

TIP-II DİABETTE İNSÜLİN VE ORAL ANTİDİABETİK KULLANIMININ SERUM HDL- KOLESTEROL, APOPROTEİN A₁ VE B SEVİYELERİNE ETKİSİ

Mehmet Çiftçioğlu*, Hatice Paşaoğlu**, Mehmet Yücesoy***, Fahrettin Keleştimur****

Özet: Bu çalışma mart 1988 ile Haziran 1990 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde takip edilen Tip II diabetli 57 hasta üzerinde yapıldı ve sağlıklı 20 kişide kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların yaş ortalaması 53 yıl olup 31'i erkek, 26'sı kadındı. Hastaların 14'ü insülin 19'u sulfonilüre 12'side diyet tedavisi alıyordu, daha önceden herhangi bir tedavi uygulanmayan 12 hastada kontrolsüz diyet grubunu oluşturdu. Serum HDL-Kolesterol kontrolsüz diyet grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). İnsülin, sulfonilüre ve diyet grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Serum Apo A₁ düzeyi dört hasta grubu ile kontrol grubu arasında önemli fark göstermedi ($p>0.05$), serum Apo B düzeyi insülin grubunda $116.5 + 28.9$, sulfonilüre grubunda $121 + 26.5$, diyet grubunda $111 + 15.6$, tedavisiz grupta $117.6 + 20.9$, kontrol grubunda $92.2 + 18.8$ olup diabetik hasta gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Tedavi grupları arasında serum HDL, Apo A₁ ve Apo B düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, serum HDL-Kolesterol, Apo A₁, Apo B

The effects of insulin and oral antidiabetics therapy on serum HDL-cholesterol, Apo A₁ and Apo B levels in type II diabetes

Summary: This study was performed on 57 Type II diabetic patients who were admitted to the department of Internal medicine in Erciyes University school of medicine between March 1988 June 1990 and 20 healthy individuals were also included to the study as control group. The mean age of the patients was 53 years and 31 patients were male, 26 patients were female. Insulin was given to 11, sulfonylurea to 19 patients and 12 patients received only diet therapy. Another 12 patients who previously did not get any therapy accepted as uncontrolled diabetic group. Serum HDL-cholesterol levels found significantly low in uncontrolled diabetic group comparing with control group ($p<0.05$). The differences between control group and insulin, sulfonylurea and diet groups were not significant. There were no significant differences in Apo A₁ levels between four patients groups and control group ($p>0.05$). Serum apo B levels were $116.5 + 28.9$ mg/dl in insulin group, $121 + 26.5$ in sulfonylurea group, $111 + 15.6$ in diet group, $117.6 + 20.9$ in uncontrolled diabetic group, $92.2 + 18.8$ in control group and it was significantly higher in diabetic patients group than control group ($p<0.01$). There were also no significant differences in the serum HDL-Cholesterol Apo A₁ and Apo B levels among the insulin, sulfonylurea and diet groups ($p>0.05$).

Key words: Diabetes mellitus, Serum HDL-Cholesterol, Apo A₁, Apo B

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç.Dr.)

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç.Dr.)

**** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç.Dr.)

Diabetes Mellitus'da ateroskleroz morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Koroner ateroskleroz diabette genel popülasyona göre 2 ile 4 kat fazladır (14).

Düşük serum HDL ve yüksek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerinin koroner artar hastalığı (KAH) gelişmesinde bağımsız birer risk faktörü oldukları kabul edilmektedir (10,19). Son zamanlarda erken KAH riskini belirlemede düşük Apo A₁ ve yüksek Apo B'nin HDL ve LDL seviyelerinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (4,17).

1970'li yıllarda oral antidiabetikler açıklanamayan erken kardiyak ölümlere yol açtığı gerekçesi ile büyük ölçüde tedaviden çıkarılmıştır (6). Daha sonra bu çalışmalar büyük ölçüde eleştirilmiş ve sulfonilüre grubu ilaçlar tekrar kullanılmaya başlanılmıştır.

