

İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Serum Lipoprotein ve Apolipoprotein Düzeyleri

Dr. Halise ÇIKMAN¹, Dr. İsmail İŞLEK¹, Dr. Murat AYDIN¹,

Dr. Abdülkerim BEDİR², Dr. Kemal BAYSAL¹, Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK¹,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Biyokimya Anabilim Dalı², SAMSUN

- ✓ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde 1-9 yıl süreyle izlenmekte olan 32 insüline bağımlı diyabetes mellitus (IDMM)'lu çocukta serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ile idrarda albumin incelenerek 30 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Klinik takibi 1-5 yıl olan 22 hasta grup 1'i, izlem süresi 5 yıl üzerinde olan 10 hasta da grup 2'yi oluşturdu. Her iki grupta 3'er olguda (toplam 6 olgu, %18.7) mikroalbuminüri saptandı. Ortalama HbA_{1c} değeri grup 1'de %12, grup 2'de %12.4 olmak üzere benzer düzeyde bulundu. Grup 1 ve grup 2'de Apo A1, grup 1'de trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p<0.01). HbA_{1c} değerleri ile lipid ve lipoprotein düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

Anahtar kelimeler: İnsüline bağımlı diyabetes mellitus, çocukluk çağı, lipoprotein

- ✓ **Serum Lipoprotein and Apolipoprotein Levels in Children with Insulin Dependent Diabetes Mellitus**

Serum lipid and lipoproteins were evaluated in 32 children with insulin dependent diabetes mellitus (IDMM) followed 1-9 years. Patients divided into two groups. Group 1 included 22 patients followed 1-5 years and group 2 included 10 patients followed above 5 years. Thirty healthy children served as controls. Microalbuminuria was detected in six cases with IDDM (18.7%, either three patients in both groups). The mean HbA_{1c} levels were similar in patients in both groups (12% in grup 1 and 12.4% in grup 2). Apo A1 was higher in group 1 and 2 than control group (p<0.01). Higher trigliserid value was found in group 1 compared with controls (p<0.01). There was no significant correlation between serum lipid values and HbA_{1c} levels in patients (p>0.05).

Key words: Insulin dependent diabetes mellitus, child, lipoproteins

GİRİŞ

İnsülinin glukoz metabolizmasında olduğu gibi lipid metabolizmasında da önemli bir regülatör olduğu bilinir ve diyabetes mellitus-da lipoprotein metabolizmasında değişikliklere neden olur. Aterosklerozla giden makrovasküler komplikasyonlar çocukluk çağında görülme bile, hazırlayıcı nedenleri çocukluk yaşlarında başlar. Eğer insüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM)'lu bir hastada hiperlipidemi varsa hemen daima ye-

tersiz insülin kontrolünü gösterir. İnsülin eksikliği sonucu artan lipoliz ve plazma serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid şekline dönüştürülüp plazmaya VLDL şeklinde salınır ve bu yüzden plazma VLDL düzeyi yüksek olarak saptanır. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu da VLDL ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Bu nedenle trigliseridden zengin lipoproteinlerin yıkımında görev alan lipoprotein lipaz enzim aktivitesindeki azalma

hipertiglisideremi gelişmesine neden olur. Yeterli ve uygun tedavi verildiğinde VLDL ve trigliserid düzeyi normale döner⁽¹⁻⁵⁾. Metabolik kontrolü iyi olmayan IDDM'li hastalarda LDL düzeylerinin yüksek bulunmasının nedeni, LDL prekürsörü olan VLDL sentezindeki artış ve LDL katabolizma hızındaki azalma sorumluluğundadır⁽³⁾. İyi metabolik kontrole sahip IDDM'li hastalarda genellikle HDL düzeyi yüksek⁽¹⁻³⁾ ya da normal⁽²⁾ olarak bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş veya metabolik kontrolü iyi olmayan IDDM'li hastalarda HDL düzeyinde azalma gözlenmiştir⁽⁴⁾. HDL molekülü içinde yer alan en önemli molekül olan Apo-A1 lesitin kolesterol açıl transferaz aktivasyonunda ve ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolün uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır. Apo B ise VLDL ve orta dansiteli lipoprotein (IDL) ve LDL'nin yapısında yer alan önemli bir proteindir⁽¹⁻⁵⁾. IDDM'li hastalarda genellikle Apo B düzeyi yüksek, Apo A-I/Apo B oranı düşük olarak bildirilmiş olmasına rağmen^(1,7), Apo A-I düzeyi yüksek saptanan çalışmalar da vardır^(5,6).

