

## **TİP II DİABETES MELLİTUSTA HbA1c VE SERUM APOPROTEİN (Apo A-1, Apo B) DÜZEYLERİNİN VASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN OLUŞUMUNA ETKİLERİ**

**Erol ÇAKIR<sup>a</sup>, Selma SÜER<sup>b</sup>, Faruk YORULMAZ<sup>c</sup>, Namık DELİBAŞ<sup>d</sup>,  
Hidayet ŞEKER<sup>e</sup>, Aydın AKGÜN<sup>e</sup>, Şentürk ÇİFTÇİ<sup>f</sup>**

### **ÖZET**

Vasküler komplikasyonu olan Tip II diabetli 40 olgu ve sağlıklı kontrolde HbA1c, serum Apo A-I ve Apo B düzeyleri ile Apo A-I/Apo B oranları incelenerek cinsiyete göre değişimleri araştırıldı.

İnfüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)'ta HbA1c ve Apo B düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, Apo A-I/Apo B oranları anlamlı biçimde düşük bulundu ( $P < 0.05$ ). Cinsiyete göre tüm parametreler farksız bulundu ( $P > 0.05$ ).

Diabetin kontrolünün, ateroskleroz ve vasküler komplikasyonların oluşumunu önleyebileceği, dolayısıyla diabette mortalitenin azaltılabileceği görüşüne varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, Apoprotein, Glikolizlenmiş Hemoglobin

### **SUMMARY**

#### **HbA1c, THE SERUM APOPROTEIN LEVELS (APO A-I, APO B) AND THEIR ROLE ON VASCULAR COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS TYPE II**

Hb A1c, Apo A-I and Apo B levels and the ratio of Apo A-I/Apo B were examined in 40 type II diabetic patients with vascular complications and in 20 control subjects. The role of sex was also considered.

Hb A1c and Apo B levels were found significantly higher in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) group of patients than the control group but Apo A-I/Apo B ratio was significantly lower ( $p < 0.05$ ). No relation was found between sex and Apo A-I levels ( $P < 0.05$ ).

<sup>a</sup> Doç. Dr., T.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.B.D., EDİRNE

<sup>b</sup> Ecz., T.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.B.D., EDİRNE

<sup>c</sup> Yrd. Doç. Dr., T.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.B.D., EDİRNE

<sup>d</sup> Yrd. Doç. Dr., S.D.Ü. Tıp Fak. Biyokimya A.B.D., ISPARTA

<sup>e</sup> Araş.Gör.Dr., T.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.B.D., EDİRNE

<sup>f</sup> Kimyager, T.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.B.D., EDİRNE

It was also concluded that the control of diabetes may diminish atherosclerosis and vascular complications and may reduce the rate of mortality.

**Key words:** Diabetes mellitus, Apoprotein, Glycolisated hemoglobin.

## GİRİŞ

Diabette aterosklerotik kalp hastalığı oluşumu riskinin artmış olduğu (1,2,3) ve diabetin koroner arter hastalığı (KAH) riskini erkeklerde %70, kadınlarda %200 artırdığı bildirilmektedir (4).

Diabette ölüm nedenlerinin başında kalp hastalıkları gelir (5). Diabetes mellitus, akut miyokard infarktüsü (AMI) risk faktörlerinden birisi olup (6), AMI seyrinde mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (7,8).

Diabette, mortalite nedeni olarak ateroskleroz gelişiminde, karbonhidrat, lipid-lipoprotein bozukluklarının rol oynadığı bilinmektedir (9,10). Diğer araştırmalarımızda (11,12), vasküler komplikasyonlu NIDDM'ta bulduğumuz yüksek T. lipid, T.Kolesterol (TK) düzeyleri ve yalnızca erkeklerdeki yüksek trigliserid (TG) bulgularımız, düşük HDL-kolesterol (HDL-K) ve kontrol grubundan farklı bulunmayan LDL-kolesterol (LDL-K) düzeyleri, bizi NIDDM'ta apoprotein (Apo A-I, Apo B) düzeylerinin tayinine yönlendirmiştir.