Biz uygulanan tedavi türünün tip-II diabetli hastalarda diabetten bağımsız ilave bir risk faktörü olup olmadığını araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Materyal ve Metod

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde mart 1988 ile haziran 1990 tarihleri arasında aşikar tip-II diabet tanısı ile tedavi edilmekte olan 26'sı kadın, 31'i erkek 57 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar tedavi şekillerine göre 4 gruba ayrıldı. Kontrolsüz diabet grubu (aşikar tip-II diabeti olup, diyetle kontrolde olmayan, oral antidiabetik ve insülin kullanmayan hastalar), diyet grubu, oral antidiabetik grubu, insülin grubu. Ayrıca sağlıklı 20 kişide kontrol grubunu oluşturdu.

Tedavi grubundaki hastalarda çalışmaya alınırken tavsiye edilen tedaviyi en az 1 ay süre ile düzenli olarak uyguluyor olmaları şartı arandı. Şişman olanlar, alkol ve tiazid grubu diüretik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diabet kontrol kriteri olarak idrar şekerinin menfi olması ve AKŞ'nin 140 mg/dl'nin altında oluşu kabul edildi (12).

Bazı hastalarda HbA_{1c} ölçümü yapıldı, ancak bağımsız bir kontrol ölçüsü olarak değerlendirilmedi. Hastalarda kan üre azotu, AKŞ, serum kreatinin, trigliserit, total kolesterol ölçümleri Encore otoanalizeri ile ölçüldü. İdrar şekeri takibi glukoz oksidaz yöntemi ile (Combistick (R) çubukları kullanılarak) yapıldı. HbA_{1c} biyokimya laboratuvarında HbA_{1c} kiti (Biotrol (R)) ile çalışıldı. Hastalar ve kontrollerden serum HDL-Kolesterol, ApoA₁ ve ApoB seviyeleri için 8 saatlik açlıktan sonra kan alındı. Kan numuneleri oda sıcaklığında 30-60 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde santrifüje edilerek serum örnekleri alındı. HDL-kolesterol (HDL-C) ölçümleri ilk 24 saat içinde sodyum fosfotungstat-Mg⁺² çöktürme yöntemi ile yapıldı (16). Serumun ilk bölümü ApoA₁ ve ApoB ölçümü için deiyonize edilmiş kapalı polystyrene tüplere konularak çalışma gününe kadar -20 C'de derin soğutucuda bekletildi. Serum ApoA₁ ve ApoB düzeyleri ApoA₁ için M-Partigen, apoB için Nor-Partigen immundiffüzyon plakları kullanılarak Single Radial Immundiffüzyon (RID) tekniği ile ölçüldü (1,5). İstatistiksel sonuçların değerlendirilmesi Student's t testi ve Mann whitney U testi ile yapıldı.

Bulgular

Tip-II diabetli 57 hastanın 31'i erkek (%54), 26'sı kadın (% 46) olup yaş ortalamaları 53 yıl (yaş sınırları 33-76 yıl) idi. İnsülin grubunda 14, oral antidiabet grubunda 19, diyet grubunda 12, tedavi görmeyen grupta 12 hasta vardı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların yaş ortalaması ve gruplara göre dağılımı

Gruplar	Yaş Ortalaması	Kadın	Erkek	Toplam
İnsülin	55	7	7	14
Sulfonylüre	57	11	8	19
Diyet	52	4	8	12
Tedavisiz grup	45	4	8	12
Kontrol	54	6	14	20

Diabet süresi ortalama 5 yıl olup 5 ay ile 25 yıl arasında değişiyordu. Onüç hastada tedavi ile kontrolde hipertansiyon, 2 hastada geçirilmiş serebrovasküler hastalık, 1 hastada periferik damar hastalığı 8, hastada değişik derecede iskemik kalp hastalığı mevcuttu. Diabetik nöropati 16 hastada, retinopati ise 11 hastada bulunmaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunun serum HDL, ApoA₁ ve ApoB düzeyleri ve ApoA₁/ApoB oranı Tablo II'de gösterildi.

Tablo II. Hasta grupları ve kontrol grubunun serum HDL-kolesterol, ApoA₁, ApoB ve ApoA₁/ApoB değerleri.