Biz bu çalışmada insüline bağımlı diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen hastaları hastalık sürelerine göre gruplandırarak lipid ve lipoprotein düzeylerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Ağustos 1996 - 31 Ağustos 1997 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda insüline bağımlı diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen Ocak 1996 tarihinden önce tanı almış 32 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma grubuna alınan 32 hastanın 14'ü erkek, 18'i kızdı ve yaşları 6-19 yıl arasında değişmekteydi. Diyabet sürelerine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Diyabet süresi 1-5 yıl arasında olanlar ilk grupta (grup 1, 13 kız ve 9 erkek,

toplam 22 hasta), diyabet süresi beş yıldan fazla olanlar ikinci grupta (grup 2, 5 kız ve 5 erkek, toplam 10 hasta) yer aldı. Daha önce önemli bir hastalık geçirmemiş ve ilaç kullanmayan polikliniğe başvuran yaşları 6-18 yıl arasında değişen, 17 kız, 13 erkek toplam 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hastalara ve kontrol grubunda yer alan çocuklara tam sistemik fizik muayene yapıldı. Kan basınçları istirahati takiben, oturur pozisyonda, her iki koldan civalı sfigmomanometre (Nova-Presameter) ile ölçüldü. Ölçülen kan basıncı değeri hastanın yaş ve boy persentil değerine göre değerlendirildi ve 90 persentilin üzerinde olanlarda 10-15 dakika sonra kan basıncı ölçümü yinelenildi. Ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerinin, 95 persentilin üzerinde olması yüksek olarak kabul edildi⁽⁸⁾. Hastalardan 24 saatlik idrar toplandı. İdrar toplanmadan önce rutin idrar tetkiki yapıldı ve idrar kültürü alındı. Lökositüri saptanmayan ve idrar kültüründe üreme olmayan idrar örnekleri değerlendirmeye alındı. Yirmidört saatlik idrarda albumin bakıldı. İdrar örnekleri analiz gününe kadar -70° C'de saklandı. İlk idrarların toplandığı sabah serum BUN, kreatinin, ürik asit, glukoz, glikolize hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), total kolesterol, trigliserid, VLDL, HDL, LDL, Apo A-I, Apo B düzeylerinin ölçümü için venöz kan örnekleri alındı.

BUN, kreatinin (serum ve idrar), ürik asit, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL düzeyleri Boehringer Mannheim kitleri ile tam otomatik Hitachi-Boehringer Mannheim 747 cihazlarında ölçüldü.

LDL kolesterol = Total kolesterol - (HDL kolesterol + Trigliserid/5), VLDL kolesterol = Trigliserid/5 formülü ile hesaplandı⁽⁹⁾.

HbA_{1c} düzeyi immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. HbA_{1c} düzeyi % olarak değerlendirildi. %4-6 normal olarak kabul edildi. %6-7,9 arası bulunması iyi, %8-9,9 orta de-

recede, %10-11,9 arası kötü, %12 üzerinde bulunması çok kötü glisemik kontrol olarak kabul edildi⁽¹⁰⁾.

İdrarda albumin düzeyleri Behringwerke AG (Marburg, Germany) kitleri kullanarak, Behring Nephelometer Analyzer (BNA) tam otomatik analizlerde nefalometrik yöntemle çalışıldı. Albuminüri değerlendirilmesinde 30 mg/gün altında normal, 30-300 mg/gün mikroalbuminüri, 300 mg/gün üzeri makroalbuminüri olarak kabul edildi⁽¹¹⁾.

