

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK

**LİPİD PROFİLİNİ ETKİLEYEN İLAÇ KULLANMAYAN TİP 2 DİYABET HASTALARINDA
GLİKOLİZE HEMOGLOBİN DÜZEYLERİ LİPİD PROFİLİNİ YANSITIR MI ?**

Dr. Fazilet ÇANKAYA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. M. Sait GÖNEN

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	ii-iii
TABLolar.....	iv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	40
6.ÖZET	45
7.ABSTRACT	46
8.KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

CETP : Kolesterol Ester Transfer Protein

DCCT : Diabetes Complications and Control Trial

DM : Diyabetes Mellitus

IDF : Uluslar arası Diyabet Federasyonu

IDL : Ara Dansiteli Lipoprotein

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HPLC : Yüksek Performanslı Likit Kromatografi

HSL : Hormon Sensitif Lipaz

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KKH : Koroner Kalp Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LCAT : Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

LPa : Lipoprotein a

LPL : Lipoprotein Lipaz

LRP : LDL Reseptör Bağlayıcı Protein

MI : Miyokard infarktüsü

NHANES III : Third National Health and Nutrition Examination Survey

PAH : Periferik Arter Hastalığı

PAI-1 : Plasminojen Activator Inhibitor 1

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

SVO : Serebrovasküler Olay

TURDEP :Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışmas

VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLULAR

Tablo 1 : Glisemi ve A1C ilişkisi	23
Tablo 2 : A1C'yi % 1 düşürmenin komplikasyon gelişme riskine etkisi	25
Tablo 3 : Kadın ve erkek hastalarda parametrelerin ortalamaları	28
Tablo 4 : HbA1c ve diğer parametreler arasındaki korelasyon tablosu	35
Tablo 5 : HbA1c gruplarında parametrelerin ortalamaları	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır.

S. Wild ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre tüm dünyada diyabet prevalansının 2000 yılında %2,8 olduğu ve 2030 yılında %4,4 olacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli hasta sayısının 2000 yılında 171 milyondan 2030 yılında 366 milyon kişiye çıkacağı tahmin edilmektedir.

İyi glisemik kontrolün metabolik komponentler, özellikle mikrovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkisi bilinmektedir. Ancak makrovasküler komplikasyonlara etkisi net değildir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve buna bağlı mortalite nondiyabetiklere göre belirgin olarak artmıştır. Bu durumun en önemli nedenleri diyabetik dislipidemi, erken ve hızlanmış aterosklerozdur.

Diyabetik hastalarda genellikle HDL kolesterol seviyesinde azalma, plazma trigliserid konsantrasyonlarında artış ve normal LDL kolesterol seviyesi, ancak artmış küçük-yoğun LDL kolesterol düzeyleri sık görülen lipid anormallikleridir. Yapılan çalışmalarda serum lipid düzeylerinin, Tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tip 2 DM'ta insülin direnci, hiperglisemi, obezite ve bozulmuş metabolik durum diyabetik dislipidemi oluşumuna yol açan etmenlerdir.

Glikozillenmiş HbA1c; sadece açlık şekerlerinin yansıması olmadığı, gün boyu glisemik düzey hakkında bilgi verdiği ve uzun süreli glisemik kontrolü gösteren kolay bir teknik olduğu için, takip ve tedavide yaygın kullanılmaktadır. HbA1c düzeyindeki

her %1'lik artışın ortalama plazma glukozunda ne kadar artışa karşılık geldiği bilinmektedir. Glisemik kontrol belirteci olarak HbA1c iyi bir göstergedir.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda dislipideminin etyopatogenezinden yola çıkarak glisemik kontrol derecesinin, lipid düzeyleri üzerine etkilerini araştırmayı ve HbA1c değerlerinin diyabetiklerde lipid parametrelerinin bir göstergesi olup olmayacağına yanıt bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 .PLAZMA LİPOPROTEİNLERİNİN YAPISI

Organizmanın temel enerji kaynağı olan lipidler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubudur(1). Lipidler polar veya non-polar olarak iki gruba ayrılır. Polar lipidler suda çözünme özelliği gösterirler. Bunlar kolesterol ve yağ asitleridir. Non-polar lipidler ise trigliseridler ve kolesterol esterleridir.

Non-polar lipidler hidrofobiktir. Plazmada taşınmaları lipoprotein olarak bilinen özel yapılar sayesinde. Lipoprotein merkezinde trigliserid ve kolesterol esterleri vardır. Burası hidrofobik çekirdek kısmıdır. Yüzeyinde ise serbest kolesterol ve fosfolipidler ile apolipoproteinler bulunur. Bu tabaka ise polar-hidrofiliktir.

Başlıca lipoproteinler;

- 1-Şilomikronlar,
- 2-Çok düşük dansiteli lipoproteinler(VLDL),
- 3-Ara dansiteli lipoproteinler(IDL),
- 4-Düşük dansiteli lipoproteinler(LDL),
- 5-Yüksek dansiteli lipoproteinler(HDL),
- 6-Lipoprotein a(Lpa).

Lipoprotein partikülü yapısındaki proteinlere apoproteinler denir. Bunlar polar olmayan lipidlerin çözünmesine yardım ederler, lipoprotein metabolizmasındaki önemli enzimlerin aktivasyonuna katılır, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak lipidlerin uptake ve parçalanma hızlarını ayarlarlar.

2.1.1. Şilomikronlar

En büyük lipoproteindir. Başlıca egzogen trigliseridlerden daha az miktarda fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve proteinden oluşur. Diyet trigliseridleri incebarsakta absorbe edilip şilomikronlar halinde sistemik dolaşıma katılır. % 1-2 si proteindir. Proteinlerin % 5-20 si Apo B48, diğerleri Apo A ve C dir.

Lenf şilomikronları plazmaya geçtikten sonra Apo A'larını kaybederken, HDL'den Apo C ve E'leri alır. Şilomikron trigliseridleri lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidrolize edilir. LPL adipoz doku, iskelet kası, endotel hücreleri, miyokard, meme glandı ve akciğerde bulunur. Hidroliz sonucu oluşan yağ asitleri hidrolizin olduğu doku tarafından alınır. Adipozite alınan yağ asidi trigliseridler halinde depolanır.

LPL ile hidroliz sonucu oluşan şilomikron artık ürünlerinin trigliserid muhtevası azalırken kolesterol içeriği artar ve partikülün çapı küçülür. Bu artık ürünler plazmadan Apo E taşıyan hepatik reseptörlerce temizlenir. Şilomikrondaki trigliserid hidrolizi sırasında yüzeydeki fosfolipid ve Apo C dolaşımdaki HDL havuzuna katılır.

2.1.2. VLDL

Şilomikronlardan daha küçüktür. Açlık plazmasındaki endojen trigliseridlerden zengin lipoproteinlerdir. Karaciğerde sentezlenir. % 52 trigliserid, % 18 fosfolipid, % 22 kolesterol, % 8 protein içerir. Proteinleri Apo C, E ve B100'dür. Karaciğerde VLDL üretimi şilomikron trigliseridinden gelen serbest yağ asitlerinden veya hepatik yağ asiti sentezinden olur. Hepatositte integral protein Apo B100 ile birleşir. Plazmaya giren VLDL, HDL'den Apo C'leri alır. Diyetle aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızı ve karaciğere yağ asidi akışının arttığı durumlarda VLDL sentezinde artış olur.

2.1.3.IDL

Trigliseridlerin hidrolizi sonucu oluşan yağ asitleri periferde kullanılırken, VLDL-artık ürünleri oluşur. Bunlara IDL de denir. Küçük VLDL partikülleri IDL yolu ile LDL ye dönüşürken, büyük VLDL partikülleri IDL şeklinde plazmadan temizlenir. Apoproteinleri Apo B100 ve E' dir. IDL ya Apo B, E reseptörleri ile karaciğerde temizlenir ya da LDL ye dönüşür.

2.1.4.LDL

Total lipoproteinlerin % 50'sini oluşturur. % 80'i lipid, % 20'si proteindir. Lipid içeriğinin % 50'si ise kolesteroldür. Plazmadaki major kolesterol taşıyıcısı lipoproteindir. Başlıca apoproteini Apo B100'dür. VLDL katabolizması sonucu oluşur.

2.1.5.HDL

% 50 protein, % 50 lipid içerir. Miktarı yönünden en önemli lipidi fosfolipiddir (%30). Major apoproteini A1 ve A2'dir. A1 primer olarak barsakta, sekonder olarak karaciğerde sentezlenir. A1 lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim aktivatörüdür, kolesterolün hücrelerden temizlenmesinde rol alır. A2 karaciğerde sentezlenir. Açlık plazmasında ki Apo C'nin yarısı HDL'de bulunur. Apo C, VLDL ve HDL arasında çift taraflı transfer edilir. Lipoliz esnasında HDL; VLDL ve şilomikronlardan çıkan Apo C'ler için depo görevi görür. HDL partikülü büyüklük ve yoğunluğuna göre HDL2 ve HDL3 olarak ikiye ayrılır. HDL2, HDL3'den daha büyüktür. Premenapozal kadınlarda HDL2 daha yüksek konsantrasyondadır. Koroner kalp hastalığından (KKH) koruyucu olduğu düşünülür.

HDL hem karaciğer hem de incebarsakta sentezlenir. Apo E, Apo C, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşur. Daha sonra Apo E'lerin yerini Apo A1 alır. Serbest kolesterol LCAT enzimi ile esterleşince HDL küreleşmeye başlar. Serbest kolesterolün esterleşmesi, HDL'yi oluşturması ve karaciğer ve diğer dokularda kullanılmak üzere

nakledilmesi 'tersine kolesterol nakli' olarak bilinir. Tersine kolesterol nakli serbest kolesterolün Apo A1, LCAT ve lesitin içeren HDL kompleksine birleşmesi ile başlar. Esterleşen kolesterol HDL'nin çekirdeğine geçer. Tersine kolesterol nakli, kolesterolün ekstrahepatik dokulardan karaciğere nakledilmesidir. LCAT ile esterleşen serbest kolesterol HDL'nin çekirdeğine geçtikten sonra kolesterol ester transfer protein (CETP) ile LDL'ye nakledilir. Daha sonra LDL hepatic reseptörlerce vücuttan uzaklaştırılır. HDL'nin % 50'si intravasküler kompartmanda yerleşir.

2.1.6.LİPOPROTEİN (a)

Karaciğerde sentez ve sekrete edilir. Apoproteinleri Apo B ve Apo (a) 'dır. Apo (a) plazminojen ile benzerlik gösterir. Bu nedenle trombogenezde rol oynar. Lipoprotein (a) düz kas hücre proliferasyonunu uyarması, köpük hücre oluşumunu artırması ve subendotelial yüzeyde monosit kemotaktik aktiviteyi indüklemesi ile aterogenezde önemli rol oynar(2).

2.2.DİSLİPİDEMİ VE DİYABET

Tip 2 diyabet kronik bir hastalık olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) verilerine göre 2007 yılında dünya çapında, 20-79 yaş arasında diyabetik hasta nüfusunun 246 milyon olduğu tespit edilmiş olup 2010 yılında 285 milyon, 2030 yılında ise bu rakamın 439 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(3). Diyabet tedavisindeki gelişmelere rağmen önemli sayıdaki hastada serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH), subklinik aterosklerozis yanında retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Mikrovasküler komplikasyonları önlediği gösterilen glisemik kontrol diyabet tedavisinin birinci hedefi iken nonglisemik

kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif tedavisi makrovasküler komplikasyonların önlenmesi için eş zamanlı yapılır(4).

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu risk beraberindeki lipid anormallikleri ile daha da artar. Diyabetik hastalarda en önemli ölüm nedenleri aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarıdır. Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları insülin direnci veya Tip 2 DM'ü olan bireylerde KVH riski artırmaktadır. Özellikle Tip 2 DM erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak kardiyovasküler olaylar açısından belirgin risk artışı ile beraberdir. Tip 2 DM'da ateroskleroz diyabetten önce veya diyabetin başlangıcı ile beraber görülür. KAH gelişen hastalarda beraberinde diyabetin de olması prognozu daha da kötüleştirir. Tip 2 DM'ü olan bireylerde KAH'nın 2-4 kat arttığı ve tüm kardiyovasküler ölümlerin dörtte üçünden sorumlu olduğu bilinmektedir(5).

Diyabetik hastalarda KAH; hipertansiyon (HT), hiperglisemi, proteinlerin anormal glikasyonu, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, mikrovasküler hastalık, otonom nöropati, kardiyak yapı ve fonksiyon defektlerini içeren birçok patolojik özellik ile ilişkilidir(6).

Önceden kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinmeyen diyabetli bireyler miyokard infarktüsü (MI) veya vasküler hastalıktan ölüm konusunda, önceden vasküler hastalığı olan diyabetik olmayan bireylerle aynı riske sahiptir(7). Diyabet tarafından oluşturulan KVH riski çok büyüktür. Bu nedenle diyabet KVH eşdeğeri kabul edilir(8).

