

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA LİPOPROTEİN (a) SEVİYELERİ
VE METABOLİK KONTROLLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Ő. Erol BOLU
Tbp. Kd. Yzb.

ANKARA — 1994

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Ahmet ÇORAKÇI tarafından Şubat 1993 tarihinde şifaen verilmiştir.

Diabetes Mellitus özellikle komplikasyonları ile önemli mortalite ve morbitide yükü olan bir hastalıktır. Komplikasyonları daha ziyade kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Bu etkiside direkt olarak damar endoteli üzerinde ki etkileri yoluyla olabildiği gibi bazı lokal büyüme faktörleri, lipid metabolizmasında yaptığı değişiklikler yoluyla da bu komplikasyonlara yolaçabilmektedir.

Ben de bu çalışmada , genetik bir geçişi de olabileceği belirtilen yapısı kısmen plazminojene benzeyen, atherosklerozis gelişiminde tetik çekici bir rolü olduğuna inanılan bir lipoprotein fraksiyonu olan “Lipoprotein (a)”nın insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalardaki düzeyini saptamayı ve lipoprotein(a)’nın serum seviyelerinin sıkı metabolik kontrolün uygulandığı 3 aylık bir takip dönemi sonunda değişip değişmediğini araştırmayı amaçladım.

Uzmanlık öğrenciliği eğitimim süresince yetişmemde katkıları olan ve bana yol gösteren değerli hocalarım; İç Hastalıkları ABD ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D. Başkanı Prof.Dr.M.Ali GÜNDOĞAN’a, Prof.Dr.Ahmet ÇORAKÇI’ya, Doç.Dr.Zeynel BEYHAN’a, çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Prof.Dr.Hikmet BAYHAN’a, Doç.Dr.İsmail KURT’a, Yrd.Doç.Dr.Ömer AZAL ve Yrd.Doç.Dr.Metin ÖZATA’ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr.Emin ÖNDE, Dr.Mertol BULUR’a , Hem.Safure ÇİFTÇİ’ye ve bu çalışmada bana yardımcı olan tüm Endokrinoloji ve Metabolizma B.D. personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Ş.Erol BOLU

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
A. Lp(a)' NİN EPİDEMİYOLOJİSİ	6
B- DİABETES MELLİTUS VE Lp(a)..	6
III-GEREÇ VE YÖNTEM	7
IV-BULGULAR	9
V-TARTIŞMA VE SONUÇ	21
VI-ÖZET	28
VII-İNGİLİZCE ÖZET	29
VIII-KAYNAKLAR	30

GİRİŞ

Diabetes mellitus sıklıkla atherosklerotik damar hastalıkları ile birlikte görülür. Diabetes mellitusun prognozu diabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi geç komplikasyonlar ve özellikle koroner kalp hastalığı gibi makrovasküler hastalıkların ortaya çıkışı ile ilişkilidir. Bilhassa insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus'da (NIDDM) atherosklerotik damar hastalığı dislipoproteinemi ile birlikte .

NIDDM'lu kişilerdeki mortalite yüksekliğini ve yaşam sürelerini etkileyen problemleri çözmeye yönelik çeşitli klinik ve epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Yine bu kişilerde ki vasküler komplikasyonların insidansındaki artıştan, sorumlu olan diğer faktörlerin yanısıra, lipoprotein fraksiyonlarında ki kalite ve kantite anormallikleride sebepler arasında sayılmaktadır (40, 51). İyi metabolik kontrol sağlandığında, en sık rastlanan lipoprotein bozukluğu hipertrigliseridemidir. Bu sıklıkla , yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolde (HDL-K) azalma ile birlikte . Plazma düşük dansiteli lipoprotein kolesterolde (LDL-K) büyük oranda değişiklik görülmemektedir(5, 30, 33, 39).

Bu lipid anormalliklerinden sorumlu metabolik değişiklikleri izah edecek ve hipoglisemik ajanların plazma lipoproteinleri üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Trigiliserid seviyelerinin glisemik kontrole bağlı olduğu tip-1 diabetes mellitusdan farklı olarak, tip-2 diabetes mellitus da lipoprotein değişiklikleri metabolik kontrolün derecesinden anlamlı olarak pek etkilenmemektedir (5, 30, 33). Mamafih, plazma trigliserid düzeyleri antidiabetik tedavi ile sıklıkla düzelirken, HDL kolesterol yalnızca insülin tedavisi ile yükselmektedir (33). Tip-2 diabetik kişilerde sıklıkla birlikte olan obesite, HDL düzeylerindeki farklılıkları kısmen izah edebilir.

Atherosklerotik hastalıkların diabetiklerdeki sıklığını araştıran epidemiyolojik çalışmalar, total plazma kolesterol, HDL-kolesterol, kan basıncı ve sigara içimi gibi faktörler yönünden düzeltilmeler yapılırsa bile atherosklerotik hastalık riskinin diabetik hastalarda daha yüksek olduğunu gösterdi. Plazma lipoproteinlerindeki

niteliksel anormallikler, endojen veya eksojen hiperinsülinemi, platelet anormallikleri, koagülasyon sistemindeki ve fibrinolitik sistemdeki bozuklukları içeren değişikliklerle ilgili hipotezler de ileri sürülmüştür.

Bu lipoproteinler arasında atherosklerotik hastalıklarda önemli rol oynadığı düşüncesi gittikçe taraftar toplayan biri de dejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalar yapılırken ortaya konulmuş olan lipoprotein (a)'dır (Lp(a)).

Düşük dansiteli lipoproteine benzeyen bu partikül, hem epidemiyolojik ve hem de yapılan klinik çalışmalarda koroner kalp hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (36). Diabetik olmayan ve siyahların çalışma dışı tutulduğu bir araştırmada Lp(a) atherosklerozisin gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Lp(a) intimal patolojilerde, myokard infarktüsü ve inme gibi trombotik olaylarda, aşırı miktarlarda ortamda bulunmakta veya daha sessiz gelişen daha küçük trombotik olaylarda da fonksiyon görebilmektedir (59). Diabetik hastalarda da serum Lp(a)'nın koroner kalp hastalığı ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Diabetes mellitus'lu hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran atherosklerotik hastalıkların temelinde yatan patolojinin ortaya konması, halen yapılmakta olan birçok çalışmanın amacını oluşturmaktadır. Yüksek Lp(a) düzeylerinin daha iyi diabetik kontrol sağlandıktan sonra azaldığı sonucuna varan çalışmalar , kontrolsüz diabetiklerde Lp(a) düzeylerinin önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Araştırılmakta olan konulardan biri budur. Yani diabetes mellituslu kişilerde metabolik kontrolle lipoprotein (a) arasındaki ilişkinin olup olmadığı ve eğer böyle bir ilişki varsa bunun diabetes mellituslu hastaların tedavisini ne şekilde yönlendireceğidir?

Bu çalışmada hiperglisemi ve Lp(a) metabolizması arasında ilişki var mı?Eğer böyle bir ilişki varsa kısa sürede sağlanacak sıkı glisemik kontrolle serum Lp(a) düzeylerinde değişiklikler olmakta mıdır? Lp(a) düzeylerinin idrar albumin ekskresyonu , hipertansiyon gibi etmenlerden bağımsız olarak hipergliseminin kontrol edilmesi ile ilişkisi olup olmadığını sorgulamayı ve hastalığın karakteri

nedeniyle de orta yaş grubu üzerinde sıklığı artan, atherosklerotik hastalıklara eğilimi olan insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu (NIDDM) hasta grubunu hedef alan bir çalışma planladık. Ayrıca çalışmayı normoalbuminürik hastalarda yaparak hastalarda yalnızca retinopati ile serum Lp(a) arasındaki ilişkiyi gözlemlemeyi düşündük.

GENEL BİLGİLER

Lp(a) lipid, protein, ve karbonhidrattan oluşan, LDL-kolesterole çok benzeyen fakat hücreiçi metabolizması LDL'den farklı kompleks bir plazma molekülüdür. Lp(a) yaklaşık 25 yıldır bilinmesine rağmen ,25 yıldır çok az sayıdaki araştırmacı tarafından üzerinde çalışılmış bir lipoprotein varyantıdır. Son 5-6 yıldır ise özellikle moleküler biyolojideki gelişmelerle birlikte Lp(a) üzerinde gittikçe artan sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Bu molekül ilk kez Berg tarafından 1963'de tanımlandı ve daha sonra ki çalışmalarda yapısı giderek daha iyi karakterize edildi .

Lipoprotein(a) kolesterolden zengin bir çekirdek ve bunu kaplayan apo(a)' ya kovalent olarak tek bir disülfid bağı ile bağlanmış apolipoprotein (apo) B-100 ile birlikte olan LDL-benzeri ve kromozom 6'ın uzun kolunda lokusu bulunan tek genle kodlanan bir glikoproteindir (14) . Kolesterol esteri majör lipid bölümüdür fakat LDL'de olduğundan daha fazla trigliserit içerir.

Lp(a)'nın ayırımına yardım eden bölümü apo(a) kısmıdır. Utermann ve ark.'ları insandaki apo(a)'nın hem moleküler ağırlıklarına (400,000-700,000 Mr) ve hem de karbonhidrat içeriğine göre çok çeşitli izoformlarını bulmuşlardır(53). Fenotipin büyüklüğü ile plazma konsantrasyonları arasında direkt bir ilişki vardır. En büyük apo(a) fenotipini gösteren kişilerde en fazla Lp(a) konsantrasyonu vardır (47).

