

Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Lipid Seviyeleri

Ahmet Ergin (*), M. Zeki Bayraktar (**), Murat Yılmaz (***), Üçler Kısa (****),

ÖZET

Amaç: Tip II diabetes mellituslu hastalarda serum lipid ve lipoprotein seviyeleri ve diabetik retinopati ile olası bağlantılarını araştırmak. **Yöntem:** Bu çalışma, kasım 1999-mayıs 2000 tarihlerinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz ve İç hastalıkları polikliniğine başvuran ve diabetes mellitus tanısı konmuş hastaları kapsamaktadır. Yaşları 30-70 arasında değişen, 20'si retinopatisi olmayan, 20'si zemin diabetik retinopatili, 20'si daha ileri safha retinopatili toplam 60 tip II diabetes mellituslu hasta ile sağlıklı 20 kontrol grubundan oluşmaktadır. Tüm hastalara rutin oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra gerekli görülenlere FFA çekildi, fundus fotoğrafı alındı. Kan örneklerinden trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, Lipoprotein (a), apoprotein A, apoprotein B ve Hb A1 c bakıldı. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, Lipoprotein (a), apoprotein A, apoprotein B ve Hb A1 c düzeyleri üç grupta da kontrol grubu ile benzer düzeylerde idi ($p>0.05$).

Sonuç: Diabetes mellitus hastalarında artmış bir ateroskleroz riski bulunduğundan kan lipidleri, kan basıncı ve gliseminin kontrolü gibi diabetin güncel tedavisinin uygulanması ve lipidlerin rolünün daha büyük serilerde prospektif olarak araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinopati, diabetes mellitus, serum lipidleri.

SUMMARY

Lipids and Lipoproteins Levels in Patients with Type II Diabetes Mellitus

Purpose: To search whether there is any relationship between serum lipid levels in patients with type II diabetes mellitus and diabetic retinopathy.

Methods: This study was carried out on patients with diagnosis of type II diabetes mellitus who admitted to the Department of Ophthalmology and Department of Internal Medicine of Medical Faculty between October 1999 and May 2000. The age of the patients in the study were between 30 -70. The study group consisted of sixty patients with type II diabetes mellitus. Twenty of the patients had no retinopathy whereas twenty of them had minimal diabetic retinopathy and twenty of them had advanced diabetic retinopathy. The control group consisted of twenty healthy patients. All of the patients underwent routine ophthalmologic examination. When necessary, FFA was performed and the fundus was photographed. Triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, Lipoprotein (a), apoprotein A, apoprotein B and Hb A1 C levels were determined in sera of the patients. Mann Whitney U test was used for statistical analysis.

(*) Yrd. Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Prof. Dr., GATA Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(***) Yrd. Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(****) Yrd. Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya ve Klinik Biokimya Anabilim Dalı

TOD XXXIV. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde serbest tebliğ olarak sunuldu.
(1-4 Ekim 2000, Antalya)

Mecmuaya Geliş Tarihi: 12.12.2000

Kabul Tarihi: 22.02.2001

Results: Triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, Lipoprotein (a), apoprotein A, apoprotein B and Hb A1 C levels were similar in all four groups ($p>0.05$).

Conclusion: As the risk of atherosclerosis is increased in patients with diabetes mellitus, current treatment of diabetes like control of blood pressure and glycemia should be applied strictly. The role of lipids still remains an issue to be evaluated in larger series and prospective studies.

Key Words: Retinopathy, diabetes mellitus, serum lipids.

GİRİŞ

Görmeyi ciddi biçimde tehdit eden diabetik retinopati, diabetli hastalarda en sık karşılaşılan kronik komplikasyondur (1). Diabetik retinopatinin gelişimi ve ilerlemesinde diabetli hastaların bir çok diğer yapısal karakteristikleri rol oynamaktadır. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy grubunun yaptığı çalışma da, diabetin süresi, yaş, glikolize hemoglobin ve kan basıncı diabetik retinopatinin insidansı ve ilerlemesi ile ilintilidir (2,3). Kan glikoz kontrolünün diabetik retinopatinin gelişiminde majör öneme sahip olduğunun gösterilmiş olmasına rağmen retinopatinin patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir (4). Bu problemin çözümünde, bir çok araştırmacı tarafından plazma lipidlerinin rolü de lipid anormalliklerinin endotelial hasarı artırdığının bilinmesinden dolayı tartışılmıştır (5).

