

Tip 2 Diyabetin Retinal Vasküler Komplikasyonlar ile Serum Akut Faz Reaktanlar ve Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki

Ramazan Yagcı (*), Mesut Erdurmuş (*), Necati Demir (**), Yusuf Oflu (***), Nurten Ünlü (****), Mustafa Durmuş (*****), Firdevs Örnek (*****)

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabeti olan hastalarda gelişen retinal vasküler komplikasyonlar ile serum akut faz reaktanlarından olan fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) ile lipid profili arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Yöntem: Tip 2 diyabetli olan ancak retinopatisi olmayan (NoRP) (n=35), nonproliferatif retinopatisi (NPDR) olan (n=35) ve proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) olan (n=35) hastalar çalışma kapsamına alındı. Benzer yaşı ve cinsiyetteki sağlıklı bireyler kontrol grubu (n=35) olarak alındı. Hastaların serum fibrinojen, C-reaktif protein, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol ve trigliserit düzeyleri tespit edildi. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Çalışma gruplarında plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p=0,001). Plazma CRP düzeyi PDR grubunda diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük bulundu (p=0,04). NPDR, NoRP ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,84). HDL ve LDL konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,16; p=0,09). Plazma total kolesterol ve trigliserit düzeyi çalışma gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,02; p<0,001). Çalışma grupları arasında total kolesterol ve trigliserit düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,58; p=0,70).

Sonuç: Tip 2 diyabetli hastalarda serum fibrinojen düzeyinde artış ve lipid profilinde değişimler saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, akut faz reaktanlar, lipid profili

SUMMARY

Correlation of Serum Acute Phase Reactants and Lipid Levels with Retinal Vascular Complications of Type 2 Diabetes

Purpose: To investigate the serum acute phase reactants like fibrinogen and C-reactive protein (CRP) and serum lipid profile in association with the development of retinal vascular complications in patients with type 2 diabetes.

- (*) Yard. Doç. Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ad., Ankara
(**) Uz. Dr. Bafasistan, S.b. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, Ankara
(***) Asist. Dr., S.b. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara
(****) Doç. Dr. Bafasistan, S.b. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara
(*****) Doç. Dr. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ad., Ankara
(******) Uz. Dr. Klinik İfifi, S.b. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, Ankara

Methods: Patients with type 2 diabetes without retinopathy (NoRP) (n=35), with nonproliferative retinopathy (NPDR) (n=35) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) (n=35) were included in the study. Age and sex matched healthy persons (n=35) accepted as control group. Serum fibrinogen, CRP, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, and triglyceride levels were determined in all participants. Data obtaining from groups were compared each other.

Results: There was no significant difference of age and sex among groups ($p>0.05$). Plasma fibrinogen levels in study groups were found significantly higher than the control group ($p=0.001$). Plasma CRP levels in PDR group were significantly lower than the other groups ($p=0.04$). NPDR, NoRP and control groups were not significantly different by means of CRP levels ($p=0.84$). HDL and LDL concentrations were not found different among groups ($p=0.16$; $p=0.09$). Plasma total cholesterol and triglyceride levels were higher in study groups than the control group ($p=0.02$; $p<0.001$). There were no difference in study groups in terms of total cholesterol and triglyceride levels ($p=0.58$; $p=0.70$).

Conclusion: Elevated levels of serum fibrinogen and changed lipid profile were determined in patients with type 2 diabetes.

Key Words: Type 2 diabetes, acute phase reactants, lipid profile

GİRİŞ

Tip 2 diyabetin vasküler komplikasyonlar›, tipik olarak yıllar sonra ortaya çıkmakla birlikte, kompleksdir ve çok sayıda risk faktörünü içerir (1). Diyabetli hastalarda prokoagülan bir durum gözlenmektedir ve bu kataristik kardiyovasküler olaylara katkıda bulunmaktadır. Fibrinojen, faktör VII, IX ve XII, kallikrein ve von Willebrand faktörün diyabetli hastaların plazmalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (2-4). Bu hiperkoagülasyon durumu plazmadaki hemostatik faktörlerle endotel hücre yüzeyi arasındaki dengesizlikten kaynaklanabilir. fiimdiye kadar fibrinojen gibi plazma proteinlerinin trombin oluflumu lehine indirekt kanıt olduğu anlaşılmıştır (5,6). C-reaktif protein'de (CRP) tıpkı fibrinojen gibi klasik akut-faz reaktan› olan bir proteindir ve enflamasyonun göstergesidir. Düşük düzeyde sistemik enflamasyon varlığının diyabet için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (7,8).

