



■ Orijinal Makale

HbA1c düzeyi yüksek trigliserid düzeyinden etkilenir mi?

Is HbA1c level affected by high triglyceride levels?

Eşref Araç^{1*} , İhsan Solmaz¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Eşref Araç E-posta: esref.arac@sbu.edu.tr ORCID: 0000-0001-6041-3817

Gönderim: 11 Ocak 2020 Kabul: 9 Mart 2020

ÖZ

Giriş: Diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliği, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün artışı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün düşüklüğü ile karakterize aterosklerotik dislipidemi görülür. Lipoprotein anormallikleri diyabetli hastalarda görülen koroner arter hastalığı riskinin artmasını açıklamaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %30-60'ında dislipidemi olduğu tahmin edilmektedir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin yüksek olması kötü glisemik kontrolün yanında komplikasyon riskinin artmış olabileceğini göstermekle birlikte ayrıca hastanın dislipidemi yönünden araştırılması ve uygun hastaların tedavi edilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmamızda trigliserid değerinin yüksek HbA1c değerinden etkilenip etkilenmediğini, aralarında ilişki olup olmadığını tespit etmek için planladık.

Gereç ve Yöntemler: Temmuz 2017 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dâhiliye Polikliniği'ne başvuran diyabetes mellitus tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasında HbA1c >6,5 ve trigliserid düzeyi 150-1000 mg/dl'nin arasında olanlar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastalarımızın 2492'si kadın (%62), 1564'ü erkek (%38) idi. Hastalarımızın ortalama yaşı 53'tü (min-max; 18-65). HbA1c, trigliserid, cinsiyet, yaş ve glukoz arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada; HbA1c'nin trigliserid, yaş ve glukoz ile anlamlı farklılık gösterdiği (Sırasıyla; p değerleri: 0,000, 0,027, 0,000), cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p: 0,723), trigliseridin ise HbA1c, yaş, glukoz ve cinsiyet ile anlamlı farklılık gösterdiği görüldü (Sırasıyla; p değerleri: 0,000, 0,000, 0,000, 0,001).

Sonuçlar: HbA1c düzeyinin trigliseridin yükselmesinden etkilenmediği ve düşük sonuçlara neden olmadığı görüldü. Ayrıca yaş ile birlikte trigliserid, HbA1c ve glukoz düzeyinde düşüş olması ile HbA1c düzeyi arttıkça trigliserid düzeyinde de artış izlenmesinin çalışmamızın en önemli verisi olduğunu düşünmekteyiz. Diyabetik hastanın glukoz regülasyonunun sağlanamamasının lipid profilini olumsuz etkilediğini ortaya koyması açısından bu çalışmamızın değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HbA1c, glukoz, trigliserid, yaş

ABSTRACT

Aim: Diabetic patients have atherogenic dyslipidemia characterized by increased triglyceride, increased low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and low-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Lipoprotein abnormalities explain the increased risk of coronary artery disease in patients with diabetes. It is estimated that 30-60% of patients with type 2 diabetes have dyslipidemia. The high HbA1c value indicates that the risk of complications may be increased in addition to poor glycemic control, but it is also important in terms of investigating the patient for dyslipidemia and treating appropriate patients. In this study, we planned to investigate whether HbA1c is affected by high triglyceride values and whether triglyceride elevation may indicate low HbA1c.

Material and Methods: In this study, Diabetic patients aged between 18-65 years with HbA1c > 6.5 who applied to Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Internal Medicine Clinic between July 2017 and July 2019 were included.

Results: In our study we found a negative relationship between the age of our patients and HbA1c, glucose and triglycerides. There was a linear correlation between HbA1c and triglyceride. In parallel with the rise of triglyceride, there was also an increase in HbA1c. As glucose and triglyceride increased, HbA1c also increased.

Conclusion: HbA1c level was not affected by elevated triglyceride and did not cause low results. We also think that the decrease in triglyceride, HbA1c and glucose levels with age and the increase in triglyceride level as HbA1c level increases are the most important data of our study. We think that this study is valuable in terms of demonstrating that failure of glucose regulation in diabetic patients adversely affects lipid profile.