Nitekim, son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük Apo A-I (major HDL proteini), yüksek Apo B (major LDL proteini) düzeyleri ve düşük Apo A-I/Apo B oranlarının, erken KAH riskini göstermede HDL-K ve LDL-K ölçümlerinden daha iyi bir gösterge olduğu (13), hatta TG, TK düzeyleri normal olan olgularda bile, bulunan düşük Apo A-I ve yüksek Apo B düzeylerinin aterosklerotik kardiovasküler hastalık riskini gösterdiği bildirilmiştir (14,15,16,17).

Bu çalışmada; kan şekeri düzeyleri iyi regüle edilememiş NIDDM'lu kişilerde, diabet göstergesi olarak glikolizlenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ile apoprotein (Apo A-I, Apo B) düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve bunların vasküler komplikasyonların oluşumundaki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Araştırmamız Haziran 1990 - Kasım 1992 tarihleri arasında T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmuş olan vasküler komplikasyonlu 40 NIDDM'lu (20 kadın + 20 erkek) ile sağlıklı 20 kişide (10 kadın + 10 erkek) yapılmıştır.

Olgu ve kontrollerin tümünün sigara, alkol kullanmalarına ve aynı yaş grubunda olmalarına özen gösterilmiştir.

Kan örnekleri, ortalama 12 saatlik açlıktan sonra alındı.

Tablo I. Olgu ve Kontrollerde Değişkenlerin Ortalamaları ve Karşılaştırmalar

Değişkenler	Olgu	Kontrol	Karşılaştırma**
Apo A-I*	116.17±16.94	120.54±15.56	t=0.965, p=0.338
Apo B*	95.90±14.12	77.55±10.81	t=5.103, p=0.000***
Apo A-I/Apo B	1.24±0.26	1.58±0.29	t=4.552, p=0.000***
HbA1c (mg/dl)	12.76±3.30	6.63±0.55	t=8.232, p=0.000***

\* Apo A-I ve Apo B değerleri mg/dl cinsindedir.\*\* Karşılaştırmalarda t testi kullanılmıştır. \*\*\* Anlamlı fark bulunan değişkenler.

HbA1c düzeyleri, "Glyc-Affin GHB" kiti kullanılarak affinite kromatografisi yöntemiyle tayin edildi.

Çalışma gününe kadar kapalı polistiren tüplerde -20 C'de derin dondurucuda saklanan serum örneklerinde, Apo A-I ve Apo B düzeyleri, "Isolab" ın immünolojik türbidite ölçümü esasına dayanan kitlerinin, "CPA Coulter" otoanalizörüne uyarlanmasıyla ölçüldü.

Veriler bağımsız örneklerde 2 ortalama arası fark testi (t testi) ve Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin yön ve derecesi ikili korelasyon analizleri ile araştırıldı.

## BULGULAR

Yaş ortalaması olgu grubunda; kadınlarda 59.06±10.67, erkeklerde 61.67±8.72, kontrol grubunda; kadınlarda 58.53±4.78, erkeklerde 58.64±6.21 olup, olgu ve kontroller arasında istatistiksel fark yoktur (p>0.05).

Tablo I'de görüldüğü üzere, diabetlilerde HbA1c ve Apo B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterirken, Apo A-I/Apo B oranı azalmıştır (p<0.05).

Olgularda ortalama Apo A-I düzeyleri, kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel bir farklılık gözlenmemektedir (0.05).

Tablo II. Kadınlarda Olgu ve Kontrol Grubunda Değişkenlerin Ortalamaları ve Karşılaştırmaları

Değişkenler	Olgu	Kontrol	Karşılaştırma*
Apo A-I	114.06±17.34	118.04±14.92	z=0.264, p=0.792
Apo B	98.24±14.88	80.38±11.02	z=3.080, p=0.002**
Apo A-I/Apo B	1.20±0.30	1.49±0.26	z=2.244, p=0.025**
HbA1c (mg/dl)	12.27±3.36	6.47±0.43	z=4.399, p=0.000**

\* Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*\* Anlamli fark bulunan değişkenler.

