). Diyabetik erkeklerde ($42,9 \pm 10,5$ mg/dl, min;24,max;64) kontrol grubu erkeklere ($45,1 \pm 10,5$ mg/dl) göre düşük saptandı. Fakat erkeklerdeki bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,138$). (diyabetik erkeklerin %48,3'ünde, kadınların yaklaşık %27,5'inde HDL<40mg/dl, kontrol erkeklerin %34,8'inde, kadınların % 5,4'ün de HDL<40 mg/dl idi.)



DM= tip 2 diyabetes mellitus

Şekil 8: Gruplara göre TG (mg/dl) düzeyleri

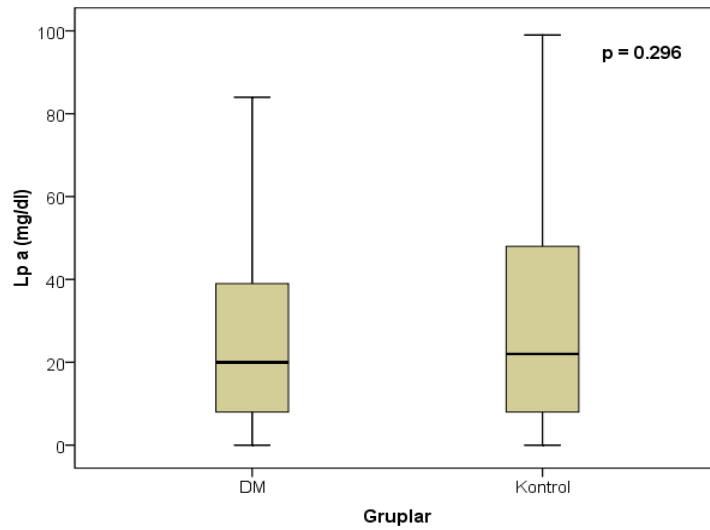
709 DM hastasının 419'unda (%59,1) kontrol grubuna göre trigliserid düzeyi yüksekti (>150 mg/dl) ($p < 0,001$).



DM= tip 2 diyabetes mellitus

Şekil 9: Gruplara göre apo B (mg/dl) düzeyleri

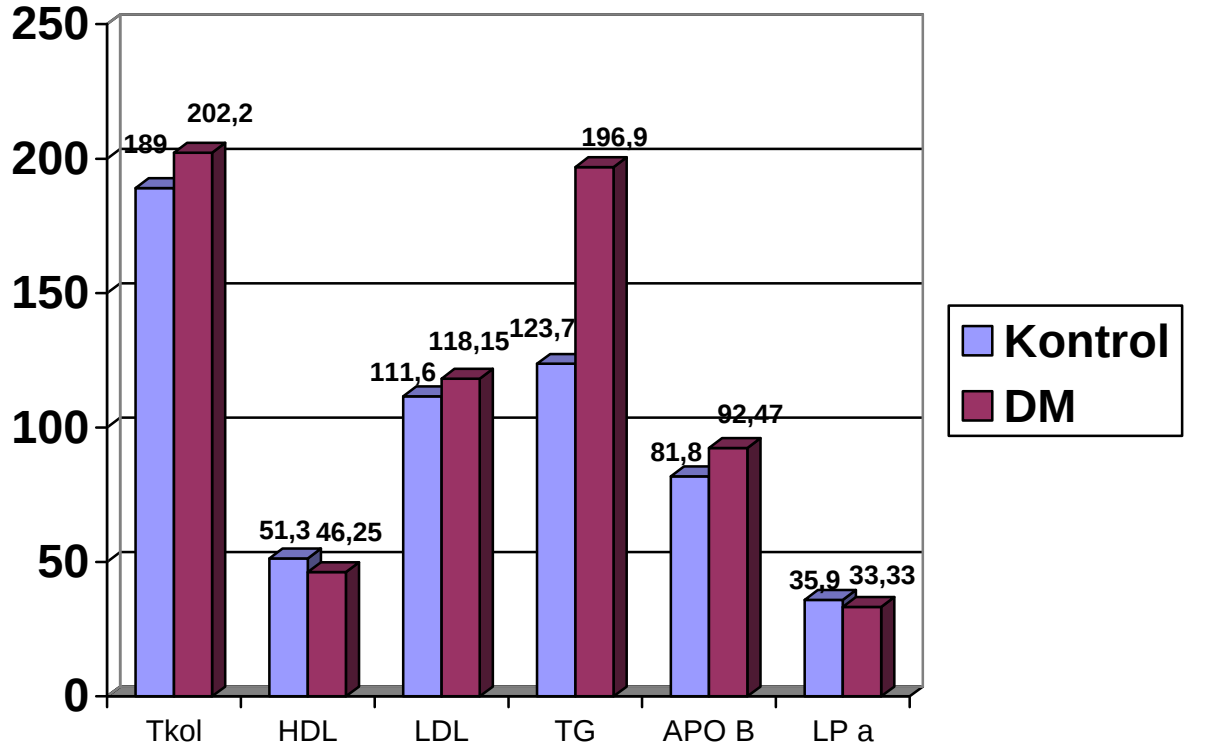
Toplam 709 hastanın 38'inde (% 5,4) de apo B düzeyi (>133mg/dl) kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi (P<0,001).



DM= tip 2 diyabetes mellitus

Şekil 10: Gruplara göre Lp (a) mg/dl düzeyleri

Lp (a) düzeyi ise 240 tip 2 diyabet hastasında 30 mg/dl ve üzeri saptandı (%33,9) fakat kontrol grubuna göre P=0,298 anlamlı bulunmadı.



Şekil 11: Tip 2 DM ile kontrol gruplarının karşılaştırma değerlerinin grafikte gösterilmesi

Tablo 9:Tip 2 DM hastalarındaki lipit profilinin cinsiyete göre dağılımı

Değişken	Cins	N (709)	Ort değer ± SS	Min;Max Değerleri	P
T kolesterol	K	407	209,37±40,966	(98;310)	<0,001
	E	302	192,71±40,526	(98; 301)	
HDL	K	407	48,66±14,176	(24; 65)	<0,001
	E	302	42,99±10,559	(24; 64)	
LDL	K	407	121,90±33,997	(62; 210)	0,001
	E	302	113,11±35,210	(60; 193)	
TG	K	407	201,83±127,736	(70; 514)	0,204
	E	302	190,26±113,434	(70; 434)	
Apo B	K	407	95,19±25,279	(36; 209)	<0,001
	E	302	88,79±23,096	(30; 167)	
Lp (a)	K	407	37,38±54,159	(0; 114)	0,004
	E	302	27,87±32,620	(0; 122)	

Tip 2 diyabet olguları cinsiyete göre karşılaştırıldığında total kolesterol, HDL, LDL, apo B, Lp (a) düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti. TG düzeyide yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak P değeri anlam düzeyinin üzerinde idi.

Tablo 10: Kontrol gruplarının lipid profilinin cinsiyete göre dağılımı

Değişken	Cins	N (157)	Ort değer $\pm$ SS	Min;Max Değerleri	P
T kolesterol	K	91	190,8 $\pm$ 30,1	(132; 162)	0,394
	E	66	186,5 $\pm$ 31,1	(103; 262)	
HDL	K	91	55,7 $\pm$ 15,8	(23; 87)	<0,001
	E	66	45,1 $\pm$ 10,5	(25; 68)	
LDL	K	91	111,9 $\pm$ 28,1	(60; 203)	0,942
	E	66	111,1 $\pm$ 30,4	(59; 187)	
TG	K	91	112,7 $\pm$ 138,9	(60; 274)	0,045
	E	66	138,9 $\pm$ 91,9	(59; 228)	
Apo B	K	407	79,8 $\pm$ 19,7	(38; 127)	0,135
	E	302	84,5 $\pm$ 18,9	(33; 121)	
Lp (a)	K	407	45,5 $\pm$ 55,6	(0; 125)	0,001
	E	302	22,7 $\pm$ 25,6	(1; 92)	

Kontrol olguları cinsiyete göre karşılaştırıldığında HDL, Lp (a) düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 11:Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında lipit profilinin vücut kitle indeksine göre dağılımı

VKİ				
Değişken	18–25	25–30	30 +	P
Total kolesterol	190±41	202±42	204±40	0,019
HDL	47,85±14,1	47,33±14,9	45,15±11,2	0,061
LDL	115,5±34,4	117,5±35,9	119,1±34,0	0,664
TG	145,2±68,8	190,9±122,1	211,5±127,0	<0,001
Apo-B	82,8±24,5	90,0±22,0	96,1±25,5	<0,001
Lp (a)	40±44,1	29,5±36,6	34,7±52,6	0,161
Grup 1: 0–25	Grup 2: 25–30	Grup 3: 30+		

Total kolesteroller ile ikili karşılaştırma yapıldığında 1 ile 3'ü gruplar arasından kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($P=0,019$), burada 1 ile 2 ($P=0,082$) ve 2 ile 3'üncü ($P=0,726$) gruplar arasında total kolesterol düzeyleri artmasına rağmen istatistiksel olarak benzer bulundu. Ayrıca VKİ arttıkça HDL de bir düşüş gözlenmiştir ancak burada P değeri istatistiksel olarak önem düzeyinin üzerinde bulundu ($P=0,061$). LDL ile VKİ ilişkisi incelendiğinde VKİ arttıkça LDL'nin arttığı görülmüştür. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0,664$). TG'te üçlü karşılaştırmada $p<0,001$ bulundu. İkili karşılaştırmada 1 ile 2 ve 1 ile 3 arasında farklılık bulunurken ($P<0,001$), 2 ile 3. gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,15$). Apo B üçlü karşılaştırmada $P<0,001$ anlamlı bulundu, ikili karşılaştırmalarda 1 ile 3 ve 2 ile 3 arasında anlamlı farklılıklar çıkmasına rağmen 1 ile 2 de benzer sonuçlar bulundu ($P=0,079$). Lp (a), VKİ'in grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda p değeri önem düzeyinin üzerinde saptandı. ($P=0,161$)

Tablo 12: Tip 2 DM olgularında VKİ ile HDL, LDL, T kolesterol, trigliserid, apo B ve lipoprotein (a) arasında korelasyon analizi.

Tip 2 DM korelasyon analizi	Parametreler	Korelasyon Katsayısı (KK)	P*
VKİ	Total kolesterol	Korelasyon yoktur	0,173
VKİ	HDL	Korelasyon yoktur	0,813
VKİ	LDL	Korelasyon yoktur	0,67
VKİ	trigliserid	Zayıf pozitif Korelasyon KK:0,074	0,048
VKİ	apo B	Zayıf pozitif Korelasyon KK:0,13	<0.001
VKİ	lipoprotein (a)	Korelasyon yoktur	0,996

* AD: Anlamlı Değil ($p>0.05$)

VKİ ile Lipid profili arasında trigliserid ve apo B arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttur.

Tablo 13: Kontrol grubu olgularında VKİ ile HDL, LDL, T kolesterol, trigliserid, apo B ve lipoprotein (a) arasında korelasyon analizi.