Gruplar (n)	HDL-kolesterol (mg/dl)			ApoA ₁ (mg/dl)			ApoB(mg/dl)			ApoA ₁ /ApoB		
	x	+	SD	x	+	SD	x	+	SD	x	+	SD
İnsülin (14)	40	±	14.5	149.6	±	32.3	116.5	±	28.9 ^{xx}	1.34	±	0.41 ^x
Sulfonylüre (19)	44.6	±	9.9 ^a	153.4	±	26.9	121	±	26.5 ^{xx}	1.32	±	0.38 ^{x b}
Diyet (12)	39.7	±	11.7	168.7	±	27	111	±	15.6 ^{xx}	1.52	±	0.21 ^{xx b}
Tedavisiz (12) grup	35	±	8.2 ^{xa}	148.3	±	29.1	117.6	±	20.9 ^{xx}	1.29	±	0.31
Kontrol (20)	42.7	±	7.6	150.7	±	23.6	92.2	±	18.8	1.70	±	0.51

x p<0.05 Hasta gruplarının kontroller ile karşılaştırılması

xx p<0.01 Hasta gruplarının kontroller ile karşılaştırılması

a p<0.01 Sulfonylüre ile tedavisiz grubun karşılaştırılması

b p<0.05 Diyet ile tedavisiz grubun karşılaştırılması

Tedavi görmeyen kontrolsüz diabetli 12 hastada HDL-C kontrollerden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). ApoA₁ kontrollerden daha düşük, fakat istatistiksel olarak anlamsız, ApoB ise kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Diyet, sulfonilüre ve insülin gruplarında serum HDL-C ve ApoA₁ düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi. ApoB seviyesi her 3 tedavi grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırıldığında serum HDL-C, 3 tedavi grubundada daha yüksek bulundu, yükseklik diyet ve insülin grubu için anlamsız, sulfonilüre grubu için anlamlı bulundu ($p<0.01$). ApoA₁ ve ApoB düzeyleri bakımından tedavisiz grup ile insülin, sulfonilüre ve diyet grupları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

ApoA₁/ApoB oranı insülin, sulfonilüre ve tedavisiz grup'ta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Diyet grubundaki düşüklük ise anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tedavisiz grup ile insülin ve sulfonilüre grupları arasında ApoA₁/ApoB oranı tedavisiz gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Bizim, AKŞ ve idrar şekerine göre kontrolde kabul ettiğimiz 39 hastada HbA_{1c} ölçümü yapıldı. Onbeş hastada normal sınır kabul edilen %7.2'nin altında, 24 hastada ise %7.2'nin üzerinde HbA_{1c} değerleri elde edildi. HbA_{1c} değeri normalin üzerinde olanlar ile normal sınırlarda olan hastalar hasta sayısı yeterli olmadığı için sadece sulfonilüre grubunda karşılaştırıldı. HbA_{1c} yüksek olanlar ile normal sınırdaki olanlar arasında HDL-C, ApoA₁, ApoB ve ApoA₁/ApoB oranı bakımından anlamlı fark tesbit edilemedi (Tablo III).

Tablo III. Sulfonilüre grubunda HbA_{1c} yüzdesine göre HDL, ApoA₁, ApoB ve ApoA₁/ApoB Değerleri.

	HbA _{1c} <%7.2		HbA _{1c} ≥ % 7.2 + n=7		t	p
	\bar{x}	+ SD	\bar{x}	+ SD		
HDL-C	46.6	± 8	49.0	± 7.6	0.6	>0.05
ApoA ₁	151.0	± 38	154.0	± 30	0.15	>0.05
ApoB	108.0	± 20	118.0	± 19	0.87	>0.05
ApoA ₁ /ApoB	1.46	± 0.6	1.3	± 0.25	0.56	>0.05

Insülin, sulfonilüre ve tedavisiz grupta trigliserit düzeyi kontrol grubundan daha yüksek, diyet grubunda ise kontrol grubundan daha düşük bulundu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Total kolesterol düzeyi 4 hasta grubunda da kontrollerden daha yüksek bulundu, fakat fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi grupları arasında trigliserit ve kolesterol düzeyleri bakımından farklar anlamlı bulunmadı. Grupların trigliserit ve kolesterol düzeyleri Tablo IV'de gösterildi.