Keywords: HbA1c, glucose, triglyceride, age

GİRİŞ

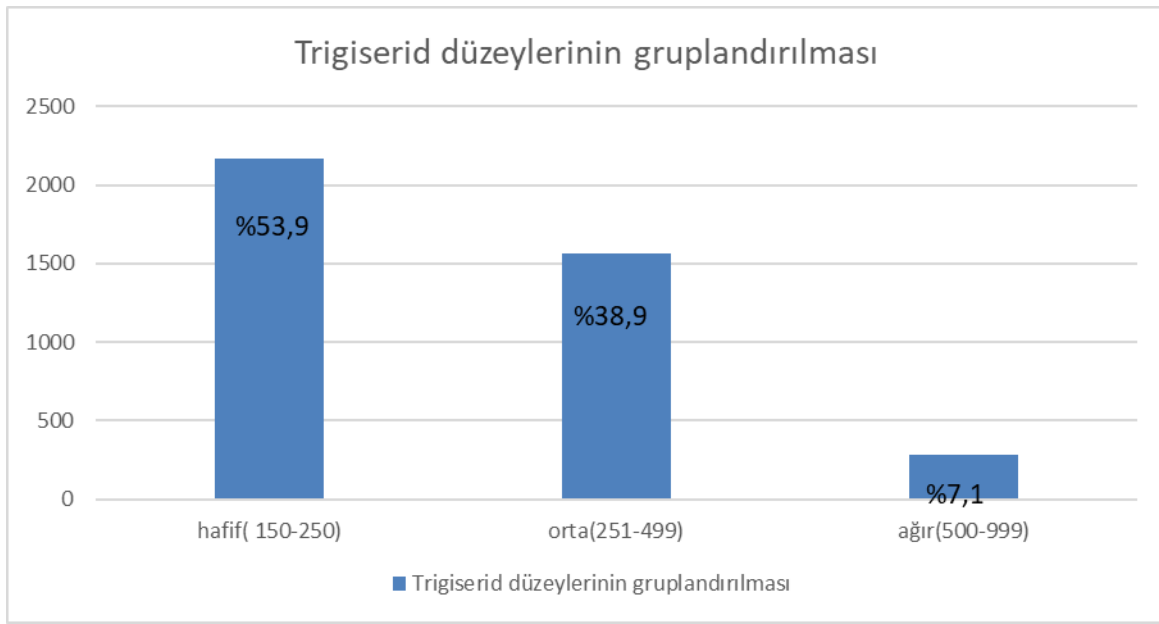
Diabetes mellitus (DM), insülinin etki etmediği veya insülinin eksikliği nedeniyle hücrelerin yağ, protein ve karbonhidrattan yeterince faydalanmadığı, devamlı tıbbi bakım gerektiren, en sık görülen kronik endokrin metabolizma hastalığıdır [1]. DM'nin dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmaktadır [2]. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 'ya göre, dünya genelinde 2019 yılında görülen 463 milyon diyabet hasta sayısının 2045 yılına gelindiğinde 700 milyon diyabet hastasına ulaşması bekleniyor [3].

DM' de görülebilen komplikasyonlar; retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler ile koroner arter hastalığı, inme ve alt ekstremitelerin iskemisi gibi makrovasküler komplikasyonlardır. DM'li bireylerde normal popülasyona göre mortalite artmaktadır. Mortalitenin artmasının esas nedeni makrovasküler komplikasyonlardır [4].

Diyabette trigliserid yüksekliği, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün artışı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün düşüklüğü ile karakterize aterosklerotik dislipidemi görülür. Lipoprotein anormallikleri diyabetli hastalarda görülen koroner arter hastalığı riskinin artmasını açıklamaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %30-60'ında dislipidemi olduğu tahmin edilmektedir [5].

İnsülin direnci olan hastalarda, hormon duyarlı lipaz inhibisyonunda azalma olur ve adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi geçişi artar. İnsülin karaciğerde lipoprotein lipaz (LpL) enzim aktivitesini düzenler ve apolipoprotein üretimini etkileyerek diyabetik dislipidemi gelişir [6,7]. Hipertrigliseridemi (HTG); Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl fazla olması olarak tanımlanır. Trigliserid düzeyi hafif HTG (150-499 mg/dl), orta HTG (500-880 mg/dl) ve şiddetli HTG (>880 mg/dl) olarak sınıflandırılır [8]. HTG kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biridir ve hipertrigliseridemi hastalarında pankreatit ve yağlı karaciğer hastalığı riskinde artış söz konusudur [9]. Diyabeti olmayanlara göre diyabetik hastalarda aterosklerotik lipid profili daha yüksek oranda görülür ve bundan dolayı dislipidemik diyabetiklerde kardiyovasküler mortalite oranı daha yüksektir. Lipid düzeylerinin diyabetik hastalarda hedeflenen değerlere düşürülmesi ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir [10].