Apo(a)'nın ençok dikkat çeken yapısal özelliği “kringle” denen amino asit kısımlarının sisteinle bağlanan l loop yapısıdır Apoprotein (a)'nın yapısındaki kringle'ların bir kısmı fibrinolitik sistemin kilit proteini olan plazminojene yüksek oranda (amino asit %75-94 uyumludur) benzemektedir. Plazminojende de preaktivatr bölüm, “kringle” olarak adlandırılan 5 bölümden ve serin proteaz tripsin ile ilişkili katalitik bölümden oluşur. Yalnızca %50 oranında birbirine benziyen plazminojenin 5 kringili kendi fibrin substratlarına ve spesifik inhibitör proteinlerine bağlanmada birbirleriyle etkileşirler. Apolipoprotein(a) plazminojenden daha büyük bir proteindir, fakat tüm dizilişleri plazminojendekinin aynısıdır. Her iki proteinin de benzer sekresyon sinyal peptidleri vardır. Plazminojenin apo(a)'da çok yakın benzerleri olmayan 3 kringle'ca takip edilen amino terminalli preaktivasyon bölümü vardır. Apo(a)'da plazminojenin kringle-4, kringle-5, ve proteaz kısımları korunmuştur. Plazminojenin 4 nc kringle'ı apo(a)'nın en sık tekrarlanan bölümüne benzemektedir. Lysin ile bağlanan bu kringle, benzer şekilde atherojenik olan yağdan zengin Danimarka pastasından ismini almıştır. İki protein arasındaki ilişki, her ikisinin genlerinde, 6.kromozomun uzun kolunda birbirine yakın olarak bulunduğunun saptanması ile daha da kuvvet kazanmıştır (10). Apo(a)'nın plazminojene bu yakın benzerliği dolayısıyla apo(a) geninin daha genel bir prekrsrden daha önce ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda apo(a) geninin yeni ve eski dünya maymunlarının ayrıldığı tarihlerde yaklaşık 40 milyon yıl önce zgnleştiği ve bu genin yalnızca eski dünya maymunlarında bulunduğu bilinmektedir. Apo(a)'nın plazminojene bu beklenmedik benzerliği Lp(a)'nın en önemli fizyolojik fonksiyonlarının düşük düzeylerde, patolojik fonksiyonlarının ise yüksek düzeylerde ortaya çıkışından sorumludur. Örneğin eğer apo(a) yüksek düzeylerde olursa, plazminojenin fibrinin veya diğer makromoleküllerin, hasarlı damar yüzeyindeki etkilerine benzer etkiler yapabilir. Bu partikülle birlikteki kolesterolün serbest kalması atherosklerozisin oluşmasına yol açabilir (35, 36, 41). Apo(a) 'nın

yara iyileşme olayında katkısı olduğu ve kolesterolün, hücre membranının biyosentezini sağlayabilmek için serbestleştiği de iddia edilmektedir (6). Bu rol apo(a)'nın patolojik yapısı ile uyumsuzluk gösterdiği manasına gelmemelidir. Sonuç olarak apo(a)'ın proteaz bölümü plazminojenle %88 amino asit benzerliği gösterir, fakat 9 amino asidin rölatif dilüsyonu devam eder. Yalnızca plazminojenin yapıştığı doku ve ürokinaz plazminojen aktivatörlerince aktive edildiği arginin, serin ile yer değiştirir. Bu plazminojendeki yapıya benzerlik Lp(a)'nında pıhtılaşma sisteminde fizyolojik ve patofizyolojik bir rolü olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Kolaylıkla anlaşılacağı üzere bu düşüncenin altında, koroner kalp hastalıkları ile lipoproteinler arasındaki ilişkinin birlikteliğine olan inanç yatmaktadır.

Lp(a) bir veya daha fazla bir mekanizma ile trombolizis mekanizmasının içinde rol alabilir. İn vitro olarak plazmin aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir, ama plazmin benzeri etkisi hiç yoktur yada çok azdır (37). Apo(a) muhtemelen lisine bağlanan kringle'ı ile fibronektine, kompleman C3'e, protrombine ve çok daha önemlisi fibrin'e bağlanır (36, 60). Apo(a), fibrine bağlanarak doku plazminojen aktivatörü, plazminojen ve fibrin ile bağlanarak trimoleküler kompleks oluşabilmesi için gerekli olan bölgelerin sayısını azaltır. Bunun sonucunda plazmin üretiminde azalma olur ve sonunda pıhtı erimesini azaltır.

İn vivo, Lp(a)'nın atheroskleroziste bilinenlerin dışında rolü olduğu tahmin edilmektedir. Bu düşüncenin en somut kısmı insanlardaki atheromlarda apo(a) immünoreaktivitesinin gösterilmiş olmasıdır (58). Otörler, hasara uğramış endotel yüzeyinin, fibrin ile sarılan ve yeni oluşmaya başlamış olan atheroma çekirdeği tarafından Lp(a)'nın dolaşımdan çekildiği ve Lp(a)'nın kolesterolü içeriği ile intimal fibroblastları çevrelediği söylenmektedir (6). Bu düşünceler göz önüne alındığında kimyasal olarak hiperglisemik ortamdan etkilenecek modifiye olan Lp (a) partiküllerinin atherosklerozis etyolojisinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Diabetik kişilerdeki etkileri üzerinde daha fazla çalışılmaktadır.

Buna rağmen diabete özgün olan glikolizasyon veya diğer modifikasyonlar henüz gösterilememiştir.

Apo(a) mRNA'sı en yoğun biçimde karaciğerde, daha sonra beyin ve testisde bulunur.

Lp(a)'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

1970'lerin ilk yarısında anginalı veya atherosklerotik damar hastalığı olduğu bilinen kişilerden alınan kan örneklerinin elektroforezinde fazla miktarda Lp(a) içeren pre- β -lipoprotein bandlarının saptanması ile en önemli epidemiyolojik bulgu yayınlanmıştır (4, 11). Son olarak beyaz ve Japon kökenli Amerikalılar da Lp(a)'nın koroner arter hastalığı ile bağımsız bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (9, 48) .

Honolulu kalp çalışmasında Lp(a) değerleri üst çeyrekte olan erkeklerde miyokardiyal infarktüs hikayesi yönünden, daha alt üç çeyrekte olanlara göre odds oranının 2.54 olduğu saptandı. Multivaryant analizlerde yüksek serum Lp(a) düzeyleri ile yüklenen riskin HDL ve LDL kolesterol konsantrasyonları, hipertansiyon, sigara içilmesi, veya yaş gibi daha geleneksel risk faktörlerinden daha bağımsız olduğu gösterildi (44). Kalıtımla gelen Lp(a) fenotipleri hem yüksek Lp(a) konsantrasyonları ve hemde koroner kalp hastalığının varlığı ile ilişkili görülmektedir (22). Diabetes mellituslu veya bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde benzer bulguları verecek çalışmalar ve prospektif araştırmalar beklenmektedir.

DIABETES MELLİTUS VE Lp(a)

Diabetes mellitusda lipoproteinlerin lipid içeriklerinde ve lipoproteinlerin glikolizasyonunda ve bunların reseptörlerinde çeşitli anormallikler bildirilmiştir (34). Siyah diabetiklerde beyazlara göre daha yüksek Lp(a) düzeyleri gözlenmiştir (17). Yalnızca beyaz diabetik çocuklarda glikolize hemoglobin değerleri ile Lp(a)

konsantrasyonları arasında ilişki görüldüğü bu çalışma, genetik olarak eğilimi olan kişilerde kötü diabetik kontrolün Lp(a) düzeylerini yükseltebileceğini göstermiştir. Böylece diabetteki bozulmuş lipid metabolizmasına serum Lp(a) düzeylerindeki değişiklikleri içeren bir yeni eleman daha eklendi. Uterman ve ark.'ları apoprotein(a)'nın yapısal lokusundaki çeşitli allellerin apoprotein(a)'nın serum düzeylerini regüle ettiğini düşünmektedirler (53). Bu hipoteze göre Lp(a) transmisyonu basit Mendelian modeline göre geçiş göstermektedir. Genetik belirleyicilere ek olarak çeşitli durumlarında serum Lp(a) düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Primer hiperkolesterolemi ve nefrotik sendrom bunlardan bazılarıdır (42).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya GATA Endokrinoloji ve Metabolizma B.D.'lı polikliniğinde rutin kontrolleri yapılan, başlangıçta hiperglisemik olan ve 3 aylık takipleri sırasında normoglisemik klinik ve laboratuvar sonuçları sağlanan 10'u erkek 10'u kadın 20 NIDDM'lu (ortalama $\pm$ standart sapma ; $52,9 \pm 8,4$ yıl) olgu tedavi ile regüle olan gruba (I.Grup) alındı. Başlangıçta hiperglisemik olan ve 3 aylık takip sonunda da sıkı glisemik kontrol sağlanamıyan 6'sı erkek 14'ü kadın 20 NIDDM'lu (ort $\pm$ s.s; $53,6 \pm 7,9$ yıl) olgu tedavi süresince sıkı glisemik kontrol sağlanamamış olgu grubuna (II.Grup) alındı. 10 erkek ve 10 kadın 20 sağlıklı kişi ise (ort. $\pm$ s.s; $48,4 \pm 10,1$ yıl) kontrol grubuna alındı (III.Grup).

Vak'aların hepsinde diyet ve oral antidabetik ile kombine bir tedavi yöntemi takip edildi. Tedavi başlangıcında olguların hepsinin tam klinik muayeneleri yapıldı. Olgularda anamnez, fizik muayene ve elektrokardiyografik tetkikle saptanabilir iskemik kalp hastalığı hikayesi yoktu. Yine tüm vak'alarda periferik arterler fizik muayene ile kontrol edildi ve tümü açık olarak değerlendirildi. Her ay olağan kontrollerinde hastaların klinik muayeneleri tekrarlanarak glisemi kontrolü için gereken önerilerde bulunuldu.

Vücut kitle indeksi (V.K.İ) vücut ağırlığı/metrakare cinsinden boy uzunluğu (kg/m²) olarak hesaplandı. Diabetin süresi anamnezde hastanın belirttiği diabetin başlangıç zamanı gözönüne alınarak ay cinsinden hesaplandı.

Dünya Sağlık Teşkilatı sınıflandırmasına göre sistolik kan basıncı 140 mmHg veya altında olanlar ve diastolik kan basıncı 90 mmHg'ın altında olanlar normotansif olarak kabul edildi ve çalışmaya alındı.

Diabetik hasta gruplarında (I. ve II. grup) diabetik nefropatiyi ayırtedebilmek için polikliniğimize müracaat eden diabetes mellituslu hastalardan uygun görülen ve takiplere geleceği düşünülen hastaların idrarlarında mikroalbumin bakıldı.

Mikroalbumin için, 24 saatlik idrar örnekleri toplatıldı ve bu örneklerde immünotürbidometrik yöntemle (MikroALB,Bayer diagnostica kiti) Technicon RA-1000 otoanalizöründe mikroalbuminüri ölçüldü. Sonuçlar µg /dk olarak değerlendirildi. 20 µg/dk 'ın altındaki değerler normoalbuminüri, 20 - 200 µg/dk arası olanlar mikroalbuminüri, 200 µg/dk'ın üzeri makroalbuminüri olarak kabul edildi (42) . Çalışmaya diabetik nefropatinin başlangıç işareti olarak görülen mikroalbuminüri'li (> 20µg/dk) olgular alınmadı. ≤ 20 µg/dk olanlar çalışmaya alındı.

Tüm diabetik olgularda hem takip başlangıcında hemde 3 aylık takip sonunda 24 saatlik idrarda kreatinin ve kreatinin klirensi jaffe- kinetik metodla Technicon RA-1000 otoanalizöründe çalışıldı. Böylece hem kreatinin klirensi ile hem de mikroalbumin ile çalışmaya nefropatili vak'a alınmaması sağlandı.

Tüm olgulardan takip başlangıcında ve 3 aylık takip sonrasında açlık kan şekeri ve günlük diyetlerindeki sabah öğünlerini aldıktan 2 saat sonraki tokluk kan şekerlerine glikoz oksidaz-peroksidaz enzimatik metodla Technicon RA-1000 otoanalizöründe bakıldı. 2.saat kan şekeri değerleri < %140 mg ve açlık kan şekerleri <% 115 mg olanlar normoglisemik olarak kabul edildi ve tedavi ile regüle edilmiş vak'a grubuna (I.gruba) alındılar. Bu değerlerin üzerindeki sonucu olanlarda 3 aylık tedavi ile regüle edilememiş diabetik gruba (II.gruba) alındılar.