Tablo IV. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Total Kolesterol ve Trigliserid Değerleri

Gruplar (n)	Total Kolesterol (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
İnsülin (14)	198 \pm 48	167 \pm 69
Sulfonilüre (19)	193 \pm 36	171 \pm 80
Diyet (12)	207 \pm 38	152 \pm 62
Tedavisiz (12)	207 \pm 42	196 \pm 71
grup		
Kontrol (12)	181 \pm 33	157 \pm 52

Tartışma

Tip-II diabetli hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biri aterosklerotik kalp hastalığıdır (3,7,22). Diabette ateroskleroz gelişmesinde birçok faktör rol oynamaktadır, bunlardan biri de lipid ve lipoprotein bozukluklarıdır (2).

Çalışmamızda tedavi görmeyen diabet grubunda HDL-C seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Taylor ve arkadaşları'nda yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş tip-II diabetli hastalar ile yaş, kilo ve lipid düzeyi aynı olan kontrollerde HDL-C düzeyini karşılaştırdılar, HDL-C düzeyini hastalarda daha düşük buldular (22). Hastalarımız şişman değildi ve lipid düzeyi bakımından kontrollerden anlamlı fark yoktu. Bu bulgular kontrolsüz diabetin şişmanlık ve hipertrigliseridemi olmaksızın HDL-C'yi düşüren bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin, sulfonilüre ve diyet grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farklar anlamlı bulunmadı. Ayrıca tedavi grupları'nda birbirleri ile karşılaştırıldığında HDL-C düzeyi sulfonilüre kullanan hastalarda diğer gruplardan daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Lisch ve arkadaşları 73 tip-II diabetli hastada yaptıkları çalışmada HDL kolesterol düzeyini sulfonilüre kullananlarda insülin ve sadece diyet alan hastalara göre daha düşük buldular. Bu çalışmada sulfonilüre kullanan hastalarda trigliserit düzeyinin yüksek olduğu bildirildi (14). Bizim çalışmamızda da trigliserit düzeyi kontrollere göre biraz yüksek olmakla birlikte gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Stanton, Wingerd ve arkadaşlarının yaptıkları 2 ayrı çalışmada oral antidiabetik alan hastalarda HDL düzeyini kontrollerden daha düşük buldular. Yalnız oral hipoglisemik alan hastalar daha şişman ve sigara gibi HDL'yi etkileyen faktörler daha fazla idi, bu faktörler kalkınca HDL'de artış görüldü (20,23). Bazı prospektif çalışmalarda da sulfonilüre kullanımının HDL düzeyini değiştirmedığı (8,9), hatta artırdığı bildirildi (7,18). Hugher ve arkadaşları 27 tip-II diabetli hastada 12 ay süre ile sulfonilüre tedavisinin lipoproteinler üzerine etkisini incelediler. Dokuz hastada HDL'de artış görülürken, 9 hastada azalma tesbit ettiler (9). Greenfield ve arkadaşlarının 23 tip-II diabetli hastada glipizid tedavisinden sonra lipid ve lipoprotein seviyelerini

HDL düzeyinin düşük olduğunu, tedaviden 15 hafta sonra VLDL, LDL ve trigliserit düzeyinde azalma, HDL düzeyinde artış olduğunu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirdiler (7). Paisey ve arkadaşları ise Klorpropamid ve insülin tedavisi ile 12 aylık tedavi sonunda her 2 ilaç grubunda LDL'de azalma HDL'de anlamlı artış olduğunu bildirdiler (18). Çalışmamızda sulfonilüre kullanan hastalarda HDL, kontrol ve diğer tedavi gruplarından farklı bulunmadı. Bizim hastalarımızın tedavi süresinin kısa olması veya hastalarımızın 2. kuşak sulfonilüre kullanmış olması bulgularımızın farklı olmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda ApoA₁; insülin ve tedavisiz grupta kontrollerden daha düşük, diyet ve sulfonilüre grubunda kontrollerden daha yüksekti, ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Taylor ve arkadaşları tip-II diabet tanısı konana ve tedavi başlanmamış hastalar ile kontrolleri karşılaştırdılar. Trigliserit düzeyi 3 mmol/lit'nin altındaki hastalarda HDL kontrollerden daha düşük iken ApoA₁ düzeyi kontrollerden farklı bulunmadı. Yalnız trigliserit düzeyi 3 mmol/lit'nin üzerindeki hastalarda apoA₁ düşük bulundu (22). Lopes Virella ve arkadaşları insülin, oral antidiabetik ve diyet ile tedavi edilen tip-II diabetli hastalar ile kontrol vakalarında ApoA₁ düzeyini karşılaştırdılar. Hastalarda ApoA₁ düzeyinin kontrollerden farklı olmadığını bildirdiler (15). Howard ve arkadaşları ise 1 aylık sulfonilüre tedavisi sonunda ApoA₁ düzeyinde değişiklik olmadığını bildirdiler (8).