Vakalara ait demografik bilgiler, fizik muayene bulguları ve laboratuvar ölçüm değerleri bilgisayarda SPSS istatistik programına girilerek değerlendirildi. Gruplara ait parametrik değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U testi ve Student t testi kullanıldı. Ayrıca ki-kare testi ile korelasyon-regresyon analizi yapıldı. İstatistik testleri sonucunda saptanan "p" önemlilik değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi⁽¹²⁾.

BULGULAR

Çalışmaya alınan IDDM'li hastalar ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo I). Kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı ile diyabetli hastaların cinsiyet dağılımı benzerdi. Kontrol grubunda yer alan çocukların ortalama yaşı 11.8 ± 0.5 (6-18) yıl, diyabetik hastaların ortalama yaşı 12.7 ± 0.5 (6-19) yıl bulundu ($p>0.05$).

HbA_{1c} düzeylerinin ortalaması diyabetik hastalarda 12.1 ± 0.07 (7.1-16.9) olarak bulundu. Grup 1 ve grup 2'deki diyabetik hastalar arasında HbA_{1c} düzeyleri açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo I). Her iki gruptaki hastaların yarısından fazlası çok kötü glisemik kontrole sahipti.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla grup 1'de 103.8 ± 2.8 (80-135), 67.9 ± 2.1 (50-85) mm Hg, grup 2'de

113 ± 6.2 (80-155), 74 ± 5.6 (50-110) mm Hg ve kontrol grubunda 102.5 ± 2.9 (75-125), 65.5 ± 2.0 (45-80) mm Hg saptandı. Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup 1'de yer alan üç diyabetik hastanın diyastolik kan basıncı, grup 2'deki bir hastanın diyastolik kan basıncı 95 percentilin üzerindeydi. Ayrıca grup 2'de yer alan bir hastanın hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı 95 percentilin üzerindeydi.

Hasta ve kontrol grubunda serum kreatinin, BUN, ürik asit değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu. Sadece grup 2'de yer alan bir hastada BUN değeri 26 mg/dl (normal <24 mg/dl) saptandı. BUN değeri üst sınırdaki olan bu hastanın serum kreatinin ve ürik asit değerleri normal sınırlarda idi. Kontrol grubu ile grup 1, grup 2'deki hastaların serum kreatinin değerleri ($p<0.01$, $p<0.05$), grup 1 ile grup 2 ve kontrol grubundaki hastaların ürik asit değerleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte aralarında istatistiksel bir fark saptandı ($p<0.01$, $p<0.05$) (Tablo II).

Lipid ve lipoprotein düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2'deki hastaların Apo A-I ($p<0.01$), trigliserid ($p<0.05$) düzeyleri arasında istatistiksel ola-

Tablo I. Diyabetes Mellitusu Olan Hastaların HbA_{1c} Düzeyleri.

	Grup 1 (n=22)		Grup 2 (n=10)	
	Sayı	%	Sayı	%
Glisemik Kontrol				
İyi kontrol	2	9	-	-
Orta kontrol	4	18	3	30
Kötü kontrol	4	18	1	10
Çok kötü kontrol	12	55	6	60
HbA _{1c} (%)	$12\pm 0.1^*$ (16.9-7.1)		12.4 ± 0.2 (16.8-9.5)	

* Ortalama \pm Standart hata

Tablo II. Kontrol Grubu ve Diyabetes Mellitusu Olan Hastaların Serum Kreatinin, BUN, Ürik Asit Düzeyleri
(Ortalama ± Standart hata).

	Kontrol (n=30)	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=10)
BUN (a) (mg/dl)	12.2±0.2 (5-24)*	13.4±0.1 (8-19)	14.6±0.4 (11-26)
Ürik asit (b) (mg/dl)	2.6±0.1** (0.8-4.2)	1.9±0.1** (0.7-3.2)	2.6±0.1** (0.8-3.7)
Serum kreatinin (c) (mg/dl)	0.5±0.0** (0.3-0.9)	0.7±0.0 (0.5-1)	0.7±0.0 (0.5-0.9)