Tablo II'de kadın olgu ve kadın kontroller arası değerlendirme gösterilmiştir. Apo A-I dışında, anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Tablo III'te erkek olgu ve erkek kontroller arası değerlendirme gösterilmiştir. Apo A-I dışında, anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Tablo IV'de görüldüğü üzere, kadın ve erkekler arasında hiç bir parametrede anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo V'de olgu ve kontroller arasında değişkenlerin ikili korelasyonları görülmektedir. Apo A-I ve Apo A-I/Apo B arasında hem olgu hemde kontrollerde pozitif yönde orta derecede bir ilişki, Apo B ve Apo A-I/Apo B arasında negatif yönde ve orta derecede bir ilişki bulunmuştur.

Tablo III. Erkeklerde Olgu ve Kontrol Grubu Değişkenlerinin Ortalamaları ve Karşılaştırmaları

Değişkenler	Olgu	Kontrol	Karşılaştırma*
Apo A-I	118.29±16.71	123.03±16.57	z=0.835, p=0.403
Apo B	93.56±13.29	74.71±10.37	z=3.432, p=0.000**
Apo A-I/Apo B	1.29±0.23	1.67±0.30	z=3.036, p=0.002**
HbA1c (mg/dl)	13.25±3.25	6.78±0.63	z=4.311, p=0.000**

\* Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. \*\* Anlamli fark bulunan değişkenler

Tablo IV. Olgu ve Kontrol Gruplarında Parametrelerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması\*

Değişkenler	Olgu		Kontrol	
	z	p	z	p
Apo A-I	0.810	0.417	0.529	0.597
Apo B	0.689	0.490	1.209	0.227
Apo A-I/Apo B	0.947	0.344	1.436	0.151
HbA1c	0.703	0.482	1.209	0.227

\*Karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır

## TARTIŞMA

NIDDM'ta kan şekerinin kronik yüksekliği, pek çok protein gibi eritrosit hemoglobini ve lipoproteinlerin nonenzimatik olarak glikozillenmesiyle gözlenen yapısal, lipid transportu ve metabolizmasındaki fonksiyonel değişiklikler sonucu kronik komplikasyonların oluşumuna neden olmaktadır (18,19,20).

Araştırmamızda olgu grubunda bulduğumuz artmış HbA1c düzeyleri, NIDDM'lularda yapılmış pek çok çalışma ile uyum göstermektedir (21,22,23).

Bu bulgular lipoprotein glikolizasyonunda artığının bir göstergesidir. Çünkü in vitro koşullarda yapılan çalışmalarda düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) benzer mekanizma ile glikozillendiği gösterilmiş (24), Ulakoğlu ve arkadaşları (21) invivo koşullarda düşük ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL, VLDL) hemoglobinde olduğu gibi kan şekeri düzeyleri ile paralel olarak glikozillendiğini göstermişler, bunun sonucunda LDL moleküllerinin yüksek afiniteli hücre reseptörleri tarafından tanınmadığını ve VLDL moleküllerinin ise lipoprotein lipaz ile hidrolizinin azalması sonucu, glikozillenmiş lipoproteinlerin [Glc (LDL+VLDL)] arter duvarında birikerek erken ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir.

Diğer taraftan yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) nonenzimatik glikozillenmesinin HDL katabolizmasında hızlanmaya (25), LDL glikozillenmesinin LDL katabolizmasında yavaşlamaya yol açarak (26,27) anti aterosklerotik etkili

Tablo V. Olgu ve Kontrollerde Parametreler Arası Korelasyonlar.

Parametreler	Olgu		Kontrol	
	r	p	r	p
Apo A-I ve Apo B	-0.172	0.289	0.000	0.999
Apo A-I ve Apo A-I/Apo B	0.714	0.000*	0.692	0.001*
Apo B ve Apo A-I/Apo B	-0.789	0.000*	-0.715	0.000*
HbA1c ve Apo A-I	-0.121	0.458	0.339	0.144
HbA1c ve Apo B	-0.193	0.232	0.094	0.694
HbA1c ve Apo A-I/Apo B	0.061	0.707	0.166	0.486

HDL'nin azalmasına (25) ve aterosklerotik etkili LDL'nin artmasına (28) neden olabileceği bildirilmiştir.