Diabetes mellituslu hastalarda ölçülen serum lipid seviyelerinin retinopati ile olan korelasyonu farklı bir çok çalışmada birbiri ile uyumlu değildi. Artmış serum total kolesterol seviyeleri bazı çalışmalarda retinopati ile ilişkili olduğu halde (6,7) bazılarında bir bağlantı kurulamamıştı (8,9).

Çalışmamızda, 20-65 yaş arasında en sık körlük nedeni (10) olarak bilinen diabetik retinopatinin serum lipidleri ile olan ilişkisini, yöremizdeki diabetes mellituslu hastalar ile sağlıklı kontrollerdeki serum lipid düzeylerini saptayarak araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, kasım 1999- mayıs 2000 tarihlerinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları ve İç hastalıkları polikliniklerine başvuran ve 37'si erkek 43'ü kadın, diabetes mellitus tanısı konmuş 60 tip II diabetes mellituslu hasta ile 20 sağlıklı kontrol bireyini kapsamaktadır. Hastaların en küçüğü 30, en büyüğü 70 yaşında olup, kontrol grubunda ise en küçük yaş 36 en büyük yaş 63 idi.

Çalışmaya katılanlar 4 ayrı gruba bölündü:

1.grup: Refraksiyon kusurundan başka hiçbir sistemik ve göz hastalığı olmayan, serum lipid seviyesini etkileyebilecek herhangi bir ilaç almayan sağlıklı kontroller.

2.grup: Diabetik retinopati saptanamayan diabetes mellituslu hastalar

3.grup: Zemin diabetik retinopati saptanan diabetes mellituslu hastalar

4.grup: Preproliferatif yada proliferatif retinopati saptanan diabetes mellituslu hastalar

Diabetes mellitus'lu hasta grubunda da refraksiyon kusurundan başka hiçbir sistemik ve göz hastalığı olmayan, serum lipid seviyesini etkileyebilecek herhangi bir ilaç almayan diabetikler ve kan şekeri regülasyonu için oral antidiabetik kullananlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm hastalar ve kontrol grubuna rutin oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra, tüm katılımcıların sistemik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapıldı, rutin göz muayenelerinden sonra pupillaları dilate edilerek direk oftalmoskopi, +78 D Volk yada 3 aynalı Goldman lensi kullanılarak biomikroskopi ile fundusları tarandı, gerekli görülenlere fundus fluoresse anjiyografi (FFA) çekildi, fundus fotoğrafları alındı. FFA çekimi Canon (CFI) fundus kamera ile yapıldı. Diabetik retinopatili hastalar zemin, preproliferatif ve proliferatif olmak üzere üç gruba ayrıldı (11).

Kan örneklerinden trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, lipoprotein (a), apoprotein A, apoprotein B ve Hb A1 c düzeylerine bakılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Apoprotein A,B immünotürbidimetrik yöntem ile (Sigma), lipoprotein (a) immünotürbidimetrik yöntem ile (Aptec diagnostic), Hb A1 C immünotürbidimetrik yöntem ile (Roche diagnostic), HDL enzimatik direkt yöntemle (sigma) ölçüldü. Kolesterol, trigliserid sigma ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde 8.0 for windows paket programı kullanıldı. Cinsiyet ve yaş dağılımlarının analizinde ki-kare testi, klinik parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan birey sayısı, 37'si erkek, 43'ü kadın olmak üzere toplam 80 kişi olup, 60'ı tip II diabe-

tes mellituslu hasta 20'si ise sağlıklı kontrollerden oluşmakta idi. Kontrol grubunda 10'u kadın, 10'u erkek, retinopatisiz grupta 11'i kadın 9'u erkek, zemin diabetikli grubunda 10' kadın, 10'u erkek, preproliferatif/proliferatif retinopatili grupta 12'si kadın, 8'i erkek olgu çalışmaya alındı. Hastalardaki en küçük yaş 30, en büyük yaş 70 olup, ortalama yaş 58.60 ± 8.66 , kontrol grubunda en küçük yaş 36, en büyük yaş 63 olup ortalama 55.61 ± 9.71 idi ve gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden fark bulunamadı ($p > 0.05$). Diabet süresi en az 1.5 yıl en fazla 12 yıl, ortalama 6.90 ± 3.22 yıl olarak bulundu.