Glikolize hemoglobin (HbA1c) diyabetik hastaların tanı ve tedavi takiplerinde rutinde kullanılan ortalama son 3 aylık glisemik düzeyi gösteren bir parametredir. Diyabetik komplikasyon gelişme riski açısından da fikir veren HbA1c'de bir birimlik artış dislipidemiden bağımsız olarak iskemik kalp hastalığı gelişme riskini yaklaşık %18 arttırır [11]. HbA1c değerinin yüksek olması kötü glisemik



Resim 1. Trigliserid düzeylerinin gruplandırılması

kontrolün yanında komplikasyon riskinin artmış olabileceği ve hastanın dislipidemi yönünden araştırılması ve uygun hastaların tedavi edilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmamızda trigliserid değerinin yüksek HbA1c değerinden etkilenip etkilenmediğini, aralarında ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dâhiliye Polikliniği'ne son 2 yılda (Temmuz 2017-Temmuz 2019) başvuran tüm tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapıldı. Çalışmamız retrospektif olarak hastanemiz dâhiliye polikliniğine diyabet rutin kontrolleri için gelen ve 3 aylık periyodlarla bakılan rutin açlık glukoz, HbA1c ile trigliserid değerleri alınarak yapıldı. Çalışmaya 18-65 yaş arası HbA1c >6,5 olan diyabetik hastalardan trigliserid düzeyi 150-1000 mg/dl'nin arasında olanlar alındı. HbA1c düzeyi Arkray-Adams HA8180 cihazında HPLC yöntemiyle, glukoz düzeyleri heksodimeraz yöntemiyle ve trigliserid düzeyi kalorimetrim yöntem ile Roche Cobas C701 Brea cihazında çalışıldı.

Etik kurul onayı: Bu çalışmanın etik kurul onamı hastanemiz etik kurulunca 2019/329 sayı ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen sayısal veriler; aritmetik ortalama±standart sapma (SS), kategorik veriler; frekans (yüzde) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler SPSS 22,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar gerektiğinde Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Gruplar arası korelasyon

Tablo 1. Hastalarımızın cinsiyet dağılımına göre Trigliserid, HbA1c, Glukoz ve Yaş ortalamaları

	Kadın (ort.)	SS	Erkek (ort.)	SS	Toplam	SS
Yaş	53	7,95	53	9,13	53	8,46
Trigliserid	236	123,4	247	154,3	240	136,4
HbA1c	8,8	2,21	8,9	2,17	8,9	2,2
Glukoz	192	105,5	197	102,7	194	104,4

Ort. Ortalama, SS: standart sapma

değerlendirmeleri 'Spearman Testi' kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 4017 hastanın 2492'si kadın (%62), 1564'ü erkek (%38) ve ortalama yaşı 53'tü (min-max; 18-65). Hastalar Trigliserid düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Trigliserid düzeyi 150-250 mg/dl olanlar hafif, 251-499 mg/dl olanlar orta ve 500-999 mg/dl olanlar ise ağır HTG olarak gruplandırıldı. Hafif grupta 2167 kişi (%53,9), orta grupta 1564 kişi (%38,9) ve ağır grupta 286 (%7,1) kişi yer aldı (**Resim 1**).

Tüm hastalarımızın yaş ortalaması 53, TG ortalaması 240 mg/dl, HbA1c ortalaması %8,9 ve glukoz ortalaması 194 mg/dl olarak bulundu. Cinsiyetlere göre dağılım **Tablo 1**'de özetlendi.

Yaptığımız çalışmada hastalarımızın yaşı ile HbA1c, glukoz ve trigliserid arasında negatif bir ilişki görüldü. HbA1c ile trigliserid arasında ise doğrusal bir korelasyon olup trigliseridin yükselmesine paralel olarak HbA1c'de de yükselme olduğu görüldü. Glukoz ve trigliserid arttıkça HbA1c de artmaktaydı (**Tablo 2**).