Diyabetin yeterli şekilde kontrol altına alınamaması lipoprotein metabolizmasını çeşitli yönlerden etkilemektedir. Burada genetik anormallikler ve bozulmuş karbonhidrat metabolizması söz konusudur. Diyabetik dislipideminin karakteristik özellikleri; serum trigliserid konsantrasyonunda yükseklik, HDL kolesterol konsantrasyonunda düşüklük ve

küçük-yoğun LDL kolesterol partiküllerinin konsantrasyonunda artıştır. Toksik triad olarak adlandırılabilir bu diyabetik lipid profili diyabet aşkar hale gelmeden çok daha önce ortaya çıkmaktadır(9)

2.3.TİP 2 DİYABETTE DİSLİPİDEMI EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya çapında diyabet prevalansında beklenen artış ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzının her geçen gün daha da batılılaşması göz önüne alındığında, kardiyovasküler hastalıkların sağlık alanında ve sağlık hizmetlerinin sağlanmasındaki önemi bugün olduğu gibi gelecekte de var olmaya devam edecektir(10-11). Koroner mortalite her geçen gün artmaktadır. 2000 yılında 8 milyondan 2020 yılında 11 milyona artacağı tahmin edilmektedir. Bu hastaların çoğu diyabetiktir. 2030 yılına gelindiğinde dünya çapında 439 milyon tip 2 diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. 2010 yılında 285 milyon diyabetli olduğu tahmin ediliyor (12). Her ne kadar ateroskleroz ve klinik vasküler hastalıkların gelişimini etkileyen birden fazla faktör varsa da, dislipideminin katkıda bulunan temel faktör olması kuvvetle muhtemeldir(13). Tip 2 DM'si olan hastalarda dislipidemi çok yaygındır; teşhis esnasında ve prediyabetik durumda dahi var olan bir durumdur.

Tip 2 diyabetik hastalarda dislipideminin en yaygın paterni; artmış trigliserid seviyeleri ve azalmış HDL kolesterol seviyeleridir. LDL kolesterol seviyeleri nondiyabetik bireylerden genellikle farklı değildir. Diyabetik hastalar artmış non-HDL kolesterol seviyelerine sahip olabilir. Fakat Tip 2 diyabetik hastalar tipik olarak daha küçük, daha yoğun LDL partiküllerine sahiptir; LDL kolesterolün mutlak konsantrasyonu artmasa bile muhtemelen aterojenitesi artmıştır. Non-diyabetik bireylerdeki gibi lipid seviyeleri glisemi veya insülin resistansından bağımsız faktörler tarafından etkilenebilir. Renal

hastalık, hipotroidizm ve genetik olarak belirlenen lipid rahatsızlıkları (familyal kombine hiperlipidemi ve familyal hipertrigliseridemi) gibi (14).

Framingham Heart çalışmasında, diyabeti olan % 13 erkek ve % 24 kadın, diyabeti olmayan % 14 erkek ve % 21 kadın ile karşılaştırıldığında artmış total plazma kolesterol seviyelerine sahiptir. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin prevalansı diyabetli erkek ve kadınlarda diyabeti olmayan erkek ve kadınlardan farklı değildir. Buna karşın yüksek plazma trigliserid değerlerinin prevalansı diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlardan önemli oranda yüksek idi. Yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri U.S. populasyonu için 90. Persentilin üzerindeki değerler olarak tanımlandı. Düşük HDL kolesterol değerlerinin prevalansı diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlarınkinden neredeyse 2 kat yüksektir (erkekler için % 21'e karşın % 12 ve kadınlarda % 25 e karşı % 10) (15).

Diyabetli hem erkek hem de kadınlar düşük HDL kolesterol seviyeleri ve hipertrigliserideminin artmış prevalansına sahiptir. Fakat LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri nondiyabetiklerden farklı değildir(16).

Değişmiş plazma lipid profillerinin benzer paterni UKPDS de (The United Kingdom. Prospective Diabetes Study) görülmüştür. Bu çalışmada diyabetli hastaların total kolesterol seviyeleri kontrol grubundan farklı değildi. Fakat, tip 2 diyabetik kadınlar diyabetik olmayan kadınlardan belirgin yüksek LDL kolesterol seviyelerine sahipti. Non-diyabetiklerle karşılaştırıldığında hem erkek hem de kadın diyabetiklerde plazma trigliserid seviyeleri oldukça yüksek, oysa HDL kolesterol seviyeleri belirgin düşük idi(17).

Kolesterol ve KAH ilişkisinde asıl rol oynayan faktör LDL kolesteroldür, ve diyabette de riskin önemli bir belirleyicisidir. UKPDS çalışmasında LDL kolesterol KAH'nın temel

belirleyicisi olarak tespit edilmiştir(18). Düşük LDL kolesterol konsantrasyonuna sahip populasyonlarda da LDL kolesterol önemli bir risk faktörüdür(19).

Son 20 yıldır trigliseridler ve KKH tartışma konusu olmuştur. Özellikle ilişkilerinin bağımsızlığı konusunda tartışmalar yürütülmüştür. Yine de trigliseridler ve diğer lipid parametreleri arasındaki mevcut kompleks metabolik etkileşimleri – özellikle HDL ve düşük yoğunluklu LDL metabolizması- göz önüne alınarak bazı araştırmacılar KKH riskini trigliserid, LDL ve HDL ile ilişkili olarak incelemiştirlerdir. Hem PROCAM populasyonunda hem de Helsinki Kalp çalışmasında, LDL/HDL kolesterol oranı 5'den büyük olan bireylerde KKH riski hipertrigliseridemi ile ilişkili bulunmuştur. Lipid bozukluklarının bu şekilde bir araya gelerek kümelenmesine aterojenik lipid profili denmektedir(20-21).

Hipertrigliseridemi, tip 2 diyabette bazı önemli aterojenik mekanizmalarla ilişkilidir. Bazı trigliseridlerden zengin partiküller direkt olarak aterojeniktir ve artık partiküller olarak adlandırılırlar. Bu partiküller kolesterolden de zengindir, apoprotein B ve C3 içerirler, ve diyabette bir araya toplanarak birikirler(9). Hipertrigliseridemi, aynı zamanda tromboz ve koagülasyon ile ilişkilidir. Bu ilişki özellikle plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyinde artış, HDL kolesterol düzeyinde azalma ve düşük yoğunluklu LDL oluşumunda artma gibi diğer lipoproteinlerin metabolizmasındaki önemli değişikliklerin merkezidir(22-23).

2.4.DİYABETTE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Diyabetin aterojenik dislipidemisinin patofizyolojisinde trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin değişmiş metabolizması çok önemlidir. Tip 2 diyabetiklerde lipoproteinlerin karakteristik paterni; artmış trigliserid konsantrasyonu, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonudur. LDL kolesterol konsantrasyonu non-diyabetiklerden farklı değildir, fakat küçük-yoğun LDL formu olarak baskındır. Küçük-yoğun LDL partikülleri

normal-büyük LDL partiküllerinden daha aterojeniktir. Dahası onların küçük kütleleri nedeniyle plazmada daha fazla sayıda bulunurlar. Bu triad diyabetik dislipidemi olarak bilinir(24).

Diyabetli bireylerde dislipidemi gelişimi için farklı mekanizmalar sorumludur. Diyabetli hastalarda insülin etkisindeki defekt ve hiperglisemi dislipidemiye neden olabilir. Tip 2 diyabet vakalarında bu hastalığın gelişiminin temelini oluşturan obesite, insülin rezistansı hiperglisemiden bağımsız olarak lipid anormalliklerinin oluşumuna öncülük edebilir. Yetersiz-kötü kontrollü Tip 1 diyabette hipertrigliseridemi ve azalmış HDL konsantrasyonu olur. Fakat birçok vakada insülin replasmanı ile bu lipid anormallikleri düzelir. Tip 2 diyabette bu fenotip glisemik kontrol ile genellikle düzelmez. İnsülin direncinin bu lipid anormalliği ile ilişkili olduğu düşünülür(25)

Diyabetik dislipidemi için muhtemel faktörler;

- 1) Hepatik apoprotein üretiminde insülin etkisi
- 2) LPL aktivitesinin düzenlenmesi
- 3) CETP (kolesterol ester transfer protein) 'in etkisi
- 4) Kas ve yağ dokuda insülinin periferik etkisi(26).

2.4.1. TİP 2 DİYABETTE TRİGLİSERİDLER VE TRİGLİSERİDDEN ZENGİN LİPOPROTEİNLER

Yemek yedikten sonra besinlerdeki yağ (trigliserid) ve kolesterol ince barsak hücrelerince emilir ve lenfatik sistemden geçerek inferior vena cava aracılığı ile sistemik dolaşıma giren şilomikronların iç kısmına yerleşir. Şilomikronlar torasik duktus yoluyla kana girdikten sonra LPL aktivatörü olan Apo C2 primer olarak HDL' den bu partiküllere transfer edilir. Bu partikül daha sonra yağ doku, iskelet ve kardiyak kasın endotel hücreleri kapiller lümenindeki LPL ile etkileşir. Şilomikron iç kısmındaki trigliserid

hidrolize olur. Oluşan yağ asitleri bu dokularca alınır(27). Yağ asidi adipozitte tekrar trigliseride dönüştürülür ya da kas hücreleri tarafından alınıp enerji için kullanılabilir. Hidroliz sonucu daha küçük trigliserid bağlı partikül, bir şilomikron kalıntısı oluşturulur. Şilomikronlar Apo B48 içerir. Bu Apo B'nin tam boyunun % 48'idir ve LDL reseptörü ile etkileşen apo B 'nin bölümü eksiktir(26).

Kalıntı lipoproteinler birkaç yol ile kandan uzaklaştırılabilir. Karaciğer kalıntı (remnant) klerensinin major yeridir, fakat tek yeri değildir. Remnant partiküller karaciğer yoluyla süzülürler ve disse aralığında negatif yükü proteoglikanlarca yakalanırlar. Bu süreç Apo E, hepatik lipaz, hem lipid hem de proteoglikanlara bağlanan proteinlerce desteklenir. Hem hepatik lipaz hem de heparan sülfat proteoglikan üretimi diyabette azalır. Remnant klerensinde ikinci basamak, partiküllerin hücrel internalizasyon ve yıkımıdır. Pekçok remnant uptake'i reseptörler aracılığı ile olur. Apo E hem LDL reseptör hem de LDL reseptör bağlayıcı protein (LRP) için ligandır. Lipaz enzimleri (LPL ve hepatik lipaz) LRP ile etkileşir. Kötü kontrollü diyabette LDL reseptörleri azalabilir(28).

Normal tokluk durumunda trigliseridlerin LPL ile hidrolizi sonrasında serbest yağ asitleri adipozite teslim edilir. Burada yağ asitleri aktive edilir ve trigliseride eklenir. Bu süreç yağ asit yakalama (fatty acid trapping) olarak bilinir. İnsülin LPL enziminin aktivitesini artırması yanında trigliserid oluşumunu sitümüle etmesiyle önemli rol oynar. İnsülin ve reseptörünün etkileşimi normal tokluk durumunda hormon sensitif lipazı (HSL) inhibe eder, yağ dokudan serbest yağ asitlerinin akışını azaltır(29). Adipozitelere depo yağ asit salınımı için depo trigliseridleri yağ asidi ve monogliseride dönüşmelidir. Bunun için sorumlu enzim HSL'dir. HSL insülin tarafından inhibe edilir(30). Adipozit insülin etkisine dirençli olduğu zaman hem yağ asit yakalanması hem de insülin tarafından

HSL'in inhibisyonunda azalma olur. İnsülin rezistansının bu patolojik etkileri serbest yağ asitlerinin karaciğer ve kasa akışını arttırır(29).

Diyabetik dislipideminin gelişmesinde insülin rezistansı önemli rol oynar. İnsülin rezistansı ve tip 2 diyabette yağ dokudan serbest yağ asidlerinin artmış akımı ve insülin bağımlı kas dokudan serbest yağ asidlerinin bozulmuş uptake'i yağ asidlerinin karaciğere akışını arttırır(31). Bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde serbest yağ asidi seviyeleri yükselmiştir. Bu da insülin rezistansının hipergliseminin başlangıcından önce artmış serbest yağ asidi seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösterir. Yani insülin rezistansı hiperglisemi aşık ar olmadan artmış serbest yağ asidi seviyelerinden sorumludur. Diyabeti olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada; kas dokuda glukoz kullanımının azalması serbest yağ asidi akut artışı ile ilişkili bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda insülin rezistansı ve plazma serbest yağ asidi seviyeleri arasında ki ilişki gösterilmiştir(32).

Diyabette karaciğere dönen yağ asidlerinin fazla miktarı yeniden trigliseridlere dönüştürülür ve VLDL' de sekrete edilir. Diyabetik hiperglisemi sonucu LPL aktivitesinin azalması trigliseridden zengin lipoproteinlerin bozulmuş klerensi ve VLDL aşırı üretimi ile sonuçlanır(33). Özellikle tip 2 diyabette VLDL üretimi artmıştır(26). İnsülin rezistansı lipoprotein metabolizmasında trigliserid artışına neden olan birkaç anormalliğe neden olur. Bunlar; LPL tarafından VLDL'de trigliseridin yıkımının bozulması, serbest yağ asitlerinin yakalanmasının bozulması ve insülin tarafından HSL'in azalmış inhibisyonu nedeniyle karaciğere serbest yağ asidlerinin artmış akımını içerir. Bu da VLDL'nin hepatik sentezini arttırır.