Kontrol Gurubu Korelasyon analizi	Parametreler	Korelasyon Katsayısı (KK)	P*
VKİ	T kolesterol	Korelasyon yoktur	0,261
VKİ	HDL	Korelasyon yoktur	0,828
VKİ	LDL	Korelasyon yoktur	0,433
VKİ	trigliserid	Korelasyon yoktur	0,893
VKİ	apo B	Korelasyon yoktur	0,457
VKİ	lipoprotein (a)	Korelasyon yoktur	0,217

*AD: Anlamlı Değil ($p>0.05$)

Kontrol grubunda VKİ ile lipid profili arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 14: Tip 2 diyabet hastalarının BKO'nın lipid düzeyleri ile ilişkisi

Lipid Değişkenleri	Tip 2 DM Normal BKO	Tip 2 DM Yüksek BKO	P
T kolesterol	201,1±40,8	202,5± 41,7	0,726
HDL	49,0 ±12,2	45,6 ±13,1	0,005
LDL	119,1± 32,8	117,9± 35,1	0,712
Trigliserid	173,2±110,9	202,2±123,6	0,009
APO B	88,7±22,0	93,3 ±25,0	0,056
Lp (a)	37,7±59,9	32,3 ±42,8	0,230

Normal Grup: Kadın BKO <0,85

Yüksek Grup: Kadın BKO>0,85

Erkek BKO <0,90

Erkek BKO>0,90

Tip 2 diyabet hastalarımızda BKO'nı yüksek olan grubun trigliserid düzeyi normal BKO'nı olan tip 2 diyabet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. HDL-K düzeyide tip 2 diyabeti olan yüksek BKO'na sahip grupta düşük saptandı.

Tablo 15: Kontrol gruplarının BKO'nın lipid düzeyleri ile ilişkisi

Lipid Değişkenleri	KONTROL Normal BKO	KONTROL Yüksek BKO	P
T kolesterol	183,1±30,2	192,9± 30,3	0,049
HDL	54,2±11,1	49,3± 16,6	0,030
LDL	107,2± 29,0	114,6± 28,8	0,118
Trigliserid	105,6±59,9	135,9±83,4	0,014
apo B	77,6 ±19,8	84,6 ±18,8	0,030
Lp (a)	43,2 ±60,0	31,1±34,8	0,112

Normal Grup: Kadın BKO <0,85

Yüksek Grup: Kadın BKO>0,85

Erkek BKO <0,90

Erkek BKO>0,90

Sağlıklı kontrol grubunda ise yüksek BKO'nına sahip kişilerin total kolesterol, trigliserid, apo B düzeyleri normal BKO'na sahip kişilere göre istatistiksel anlamda yüksek bulundu.(P değeri sırasıyla 0,049, 0,014, 0,030). HDL-K düzeyi ise yüksek BKO'na sahip sağlıklı kişilerde düşük saptandı (P=0,030).

Tablo 16:Tip 2 DM olgularında BKO ile T kolesterol, HDL, LDL, TG, apo B lipoprotein (a) parametleri arasında korelasyon analizi.

Tip 2 DM Grubu Korelasyon Analizi	PARAMETRELER	Korelasyon Katsayısı (r)	P
BKO	T kolesterol	-0,103	0,006
BKO	HDL	Zayıf Korelasyon (-0,223)	<0,001
BKO	LDL	-0,090	0,016
BKO	TG	0,067	0,073
BKO	APO B	-0,017	0,651
BKO	Lp (a)	-0,067	0,074

Bu korelasyon katsayılarına göre BKO ile HDL, arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak korelasyon sayısının ufak olmasından dolayı BKO oranı ile korelasyonu saptanan değişken arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur.

Tablo17:Kontrol olgularında BKO ile T kolesterol, HDL, LDL, TG, apo B, lipoprotein (a) parametleri arasında korelasyon analizi.

Kontrol Grubu Korelasyon Analizi	PARAMETRELER	Korelasyon Katsayısı (r)	P
BKO	T kolesterol	0,075	0,354
BKO	HDL	-0,281	<0,001
BKO	LDL	0,074	0,358
BKO	TG	0,226	0,004
BKO	APO B	0,197	0,014
BKO	Lp (a)	-0,158	0,048

Kontrol grubunda BKO oranı ile HDL, TG, apo B, Lp (a) arasında korelasyonlar analizi sonucunda istatistiksel farklılık saptandı. Bu korelasyon katsayılarına göre BKO ile HDL ve BKO ile Lipoprotein (a) arasında negatif korelasyon, BKO ile TG ve BKO ile apo B arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak korelasyon sayılarının ufak olmasından dolayı BKO oranı ile korelasyonları saptanan değişkenler arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur.

Tablo 18: Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen risk katsayıları

Değişkenler	Risk Katsayıları	P
Trigliserid	1,009	<0,001
Albümin/Kreatinin	1,033	<0,001
Bel Ç/Kalça Ç	9,424	<0,001

Lojistik regresyon kullanılarak kurulan bu modelde TG, Alb/Cr oranı, Bel Ç/Kalça Ç bilindiğinde, bireyin diyabet gelişme olasılığı hesaplandı. Buna göre TG’deki her bir birim artış bireyin diyabet gelişme riskini 1,009 (%95 Güven Aralığı 1,007–1,012) kat artırmakta idi. Aynı modelde Alb/Cr’de her birim artış diyabet gelişme riskini 1,033 (%95 Güven Aralığı 1,016–1,050) kat artırmaktadır. Bel Ç /Kalça Ç oranında ise her 0,1 birim artış da kişinin DM gelişme riski 9,4 (%95 güven Aralığı 1,0–88,3) kat arttığı bulundu.

Tablo 19: Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında HbA1c düzeylerinin lipid profili ile ilişkisi

Değişken	HbA1c 4,8–6	HbA1c 6,1–7	HbA1c 7,1–8	HbA1c 8 +	P
T kolesterol	202,3±37,8	201,2±37,2	203,9±44,2	201,9±44,8	0,937
HDL	46,2±12,3	48,3±15,7	45,6±11,1	44,7±11,5	0,026
LDL	119,8±33,3	118,2±33,3	117,6±33,0	117,7±37,8	0,966
TG	191,5±119	188,2±115	201,3±127	203,7±125	0,528
APO B	91,6±25	90,2±22,9	90,9±20,8	95,9±27,8	0,065
Lp (a)	31,4±36,6	35,8±45,3	27,6±34,3	35,7±56,8	0,266

Grup 1: 4,8–6,

Grup 2: 6,1–7

Grup 3: 7,1–8

Grup 4: 8 ve üzeri

HbA1c’nin gruplandırılmış hali lipid profilleriyle karşılaştırıldığında HbA1c’nin 2 ile 3. grupları arasındaki HDL değerleri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p=0,012). Diğer gruplar arasında HbA1c’nin lipid profili üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 20: Diyabet sürelerinin lipid profil ile ilişkisi

Değişkenler	DM süreleri 0-2 yıl	DM süreleri 2,1-10 yıl	DM süreleri 10 + yıl	P
T kolesterol	201,9±41,3	199,4±42,1	208,3±40,3	0,060
HDL	43,4 ±10,8	46,1± 12,2	48,5± 15,7	0,006
LDL	120,4± 34,9	115,3± 34,2	121,9± 35,3	0,072
TG	189,9± 114,4	196,5± 115,1	203,5± 140,4	0,595
Apo B	94,0± 22,2	92,4± 24,5	91,1 ±23,9	0,551
Lp (a)	34,9± 47,0	34,5± 50,3	29,4± 36,4	0,418

Grup 1: 0-2 yıl

Grup 2: 2,1-10 yıl

Grup 3: 10 +

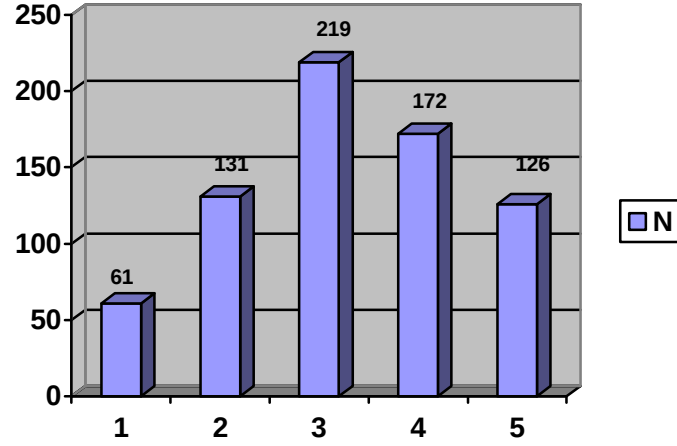
HDL –K grup 1 ile grup 3 birbirlerinden farklı olarak bulundu, diyabet süreleri artarken HDL-K düzeyi artıyordu (P=0,006). Diğerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 21: Tip 2 diyabet hastalarında NCEP ATP III' göre metabolik sendrom sıklığı

TİP 2 DM	Metabolik Sendrom (var)	Metabolik Sendrom (yok)	P
Kadın:	340 (%83,5)	67 (%16,5)	<0,001
Erkek:	177 (%58,6)	125 (%41,4)	
Toplam	517 (%72,9)	192 (%27,1)	

NCEP ATP III'e göre 3 ve üzeri olan hastalar metabolik sendrom tanısı almaktadır. Tip 2 diyabet hastası olan kadınların % 83,5'i, erkeklerin %58,6'da metabolik sendrom saptandı. (P<0,001)

Tip 2 diyabet hastalarında, metabolik sendrom saptanan olguların 219'u (% 30,9) ATP III kriterlerinden 3'üne, 172'si (% 24,3) 4'üne, 126'sı (% 17,8) 5 kriterin tamamına uymaktadır.



Şekil 12: ATP III kriterlerine uyan hasta sayısı

Tablo 22: Metabolik sendrom olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarının özellikleri

Değişkenler	Metabolik Sendrom var (N=517)	Metabolik Sendrom yok (N=192)	P
Yaş	53,3±9,0	53,4±9,7	0,942
VKİ	31,6±5,2	27,3±4,2	<0,001
BÇ	101,0±11,1	90,1±9,1	<0,001
T kolesterol	206,0±42,6	192,0±36,7	<0,001
HDL	43,9±11,7	52,4±14,4	<0,001
LDL	119,5± 35,9	114,3± 31,1	0,060
TG	222,4± 128,6	128,0± 62,1	<0,001
Apo B	95,2± 24,6	84,8± 22,7	<0,001
Lp (a)	34,1 ± 50,4	31,2± 33,3	<0,001

Metabolik sendromlu tip 2 diyabet hastalarının VKİ, BÇ, T kolesterol, TG, Apo B ve Lp (a) düzeyleri, metabolik sendrom olmayan tip 2 diyabet hastalarına göre yüksek saptandı ($P<0,001$). HDL kolesterol metabolik sendromlu olan hastalarda beklenildiği gibi olmayanlara oranla düşüktü ($p<0,001$). LDL düzeyi ise sınırda anlam düzeyinin üzerinde saptandı.