HbA1c Endokrinoloji polikliniğimizde hastaların müracaat ettikleri gün ve 3 aylık takiplerin tamamlandığı gün tüm diğer kan örnekleri ile birlikte kapiller kan örneklerinde lateks immünoagglutinasyon inhibisyon metoduyla DCA 2000 Analizöründe DCA 2000 Hemoglobin A1c Reagent kiti kullanılarak ölçüldü (normal değerleri % 4,2-6,4). Bu sonuçlara göre 3 aylık takip sonucunda HbA1c değerleri % 6,4'ün altında olanlar tedavi ile sıkı regüle olmuş gruba (I.gruba) alındılar. %6,4'ün üzerinde olanlar tedavi ile regüle olmamış (II.grup) gruba alındılar.

Yine tüm olgularda hem başlangıçta hemde 3 aylık takip sonucunda Lp(a) tayini için alınmış kan örneklerinde kolesterol (kolesterol oksidaz-peroksidaz enzimatik metodu) , trigliserit (glycerol-3-phosphate-oxidase,peroksidase enzimatik metodu ile) ve HDL-K (polyetilen glikol-6000 çöktürme/ kolesterol oksidaz-peroksidaz enzimatik metodu) Technicon-RA 1000 otoanalizöründe Biyokimya A.B.D'da ölçüldü. LDL-K Friedewald's formülü kullanılarak hesap edildi (12).

Lipoprotein (a) hem takip başlangıcında hem de 3 aylık takip sonrası da alınan kan örneklerinden elde edilerek -22 °C 'da saklanan serum örneklerinde enzimimmünoassay metodu ile (IMUBIND Lp(a)-American Diagnostica Inc.-Greenwich) ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Çalışmanın istatistikleri SPSS 5.0 for Windows programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki ilişki iki yönlü student-t testi ile değerlendirildi. Olguların sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların hepsi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D. polikliniğine müracaat eden hastalardan seçildi. 3 aylık takibin sonunda glisemik regülasyon sağlanan vak'alar grup-I olarak tanımlandı.Bu 3 aylık takip döneminde glisemik regülasyon sağlanamayan vak'alar ise grup-II olarak tanımlandı. Grup-I'in yaş ortalaması $52,9 \pm 8,4$ yıl olan 9'u erkek 11'i kadın 20 NIDDM'lu olgu'dan oluşuyordu. Grup-II yaş ortalaması $53,6 \pm 7,9$ yıl olan 6'sı

erkek 14'ü kadın 20 NIDDM'lu olgudan oluşuyordu. Kontrol grubu da yaş ortalaması $48,4 \pm 10,1$ yıl olan 10'u erkek 10' kadın 20 sağlıklı kişiden oluşuyordu. Her 3 grup arasında istatistiki anlamlı bir yaş farklılığı yoktu.

Çalışma kapsamına alınan olguların gruplandırması ve grupların çalışmamızda esas alınan özellikleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo I-V).

Kontrol grubunda serum Lp(a) seviyeleri 4,4 mg/dl ile 52,2 mg/dl arasında değişen değerlerde (ortalama $\pm$ standart sapma, $25,1 \pm 10,9$ mg/dl) bulundu (Tablo-I). 3 aylık takip boyunca sıkı glisemik kontrol sağlanmış olan NIDDM'lu vak'aların takip öncesi serum Lp(a) seviyeleri 4,2 mg/dl ile 76,0 mg/dl arasında değişmekteydi (ort. $\pm$ s.s , $16,3 \pm 21,0$ mg/dl) (Tablo-II) . Kontrol grubu serum Lp(a) seviyeleri ve grup-I'in serum Lp(a) seviyeleri arasında rakkamsal bir fark varmış gibi gözükmesine rağmen istatistiki anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Grup-II'in başlangıç serum Lp(a) seviyeleri 4,6 mg/dl ile 68,0 mg/dl arasında değişmekteydi (ort. $\pm$ s.s , $17,8 \pm 16,1$ mg/dl) (Tablo-III). Grup-II'in serum Lp(a) seviyeleri gerek kontrol grubundan gerekse grup-I'in Lp(a) seviyelerinden farksızdı(sırasıyla, $p > 0.05$, $p > 0.05$).

Grup-I 'in 3 aylık takip sonundaki serum Lp(a) seviyeleri (ort. $\pm$ s.s) $16,9 \pm 20,8$ mg/dl idi (Tablo-IV). Bu sonuç hem kontrol grubu hem de grup-I'in başlangıç serum Lp(a) seviyelerinden istatistiki olarak farksızdı (sırasıyla, $p > 0.05$, $p > 0.05$).

Grup-II'in 3 aylık takip sonundaki serum Lp(a) seviyeleri (ort. $\pm$ s.s) $18,8 \pm 16,1$ idi (Tablo-V). Bu sonuç hem kontrol grubu hem de grup-II'in başlangıç serum Lp(a) seviyelerinden istatistiki olarak farksızdı (sırasıyla, $p > 0.05$, $p > 0.05$).

Grup-I'in takip başlangıcında serum HDL-kolesterolü (ort. $\pm$ s.s, $\% 40,5 \pm 7,6$ mg) kontrol grubunun serum HDL-kolesterol seviyelerinden farklı değilken , glisemik regülasyon sağlandıktan sonra serum HDL-kolesterol seviyeleri (ort. $\pm$ s.s, $\% 43,7 \pm 9,1$ mg) kontrol grubunun serum HDL-kolesterol seviyelerine (ort. $\pm$ s.s, $\% 45,9 \pm 7,9$ mg) yaklaşırsa bile, başlangıç değerlerinden anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo-I : Kontrol grubu sonuçları :

VAK'A- CİNS	Lp(a) (mg/dl)	Kol. (%mg)	Trl. (%mg)	HDLK (%mg)	LDLK (%mg)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%mg)	T.K.Ş (%mg)	Yaş (Yıl)	V.K.İ (kg/m2)
E.B-E	21,5	290	328	47	177,4	5,2	98	123	34	27,4
S.Ş-E	14,7	245	165	38	174,0	4,8	76	104	58	25,1
J.K-K	52,2	284	107	62	200,6	5,0	86	113	50	24,2
H.D-K	11,6	192	101	51	120,8	4,6	74	134	45	22,6
S.E-K	20,3	230	143	52	149,4	5,1	77	89	43	26,8
G.M-K	32,8	344	215	63	238,0	4,5	89	95	36	26,5
H.K-E	44,0	231	110	33	143,0	4,3	78	86	23	23,1
H.H-E	27,8	184	113	35	126,4	5,3	94	106	49	24,7
A.K-E	18,8	248	166	41	173,8	4,4	83	118	53	21,9
N.K-K	28,1	379	136	45	306,8	4,8	81	119	52	23,9
N.B-K	18,8	234	186	48	169,8	5,4	78	124	46	24,6
Z.Ü-E	22,4	226	153	44	151,4	4,8	88	98	52	25,4
G.A-E	24,6	241	228	42	153,4	5,7	92	126	48	23,9
E.Ö-E	33,4	195	119	40	155,0	6,0	75	115	55	26,9
M.G-E	34,5	346	247	47	249,6	5,6	88	118	60	25,5
S.Ç-K	26,3	178	183	39	102,4	4,8	96	125	38	26,9
G.T-K	25,4	339	223	41	253,4	5,3	83	129	44	23,8
S.B-E	26,5	215	114	46	146,2	5,8	85	98	57	24,7
F.B-K	14,7	202	262	54	95,6	4,9	97	124	61	25,8
Z.A-K	43,6	241	220	49	148,0	5,0	98	116	63	26,1
ORT± S.S	25,1±10,9	252,2±59,2	175,9±62,1	45,9±7,9	171,8±53,8	5,1±0,5	85,8±8,1	113,0±13,9	48,4±10,1	24,8±1,2

Tablo-II : Grup-I'in (3 aylık tedavi döneminde glisemi regülasyonu sağlanan grup) takip başlangıcındaki bulguları :

VAKA- CİNSİ.	Lp(a) (mg/dl)	Kol. (%mg)	Tri. (%mg)	HDLK (%mg)	LDLK (%mg)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%mg)	T.K.Ş (%mg)	M.A (µg/dkl)	Yaş (Yıl)	D.Şü. (Ay)	V.K.I (k.g/m2)
A.Ç-K	14,0	187	77	45	126,6	14,0	369	394	19,68	41	10	30,1
Y.A-E	9,3	231	231	31	153,8	6,7	146	230	20,0	53	14	32,7
H.C-E	16,0	198	162	37	128,6	6,8	123	188	0,0	60	72	26,3
S.D-K	4,8	275	292	39	177,6	6,4	137	204	18,0	45	39	24,1
M.A-K	4,2	197	135	53	117,0	7,3	156	196	0,0	57	60	24,4
K.Ö-E	12,5	318	842	28	121,6	8,1	197	288	0,0	46	36	32,1
M.Ü-K	4,4	248	125	40	183,0	8,1	148	239	0,0	65	38	32,2
İ.Y-E	8,5	253	257	36	165,6	8,4	180	284	0,0	52	24	26,2
F.B-K	76,0	299	303	38	200,4	8,7	215	224	0,0	55	18	28,2
İ.B-K	4,9	277	183	42	198,4	7,1	145	245	0,0	62	84	26,3
B.D-E	76,0	260	207	43	175,6	10,5	169	269	0,0	60	6	30,8
P.Ş-K	6,1	272	151	62	179,8	7,6	176	228	0,0	68	48	25,7
C.Ş-K	7,4	197	139	48	121,2	7,7	146	278	0,0	60	96	31,0
M.K-K	19,0	227	157	45	150,6	6,7	129	220	0,0	50	4	36,0
A.H-K	4,8	278	150	40	208,0	13,7	127	256	0,0	54	10	36,4
M.B-E	7,8	238	127	37	175,6	8,5	184	282	0,0	38	2	23,1
R.U-E	19,7	309	438	36	185,4	7,1	145	296	0,0	38	24	25,7
A.A-E	4,6	236	254	40	145,2	8,8	116	200	0,0	53	80	32,8
N.K-E	10,2	360	410	33	245,0	10,4	250	350	0,0	49	8	28,7
G.Ö-K	15,5	209	173	37	137,4	8,4	242	346	0,0	53	24	34,2
ORT±S.S	16,3±21,0	253,5±46,1	240,6±170,0	40,5±7,6	164,8±34,3	8,5±2,1	175,0±59,2	260,9±55,5	1,7±5,6	52,9±8,4	39,9±42,8	29,4±23,1

Tablo-III: Grup-II'in (3 aylık takipte regüle olmayan grup) takip başlangıcındaki bulguları.