Tablo 2. Tüm hastalarda HbA1c ve Trigliserid düzeylerinin diğer değişkenlerle korelasyon analizi

	HbA1c		Trigliserid		Cinsiyet		Yaş		Glukoz	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HbA1c	1,000		0,096	0,000	0,006	0,723	-0,035	0,027	0,689	0,000
Trigliserid	0,096	0,000	1,000		0,054	0,001	-0,077	0,000	0,119	0,000
Cinsiyet	0,006	0,723	0,054	0,001	1,000		-0,083	0,000	0,0114	0,368
Yaş	-0,035	0,027	0,077	0,000	-0,083	0,000	1,000		-0,057	0,000
Glukoz	0,689	0,000	0,119	0,000	0,014	0,368	-0,057	0,000	1,000	

Tablo 3. Her grubun kendi içerisindeki yaş ortalaması, glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyleri

	Hafif (150-250 mg/dl)	Orta (251-499 mg/dl)	Ağır (500-999 mg/dl)
Yaş (Ortalama)	53	53	51
Glukoz (mg/dl)	182	204	231
HbA1c (%)	8,6	9,0	9,6

HbA1c, trigliserid, cinsiyet, yaş ve glukoz arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada; HbA1c'nin trigliserid, yaş ve glukoz ile anlamlı farklılık gösterdiği (Sırasıyla; p değerleri: 0,000, 0,027, 0,000), cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p: 0,723), Trigliseridin ise HbA1c, yaş, glukoz ve cinsiyet ile anlamlı farklılık gösterdiği görüldü. (Sırasıyla; p değerleri: 0,000, 0,000, 0,000, 0,001) (**Tablo 2**).

Pearson korelasyon analizine göre; HbA1c'nin glukoz ile beklediği gibi güçlü derecede pozitif korelasyon gösterdiği (r=0,689), TG ile zayıf pozitif korelasyon (r=0,096) ve yaş ile zayıf negatif korelasyon (r=-0,035) gösterdiği saptanmıştır. (**Tablo 2**).

Hastaların trigliserid gruplarının yaş, glukoz ve HbA1c ile yapılan karşılaştırmalı incelemesinde her üç grupta da yaş ortalaması benzerdi. Glukoz ve HbA1c ise trigliserid düzeyi yükseldikçe paralel bir şekilde yükselmekteydi (**Tablo 3**).

TARTIŞMA

HbA1c değerinin yüksek olması kötü glisemik kontrolün yanında komplikasyon riskinin artmış olabileceği ve hastanın dislipidemi yönünden araştırılması ve uygun hastaların tedavi edilmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda HbA1c değerinin yüksek trigliserid değerlerinden etkilenip etkilenmediğini araştırdık.

2007 yılında Khan HA ve ark. 1011 tip 2 diyabet hastasıyla yaptıkları çalışmada HbA1c düzeyi ile Trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon (p: 0,000, r: 0,153) ve HDL ile negatif korelasyon (p: 0,002, r: -0,128) gösterdiler; Trigliserid ile HbA1c arasındaki korelasyonun büyüklüğü (r: 0,153) glukoz ile olan korelasyonundan (r: 0,134) daha büyük olarak tespit etmişlerdi. Çalışmamızda trigliserid düzeyi ile HbA1c arasındaki pozitif korelasyon benzer olmakla birlikte, farklı

olarak HbA1c düzeyi ile glikoz arasındaki korelasyonun (r: 0,689) büyüklüğü trigliserid ile olan korelasyondan (r: 0,096) çok daha büyük görülmüştür [12]. Çalışmamızdaki hasta sayısı Khan ve ark.'lar yaptığı çalışmadaki hasta sayısının dört katı olduğu ve HbA1c'nin son üç aylık ortalama glukozu gösterdiği düşünüldüğünde çalışma sonuçlarımızın daha anlamlı olduğu kanaatindeyiz. Yine yapılan birçok çalışmada Trigliserid düzeyi ile HbA1c düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır [13-15]. Bu çalışmalardan farklı olarak Yasemin Şefika Akdeniz ve ark. İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrin Kliniğinde Ötiroid olan Tip 2 Diyabetli Hastalarda TSH ve HbA1c Düzeylerinin Trigliserid düzeyi üzerine etkisi incelenmiş ve trigliserid düzeylerine göre gruplandıkları grup 1 ve grup 2 hastalarda HbA1c ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış. Trigliserid değerleri daha yüksek olan grup 3 ve 4 teki hastalarda ise trigliserid ve HbA1c düzeyleri arasında ilişki saptanmamışlar [16]. Bizim çalışmamızda ise tüm HTG gruplarında pozitif korelasyon saptanmış ve trigliserid düzeyi yükseldikçe pozitif korelasyonun sürdürdüğü gözlemlenmiştir.