Tablo 23: Tip 2 DM hastalarında lipid profili ile diyabetik nöropati arasındaki ilişki

Değişkenler	Nöropati (yok) n=341	Nöropati (var) n=368	P
T kolesterol	203,2±42,5	201,3±40,7	0,547
HDL	46,7±12,3	45,7±13,6	0,308
LDL	118,4±36,4	117,9±33,1	0,839
TG	196,3±129,1	197,4±114,9	0,901
Apo B	93,5±25,3	91,5±23,7	0,281
Lp (a)	32,2±48,1	34,3±44,8	0,531

Lipid profili ile nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 24: Tip 2 DM hastalarında lipid profili ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki

Değişkenler	Retinopati (yok) n=502	Retinopati (var) n=207	P
T kolesterol	200,7±39,3	206,0±46,4	0,147
HDL	46,4±13,5	45,8±11,7	0,625
LDL	116,7±34,4	121,5±35,2	0,100
TG	196,8±117,9	197,0±131,3	0,979
Apo B	93,0±25,0	91,0±23,3	0,320
Lp (a)	33,0±47,5	34,0±43,8	0,787

Lipid profili ile retinopati arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 25: Tip 2 DM hastalarında lipid profili ile diyabetik nefropati arasındaki ilişki

Değişkenler	Normal (n=238) < 30 mg/g	Mikroalbuminüri (n=50) 30–300 mg/g	Mikroalbuminüri (n=10) >300 mg/g	P
T kolesterol	198±41,4	198,4±45,1	197,7±27,0	0,996
HDL	45,8±11,1	44,1±12,4	41,1±5,0	0,308
LDL	117,1±33,8	116,7±32,5	118,9±24,1	0,982
TG	188,5±121,2	203,3±139,5	206,0±85,3	0,694
Apo B	89,2±24,1	97,0±25,4	92,2±15,5	0,115
Lp (a)	29,3±34,5	35,7±49,0	45,8±59,1	0,258

Lipid profili ile nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Metabolik hastalıklar içinde diyabetes mellitus, lipid metabolizma bozukluklarının ve kardiyovasküler hastalıkların en sık nedenini oluşturur. Diyabet hastalarında yüksek sıklıkta dislipideminin görülmesi aterosklerotik kalp hastalığının prevelansının artmasına neden olmaktadır.⁸⁶

Ateroskleroza neden olan en önemli lipoproteinlerden birisi de Lipoprotein (a)'dır. Lp (a) ile ilgili, son zamanlarda birçok çalışma yapılmış ve bu aterojen lipoproteinin diyabetli hastalarda yüksek düzeylerde görüldüğü saptanmıştır. 30 mg/dl üzerinde olan Lp (a) düzeylerinin, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir⁸⁶.

Yapılan çalışmalarda, Lp (a) düzeylerinin, birçok toplumda 0–100 mg/dl arasında değiştiği ve bu değerlerin % 50'den fazlasının, 0–50 mg/dl arasında kümелendiği saptanmıştır^{71, 87–92}. Bizim seçtiğimiz kontrol grubunda da aynı durum gözlenmiştir (35,9±46,7mg/dl, min;0,max;125).

Tip 2 diyabetli hastalarda, Lp (a) düzeylerinin yüksek olduğu, değişik çalışmalarda gösterilmiştir.^{93–96}

Clodi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 134 tip 2 diyabetli ve 100 kontrol olgusuyla çalışılmış, plazma Lp (a) düzeylerinin, tip 2 diyabetli hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir.⁹⁵

Wassef ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, diyabet süreleri ortalama 12,5 yıl olan 30 hastada Lp (a) düzeyleri araştırılmış,⁹⁷ bu hastalar obez ve nonobez olarak ayrılarak, vücut-kitle indeksi uyumlu 25 kontrol olgusuyla karşılaştırılmıştır. Diyabetli obez (21,5±13,3 mg/dl) ve nonobez (16,9±12,3 mg/dl) grupta Lp (a) düzeyleri, anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Nakagawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise daha büyük bir hasta grubu ile çalışılmış.⁹⁸ 546 tip 2 diyabetli hasta ile 145 kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Diyabetli hastalarda, Lp (a) düzeyi 27,7±23,9 mg/dl, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yine başka bir prospektif çalışma 2004 yılında Katarlı Arap hastalarında lipoprotein profilini ve bunun KAH ile olan ilişkisi ortaya koymak için yapılmış, yaşları 25–65 arasında bulunan 180 diyabetli ve 180 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Lp (a)

düzeyi KAH olan diyabetlilerde ($28,98 \pm 20,45 \text{ mg/dl}$), KAH olmayan tip 2 diyabetlilere göre ($26,61 \pm 17,14 \text{ mg/dl}$) yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($P=0,343$). Lp (a)'nın total kolesterol, TG ile anlamlı ilişkisi olması üzerine, Lp (a) Tip 2 diyabet hastalarında koroner arter hastalığı gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olamayabilir kanısına varılmıştır.⁹⁹

Bu çalışmalardan farklı olarak Tunus'ta 2003 yılında, 200 tip 2 diyabet hastası ile 100 kontrol grubu alınarak Lp (a) konsantrasyonları değerlendirilmiş. Diyabet hastalarında kendi içinde KKH olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış. Tüm diyabetik hastalarda özellikle erkeklerde Lp (a), LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiş. KKH olan veya olmayan diyabetli hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, KKH olmayan grupla (Lp (a) $30,8 \pm 24,0 \text{ mg/dl}$), kontrol grupları (Lp (a) düzeyi $26,9 \pm 22,5 \text{ mg/dl}$) arasında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmiş. KKH olan grup, kontrol grubuna göre belirgin derecede daha yüksek Lp (a) düzeyi ($34,8 \pm 23,9 \text{ mg/dl}$) bulunmuştur ($P=0,001$). Bunun yanında diyabetik hastalarda Lp (a) ile açlık glukozu ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada diyabet durumunun Lp (a) konsantrasyonlarında yükselmeye yol açmadığı ve Tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolün Lp (a) düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermekte yetersiz kaldığı, diyabetik erkeklerde, Lp (a) plazma düzeyleri KKH ile ilişkilendirilirken, kadınlarda bu ilişkiyi gösteremediklerini ve bu durumun çalışmada ki kadın sayısının azlığına bağlı olabileceğini düşünmüşler ve Lp (a)'nın LDL kolesterol ile sinerjik etkisi Lp (a)'nın aterogenesitesini açıklayabilir sonucuna varmışlar.¹⁰⁰

Bizim çalışmamızda ise, hasta gruplarımızın Lp (a) düzeyleri ($33,3 \pm 46,4 \text{ mg/dl}$, min;0, max;122), kontrol grubundan ($35,9 \pm 46,7 \text{ mg/dl}$, min;0, max;125) farklı değildir ($P=0,519$). Vücut kitle indeksi, diyabet süreleri ve HbA1c düzeylerine göre ayırdığımız grupların kendi aralarında da, Lp (a) yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim hastalarımızda Lp (a) düzeyi kadınlarda ($37,3 \pm 54,1 \text{ mg/dl}$) erkeklerden ($27,8 \pm 32,6 \text{ mg/dl}$) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($P=0,004$). Aradaki farklılığın gerçek nedeni bilinmemektedir. Bu hem kadın grubundaki Apo (a) fenotipine bağlı olabileceği gibi ırksal bir farklılıktan da kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Lipoprotein (a) düzeyleri üzerinde ırksal farklılıkların önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Chi ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada, 150 tip 2 diyabetli

hasta ve 100 kişilik kontrol grubu ile çalışılmış ve iki grup arasında Lp (a) yönünden fark saptanmamıştır.¹⁰¹

Imperatore ve arkadaşlarının İtalya’da yaptığı bir çalışmada da 100 tip 2 diyabetli, 854 normoglisemik ve 95 borderline (AKŞ: 115–140 mg/dl) olgu ile çalışılmış ve aralarında Lp (a) düzeyleri yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁰²

Ülkemizde diyabetli hastalarda Lp (a) düzeyleri ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Ayrıca çalışmalarda hasta sayısı da oldukça düşüktür: Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tip 2 diyabetli 26 hasta ve 19 kişilik kontrol grubu ile çalışılmıştır. Lipoprotein (a) düzeyleri yönünden iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁰³ Kadioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, tip 2 diyabetli 29 hasta (Lp (a) düzeyi:18,6±9,8mg/dl) ve 13 kişilik kontrol grubu ile çalışılmıştır. Bu çalışmada da iki grup arasında Lp (a) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁰⁴ Her iki çalışmada da tip 2 diyabetli hasta sayısı çok azdır.

Toru ve arkadaşlarının 210 tip 2 diyabet hastası ile yaptığı bir çalışmada tıbbi denetim yapılarak lipid profilinin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmış, hastalar HbA1c düzeylerine göre üç gruba ayrılmış. HbA1c > % 8 olan hastalar, ortalama 30 günlük tıbbi denetime alınmış. Çalışma sonucunda Lp (a) düzeylerinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada HbA1c düzeyi % 10,2’den % 8,7’ye indirilmiş, ancak süre kısa tutulmuştur.⁹³

Chang ve arkadaşlarının diyabetin metabolik kontrolü ve Lp (a) düzeyleri ile ilgili Çin’de yaptığı diğer bir çalışmada ise 100 kontrol ve 100 tip 2 diyabetli hasta grubu ile çalışılmıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabetli hastalar, HbA1c düzeyleri < % 8 ve > % 8 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunun Lp (a) düzeyleri ile bu iki grubun Lp (a) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.¹³² Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda diyabetin iyi kontrol edilmesiyle, Lp (a) düzeylerinin bir ilgisi olmadığını ileri sürmüşlerdir¹⁰⁵.

Bizim çalışmamızda ise HbA1c değerleri < % 6 olan 85, % 6,1 -7 arasında 218, % 7,1 -8 arası 171, HbA1c değeri % 8 ve üzeri 235 olmak üzere toplam 709 hasta alınmış olup, bizim değerlerimiz arasında da bir fark saptanmamıştır, sonuçlarımız bu çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzer bulunmaktadır. Değişik ırklara ait çalışmalarda, birbirine zıt olarak ortaya çıkan bu sonuçlar dikkate alındığında, Lp (a)

düzeyinin farklı saptanmasının değişik nedenleri olabilir: Apo (a) fenotipi bu nedenler arasında en önemlisini oluşturmaktadır^{87,94}.

Apo (a) fenotipinin, Lp (a) düzeyi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Lp (a) düzeyleri ile apo (a) fenotiplerinin boyutları arasında ters orantı olduğunu gösteren değişik çalışmalar yapılmıştır¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Apo (a) fenotipin, Lp (a) düzeylerini kontrol ettiğini bildiren değişik yayınlarda, bu etkinin Lp (a) düzeyleri üzerinde % 50-90 arasında, toplumlara göre değişen oranlarda kendini gösterdiği bildirilmektedir.^{71, 87, 109}

Bizim çalışmamıza alınan olgularda apo (a) fenotiplendirmesi yapılmamıştır. Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol olgularının, değişik apo (a) fenotipine sahip olacakları düşünülmektedir. Gruplar arasında, Lp (a) düzeyleri yönünden anlamlı bir fark olmamasının nedeni, gruplardaki bu homojen fenotip dağılımı olabilir.

Hirata ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir Japon çalışması, konuyu aydınlatmak açısından önemlidir: Bu çalışmada 20 diyabetli ailenin 87 üyesi (42 erkek, 45 kadın) araştırılmış. Bu olgularından 26'sının tip 2 diyabetli olduğu tespit edilmiş. Tüm olguların apo (a) fenotiplendirmesi yapılmış. Apo (a) fenotipi aynı olan, aynı aileden, diyabetli ve sağlıklı olgular birbiri ile karşılaştırılmış. Serum Lp (a) düzeyleri, tip 2 diyabetli hastalarda ($39,8 \pm 33,3$ mg/dl), kontrol grubuna göre ($22,3 \pm 19,5$ mg/dl) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($P < 0,05$). Çalışma, Lp (a) düzeylerinin, apo (a) fenotipleri tarafından genetik olarak kontrol edildiğini göstermektedir.⁹⁴ Ayrıca bu çalışmada, diyabetli hastalardaki apo (a) izoformlarının çaplarının, sağlıklı olgulardan daha küçük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu da, Lp (a) düzeylerinin, apo (a) çapları ile ters orantılı olduğunu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da, apo (a) fenotipi aynı olan hasta ve kontrol gurupları karşılaştırılmış olsaydı, diyabetliler ile sağlıklı bireyler arasında farklılıklar ortaya konabilirdi. Ancak çalışmamızın temel amacı bu değildi. Bundan dolayı, tip 2 diyabetli hastalarda, Lp a düzeyleri ile karşılaştırmalı bir çalışma yapılmak istendiğinde, apo (a) fenotiplerine mutlaka bakmak gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Total kolesterolün diyabetik hastalarda yükselebildiği gibi, normal düzeylerde kalabileceği bilinmektedir¹¹⁰.