Diyabetin sadece karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu bir hastalık olmadığ› bilinmelidir. Diyabette aynı zamanda daha yaygın metabolik bozukluklar vardır ve özellikle lipid metabolizması ile yakından ilgilidir. Bu nedenle diyabet ve obezitenin, hem kişisel hem de ulusal ekonomik düzey üzerine ciddi sonuçlar› olmaktadır (9). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) diyabetik retinopati gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (10). Oksitlenmiş LDL, arter duvarlarındaki düz kas hücrelerinin davranış›n› değıftirerek ateroskleroza arttırmaktadır. Dolayısıyla bu durum retinal kapillerdeki perisit ve endotel hücrelerini de etkileyecektir. Bu iflemlerin bir benzeri de böbrekte gerçekleşerek, diyabetik nefropati gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Daha da ötesi, diyabetik kofullarda modifiye olmuş okside LDL'nin

retinal perisitlerde apoptozisi arttırdığ› gösterilmiştir (11,12). Bu bilgiler ışığında, diyabetik hastalarda plazma lipoprotein sistemini bilmek önem kazanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, endojen koagülasyon ve fibrinolizisin en önemli parametrelerinden olan serum fibrinojen düzeyi, klasik akut faz reaktan› olan CRP düzeyi ve serum lipid profilinin, tip 2 diyabetin retinal vasküler komplikasyonlar› ile olan ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eylül 2005 ve Eylül 2006 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) olan (n=35), nonproliferatif diyabetik retinopatisi (NPDR) olan (n=35) ve retinopatisi olmayan (NoRP) (n=35) olmak üzere toplam 105 tip 2 diyabet hastası çalışmaya kapsamına alındı. Kontrol grubu ise (n=35) yaşı ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı. Tüm olgulara görme keskinliği ve refraksiyon muayenesi, biyomikroskopik muayene ve göz içi basınc› ölçümü yapıldı. Hastalarda mevcut olan retinopati derecesine deneyimli bir göz hekimi tarafından Volk 90 diyoptri lensi ve indirekt oftalmoskopi muayenesine göre karar verildi. Klinik muayenede şüpheli olgulara anjiyografi tetkiki yapıldı. Diyabet dışında başka sistemik ve oküler rahatsızlığ› olanlar ve koagülasyon ve fibrinolitik sistemi etkileyen ilaç kullanımı (oral kontraseptif, antikoagülan ve hormon replasman tedavisi gibi) hikayesi olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Kan örnekleri tüm hastalardan ve kontrol grubundan sabah saat 8.00 ile 9.00 arasında aç olarak alındı. Hastalardan alınan kan örneklerinden

açlık kan şekeri (AKfi), hemoglobin (Hg), hematokrit (Htc), HgA1c, trombosit sayısı, fibrinojen, CRP, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyi çalışıldı. Elde edilen tüm bulgular ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. «kili grup karşılaştırmaları» için de student t testi kullanıldı.

BULGULAR

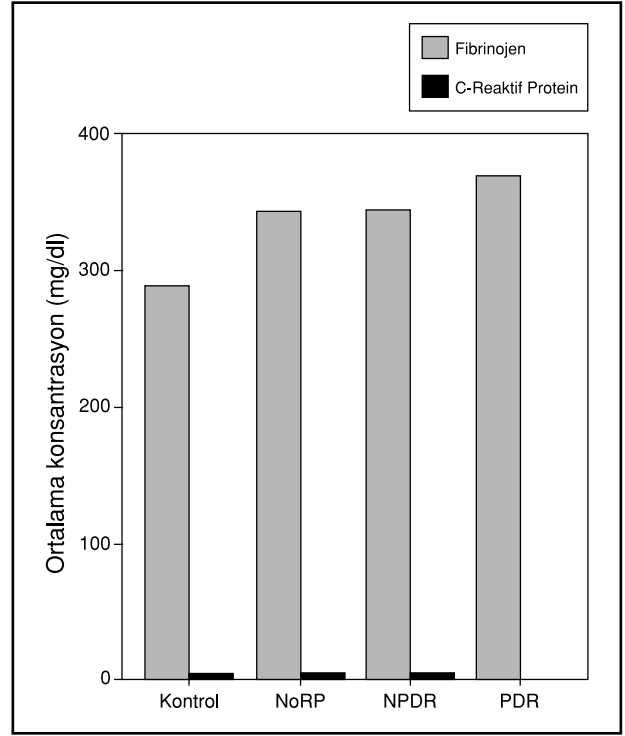
Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplara ait yaş, cinsiyet, tip 2 diyabetin süresi, AKfi, HbA1c, Hb ve Htc düzeyleri ile trombosit sayısı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hb, Htc ve trombosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). AKfi ve HbA1c düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). PDR ve NPDR grupları arasında AKfi ($p=0,68$) ve HbA1c ($p=0,62$) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak bu değerler NoRP ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). NoRP ve kontrol grubu arasında da AKfi ($p<0,001$) ve HbA1c ($p<0,001$) düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Diyabetin süresi açısından her grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Çalışma gruplarında plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.001$). Çalışma grupları arasında ise fibrinojen düzeyi arasında fark saptanmadı ($p=0.43$). Plazma CRP düzeyi PDR grubunda diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0.04$). PDR grubu erken ve geç dönemdeki olgular olarak ikiye ayrıldığında, erken dönemdeki PDR grubundaki ortalama plazma CRP düzeyi

