

## DIABETES MELLİTUSDA ATEROSKLEROZ

Prof. Dr. Özden VURAL<sup>1</sup>

Araş. Gör. Dr. Nahide YILDIRIM<sup>2</sup>

### ÖZET

Insulinin keşfinden, antibiyotiklerin kullanım sahasına girmesinden sonra diabetiklerin en önemli ölüm nedeni olan Aterosklerozun patogenezi hakkında çeşitli nedenler öne sürülmektedir. Hipergliseminin bir yünden DDLP ve ÇDDL<sup>2</sup>P'lerin glikozillenmesini diğer yünden damar duvarında bulunan kollajenin glikozillenmesini sağlaması, Tip II Diabetes Mellituslularda sık gözlenen insulin yüksekliğinin aterojenik etkisi, hiperlipidemi, hiperkoagulabilite, fibrinolitik aktivitedeki azalma, trombosit fonksiyonlarındaki artma ve koagülasyon inhibitörlerinin artması Diabetes Mellituslularda normal popülasyondan sık gözlenen aterosklerozun patogeneziinde etkili görülmektedir.

### SUMMARY

#### ATHEROSCLEROSIS IN DIABETES MELLITUS

After the discovery of insulin and antibiotic therapy atherosclerosis has become the primary cause of death in diabetics. Various reasons about its pathogenesis are put forward.

The following appear to be responsible for pathogenesis of atherosclerosis which is seen more in diabetics than in normal population. Glycosylation of DDLP and CDDL<sup>2</sup>P and collagen in vessel walls clue to hyperglycemia, atherogenic effect of hyperinsulinemia in type II diabetes, hyperlipidemia, hypercoagulability, reduction in fibrinolytic activity, increase in thrombocyte functions and coagulation inhibitors.

### GİRİŞ

1921'de Insulinin keşfinden bu yana diabetes mellitusdan ölüm nedenlerinin başında ateroskleroz yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, ABD'inde

diabetiklerin  $\frac{3}{4}$  ünün aterosklerotik damar hastalıklarından öldüğünü

göstermektedir. (38-44) Oysa ki insulinin keşfinden önce, diabetiklerin ancak

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.)—EDİRNE.

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.—EDİRNE.

% 16-23'ü aterosklerotik damar hastalıklarından ölüyor idi (42) Enfeksiyonların ve ketoasidozun tedavisinin sağlanması diabetiklerin yaşam süresinin uzaması, Diabetes Mellituslularda ateroskleroz sürecinin artmasının başlıca nedeni olarak düşünülmektedir.

Diabetli hastalarda koroner damarlardan başka serebral damarlar, böbrek damarları ve periferik damarlara aterosklerotik süreçlere maruz kalır.

Postmortem incelemelerde, 50 yaş üzerinde ölen diabetiklerin % 83'ünde küçük renal arterlerde ateroskleroz saptanmıştır. Arterlerin hyalinizasyonu hem afferent hem efferent arteriollerde hem de juxtaglomeruler arteriollerde bulunmuş olup efferent arteriollerde tutulma, diabet için patognomonik olarak ileri sürülmüştür. (1)

Partamian, diabetiklerde ölümün % 53.3'ünün koroner kalb hastalığından olduğunu öne sürmüştür. Koroner kalb hastalığı, diabetlilerde hem daha genç yaşlarda başlamakta hem de daha ağır seyretmektedir. Bunların prognozları da daha ağırdır. Partamian'a göre, diabetlilerde ilk myokard infarktüsünü müteakip vakaların % 37,8'i ilk iki ay içinde ölmektedir.

Aynı yazara göre, arta kalan vakaların % 54,7'i ikinci bir myokard infarktüsünü müteakip ölmektedir. Yaşayan vakaların çoğu diğer vasküler hastalıklardan ölmektedir. Oysa ki myokard infarktüsü geçiren non diabetiklerin % 49 ile % 83'ü 5 yıldan fazla yaşamaktadır. (1).

Erişkin Diabetes Mellitus da görülen koroner hastalığı insidensi

- a- Diabetin süresi
- b- Hiperglisemi derecesi
- c- Hastanın yaşı
- e- Hastanın şişman olup olmadığı
- f- Sigara içimi
- g- Kan şekeri düzeyi ile ilişkili görülmektedir. (27-30).