709 tip 2 diyabet hastamızda, total kolesterol düzeyi ($202,2 \pm 41,5$ mg/dl, min; 98, max; 310) kontrol grubunun total kolesterol düzeyine ($189,0 \pm 30,5$ mg/dl, min; 103, max; 262) göre yüksek bulunmuştur ($P < 0,001$).

Türk Kardiyoloji Derneği, Türk toplumunun plazma kolesterol düzeyleri ile ilgili birtakım kapsamlı çalışmalar gerçekleştirmiştir. 1990–1993 yılları arasında, Türkiye’nin altı farklı bölgesinde 9000’i aşkın erişkin kişinin plazma lipid ve lipoproteinler profili incelenmiş ve daha önceki çalışmalara paralel şekilde, erişkin Türkler’de total kolesterol 160–190 mg/dl düzeylerinde olduğu sonucuna varılmıştır. Bu verilere göre erkeklerin % 68, kadınların % 78’ inin plazma total kolesterol düzeyleri 200 mg/dl’den düşük olduğu saptanmış olup buna karşın HDL-K aşırı düşük düzeylerde olmasından dolayı, total kolesterol değerlerinin nispeten düşük olmasına karşın, total kolesterol/HDL kolesterol oranı çok yüksektir ve bu da artmış KKH riski için önemli bir gösterge oluşturmakta olduğunu söylemişlerdir.^{111–113}

Bizim kontrol grubumuzun total kolesterol değeri de, Türk kardiyoloji derneğinin yapmış olduğu çalışmadaki total kolesterol değerleriyle benzerdir. Çalışmamızdaki diyabet hastalarında ise, total kolesterol düzeyi, hem Türkiye genelindeki, hem de yöremizdeki kontrol grubundaki total kolesterol değerlerinden yüksek olarak bulunmuştur.

Bu konuyla ilgili yapılan diyabetik hastalarda total kolesterol yüksekliğini gösteren 2004 yılında Daghash ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada: yaşları 25–65 arasında bulunan 180 diyabetli ve 180 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Bu çalışmada diyabetik hastalarda total kolesterol düzeyi $204,2 \pm 39,7$ mg/dl, kontrol grubunun total kolesterol düzeyine göre ($194,9 \pm 41,6$ mg/dl) yüksek saptamışlardır.⁹⁹

Afrikada 2006 yılında 401 DM hastasının lipid profilini saptamak amaçlı yapılan bir kesitsel çalışmada hastaların % 35’in de hiperkolesterolemi saptanmıştır.¹¹⁴

İngiltere’de genel pratikte diyabet hastalarının üniversal izlenimini değerlendirmek için 2001 yılında yapılan bir araştırmada 45 yaş üzeri 2481 hasta ile çalışılmış ve kontrol gruplarına göre diyabet hastalarında serum total kolesterol seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Total kolesterol seviyesini diyabet hastalarının % 73’ünde > 5 mmol/L (~ 200 mg/dl) olduğunu göstermişlerdir.¹¹⁵

Çalışmamızda 709 Tip 2 diyabet hastasının serum kolesterol düzeyi; $202,2 \pm 41,5$ mg/dl ($P < 0,001$) ve hastaların %50,1’inde serum kolesterol düzeyi 200 mg/dl’nin üzerindeydi. Bu yüzdelik değer Afrika’daki diyabet hastalarından yüksek, İngiltere’deki hastalardan düşük olduğu bulundu ve bu farklılıkların etnik yapı ve beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabileceğini düşündürebilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda, yaygın görülen lipid metabolizma bozukluklarından biri de HDL kolesterol düzeylerinin düşüklüğüdür. Diyabette, HDL seviyesinin düşük olmasının bir nedeni de, HDL'nin glikozillenmesinden dolayıdır; böylelikle HDL'nin yıkılımı artmakta ve dolaşımda seviyesi düşük olmaktadır⁴⁶.

Rainwater ve arkadaşlarının,¹¹⁶ yaptıkları 81 tip 2 diyabet hastasından oluşan vaka kontrol çalışmasında, diyabet grubunun plazma HDL kolesterol seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük buldular ($P=0,035$), ve daha buna benzer birçok çalışmalarda HDL kolesterol düzeyi diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır^{99, 100, 114, 117-119}.

Bölgemizde yapmış olduğumuz bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda HDL kolesterol, kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. ($P<0,001$)

Mahley ve ark.¹²⁰ yürüttüğü Türk kalp çalışması, diğeri ise Onat ve ark.¹³⁶ yürüttüğü TEKHARF çalışması, Türkler' in özellikle plazma HDL kolesterol düzeyleri düşüklüğü ile karakterize özgün bir lipid ve lipoprotein profilinin olduğunu bulmuşlardır. Türk Kalp Çalışmasında¹²⁰, kadınlarımızda ortalama HDL-K düzeyi 37-45 mg/dl, erkeklerde 34-41 mg/dl civarında bulunmuştur. (erkeklerin %70'inde, kadınların yaklaşık % 50'sinde $HDL<40\text{mg/dl}$) Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Türkler'de de yaygın olarak görülmesi, sorunun, en azından kısmen, genetik kaynaklı olduğunu düşündürmektedir¹²¹. Buna benzer şekilde Kore' de yapılan çalışmalarda¹²² Korelilerin nispeten düşük HDL-K seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir.

Türkiye'de koroner kalp hastalığı riski toplumda HDL-K düşüklüğünün sık görülmesi nedeniyle belirgin olarak yüksektir. Türk kalp çalışması ve onu izleyen başka çalışmalar Türklerin dünyada en düşük HDL-K düzeyine sahip toplumlardan birisi olduğunu ve Türklerde ortalama HDL-K düzeylerinin Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden 10-15 mg/dl düşük olduğunu göstermiştir¹²⁰. (ABD; 55 mg/dl¹²³, Almanya'da; 61mg/dl¹²⁴, İspanyada; 62 mg/dl¹²⁵, Türkiye'de; 45 mg/dl¹²⁰, Bölgemizde; 51mg/dl) Düşük HDL-K seviyeleri proaterojeniktir ve yüksek KKH (Kronik Kalp Hastalığı) insidansı ile ilişkilidir¹²⁶⁻¹²⁹.

Bölgemizde yapmış olduğumuz çalışmada, tüm diyabet hastalarında HDL kolesterol düzeyi $46,2\pm 13,0$ mg/dl (min;24, max;65), kadınlarımızda ortalama HDL-K düzeyi $48,6\pm 14,1$ mg/dl, erkeklerde $42,9\pm 10,5$ mg/dl düzeyinde bulunmuştur.

(erkeklerin %48,3'ünde, kadınların yaklaşık %27,5'inde HDL<40mg/dl), tüm kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyi $51,3 \pm 14,8$ mg/dl, (min;23, max;87) sağlıklı kadınlarda $55,7 \pm 15,8$ mg/dl, erkeklerde $45,1 \pm 10,5$ mg/dl (erkeklerin %34,8'inde, kadınların % 5,4'ünde HDL<40mg/dl düzeyinde bulundu. Ve beklenildiği üzere diyabetik hastalar sağlıklı guruba göre düşük HDL kolesterol düzeyine sahipti ($P<0,001$) .

Çalışmamızda bölgemizdeki HDL kolesterol düzeyleri daha önceki ülkemiz çalışmaları ile en çok uygunsuzluk gösteren bulguyu oluşturmaktadır. Bölgemizdeki sağlıklı kontrol grupları HDL kolesterol düzeyi, önceki çalışmalar kadar düşük sonuçlar vermemiştir. Aradaki farklılığın gerçek nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte zaman içinde Türk popülasyonunun bilinçlenmesi, sigara tüketiminin azalması ve harcanan yağ örneğinin değişmesi bu bulgulardan sorumlu olabilir. Zaman içinde ölçüm yöntemlerinin değişmesi de sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak bu konuyu açıklığa kavuşturacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabetteki lipid metabolizma bozukluğunun, en yaygın görülen bir diğer şeklide trigliserid düzeylerinin yüksek oluşudur⁵⁹. Diyabetteki trigliserid metabolizmasında en önemli iki mekanizma bilindiği üzere VLDL'lerin aşırı üretimi ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin, lipoprotein lipaz tarafından lipolizinde defekt bulunmasıdır^{59, 63}.

Reaven ve arkadaşları,¹³⁰ yaptıkları in vivo bir çalışmada insülinemi ile karaciğerden VLDL sekresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon varlığını gösterdiler. Bu bulgu, insülinin karaciğer üzerinde VLDL sekresyonunu artırıcı etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Bazı araştırmacılar, VLDL sekresyonunun arttırması sonucu, insülin ateroskleroz potansiyelini de arttırdığını ileri sürmekteydiler. Fakat en son yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar göstermiştir ki; diyabetik olmayanlarda akut hiperinsülinemi karaciğerden VLDL sekresyonunu azalmaktadır.^{131, 132}

Bu en son bulgu, Tip 2 DM'ta VLDL Apo-B fraksiyonun sekresyonun artması, insüline duyarlılığın kaybı sonucu Apo-B sekresyonun insülin tarafından suprese edilememesinden kaynaklanmaktadır.¹³³

Diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliğinin gösterildiği birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda ortalama trigliserid düzeyi 186-197mg/dl arasında saptanmıştır.)^{99, 100, 105, 114-116}.

Mengesha ve arkadaşlarının 2006 yılında 401 DM hastasının lipid profilini saptamak amaçlı yapılan bir kesitsel çalışmada hastaların 160 mg/dl üzerindeki trigliserid değeri hipertrigliseridemi olarak tanımlanmış ve hastaların % 38,9'unda hipertrigliseridimi olduğu saptanmış. Trigliseridde cinsiyetler arası bir fark olmadığını ve obezitenin TG düzeyi ile korele gittiğini göstermişler.¹³⁴

Bizim hastalarımızda 150 mg/dl üzerindeki değerler hipertrigliseridimi olup % 59,1'inde hipertrigliseridimi saptanmıştır. Tüm diyabet hastalarının TG düzeyi 196,9±121,9 mg/dl(min;70, max;514), kontrol grubunun 123,7±76,1 mg/dl (min;59,max;274) idi (P<0,001). Bizde de cinsiyetler arasında bir fark bulunmamıştır.

Obezite ve insülin direnci, VLDL'nin aşırı üretimi yoluyla hipertrigliseridemi oluşturduğu bilinmektedir^{131, 132}. Bizim çalışmamızda trigliserid düzeyleri trend olarak obezite ile artış göstermektedir. BMI artıkça trigliserid düzeyleri de artmıştır fakat korelasyon katsayısı düşüktür(r = 0,074).