* Dağılım

** a: K-G1: >0.05, K-G2: >0.05

b: K-G1: <0.05, G1-G2: <0.01

c: K-G1: <0.01, K-G2: <0.05

rak önemli fark bulunurken, total kolesterol, Apo B, HDL, LDL, VLDL, Apo A-1/Apo B düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0,05). Grup 1'deki hastaların ortalama trigliserid düzeyleri, hem grup 2

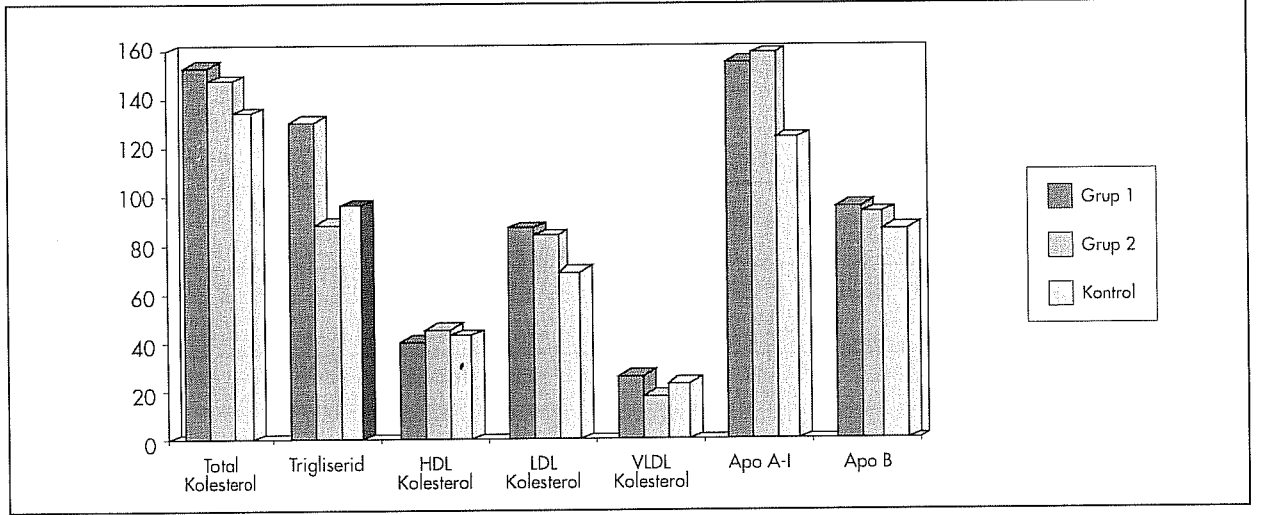
hem de kontrol grubunun ortalama trigliserid düzeylerine göre yüksekti (p<0,05) (Tablo III) (Şekil). Bununla birlikte ortalama trigliserid düzeyleri normal referans değerler içinde yer almaktaydı.

Tablo III. Kontrol Grubu ve Diabetes Mellituslu Hastaların Lipid ve Lipoprotein Düzeyleri (Ortalama ± Standart hata).

	Kontrol (n=30)	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=10)
Total Kolesterol (mg/dl)	134.2±0.7 (90-170)	153.3±1.7 (92-228)	147.6±2.8 (110-207)
Trigliserid (mg/dl)	96.5±1.4* (50-265)	130.8±3.4* (33-371)	88.6±3.7 (49-181)
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43.1±0.4 (20-66)	40.2±0.8 (13-77)	45.4±1.3 (22-63)
LDL-Kolesterol (mg/dl)	69.2±0.7 (33-114)	87±1.3 (33-158)	84.1±2.4 (59-130)
VLDL-Kolesterol (mg/dl)	23.0±0.7 (10-31)	26.1±0.7 (7-44)	17.7±0.7 (10-36)
Apo A-I (mg/dl)	124.3±0.7** (79.1-172.8)	155.5±1.0** (121.4-210.2)	159.1±2.9** (121.1-203)
Apo B (mg/dl)	86.5±0.7 (49.8-139.4)	96.0±1.4 (54.4-174.8)	93.2±2.3 (68.1-143.3)
Apo B /Apo A-I (mg/dl)	0.70±0.04	0.62±0.02	0.60±0.02

* K-G1: p < 0.05

** K-G1: p < 0.01, K-G2: p<0.01



Şekil. Kontrol grubu ile diyabetli hastaların lipid ve lipoprotein düzeyleri.