GlcLDL'nin ester kolesterol sentezini natif LDL'ye oranla daha fazla uyardığı da bildirilmiştir (26).

NIDDM'ta düşük HDL-K düzeyleri bulmamıza karşın LDL-K düzeylerinde anlamlı yükseklik yoktu (12). Ancak bu farklılık LDL-K değerinin Friedwald formülüne göre;  $LDL-K = T.K. - (HDL-K + TG/5)$  hesaplanmasından kaynaklanmış olabilir.

Thompson ve ark. ları (29), LDL konsantrasyonunun en iyi tahmininin Apo B düzeyinin ölçülmesiyle belirlenebileceğini bildirmişlerdir.

Lipoproteinleri daha güçlü aterojenik yapabilen faktörlerden biri de apoprotein glikozilasyonudur (30).

Curtis ve ark.ları (31), plazma A-1, A-2, B, C-1 ve E apoproteinlerinin de hiperglisemik diabetik olgularda nonenzimatik olarak, yüksek ölçüde glikozillendiğini göstermişlerdir.

Bu çalışmamızda, daha önceki araştırmamızda (12) NIDDM'ta bulduğumuz düşük HDL-K düzeylerinin aksine bazı çalışmalara (32,33,34) benzer şekilde anlamlı olmayan düşük apo A-1 düzeyleri bulduk. Bu bulgularımız HDL'nin diğer proteini olan Apo A-II nin azaldığını düşündürmektedir. Nitekim Martin ve ark.ları (35), diabette Apo A-II'nin azaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre bulduğumuz anlamlı yüksek Apo B düzeyleri, bazı araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermektedir (33,34).

Kontrol grubuna göre, diabette bulduğumuz düşük Apo A-I/Apo B oranı, erken KAH riskini gösterme açısından LDL/HDL oranına göre daha iyi bir indeks olabilir.

İn vitro glikozillenmiş veya kimyasal yol ile apoproteinleri değişime uğratılmış LDL'nin, LDL reseptörleri içeren fibroblast kültürleri tarafından natif LDL'ye göre daha az tanındığı ve yıkıldığı bildirilmiştir (25,26,27).

Değişikliğe uğramış lipoproteinler, spesifik LDL reseptörleri tarafından tanınmadıklarından, plazmada düzeyleri artar. Artmış plazma LDL düzeyleri retiküloendotelial sistem (RES) temizleyici (Scavenger) hücrelerinde aşırı endositoz yolu ile yıkılırken, oluşan köpük hücreleri aterosklerotik plağın işaretçileridir (36).

Bir başka çalışmada (26), insan monositlerinden elde edilen makrofajlar ile inkübe edilmiş olan GlcLDL'nin ester kolesterol sentezini natif LDL'ye göre daha fazla uyardığı bildirilmiş, Steinbrecher ve ark.ları (37), GlcLDL'nin Scavenger hücrelerinde LDL katabolizmasını etkilemediğini bildirmişlerdir.

NIDDM'ta karbonhidrat ve lipid metabolizması anomalitelerinin yağ ve kas dokusunun insüline karşı rezistansının bir sonucu olarak vasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiş (11), başka bir çalışmada insülin

rezistansının NIDDM'taki lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) aktivitesindeki azalmadan sorumlu olduğu bildirilmiştir (38).

NIDDM'taki insülin eksikliği veya insülin rezistansı lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya ve plazma TG taşınımının kısıtlanmasıyla şilomikronlar ve VLDL'lerde artmaya neden olur (28,30).

Diğer taraftan lipoprotein anomalitelerinin aterojenik etkisinin, hiperinsülinemi ve hiperglisemi tarafından da artırılacağı bildirilmiştir (28).