Çalışmaya katılan tüm olguların serum lipid ve lipoprotein ortalama değerleri Tablo 1'de izlenmektedir.

Sağlıklı kontrol bireyleri ile retinopati saptanmayan diabetes mellituslu hastaların serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları Tablo 2'de verilmiştir. İki grup arasında bakılan sekiz parametrede de ortalama değerler HDL dışında kontrol grubunda daha yüksek olarak bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Diabetes mellituslu hastalardan zemin diabetik retinopatisi olanlar ile sağlıklı kontrollerin ortalama serum konsantrasyonları Tablo 3'te görülmektedir. Retinopatili grupta yine değerler daha yüksek olarak saptandığı halde istatistiksel olarak iki grup arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Tablo 4 daha ileri safhadaki retinopatililer ile kontrol grubunun serum değerlerini göstermektedir. Diğer iki diabetli grupta olduğu gibi burada da HDL kontrol grubuna yakın bir değere sahiptir. Diğer parametreler

Tablo 1. Gruplara göre ortalama metabolik parametreler

	1. grup (n=20)	2. grup (n=20)	3. grup (n=20)	4. grup (n=20)
T.KOL	172.05±27.6	205.31±32.0	210.20±38.5	251.20±78.5
TG	116.20±45.9	183.69±60.9	143.40±92.8	201.90±91.74
HDL	49.85±9.91	48.20±8.7	49.45±7.7	49.10±19.6
LDL	96.85±24.1	120.37±34.9	131.40±27.7	161.90±67.3
LP(a)	13.60±11.3	13.74±19.7	22.85±30.4	13.80±15.6
APA	76.0±10.2	89.69±9.9	93.40±12.1	85.50±23.3
APB	60.75±13.9	74.54±8.8	72.0±15.6	86.30±22.7
HBA1C	4.80±1.66	7.14±2.9	10.81±4.07	8.64±3.85

T.KOL: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, LP(a): Lipoprotein (a), APA: Apoprotein A, APB: Apoprotein B, HBA1c: glikolize hemoglobin

Tablo 2. Kontrol grubu ve retinopatisiz diabetikler

	1. grup (n=20)	2. grup (n=20)	P
T.KOL	172.05±27.6	205.31±32.0	$p > 0.05$
TG	116.20±45.9	183.69±60.9	$p > 0.05$
HDL	49.85±9.91	48.20±8.7	$p > 0.05$
LDL	96.85±24.1	120.37±34.9	$p > 0.05$
LP(a)	13.60±11.3	13.74±19.7	$p > 0.05$
APA	76.0±10.2	89.69±9.9	$p > 0.05$
APB	60.75±13.9	74.54±8.8	$p > 0.05$
HBA1C	4.80±1.66	7.14±2.9	$p > 0.05$

T.KOL: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, LP(a): Lipoprotein (a), APA: Apoprotein A, APB: Apoprotein B, HBA1c: glikolize hemoglobin

Tablo 3. Kontrol grubu ile zemin diabetik retinopatililer

	1. grup (n=20)	3. grup (n=20)	P
T.KOL	172.05±27.6	210.20±38.5	$p > 0.05$
TG	116.20±45.9	143.40±92.8	$p > 0.05$
HDL	49.85±9.91	49.45±7.7	$p > 0.05$
LDL	96.85±24.1	131.40±27.7	$p > 0.05$
LP(a)	13.60±11.3	22.85±30.4	$p > 0.05$
APA	76.0±10.2	93.40±12.1	$p > 0.05$
APB	60.75±13.9	72.0±15.6	$p > 0.05$
HBA1C	4.80±1.66	10.81±4.07	$p > 0.05$