LPL lipoprotein trigliseridlerinin serbest yağ asidlerine dönüşümü için sorumlu major enzimdir. İnsülin tarafından aktive edilir. Fakat insülin rezistansı ve diyabetin oluşmasında LPL aynı derecede aktive edilemez. Ayrıca LPL inhibitörü olan Apo C3 insülin

rezistansında trigliseridden zengin VLDL'de artar, dahası trigliseridin yıkımı yavaşlar. Sonuç olarak VLDL daha yavaş temizlenir. IDL 'ye dönüşebilen kısmen lipolize VLDL kalıntıları üretilir(29, 32).

2.4.2. TİP 2 DİYABETTE LDL METABOLİZMASI

Artmış hepatik üretim ve/veya daha büyük VLDL'nin plazmadan uzamış klerensi daha küçük-yoğun LDL partiküllerinin artmış üretimi ile sonuçlanır. Plazma VLDL seviyeleri LDL'nin azalmış boyutu ve artmış yoğunluğu ile koreledir. Küçük-yoğun LDL partikülleri daha büyük VLDL prekürsörlerinin intravasküler işleminden kaynaklanıyor görünmektedir. Dahası CETP aracılığı ile lipolitik ürünlerin trigliseridden zenginleşmesi, hepatik lipaz tarafından fosfolipid ve trigliseridlerin hidrolizi ile beraber küçük-yoğun LDL üretimi artar. İnsülin rezistansı, HDL ve LDL partiküllerindeki fosfolipidlerin hidrolizinden sorumlu hepatik lipazın aktivitesini artırır. Sonuçta daha küçük ve yoğun olan LDL partikülleri ve HDL partikülleri oluşur (HDL2 alt türünde azalma)(32).

LDL dağılımı daha küçük ve daha yoğun LDL3 partiküllerine doğru kayar (LDL fenotipi). Bu fenotip daha fazla aterojeniktir(34). Küçük LDL partiküllerinin LDL reseptörüne afinitesi azalır, plazmada kalan zamanları uzar, böylece oksidasyona olan yatkınlıkları artar. Küçük-yoğun LDL partikülü normal boyutlu LDL'den farklı davranır. Apo B100 LDL reseptörü için ligandır. LDL reseptörü için azalmış afinite ve plazmada uzamış yarılanma ömrüne yol açarak küçük-yoğun LDL partikülünün yüzeyinde farklı bir yönelime sahiptir. Küçük-yoğun LDL'ler subendotelial aralığa transport için daha fazla meyillidir, vasküler permeabiliteyi daha fazla artırır ve arteriyel duvar proteoglikanlarına artmış bağlanma ile ilişkilidirler. Küçük-yoğun LDL'ler arteriyel duvarda daha kolay okside olurlar(32).

Küçük-yoğun LDL'ler trombojenik olan tromboxane ve PAI-1'in oluşumunu teşvik eder görünmektedir. Tip 2 diyabetik obez hastalarda hipertrigliserideminin varlığı küçük yoğun LDL partiküllerinin güvenilir bir belirleyicisidir. KVH'lığı olmayan tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık % 25 'i küçük-yoğun LDL fenotipi gösterir. Düzelmüş metabolik kontrol ile küçük-yoğun LDL konsantrasyonu düşer(35-36).

LDL boyutunda azalma ve dansitesinde artış diyabeti içeren pekçok hipertrigliseridemik durumun karakteristiğidir. Bu nedenle diyabete artmış trigliserid seviyeleri ve azalmış HDL'nin eşlik etmesinden ziyade küçük-yoğun LDL'leri olması diyabetik dislipideminin ayırıcı özelliklerinden biri olarak düşünülür. Obezite ve insülin rezistansı küçük-yoğun LDL ile yüksek oranda koreledir(26).

2.4.3. DİYABETTE HDL METABOLİZMASI

İnsülin rezistansı ve diyabetle ilişkili olarak HDL konsantrasyonundaki azalma multifaktöriyeldir. Fakat major faktör; HDL'den trigliseridden zengin lipoproteinlere kolesterolün artmış transferi, HDL'ye ise trigliseridin resiprokal transferi gibi görünmektedir. Kolesterol esterleri CETP aracılığı ile HDL'den tip 2 diyabette konsantrasyonları artan VLDL ve şilomikronlara taşınır. Trigliseridden zengin HDL partikülleri hepatik lipaz tarafından hidrolize edilir. İnsülin rezistansı hepatik lipazın aktivitesini artırır. Sonuç olarak HDL partikülleri plazmadan hızla katabolize edilir ve temizlenir. Diyabetik dislipidemide HDL kolesterol konsantrasyonu azalır, içeriği ve dağılımı değişir. Tip 2 diyabetli hastaların plazmalarında HDL2b alt tipinde azalma, daha küçük ve yoğun olan HDL3b ve HDL3 c'de kısmi veya tam artış olur(37).

2.5. AZALMIŞ HDL KONSANTRASYONU VE KVH RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Azalmış HDL kolesterol seviyeleri KKH'nın artmış riski ile ilişkilidir. HDL partiküllerinin birkaç fonksiyonu direkt kardiyoprotektif etkisine bağlanabilir. Bunlar; hücrel

kolesterol akımının oluşumu, direkt antioksidatif ve antiinflamatuvar özellikleridir. Düşük HDL kolesterol seviyeleri sıklıkla artmış trigliserid seviyelerine eşlik eder. Bu kombinasyon koroner kalp hastalığının artmış riski ile güçlü ilişkilidir. Tip 2 diyabetli ve KKH'lığı olan bireyler küçük HDL partikülüne sahip olma eğilimindedir. Visseral obesite ve insülin rezistansı olan bireylerde küçük HDL partikül boyutu dislipidemik profilin bir diğer özelliğini gösterir. Bu da bu hasta populasyonunda yaygındır(32).

2.6. APO B KONSANTRASYONU

Düşük HDL kolesterol ve hipertrigliseridemiye ilaveten artmış Apo B konsantrasyonu Tip 2 diyabete bağlı dislipideminin özelliklerindedir. Aslında artmış Apo B seviyeleri KVH olaylarını LDL kolesterolden daha iyi belirleyebilir(38). VLDL 'nin hepatik sekresyonu için Apo B gereklidir, her bir VLDL molekülü bir Apo B molekülü içerir. Apo B kalıntıları IDL ve LDL için sirkülasyonda onların klerensine kadar partikülle bağlantılı kalır. Böylece Apo B seviyeleri aterojenik partikülün (VLDL, LDL, IDL) total konsantrasyonunu yansıtır. Sirkülasyondaki LDL'nin % 95'i Apo B'dir(39).

Apo B diyabette LDL'nin LDL reseptör ile etkileşimini bozan glikasyona yatkındır ve LDL 'nin klerensin yavaşlatır. Bu nedenle partikülün yarılanma ömrü uzar. Artmış Apo B Tip 2 diyabetli hastaların yarısında bulunur, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir(40).

2.7. DİSLİPİDEMİ VE ATEROSKLEROZ

Diyabet ve dislipidemi aterosklerozis için iki ayrı risk faktörü olmasına rağmen Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan pek çok çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; diyabet ve dislipidemi patofizyolojinin tüm aralığında örtüşmektedir ve bu etkileşim aterogenezisin sürecini hızlandırmaktadır. Bunların herikisi aynı zamanda olduğunda kardiyovasküler

riski katlanarak artırmazlar, fakat kısır bir döngü ile dislipidemi diyabeti kötüleştirir, diyabette dislipidemiyi kötüleştirir(25).

Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda görülen morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak önemini korumaktadır. 2020 yılına kadar KVH'lar ve özellikle ateroskleroz total hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir. Yüksek plazma total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri ve düşük plazma HDL kolesterol seviyeleri aterotrombotik vasküler hastalıklar açısından önemli fakat değiştirilebilir risk faktörleridir(41).

Lipoproteinlerin aterosklerotik etkileri içeriklerine göre değişkendir. Trigliseridlerin içeriğindeki zengin lipoproteinler (VLDL ve şilomikronlar) aterojenik olarak düşünülmektedir. Ancak bunların lipolizi ile oluşan kalıntılar (şilomikron kalıntıları ve IDL) göreceli olarak aterojeniktir. HDL'nin kardiyoprotektif etkisi olduğu halde LDL ve Lp(a) aterojeniktirler (42).

Endotel disfonksiyonu ile başlayan aterosklerotik süreç yağlı çizgi oluşumunu izleyen aterosklerotik plak oluşumu ile devam eder. Plak rüptürü ile miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay (SVO) gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkar. Ateroskleroz gelişiminde dislipideminin önemi çok iyi bilinmektedir. LDL kolesterol damar duvarı içinde uğradığı değişiklikler sonucu proinflamatuvar etki gösterir, özellikle oksidasyona uğraması sonucu okside LDL köpük hücre lezyonların gelişimine önemli katkıda bulunur(43).

2.7.1. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Enflamasyon ve immün yanıtlar aterogenezde önemli rol oynar. Tetikleyici faktörlerin etkisi ile üretimi artan endotel adezyon molekülleri monosit ve T lenfositlerin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırır. İntimada monosit kökenli makrofajlar kandan gelen LDL'leri, oksidatif değişimden sonra çöpçü reseptörleri aracılığı ile içlerine alırlar ve

lipidden zengin köpük hücrelerine dönüşürler. Bu inflamatuvar hücreler erken yağlı çizgi lezyonlarının esas kısmını oluştururlar ve yağlı çizgilerin olgun aterosklerotik plaklara dönüşmesinde rol alırlar. Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik reaksiyon varlığını gösterir. Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipidler birikmeye başlar ve aterogeneze yağlı çizgi evresini geçmiştir olur. Yağlı çizginin altında bulunan düz kas hücrelerinin ürettiği bağ dokusu da birikir ve heterojen aterosklerotik lezyonlar oluşur. Bazı plaklar lipidden zengin iken bazıları fakirdir ve morfolojileri farklı komşu plaklar oluşabilir. Olgun plaklar üzerine yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve mikrotrombüsler plaktaki düz kas hücrelerinin daha çok bağ dokusu matriksi üretmelerini uyarabilir. Endotelin sızdırması nedeniyle sadece lipoproteinler değil kandan kaynaklanan albümin ve fibrinojen gibi pekçok bileşen gelişen lezyonlarda yer alır (44).

Diyabetes mellitus (DM) ateroskleroz gelişiminin önemli bir parçası olan vasküler düz kas hücrelerinin aterojenik aktivitelerini uyarır. Yağlı çizginin oluşumunu takiben arterin medial tabakasından yeni oluşan intimal lezyona göç eden düz kas hücrelerinden kaynaklanan kollajen aterom plağını güçlendirir; rüptür ve trombüs oluşma olasılığını azaltır. Yırtılmış ve ölümcül tromboza neden olmuş lezyonların daha az vasküler düz kas hücresi içerdiği gözlemlenmiştir. Diyabetiklerdeki ilerlemiş aterosklerotik lezyonlar kontrollere göre daha az vasküler düz kas hücresi içerir. Bu şekilde hassas plağın yırtılıp üzerine trombüs eklenmesi kararsız anjina, MI ve ani koroner ölüm gibi sendromların en sık nedenidir(45-47).

2.8. DİYABETES MELLİTUSUN ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ

Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlilerde

ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci dereceden akrabalarından erkekte 55 yaş, kadında 65 yaş öncesi KVH hikayesi olması) ve obezite (özellikle santral obezite) önemli risk faktörleridir. Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir;

-Yaşı ≥ 45 olan erkek ve ≥ 50 olan kadın diyabetliler

-Ayrıca yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin olması:

1-Makrovasküler hastalık (sessiz MI, sessiz iskemi, PAH bulguları, karotis arter hastalığı bulguları veya SVO)

2-Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)

3-KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörlerinin olması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda SVO)

4-Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (LDL kolesterol ≥ 200 mg/dl veya kanbasıncı > 180 mmHg)

5-Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler (48).