VAK'A- CİNS.	Lp(a) (mg/dl)	Kol. (%ang)	Tri. (%ang)	HDLK (%ang)	LDLK (%ang)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%ang)	T.K.Ş (%ang)	M.A (µg/dk)	Yaş (Yıl)	D.Sü. (Ay)	V.K.I (kg/m2)
P.A-K	7,7	205	98	64	121,4	8,2	155	253	0,0	57	144	23,5
E.S-K	18,7	246	154	45	210,2	8,7	180	252	13,0	52	12	31,6
Ş.K-K	10,8	272	132	48	197,6	8,0	224	320	0,0	44	180	28,9
N.Y-K	7,7	222	204	54	127,2	7,0	102	188	0,0	41	2	31,9
S.B-K	38,7	187	346	35	82,8	8,7	165	279	0,0	51	84	26,6
M.Ç-K	47,7	233	220	46	143,0	8,0	193	333	0,0	42	142	31,9
Ş.E-E	16,2	158	114	45	90,2	5,6	85	145	0,0	53	28	24,2
A.S-E	4,7	211	109	41	148,2	6,8	182	242	0,0	63	98	27,0
N.B-K	8,5	265	380	48	141,0	8,1	148	244	0,0	54	11	32,4
Z.K-K	20,7	255	200	48	167,0	10,2	158	250	0,0	65	34	25,2
M.K-K	5,1	279	316	48	167,8	9,2	291	320	0,0	66	130	26,8
K.T-K	15,2	189	85	66	106,0	9,0	186	213	0,0	56	112	27,0
N.Ş-K	4,6	176	123	38	113,4	8,3	159	286	0,0	50	14	24,2
F.M-K	14,6	205	115	58	124,0	9,9	212	284	0,0	61	168	25,8
M.A-E	12,8	152	52	48	93,6	7,8	199	216	20,0	56	102	23,7
E.K-E	22,0	247	231	39	122,8	6,5	150	232	0,0	37	94	32,3
M.T-E	12,5	168	245	36	83,0	6,9	116	202	0,0	57	18	28,6
N.K-K	13,8	342	344	50	223,2	8,0	237	286	12,4	61	120	29,7
M.I-E	7,4	152	532	32	13,6	7,7	176	268	20,0	55	72	28,3
R.K-K	68,0	327	187	56	233,6	9,1	194	208	0,0	52	24	25,2
ORT.±S.S	17,8±16,1	224,5±54,9	185,6±107,0	47,3±9,1	135,5±53,9	8,1±1,1	175,6±46,9	251,1±47,8	3,67±8,1	53,6±7,9	79,5±57,8	27,8±3,1

Tablo-IV : Grup-I'in 3 aylık takip sonundaki bulguları :

VAK'A- CİNSİ.	Lp(a) (mg/dl)	Kol. (%mg)	Tri. (%mg)	HDLK (%mg)	LDLK (%mg)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%mg)	T.K.Ş (%mg)	M.A (µg/dkl)	Yaş (Yıl)	D.Şü. (Ay)	V.K.I (k.g/m2)
A.Ç-K	8,5	235	175	65	135,0	5,7	103	120	17,0	41	10	30,1
Y.A-E	8,0	217	174	30	152,2	6,4	140	136	15,0	53	14	32,7
H.C-E	19,5	193	142	31	133,6	6,2	92	128	0,0	60	72	26,3
S.D-K	5,2	290	187	54	198,6	6,4	123	143	19,0	45	39	24,1
M.A-K	4,4	180	195	45	96,0	6,1	130	145	0,0	57	60	24,4
K.Ö-E	11,5	268	970	31	43,0	6,4	131	150	0,0	46	36	32,1
M.Ü-K	3,7	242	113	48	171,4	6,4	132	136	0,0	65	38	32,2
İ.Y-E	10,5	242	174	46	161,2	6,4	95	124	0,0	52	24	26,2
F.B-K	91,5	281	218	36	201,4	5,9	123	153	0,0	55	18	28,2
İ.B-K	5,7	232	172	46	105,6	6,4	110	125	0,0	62	84	26,3
B.D-E	50,1	220	178	44	140,4	5,8	120	132	0,0	60	6	30,8
P.S-K	5,2	243	171	56	152,8	6,4	121	138	0,0	68	48	25,7
C.Ş-K	9,2	197	151	49	117,8	6,4	133	145	0,0	60	96	31,0
M.K-K	16,5	217	118	51	142,4	6,4	114	136	0,0	50	4	36,0
A.H-K	5,5	234	115	48	163,0	6,4	107	124	0,0	54	10	36,4
M.B-E	7,1	221	113	40	158,4	6,0	121	130	0,0	38	2	23,1
R.U-E	30,5	262	483	35	130,4	6,2	132	138	0,0	38	24	25,7
A.A-E	4,6	219	205	43	135,0	6,4	112	142	0,0	53	180	32,8
N.K-E	22,6	263	162	34	196,6	6,4	114	134	0,0	49	8	28,7
G.Ö-K	18,1	198	103	43	134,4	6,4	112	120	0,0	53	24	34,2
ORT.±S.S	16,9±20,8	232,7±29,6	215,9±194,4	43,7±9,1	143,4±37,0	6,3±0,2	118,2±12,9	134,9±9,6	1,4±3,4	52,9±8,4	39,9±42,8	29,4±23,

Tablo-V : Grup-II' in 3 aylık takip sonundaki bulguları :

VAK'A- CİNS.	Lp(a) (mg/dl)	Kol. (%ng)	Tri. (%ng)	HDLK (%ng)	LDLK (%ng)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%ng)	T.K.Ş (%ng)	M.A. (µg/dk)	Yaş (Yıl)	D.Sü. (Ay)	V.K.İ (kg/m2)
P.A-K	17,5	202	91	64	119,8	8,2	156	259	0,0	57	144	23,5
E.S-K	17,2	248	120	52	172,0	8,1	165	232	13,0	52	12	31,6
Ş.K-K	7,7	288	132	45	216,6	9,6	318	364	0,0	44	180	28,9
N.Y-K	5,6	201	188	54	109,4	7,2	154	196	0,0	41	2	31,9
S.B-K	28,3	233	377	38	119,6	9,4	273	302	0,0	51	84	26,6
M.Ç-K	66,0	208	165	42	133,0	8,4	297	306	0,0	42	142	31,9
Ş.E-E	17,5	138	56	50	76,8	8,3	178	256	0,0	53	28	24,2
A.S-E	6,2	228	178	46	146,4	6,9	174	234	0,0	63	98	27,0
N.B-K	7,0	226	381	39	110,8	7,7	123	223	0,0	54	11	32,4
Z.K-K	15,2	229	175	43	151,0	7,1	179	234	0,0	65	34	25,2
M.K-K	5,0	285	346	47	168,8	7,7	178	264	0,0	66	130	26,8
K.T-K	14,7	185	79	69	100,2	9,7	241	266	0,0	56	112	27,1
N.Ş-K	4,6	206	97	48	138,6	8,3	222	347	0,0	50	14	24,2
F.M-K	8,0	196	91	58	119,8	8,7	165	265	0,0	61	168	25,8
M.A-E	17,5	158	60	46	100,0	8,4	177	264	20,0	56	102	23,7
E.K-E	17,7	244	154	39	174,2	7,6	223	301	0,0	37	94	32,3
M.T-E	13,7	155	253	26	78,4	6,6	119	246	0,0	57	18	28,6
N.K-K	13,8	301	363	41	187,4	7,5	232	278	12,4	61	120	29,7
M.İ-E	12,0	132	235	25	60,0	8,3	156	201	20,0	55	72	28,3
R.K-K	80,5	293	172	49	209,6	8,4	174	206	0,0	52	24	25,2
ORT.±S.S 18,8±16,1 217,8±50,1 185,6±107,0 46,1±10,7 134,6±43,5 8,1±0,8 195,2±54,4 262,2±45,0 3,67±8,1 53,6±7,9 79,5±57,8 27,8±3,1												

Grup-II'de takip başlangıcında serum HDL-kolesterolü (ort. $\pm$ s.s, % $47,3 \pm 9,1$ mg) kontrol grubunun serum HDL-kolesterol seviyelerinden (ort. $\pm$ s.s, % $45,9 \pm 7,9$ mg) farklı değildi, glisemik regülasyonun sağlanamadığı 3 aylık takip sonunda serum HDL-kolesterol seviyeleri (ort. $\pm$ s.s, % $46,1 \pm 10,7$ mg) hem başlangıç seviyelerinden hem de kontrol grubunun serum HDL-kolesterol seviyelerinden farklı değildi ($p > 0.05$).

Grup-I'in takip başlangıcında serum kolesterolü (ort. $\pm$ s.s, % $253,5 \pm 46,1$ mg) kontrol grubunun serum kolesterol seviyelerinden (ort. $\pm$ s.s, % $252,2 \pm 59,2$ mg) farklı değilken, glisemik regülasyon sağlandıktan sonra serum kolesterol seviyelerinde (ort. $\pm$ s.s, % $232,7 \pm 29,6$ mg) anlamlı azalmalar oldu ($p < 0.01$).

Gerek kontrol grubuna gerekse grup-I'e göre düşük kolesterol seviyeleri olan grup-II'de ise 3 aylık dönemde kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklikler olmadı.

Grup-I'in takip başlangıcında serum LDL-kolesterolü (ort. $\pm$ s.s, % $164,8 \pm 34,3$ mg) kontrol grubunun serum LDL-kolesterol seviyelerinden (ort. $\pm$ s.s, % $171,8 \pm 53,8$ mg) farklı değilken, glisemik regülasyon sağlandıktan sonra serum LDL-kolesterol seviyelerinde (ort. $\pm$ s.s, % $143,4 \pm 37,0$ mg) hem başlangıç seviyelerinden hem de kontrol grubunun serum LDL-kolesterol seviyelerinden anlamlı azalmalar oldu (sırasıyla, $p < 0.01$, $p < 0.01$).

Gerek kontrol grubuna gerekse grup-I'e göre düşük LDL-kolesterol seviyeleri olan grup-II'de ise 3 aylık dönemde LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklikler olmadı.

Serum trigliserit seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar yoktu.

Grup-I 'in başlangıç ve grup-II'in hem başlangıç hem takip sonundaki HbA1c düzeyleri kontrol grubunun sonuçlarından anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p < 0.01$, $p < 0.01$). 3 aylık takip sonunda ise grup-I'in HbA1c seviyeleri kontrol

grubunu değerlerine yakın değerlere indi ve başlangıçtaki anlamlı yükseklik kayboldu ve bu grupta olguların hepsi normoglisemik değerlere indi. Bu bulguları açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri sonuçları da destekledi.

NIDDM'un süresi grup-I'de (ort. $\pm$ s.s, $39,9 \pm 42,8$ ay) grup-II'e (ort. $\pm$ s.s , $79,5 \pm 57,8$ ay) göre anlamlı olarak daha kısa idi ($p < 0.05$).

Grup-I ve grup-II ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo-VI'da çalışmanın önemli parametrelerin sonuçları ve istatistiki değerleri verilmektedir.