($0,41\pm 0,44$ mg/dl) ile geç dönemdeki PDR'li olgulardaki ortalama plazma CRP düzeyi ($0,72\pm 0,46$ mg/dl) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,52$). Hem erken hem de geç PDR grubundaki CRP düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düştü ($p<0,001$). NPDR, NoRP ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,84$). Grafik 1'de tüm gruplara ait fibrinojen ve CRP düzeyleri gösterilmiştir.

Grafik 1. Gruplara ait serum fibrinojen ve CRP konsantrasyonları



Tablo 1. Gruplara ait genel demografik ve biyokimyasal özellikler

| | PDR (n=35) | NPDR (n=35) | NoRP (n=35) | Kontrol (n=35) |
|------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Yaş (yıl) | 61,49 \pm 8,75 | 61,26 \pm 7,07 | 59,57 \pm 10,88 | 57,77 \pm 8,60 |
| Cins (K/E) | 21/14 | 20/15 | 22/13 | 23/12 |
| HbA1c (%) | 8,51 \pm 2,19 | 8,72 \pm 1,38 | 7,57 \pm 1,88 | 5,60 \pm 0,48 |
| AKfi (mg/dl) | 224,83 \pm 82,94 | 235,37 \pm 124,70 | 166,29 \pm 61,12 | 83,63 \pm 7,65 |
| Hb (mg/dl) | 13,96 \pm 1,58 | 14,41 \pm 1,53 | 14,49 \pm 1,57 | 14,73 \pm 1,53 |
| Htc (%) | 41,96 \pm 3,03 | 41,44 \pm 4,06 | 42,43 \pm 4,80 | 41,76 \pm 2,49 |
| Trombosit (μ l'de) | 302,17 \pm 92,79 | 291,29 \pm 70,06 | 283,63 \pm 56,27 | 277,91 \pm 58,84 |
| Tip 2 diyabetin süresi (yıl) | 17,91 \pm 7,64 | 14,14 \pm 5,96 | 6,34 \pm 3,85 | - |