Diyabetik dislipidemi varlığında artmış küçük yoğun LDL partikülleri ve trigliseridler ile azalmış HDL kolesterol düzeyleri görülür. Boyutlarından dolayı kolaylıkla subendotelyal alana girebilen küçük-yoğun LDL lipoproteinlerin ekstrasvasküler proteoglikanlara bağlanmasında ve oksidatif modifikasyona predispozisyonunda artış olduğu rapor edilmiştir(49). İlerlemiş DM ve insülin rezistansında okside LDL'nin etkileri tanımlanmıştır. HDL kolesterole bağlı revers kolesterol transport işlemini bozmakta ve böylece vasküler lipid retansiyonunu artırmaktadır. DM'da tüm lipoprotein sınıflarının

artmış glikasyonu gösterilmiştir(50). Glikolize LDL, LDL reseptörlerine zayıf olarak bağlanır ve böylece plazmada kalış süreleri artar. Ve muhtemelen arter duvarının ekstraselüler alanında oksidatif modifikasyona uğrarlar. Glikolize LDL, uyarılmış kolesterol dışı akımının bozulmasına ve kolesterol esterlerinin Apo B içeren lipoproteinlere transferini kolaylaştırmaktadır(51). DM'da ileri glikozilasyon son ürünlerinin formasyonu artmıştır. Bu proteinler arteriyel hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanmakta ve böylece intraselüler oksidatif strese yol açmakta, endotel hücre adezyon moleküllerini artırmakta, monosit kemotaksisine neden olmakta, stokin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadırlar. Böylece artmış oksidatif ve glikooksidatif yollar DM'da aterogeneze yol açmaktadır(52).

2.9. GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HbA1c)

Glikoproteinler karbonhidrat moleküllerinin protein moleküllerine enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlarla bağlanması sonucu oluşur. Bu bağlanma proteinlerin serin, asparajin, treonin ve hidroksilizin aminoasitleri ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitler arasında gerçekleşir. Glukozun proteinlere bağlanması non-enzimatik glikozillenme olarak adlandırılır. İnsan hemoglobini diğer birçok protein gibi non-enzimatik glikozilasyona uğrar. HbA' dan non-enzimatik glikozillenme ile HbA1a, HbA1b, HbA1c oluşur. HbA1a, HbA1a1 ve HbA1a2 olarak iki hemoglobin komponenti içerir. HbA1c insan eritrositlerinde en çok bulunan minör hemoglobindir ve total hemoglobinin % 5'ini oluşturur.

Normal insan hemoglobinin ömrü 120 gündür. A2-B2 subünitelerinden oluşan bir tetramerdir. Herbiri oksijen bağlama kapasitesine sahiptir. Erişkin hemoglobininin % 97'si HbA, % 2.5' i HbA2 ve % 0.5' i HbF' dir(53-54).

2.9.1.GLİKOLİZE HEMOGLOBİNİN YAPISI

1966 yılında HbA1c' nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu, tek farkının Beta zincirinin N terminaline bağlanmış bloke edici bir grubun olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda bu grubun bir heksoz olduğu ortaya çıkmıştır. Bunn ve arkadaşları HbA1c'yi hidroliz ederek 1/3 oranında glukoz ve mannoz içeren % 25 redükte şeker ürünü elde etmişlerdir(55).

Hemoglobin molekülündeki potansiyel glikozillenme bölgeleri, 4 polipeptid zincirindeki N-terminal valin kalıntısının amino grupları ve lizin kalıntısının tüm serbest C-amino gruplarıdır. Glukoz birinci reaksiyonda B zincirinin N terminal amino grubuna bağlanarak aldimin yapılı 'schiff bazı' (preA1c) meydana getirir.Oluşan baz oldukça labildir. İkinci reaksiyonla, ketoamin yapılı bir ürüne (amadori ürününe) dönüşür. Amadori ürünü ileri glikozillenme ürünlerini oluşturur. İleri glikozillenme ürünleri geri dönüşümlü olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar (56).

Hemoglobinin glikozilasyonu yavaş gerçekleşir ve eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca devam eder. Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden daha düşük bulunabilir. Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir(53, 57-59).

2.9.2. KAN GLUKOZUNUN HBA1C İLE İLİŞKİSİ

HbA1c irreversibl ve yavaş olarak oluşmaktadır. Bu oluşum non-enzimatik olduğundan glukoz yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak eritrositler glikozillenir. HbA1c son

haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c' nin % 50' sini oluştururken, 30-60. Günler % 30' ini, 60-120. günler de diğer % 20' sini oluşturur. HbA1c arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık A1c normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır. HbA1c değeri hastaların 2-3 aylık ortalama kan glukozu hakkında bilgi verir. Bu testi yaptırmak için hastanın aç olması gerekmez. DCCT çalışmasında kullanılan yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre normal sınırlar % 4-6 arasındadır. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş bu yöntemde A1c'nin non-diyabetik üst sınır %6'dır (ortalama %5.9+2 standart sapma). HbA1c değerlerine göre hastaların ortalama glukoz değerleri hesaplanabilir. DCCT çalışması ile sonuçları 2008 yılında açıklanan A1C'den türetilen ortalama glukoz (ADAG) çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde A1C'ye karşılık gelen ortalama glukoz düzeyleri;

ADAG ortalama glukoz: $28.7 \times A1C - 46.7$ formülünden hesaplanabilir (52).

Tablo 1 :Glisemi ve A1C ilişkisi

A1C (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dl)	ADAG ortalama glukoz (mg/dl)
5	100	97
6	135	126
7	170	154
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

2.9.3. HBA1C' NİN KLİNİK KULLANIMI VE ÖNEMİ

Glikolize hemoglobin uzun süreli glisemik kontrol için kullanılabilen bir markerdir. 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir. Dünya sağlık örgütü erişkinlerde yılda 3-4 kez, ADA (American Diabet Association) stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2 kez, tedavisi değişen veya glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. ADA 2012 'de glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır önerisinde bulunmuştur (48).

Buna göre;

-yaşam beklentisi > 15 yıl ve major komorbidite yok ise A1C ≤ % 6.5 (≤ 48 mmol/mol)

-yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta komorbidite var ise A1C ≤ 7.5 (≤ 58 mmol/mol)

-yaşam beklentisi < 5 yıl major komorbidite var ise A1C \leq 8.5 (\leq 69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir .Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda A1C hedefi pre-konsepsiyon döneminde \leq % 6 (\leq 42 mmol/mol) olmalıdır.

Bu hedef sağlandığı zaman hastalardaki mikrovasküler komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir. HbA1c eritrosit deformabilitesini ve ömrünü azaltır, trombosit agregasyonunu arttırır, lökosit adezyonunu azaltır, kapiller bazal membranda kalınlaşmaya neden olur.

HbA1c diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. DCCT'de glisemik kontrolün altın standardı olarak glikolize hemoglobini kabul etti ve vasküler komplikasyonların azalmış riski için < % 7 değerini uygun olarak kabul etti. Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda HbA1c'nin artmış değerleri KKH ve stroke için bağımsız risk faktörü olarak kabul edildi(60-62).

Agresif glisemik kontrolün Tip 1 DM' da mikrovasküler komplikasyonların olasılığını azalttığı DCCT' de 1993' de raporlandı. Yine standart glisemik kontrol ile karşılaştırıldığında mikrovasküler olayların azaltılmasında yoğun glisemik kontrolün etkisi Tip 2 diyabet için UKPDS (63), VAD-T (64),ADVANCE (65) çalışmalarında gösterilmiştir.

Tablo 2 :A1C'yi % 1 düşürmenin komplikasyon gelişme riskine etkisi

Tip 1 diyabet (DCCT)	Tip 2 diyabet (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30 azalır.	Miyokard infarktüsü riski %18
-	Mikrovasküler kompl. riski %35 azalır.

65 yaş üzeri kişilerde , 10 yıllık yaşam beklentisi düşük ve eşlik eden hastalıkları olan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. Sonuçları 2007 ve 2008 yılında açıklanan ACCORD ve VAD-T çalışmalarında yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün kardiyovasküler olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

Ravipati ve arkadaşları diyabetik hastalarda KKH' lığının ciddiyeti ve HbA1c arasında direkt bir korelasyon gözlemladiler. Oysa ki düzelmiş glisemik kontrol diyabetiklerde kardiyo vasküler olayların riskini oldukça azaltabilir(66).

Nakamura ve arkadaşları KAH olan tip 2 diyabetik hastalarda ileri glikasyon son ürünleri için reseptörün solubl formlarının arasında önemli ilişki tespit edildi (67).

Birkaç araştırmacı HbA1c ve lipid profilleri arasında önemli korelasyon rapor etti ve dislipideminin normalizasyonunda glisemik kontrolün önemini vurgulamışlardır(68).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde takip edilen hastaların epikrizleri çıkarıldı. Bunların arasından çalışma kriterlerine uyan 1002 adet Tip 2 DM'lu hastanın dosyası cross sectional olarak incelendi.

3.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri

-Tip 2 DM'lu hastalar,

3.2. Çalışma Dışı Bırakılanlar

- Tip 1 DM

-Gestasyonel DM

-Sekonder DM

-Ketoasidoz

-Hiperosmolar sendrom

-Akut koroner sendrom

-Beslenme bozukluğu

-Lipid profilini etkileyen ilaç kullanımı(en az 3 aydır kullanmıyor olmak)

-Sekonder Hiperlipidemi

-Ailevi Hiperlipidemi

-Böbrek yetmezliği, hipotroidizm, karaciğer yetmezliği

Hastaların cinsiyet, yaş, HbA1c, diyabet süresi ve lipid düzeyleri incelendi. HbA1c düzeyleri HPLC (yüksek performanslı likit kromatografi) metoduyla, kan lipidleri ise 12 saatlik açlık sonrası otoanalizörler ile spektrofotometrik yöntemle bakıldı. LDL kolesterol, trigliserid düzeyi 400 mg/dl'nin altındaki hastalarda Friedewald formülü ile hesaplandı. Trigliserid düzeyi 400 mg/ dl'nin üzerinde olanların LDL kolesterol değerleri kullanılmadı.

HbA1c düzeylerine göre hastalar; HbA1c <6.5, HbA1c 6.51-9 ve HbA1c >9.01 olarak 3 gruba ayrıldı.

Veriler bilgisayara kaydedildi. Verilerin istatistiki analizinde SPSS programının (Statistical Package For Social Science) 15.0 versiyonu kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin çoklu grup analizinde varyans analizi tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerin çoklu grup analizlerinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkili grup analizlerinde normal dağılım gösteren gruplarda Student T testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin korelasyon analizinde Pearson ve ki kare korelasyon testi kullanıldı. $P \leq 0.05$ istatistiki olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 1002 hasta dahil edildi. Bunların 579 tanesi (% 57,8'i) kadın, 423 tanesi (% 42,2'si) erkek idi.

Çalışmamızda kadın hastaların yaş ortalaması $56,3 \pm 10,4$ yıl, erkek hastaların yaş ortalaması $56,7 \pm 10,8$ yıl idi.

Kadın hastaların HbA1c ortalaması $\%8,5 \pm 2,1$, erkek hastaların HbA1c ortalaması $\%8,8 \pm 2,1$ yıl idi.

Kadın hastaların total kolesterol ortalaması $214,3 \pm 38,9$ mg/dl, erkek hastaların total kolesterol ortalaması $202,6 \pm 37,5$ mg/dl idi.

Kadın hastaların trigliserid ortalaması $182,5 \pm 105$ mg/dl, erkek hastaların trigliserid ortalaması $184,6 \pm 102,7$ mg/dl idi.

Kadın hastaların LDL kolesterol ortalaması $135,2 \pm 32,6$ mg/dl, erkek hastaların LDL kolesterol ortalaması $129,4 \pm 32,7$ mg/dl idi.

Kadın hastaların HDL kolesterol ortalaması $43,8 \pm 11,2$ mg/dl, erkek hastaları HDL kolesterol ortalaması $38,4 \pm 10,2$ mg/dl idi.

Kadın hastaların ortalama diyabet süresi $6,8 \pm 6,6$ yıl, erkek hastaların ortalama diyabet süresi $6,5 \pm 7,1$ yıl idi.

Tablo 3 :Kadın ve erkek hastalarda parametrelerin ortalamaları

	kadın hastalar(n=579)		erkek hastalar (n=423)	
	Ortalama		Ortalama	
Yaş	56,3	$\pm 10,4$	56,7	$\pm 10,8$
HbA1c	8,5	$\pm 2,1$	8,8	$\pm 2,1$
total kolesterol	214,3	$\pm 38,9$	202,6	$\pm 37,5$
Trigliserid	182,3	$\pm 105,0$	184,6	$\pm 102,7$
LDL kolesterol	135,2	$\pm 32,6$	129,4	$\pm 32,7$
HDL kolesterol	43,8	$\pm 11,2$	38,4	$\pm 10,2$
diyabet süresi	6,8	$\pm 6,6$	6,5	$\pm 6,4$

Yaş gruplarına bakıldığında;

30-39 yaş arası 57 kişi vardı, bu rakam totalin % 5,7'si idi. Bunların 33'ü kadın (%3,3), 24'ü erkek(%2,4) idi.

40-49 yaş arası 196 kişi vardı, bu rakam totalin % 19,6'sı idi. Bunların 122'si kadın (%12,2), 74'ü erkek (%7,4) idi.