Deqiang Zheng ve ark. Çin'de yaptığı çalışmada yüksek trigliserit seviyelerinin, yetersiz glisemik kontrol ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuş; dolayısıyla, trigliserit seviyelerinin baskılanmasıyla tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda daha optimal glisemik kontrole ulaşılabilir sonucuna varmışlardır. Ancak insülin direnci ve insülin eksikliğinin serbest yağ asitlerinde artışa neden olarak artan yağ asitlerinin trigliserid üretimini stimüle ettiğini bu nedenle HTG'nin HgA1c düzeyi yüksekliğinin sebebi değil sonucu olduğu aşıkardır [17,18].

Yaptığımız çalışmada hastalarımızın yaşı ile HbA1c, glukoz ve trigliserid arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Sırasıyla; r değerleri: -0,035, -0,057, -0,077). Yaş arttıkça HbA1c, glukoz ve Trigliserid düzeyinde azalış saptanmıştır. HbA1c ve trigliserid arasında ise doğrusal bir korelasyon olduğu, trigliseridin yükselmesine paralel olarak HbA1c de yükselme olduğu görüldü (p:0,000, r: 0,096). Hastaların trigliserid gruplarının yaş, glukoz ve HbA1c ile yapılan karşılaştırmalı incelemesinde her üç grupta da yaş ortalaması benzerdi. Glukoz ve HbA1c düzeyi ise trigliserid

düzei yükseldikçe paralel bir şekilde yükselmekteydi. Her üç grupta da HbA1c düzeyinin trigliserid düzeyiyle pozitif korele olduğu görüldü. Ayrıca yaş ile birlikte trigliserid, HbA1c ve glukoz düzeyinde düşüş olması ve HbA1c düzeyi artıkça trigliserid düzeyinin artmış olmasının çalışmamızın en önemli verisi olduğunu düşünmekteyiz. Diyabetik hastanın glukoz regülasyonunun sağlanamamasının lipid profilini olumsuz etkilediğini ortaya koyması açısından bu çalışmamızın değerli olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmanın bulguları, HbA1c'nin uzun süreli glisemik kontrolün yararlı bir biyobelirteci olduğu gibi aynı zamanda trigliserid düzeyinin iyi bir öngörücüsü olduğunu açıkça göstermektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması en önemli kısıtlayıcı nedendi. Hasta sayısının daha kapsamlı olduğu, trigliserid düzeylerinin yanında antitrigliserid ilaç kullanımının olup olmadığı, vücut kütle indekslerinin olduğu prospektif çalışmaların yapılması ile daha doğru sonuçlara varılabileceği kanaatindeyiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 12. Ed. Ankara, Bayt Matbaacılık, 2019.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 88-98.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*; (doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843).
4. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1422-6.

5. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133(24): 2459-502.
6. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2018; 25(9): 771-82.
7. Ira J. Goldberg, Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(3): 965-71.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019; 85-6.
9. Rosenson RS, Davidson MH, et al. Genetics and Causality of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAC*. 2014; 64(23): 2525-40.
10. Windler E. What is the consequence of an abnormal lipid profile in patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome? *Atheroscler Suppl*. 2005; 6: 11-4.
11. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 14: 421-31.
12. Khan HA, Sobki SH, et al. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007; 7: 24-9.
13. Mahato RV, Gyawali P, et al. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomed Res*. 2011; 22: 375-80.
14. Özdoğan E, Özdoğan O, et al. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite ile İlişkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2015; 49(4): 248-54.
15. Zheng D, Dou J, Liu G, Pan Y, Yan Y, Liu F, et al. Association Between Triglyceride Level and Glycemic Control Among Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(4): 1211-20.
16. Akdeniz YŞ, Pişkinpaşa H, Sevgillioğlu Polat Ö, Öğredici G, Tevetoğlu I, Esen A, Bozkur E, Çiftçi Doğanşen S, Okuturlar Y, Mert M. Ötiroid tip-2 diyabeti olan hastalarda HbA1c ve TSH düzeylerinin trigliserid düzeylerine etkisi. *Türk Diyab Obez* 2018; 3: 119-24.

17. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich j Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 1992;326:22-9.
18. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi.In: Endokrinoloji (1. Edition). Koloęlu S. (Ed.) Medikal Network, 1996: 395-408.