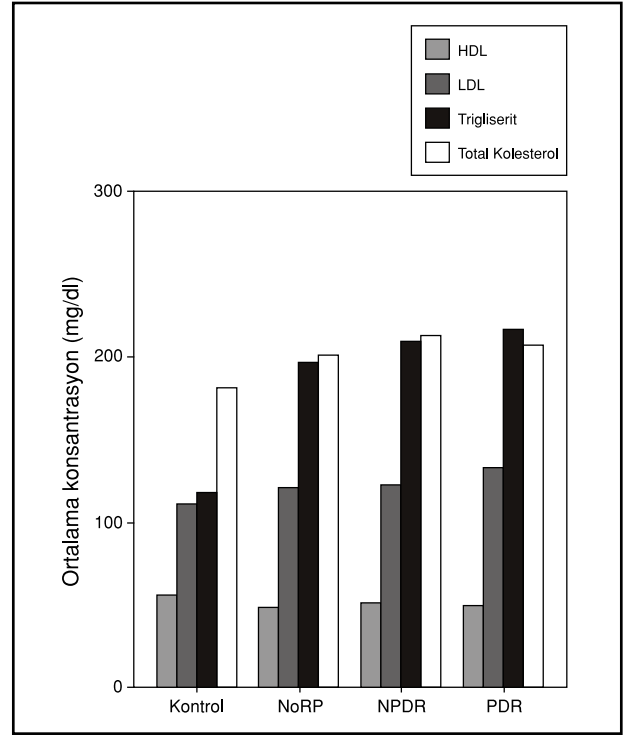
HDL konsantrasyonu çalışma gruplarında kontrol grubuna göre düşük olarak saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,16$). LDL konsantrasyonu çalışma gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edildi, ancak bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,09$). Plazma trigliserit düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,001$). Çalışma grupları arasında trigliserit düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,70$). Plazma total kolesterol düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,02$). Çalışma grupları arasında total kolesterol düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,58$). Ayrıca, çalışma grupları kendi içlerinde kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri açısından kabul edilebilir normal düzeye sahip olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldı (Kolesterol için 200 mg/dl, trigliserit için 200 mg/dl, LDL için 160 mg/dl altı, HDL için de 35 mg/dl üstü normal düzey olarak kabul edildi). NoRP grubunda kolesterol düzeyi açısından vakaların %45,7'si, trigliserit açısından %42,9'u, HDL açısından %17,1'i, LDL açısından %14,7'si normal olmayan düzeye sahipti. NPDR grubunda ise aynı oranlar sırasıyla, %54,3, %51,4, %2,9 ve %17,1 iken, PDR grubunda ise %57,1, %40, %2,9 ve %20 idi. Üç gruptaki normal düzeye sahip olmayan (Dislipidemik) bireyler lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışma ve kontrol gruplarına ait plazma fibrinojen, CRP, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol konsantrasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir. Grafik 2'de tüm gruplara ait lipid profili gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Retinanın prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini etkileyen diyabetik retinopati, mikrovasküler tıkanıklık ve mikrovasküler sızıntı ile karakterize bir mikroangiopatidir (13,14). Diyabetik retinopatiye ilişkin epide-

Grafik 2. Gruplara ait serum lipid profilinin görünümü



miyolojik çalışmalar hastalığın süresi, baflama yaşı, hastalığın kontrolü, hipertansiyon, proteinüri ve serum kreatinin düzeyinin diyabetik retinopati prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (15-17).

Plazma viskozitesinin ve eritrosit agregasyonunun temel belirleyicisi olan fibrinojenin yüksek olması, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Fibrinojen yüksekliğinin diyabetik olgularda da bir risk faktörü olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda literatürde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (18-22). Fujisawa (18) ve Vekasi (19) diyabetik retinopatili olgularda fibrinojen seviyesinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Sobol (21) diyabetik retinopatiyi dik-

Tablo 2. Gruplara ait ortalama fibrinojen, CRP, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol konsantrasyonları

| | PDR (n=35) | NPDR (n=35) | NoRP (n=35) | Kontrol (n=35) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Fibrinojen (mg/dl) | 368,86 ± 59,14 | 344,89 ± 103,36 | 343,91 ± 101,84 | 288,66 ± 48,22 |
| CRP (mg/dl) | 0,55 ± 0,47 | 4,84 ± 9,31 | 4,83 ± 2,85 | 4,04 ± 5,68 |
| HDL (mg/dl) | 46,13 ± 7,21 | 50,78 ± 9,69 | 48,36 ± 19,36 | 57,93 ± 15,19 |
| LDL (mg/dl) | 132,97 ± 27,16 | 123,23 ± 35,38 | 120,94 ± 42,60 | 110,63 ± 37,63 |
| Trigliserit (mg/dl) | 216,13 ± 104,28 | 209,03 ± 108,72 | 196,09 ± 85,45 | 118,46 ± 52,63 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 207,77 ± 51,27 | 212,57 ± 49,85 | 200,77 ± 41,31 | 181,80 ± 26,10 |

kate almaksızın yapılan sınıflamada iyi metabolik kontrolü olan diyabetik olgularla kontrol grubu arasında fibrinojen düzeyi açısından fark bulunmamıştır. Dündar (23) ve Erkin (24) de fibrinojen düzeyi açısından diyabetik retinopatili, retinopatisiz ve kontrol grupları arasında fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalardaki plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Daha da ötesi artmış fibrinojen düzeyi NoRP grubunda da gözlemlendi. Değişik çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarda serum fibrinojen düzeyi sağlıklı insanlardan daha yüksek olarak saptanmıştır ve bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir (18,19,25,26). Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da retinopatinin derecesi arttıkça fibrinojen düzeylerinde de rölatif bir artış saptadık. Bu durum, koagülasyon ve fibrinolizis bozukluklarının diyabetik mikroanjyopatinin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