T.KOL: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, LP(a): Lipoprotein (a), APA: Apoprotein A, APB: Apoprotein B, HBA1c: glikolize hemoglobin

kontrol grubuna göre daha yüksektir. Serum lipid ve lipoprotein düzeyleri burada da her iki grupta benzerdir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Diabetik retinopati ile ilgili en önemli etyopatogenetik faktör olarak genellikle diabetin süresi üzerinde durulmaktadır (10,12). Patogeneze ilgili yapılan değişik ve çok sayıda çalışmaya karşın hala spekülasyonlar bulunmaktadır. Retinopatinin gelişiminde rol oynayabi-

Tablo 4. Kontrol grubu ile preproliferatif ve proliferatif retinopatiler

	1. grup (n=20)	4. grup (n=20)	P
T.KOL	172.05±27.6	251.20±78.5	p>0.05
TG	116.20±45.9	201.90±91.74	p>0.05
HDL	49.85±9.91	49.10±19.6	p>0.05
LDL	96.85±24.1	161.90±67.3	p>0.05
LP(a)	13.60±11.3	13.80±15.6	p>0.05
APA	76.0±10.2	85.50±23.3	p>0.05
APB	60.75±13.9	86.30±22.7	p>0.05
HBA1C	4.80±1.66	8.64±3.85	p>0.05

T.KOL: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, LP(a): Lipoprotein (a), APA: Apoprotein A, APB: Apoprotein B, HBA1c: glikolize hemoglobin

lecek metabolik, endokrin ve hematolojik olası diğer faktörlerin ortaya çıkarılması da bu nedenle büyük önem taşımaktadır. Multifaktöryel etyolojide rol oynayan etkenlerden bazıları aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenazı içeren sorbitol yolu patolojileri, anormal büyüme hormonu, glikolize hemoglobinin artışı, fibrinoliz bozuklukları, vizkozite bozuklukları ve hiperlipidemi şeklinde sıralanabilir (13,14,15).

Biz bu çalışmamızda retinopatisi olan yada olmayan diabetik hastalarda temel lipid parametrelerinde herhangi bir anormallik olup olmadığını araştırdık. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak için diabetli hastaları, retinopatisi olmayan birinci grup, zemin diabetik retinopatisi olan ikinci grup ve daha ileri safha retinopatisi olan (preproliferatif ve proliferatif) üçüncü grup şeklinde sınıflandırdık. Her üç diabetik grubu ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırdığımız da araştırdığımız tüm parametrelerde istatistiksel olarak bir fark bulamadık (p>0.05). Kontrol grubundaki ortalama değerler her üç diabetik gruba göre de daha düşük seviyede idi. Diabetik hastalarda retinopatili yada retinopatisiz tüm gruplarda serum lipid ve lipoprotein seviyeleri kontrollere göre yükselmiş olarak saptandı. Bizim bu verilerimizin daha önce yapılmış diğer bazı çalışmalarla aynı yönde olduğu görüldü (8,16-21). Verrotti ve ark.nın 42 diabetik hastayı 42 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıkları çalışmalarında serum kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, Lipoprotein (a), apoprotein B, Hb A1 c ortalamaları açısından retinopatili hastalarla, retinopatisiz ve normal kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulamamışlardır (16).

Agardh ve ark.nın 23 hasta ile yaptıkları çalışmada da aynı şekilde kolesterol, trigliserid, HDL, LDL değerleri açısından retinopatili ve retinopatisiz hastalar arasında fark olmadığını, plazma lipid ve lipoproteinlerinin diabetik retinopatinin gelişiminde herhangi bir major rol oynadıklarını gösteremediklerini bildirmişlerdir (18). Maser ve ark. 186 diabetik hastayı kapsayan çalışmalarında lipoprotein (a) seviyesinin retinopatili ve retinopatisiz grupta farklı olmadığını, tam rolünün anlaşılması için daha ayrıntılı prospektif çalışmalar yapılmasını savunmuşlardır (20).

Aksu ve ark.nın çalışmasında tip I ve tip II diabetiklerde, bozulan yağ metabolizmasının retinadaki erken morfolojik değişikliklerle birlikte bozulup bozulmadığı sorgulanmış, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL açısından her iki tip diabet grubunda da bu parametrelerin seviyelerinin diabetik retinopatinin anjiyografik olarak başlaması için bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (22).