Diabetlilerde ateroskleroz görülme insidensi etnik farklılıklar göstermektedir. Japon diabetlilerde ateroskleroz insidensi Amerikan diabetiklerinden düşük olup buna karşın, Japon diabetlilerinde ateroskleroz insidensi, aynı ırkın nondiabetiklerinden çoktur. (8)

Diabetli erkeklerde, kardiyovasküler hastalığa tutulma insidensi aynı yaştaki nondiabetik erkeklerden iki misli fazla olup, kadınlarda bu oran

üç misli fazladır. Diabetli kadınlar, koroner arter hastalığına aynı yaştaki non diabetik erkek hastalar oranında tutulmaktadırlar. (18)

Diabetiklerde perifer okluzif damar hastalığı medial kalsifikasyon nedeni ile değildir. 50 yaşdan önce nadir olan bu durum, genellikle bacak damarlarında olur. Hastalarda intermitten klodikasyon, ayaklarda soğukluk, yanma, uyuşukluk var. Hipertansiyon bazı kez ateroskleroza yardım ederse de gangrenli diabetiklerin  $\frac{1}{3}$  ünde hipertansiyon yoktur.

Goldner, bir ekstremitesi ampute olan 71 hastayı incelediğinde bu vakaların 32'sinde 5 sene içinde 2. bacağına ampute edildiğini gözledi. Bu gelişmeler, diabetiklerde görülen damar hastalığının progresif naturünü ortaya koymaktadır. (17)

### **Diabetes Mellitusda Ateroskleroz Patogenezi**

Diabetes Mellituslularda ateroskleroz insidensinin yüksek oluşunun nedenleri, diabetes mellitustaki aterojenik faktörler, çeşitli zamanlarda çeşitli araştırmalarla incelenmiş, çok değişik nedenler öne sürülmüştür. Bu nedenler Tip I ve Tip II Diabetes Mellitusda farklı olabilir.

### **Hiperglisemi**

Diabetes Mellitusda kan şekeri yükselmesinin bu hastalarda görülen ateroskleroz insidensi yüksekliğine etkili olup olmayacağı hakkında çeşitli araştırmalar, hipergliseminin diabetiklerde aterosklerozda bizzat rol oynamadığını ortaya çıkardı. (16, 34, 41).

Hipergliseminin bizzat aterojenik rolü olduğu tesbit edilememesine karşın ateroskleroz patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Hiperglisemililerde, arter duvarında sorbital akümülyasyonu, endotelde hipoksiye neden olabilmekte bu durum ateroskleroz olasılığını artırmaktadır. (14)

Hipergliseminin ateroskleroz oluşumunda oynayabileceği bir diğer rol de bu durumun hemoglobin gibi lipoproteinlerin ve arter duvarının bazı proteinlerinin de glikozillenmesine neden oluşu ile meydana gelmektedir. Glikozillenmiş lipoproteinlerin yıkımı güçleşmekte yaşam süreleri uzamaktadır. (22)

Diabetes Mellitusda lipoproteinlerin glikozillenmesi yanı sıra arter duvarında bulunan kollajen de glikozillenmektedir. Glikozillenmiş kollajenin, trombositler üzerindeki agregan gücü artmakta, yaşam süresi uzamaktadır. (40)

### **Hiperinsulinemi**

Son zamanlarda, non diabetikler dahil, hiperinsulineminin ateroskleroz riskini artırıcı bir faktör olduğu, düşünülmektedir. Diabetes Mellituslularda plazma insulin düzeyleri, sıklıkla anormal olduğundan, insulinin bu etkisi daha çok önem kazanmaktadır. Retrospektif çalışmalar, hiperinsulineminin koroner arter, perifer damar, veya serebro vasküler hastalık riskini artırıcı bir faktör olduğunu göstermektedir. (43) Yapılan çalışmalar, hiperinsulineminin yaptığı bu riskin, hiperkolesterinemiden, kan glukoz düzeyinden ve kan basıncından bağımsız olduğunu göstermektedir. (28) Hiperinsulinemi, arter duvarı üzerinde bizzat iki aterojenik etki yapmaktadır. Cruz ve ark. diabet yapılmış köpeklerin femoral arterlerine, insulin injekte ettiklerinde, arterlerde lipid akümülayonu ve medial proliferasyon gözlemişlerdir. Buna karşın, aynı çalışmada diğer femoral arterde bir değişiklik gözlenmemiştir. (9)

Stout, normal diyetle beslenen civcivlere 19 hafta süresince her gün insulin injekte ettiğinde arterlerde lipid akümülayonu gözlemiş buna karşın, aynı diyetle beslenen kontrol civcivlerinde aynı lipid birikimini gözlememiştir. (35)