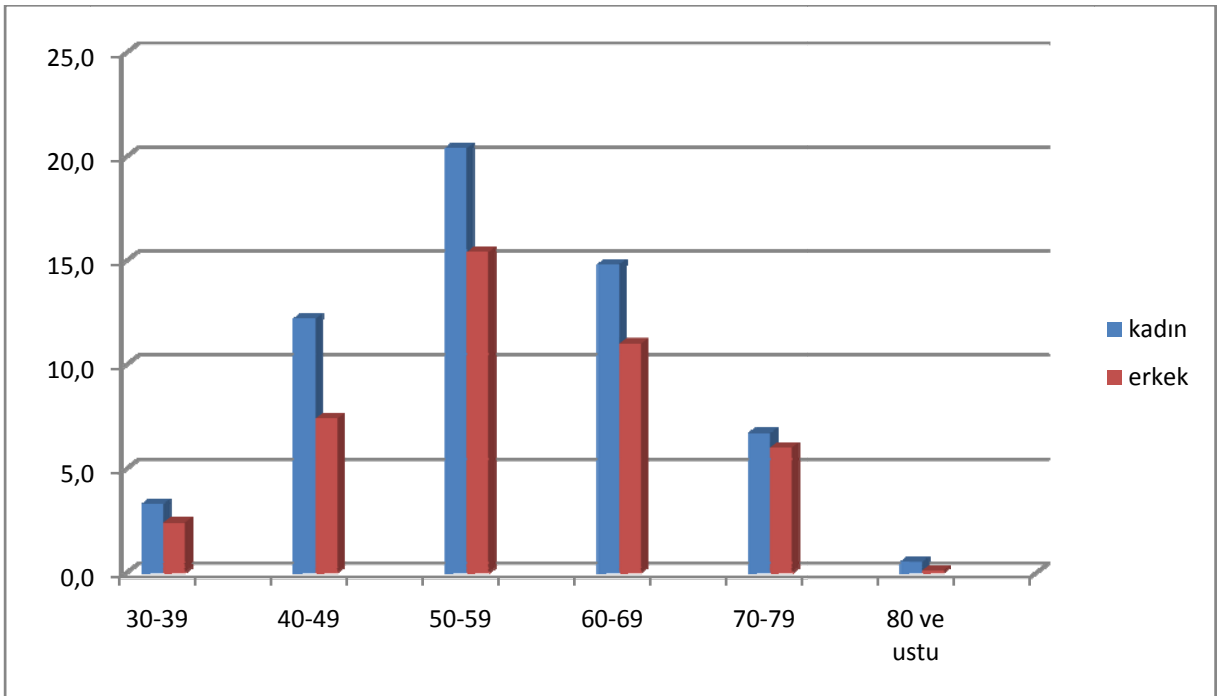
50-59 yaş arası 358 kişi vardı. Bu rakam totalin %35,7'si idi. Bunların 204'ü kadın (%20,4), 154'ü erkek (%15,4) idi.

60-69 yaş arası 258 kişi vardı. Bu rakam totalin %25,7'si idi. Bunların 148'i kadın (% 14,8), 110'u erkek (%11) idi.

70-79 yaş arası 127 kişi vardı. Bu rakam totalin % 12,7'si idi. Bunların 67'si kadın (%6,7), 60'ı erkek (%6) idi.

80 yaş üstü 6 kişi vardı. Bu rakam totalin % 0,6'sı idi. Bunların 5'i kadın (%0,5), 1 tanesi erkek (%0,1) idi.

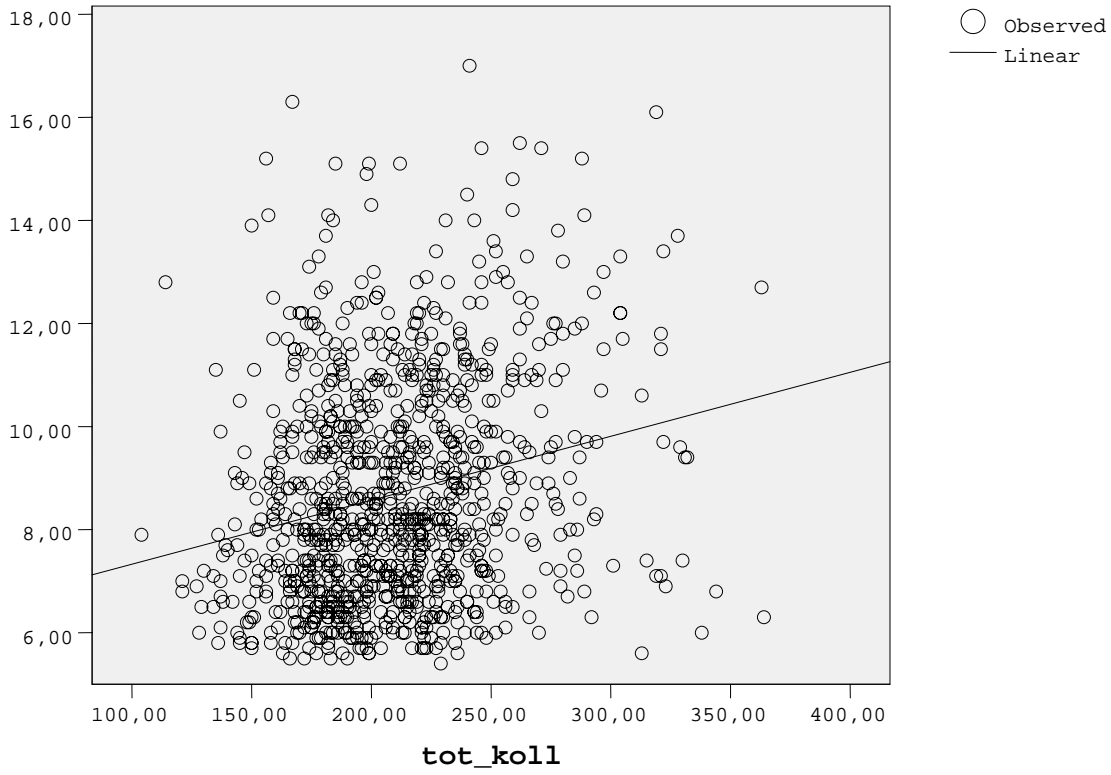
Kadın ve erkek hastaların yaş aralığına göre dağılım grafiği



Çalışmaya katılan tüm hastaların HbA1c ile total kolesterol arası korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak pozitif yönde güçlü derecede anlamlı bir ilişki vardı. ($p \leq 0,001$ $r:0,22$)

HbA1c-total kolesterol korelasyon grafiği

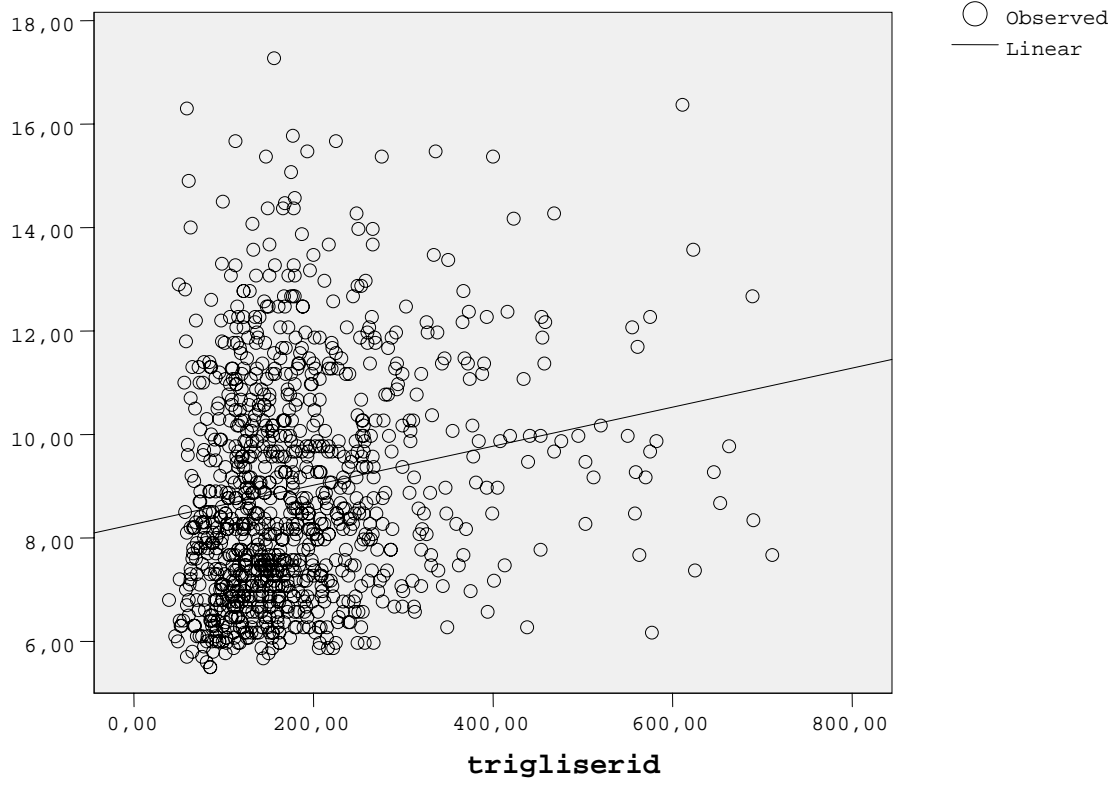
hba1c



Çalışmaya katılan tüm hastaların HbA1c ile trigliserid arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak pozitif yönde güçlü derecede anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.001$ ve $r:0,18$).

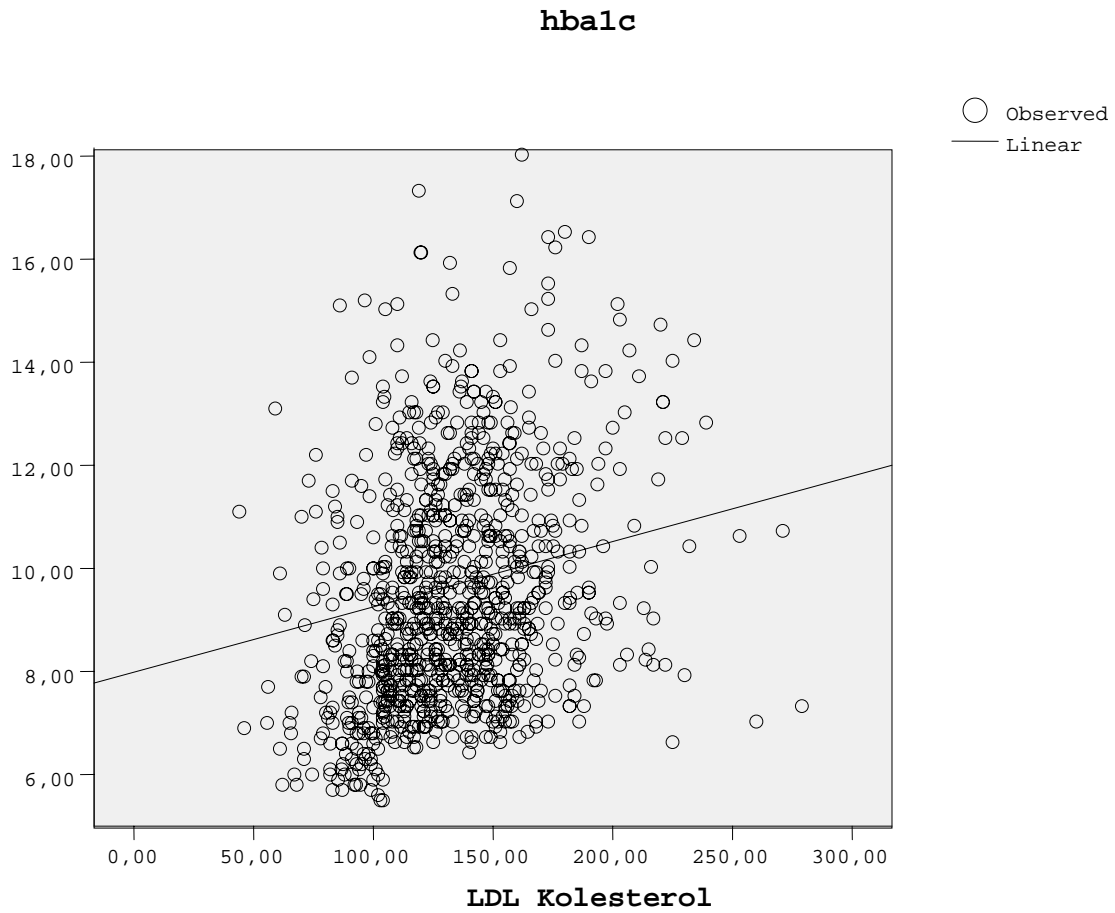
HbA1c-trigliserid korelasyon grafiği

hba1c



Çalışmaya katılan tüm hastaların HbA1c ile LDL arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak pozitif yönde güçlü derecede anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.001$ ve $r: 0.19$)