Tablo-VI : Her üç grubun sonuçları :

	GRUP-I		GRUP-II		KONTROL G.
	Takip Öncesi	Takip sonra.	Takip öncesi	Takip sonra.	
Lp(a)(mg/dl)	$16,3 \pm 21,0^*$	$16,9 \pm 20,8^*$	$17,8 \pm 16,1^*$	$18,8 \pm 16,1^*$	$25,1 \pm 10,9^*$
Koles.(%mg)	$253,5 \pm 46,1$	$232,7 \pm 29,6$	$224,5 \pm 54,9$	$217,8 \pm 50,1$	$252,2 \pm 59,2$
Trig.(%mg)	$240,6 \pm 170,0$	$215,9 \pm 194,4$	$185,6 \pm 107,0$	$185,6 \pm 107,0$	$175,9 \pm 62,1$
HDLK(%mg)	$40,5 \pm 7,6$	$43,7 \pm 9,1^{\#}$	$47,3 \pm 9,1$	$46,1 \pm 10,7$	$45,9 \pm 7,9$
LDLK(%mg)	$164,8 \pm 34,3$	$143,4 \pm 37,0^{**}$	$135,5 \pm 53,9^{**}$	$134,6 \pm 43,5^{**}$	$171,8 \pm 53,8$
HbA1c(%)	$8,5 \pm 2,1^{**}$	$6,3 \pm 0,2$	$8,1 \pm 1,1^{**}$	$8,1 \pm 0,8^{**}$	$5,1 \pm 0,5^{**}$

-Sonuçlar ort. $\pm$ s.s olarak verilmiştir.

* $p > 0.05$ hem kontrol grubundan, hem de gruplar kendi içlerinde takip öncesi ve sonrası değerlerinden

** $p < 0.01$ kontrol grubundan

$p < 0.05$ takip öncesine göre

Grupların hiçbirinde ne glisemi regülasyonu öncesinde ne de regülasyon sonrasında serum Lp(a) seviyeleri ile HbA1c ve glisemi değerleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Diabetin süresi ve yaş ile serum Lp(a) seviyeleri arasında da bir ilişki saptanmadı.

Vücut kitle indeksi ve serum Lp(a) arasında da grupların hiçbirinde istatistiki bir ilişki saptanmadı.

Diğer taraftan çalışmamızdaki 6 erkek 6 kadın 12 NIDDM'lu olgu da (yaş ort.±s.s; 53,3 ± 7,7 yıl) diabetik retinopati vardı (Tablo-VII). Retinopatili olgularda serum Lp(a) seviyeleri (ort.± s.s) 20,8 ± 22,4 mg/dl idi. Geri kalan 9 erkek 19 kadın NIDDM'lu olgumuzda ise (yaş ort.Js.s; 53,3 ± 8,4 yıl) diabetik retinopati yoktu (Tablo-VIII). Retinopatisiz grupta serum Lp(a) seviyeleri 13,3 ± 13,3 mg/dl idi. Retinopatisiz grupta serum Lp(a) seviyeleri kontrol grubunun serum Lp(a) seviyelerinden (ort.±s.s; 25,1 ± 10,9mg/dl) anlamlı olarak düşüktü (p<0.05). Retinopatili ve retinopatisiz gruplar arasında ve kontrol grubu ile retinopatili grupların serum Lp(a) seviyeleri arasında istatistiki anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, p > 0.05, p > 0.05).

Yine retinopatili grubun HbA1c seviyesi % 7,7 ± 0,9 , retinopatisiz grupta ise % 8,6 ± 1,9 idi (p > 0,05). Retinopatili grupta (ort. ± s.s; 87,2 ± 53,1 ay) diabetin süresi retinopatisiz grubun (ort. ± s.s; 47,9 ± 51,0 ay) süresinden daha uzundu (p<0,05).

Tablo-VII:Diabetik retinopatili olguların sonuçları:

VAK'A- CİNS.	İp(a) (mg/dl)	Kol (%mg)	Trİ (%mg)	HDLK (%mg)	LDLK (%mg)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%mg)	T.K.Ş (%mg)	M.A. (ug/dk)	Yaş (Yıl)	D.Sa. (Ay)	V.K.İ (kg/m ²)
S.B-K	38,7	187	346	35	82,8	8,7	165	279	0,0	51	84	26,7
M.Ç-K	47,7	233	220	46	143	8	193	333	0,0	42	142	31,9
M.A-E	12,8	152	52	48	93,6	7,8	199	216	20,0	56	102	23,8
E.K-E	22,0	247	231	39	122,8	6,5	150	232	0,0	37	94	32,4
A.S-E	4,7	211	109	41	148,2	6,8	182	242	0,0	63	98	27,0
N.Ş-K	4,6	176	123	38	113,4	8,3	159	286	0,0	50	14	24,2
P.A-K	7,7	205	98	64	121,4	8,2	155	253	0,0	57	144	23,5
H.C-E	16,0	198	162	37	128,6	6,8	123	188	0,0	60	72	26,3
Y.A-E	9,3	231	231	31	153,8	6,7	146	230	20,0	53	14	32,7
F.B-K	76,0	299	303	38	200,4	8,7	215	224	0,0	55	18	28,2
İ.B-K	4,9	277	183	42	198,4	7,1	145	245	0,0	62	84	26,3
A.A-E	4,6	236	254	40	145,2	8,8	116	200	0,0	53	180	32,9
ORT±S.S	20,8±22,4	221,0±41,8	192,7±87,8	41,6±8,4	37,6±35,9	7,7±0,9	162,3±8,7	244,0±40,0	3,3±7,8	53,3±7,7	87,2±53,1	28,0±1,0

Tablo-VIII : Diabetik retinopatisiz olguların sonuçları :

VAK'A- CİNS.	Lp(a) (mg/dl)	Kol. (%mg)	Tri. (%mg)	HDLK (%mg)	LDLK (%mg)	HbA1c (%)	A.K.Ş (%mg)	T.K.Ş (%mg)	M.A (µg/dk)	Yaş (Yıl)	D.Sü. (Ay)	V.K.I (kg/m2)
E.S-K	18,7	246	154	45	210,2	8,7	180	252	13,0	52	12	31,6
Ş.K-K	10,8	272	132	48	197,6	8,0	224	320	0,0	44	180	28,9
N.Y-K	7,7	222	204	54	127,2	7,0	102	188	0,0	41	2	31,9
Ş.E-E	16,2	158	114	45	90,2	5,6	85	145	0,0	53	28	24,2
N.B-K	8,5	265	380	48	141,0	8,1	148	244	0,0	54	11	32,4
Z.K-K	20,7	255	200	48	167,0	10,2	158	250	0,0	65	34	25,2
M.K-K	5,1	279	316	48	167,8	9,2	291	320	0,0	66	130	26,8
K.T-K	15,2	189	85	66	106,0	9,0	186	213	0,0	56	112	27,1
F.M-K	14,6	205	115	58	124,0	9,9	212	284	0,0	61	168	25,9
M.T-E	12,5	168	245	36	83,0	6,9	116	202	0,0	57	18	28,6
N.K-K	13,8	342	344	50	223,2	8,0	237	286	12,4	61	120	29,7
M.İ-E	7,4	152	532	32	13,6	7,7	176	268	20,0	55	72	28,3
R.K-K	6,8	327	187	56	233,6	9,1	194	208	0,0	52	24	25,2
A.Ç-K	14,0	187	77	45	126,6	14,0	369	394	19,6	41	10	30,1
S.D-K	4,8	275	292	39	177,6	6,4	137	204	18,0	45	39	24,1
M.A-K	4,2	197	135	53	117,0	7,3	156	196	0,0	57	60	24,5
K.Ö-E	12,5	318	842	28	121,6	8,1	197	288	0,0	46	36	32,1
M.Ü-K	4,4	248	125	40	183,0	8,1	148	239	0,0	65	38	32,2
İ.Y-E	8,5	253	257	36	165,6	8,4	180	284	0,0	52	24	26,2
B.D-E	76,0	260	207	43	175,6	10,5	169	269	0,0	60	6	30,8
P.S-K	6,1	272	151	62	179,8	7,6	176	228	0,0	68	48	25,7
C.Ş-K	7,4	197	139	48	121,2	7,7	146	278	0,0	60	96	31,0
M.K-K	19,0	227	157	45	150,6	6,7	129	220	0,0	50	4	36,0
A.H-K	4,8	278	150	40	208,0	13,7	127	256	0,0	54	10	36,4
M.B-E	7,8	238	127	37	175,6	8,5	184	282	0,0	38	2	23,1
R.U-E	19,7	309	438	36	185,4	7,1	145	296	0,0	38	24	25,7
N.K-E	10,2	360	410	33	245,0	10,4	250	350	0,0	49	8	28,7
G.Ö-K	15,5	209	173	37	137,4	8,4	242	346	0,0	53	24	34,2
ORT±S.S	13,3±13,3	246,7±54,8	238,9±165,3	44,9±9,2	155,5±50,6	8,6±1,9	180,9±59,5	261,1±55,4	2,9±6,6	53,3±8,4	47,9±51,0	28,8±3,7

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellituslu kişilerde normoglisemik kişilere göre 3-4 kez artmış koroner kalp hastalığı riski vardır (2, 27, 35, 50). Bu risk artışı her yaş grubundaki diabetes mellituslu için geçerlidir (31, 43, 55). Diabetik yüksek mortalite oranı, araştırmacıları mortalite artışında önemli rol oynayan atherosklerozisin bir ön habercisini bulmaya yöneltmiştir. Atherosklerotik hastalığın böyle bir habercisi bulunduğu takdirde, özellikle risk altındaki kişilerin çok erken dönemlerden itibaren atherosklerozisin değiştirilebilir risk faktörleri yönünden takip ve tedavileri mümkün olacaktır.

Shintani vöe ark.'ları yüksek Lp(a) düzeyleri olanlarda serebral infarktüs riskinin arttığını gösterdiler (49) . Haffner ve ark.'ları Wisconsin Diabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışmasında koroner kalp hastalığı mortalitesi ve ortalama Lp(a) düzeyleri arasında ilişki bulamamışlardır (22). Görüldüğü gibi serum Lp(a) ve atherosklerotik kalp hastalıkları arasında ki ilişki açıklığa pek kavuşmamıştır. Bu çalışmada atherosklerozisin patogenezinde rol oynadığı düşünülen Lp(a)'nın NIDDM'lulardaki glisemik regülasyonla değişip değişmediğini ortaya koymayı amaçladık. Normoalbuminürik normotansif NIDDM'lu olgularda 3 aylık takip döneminin başlangıcında saptadığımız serum Lp(a) düzeyleri kontrol grubunun serum Lp(a) seviyelerinden farklı değildi. Bu sonuçlarımız Klausen ve ark.'larının nefropatisi olmayan 108 IDDM'lu hastada serum Lp(a) ve apo(a) düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını buldukları çalışmalarının sonuçları ile uyumluydu (28) . Winocour ve ark.'ları da tip1 diabetik hastalarda Lp(a) düzeylerinin mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olanlar arasında bir fark bulamaz iken mikroalbuminürik ve makroalbuminürik diabetes mellituslularda serum Lp(a) düzeylerinin normoalbuminürik olanlara göre daha yüksek olduğunu saptadılar (56) . Haffner ve ark.'ları da bizim çalışmamızda olduğu gibi 260 NIDDM'lu olguda plazma Lp(a) seviyelerinin, 336 diabetik

seviyelerinden farklı olmadığını saptadılar. Yine bu çalışmada diabetin süresinin ve açlık kan şekerinin Lp(a) düzeyleri ile ilişkisi olmadığı saptanmıştı (20).