Hiperinsulinemi diğer iki aterojenik faktör üzerinde de etki yapar. a) Kan basıncı b) Lipoprotein metabolizması. Insulin, idrar sodyum atılımını azaltarak plazma volumunun artmasına neden olmaktadır. (24) Insulinin, ÇDLL ve DDL yapımı ve metabolizması üzerine etkisi vardır. Insulin, lipoprotein lipaz aktivitesine etkili olarak trigliserid yıkımında etkili olurken (25) diğer taraftan, DDL ve ÇDDL yapımını artırmaktadır. (31)

### **Lipid Metabolizması**

Hayvanlarda lipidden zengin gıdaların verilmesi ile aterom plaklarının geliştirilmesini sağlayan deneylerden (39-29)

Hiperlipoproteinemialarda ateroskleroz eğiliminin dikkati çekmesinden (22-36) Diyetle, ilaçlarla lipidlerin düşürülmesinden sonra aterosklero-

tik olayların seyrinin daha iyi gittiğinin anlaşılmasından bu yana lipidlerin ateroskleroz patogenezindeki rolleri geniş ilgi görmüştür. (4-10) Diabetes Mellitusluların en önemli ölümü nedeni ateroskleroz olması da bu ilgiyi artırmıştır.

Bazı çalışma grupları, diabetlilerde kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (DDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) değerlerinin yüksek olduğunu öne sürerken (10) gittikçe artan yeni yeni yayınlar bu konuda diabetlilerle non diabetikler arasında zaman anlamlı farklılıklar olmadığını göstermektedir.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL) bilindiği gibi antiaterojeniktir ve serbest kolesterolün esterifikasyonu, lipoprotein lipaz (LPL) ve lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) enziminin aktivasyonu, serbest kolesterolün periferden karaciğere taşınarak yıkılması, lipoprotein artıklarının dolaşımdan uzaklaştırılması gibi fonksiyonları ile aterosklereozu engellemektedir.

Diabetiklerin çoğunda YDL. düzeyi normaldir(59) Franingham çalışmasında ise diabetli kadınlarda YDL diabetli olmayan kadınlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (12)

Diabetes Mellituslularda YDL. düzeyi normalden düşük olarak bulunursa, YDL lerin azalmasında etkili olan sigara en azından azaltılmalı ve oral kontraseptiflerin kullanımı(6) terkedilmeli kilo kaybı ve ekzersiz gibi yüksek dansiteli lipoproteinleri artırıcı tedbirler alınmalıdır. (12)

Diabetes Mellituslarda en sık gözlenen lipid değişimi trigliserid yükselmesidir.(6) Diabetlilerde kan insulin düzeyleri ile trigliserid seviyeleri arasında bir fasid daire vardır. Insulin düzeylerinin yüksek oluşu trigliserid yapımını artırıcı bir faktör olarak görülmektedir. Sıçanlar, cild altı insulin enjeksiyonu ile hiper insulinemik yapıldıklarında trigliserid yapımının arttığı fakat serum trigliserid düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Bu durum muhtemelen trigliserid yıkımının, insulinin lipoprotein lipozi aktive edici etkisi ile artması sonucu meydana gelmektedir. Hiperinsulinemi kısa sürede serum trigliserid düzeyini düşürdüğü halde uzun süre devam ederse hepatic yapımın artmasına bağlı olarak trigliserid düzeyi artmaktadır. (37-32)

Diabetes Mellituslularda trigliseridlerin turnoverinin artışı Diabetes Mellituslularda gözlenen aterosklerozda etkili olarak düşünülmektedir. Trigliserinlerin ağırlıkda olduğu çok düşük dansiteli lipoproteinlerin turnoverinin artması bunların katabolik ürünlerinin artması ile birlikte olacaktır. Bu katabolik ürünler ise aterojeniktir. Zilvermith, trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipoprotein lipaz tarafından daha küçük partikül-

lere ayrılması ile meydana gelen son ürünlerin arter duvarı üzerinde daha aterojenik olduğunu öne sürmüştür. (45)

Yapılan çalışmalar Diabetes Mellituslularda en sık gözlenen lipid değişiminin hipertrigliseridemi olduğunu göstermesine karşın bazı çalışmalar bu hastalarda plasma kolesterol düzeyinde de yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. (33)

Diabetes Mellituslu hastalarda aterosklerozun sık gözlenmesi araştırmacıları, ateroskleroz hiperkoagulabilite yakın ilişkisi nedeni ile Diabetes Mellitus da koagulabilite çalışmalarına yöneltmiştir.