HbA1c-LDL kolesterol korelasyon grafiği

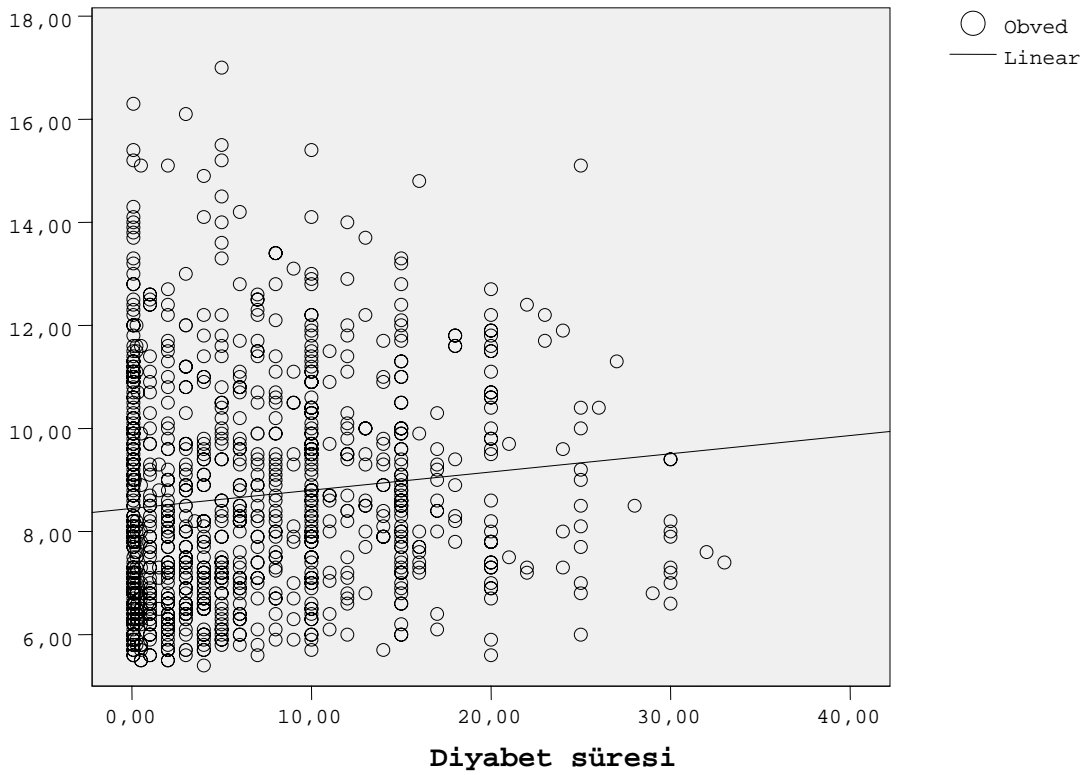


Çalışmaya katılan tüm hastaların HbA1c ve HDL arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p: 0.9$)

Çalışmaya katılan tüm hastaların HbA1c ile diyabet süresi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak pozitif yönde güçlü derecede anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.001$ ve $r: 0.11$).

HbA1c –diyabet süresi korelasyon grafiği

hba1c



Çalışmaya katılan tüm hastaların HbA1c ve yaş arası korelasyon ,değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.86).

Total kolesterol ile diyabet süresi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.21).

Trigliserid ile yaş arası korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.8).

Trigliserid ile diyabet süresi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.26).

LDL kolesterol ile yaş arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.88).

LDL kolesterol ile diyabet süresi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.27).

HDL kolesterol ile yaş arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.95).

Diyabet süreleri ile yaş arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde pozitif yönde güçlü derecede bir ilişki var idi (p<0.001 ve r:0.30).

Tablo 4 :HbA1c ve diğer parametreler arasındaki korelasyon tablosu

	HbA1c pearson	HbA1c p	Yaş pearson	Yaş p	DM_süresi pearson	DM_süresi p
Yaş	0,005	0,86			0,301	0,000
T.kolesterol	0,223**	0,000	-0,044	0,16	-0,039	0,21
Trigliserid	0,183**	0,000	-0,054	0,87	-0,036	0,26
LDL kolesterol	0,193**	0,000	-0,005	0,88	-0,36	0,27
HDL kolesterol	0,003	0,93	-0,002	0,95	0,083**	0,008
Diyabet süresi	0,112	0,000	0,301**	0,000		

**korelasyon $p \leq 0,01$ seviyesinde anlamlıdır

Korelasyonda anlamlı çıkan parametrelerin regresyon analizi yapıldığında ; HbA1c ve total kolesterol arasında bir ilişki vardı ve HbA1c deki bu değişikliğin % 5'i total kolesterol seviyesi ile ilişkili idi ($r^2:0,05$).

HbA1c ve trigliserid arasında bir ilişki vardı ve HbA1c'deki bu değişikliğin % 3'ü trigliserid seviyesi ile ilişkili idi ($r^2:0,033$).

HbA1c ve LDL kolesterol arasında bir ilişki vardı ve HbA1c'deki bu değişikliğin % 3'ü LDL kolesterol ile ilişkili idi ($r^2:0,03$).

HbA1c ve diyabet süresi arasında bir ilişki vardı ve HbA1c'deki bu değişikliğin %1'i diyabet süresi ile ilişkili idi ($r^2:0,01$).

Bunlar arasında HbA1c'yi en çok etkileyen faktörü bulabilmek için çoklu regresyon analizi yapıldı. Ve trigliserid değerinin HbA1c'yi en çok etkileyen faktör olduğu bulundu ($p < 0,001$).

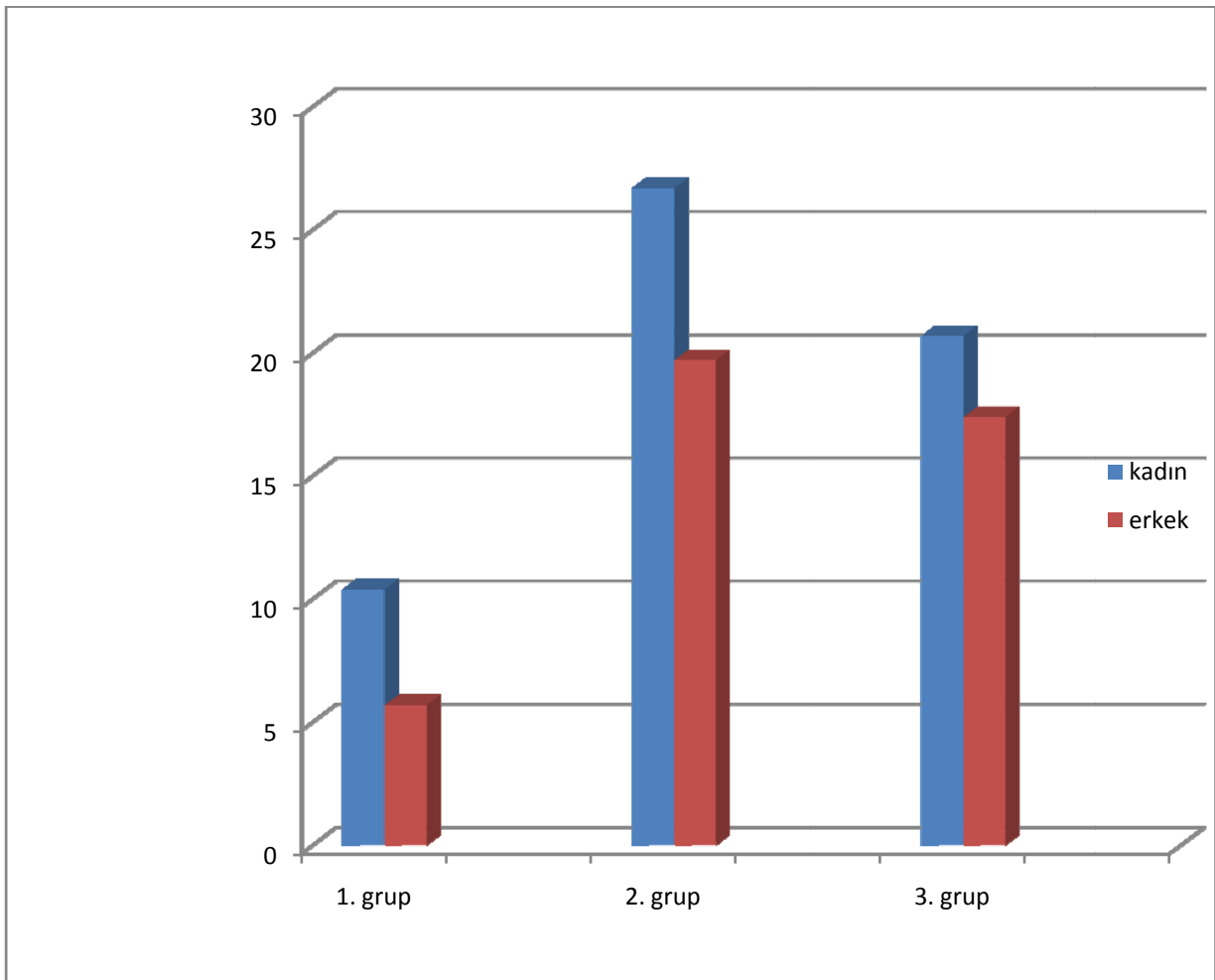
Çalışmamızda HbA1c'yi 3 gruba ayırdık.HbA1c'si %0-6,5 arasında olanlar 1. grup,HbA1c'si %6,51-9 arasında olanlar 2. grup, HbA1c'si % 9,01 ve üzerinde olanlar 3. grup olarak tasnif edildi.

Birinci grupta 104 kadın (totalin %10,4'ü) ve 57 erkek (totalin %5,7'si), toplam 161 (totalin %16,1'i) kişi vardı.

İkinci grupta 268 kadın (totalin %26,7'si) ve 192 erkek (totalin %19,7'si), toplam 460 (totalin %45,9'u) kişi vardı.

Üçüncü grupta 207 kadın (totalin %20,7'si) ve 174 erkek (totalin %17,4'ü), toplam 381 (totalin %38'i) kişi vardı.

HbA1c gruplarının cinsiyete göre dağılım grafiği



Birinci grubun HbA1c ortalaması %6,1±0,2, total kolesterol ortalaması 198,6±36,5 mg/dl, trigliserid ortalaması 152,7±76,5 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 125±32,7 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 43,1±11,5 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 3,7±3,1 yıl, yaş ortalaması 55,6±10.8 yıl olarak bulundu.

İkinci grubun HbA1c ortalaması %7.6±0.7, total kolesterol ortalaması 205.4±36.8 mg/dl, trigliserid ortalaması 176.1±99.6 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 130,4±30.5 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 40,8±10.5 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 7,1±7.1 yıl, yaş ortalaması 56.9±10.6 olarak bulundu.

Üçüncü grubun HbA1c ortalaması %10.9±1.5, total kolesterol ortalaması 218.6±40 mg/dl, trigliserid ortalaması 204.9±115.3 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 139.1±34.3 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 41.7±11.5 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 7.4±6.8 yıl, yaş ortalaması 56.4±10.4 yıl olarak bulundu.

Tablo 5 : HbA1c gruplarında parametrelerin ortalamaları

	1. Grup	2. grup	3. grup
Yaş	55,6±10,8	56,9±10,6	56,4±10,4
HbA1c	6,1±0,2	7,6±0,7	10,9±1,5
Total kolesterol	108,6±36,5	205,4±36,8	218,6±40
Trigliserid	152,7±76,5	176,1±99,6	204,9±115,3
LDL kolesterol	125±32,7	130,4±30,5	139,1±34,3
HDL kolesterol	43,1±11,5	40,8±10,5	41,7±11,5
Diyabet süresi	3,7±3,1	7,1±7	7,4±6,8

Gruplar arasında HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001). HDL kolesterol ve yaş açısından fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,081 ve 0,40).

Grupların total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında p≤0,001 düzeyinde farklılık olduğu görülmektedir. Farkı yaratan ise üçüncü gruptur. Ancak HDL kolesterol ve yaş açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Birinci gruptaki kadınların yaş ortalaması 56.5 ± 10.4 yıl, HbA1c ortalaması $\%6.08 \pm 0.28$, total kolesterol ortalaması 203 ± 34.4 mg/dl, trigliserid ortalaması 152.2 ± 76 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 127.7 ± 30.5 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 45.2 ± 11.5 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 3.5 ± 3.4 yıl olarak tespit edildi.

İkinci gruptaki kadınların yaş ortalaması 55.9 ± 10.6 yıl, HbA1c ortalaması $\%7.6 \pm 0.6$, total kolesterol ortalaması 211.1 ± 37.9 mg/dl, trigliserid ortalaması 179.4 ± 105.9 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 133.3 ± 31.1 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 42.6 ± 11.1 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 6.6 ± 6.5 yıl olarak tespit edildi.

Üçüncü gruptaki kadınların yaş ortalaması 56.9 ± 10.1 yıl, HbA1c ortalaması $\%10.9 \pm 1.5$, total kolesterol ortalaması 223.9 ± 40.3 mg/dl, trigliserid ortalaması 201 ± 114.5 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 141.8 ± 34.4 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 44.6 ± 11.1 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 8.7 ± 7.08 yıl olarak bulundu.

HbA1c'lerine göre gruplara ayrılan kadın hastalarda grup birbirleri ile karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, diyabet süresi açısından $p \leq 0,001$ düzeyinde farklılık olduğu görülmektedir. Farkı yaratan ise üçüncü gruptur. Ancak HDL kolesterol ve yaş açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Birinci grupta 57, ikinci grupta 192, üçüncü grupta 174 tane erkek hasta vardı.