ApoB düzeyi diabetli gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). İnsülin, sulfonilüre, diyet ve tedavisiz grup karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı. Kissebach ve arkadaşları lipid düzeyleri normal sınırlarda olan hasta ve kontroller arasında ApoB düzeyi bakımından fark olmadığını, hiperlipidemik ve kontrolsüz diabetiklerde ise ApoB'nin yüksek olduğunu bildirdiler (13). Taskinen ve arkadaşları 11 şişman hasta ile 12 şişman kontrol arasında HDL, LDL ve ApoB düzeyini karşılaştırdılar. Diabetli hastalarda LDL ve ApoB düzeyinin yüksek, HDL düzeyinin ise düşük olduğu bildirildi (21). Iwai ve arkadaşları sulfonilüre, insülin ve diyetle tedavi edilen 75 hastada HDL, ApoA₁ ve ApoB düzeylerini çalıştılar. Hastalar ve kontroller arasında yaş, cins ve lipid seviyeleri bakımından fark olmadığı halde ApoB düzeyi hastalarda daha yüksek bulundu. Tedavi grupları arasında ApoB düzeyi bakımından farklılık görülmedi (11). ApoB seviyesinin diabetli hastalarda kontrollerden yüksek oluşu ve tedavi grupları arasında ApoB bakımından farklılık bulunmaması 2 çalışma ile uyumlu idi (11,21). Bir çalışmada ise lipid seviyesi normal olanlarda ApoB'nin kontrollerden farklı bulunmadığı bildirilmiştir (13). Lipid düzeyi kontrolsüz diabetlilerde genellikle yüksek olduğuna göre bu çalışmanın özel bir grubu kapsamaması nedeniyle sonuçlar gerçeği tam yansıtmamış olabilir.

ApoA₁/ApoB oranı insülin, sulfonilüre ve tedavisiz gruplarda kontrollerden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$), diyet grubundaki düşüklük ise anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Diabetin ve uygulanan tedavinin ApoA₁/ApoB oranını nasıl etkilediğine dair literatür çalışmasına ratlayamadık. ApoA₁/ApoB oranının diyet grubunda kontrollerden anlamlı farklı olmayıp, insülin ve sulfonilüre kullananlarda kontrollerden daha düşük bulunuşu, insülin ve sulfonilüre kullanan hastaların diabeti daha ağır seyirli olan ve diyet tedavisi ile kontrol edilemeyerek ilaç kullanma zorunluluğu duyan hastalar oluşundan kaynaklanabilir. ApoA₁/ApoB oranının diabetli hastalarda daha iyi bir indeks olup olmadığının daha geniş hasta grupları üzerinde

araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

HbA1C değeri normalin üzerinde olanlarla normal sınırdaki hastalar, hasta sayısı yeterli olmadığı için sadece sulfonilüre grubunda karşılaştırıldı ve 2 grup arasında HDL, ApoA1, ApoB ve ApoA1/ApoB bakımından anlamlı fark tesbit edilemedi. Iwai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalarda HbA1C seviyesi yüksek ve normal olanlar arasında HDL, ApoA1 ve ApoB düzeyi bakımından farklılık bulunmadığını bildirdiler (11).