Diabetes Mellitus da koagülasyon faktörlerinden fibrinojen incelendiğinde vasküler hastalığı olan Diabetes Mellituslularda fibrinojenin arttığı gözlenmiştir.

Hart ve arkadaşları 144 Tip I Diabetes Mellituslu'nun fibrinojen düzeylerini ölçmüşler yükselmiş fibrinojen düzeyleri ve vasküler komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu konuda çalışan başka araştırmacılar klinik muayenede saptanabilir vasküler komplikasyonu olanlarda fibrinojen düzeyini yüksek olarak bulmuşlardır. (3-19)

Diabetes Mellitusda F VIII düzeyleri hakkında da yoğun çalışmalar olmuştur. Gensini ve arkadaşları 48 diabetik hastada F VIII düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Vasküler lezyonu bulunan hastalarda F VIII<sub>vW</sub> düzeyini yüksek bulunan çalışmalar mevcuttur (15) Coller ve arkadaşları retinopatili ve retinopatisiz 29 hastayı incelediklerinde VIII<sub>vW</sub> 1 retinopatili hastalarda, yüksek olarak gözlemişlerdir. (7) Bern ve arkadaşları, retinopati'li retinopatisiz, aterosklerozlu ve aterosklerozu saptanmamış Diabetes Mellituslu hastalarda F VIII C düzeyini incelediklerinde en fazla aterosklerozlu grup olmak üzere bütün gruplarda yüksek bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, aynı çalışmada F VIII Ag gene bütün gruplarda yüksek bulmuşlar buna karşın F VIII Ristocetin Ko faktörü diabetli olduğuna bakmaksızın sadece aterosklerozlu vakalarda yüksek bulmuşlardır.

Bern ve arkadaşları aynı çalışmada Diabetes Mellitusluların fibrinolitik aktivitelerini de incelemişler ve bu hastalarda provoke edilmeden bakılan fibrinolitik aktivitenin normallerden farklı olmadığını bulmuşlardır. Yazarların bu çalışmaları başka araştırmacıların araştırmalarına uyum göstermektedir. (3)

Bern ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda, F VIII C aktivitesini, herhangi bir vasküler bozukluğu olmayan Diabetes Mellituslar dahil bütün Diabetes Mellituslularda yüksek olarak F VIII C aktivitesi aterosklerozlu

diabetlilerde en yüksek olarak aynı çalışmada gözlenmiştir. Buna karşın, F VIII C aktivitesi yönünden diabetik ve nondiabetik aterosklerozlular arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Aynı araştırma grubunun yaptığı bu çalışmada, F VIII Ag, Diabetes Mellituslularda vasküler bozukluğu olanlarda daha fazla olmak üzere bütün Diabetes Mellituslularda yüksek olarak bulunmuştur. Bern ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada, ateroskleroza olmıyan diabetiklerle non diabetikler arasında ayrıcalık bulmadılar. (3) Pandolfi ve arkadaşları (26) Lufkin ve arkadaşları (23) Kazmier ve arkadaşları (21) Bensoussan ve arkadaşları (2) yaptıkları çalışmada F VIII<sub>VW</sub> aktivitesini Diabetes Mellituslularda yüksek olarak bulmuşlardır.

Diabetes Mellitusda F. II düzeyi araştırıldığında bu faktör düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır. (13) Aynı araştırmacılar vasküler komplikasyonu olan Diabetes Mellituslularda Faktör V düzeyinin arttığını (13). Füller, Tip I Diabetes Mellituslularda F X düzeyinin arttığını gözlemiştir. (13)

Diabetes Mellituslularda Araşidonik asitli ortamda diabetli kişilerin trombositlerinin non diabetiklerin trombositlerinden daha fazla tromboksan sentez ettikleri iki ayrı araştırma grubu tarafından bildirilmiştir. ADP, kollajen veya trombinle stimule edildiklerinde Diabetes Mellituslu hastaların trombositlerinin daha fazla tromboksan meydana getirdikleri gözlenmiştir. (11)