Guillausseau ve ark.'ları 36 IDDM'lu, 90 NIDDM'lu ve 41 renal yetmezlikli (20'si IDDM'lu ve 21'i diabetik olmayan) kişide plazma Lp(a) düzeylerinin yüksek olduğunu gözlemişlerdi (15). Irish ve ark.'ları değişik düzeylerde proteinürisi ve glisemi değerleri olan 37 IDDM'lu ve 75 NIDDM'lu olgudan oluşan çalışma gruplarından her iki diabetik grupta da ortalama Lp(a) konsantrasyonlarının artmasına rağmen, idrar protein atımı veya glisemi düzeyleri ile aralarında bir ilişki olmadığını gözlemişlerdi (24). Taskinen ve ark.'ları ise IDDM'lu mikroalbuminüri vak'alarında serum Lp(a) düzeylerini yüksek bulmuşlardı (52).

Salzer-B ve ark.'ları 13-14 yaşları arasındaki 450 çocukta yaptıkları çalışmada ise diabetik çocuklarda Lp(a) düzeylerini sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardı (46). Kodama ve ark.'ları 15 mikroalbuminürik ve 15 normoalbuminürik NIDDM'lu vak'a da plazma Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlememişlerdi (29). Haffner ve ark.'ları San Antonio Heart Study çalışmasındaki 234 NIDDM'lu kişide yaptıkları araştırmalarında 72 mikroalbuminürik vak'ada lipidler, lipoproteinler ve Lp(a) düzeylerinin mikroalbuminüri olmayanlardan farklı olmadığını buldular (18). Jenkins ve ark.'ları da tip-2 diabetik kişilerden mikroalbuminüri ve/ veya albuminüri olanlarda apolipoprotein(a) düzeylerinin yüksek olduğunu ve bunun makrovasküler hastalık ve erken mortalite yönünden risk taşıdığını belirttiler (26). Maser ve ark.'ları ise IDDM'lularda Lp(a) ve HbA1 arasında zayıf bir ilişki bulmuşlar proliferatif retinopatisi , aşikar nefropatisi, periferik vasküler hastalığı veya kesin myokardiyal infarktüs veya anjinası olan veya olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulmamışlardı (40). Yine Jenkins ve ark.'ları IDDM'lu mikroalbuminüri ve albuminüri vak'alarda Lp(a) düzeylerini kontrol grubundan, normoalbuminüri IDDM'lu gruptan ve koroner arter grefti uygulanmış nondiabetik gruptaki Lp(a) düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardı (25). Bu çalışmalarda da

görüldüğü gibi serum Lp(a) seviyeleri hemen her çalışmada mikroalbuminüri seviyeleri ile karşılaştırılmış ve hepsinde de farklı sonuçlar alınmıştır. Özellikle IDDM ve NIDDM'lu vak'alardaki çalışmalarda ki sonuçların farklılığı da ilginçtir. Biz bu çalışmamızda mikroalbuminüri olmayan olgularla çalışarak, muhtemel nefropatinin etkilerinden kurtulmayı böylece Lp(a)'nın yalnızca glisemik parametrelerle olan ilişkisini incelemeyi amaçlamıştık. Nitekim sonuçlarımızda görüldüğü gibi normoalbuminürik ve normotansif NIDDM'lu olgularda serum Lp(a) seviyelerini kontrollerden farklı bulmadık. Bizim gibi bir kısım araştırmacı da diabetes mellituslu kişilerde serum Lp(a) seviyelerini kontrol grubundan farksız bulmuşlardı (18, 24, 29, 40). Farklı düzeylerde proteinürlü diabetik olgularda serum Lp(a) seviyelerini yüksek ve poteinüri ile serum Lp(a) seviyeleri arasında ilişki bulan otörlerin bulguları ile bu araştırmacıların bulguları tezat gibi gözükmemektedir (52). Çalışmamızda ise proteinürlü olgu olmadığından böyle bir tezat çalışmamız için mevzu bahis değildir. Bu tezatlara sebebi seçilen olguların özelliklerinin farklılığı veya diğer taraftanda bu vak'aların üyesi oldukları toplumların genetik materyallerinin farklılığının bu sonuçlara sebep olması çok mümkündür. Akla gelen bir soru da albumin itrahi ile serum Lp(a) seviyeleri arasında bazı çalışmalarda saptanan bu ilişkinin, diabetik nefropatililerin bir kısmında atherosklerotik parametrelerin daha ön planda olması nedeniyle mi ortaya çıktığı, bir kısmında ise daha karışık genetik, vasküler, lokal faktörlerin etkilerinin ön planda olması nedeniyle mi bu farklı sonuçların gözlemlendiğidir.

Wolffenbuttel ve ark.'ları tip-2 diabetik kişilerde insülin tedavisi ile glisemi kontrolünün yapılmasının Lp(a) düzeylerinde değişikliklere yol açmadığını fakat diğer lipid düzeylerinde etkileri olduğunu söylemişlerdi (57). Heller ve ark.'ları insülin ihtiyacı olan tip-2 diabetes mellituslu kişilerde serum Lp(a) düzeylerini yüksek bulmuş ve bunda kronik hipergliseminin etkili olduğunu ileri sürmüşlerdi (23). Biz çalışmamızda glisemi değerleri ile serum Lp(a) seviyeleri arasında bir ilişki bulmadık . Bizim bulgularımıza benzer bulgular , serum Lp(a) seviyelerinin

glisemi kontrolü ile bir ilişkisi olmadığı düşüncesini kuvvetlendirmektedir(18, 24, 29). Beyaz IDDM'lu gruplarda yapılmış olan bazı çalışmalarda ise Lp(a) seviyeleri HbA1 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştu (1, 7, 19, 32). Bu ilişkinin genellikle IDDM' lu olgularda görülmesi, insülin ihtiyacı olan ve insülin tedavisi gören NIDDM'lu hastalarda bu konuyu açıklığa kavuşturmanın gerekliliğini düşündürmektedir. Bunun için ise daha detaylı ve olgu sayısı fazla, insülin dozu ile serum Lp(a) ilişkisine de ışık tutacak çalışmaların yapılması gereklidir. Eğer kullanılan insülin miktarının yüksek serum Lp(a) seviyelerinden sorumlu olduğu ortaya konacak olursa insülin miktarının mümkün olduğu kadar düşük tutulması veya mevcut olan veya yeni tedaviye girmesi muhtemel olan oral antidiabetik ilaçların endikasyon alanlarını genişletecektir. Diğer taraftan NIDDM'lu hastalarda karşılaştığımız hiperinsülineminin , diabetes mellitusda kullanılan oral antidiabetik ilaçların lipid ve lipoprotein düzeylerine dolayısıyla aterosklerotik damar hastalıklarına olabilecek olumlu ve olumsuz etkileride araştırılmalıdır.

Bizim çalışmamızın bir amacı da glisemi regülasyonu ile serum Lp(a) seviyelerinde değişiklik olup olmayacağının gözlenmesiydi. Başlangıçta normoglisemik olmayan olgularda (Grup-I), 3 ay içinde sağlanan sıkı glisemik regülasyona rağmen serum Lp(a) seviyelerinde anlamlı bir değişme gözleyemedik. Yine başlangıçta sıkı glisemik regülasyonu olmayan (Grup-II) grupta da 3 aylık bir dönem boyunca başlangıçtaki koşulların korunmuş olmasına rağmen serum Lp(a) seviyelerinde olumlu ya da olumsuz bir değişme olmadı. Benzer bir çalışmada Haffner ve ark.'ları 21 gün boyunca sıkı glisemik kontrole aldıkları 12 NIDDM'lu vak'ada serum Lp(a) seviyelerinde anlamlı bir değişme gözliyelememişlerdi (21). Yine total, LDL-K veya HDL-K düzeylerinde de anlamlı bir değişme gözliyelememişlerdi. Bizim çalışmamızda 3 aylık sıkı glisemik regülasyonun sağlandığı grupta total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde başlangıç değrelerin göre anlamlı azalmalar, HDL-kolesterol seviyesinde ise anlamlı yükselme saptadık. Manzato ve ark.'ları da sıkı glisemik kontrolün lipid metabolizmasında

olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (39). Bu olumlu gelişmelerden tek başına glisemik regülasyonun etkisi olduğunu söylemek güçtür. Olguların motive edilerek diyetlerine daha iyi uyum göstermelerinin sağlanması, egzersizin teşvik edilmesinin bu sonuçlarda katkısı bulunduğu kanısındayım.

Sonuçlarımızda görüldüğü gibi NIDDM'lu olgularda serum Lp(a) düzeyleri kontrol grubundaki düzeylerden yüksek değildi. Hatta kontrol grubundaki değerlerden de istatistiki olarak anlamlı olmasa bile düşük seviyelerdeydi. Benzer sonuç Haffner ve ark.'larının çalışmalarında da saptanmıştı (20). Bunun sebebi belki de yüksek serum Lp(a) seviyeleri olan NIDDM'lu olguların, genç yaşlarda atherosklerotik damar hastalıkları nedeniyle kaybedilmelerinden dolayı yaşam sürelerinin kısalmasına bağlı olarak rastlantısal olarak hem bizim hem de Haffner ve ark.'larının çalışmasına dahil edilememeleri olabilir. Daha ilginç Haffner ve ark.'larının çalışmasında serum Lp(a) seviyeleri daha genç yaştaki NIDDM'lu olgularda da kendi yaşlarına uygun kontrol vak'alardakinden daha düşük saptanmıştı (20). Bir diğer ihtimalde NIDDM'lu vak'aların bazılarının diabetes mellitus'a özgü klinik seyirlerinin sessiz olabilmesi nedeniyle, bunların arasında da bulunabilecek Lp(a) seviyeleri kısmen yüksek olguların, hem bizim hem de diğer araştırmacıların çalışma gruplarının dışında kalma olasılığıdır. Bu olasılığı önlemek için glikoz tolerans bozukluğu olan vak'alarda da serum Lp(a) seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada Velho ve ark.'ları ailevi NIDDM'lularda Lp(a) ile glikoz intoleransı arasında ilişki olmadığını fakat iskemik kalp hastalıklarına kuvvetli ailevi bir eğilimin olduğunu saptadılar (54).

Maioli ve ark.'ları da en az 15 yıllık tip-1 diabetiklerden aktif diabetik retinopatilerde ancak dikkatli bir klinik muayene ile saptanabilen retinopatilere göre daha yüksek serum Lp(a) seviyeleri gözlemişlerdi (38). Ritter ve ark.'ları ise diabetik retinopatilerde serum Lp(a) seviyelerini yüksek bulmuşlar ama bu sonuçları diabetin süresine göre düzelttiklerinde bu anlamlılığın ortadan kalktığını görmüşlerdir (45). Çalışmamızda ise diabetik retinopati ve diabetik retinopatisiz

olgular arasındaki serum Lp(a) seviyeleri birbirinden farklı değildi. Winocour ve ark.'ları 90 tip-1 diabetes mellituslu olguda retinopatili ve retinopatisiz vak'alar arasında serum Lp(a) seviyelerinin değişmediğini bulmuşlardı (56). Yine Haffner ve ark.'larının bir çalışmasında mikroalbuminürlü grup içinde retinopati sıklığı daha fazla bulunmuş olmasına rağmen, mikroalbuminürlü ve mikroalbuminürlü olmayan vak'lar arasında serum Lp(a) seviyelerini farklı bulmamışlardı (18). Maser ve ark.'ları ise diabetik retinopati ile serum Lp(a) seviyeleri arasında bir ilişki bulamamışlardı (40). Diabetik retinopatinin temelinde aterosklerotik sebeplerinde etkin olması nedeniyle belki de bazı diabetes mellituslularda retinopatinin neden ön planda olduğu bazılarındaki ise neden sessiz kaldığı aterosklerozis, diabetik retinopati ve diabetes mellitus arasındaki genetik birlikteliklerin ortaya konması ile anlaşılabilecektir.