Elde edilen bu bulgular tip-II diabette insülin ve sulfonilüre kullanımının tek başına lipid metabolizmasını olumsuz olarak etkileyen bir faktör olmadığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Albers JJ, Wahl PW, Cabana WG, et al: Quantification of Apoprotein A₁ of Human plasma HDL. *Metabolism* 25: 633-644, 1976.
2. American Diabetes Association, Consensus Statement: Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 12: 573-578, 1989.
3. Barret-Connor E, Witztum JL, Holdbrook M: A community Study of High density Lipoproteins in Adult NIDDM. *Am J Epidemiol* 117:186-192, 1983.
4. David SF, Sathanur RS, Charles LS, et al: The Relation of Apolipoproteins A₁ and B in Children to Parental Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 315: 721-726, 1986.
5. Frochlich J, Meleod R: Measurement of apoprotein B by Radial Immundiffusion. *Clin Chem* 29:1001-1002, 1983.
6. Goldner MG, Knatternd GL, et al: Effect of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients with Adult-Onset Diabetes. *JAMA* 218:1400-1411, 1971.
7. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M, et al: Lipid Metabolism in Non-Insülin-Dependent Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 142:1498-1500, 1982.
8. Howard BV, et al: Effect of Sulfonylurea therapy and Plasma Lipids and HDL Composition in NIDDM. *Am J Med* 79(suppl 3B): 78-84, 1985.
9. Hughes T, Kramer JO, Seprest JP: Effect of Glyburide Therapy on Lipoproteins in NIDDM. *Am J Med* 79(suppl 3B): 86-91, 1985.
10. Işık K: Hiperlipidemiler ve tedavisi. *Acil Kalb Hastalıklarında Teşhis ve Tedavi. Beta Basım ve Yayıncılık, İstanbul 1986, ss 152-171.*
11. Iwai M, Yoshino G, Matsuskita M, et al: Abnormal Lipoprotein Composition in

- Naormolipemic Diabetic Patients. **Diabetes Care** 13:792-796,1990.
12. Kilo C: Value of Glucose Control in Preventing Complication of Diabetes. **Am J Med** 79(suppl 3B): 33-36, 1985.
 13. Kissebah AH, Alforsi S, Evans DJ, et al: Interpreted Regulation of VLDL-Triglyceride and Apoprotein B kinetics in NIDDM. **Diabetes** 31: 217-225, 1982.
 14. Lisch HJ, Sailer S: Lipoprotein Patterns in Diet, Sulfonylurea and Insulin Treated Diabetics. **Diabetologia** 20:118-122, 1981.
 15. Lopes-Virella MFL, Stone PG, Colwell AA: Serum High Density Lipoprotein in Diabetic Patients. **Diabetologia** 13:285-291, 1977.
 16. Lopes-Virella MFL, Stone P, Ellis S, et al: Cholesterol Determination in High Density Lipoprotein Separated by three different Methods. **Clin Chem** 23: 882-885, 1977.
 17. Macieczko JJ, Holmes DR, Bruce MD, et al: Apolipoprotein A₁ As a Marker of Angiographically Assessed Coronary Artery Disease. **N Engl J Med** 309: 385-389, 1983.
 18. Paisey R, Elkeles RS*, Hampley J, et al: The Effects of Chlorpromamide and Insulin on Serum Lipids, Lipoproteins and Fractional Triglyceride Removal. **Diabetologia** 15:81-85, 1978.
 19. Roheim PS: Atherosclerosis and Lipoprotein Metabolism Role of Reverse Cholesterol Transport. **Am J Cardiol** 57:3-10, 1986.
 20. Stanton K: HDL-Cholesterol in Diabetes and Heart Disease. **Lancet** 11: 638, 1978.
 21. Taskinen MR, Beltz WF, Harper I, et al: Effects of NIDDM on VLDL Triglyceride and Apoprotein B Metabolism. **Diabetes** 35:1268-1277, 1986.
 22. Taylor KG, Wright AG, Carter TJN: HDL-Cholesterol and Apoprotein A₁ Levels at Diagnosis in Patients With NIDDM. **Diabetologia** 20:535-539, 1981.
 23. Wingerd J, Petitti DB: HDL-Cholesterol in Diabetes. **Lancet** 11 23: 676, 1978.