Diabetes Mellitusda meydana gelen hemostatik değişiklikler özetlenecek olursa, bu hastalarda trombosit fonksiyonları artmış, F VIII C, F VIII<sub>VW</sub> aktiviteleri artmış, fibrinojen düzeyleri yükselmiştir. Diğer koagülasyon faktör düzeyleri hakkında bir biri ile çelişkili neticeler alınmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. **Bell, E.T.:** *Diabetes Mellitus Springfield III Charles C Thomas 1960 in Williams, H.R. : Endocrinology P. 706. W.B. Saunders Company Philadelphia. 1968.*
2. **Bensoussan, D., Levy-Taledano, S., Passa, F., Caen, J., Canivet, J.:** *Platelet hyperaggregation and increased plasma level of von willebrand factor in diabetic with retinopathy. Diabetologica. II. 307-312. 1975.*
3. **Bern, M.M., Cassani, M.P., Horton, J, Rand, L., Davis, G.:** *Changes of Fibrinolysis and Factor VIII. Coagulant, Antigen and Ristocetin co factor in Diabetes Mellitus and atherosclerosis. Thrombosis Research. 19, 831-839, 1980.*
4. **Blackburn, H., Jacops, D.:** *Coronary disease risk factors: a population view in. Schettler, G, Gotto, A.M. Middelhoff, G., Atherosclerosis VI. Springer Verlag. Berlin. P. 733-743.*
5. **Brown, V., Ginsberg, H.N.:** *Diabetes and Plasma Lipoproteins in Diabetes Mellitus and Obesity. p-192-199 Ed Brodoff, B.N. Bleicher, S. Williams 8, Wilkins Baltimore London 1982*

6. **Brunzell, J.D.:** *Mechanism of hiperlipidemia in Diabetes Mellitus in Diabetes and Atherosclerosis.* Connection J. Moskowitz ed. Juvenile Diabetes Foundation Newyork P. 181-192.
7. **Coller, B.S., Frank, R.N., Milton, R.C., Gralnick, H.R.:** *Plasma cofactors of platelet function correlation with diabetic retinopathy and hemoglobin A1C: Annals of Internal Medicine 88: 311-316. 1978.*
8. **Colwell, J.A., Lopes, Virella, M., Haluslika, P.V.:** *Pathogenesis of atherosclerosis Diabetes 30: 1-110. 1981.*
9. **Cruz, A.B., Amatuzio, D.S., Grande, F., Hay, L.J.:** *Effect of intraarterial insulin on tissue Cholesterol and fatty acids in alloxan- diabetic dogs. Cric-Res. 9. 39-43. 1961.*
10. **Dayton, S., Pearce, M.L., Hashimoto, S. ve ark.:** *A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 40. (Suppl. II. 1-63-1969.*
11. **Egeberg, O.:** *The blood coagulability in diabetic retinopathy. Scand. J. Clin. Lab. Invers. 15: 522. 1963.*
12. **Egeberg, O.:** *The blood Coagulability in diabetic retinopathy. Scand. J. Lab. Invest. 52: 2708 16. 1973.*
13. **Fuller, H., Keen, J.H., Jarrett, R.J.:** *Hemostatic variables associated with diabetes and its complications. Bri. Med. J. 2: 964. 1979.*
14. **Gabbay, K.H.İ.:** *Hyperglycemia, Polyol metabolism and complications of diabetes Mellitus. Ann. Revs. Med. 26: 521-536. 1975.*
15. **Gensini, G.F., Abbate, R., Favilla, S. ve ark.:** *Change of platelet function and blood clotting in Diabets Mellitus. Thromb. Haemost. 42: 983-1979.*
16. **Gobbay, K.H.:** *Hyperglycemia, Polyol Metabolism and Complications of Diabetes Mellitus. Ann. Revs. Med. 26. 521-536-1975.*
17. **Goldner, M.G.:** *The fate of the Second leg in the diabetic amputee. Diabetes 9: 100, 1960.*
18. **Gordon, T., Castelli, W.P., Hyortland, M.C. ve ark.:** *Diabetes. blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women Ann. Int. Med. 87: 393-403. 1977.*
19. **Hart, A., Cohen, H., Thorp, J.M.:** *International Congress of Internal Medicine. 1974. Karger, Basel pp. 106-109.*
20. **Havel, R.J.:** *Symposium on lipid disorders. Med. Clin. North. Am. 66: 317. 1982.*
21. **Kazmier, F.J., Owen, C.A., O'Fallon, W.M., Palumbo, P.J., Bowie, E.J.W.:** *Willebrand antigen (F VIII R-Ag) and ristocetin co. Factor (VIII R WF) in atherosclerosis in diabetes. Mellitus Circulation 60 Oct. 1979 (Supp. 2).*
22. **Kesamiemi, Y.A., Witztum, J.L., Steinbrecher, U.P.:** *Receptor mediated catobolisim of Low Sensity Lipoprotein in man. J. Clin. Invest. 71: 950-959 1983.*
23. **Lufkin, E.G., Fass., D.N., O'Fallon, W.M., Bowie, E.J.W.:** *Increased von Willebrand factor in diabetes Mellitus. Metabolism. 28 63-66. 1979.*
24. **Miller, J.H., Bogdanoff, M.D.:** *Antidiuresis associated with administration of insulin. J. Appl. Physiol. 6: 509-512. 1954.*
25. **Nikkila, E.A.:** *High density Lipoproteins in diabetes. Diabetes 30 (Suppl 2) 82-87. 1981.*