Diyabetik grupta 17 hastanın Apo A-I, dört hastanın Apo B, beş hastanın total kolesterol, yedi hastanın trigliserid, bir hastanın LDL düzeyleri normal değerlere göre yüksek, beş hastanın HDL düzeyleri düşük olarak bulundu.

İdrar ile 30 mg/gün'den daha az albumin atılımı normal, 30-300mg/gün albumin atılımı "mikroalbuminüri" ve 300mg/gün üzerinde albumin atılımı "makroalbuminüri" olarak kabul edilmektedir⁽¹⁰⁾. Bu sınıflandırma göz önüne alındığında, kontrol grubunda yer alan tüm bireylerin albumin atılım miktarının normal sınırlarda olduğu görüldü. 32

hastanın 6'sında (%18,7) ise normalin üzerinde albuminüri saptandı (Tablo IV).

Normalin üzerinde albumin atılımı olan altı hastanın üçü grup 1, üçü grup 2'de yer almaktaydı. Diyabetik gruplar içinde albuminüri sıklığı incelendiğinde, Grup 1'de 22 hastanın üçünde (%14), grup 2'de 10 hastanın üçünde (%30) normalin üzerinde albumin atılımı gözlemlendi.

İstatistiksel karşılaştırmada olumsuz bir faktör olarak gruplar arasında hasta sayısında belirgin fark olmakla birlikte normalalbuminürik ve mikroalbuminürik olan hastalarda lipid ve lipoprotein düzeyleri

Tablo IV. Kontrol Grubu ve Diyabetes Mellituslu Hastaların İdrarla Albumin Atılım Düzeyleri.

	Kontrol (n=30)	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=10)
Albuminüri (<30 mg/gün)	10.9±0.2* (7-18.6)#	8.7±0.1 (6-15.1)	11.9±0.8 (8-27.6)
Albuminüri (30-300 mg/gün)	-	57.9±3.0 (39-85,7)	99.6±14.5 (49.5-192.4)
Albuminüri (>300 mg/gün)	-	-	-

* Ortalama ± Standart hata, # Dağılım

karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid HDL, VLDL, Apo A-I, Apo B ve Apo A-I/Apo B arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Lipid metabolizması bozukluklarına diyabette sık rastlanır. Kötü glisemik kontrolü olan IDDM'li hastalarda lipid metabolizmasına ilişkin en sık rastlanan bulgular, plazma trigliserid, total kolesterol, VLDL, LDL düzeylerinde saptanan yüksekliktir. Metabolik kontrolün bozulması ile birlikte yağ dokusunda hızlanan lipoliz sonucunda kan düzeyi aşırı miktarda artan serbest yağ asitlerinin karaciğerde trigliserid sentezinde kullanıldığı gösterilmiştir. Sentezlenen trigliserid kana VLDL içinde salınmaktadır. İnsülin eksikliğinde VLDL'in yıkım hızında görülen azalma trigliserid düzeylerinin artmasında rolü olan temel faktör olarak bildirilmektedir^(1,2,7,13-15). Çalışmamızda trigliserid düzeylerini kontrol grubuna göre yalnızca grup 1'de yüksek bulmakla birlikte, bu ortalama değer normal referans değerler arasındaydı. Grup 2'de ortalama trigliserid düzeyi grup 1'den ve kontrol grubundan düşük saptanması açısından grup 2'de hasta sayısının az ($n=10$) olmasından dolayı bir yorum yapılamadı. Grup 1'de VLDL, LDL, total kolesterol düzeylerinde artış saptanmadı. Kobbah ve arkadaşlarının⁽⁶⁾ yakınlarda yaptığı bir çalışmada; IDDM'li 34 hastayı hastalığın ilk beş yılında izledikleri, lipid ve lipoprotein düzeylerinde önemli bir değişiklik saptamadıkları görülmüştür. Çalışmamızda 32 diyabetik hastanın 22'sinde hastalık süresinin ilk beş yıl içinde olması ve sadece ortalama trigliserid düzeyinde yükseklik saptanması, diğer lipid ve lipoproteinlerin normal olması bu çalışma sonucuyla uyumlu idi.