Birinci gruptaki erkek hastaların yaş ortalaması 54 ± 11.4 yıl, HbA1c ortalaması $\%6.1 \pm 0.2$, total kolesterol ortalaması 190.2 ± 39 mg/dl, trigliserid ortalaması 153.4 ± 78.1 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 120.2 ± 36.1 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 39.3 ± 10.4 mg/dl olarak saptandı.

İkinci gruptaki erkek hastaların yaş ortalaması 58.3 ± 10.4 yıl, HbA1c ortalaması $\%7.7 \pm 0.6$, total kolesterol ortalaması 197.5 ± 33.7 mg/dl, trigliserid ortalaması 171.4 ± 90.8 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 126.8 ± 29.4 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 38.5 ± 9.3 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 7.7 ± 7.6 yıl olarak tespit edildi.

Üçüncü gruptaki hastaların yaş ortalaması 55.8 ± 10.8 yıl, HbA1c ortalaması $\%10.9 \pm 1.5$, total kolesterol ortalaması 212.3 ± 38.8 mg/dl, trigliserid ortalaması

209,5±116,3 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 135,8±34,1 mg/dl, HDL kolesterol ortalaması 38,1±11 mg/dl, diyabet süresi ortalaması 5,9±5,8 yıl olarak saptandı.

HbA1c'lerine göre gruplara ayrılan kadın ve erkek hastalarda grup birbirleri ile karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, diyabet süresi açısından $p \leq 0,001$ düzeyinde farklılık olduğu görülmektedir. Farkı yaratan ise üçüncü gruptur. Ancak HDL kolesterol ve yaş açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrol derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Günlük glisemik kontrolün takibinde kan glukoz ölçümleri kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmaktadır. HbA1c non-enzimatik olarak hemoglobinin glikozillenmesi sonucu oluşur. HbA1c ortalama 3 aylık kan glukozu hakkında bilgi verir. Diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin tahmininde HbA1c ölçümünün yararlı olduğu ve glisemik kontrolün takibinin HbA1c ile yapılabileceği gösterilmiştir(70). Artmış HbA1c seviyeleri diyabetli ve diyabetsiz bireylerde KKH ve inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir(61-62). Ravipati ve arkadaşları (66) diyabetli hastalarda KAH ciddiyeti ve HbA1c arasında ciddi bir ilişki gözlemlədiler. Düzelmiş glisemik kontrol hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların önlenmesi için dislipidemi tedavisinden daha önemli olabilir(71). Düzelmiş glisemik kontrol diyabetiklerde kardiyovasküler olayların riskini azaltabilir(72-73). HbA1c seviyesinin % 0,2 azaltılması mortaliteyi % 10 azaltabilir (74). The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c'nin% 7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon riskini azalttığı kanıtlanmıştır.(60)

Biz çalışmamızda N.E.Ü.M.T.F. Endokrin ve Metabolizma polikliniğine müracaat eden, Tip 2 DM'u olan ve lipid profilini etkileyen ilaç kullanmayan hastalar arasından çalışma kriterlerine uyan 1002 adet hastanın dosyasını cros sectional olarak değerlendirdik.

Hastaların %57,8'i kadın, %42,2'si erkek olarak saptandı. Literatürde ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) 24788 kişi ile yapılmış ve çalışmaya katılanların % 55'i kadın, % 45'i erkek olarak saptanmıştır (75)

2004 yılında Daghash ve arkadaşları 25-65 yaş arasında 180 diyabetli ve 180 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada diyabetik hastaların total kolesterol düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır(76).

Bizim çalışmamızda da hastaların total kolesterol düzeyleri kadın hastalarda ortalama $214,3 \pm 38,4$ mg/dl, erkek hastalarda ortalama $202,6 \pm 37,5$ mg/dl olarak yüksek saptanmıştır.

Tip 2 diyabetli hastalarda yaygın görülen lipid metabolizma bozukluklarından biri HDL kolesterol düzeylerinin düşüklüğüdür. Diyabette, HDL kolesterol seviyesinin düşük olmasının bir nedeni de, HDL' nin glikozillenmesinden dolayıdır; böylece HDL kolesterolün yıkımı artmakta ve dolaşımında seviyesi düşmektedir(77).

Rainwater ve arkadaşlarının (78) yaptıkları 81 Tip 2 diyabet hastasından oluşan vaka kontrol çalışmasında, diyabet grubunun plazma HDL kolesterol seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu(76, 79-83). Buna benzer pek çok çalışmada diyabetik hastalarda HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise tüm diyabetiklerde HDL kolesterol düzeyi kadın hastalarda ortalama $43,8 \pm 11,2$ mg/dl, erkek hastalarda ortalama $38,4 \pm 10,2$ mg/dl olarak tespit edildi.

Tip 2 DM'ta lipid metabolizma bozukluğunun, en yaygın görülen bir diğer şekli de trigliserid düzeyinin yüksek oluşudur(84). Diyabetteki trigliserid metabolizmasında en önemli iki mekanizma bilindiği üzere VLDL'lerin aşırı üretimi ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin, LPL tarafından lipolizinde defekt bulunmasıdır(85). Diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliğinin gösterildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ortalama trigliserid düzeyi 186-197 mg/dl civarındadır(76, 78, 86). NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında da 50 yaş üzerindeki diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliği % 62 ve HDL kolesterol düşüklüğü % 60 oranında bulunmuştur(87).

Bizim çalışmamızda ise tüm diyabetik kadın hastalarda ortalama trigliserid düzeyi $182,3 \pm 105$ mg/dl, erkek hastalarda ortalama trigliserid düzeyi $184,6 \pm 102,7$ mg/dl olarak tespit edilmiştir.

LDL kolesterol düzeyi diyabetik hastalarda artmış veya normal düzeylerde olabilir. Ancak aterojenik özellikteki küçük-yoğun LDL kolesterol düzeyi artmıştır. Diyabetik hastalarda NCEP ATP III' e göre 100 mg/dl' nin üzerindeki LDL kolesterol düzeyleri kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır. Diyabetes Mellitus kardiyovasküler hastalık

eşdeğeri olarak kabul edildiğinden, diyabetik hastalarda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenmektedir(88).

Amerikada 2002 yılında 4085 Tip 2 DM'lu hasta izlenmiş ve bunların % 58'inde serum LDL kolesterol seviyeleri 130 mg/dl'ye eşit veya daha fazla olduğu görülmüştür(83). Hindistan'da 2006 yılında Tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada, dislipidemi prevalansı diyabetik hasta popülasyonunda yüksek bulunmuş ve popülasyonun % 45,26'sında LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl' nin üzerinde saptanmıştır(89).

Bizim çalışmamızda ise diyabetik kadın hastaların LDL kolesterol ortalaması 135.2±32.6 mg/dl, erkek hastaların LDL kolesterol ortalaması 129,4±32,7 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Diyabetin metabolik durumunu yansıtmada HbA1c ölçümleri günümüzdeki en önemli kabul görmüş bir laboratuvar göstergesidir. HbA1c'nin artması DM' lu hastalarda KAH ve inme sıklığının artması ile ilişkilidir. İskemik inme geçiren diyabetiklerde HbA1c'deki artışa LDL kolesterol düzeyindeki yükseklik eşlik etmektedir(62). KAH olan diyabetiklerde kötü glisemik kontrol ile LDL-kolesterol,ve trigliserid düzeyinde artış, HDL kolesterolde de azalmanın beraberliği gözlemlendi(61). Ravipati ve arkadaşları diyabet hastalarında HbA1c ile KKH arasında direkt olarak ilişki saptamışlardır. HbA1c ile serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları arasındaki ilişki hakkında farklı sonuçlar bildirilmiştir(61-62, 66).

Yamamoto ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı bir çalışmada kan şeker düzeyleri kontrol edilmemiş 32 Tip 2 DM'lu hasta, 12 ay boyunca denetime alınmış ve HbA1c düzeyleri % 10,3'ten % 8,7'ye indirilmiştir. Bu çalışma sonunda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein (a) düzeylerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır(90).

Sıkı glisemi kontrolü sağlanmış Tip 2 DM'lu hastalarda Kawasumi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HbA1c'deki %0.2 den fazla artış ve azalma olan gruplar birbirleri ile karşılaştırılmış, 3 yılın sonunda HbA1c'de % 5,8'den % 6,4'e artış bile carotis arter intima media kalınlığında artış ile sonuçlanmıştır. Glisemik kontrolde iyileşmenin kardiyovasküler olaylarda gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu

sonuç glisemi kontrolünün ateroskleroz ve makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini ortaya koymaktadır(73).

Petiti ve arkadaşları Tip 2 DM'lu gençlerde yaptıkları çalışmada, HbA1c'deki her 1 ünitelik artış ile total kolesterolde 8,1 mg/dl, LDL kolesterolde 3,8 mg/dl, non-HDL kolesterolde ise anlamlı değişiklik olmadığını buldular. Ayrıca trigliserid düzeyi logaritmasının, HbA1c ile korele olarak arttığını saptadılar(91).

Peterson ve arkadaşları(92), yine Flock ve arkadaşlarının(93) Pima yerlilerinde yaptıkları çalışmalarda HbA1c ile serum trigliserid, total kolesterol konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

El-Hazmi ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da 2835 diyabetik hastada yaptığı bir çalışmada glukoz artışı ile total kolesterol, trigliserid, VLDL kolesterol ve HbA1c parametrelerinin artışı arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır(94).

Wagner ve arkadaşlarının Tip 2 DM'lu 56 hastada yaptığı bir çalışmada kötü glisemik kontrolün LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde artışa, apolipoprotein A1 ve HDL kolesterol düzeyinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır(95).

H. Ahmed Khan ve arkadaşları 2006 yılında yaklaşık 2220 (1148 erkek, 1072 kadın) Tip 2 diyabet hastasını araştırmışlardır. Hastaları HbA1c düzeylerine göre 3 gruba ayırmışlardır. 1. Grup HbA1c'si ≤ 6 olanlar, 2. Grup HbA1c'si 6-9 arasında olanlar, 3. Grup ise HbA1c'si 9 ve üstünde olanlar olarak ayırmışlardır. Bu çalışmanın sonunda HbA1c ile trigliserid arasında doğru, HDL kolesterol ile arasında ters bir ilişki mevcut idi. LDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonu arasında ise özellikle HbA1c 'si ≥ 9 olan hastalarda belirgin artış olmakta idi. HbA1c ile dislipidemi arasında lineer bir ilişki saptanmıştır(68).

Yine HbA1c ile lipid profili arasında anlamlı korelasyon bulunan ve dislipideminin kontrolünde diyabetin iyi tedavisinin önemi birkaç araştırmacının benzer sonuçları ile elde edilmiştir((96-97).

Biz de çalışmamızda HbA1c ile total kolesterol, trigliserid düzeyi ve LDL kolesterol arasında pozitif yönde anlamlı derecede korelasyon tespit ettik. HbA1c ile

HDL kolesterol arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

Yine biz de çalışmamızda HbA1c'yi düzeylerine göre 3 gruba ayırdık. HbA1c değeri $\leq 6,5$ olanları 1. Grup, HbA1c değeri 6,51-9 arasında olanları 2. Grup, HbA1c değeri $\geq 9,01$ olanları 3. Grup olarak ayırdık. Gruplar arasında HbA1c, total kolesterol, trigliserid düzeyleri, LDL kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi. HDL kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise HbA1c değeri $\geq 9,01$ olan hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonu açısından belirgin fark vardı

Sonuç olarak bu çalışmada; lipid düzeylerini etkileyecek başka nedenler olmadıkça glisemik regülasyon derecesinin lipid profili ile korele olduğu ve HbA1c'nin sadece glisemik kontrolün güvenilir bir biyomarkeri değil aynı zamanda diyabetik hastalarda iyi bir lipid prediktörü olduğunu tespit ettik.

Ayrıca HbA1c ve lipid değerleri arasındaki pozitif korelasyondan yola çıkarak lipid değerleri yüksek olan hastaların diyabet açısından taranması gerektiği kanaatine vardık.

6. ÖZET

Diyabetes Mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Ateroskleroz eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.