Türk ve ark.ları (24), diabette gerek VLDL apoproteinlerinin glikozillenmesiyle, molekülünün konfigürasyonunun değişmesi sonucu lipoprotein lipaz'ın etkileyebileceği bölgenin bloke olduğu ve bu enzimin kofaktörü olan Apo C-II'nin glikozillenmesinde inhibisyona neden olarak VLDL katabolizmasının azaldığını, bunun sonucunda NIDDM'ta HDL'nin azaldığını bildirmişlerdir.

Literatür bilgilerine göre; NIDDM'ta muhtemelen insülin rezistansı varlığında LCAT aktivitesi azalmakta , lipoprotein lipaz aktivitesi düşmekte veya inhibe olmakta, bu etkenlerin sonucunda hiperglisemi etkisi ile, LDL'nin artmış glikozilasyonu bunların normal katabolizmalarının (reseptör yolu) azalmasına neden olmaktadır.

Bunun sonucunda artmış plazma LDL derişimlerinde, Glc.LDL RES'in makrofaj hücrelerine girerek ester kolesterol birikimi ile köpük hücre (Foamy cells) oluşumuna ve lipid içeriklerinin arter duvarında erken aterosklerotik gelişimine katkıda bulunabileceğini, neticede uzun vadeli diabetik komplikasyonların oluşabileceğini düşünebiliriz.

O halde, diabette glikoz regülasyonu sağlanarak, lipid-lipoprotein düzeyleri kontrol altında bulundurulmalıdır. Aterojenik faktör olan LDL düzeylerinin Friedwald formülüne göre hesaplanmasındaki sakıncalar ve bu formülün ancak 400 mg/dl. nin altındaki TG düzeylerinde kullanılabilmesi, diğer yandan LDL'nin kantitatif tayini için lipoprotein elektroforezi ve ultrasantrifüj gibi özel ve pahalı cihazların alınımını gerektirdiğinden, LDL tayini yerine daha hassas ve ucuz olan Apo B düzeyi tayininin rutinde daha kolay uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Diabet göstergesi HbA1c ve Apo B düzeylerinin , diabetlilerde belirli aralıklarla ölçümünün ve kontrolünün erken ateroskleroz ve dolayısıyla vasküler komplikasyonların oluşumunu kontrol edebilmek açısından faydalı olabileceği görüşüne varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al.: *Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance*. Lancet June 28:1373, 1980.
2. Kannel WB.: *Diabetic atherogenic connection: A continuing puzzle*. Cardiology 74:333, 1987.

3. Lemp GF, Zwang RV, Hughes JP, et al.: *Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis*. AMJ Cardiol. 60: 1015, 1987
4. Karmel WB.: *Lipids, diabetes and coronary heart disease. Insights from Framingham study*. Am Heart J. 1100, 1985.
5. Savage MP, Krolevski AS, Kenien GG, et al.: *Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor*. AMJ Cardiol 62:665, 1988.
7. Kannel WB, Wilson PWF, Levy D, et al.: *Cardiovascular disease. The Framingham study*. JAMA 241:2035, 1979.
8. Fuller JH, Shipley MS, Rose G, et al.: *Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study*. Br Med J 287:867,1983.
9. American Diabetes Association, Consensus Statement: *Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes*. Diabetes Care 12:573, 1989.
10. Corwell JA, Lopes V, Halushka PV.: *Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus*. Diabetic Care 4:121, 1981.
11. Süer S, Çakır E: *Vasküler komplikasyonlu Tip II diabette insülin düzeyleri ile karbonhidrat ve lipid metabolizmaları arasındaki ilişki*. Klinik Gelişim Dergisi. 5:2183-2186, 1992.
12. Çakır E, Süer S: *Vasküler komplikasyonlu Tip II diabetli ve sağlıklılarda açlık kan şekeri, lipid-lipoprotein düzeylerinin cinsiyet, BMI ve yaş ile ilişkisi*. Bilim Dialog Dergisi, 8:2-6, 1993.
13. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, et al.: *The relation of apolipoprotein A-I and B in children to parenteral myocardial infarction*. N Eng J Med 315:721, 1986.
14. NAITA HK.: *The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with coronary arter disease assessed by coronary arteiography*. Ann NY Acad Sci 454:230, 1985.
15. Schaefer EJ, Levy KL.: *Pathogenesis and management of lipoprotein disorders*. N Eng J Med 312:1300, 1985.
16. Seldis PS, Schatzman KB, et al.: *Plasma apolipoproteins and severity of coronary artery disease*. Circulation 73:978, 1986.
17. Sueger T, Fex G.: *Apoprotein A-I and B levels in adolescents a trial to define subjects at risk for coronary heart disease*. Acta Ped Scand 72:499, 1983.
18. Kirschenbaum DM.: *Glycosylation of proteins: Its implications in diabetic control and complications*. Ped Clin North Am 31 (3):611, 1984.
19. Bronwlee M, Vlassara H, Cerami H.: *Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications*. Ann Int Med 101:527, 1984.