HbA_{1c} değerleri ile plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri arasında korelasyon saptanan çalışmalar^(1,2,14) olduğu gibi, korelasyon saptanmayan çalışmalar⁽⁶⁾ da vardır. Çalışma-

mızda HbA_{1c} değerleri ile plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadı.

HDL düzeyleri açısından IDDM'li hastalarla kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. IDDM'li hastalarda HDL düzeyleri sıklıkla değişmemiş⁽²⁾ olarak bildirilirken yüksek^(1,3,6) ya da azalmış^(4,14) düzeyler de yayınlanmıştır.

Apo A-I düzeyi IDDM'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı. Kobbah ve arkadaşlarının⁽⁶⁾ çalışmasında, IDDM'li hastalarda hastalığın ilk beş yılı süresince Apo A-I düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu gösterilmiş olup, çalışmamızı destekler nitelikte idi. Kontrol grubu ve IDDM'li hastaların Apo B/Apo A-I oranı ve Apo B düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. Yapılan çalışmalarda Apo B düzeyi yüksek, Apo A-I/Apo B oranı düşük olarak bildirilenlerin yanısıra^(1,7), Apo A-I ve Apo B düzeylerinde birlikte artış saptanan çalışmalar vardır⁽⁵⁾, daha önce bölümümüzce IDDM'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Apo A-I ve Apo B düzeyleri kontrollere göre ileri derecede yüksek bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

Sonuç olarak diyabetik hastalarda kontrol grubundaki çocuklara göre ortalama serum trigliserid ve Apo A-I düzeyleri yüksek bulundu. IDMM'li çocuklarda daha iyi bir metabolik kontrolün sağlanmasıyla lipid ve lipoprotein düzeylerindeki anormalliklerin ve bunlara ilişkin uzun dönem komplikasyonların en aza ineceği kanısındayız.

Geliş tarihi : 03.11.1999

Yayına kabul tarihi : 22.02.2000

Yazışma adresi:

Dr. İsmail İŞLEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Joven J, Viella E, Costa B, et al. Concentrations of lipids and apolipoproteins in patients with clinically well-documented insulin dependent and non-insulin dependent diabetes. *Clin Chem* 1989; 35: 813-816.
2. Sosenko JM, Breslow JL, Mietinen OS, et al. Hyperglycemia and plasma lipid levels. *N Engl J Med* 1980; 302: 650-54.
3. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-28.
4. Chase HP, Glasgow AM. Juvenile diabetes mellitus and serum lipid and lipoprotein levels. *Am J Dis Child* 1976; 130: 1113-1117.
5. Kostner GM, Karadi I. Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 717-722.
6. Kobbah M, Pros L, Tuvemo T, et al. Serum lipoproteins and apolipoproteins in children during the first five years of diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 418: 11-14.
7. Jones SL, Close CF, Mattock MB, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1989; 298: 487-490.
8. National High Blood Pressure education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescent. Update on the 1987 Task Force report on high blood pressure in children and adolescent. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658.
9. Schultz RM. Physiological proteins. In Devlin TM (ed). *Textbook of Biochemistry* (2nd ed), New York: John Wiley and Sons Co, 1986; 76-115.
10. Aydın HM. Tip I diabetes mellituslu hastalarda idrarla Ig G, alfa-1 mikroglobulin, retinol binding protein ve N-acetyl-b-D-glucosaminidase atılımı. Yan dal uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, 1997.
11. Mogensen CE, Keane VF, Bennet PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
12. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik (2. Baskı). Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 1989.
13. Bennet HP, Haffner S, Kasiske LB, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107-112.
14. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmüller W, et al. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin dependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr* 1996; 85: 43-8.
15. Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, et al. Diabetes mellitus and raised serum tryglyceride concentration in treated hypertension-are they of prognostic importance? Observational study. *BMJ* 1996; 313: 660-663.
16. Önelge S. Tip I diabetes mellituslu hastalarda sol ventrikül fonksiyonları: Plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Samsun 1991.