Diyabet KVH için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu risk beraberindeki dislipidemiler ile daha da artar. Diyabetik hastalarda HDL kolesterol seviyesinde düşüş, plazma trigliserid seviyesinde artış ve küçük-yoğun LDL kolesterol partiküllerinde artış sık görülen lipid anormallikleridir;bu durum diyabetik dislipidemi,toksik triad, aterojenik dislipidemi olarak adlandırılır. Bu diyabetik lipid profili, diyabet aşikar hale gelmeden çok daha önce ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde iyi glisemik kontrolün belirteci olarak HbA1c güvenle kullanılmaktadır. Çalışmamızda iyi glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c'nin lipid düzeyleri için de bir gösterge olup olmayacağını araştırdık. Bu amaçla çalışmamıza 1002 adet Tip 2 diyabetli hasta dahil edildi. Sonuç olarak her iki cinste de HbA1c düzeyleri ile total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p \leq 0,001$). HbA1c düzeylerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. Grup HbA1c \leq %6,5; 2. Grup HbA1c %6,51-%9; 3. Grup \geq %9,01 olarak tasnif edildi. Gruplar arasında HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p \leq 0,001$). HDL kolesterol ve yaş açısından fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,081 ve 0,40). Grupların total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında $p \leq 0,001$ düzeyinde farklılık olduğu görülmektedir. Farkı yaratan ise üçüncü gruptur. Ancak HDL kolesterol ve yaş açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Bu konuda yapılan çalışmalar ve çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre diyabetik hastalarda HbA1c düzeyleri sadece glisemik kontrol göstergesi değil, aynı zamanda iyi bir lipid belirteci olarak da değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabet, HbA1c, glisemik kontrol, lipid profili

6. ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic hyperglycemic metabolic disease, results from absolute or relative lack of insulin hormone secretion and / or insulin action that leads to disturbance in carbohydrate, fat and protein metabolism. It is considered to be equivalent to atherosclerosis.

Diabetes is an independent risk factor for CVD and this risk increases even more with the accompanying dyslipidemia. In diabetic patients, decrease in HDL cholesterol levels, increased levels of plasma triglycerides and increased small-dense LDL cholesterol particles are common lipid abnormalities. This situation is referred as diabetic dyslipidemia, toxic triad and atherogenic dyslipidemia. This lipid profile of diabetes occurs much earlier before diabetes become obvious.

Nowadays, HbA1c is safely used marker of good glycemic control. In our study, we investigated that whether HbA1c is an indicator lipid levels or not. One thousand and two type 2 diabetic patients were enrolled in the study. As a result, statistically significant positive correlation was found between HbA1c levels and total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol levels in both sexes ($p \leq 0.001$). Patients were divided into 3 groups according to HbA1c levels; 1. Group HbA1c $\leq 6.5\%$; 2. Group HbA1c 6.51- 9%; 3. Group HbA1c $\geq 9.01\%$. Between groups, there was a statistically significant difference in terms of duration of diabetes, HbA1c, total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol ($p \leq 0.001$). There was no difference in terms of HDL cholesterol and age ($p: 0.081$ and 0.40 , respectively). In both groups, there was a difference in terms of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides when compared with each other ($p \leq 0.001$). The difference is because of third group. However, there was no statistically significant difference between HDL cholesterol and age.

In conclusion, studies about this mention and the data we obtained in the present study showed that HbA1c levels in diabetic patients is not only marker of glycemic control, but also may be interpreted as a good marker of lipid profile.

Key Words: Type 2 diabetes, HbA1c, glycemic control, lipid profile

KAYNAKLAR

1. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 3rd Edition by Pamela C. Champe and Richard A. Harvey. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD 2005.
2. Practical Approach to Diagnosis and Management of Lipid disorders : Stephen J. Nicholls, Pia Lundman 2011/chapter 2
3. Internal Diabetes Federation's Diabetes atlas, 3rd (2007) and 4th (2009) edition.
4. Golden SH. Emerging therapeutic approaches for the management of diabetes mellitus and macrovascular complications. *Am J Cardiol.* 2011 Aug 2;108(3 Suppl):59B-67B.
5. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1134-46.
6. Paul Poirier and Jean Pierre Despres, Lipid disorders in diabetes: Text book of diabetes, 3rd edition (2003), 54.1-54.21.
7. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 2002 May;3(1):47-51.
8. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA: Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 24:1422–1427, 2001.
9.) Gingsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000-;106:453-8.
10. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998 Sep;21(9):1414-31.
11. Zimmet PZ, Alberti KG. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet.* 1997 Jul;350 Suppl 1:S11-4.
12. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14.
13. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:295-315.
14. doi: 10.2337/diacare.26.2007.S83
Diabetes Care January 2003 vol. 26 no. suppl 1 s83-s86
15. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1985 Nov;110(5):1100-7.
16. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009 Mar;5(3):150-9.
17. (1997) U.K. Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 20: 1683–1687
18. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998 Mar 14;316(7134):823-8.
19. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Devereux RB, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Mar;20(3):830-5.
20. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol.* 1992 Sep 15;70(7):733-7.
21. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary

- heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):37-45.
22. Hamstein A, Karpe F. Triglycerides and coronary heart disease- has epidemiology given us the right answer? In: Betteridge DJ, editor. *Lipids: current perspectives*. London: Martin Dunitz, 1996:43-68.
 23. Syvanne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1997 Jul;350 Suppl 1:S120-3.
 24. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):1-4.
 25. Muacevic-Katanec D, Reiner Z. Diabetic dyslipidemia or 'diabetes lipidus'? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Mar;9(3):341-8.
 26. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):965-71.
 27. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, Sharma K, Cheng W, Pearce SF, et al. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J Biol Chem*. 1999 Jul 2;274(27):19055-62.
 28. Ebara T, Conde K, Kako Y, Liu Y, Xu Y, Ramakrishnan R, et al. Delayed catabolism of apoB-48 lipoproteins due to decreased heparan sulfate proteoglycan production in diabetic mice. *J Clin Invest*. 2000 Jun;105(12):1807-18.
 29. Toh SA, Rader DJ. Dyslipidemia in insulin resistance: clinical challenges and adipocentric therapeutic frontiers. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Aug;6(7):1007-22.
 30. Stralfors P, Honnor RC. Insulin-induced dephosphorylation of hormone-sensitive lipase. Correlation with lipolysis and cAMP-dependent protein kinase activity. *Eur J Biochem*. 1989 Jun 15;182(2):379-85.
 31. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997 Jan;46(1):3-10.
 32. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1496-504.
 33. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care*. 1991 Sep;14(9):839-55.
 34. Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, Game F, Mitcheson J, Winocour PH, et al. Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*. 1993 Jul;13(7):1046-52.
 35. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993 Jul;92(1):141-6.
 36. Wagner AM, Perez A, Calvo F, Bonet R, Castellvi A, Ordonez J. Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999 May;22(5):812-7.
 37. Hopkins GJ, Barter PJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins and hepatic lipase in determining the particle size and composition of high density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1986 Dec;27(12):1265-77.
 38. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001 Dec 15;358(9298):2026-33.
 39. Sinderman AD, Pedersen T, Kjekshus J. Putting low-density lipoproteins at center stage in Atherogenesis. *Am J Cardiol* 1997;79:64-7.
 40. Anon. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia. The DALI study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001;24:1335-41.
 41. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L,

Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 1382-1386, 2109-2143.

42. Johnn A F Antonio MG Dyslipidemia and other risk faktor for coronary artery disease. E Braun wald Heart disease: A tex book of cardiovascular medicine. Philadelphia, W,B Saunders Comp 1997 p.1126–1155.
43. 4S Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
44. Ross R.Atherosclerosis: An inflammatory disease.*N Engl Med* 1999; 340: 115-126.
45. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
46. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 1998;5(1):29-35.
47. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995 Aug 1;92(3):657-71.
48. *Diabetes Care* January 2012 35: doi:10.2337/dc12-s001
49. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med.* 1993 Apr;94(4):350-6.
50. Curtiss LK, Witztum JL. Plasma apolipoproteins AI, AII, B, CI, and E are glycosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes.* 1985 May;34(5):452-61.
51. Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient? *Atherosclerosis.* 1993 Aug;102(1):63-7.
52. Horiuchi S. Advanced Glycation End Products (AGE)-Modified Proteins and Their Potential Relevance to Atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 1996 Jul;6(5):163-8.
53. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of protein: relevance to diabetes. *Am J Med.* 1981 Feb;70(2):325-30.
54. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem.* 1981;50:385-432.
55. Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, edition. *Clinical Chemistry A Fundamental Text book.* Philadelphia: WB Saunders, 271-2, 1992.
56. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2010 Aug;51(8):616-22.
57. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med.* 1981 Feb;70(2):331-8.
58. Gram-Hansen P, Mourits-Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. [Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia]. *Ugeskr Laeger.* 1990 Feb 12;152(7):477-9.
59. Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. *Diabetes Care.* 1998 Oct;21(10):1732-5.
60. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2002 Feb;25(2):275-8.
61. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2005 Sep 12;165(16):1910-6.
62. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol.* 2005 Dec;4(12):821-6.

63. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
64. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
65. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
66. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):968-9.
67. Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients
Haseeb Ahmad Khan
68. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007 Mar;7(1):24-9.
69. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329:977-986,1993.
70. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26: (Suppl1) S106-S108, 2003.
71. Vaag AA. Glycemic control and prevention of microvascular and macrovascular disease in the Steno 2 study. *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:89-92.
72. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):877-82.
73. Kawasumi M, Tanaka Y, Uchino H, Shimizu T, Tamura Y, Sato F, et al. Strict glycemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2006 Feb;53(1):45-50.
74. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001 Jan 6;322(7277):15-8.
75. CDC. Prevalance of diabetes and impaired fasting glucose in adults United States 1999-2000. *MMWR* 2003; 52: 833-837.
76. Daghsh MH, Bener A, Zirie M, Dabdoob W, Al-Hamaq AO, Al-Arabi ZA. Lipoprotein profile in Arabian type 2 diabetic patients. Relationship to coronary artery diseases. *Int J Cardiol*. 2007 Sep 14;121(1):91-2.
77. Williams Text book of endocrinology. Henry M. Krononberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen.
78. Rainwater DL, MacCluer JW, Stern MP, VandeBerg JL, Haffner SM. Effects of NIDDM on lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size. *Diabetes*. 1994 Jul;43(7):942-6.
79. M. Smaoui, S. Hammami, R. Chaaba, N.Attia. Lipids and lipoprotein (a) concentrations in Tunisian type 2 diabetic patients. Relationship to glycemic control and coronary heart disease Received 3 December 2002; received in revised form 5 May 2003; accepted 17.
- .
80. Mengesha AY. Lipid profile among diabetes patients in Gaborone, Botswana. *S Afr Med J*. 2006 Feb;96(2):147-8.
81. Seyoum B, Abdulkadir J, Berhanu P, Feleke Y, Mengistu Z, Worku Y, et al. Analysis of serum lipids and lipoproteins in Ethiopian diabetic patients. *Ethiop Med J*. 2003 Jan;41(1):1-8.

82. Agrawal RP, Sharma P, Pal M, Kochar A, Kochar DK. Magnitude of dyslipidemia and its association with micro and macro vascular complications in type 2 diabetes: a hospital based study from Bikaner (Northwest India). *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Aug;73(2):211-4.
83. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KM. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med.* 2002 Apr 16;136(8):565-74.
84. Dunn FL. Hyperlipidemia and diabetes. *Med Clin North Am.* 1982 Nov;66(6):1347-60.
85. Howard BV, Reitman JS, Vasquez B, Zech L. Very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Relationship to plasma insulin and free fatty acids. *Diabetes.* 1983 Mar;32(3):271-6.
86. Chang CJ, Kao JT, Wu TJ, Lu FH, Tai TY. Serum lipids and lipoprotein(a) concentrations in Chinese NIDDM patients. Relation to metabolic control. *Diabetes Care.* 1995 Aug;18(8):1191-4.
87. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003 May;52(5):1210-4.
88. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, And Treatment of High Blood Cholesterol (ATP III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
- .
89. R.P.Agrawal, Poornima Sharma, Mahender Pal, A. Kochar, D.K. Kochar. Magnitude of dyslipidemia and its association with micro and macro vascular complications in type 2 diabetes: a hospital based study from Bikaner (Northwest India). *Pub med.*2006 Aug;73 (2): 211–4. .
90. Yamamoto M, Tsukiyama K, Ishizaki H, Yokoi T. Lipoprotein a levels and glycemic control in NIDDM subjects. *Diabetologia Year Book, 1997; 1652.*
- .
91. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK, et al. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Feb;161(2):159-65.
92. Peterson, C.H. Koenig, R.J: Correlation of serum trygliceride levels and HbA1c concentrations in diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 26: 507–509.
- .
93. Flock EV, Bennett PH, Savage PJ, Webner CJ, Howard BV, Rushforth NB, et al. Bimodality of glycosylated hemoglobin distribution in Pima Indians: relationship to fasting hyperglycemia. *Diabetes.* 1979 Nov;28(11):984-9.
94. El-Hazmi MA, Al-Swailem AR, Warsy AS, Al-Meshari AA, Sulaimani R, Al-Swailem AM, et al. Lipids and related parameters in Saudi type II diabetes mellitus patients. *Ann Saudi Med.* 1999 Jul-Aug;19(4):304-7.
95. Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Bonet R, de Leiva A, Ordonez-Llanos J, et al. Effect of improving glycemic control on low-density lipoprotein particle size in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003 Dec;52(12):1576-8.
96. Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner A, Guimaraes AC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol.* 2006 Spring;9(2):82-8.
97. Chan WB, Tong PC, Chow CC, So WY, Ng MC, Ma RC, et al. Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Mar-Apr;21(2):183-8.