Serum Lp(a) seviyelerinin genetik bir kontrol altında olduğu düşüncesi giderek güç kazanmaktadır. Ama bu düşüncüyü destekleyecek klinik çalışmalar çok sınırlıdır. Nitekim Csaszar ve ark.'ları iki farklı etnik grupta ki (Avusturya Tyrol ve Macaristan Budapeşte) IDDM'lu ve NIDDM'lularda yaptıkları çalışmalarında belirgin bir Lp(a) izoformu ile diabetik olgulardaki aterosklerozis risk artışı arasında bir ilişki bulamamışlardır (8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer sonuç alınmıştır (3). Bizim çalışmamızda da serum Lp(a) düzeylerinin düşük çıkması genetik eğilimi bilinen bu lipoproteinin gerçek riskinin bilinebilmesi için ülkemizde daha kapsamlı taramaların gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

Serum Lp(a) seviyelerini düşürmede etkili olan çok az ajan mevcuttur. Neomycin ve nikotinik asitin serum Lp(a) seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir(16). Kolestamin ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin önemli bir etkisi bildirilmemiştir. Nikotinik asitin diabetik kişilerdeki rolü de tartışmalıdır ; çünkü nikotinik asitin serum Lp(a) seviyeleri üzerindeki olumlu etkisinden istifade edilirken, insülin rezistansını arttırarak glisemi regülasyonunu güçleştirebilme olasılığında göz ardı edilmemelidir (13).

Sonuç olarak NIDDM'lu vak'alarda başlangıçta da yüksek olmayan serum Lp(a) seviyelerinde, 3 aylık sıkı glisemik kontrolün yapıldığı bir periyod sonunda da değişme olmamıştır. Yüksek serum Lp(a) seviyelerinin tedavisinde karşılaşılabilecek zorluklarda gözönüne alındığında, risk grubuna giren kişilerin bu arada diabetes mellituslu olguların serum Lp(a) seviyelerinin belirli periyodlarla tayin edilmesinde yarar olduğu kanısındayım. Dış etmenlerden pek etkilenmeyen serum Lp(a) seviyeleri çalışmamızdan önce yapılmış olan bir çalışmada gösterildiği gibi 21 günlük bir periyodda da değişmemiştir. Çalışmamızda ise bu periyod 3 ay olarak tesbit edilmiş ama bu süre sonunda da değişme olmamıştır. Bu sürenin tesbiti içinde, risk grubundaki olgularda daha uzun süreli takipli çalışmaların yapılmasında yarar vardır. Ayrıca diabetes mellitus tedavisinde takip edilen tedavi yöntemlerinin serum Lp(a) seviyelerinin etkisini ortaya koyacak çalışmalarla birlikte yürütülmesi gereklidir. Serum Lp(a) seviyelerindeki yüksekliğin ülkemizdeki sıklığı da araştırılmalı, risk grupları tesbit edilerek özellikle bu ailelere yönelik koruyucu önlemler geliştirilmeye çalışılmalıdır.

ÖZET

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine müracaat eden 40 insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu (NIDDM) ve 20 normoglisemik sağlıklı kişi kontrol grubu (ort. $\pm$ s.s; $48,4 \pm 10,1$ yıl) olarak çalışmaya alındı. 3 ay boyunca sıkı glisemik kontrole alınan 10'u erkek 10'u kadın 20 NIDDM'lu (ortalama yaş $\pm$ standart sapma ; $52,9 \pm 8,4$ yıl) olgu ve sıkı glisemik kontrol sağlanamıyan 6'sı erkek 14'ü kadın 20 NIDDM'lu (ort $\pm$ s.s; $53,6 \pm 7,9$ yıl) olgu da ve kontrol grubunda serum lipoprotein(a) seviyelerini ölçtük.

Diabetes mellituslu grupların hepsi normoalbuminürik ($< 20\mu\text{g/dl}$) ve normotansifti. Serum lipoprotein (a) (Lp(a)) seviyeleri enzimimmünoassay metodu ile (IMUBIND Lp(a)-American Diagnostica Inc.-Greenwich) ölçüldü. Kontrol grubu serum Lp(a) seviyeleri ($25,1 \pm 10,9$ mg/dl) ile NIDDM'lu I.grup olguların serum Lp(a) seviyeleri ($16,3 \pm 21,0$ mg/dl) ve NIDDM'lu II.grup olguların serum Lp(a) seviyeleri ($17,8 \pm 16,1$ mg/dl) arasında anlamlı bir fark yoktu(sırasıyla, $p>0.05$, $p>0.05$). Sıkı glisemik kontrol öncesinde ki serum Lp(a) seviyeleri ($16,3\pm 20,8$ mg/dl) ve sonrasındaki serum Lp(a) seviyeleri ($17,8\pm 16,1$ mg/dl) arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p< 0.05$).

Yine diabetik retinopatili gruptaki serum Lp(a) seviyeleri ($20,8\pm 22,4$ mg/dl) ve diabetik retinopatisiz grubun serum Lp(a) seviyeleri ($13,3\pm 13,3$ mg/dl) birbirinden farksızdı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, serum Lp(a) seviyelerinin atherosklerozis için bağımsız risk faktörü olduğunu ve NIDDM'lu kişilerde serum Lp(a) seviyelerinin sıkı glisemik kontrolle değişmediğini düşünüyoruz.

**LIPOPROTEIN (a) LEVELS IN PATIENTS WITH
NON-INSULIN -DEPENDENT DIABETES MELLITUS :
RELATIONSHIP TO METABOLIC CONTROL**

40 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) that had been referred to Endocrinology and Metabolism Clinics at Gülhane Military Academy and 20 normoglycemic healthy subjects (10 male and 10 female, mean $\pm$ s.d., $48,4 \pm 10,1$ years) as a control group were included in this study. We measured serum lipoprotein (a) (Lp (a)) levels in control subjects and before and after 3 months in 20 NIDDM patients (10 male and 10 female, mean $\pm$ s.d.; $52,9 \pm 8,4$ years) who were got in tight glycemic control through out 3 months (group-I) and 20 NIDDM patients (6 male and 14 female, mean $\pm$ s.d.; $53,6 \pm 7,9$ years) who weren't got in tight glycemic control through out 3 months(group-II).

All of the NIDDM patients were normoalbuminuric ($<20\mu\text{g/dl}$) and normotensive. Lipoprotein(a) was measured in serum by using enzym immunoassay method (IMUBIND Lp(a)- American Diagnostica Inc.- Greenwich). There weren't significant differences between serum Lp(a) concentrations in control patients ($25,1 \pm 10,9$ mg/dl) and group-I NIDDM patients ($16,3 \pm 21,0$ mg/dl) and group-II NIDDM patients ($17,8 \pm 16,1$ mg/dl) ($p > 0.05$, $p > 0.05$, respectively) . There were no significant differences between serum Lp(a) concentrations before and after tight glycemic control in group-I NIDDM patients ($16,3 \pm 20,8$ mg/dl and $17,8 \pm 16,1$ mg/dl; $p > 0.05$).

Although, we didn't find significant differences between serum Lp(a) concentrations in patients with diabetic retinopathy ($20,8 \pm 22,4$ mg/dl) and without diabetic retinopathy ($13,3 \pm 13,3$ mg/dl) ($p < 0.05$).

In conclusion, we suggested that serum Lp(a) levels were independent risk factor for atherosclerosis and serum Lp(a) levels were not effected by tight glycemic control in NIDDM patients.

KAYNAKLAR

1. Arauz C., Lackner C., Ramirez L.C.: Lipoprotein(a) Levels in Diabetic Patients and its Corelation Wit Metabolic Control (Abstract).Diabetes 39(Suppl.1):64A, 1990.
2. Assmann G, Schulte H.: The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of Hyperlipidemia in Persons With Hypertension and/or Diabetes Mellitus and The Relationship to Coronary Heart Disease. Am. Heart J., 116:1713-24, 1988.
3. Başkal N., Erdoğan M.F., Dağcı ř., Kamel N., Erdoğan G.:Tip-II Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serum Lipoprotein(a) Düzeylerinin Lipid Profili ve ASKH İle İlişkisi.(Tebliğ Özeti).17.Ulusal Endokrinoloji Kongresi-Ankara,19 (S.022),1994.
4. Berg K., Dahlen G., Borresson A.L.: Lp(a) Phenotypes, Other Lipoprotein Parameters, and a Family History of Coronary Heart Disease in Middle Aged Males. Clin Genet 16:347-52,1979.
5. Billingham M.S., Milles J.J., Bailey C.J., Hall R.A.: Lipoprotein Subfraction Composition in Non-Insulin-Dependent Diabetes Treated by Diet, Sulphonylurea, and Insulin. Metabolism 38:850-57, 1989.
6. Brown M.S., Goldstein J.L.: Plasma Lipoproteins: Teaching Old Dogmas New Tricks. Nature, 330:113-114,1989.
7. Bruckert E.,Davidoff P., Grimaldi A.,Truffert J., Giral P., Doumith P.,Thervent F., DeGennes J.L.: Increased Serum Lipoproein(a) in Diabetes Mellitus and Their Reduction with Glycemic Control(Letter).JAMA,263:35-36,1990.
8. Csaszar-A; Dieplinger-H; Sandholzer-C; Karadi-I; Juhasz-E; Drexel-H; Halmos-T; Romics-L; Patsch-JR; Utermann-G :Plasma Lipoprotein (a) Concentration and Phenotypes in Diabetes Mellitus. Diabetologia,36(1): 47-51,1993.