26. **Pandolfi, M., Almer, L.O., Holmberg, L.:** *Increased von willebrand antihemophilic factor A in diabetic retinopathy.* Acta Ophthalmol. 52: 822-828. 1974.
27. **Partamian, J.O., Brandley, R.F.:** *Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes.* New. Eng. J. Med. 273: 455, 1965.
28. **Pyorala, K.:** *Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease results from two population studiens in Finland.* Diabetes Care. 2: 131-141. 1979.
29. **Ross, R., Harker, L.:** *Hyperlipidemia and atherosclerosis.* Science. 193. 1094-1100, 1976.
30. **Steiner, G.:** *Diabetes and atherosclerosis* 30 (Suppl. 2) 1-7 1981.
31. **Steiner, G.:** *Diabetes and Atherosclerosis Diabetes Vol. 30 Suppl 2. Nov. 1981.*
32. **Steiner, G., Haynes, F., Yoshino, G. ve Vranic, M.:** *Hype, insulinemia and in vivo very low density Lipoprotein tridygeride Kinetics.* Am. J. Physiol. 246: E. 187-E 192. 1984
33. **Steiner, G.:** *Diabetes and atherosclerosis An overview.* Diabetes 30 (suppl 2) 1-7. 1981.
34. **Stont, R.W.:** *Glucose Whibits replication of cultured human endothelial cells.* I.R.C.S. Med. Sci. Biochem. 9: 451. 1978.
35. **Stout, R.W.:** *Development of vascular lesions in insulin reatea animals fed a normal diet.* Brit-Med. J. 3: 685-687. 1970.
36. **Streja, D., Steiner, G.:** *Kwiterovich, p-O., plasma high density lipoproteins and ischemic heart disease. Studiens in a large kindred with familial hypercholesterolemia.* Ann. Intern. Med. 89: 871-880 1978.
37. **Streya, D.A., Marliss, E.B., Steiner, G.:** *The effects of prolonged fasting on Plasma triglyceride Kinetics in man.* Metobolism. 26: 505-516. 1977.
38. *The National Heart, Lung and Blood Institutes. Fact Book for Fiscal year 1977: U.S. Dept. Health, Education and Welfare. DHEW publication (NIH 781419) Washington D.C. 1978.*
39. **Thomas, W.A., Florentin, R.A., Nam, S.C. ve ark.:** *Alterations in population dynamics of arterial Smooth muscle cells during atherogenesis. Activation of interphase eles in cholesterol fed swine prior to gross atheroscle rosis demonstrated by post puls: salvage labeling.* Exp. Mol. Path. 15-245-267, 1971.
40. **Vogt, B.W., Schleicher, E.D., Wieland, D.H.:** *Aminolysine bound glucose in human tissue obtained at autopsy.* Diabetes 31: 1123-1129 1982.
41. **Vranic, M., Hollenberg, H.C., Steiner, G.I.:** *Comparison of Type I and Type II Diabetes.* Adv. Exp. Med. Biol. 189: 277-299-1985.
42. **Warren, S., Le Compte, P.M., Legg, M.A.:** *The Pathology of Diabetes Mellitus.* 4 th. edit. Philadelphia Lea and Febiger 1966 P. 186.
43. **Welborn, T.A., Wearnw, K.J.:** *Corona heart disease incidence and cardiovascular. Mortality in Russelton with reference to glucose and insulin concen trations.* Diabetes Care. 2: 154-160. 1979.
44. **West, K.M.:** *Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions.* New york. Elsevier North- Holland, Inc. 1978 P. 579.
45. **ZilverSmith, D.B.:** *Atherogenesis, a postprandial phenomenon.* Circulation. 60-473-485. 1979.