Haffner ve ark. 22 erken başlangıçlı, 48 geç başlangıçlı diabetik hastada yaptıkları çalışmada lipoprotein (a) düzeyinin retinopati ile ilişkili olmadığı ancak daha kapsamlı prospektif çalışmalar gerektiği vurgulanmıştır (23). Aynı şekilde Onuma ve ark. da lipoprotein (a)'nın insüline bağlı olmayan diabetlilerde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir (24).

Öte yandan serum lipidleri ve lipoproteinlerinin diabetik retinopati ile anlamlı bir birliktelik gösterdiğini savunan araştırmalarda yapılmıştır. Dornan ve ark. total kolesterol seviyesinin proliferatif retinopatili hastalarda retinopatisiz yada zemin diabetik retinopatili hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, retinopatisiz hastalar ile kontrol grubunda ise aynı olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (25). HDL düzeyi de retinopatili ve retinopatisiz hastalarda benzer idi. Aynı şekilde trigliserid düzeyi retinopati ile ilişkili değildi. Vinocur (26) ve ark. ile Ritter (27) ve ark.da yaptıkları çalışmalarında diabetik retinopatili hastalarda retinopatisiz hastalara göre anlamlı derecede lipoprotein(a) düzeyleri saptadıklarını bildirmişlerdir.

Maioli ve ark. ise diabetik ve kontroller arasında lipoprotein(a) yönünden bir farklılık olduğunu, fakat kolesterol, trigliserid, HDL, apoprotein A ve B açısından bir fark olmadığını saptamıştır (28). Lipoprotein(a)'nın bir prediktör yada diabetik retinopatinin patojenik bir efektörü olabileceğini ancak bunun içinde daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu savunmuşlardır. Larsson ve ark. çalışmalarında da serum kolesterol ve lipoprotein (a) düzeyleri ile retinopatinin şiddeti arasında anlamlı bir fark olduğu, trigliseridlerle ise bir fark olmadığını saptamıştır (29).

Diabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan retinopatinin gelişmesinde diabetin süresi ve tipi, hipertansiyon, hiperglisemi, nefropati, yüksek glikolize hemoglobin düzeyi, puberte, gebelik ve genetik faktörlerin ayrı birer risk faktörü olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir (30). Serum lipid ve lipoproteinlerinin de bu mekanizmada rol oynayabileceği, endotel hasarı yoluyla etkili olabileceği ileri sürülen bir diğer konudur. Trombotik ve aterojenik etkisi nedeni ile lipoprotein (a), diabetik olgularda ve koroner kalp hastalıklarında bir risk faktörüdür (31). Kardiovasküler hastalık ise tip 1 diabetes mellituslu hastalarda erken ölümün majör nedenidir (32). Öbür yandan iyi kontrol edilemeyen bir diabetik hastalarda lipoprotein(a)'nın arttığıda (artma mekanizması tam açık olmasada) bilinmektedir (21). Yine plazma lipidleri ile retinopati arasındaki ilişki, lipid düşürücü ajanların retinopati için yararlı olabileceği düşüncesinden dolayı bir öneme sahiptir. Ancak yapılan bir çok çalışmada, şiddetli eksüdatif retinopatili hastalarda bu ilaçların görsel prognoz üzerine bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (33,34).