Hastalarımız grup olarak incelendiğinde bel çevresi arttığı zaman, trigliserid düzeylerinde artış görülmektedir.(tablo 13)

Çalışmamızda hastaların yağ enerji tüketimi ve gelir düzeyleri ile ilgili sağlıklı bilgiler mevcut olmadığı için bu faktörlerin trigliserid düzeyleri üzerine ne kadar etkili olduğunu söyleyemiyoruz. Bununla birlikte, diğer popülasyon çalışmalarına karşı bir üstünlük olarak sekonder nedenlerin (hipotiroidi, nefrotik sendrom, kollajen hastalıklar, steroid kullanımı vs) oldukça uzaklaştırıldığını söyleyebiliriz. Çalışmamızda trigliserid düzeylerini diyabetin etkilendiği ama bunun yanı sıra diğer çeşitli faktörlerin de trigliserid düzeyini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bir popülasyonun trigliserid düzeyleri incelenirken antropometrik (vucudun boyutu), biyoşimik faktörlerden etkilendiği akılda tutulmalı ve sekonder nedenler uzaklaştırılmaya çalışılmalıdır.

LDL kolesterol diyabetik hastalarda artmış veya normal düzeylerde olabilir. Ancak, aterojenik özellikteki küçük ve yoğun LDL kolesterol artmıştır.^{120, 135} Diyabetik hastalarda NCEP ATP 3 göre 100 mg/dl'nin üzerinde LDL kolesterol değeri kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır¹³⁵.

Bölgemizde yapmış olduğumuz çalışmada, tip 2 diyabet hastalarının LDL kolesterol düzeyi $118,1 \pm 34,1$ mg/dl (min:60, max:220) olarak saptandı. % 69,1'in de LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin üzerinde bulundu.

Amerika'da 2002 yılında 4085 Tip 2 DM'lu hasta izlenmiş ve bunların % 58'inde serum LDL seviyeleri 130 mg/dl'ye eşit veya fazla olduğu görülmüştür.¹¹⁹

Hindistan'da 2006 yılında Tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada, dislipidemi prevalansı diyabetik hasta popülasyonunda yüksek saptanmış ve popülasyonun % 45.26'sında LDL kolesterol 130 mg/dl'nin üzerinde saptanmıştır¹¹⁸.

Bölgemizdeki çalışmamızda diyabet hastalarının % 35'inde 130 mg/dl üzerinde LDL kolesterol düzeyi saptanmıştır. Buradaki LDL kolesterol yüzdelik değerleri hem Hindistan'daki diyabet hastalarından hem de Amerika'daki diyabet hastalardan düşüktür. Bunda etnik faktörlerin yanında ABD'deki obezite prevelans yüksekliği ve beslenme alışkanlığı sorumlu tutulabilir.

Bizim çalışmamızda VKİ artıkça LDL'nin arttığı görülmüştür. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0,664$).

Kilo artışı ve obezite dünyanın pek çok bölgesinde epidemik boyutlara ulaşmıştır hem obezite hemde diyabetin kendisi LDL metabolizmasını bozup LDL kolesterolü yükseltebilir⁵³.

Türk Kalp Çalışmasının ilk bölümü¹³⁶, gelir düzeyi yüksek olan erkek ve kadınların LDL kolesterol düzeylerinin, gelir düzeyi düşük kişilerden, daha yüksek olduğunu göstermiştir. Özellikle İstanbullu erkeklerde ortalama LDL kolesterol düzeyi 136 mg/dl dir¹³⁶. Yine bunlar arasında mali durum, enerji tüketimi, makrobesin (yağ, karbonhidrat ve protein) tercihi, yağ türü, enerji tüketimi veya spor alışkanlığı sayılabilir. Bu faktörler lipid düzeyleri üzerinde değişik etkiler gösterebilir.

Türk Kalp Çalışmasında Mahley ve ark.¹²⁰ Türk popülasyonunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin en dramatik belirleyicilerinden birinin gelir düzeyi olduğunu ileri sürmüştür.

Eğitim düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri incelendiği zaman eğitim düzeyi artıkça yaş, ağırlık, BMI ve bel çevresinin azaldığı; uzunluğun arttığı görülmektedir. Bu nedenle eğitim düzeyi artışının da, tip 2 diyabet hastalarındaki lipid profili üzerindeki yararlı etkisi de, kısmen bu faktörlere de bağlanabilir¹²⁰.

Meslek gruplarında lipid profiline bakıldığı zaman, en yüksek LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi emekliler grubunda, en düşük HDL kolesterol düzeyi ev kadınlarında görülmüştür¹²⁰. Buradan anlaşılabacağı gibi diyabetik hastalardaki lipid profili sadece diyabetin kendisinin değil, ırk, çevresel faktörler ve bunların yanında insanın kendi demografik yapısının da önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Diyabetin metabolik kontrolünün durumunu yansıtmada HbA1c ölçümleri günümüzdeki en önemli kabul görmüş bir laboratuvar göstergesidir. HbA1c ile serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları arasında ki ilişki hakkında farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Peterson ve arkadaşları,¹³⁷ yine Flock ve arkadaşlarının Pima yerlilerinde,¹³⁸ yaptıkları çalışmalarda HbA1c ile serum trigliserid, total kolesterol konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Bir çalışmada ise kolesterol ile HbA1c konsantrasyonları arasında ilişki saptanmamıştır.¹³⁹

Yamamoto ve arkadaşlarının Japonya’da yaptığı diğer bir çalışmada ise, kan şekeri düzeyleri iyi kontrol edilememiş 32 hasta, 12 ay boyunca denetime alınmış. HbA1c düzeyleri % 10,3’den % 8,7’ye indirilmiş.¹⁴⁰ Bu çalışma sonunda total kolesterol, TG, LDL, Lp (a)’da anlamlı düzelmeler saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise gruplanmış HbA1c değerleri arasında Grup 1’in trigliserid düzeyi grup 3 göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,335). Yine çalışmamızda total kolesterol ortalama değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3 HbA1c değerleri ile karşılaştırıldığında total kolesterol değerleri hemen hemen aynı idi, istatistiksel olarak bir fark bulunamadı (P=0,914). Ve aynı şekilde diğer lipid parametrelerinden HDL kolesterol, Lp (a), apo B düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermedi. Bu sonuç ta daha önce yapılan çalışmaların bulgularıyla uyumludur.^{93, 104, 141}

Bizim hastalarımızda da metabolik kontrolü takiben lipid profiline bakılarak çalışılması bu durumun daha iyi açıklığa kavuşturacaktır. Bununla ilgili çalışmalara gereksinim vardır.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi obez kişilerde görülen karakteristik bulgulardandır. Tip 2 diyabetlilerin % 80’nin obez olması, obezitenin diyabet için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Obezite, tip 2 diyabet riskini

3–10 kat artırmaktadır ¹¹³. Tip 2 DM'ta ayrıca obeziteden bağımsız insülin direncide mevcuttur. Ancak VKİ'in artmasıyla insülin direncinin şiddeti de artmaktadır. Obezitede insülin direncinin oluşmasında etkili hücresel ve/veya moleküler mekanizmalar çok yönlüdür. İnsülin reseptör sayı ve fonksiyonlarında azalma, post reseptör defekt, yağ hücresinde GLUT-4'lerin sayısında azalma ve GLUT-4'lerin adale dokusunda fonksiyonunda bozulma temel patolojidir. Glukojen sentetaz'ın insülin direncinden dolayı inhibisyonu ile glikojen sentezi bozulmuştur ve karaciğerde glukoz üretiminin artmasına neden olmuştur. Obezite ayrıca lipid döngüsünün artmasına bağlı olarak serbest yağ asitlerinde artma görülmektedir. Serbest yağ asitleri dışında intra abdominal obezite ile insülin direnci arasındaki olası ilişkiyi sağlamaktadırlar. Serbest yağ asitleri dışında tümör nekroz faktör (TNF)'de obezlerin insülin direncinden sorumludur. Obezlerde VLDL'in aşırı sentezinden serbest yağ asitlerinin artması sorumludur. VLDL sentezi ise insülin düzeyleri ve VKİ ile direkt ilişkilidir. ¹⁴²

Metabolik sendrom, hiperinsülinemi, glukoz intolaransı, elma tipte obezite, artan trigliseridle birlikte bozulmuş lipid metabolizması (Trigliserid artmış, HDL kolesterol azalmış) ve hipertansiyonla karakterizedir. Deneysel, klinik ve epidemiyolojik bulgular göstermektedir ki artan insülin seviyesi ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkilidir. ¹⁴³

144

Lidner ve arkadaşları, ¹⁴⁵ yeni tanısı konulmuş tip 2 diyabetli hastalarda bir takip çalışması yapmışlar. Koroner arter hastalarının açlık ve postprandiyal insülin seviyelerini, koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Ve çalışmada da VKİ ile trigliseridler, bağımsız olarak, insülinle korelasyon gösteren değişkenler olarak tespit etmişlerdir.

BKO oranı metabolik bozukluklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. BKO VKİ' den bağımsız olarak diyabet ve koroner kalp hastalığı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kadınlar için bu oranın 0,80'den büyük olması, erkekler için 0,95'ten büyük olması yüksek riski göstermektedir. ^{146, 147}

Bu iki bilgi ışığında, bizim çalışmamızda da lojistik regresyon kullanılarak bireyin diyabet gelişme olasılığı hesaplandığında, TG' deki her bir birim artış bireyin diyabet gelişme riskini 1,009 (%95 Güven Aralığı 1,007–1,012) kat artırmakta iken,

BKO oranında ise her 0,1 birim artış da kişinin DM gelişme riskini 9,4 (%95 güven Aralığı 1,0–88,3) kat arttırdığı saptanmıştır.

Tip 2 diyabet hastalarında VKİ'nin, BKO, trigliserid seviyeleriyle pozitif bir korelasyon ve HDL kolesterol seviyesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{148, 149}

Bizim çalışmamızda ise gruplara göre ayrılmış VKİ'nin, TG'teki üç grup arasındaki ikili karşılaştırmada 1 ile 2. ve 1 ile 3. gruplar arasında farklılık bulundu ($P<0,001$). TG düzeyi grup 1'e göre grup 2 ve 3'te artmış olarak belirlendi.

Tip 2 diyabet vakalarında VKİ ile trigliserid arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttu. Fakat kontrol vakalarında VKİ ile lipid profili arasında korelasyon saptanamamıştır.

Tip 2 DM hastalarımızda BKO'nı yüksek olan grubun trigliserid düzeyi normal BKO'nı olan tip 2 diyabet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. HDL kolesterol düzeyide tip 2 diyabeti olan yüksek BKO'na sahip grupta düşük saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise yüksek BKO'nına sahip kişilerin, trigliseridi, normal BKO'na sahip kişilere göre istatistiksel anlamda yüksek bulundu. ($P=0,014$). HDL kolesterol düzeyi ise yüksek BKO'na sahip sağlıklı kişilerde düşük saptandı ($P=0,030$). Bu bulgular yukarıda ki literatür ve çalışmalarla uyumludur.

Kontrol grubunda BKO oranı ile HDL, TG, arasında korelasyonlar analizi sonucunda istatistiksel farklılık saptandı. Bu korelasyon katsayılarına göre BKO ile HDL arasında negatif korelasyon, BKO ile TG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak korelasyon sayılarının ufak olmasından dolayı BKO oranı ile korelasyonları saptanan değişkenler arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur.