9. Dahlen G.H., Guyton J.T., Attar M., Farmer J.A., Kautz J.A., Gotto A.M.Jr :
Association of Levels of Lipoprotein(a), Plasma Lipids , and Other Lipoproteins
With Coronary Artery Disease Documented by Angiography. *Circulation*
74:758-65, 1986.
10. Frank S.L., Klisak I., Sparks R.S., Mohandus T., Tomlinson J.E., McLen J.W.,
Lawn R.M., Lusis A.J.: The Apoprotein(a) Gene Resides on Human
Chromosome 6q 26-27 In Close Proximity to the Homologous Gene For
Plasminogen. *Hum Genet.* ,79:352-56,1988.
11. Frick M.H., Dahlen G., Berg K., Valle M., Hekall P.: Serum Lipids in
Angiographically Assessed Coronary Atherosclerosis. *Chest* 73:62-65, 1978.
12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the Concentration
of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma Without use of the
reparative Ultracentrifuge. *Clin Chem.*,18:499-502,1972.
13. Garg A., Grundy S.M.: Nicotinic Acid as Therapy for Dyslipidemia in Non-
Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *JAMA*, 264:723-726, 1990.
14. Gaubatz J.W., Heideman C., Gotto A.M.Jr., Morisett J.D., Dahlen G.A.: Human
Lipoprotein(a) Structural Properties. *J. Biol. Chem.*,258:4582-89,1983.
15. Guillausseau-PJ; Peynet-J; Chanson-P; Legrand-A; Altman-JJ; Poupon-J;
N'Guyen-M; Rousselet-F; Lubetzki-J : Lipoprotein(a) In Diabetic Patients With
and Without Chronic Renal Failure. *Diabetes Care.*, 15(8): 976-9,1992.
16. Guriker A., Hoeg J.M., Kostner G., Papadopoulos N.M., Brewer H.B.: Levels of
Lipoprotein Lp(a) Decline With Neomycin and Niacin Treatment.
Atherosclerosis, 57:293-301,1985.
17. Guyton J.R., Dahlen G.H., Patsch W.: Relationship of Plasma Lipoprotein(a)
Levels to Race and to Apolipoproteins. *Arteriosclerosis*, 5:265-72,1985.
18. Haffner-SM; Morales-PA; Gruber-MK; Hazuda-HP; Stern-MP : Cardiovascular
Risk Factors in Non-Insulin-Dependent Diabetic Subjects With
Microalbuminuria, *Arterioscler-Thromb.*,13(2): 205-10 ,1993 .

- 19.Haffner S.M., Tuttle K.R., Rainwater D.L.: Decrease of Lp(a) with Improved Metabolic Control in Subjects with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Diabetes Care ,14:302-307,1991.
- 20.Haffner-SM; Morales-PA; Stern-MP; Gruber-MK : Lp(a) Concentrations in NIDDM. Diabetes, 41(10): 1267-72,1992.
- 21.Haffner-SM; Tuttle-KR; Rainwater-DL :Lack of Change of Lipoprotein (a) Concentration With Improved Glycemic Control in Subjects With Type II Diabetes. Metabolism ,41(2): 116-20, 1992.
- 22.Haffner-SM; Moss-SE; Klein-BE; Klein-R: Lack of Association Between Lipoprotein (a) Concentrations and Coronary Heart Disease Mortality In Diabetes: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Metabolism, 41(2): 194-7, 1992.
- 23.Heller-FR; Jamart-J; Honore-P; Derue-G; Novik-V; Galanti-L; Parfonry-A; Hondekijn-JC; Buysschaert-M :Serum Lipoprotein(a) in Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes-Care, 16(5): 819-23 , 1993 .
- 24.Irish-AB; Simons-LA; Simons-J : Lipoprotein(a) Concentration in Diabetes: Relationship to Proteinuria and Diabetes Control . Aust-N-Z-J-Med., 22(4): 329-33, 1992 .
- 25.Jenkins-AJ; Steele-JS; Janus-ED; Best-JD :Increased Plasma Apolipoprotein(a) Levels in IDDM Patients With Microalbuminuria. Diabetes, 40(6): 787-90, 1991.
- 26.Jenkins-AJ; Steele-JS; Janus-ED; Santamaria-JD; Best-JD: Plasma Apolipoprotein (a) Is Increased in Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetic Patients With Microalbuminuria.Diabetologia, 35(11): 1055-9, 1992.
- 27.Kannel W.B,McGee D.L.:Diabetes and Cardiovascular risk Factors: the Framingham study. Circulatin, 59:8-13, 1979.
- 28.Klausen-IC; Schmidt-EB; Lervang-HH; Gerdes-LU; Ditzel-J; Faergeman-O : Normal Lipoprotein(a) Concentrations and Apolipoprotein(a) Isoforms in

- Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Eur-J-Clin-Invest.*, 22(8): 538-41, 1992 .
29. Kodama-T; Tomiyama-T; Ishizaki-T; Baba-T: Vascular Risk Factors in Japanese Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients With Microalbuminuria. *J-Diabetes-Complications*, 6(2): 70-6, 1992 .
 30. Laakso M., Voutilainen E., Sarlund H., Aro A., Pyorala K., Penttila I.: Serum Lipids and Lipoproteins in Middle-Aged Non-Insulin-Dependent Diabetics. *Atherosclerosis* 56:271-81, 1985.
 31. Laakso M., Rannemaa T., Pyörälä K., Kallio V., Puukka P., Penttila I.: Atherosclerotic Vascular Disease and Its Risk Factors in Non-Insulin-Dependent and Non-Diabetic Subjects in Finland. *Diabetes Care*, 11:449-63, 1988.
 32. Levitsky L., Scanu A., Gould S.H.: Lipoprotein(a) Levels in Black and White Children and Adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 14: 283-87, 1991.
 33. Lisch H.J., Sailer S.: Lipoprotein Patterns in Diet, Sulphonylurea, and Insulin Treated Diabetics. *Diabetologia* 20:118-22, 1981.
 34. Lorenzi M., Cagliero E., Markey B., Henriksen T., Witztum J.L., Sampietro T.: Interaction of Human Endothelial Cells With Elevated Glucose Concentrations and Native and Glycosylated Low Density Lipoproteins. *Diabetologia*, 26:218-222, 1984.
 35. Loscalzo J.: Lipoprotein(a): A Unique Risk Factor for Atherothrombotic Disease. *Arteriosclerosis* 10:672-79, 1990.
 36. Loscalzo J., Weinfeld M., Fless G.M., Scanu A.M.: Lipoprotein(a), Fibrin Binding, and Plasminogen Activation. *Arteriosclerosis*. 10:240-245, 1990.
 37. Loscalzo J., Fless G.M., Scanu A.M.: Lipoprotein(a) Inhibits Fibrin Dependent Enhancement of Tissue Plasminogen Activator Activity (Abstract). *Blood* , 72:374, 1988.

38. Maioli-M; Tonolo-G; Pacifico-A; Ciccarese-M; Brizzi-P; Kohner-EM; Porta-M:
Raised Serum Apolipoprotein (a) in Active Diabetic Retinopathy. *Diabetologia.*,
36(1): 88-90, 1993 .
39. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G, Fedele
D.: Lipoprotein Abnormalities in Well-Treated Type II Diabetic
Patients. *Diabetes Care*, 16(2); 469-475, 1993.
40. 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*, 16(5): 755-8, 1993.
41. McLean J.W., Tomlinson J.E., Kuang W.J.: cDNA Sequence of Human
Apolipoprotein(a) is Homologous to Plasminogen . *Nature*. 330:132-7, 1987.
- 42.. Mogense C.E., Schmitz O.: The Diabetic Kidney: From Hyperfiltration and
Microalbuminuria to End-stage Renal Failure. *Med. Clin. of North Ame.* 6:1465-
82, 1988.
43. Panzram G.: Mortality and Survival in Type 2 (Non-Insulin-Dependent
Diabetes Mellitus). *Diabetologia* 30:123-31, 1987.
44. Rhoads G.G., Dahlen G., Berg K., Morton N.E., Dannenberg A.L.: Lp(a) as a
Risk Factor for Myocardial Infarction. *JAMA*, 256:2540-44, 1986.
45. Ritter-MM; Loscar-M; Richter-WO; Schwandt-P: Lipoprotein(a) in Diabetes
Mellitus. *Clin-Chim-Acta.*, 31; 214(1): 45-54, 1993 .
46. Salzer-B; Stavljenic-A; Jurgens-G; Dumic-M; Radica-A.: Polymorphism of
Apolipoprotein E, Lipoprotein(a), and Other Lipoproteins in Children with
Type I Diabetes. *Clin-Chem.*, 39(7): 1427-32, 1993 .
47. Scanu A.M., Fless G.M.: Lipoprotein(a). Heterogeneity and Biological
Relevance. *J. Clin. Invest.*, 85:1709-15, 1990.
48. Seed M., Hoppichler F., Reaveley D., McCarthy S., Thompson G.R.,
Boerwinkle E., Uterman G.: Relation of Serum Lipoprotein(a) Concentration

- and Apolipoprotein(a) Phenotype to Coronary Heart Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *N.Engl.J.Med*, 322:1494-99, 1990.
- 49.Shintani-S; Kikuchi-S; Hamaguchi-H; Shiigai-T : High Serum Lipoprotein(a) Levels are an Independent Risk Factor for Cerebral Infarction. *Stroke*, 24(7): 965-9, 1993.
- 50.Stamler J.,Wentworth D., Vaccaro O., Neaton J.D: Diabetes, Other Risk Factors, and 12-year Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16(2):434-444, 1993.
- 51.Taskinen MR.: Hyperlipidemia in Diabetes. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 4:73-75, 1990.
- 52.Taskinen-MR: Quantitative and Qualitative Lipoprotein Abnormalities in Diabetes Mellitus. *Diabetes* , 41 Suppl 2: 12-7, 1992 .
- 53.Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G., Duba H.C., Kemmler H.G., Seitz C.: Lp(a) Glycoprotein Phenotypes. *J. Clin. Invest.*,80:458-65, 1987.
- 54.Velho-G; Erlich-D; Turpin-E; Neel-D; Cohen-D; Froguel-P; Passa-P: Lipoprotein(a) in Diabetic Patients and Normoglycemic Relatives in familial NIDDM. *Diabetes-Care*, 16(5): 742-7, 1993.
- 55.Waugh N.R., Dallas J.H., Jung R.T., Newton R.W.: Mortality in a Cohort of Diabetic Patients: Causes and Relative Risks. *Diabetologia*, 32:103-104, 1989.
- 56.Winocour-PH; Bhatnagar-D; Ishola-M; Arrol-S; Durrington-PN :Lipoprotein (a) and Microvascular Disease in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes. *Diabet-Med.*, 8(10): 922-7, 1991.
- 57.Wolffenbuttel-BH; Leurs-PB; Sels-JP; Rondas-Colbers-GJ; Menheere-PP; Nieuwenhuijzen-Kruseman-AC,: Improved Blood Glucose Control by Insulin Therapy in Type 2 Diabetic Patients Has No Effect On Lipoprotein(a) Levels. *Diabet-Med.*, 10(5): 427-30, 1993.

58. Wolf K., Rath M., Niendorff A., Beigel U., Dietel M.: Morphological Colocalization of Apoprotein(a) and Fibrin(ogen) in Human Coronary Atheromas (Abstract). *Circulation* 80 (Suppl.2):522, 1989.
59. Zenker G., Költringer P., Bone G., Niederkorn K., Pfeiffer K., Jürgens G.: Lipoprotein(a) as a Strong Indicator for Cerebrovascular Disease. *Stroke* 17:942-45, 1986.
60. Zioncheck T.F., Henzel W.J., Kisel W., Eaton D.L.: Identification of Plasma Proteins that Specifically Associate with Apoprotein(a) (Abstract). *Circulation*, 82:456, 1990.