20. Sniderman A, et al.: *Association of coronary heart disease with hyperbetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci 77:604, 1980.*
21. Ulakoğlu E, Kökoğlu E, Hatemi H.: *Diabetes mellitusta (Tip II) düşük ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin nonenzimatik glikozillenmesi. Cerr Tıp Fak Derg 23:301, 1991.*
22. Schwartz JS, Clancy CM.: *Glycosylated hemoglobin assays in the management and diagnosis of diabetes mellitus. Ann Intern Med 101:710, 1984.*
23. Kökoğlu E, Güner G, Hatemi H, ve ark.: *Diabetes mellitus kontrolünde glikozillenmiş hemoglobin. Şişli Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni 15 (1-4):17, 1981.*
24. Korugan Ü, Güner G, Toksöz A, Kökoğlu E.: *Diabetik ve normal kişilerde HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması. Diabet Yıllığı 1:72, 1983.*
25. Witztum JL, Fisher M, Pietro T, et al.: *Nonenzymatic glycolisation of high-density lipoprotein accelerates its catabolism in guinea pigs. Diabetes 31:1029, 1982*
26. Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, et al.: *Glycosilation of low density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte derived macrophages. Diabetes 33:130, 1984.*
27. Steinbrecher UP, Witztum JL.: *Glycolisation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. Diabetes 33:130, 1984.*
28. Lockso M, Pyorala K, Voutilainen E, Marniemi J.: *Plasma insülin and serum lipids and lipoproteins in middle aged noninsulin dependent diabetic subjects. Am J Epidemiol 125 (4): 611, 1987.*
29. Thomson G.: *Apoproteins determinants of lipoprotein metabolism and indices of coronary risk. Br Heart J. 51:585, 1984.*
30. Schonfeld G.: *Diabetes lipoproteins and atherosclerosis. Metabolism 34 (12 Suppl 1):45, 1985.*
31. Curtis LK, and Witztum JL.: *Plasma Apolipoproteins A-I, A-II, B and E are glycosilated in hyperglycemic diabetic subjects. Diabetes 34:452, 1985.*
32. Briones ER, Mao SJT, Palumbo PJ, et al.: *Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin dependent diabetics. Metabolism 33 (1):42,1984.*
33. Wisweiller D, And Schanwandt P.: *Type I (insulin dependent) versus Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: Characterisation of serum lipoprotein alterations. Eur J Clin Invest 17:87, 1987.*
34. Çiftçioğlu M, Paşaoğlu H, Yücesoy M ve ark.: *Tip II diabette insülin ve oral antidiabetik kullanımının serum HDL-kolesterol, apoprotein A-I ve B seviyelerine etkisi. Erciyes Tıp Dergisi 112:478, 1990.*
35. Martin BC, Pometta D, Grab B, et al.: *Relations entre le cholesterol HDL et la glycémie a jeun dans une population normale et un groupe de diabetiques. Schweiz Med Wschr 114:1836, 1984.*

36. Steinberg D, Parthasathy S.: *Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity.* N Eng J Med 320:915,1989.
37. Steinbrecher UP, Witztum JL.: *Glycosilation of low density lipoprotein to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism.* Diabetes 33: 130, 1984.
38. Chen YDI, Jeng CY, Reaven GM.: *HDL metabolism in diabetes.* Diabet Metab Rev 3 (3):653, 1987.