Tip 2 diyabet vakalarında ise, BKO ile HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak korelasyon sayısının ufak olmasından dolayı BKO oranı ile korelasyonu saptanan değişken arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır.

BKO artışı ile trigliserid, HDL, Lp (a) ilişkili olması BKO yüksek oluşunun abdominal (elma tipi) obezite ve visseral yağlanmanın bir göstergesi olup, metabolik sendromun da bir göstergesidir.

Metabolik sendrom insülin direnci, bel çevresi artışı, hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi ile karakterizedir. Metabolik sendromla ilgili ilk ciddi makalenin¹⁵⁰ yayınlanmasından bu yana geçen yaklaşık 20 yıllık sürede sendroma olan ilgi

giderek artmıştır. Bu ilgi artışının nedeni sendromun birçok toplumda, neredeyse salgın gibi, çok sayıda insanı etkiliyor olmasıdır. Modern çağın en belirgin özelliklerinden olan hareketsiz yaşam ve onun getirdiği obezite ile yaşlanma metabolik sendromu artıran en önemli etkenler olarak gözükmektedir.

Amerika’da 20 yaş üstü kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır.¹⁴²

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri genel popülasyonda metabolik sendrom sıklığı % 33,9 olarak saptanmış olup kadınlarımızda erkeklere oranla yüksek bulunmuştur.($P<0,05$) (erkeklerde % 28,0 kadınlarda % 39,6)¹⁵¹

Yine ülkemizde yapılan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışması verilerine göre 30 yaş ve üzeri erişkinlerde genel popülasyonda metabolik sendromun sıklığı % 32,8 (erkeklerde % 27, kadınlarda % 38,6) olarak tespit edilmiştir.¹³⁶

Bizim çalışmamızdaki Tip 2 diyabet hastası olan vakalarda, metabolik sendrom sıklığı % 72,9 olarak (erkeklerde %58,6, kadınlarda % 83,5) tespit edilirken ($P<0,001$) % 27,1’inde metabolik sendrom saptanmamıştır.

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalıktır. İnsülin direncinin ön planda olduğu obez hastalar (%80) diyabette daha sık görülmekle birlikte; tip 2 diyabetlilerin sadece %15-20’si normal veya zayıf hastalardan oluşmaktadır.¹¹³ Tip 2 diyabet bireylerinin ölüm nedenleri arasında aterosklerotik kalp hastalıkları % 85 ile ilk sırayı alır.

Hipertansiyon yaşa, obezitenin varlığına ve etnisiteye bağlı olarak diyabetik bireylerin %20-60’ını etkiler¹⁴⁷. Bölgemizdeki diyabet hastalarımızda ise hipertansiyon oranı % 58 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürdeki oranlara da benzerdir¹⁴⁷. Burada da görüldüğü üzere hem obezitenin, hem insülin direncinin ve de hipertansiyonun diyabetik hastalarda görülme sıklığının bu kadar yüksek olmasından dolayı diyabetik hastalardaki metabolik sendromun sıklığının genel popülasyondan yüksek olmasını açıklayabiliriz.

6. SONUÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında, Endokrinoloji polikliniğinde yaptığımız bu çalışmada, sağlıklı bireyler ile Tip 2 diyabetli hastalar arasındaki lipid düzeylerini karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi saptamaktı. Çalışmada alınan hasta sayısı ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalara göre oldukça yüksekti (n=709). Yine ülkemiz ve bölgemizde diyabetlilerde Lp (a) düzeyini araştıran en yüksek hasta grubuna sahip, bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır.

Sonuçlar:

1) Tip 2 diyabet hastasında Lp (a) düzeyi $33,3 \pm 46,4$ mg/dl (min;0, max;122), kontrol grubunun Lp (a) düzeyi $35,9 \pm 46,1$ mg/dl (min;0, max;125)'ine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (P=0,298).

2) Yine çalışmamızda Lp (a)'nın dağılımı (min;0, max;125) ile ilgili bulgularımızın, Türkiye'de az sayıda hasta grubu üzerinde daha önceden yapılmış bir kaç çalışmada ve farklı etnik yapıya sahip tip 2 diyabet hastalarında elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür.

3) Bölgemizdeki tip 2 diyabet hastalarının Lp (a) düzeyi, daha önce Türkiyede yapılmış çalışmalardaki Lp (a) düzeyine göre, yüksek olduğu tespit edilmiştir.

4) Çalışmamızda, hasta gruplarında gözlenen lipid profilinin, diyabetli hastalarda görülen dislipidemi özelliklerine genel olarak uyduğu saptanmıştır (Trigliserid ↓, HDL ↑).

5) Diyabetik hastaların % 59,1 yaklaşık olarak 2/3'ünde Trigliserid düzeyi 150 mg/dl'in üzerinde saptanmış olup, diyabetik hastalarının tamamında TG düzeyi $196,9 \pm 121,9$ mg/dl (min;90, max;514) bulunmuştur.

6) HDL kolesterol %55,4 hastada 40 mg/dl'in altında idi. Diyabetik kadınların HDL düzeyi $48,6 \pm 14,1$ mg/dl, erkeklerin $42,9 \pm 10,5$ mg/dl (min;24, max;65) bulundu ve Türklerin dünyada en düşük HDL kolesterol düzeyine sahip toplumlardan birisi olduğunu saptayan çalışmaların aksine, HDL kolesterol düzeyi önceki çalışmalar kadar düşük sonuçlar vermemiştir.

7) LDL kolesterol hastaların % 35'inde 130 mg/dl üzerinde saptanırken, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (P=0,016). Diyabetik

hastalarda LDL düzeyi $118,1 \pm 34,7$ mg/dl (min;60, max;195) saptanırken, bu değer Amerikan toplumundaki değerlerden düşük olarak bulunmuştur.

8) HbA1c düzeyi 4,8-6 normal kabul edilen değerler ile 6,1-7 ve/veya üzeri değerlerde metabolik kontrol parametresi olan HbA1c ile Lp (a) arasında ilişki görülmemiştir. Lp (a) düzeylerini etkileyen ırksal ve diğer etkenler önemli olarak gözükmemektedir.

9) Yapılan birçok çalışmada da saptandığı gibi HbA1c düzeyi normal olan hastalarda HDL kolesterol düzeyi üzerine olumlu etkileri bizim çalışmamızda da görülmüştür.

10) Korelasyon katsayılarına göre Tip 2 diyabet hastalarında BKO ile HDL arasında negatif zayıf korelasyon saptanmıştır.

11) Tip 2 DM hastalarımızda BKO'nı yüksek olan grubun trigliserid düzeyi, normal BKO'nı olan tip 2 diyabet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HDL kolesterol düzeyide tip 2 diyabeti olan yüksek BKO'na sahip grupta düşük saptanmıştır.

12) Tip 2 diyabet olguları T kolesterol, HDL, LDL, apo B, Lp (a) düzeyleri kadınlarda, erkeklere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olup, TG düzeyide yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak P değeri anlamlı bulunmamıştır.

13) Tip 2 diyabet hastalarındaki lipid profili, diyabetin kronik komplikasyonları (retinopati, noröpati, nefropati) arasında bir ilişki bulunmamıştır.

14) Diyabetin süresi ile lipid profili arasındaki ilişkide grup 1 ile grup 3 birbirlerinden farklı olarak bulundu, diyabet süreleri artarken HDL kolesterol düzeyi de artıyordu ($P=0,006$). Diğer lipid profilleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

15) Tip 2 diyabet hastaları, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom sıklığı oldukça yüksek olduğu görülmüştür(kadınların % 83,5'i, erkeklerin %58,6'da) ($P<0,001$).

KAYNAKLAR

1. **Satman İ. Epidemiology Study.** Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Care **2002**; 25: 1551–1556.
2. **Yoshino G, Hirano T, Kazumi T.** Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Prac.* **1996**; 33(1): 1–14.
3. **Betteridge DJ.** Lipid disorders in diabetes mellitus. *Kitap: Pickup J, Williams G(eds). Diabetes*, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, **1997**; 2:55.1–55.31.
4. **Clodi M, Oberbauer R, Waldhausl W, Maurer G, Kostner GM, Kostner K.** Urinary excretion of apo (a) fragments in NIDDM patients. *Diabetologia* **1997**; 40(12): 1455–60.
5. **O’Brien T, Nguyen TT, Harrison JM, Bailey KR, Dyck PJ, Kottke BA.** Lipids and lipoprotein (a) lipoprotein levels and coronary artery disease in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* **1994**;69: 430–435.
6. **Hajjar KA, Nachman RL.** The role of lipoprotein (a) in athogenesis and thrombosis. *Annu. Rev. Med.* **1996**; 47: 243–442.
7. **James RW, Boerni M, Sirolla C, Amadio L, Funelli P, Pometta D.** Lipoprotein (a) and vascular disease in diabetic patients. *Diabetologia* **1995**;38 (6): 711–4.
8. **Martinez-Triguero ML, Salvador A, Samper MJ, Almela M, Vega L, Martinez-Diago V.** Lipoprotein (a) and other risk factor with non-insulin- dependent diabetes mellitus. *Coron. Arter. Dis.* **1994**;5 (9): 755–60.
9. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2004**; 27: 5–14.
10. **Markku Laakso.** Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland **2003**.
11. **Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC.** Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkin’s Diabetes Mellitus. *Mc Graw Hill* **2003**; pp: 277-300.
12. **King H, Aubert RE, Herman WH.** *Global Burden of Diabetes 1995–2025.* Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* **1998**; 21: 1414–1421.
13. **Satman İ.** Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes Care* **2002**; 25: 1551–1556.

14. **Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al.** Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). *Dm Heart J* **1999**; 138: 353–359.
15. **Hasan İlkova.** Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1. Baskı*, İstanbul Medikal Yayıncılık **2005**; 1086–1091.
16. **Mücahit Özyazar.** Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1. Baskı*, İstanbul Medikal Yayıncılık. **2005**; 1092–1095.
17. **Libman IM, Pietropaolo M, Trucco M, et al.** Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* **1998**; 21: 1824.
18. **Metin Arslan.** Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. *İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi* **2003**; 2279–2291.
19. **Tattersall RB, Fajans SS.** A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity onset diabetes of young people. *Diabetes* **1995**; 24: 44–53.
20. **Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al.** Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* **1999**; 104: 33–39.
21. **Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al.** Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF- 1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* **1999**; 104: 41–48.
22. **Del Prato S, Tiengo A.** Pancreatic diabetes. *Diabetes Reviews* **1993**; 1: 260–275.
23. **McCulloch DK.** Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. *Uptodate* **2006**; Version 14.2
24. **Luna B, Feinglos MN.** Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* **2001**; 286: 1945–1948.
25. **Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA.** A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* **1997**; 40: 53–61.
26. **Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al.** Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff- man syndrome. *N Engl J Med* **1990**; 322: 1555–1560.
27. **Taylor, SI.** Molecular mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* **1992**; 41: 1473–1490.
28. **Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al.** A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* **1998**; 20: 143–148.

29. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, USA. 14–16 March 1997. *Diabetes Care* **1998**; 21: 1–167.
30. **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.** Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* **2005**; 352: 2477–2486.
31. Prevention of Diabetes Mellitus, WHO Technical Report Series 844, Geneva, **1994**.
32. **Bayraktar MZ.** Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. *Diyabetik Retinopati*, **2000**; bölüm 1, s.1–9. İstanbul.
33. **Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al:** Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study, *Diabetes Care* 17, 120–125, **1994**.
34. **Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al:** Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin- dependent diabetes mellitus, **1982**; *Lancet* 1, 1430–1432.
35. **Yenigün M. Altuntaş Y.** Her yönüyle diabetes mellitus.2. Baskı. **2001** İstanbul.
36. **Braunwald E. Fauci A.S., Kasper D.L.,** Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. *Harrison's Principles of Internal Medicine 15 th Edition*. **2001**;S: 2109–2143. International Edition.
37. **Bakris GL, Sowers JR:** Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Curr Diab Rep*; **2002**;2 (3): 258–62.
38. **American Diabetes Association.** Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **2003**; (Suppl 1):S 94–98.
39. **Boulton AJ:** Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 19 Suppl 2003; 1:S 16–21.
40. **Abbot RD, Brand FN, et al:** Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* **1990**; 88,376–381.
41. **Alex M, Baron EK, Goldenberg S, et al:** An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* **1962**; 25, 663–673.
42. **Ross R.** Atherosclerotic coronary heart disease. *The Heart. Sevent Ed.* **1990**; 877–892.
43. **Ross R.** The Pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*. **1993**; 382: 801–809.

44. **Scott M.** Lipid disorders: Cholesterol, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Atlas of* **1998**; 1.4–1.38 USA.
45. **H.Sönmez.** Plazma lipoproteinleri, metabolizması ve bozuklukları. *T Klin J Cardiol* **2003**; 16(s):1–7.
46. **Betteridge DJ.** Lipid disorders in diabetes mellitus. *Kitap: Pickup J, Williams G (eds). Diabetes, 2 ed, Blackwell Science, Victoria, 1997*; 2: 55. 1–55,31.
47. **Johnn A F Antonio MG** Dyslipidemia and other risk faktor for coronary artery disease. *E Braun wald Heart disease: A tex book of cardiovascular medicine. Philadelphia, W,B Saunders Comp 1997* p.1126–1155
48. **Garber AJ.** Vascular disease and lipids in diabetes *Medical Clinics of North America* **1998**; 82: 931–948.
49. **Barette C, Grundy SM, Holdbrook MJ.** Plasma lipids and diabetes mellitus in a adult community. *American J.Epidemiologie* **1992**; 115: 657–663.
50. **Banadonna R, Groop L, Kraemer N, Defron Z.** Obesity and insulin resistance in man: A dose response study. *Metabolism* **1990**; 39: 452–459.
51. **Falko JM, Parr JH, Simson RN, Peil S.** Lipoprotein analyses in varying degrees of glucose tolerance: Comparison between non insulin dependent diabetic impaired glucose tolerant and control population. *American Journal Medicine* **1997**; 83: 641–647.
52. **Tribble DI, Huli CG, Wood PD.** Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of different density and partide size. *Atherosclerosis* **1992**; 93: 189–194.
53. **Campos H, Genest JJ, Blijlevens E.** Low density lipoprotein partide size and coronary artery disease. *Atherosclerosis* **1992**; 12: 187–195.
54. **Taskinen MR.** Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities. *Diabetes* **1992**; 41 (suppl 2): 12–117.
55. **Stoler MW.** Atherosclerosis in diabetes the role of hiperinsulinemia. *Metabolizm* **1988**; 37 (suppl 1): 1–9.
56. **Barakat A, Carpenter TW, Mc Lendon VD.** Influence of obesity impaired glucose tolerance and NIDDM on LDL stnicture and composition. Possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* **1990**; 39: 1527–1533.
57. **Kiviterovich POJR.** The antiantherogenic role of high density lipoprotein cholesterol. *American Journal of Cardiology* **1998**; 82: 130–148.

58. **Frohlich J, Fodor G, M Pherson R, Genest J, Langner N.** Rationale for and outline of the recommendations of the working group on hypercholesterolemia and other dyslipidemias. *Canadien Journal of Cardiology* **1998**; 14-Supple A (17A-21A).
59. **Dunn Fredrick, L.** Hyperlipidemia and Diabetes. *Medikal clinics of North America*. **1982**; **77**: 1347–1360.
60. **Mattoch, M.b. , Salter, A. M:** High Density Lipoprotein Subfractions in İnsulin-Dependet Diabetic and Normal Subjects. *Atherosclerosis* **1982**; 45: 67–69.
61. **Bergman Michael, Gidez Lewis, I. ,Eder Howard, :**High Density Lipoprotein Subclasses in Diabetes. **1986**; 81: 488–492.
62. **Rabkin, S.W. , Boyko, E. , Streja, D. :**Changes in High Density Lipoprotein Cholesterol after Initiation of insulin Therapy in Non- Insulin Dependet Diabetes Mellitus: Relationship to Changes in Body Weight. *The American Journal of The Medical Science*. **1983**; **285**: 14–20.
63. **Howard, Barbara, V. , Reitman, J.S. ,Vasquez, B. And Zechloren:** Very low density Lipoprotein Trigliseride Metobolism in Non-insülin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes*. **1983**; 32: 271–276.
64. **Abrams, Ginsberg and Grundy:** Metabolism of Cholesterol and plasma triglycerides in non ketotik diabetes mellitus Diabetes. **1982**; **31**: 3–10.
65. **Kissebah, A.H. , Alfarsi, S. , Evans, D.j. ,Adams, P.W. :**İntegrated Regulation of Very Low Density Lipoprotein Triglyceride and Apolipoprotein–B Kinetic in Non-insülin dependet Diabetes Mellitus. *Diabetes*. **1982**; 31: 217–225.
66. **Assmann G, Schulte H.** Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (*The procam experience*) **1992**; 70: 733–737.
67. **Walten CE, Knopp RH, Wahi PW, Keen H, Jarret R.** Sex differances in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentration. *New England Journal Medicine* **1984**; 311:953- 959.
68. **Austin MA, King MC, Vranizan KM,** Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* **1990**; 82: 495–506.
69. **Berg. K.** A new serum type system in man the liposystem. *Acta Pathol. Microbiol. Scand* **1993**;59: 369–382.
70. **Doğancı S.** Lipoprotein (a): yapısı, oluşumu ve metabolizması. *Çukurova Üniversitesi. Kardiyoloji Kongresi kitapçığı* **1997**.
71. **Bryne CD, Wild SH.** Lipoprotein (a) in health and disease. *BJCP*, **1994**; 48 (4): 206–11.

72. **Scanu AM.** Genetic basis and pathophysiological implications of high plasma Lp (a) levels. *J. Intern Med*, **1992**; 231- 83.
73. **S. Ünal.** *Cecil Textbook Medicine 2006*; 22. Baskı, 2.cilt, Sayfa 1264. Güneş Kitapevi.
74. **Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Gotto AM.** Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*, **1986**;74: 758–765.
75. **Sutton-Tynell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG.** Lipoprotein (a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis*, **1996**; 122: 11–19.
76. **Rhodads GG, Dahlen G, Berg K, Morton N, Dannerberg AL.** Lp (a), lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*, **1986**; 256: 25 –44.
77. **Schaefer EJ, Lamon Fava S, Jenner JL et al.** Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. *JAMA*.**1994**;271:999–1003.
78. **Wanner C, Rader D, Bartens W et al.** Elevated plasma lipoprotein (a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann, Int Med*.**1993**;119: 263–269.
79. **Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Santamaria JD, Best JD.** Plasma apolipoprotein a is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, **1992**;35: 1055–59.
80. **Cummings MH, Watts GF, Tavakolian A, Fitzgerald A.** Prevalence of microalbuminuria, lipoprotein a and coronary artery disease in the lipid clinic. *J.Clin. Pathol*,**1996**; 49: 19–23.
81. **Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ.** Lipoprotein (a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort. *Diabetes Care*, **1993**; 16: 755–758.
82. **Heler FR, Jamart J, Honore Pet al.** Serum lipoprotein (a) in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **1993**;16: 819–23.
83. **Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwandt P.** Lipoprotein (a) in diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta* **1993**; 214: 45–54.
84. **Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D. et al.** A cross- sectional evaluation of cardiovascular risk factors in coronary heart disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract*, **1992**; 18: 173–84.
85. **National Institutes of Health:** Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Adult Treatment Panel III*. Executive Summary. Bethesda, MD,

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, **2001**-NIH publ. no. 01–3670.

86. **Wollesen F, Dahlen G, Berglund L, Berne C.** Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes. *Diabetes Care*, **1999**; 22 (1): 93–98.
87. **Mahley RW.** Aterojen lipoproteinler ve ateroskleroza hızlandırma mekanizması. *Kitap: Gökdemir O, Palaoğlu KE (eds). Atoregenizin hücrel ve lipoprotein metabolizması. Merck Sharp ve Dohme ilaçları A.Ş.* **1993**: 139–72.
88. **Çekmen MB, Türköz Y, Turgut M, Gözükar EM.** Lipoprotein (a): Genel bir bakış ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, **1997**; 4 (4): 462–71.
89. **Frank S, Durovic S, Kostner GM.** The assembly of Lp (a). *Eur. J.Clin. Invest*, **1996**; 26: 109–114.
90. **Rader DJ, Brewer HB.** Lipoprotein (a). Clinical approach to unique lipoprotein. *JAMA*, **1992**; 267 (8): 1109–12.
91. **Gruden G, Veghli M, Perin PC, Olivetti C, Mormile A, Cassader M, Pagano G.** Lipoprotein (a) in Tip 2 diabetic patients with normo and mikroalbuminuria. *Horm. Metab. Res*, **1994**; 26: 489–490.
92. **Ruiz J, Thiller J, Huby T et. al.** Association of elevated lipoprotein (a) levels and coronary heart disease in NIDDM patients. Relationship with apolipoprotein a phenotypes. *Diabetologia*, **1994**; 37: 585–91.
93. **Toru K, Tomio O, Michitaka S, Masahiro T.** Different change in lipoprotein (a) levels from lipid levels of other lipoproteins with improved glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, **1994**; 17: 9.
94. **Hirata K, Saku K, Jimi S, Kikuchi S, Hamaguchi H, Arakawa K.** Serum lipoprotein (a) concentrations and apolipoprotein a phenotypes in the families of NIDDM patients. *Diabetologia* **1995**; 38 (12) 1434–42.
95. **Murakami J, Kumasaka K, Kawana K, Murakami T, Hayashi, Arakawa Y.** Lp (a) concentrations in diabetes mellitus. *Rinsho Byori* **1994**; 42 (12): 1273–8.
96. **Irish AB, Simons LA, Simons J.** Lipoprotein (a) concentration in diabetes: relationship to proteinuria and diabetes control. *Aust. N.Z.J.Med.* **1992**; 22(4): 32–33.
97. **Wassef N, Sidhom G, Zakareya el-K, Mohamed el-k.** Lipoprotein (a) in android obesity and NIDDM. *Diabetes Care*, **1997**; 20(11) : 1693–6.