Diabetik retinopatinin gelişmesinde etkilerinin olup olmadığı bazı çalışmalarda desteklenmiş bizim çalışmamızda olduğu gibi bazılarında desteklenmemiş olsa da en azından ilave bir risk faktörünün ortadan kaldırılacağı düşüncesi ile serum lipid ve lipoproteinlerinin diabetes mellituslu hastalarda sıkı bir takip altında tutulması kanısındayız. Sonuç olarak, serum lipid ve lipoproteinlerinin retinopatili yada retinopatisiz hastalarda bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollere göre bir artışı söz konusu olsada istatistiksel olarak bir fark bulamadık. Metabolik kontrolün önemi ve genel bilgilerimiz doğrultusunda gliseminin, kan basıncının ve kan lipidlerinin normal sınırlarda tutulması gerektiği ve öne sürülen etyolojik faktörler için daha geniş serilerde prospektif çalışmalar yapılmasının uygun olacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Davidson MB: The continually changing natural history of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 1981; 34: 5-10.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-71.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149:2427-32.
4. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
5. Ross R, Harker L: Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Chronic hyperlipidemia initiates and maintains lesions by endothelial cell desquamation and lipid accumulation. Science* 1976; 193: 1094-1100.
6. Klein BEK, Moss SE, Klein R, et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-65.
7. Mouton DB, Gill AJ: Prevalence of diabetic retinopathy and evaluation of risk factors. A review of 1005 diabetic clinic patients. *A A Fr Med J* 1988; 74: 399-402.
8. Weber B, Burger W, Hartmann R, et al: Risk factors for development of retinopathy in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Diabetologica* 1986; 29: 23-29.
9. West KM, Erdreich LJ, Stober JA: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 1980; 29: 501-508.
10. Kahn HA, Hiller R: Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 58-75.
11. Klein BEK, Davis MD: Diabetic retinopathy: assesment of severity and progression. *Ophthalmology* 1984; 91: 10-14.
12. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al: Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: A multinational study. *Diabetologica* 1982; 22: 412-20.
13. Frank RN: On the pathogenesis of the diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 586-89.
14. Brown GC, Ridley M, Haas D, et al: Lipemic diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1490-95.
15. Ashton N: Vascular basement membran changes in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 19974; 58: 344-54.
16. Verrotti A, Lobefalo L, Chiarelli F, et al: Lipids and lipoproteins in diabetic adolescents and young adults with retinopathy. *Eye* 1997; 11: 876-881.
17. Dullart RPF, Dikkeschei LD, Doorenbos H: Alterations in serum lipids and apolipoproteins in male Type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologica* 1989; 32: 685-89.
18. Agardh CD, Agardh E, Bauer B, et al: Plasma lipids and lipoproteins in diabetics with and without proliferative retinopathy. *Acta Med Scand* 1988; 223: 165-69.
19. Hanna AK, Roy M, Zinman B: An evaluation of factors associated with proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Invest* 1985; 8: 109-116.
20. Maser RE, Usher D, Becker DJ, et al: Lipoprotein(a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study cohort. *Diabetes Care* 1993; 16: 755-58.
21. Ramirez LC, Arauz-Pacheco C, Lackner C, et al: Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. *Ann Intern Med* 1992; 117: 42-7.
22. Aksu G, Koç Ş, Melikoğlu N, Yücel İ: Oftalmoskopik olarak normal diabetiklerde fundus fluorescein angiografisinin değeri ve lipid türevleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *T oft Gaz* 1994; 24: 383-88.

23. Haffner SM, Klein BE, Moss SE, Klein R: Lp(a) is not related to retinopathy in diabetic subjects. *Eur J Ophthalmol* 1995; 5(2): 119-23.
24. Onuma T, Kikuchi T, Shimura M, et al: Lipoprotein (a) as an independent risk factor for diabetic retinopathy in male patients in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 1994; 173(2): 209-216.
25. Dornan TL, Carter RD, Bron AJ, et al: Low-density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetologica* 1982; 22: 167-70.
26. Vиноçur PH, Bhatnagar D, Ishola M, et al: Lipoprotein(a) and microvascular disease in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1991; 8: 922-27.
27. Ritter MM, Loscar M, Richter WO, et al: Lipoprotein(a) in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1993; 214: 45-54.
28. Maioli M, Tonolo G, Pacifico A, et al: Raised serum apolipoprotein (a) in active diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1993; 36: 88-90.
29. Larsson LI, Alm A, Lithner F, et al: The association of hyperlipidemia with retinopathy in diabetic patients aged 15-50 years in the county of Umea. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 585-591.
30. Frank RN: Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In ryan SJ (ed). *Retina*, The CV Mosby Co, St louis 1995: 73;1243-76.
31. Lascalzo J, Fless GM, Scanu AM: Lp(a) and fibrinolytic system. In: Scanu AM, ed. *Lipoprotein(a)*. Academic press Inc. San Diego, 1990: 103-106.
32. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038
33. Dunjan LJP, Cullen CF, Ireland JT, et al: A three-year trial of Atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968; 17: 458-467
34. Esman V, Jensen HJ, Lundbaek K: Disappearance of waxy exudates in diabetic retinopathy during administration of p-amino-salicylate. *Acta Med Scand* 1963; 174: 99-104