98. **Nakagawa H, Kida Y, Sakamoto K, Haneda M, Kikkawa R.** Relationship between the stage of diabetic nephropathy and serum lipoprotein (a) concentrations- influence of hypoproteinemia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, **1996**; 38 (11) 513–8.
99. **Mohammed H. Daghash, Abdulbari Bener, Mahmoud Zirie.** Lipoprotein profile in Arabian type 2 diabetic patients. Relationship to coronary artery diseases. *International Journal of Cardiology* **2007**; 121: 91–92.
100. **M. Smaoui, S. Hammami, R. Chaaba, N.Attia.** Lipids and lipoprotein (a) concentrations in Tunisian type 2 diabetic patients. Relationship to glycemic control and coronary heart disease Received 3 December 2002; received in revised form 5 May **2003**; accepted 17.
101. **Chi J, Tang W, Sun M.** Lipoprotein (a) and NIDDM. *Chung Hua Nei Ko T sa Chih* **1996**; 35(4) : 246–8.
102. **Imperatore G, Rivellese A, Galasso R, Celentano E, Iovine C, Ferrara A, Riccardi G, Vaccaro O.** Lipoprotein (a) concentrations in NIDDM and borderline hyperglycemia. *Metabolism* **1995**; 44 (10) : 1293 -7.
103. **Çömlekçi A, Biberoğlu S, Kozan O, Bahçeci O, Nazlı C, Kınay O, Güner G.** Correlation between serum lipoprotein (a) and angiographic coronary artery disease in NIDDM. *J Intern Med* **1997**; 242 (6) : 449–54.
104. **Kadioğlu P, Özer EM, Hacıbekiroğlu M, Hatemi H.** İnsüline bağımlı olmayan diyabetiklerde lipoprotein (a) seviyeleri. 34. *Ulusal Diyabet Kongresi ve 3. Uluslar arası Obezite Sempozyumu Kongre Kitapçığı* **1998**: 102.
105. **Chang CJ, Kao JT, Wu TJ, Lu FH, Tai TY.** Serum lipids and lipoprotein (a) concentrations in Chinese NIDDM patients. *Diabetes Care* **1995**; 18 (8) : 1191–4.
106. **Lackner C, Boerwinke E, Leffert CC et al.** Molecular basis of apolipoprotein (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed gel electrophoresis. *J.Clin. Invest*, **1991**; 87: 2153–61.
107. **Gaubartz JW, Ghanem KI, Guevera J et al.** Polymorphic forms of human apolipoprotein (a): inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein (a). *J.Lipid Res*, **1990**; 31: 603–13.
108. **Wade DP, Knight BL, Harders-Spengel K et al.** Detection and quantification of apolipoprotein (a) mRNA in human liver and its relationship with plasma lipoprotein (a) concentration. *Atherosclerosis* **1991**; 91: 63–72.
109. **Boerwinke E, Leffert CC, Lin et al.** Apolipoprotein a gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations. *J.Clin. Invest* **1992**; 90: 52–60.
110. **Betteridge DJ.** Lipid disorders in diabetes mellitus. **Kitap: Pickup J, Williams G (eds).** Diabetes, 2nd ed, Blackwell Science, Victoria, **2003**; 2: 55.1-55.31.

111. **Türkiye Kalp Raporu 2000.** Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi; **2000**; 36–42.
112. **Mahley RW, Pepin GM, Bersot TP, Palaoglu E, Özer K.** Türk Kalp Çalışmasında Yeni Sonuçlar Plazma Lipidleri Ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Düzeyleri Düşüklüğünde Tedavi için Rehber Öneriler. *Türk Kardiyoloji Derneği* **2002**; 30.
113. **Onat A, Surdum A, Senocak M, Örnek E, Gözükara Y.** Plasma Lipids And Their Interrelationship In Turkish Adults. *J Epidemiol Community Health* **1992**; 46: 470–476.
114. **Addisu Y Mengesha.** Lipid profile among diabetes patients in Gaborone Botswana. *S Afr Med J* **2006**; 96: 147–148.
115. **Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM.** Primary care screening for diabetes in general practice: cross sectional population study. *BMJ* **2001**; 323: 548–551.
116. **David L. Rainwater, Jean W. Mac Cluer, Michael P. Stern, John L. Vandeberg, Steven M. Haffner.** Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas. Effects of NIDDM on lipoprotein (a) concentration and apoprotein (a) size. *Diabetes*, 1994;43: 942–946.
117. **Seyoum B, Abdulkadir J, Berhanu P, et al.** Analysis of serum lipids and lipoproteins in Ethiopian diabetic patients. *Ethiop Med J* **2003**; 41 (1): 1–8.
118. **R.P.Agrawal, Poornima Sharma, Mahender Pal, A. Kochar, D.K. Kochar.** Magnitude of dyslipidemia and its association with micro and macro vascular complications in type 2 diabetes: a hospital based study from Bikaner (Northwest India). *Pub med*.**2006** Aug;73 (2): 211–4.
119. **Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al.** A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* **2002**; 136: 565.
120. **Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV.** Disorders of Lipid Metabolism. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. *Tenth Edition, Elsevier Science (USA)* **2003**; 1642–1706.
121. **Oezçueruemez MP, Bilgi Y, Wollny M, Gediz A, Arat A, Karatay E, et al.** Prevalance Of Risk Factors Of Coronary Heart Disease In Turks Living In Germany The Gissen Study. *Atherosclerosis* **1999**; 144: 185–198.
122. **Kim SM, Han JH, Park HS.** Prevalance Of Low HDL Cholesterol Levels And Associated Factors Among Koreans. *Circ J* **2006**; 70: 820- 826.
123. **Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M.** Body Mass Index And The Prevalence Of Hypertension And Dyslipidemia. *Obes Res* **2000**; 8: 605- 619.

124. **Hergenç G, Schulte H, Assmann G, Eckardstein A.** Association Of Obesity Markers Insulin And Sex Hormones With Hdl Cholesterol Levels In Turkish And German Individuals. *Atherosclerosis* **1999**; 145: 147–156.
125. **Mataix J, Lopez-Frias M, Martinez-De-Victoria E, Lopez-Jurado M, Aranda P, Llopis J.** Factors Associated With Obesity In An Adult Mediterranean Population. Influence On Plasma Lipid Profile. *J Am Coll Nutr* **2005**; 24: 456- 465.
126. **Mahley RW, Pepin J, Palaoglu KE, Malloy MJ, Kae JP, Bersot TP.** Low Levls Of High Density Lipoproteins In Turks, A Population With Elevated Hepatic Lipase High Densty Lipoprotein Characterization And Gender Specific Effects Of Apolipoprotein E Genotype. *J Lipid Res* **2000**;41: 1290–1301.
127. **Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu KE, Atagunduz P, Ö Bayrakçi S, Gokdemir O, Mahley RW.** Elevated Hepatic Lpase Activity And Low Levels Of High Density Lipoprotein In A Normotriglyceridemic Nonobese Turkish Population. *J Lipid Res* **1999**; 40: 432–438.
128. **Onat A, Hergenç G, Sarı I, Turkmen S, Can G, Sansoy V.** Dyslipidemic Hypertesion Distinctive Features And Cardiovascular Risk In A Prospective Population Based Study. *AJH* **2005**; 18: 409–416.
129. **Onat A, Sari I, Yazıcı M, Can G, Hergenc G, Avcı GS.** Plasma Triglycerides An Independent Predictor Of Cardiovascular Disease In Men A Prospective Study Based On Population With Prevelant Metbolic Synderome. *Int J Cardiol* **2005**; 22: 89–95.
130. **Reaven GM, Greenfield MS.** Diabetic hypertrigliceridemia: Evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* **1981**;30: 66–75.
131. **Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G.** Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL, trigliceride and VLDL apo B production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* **1993**; 42: 833–842.
132. **Durington P.** Is insülin atherogenic? *Diabetic Med.* **1992**; 9: 597–600.
133. **Gibbons GF.** Assembly and secretion of hepatic very-low-density-lipoprotein. *Biochem. J.* **1990**; 268: 1–13.
134. **Addisu Y Mengesha.** Lipid profile among diabetes patients in Gaborone Botswana. *S Afr Med J* **2006**; 96: 147–148.
135. Executive Summary of The Third Repord of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, And Treatment of High Blood Cholesterol (ATP III). *JAMA* **2001**; 285:2486–2497.
136. **Onat A, Sansoy V, Uyarel H et al.** Türklerde HDL-K düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardioloji Derneği Arş.* **2004**;32: 273–278.

137. **Peterson, C.H. Koenig, R.J.**: Correlation of serum trygliceride levels and HbA1c concentrations in diabetes mellitus. *Diabetes* **1991**; 26: 507–509.
138. **Flock , E.V. , Bennett, P.H.**: Bimodolity of glycosylated hemoglobin distribution in Pima Indians. *Diabetes*. **1979**; **28**. 984–989.
139. **Elkeles, R.S. Hombley, J. :** HbA1c, blood glucose and high-density lipoprotein cholesterol in NIDDM. *Lancet*. **1978**. 2: 547–548.
140. **Yamamoto M, Tsukiyama K, Ishizaki H, Yokoi T.** Lipoprotein a levels and glycemic control in NIDDM subjects. *Diabetologia Year Book*, **1997**; 1652.
141. **James RW, Boemi M, Sirolla C, Amadio L, Funelli P, Pometta D.** Lipoprotein (a) and vascular disease in diabetic patients. *Diabetologia* **1995**; 38(6) : 711–714.
142. **Bloomgarden ZT.** Defenitions of the insülin resistance syndrome: The 1st World Congress on the insülin Resistance Sydrome. *Diabetes Care* **2004**;27: 824–830.
143. **G. Gallus M. P, Garancini and G. Calori.** Relationship between insülin-resistance and blood pressure: An epidemiological approach. Epidemiology Unit, Scientific Institute H.S. Milan, Italy. *Diabetes, Abstract Book* **1995**; 44: A71.
144. **J.Stengard, EJM Feskens, J.Pekkanen, J. Tuomilehto and D.Kromhout.** Hypertension, hyperinsülinemia and glucose tolerance. A longitudinal cross-cultural study. National Institute of Public Healty. Helsinki, SF. *Diabetes, Abstract* **1995**; 44:A72.
145. **Linder-J, Schmechel-H, Hanefeld-M, Schwanebeck-U, Bauch-K.** Coronary heart disease and insülin concentration in type 2 diabetic patients: Resutls of a diabetes intervention study. *Z-Gesamte-Inn-Med (6)* **1992**; 246: 246–50.
146. **Björntop P.**Vucut yağının santralizasyonu. In: Björntop P.(ed). International ok of Obesity, *John Wiley and Sons Ltd.* **2002**; 213–224.
147. **Avogaro A and Tiengo A.** Kardiyovasküler Hastalık. In: Björntop P.(ed). International Texbook of Obesity, *John Wiley and Sons Ltd*, **2002**; 365–377.
148. **O'Dea-K, Patel-M, Kubish-D, Hopper-J, Traianedes-K.** Obesity, diabetes and hyperlipidemia in a central Australian aboriginal community with a long history of acculturation. *Diabetes Care*, **1993**; 16 (7) : 1004–10.
149. **Sosenko-JM, Kato-M, Soto-R,Goldberg-RB.** Plasma lipid levels at diagnosis in type 2 diabetic patients. *Diabet- Med.* **1993**; 10 (9) :814–9.

150. **Reaven GM:** Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **1988;** 37: 1595–1607.
151. **Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A ve ark.** Türkiye Metabolik (2005) Sendrom Prevelans Çalışması (METSAR) sonuçları. *II. Metabolik Sendrom Sempozyumu*. İstanbul, **2005**.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : **Gökhan Morgül**

Doğum Tarihi ve Yeri : **10 / 07 / 1975 - Adana**

Medeni Durumu : **Bekar**

Adres : **Turgut Özal Bulvarı Uğurser Apt. K:1 D:1 ADANA**

Telefon : **0-322-2345574**

E.mail : **drgokhanmorgul@hotmail.com**

Mezuniyet : **Ç.Ü.T.F.**

Yabancı Diller : **İngilizce**