CRP, pentraxin ailesine ait bir plazma proteindir. Pek çok doku hasarı, enfeksiyon ve enflamasyon sitokinlerle aracılı olarak CRP düzeyini 24 ile 72 saat içinde 100 katına çıkarabilir. Klinik çalışmalarda artmış CRP düzeyinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (periferik vasküler hastalık, miyokard enfarktüsü ve inme gibi) için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27-29). Makrovasküler komplikasyonu olan tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda serum CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (30-33). Deneysel bir hayvan çalışması da enflamasyonun diyabetik retinopati etiyolojisinde önemli rolü olabileceğini ortaya koymuştur (34). Izuora (35) tip 1 diyabetli hastalarda serum CRP düzeyini retinopatinin evresiyle ilişkili bulmuştur. Ancak yaşı, cinsiyet ve diyabet süresi dikkate alınarak veriler tekrar incelendiğinde, bu ilişkinin kaybolduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda CRP düzeyi NoRP ve NPDR gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. PDR grubunda ise diğer üç gruptan farklı olarak CRP düzeyi düşük bulundu. Bu durumun muhtemel nedeni, uzamış diyabet süresine bağlı olarak artan diyabetik nefropati nedeniyle oluşan proteinüri olabilir. Ancak kesin bir sonuca varabilmek için çalışmamızda değerlendirilmeyen bir parametre olan proteinürinin değerlendirildiği ileri bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grubunun bir çalışmasında artmış serum kolesterolünün diyabetik retinopatili hastalarda artmış sert eksuda ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Klein (37) diyabetik hastalarda total kolesterol düzeyini yüksek, HDL düzeyini ise daha düşük tespit etmiştir. Çalışmamızda PDR, NPDR ve NoRP gruplarında lipoprotein ve trigliserit düzeylerinde kontrol grubuna göre farklılıklar saptandı. Diyabetik hastalarda kontrol grubu hastalara göre

re HDL'nin düştüğü, LDL, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonunun arttığı gösterildi. Erem ve ark. (25) da tip 2 diyabetli hastalarda lipid profilinde benzer değişiklikler saptamıştır. Ancak Ergin ve ark. (38) diyabetik retinopatili hastalarda serum lipid düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, gruplar 4 lipid parametresi açısından normal düzeylere sahip olan ve olmayanlar (Dislipidemik) olarak yeniden düzenlenip istatistik testleri tekrarlandığında, diyabetik retinopatinin derecesi ile dislipidemi arasında bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda serum fibrinojen düzeyinde artış ve lipid profilinde değişimler saptanmıştır. Bu değişimlerin diyabetik retinopati etyopatogenezinde etkili olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. West KM: Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. New York: Elsevier, 1978.
2. Carr ME: Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. J Diabetes Complications 2001;15:44-54.
3. Kario K, Matsuo T, Kobayashi M, Matsuo M, Sakata T, Miyata T: Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1114-1120.
4. Kvasnicka J, Skřha J, Perusicova J, Kvasnicka T, Markova M, Umlaufova A, Pecan L: Haemostasis, cytoadhesive molecules (sE-selectin and sICAM-1) and inflammatory markers in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Sb Lek 1998;99:97-101.
5. Ostermann H, van de Loo J: Factors of the hemostatic system in diabetic patients: A survey of controlled studies. Haemostasis 1986; 16:386-416.
6. Carmassi F, Morale M, Puccetti R, De Negri F, Monzani F, Navakesi R, Mariani G: Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. Thromb Res 1992;67:643-654.
7. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, Koenig W: C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. Arch Intern Med. 2003 Jan 13;163:93-99.
8. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2001;18;286:327-334.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report: Circulation 2002;106:3143-3421.

10. Yu Y, Lyons TJ: A lethal tetrad in diabetes: hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction. *Am J Med Sci.* 2005;330:227-232.
11. Lyons TJ, Li W, Wells-Knecht MC, Jokl R: Toxicity of mildly modified low-density lipoproteins to cultured retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Diabetes* 1994;43:1090-1095.
12. Song W, Barth JL, Lu K, Yu Y, Huang Y, Gittinger CK, Argraves WS, Lyons TJ: Effects of modified lowdensity lipoproteins on human retinal pericyte survival. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:390-395.
13. Hattat N: Diabet retinopatisinin etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji* 1993;2:13-15.
14. Bayraktar Z: Diabetik retinopati epidemiyolojisi. In: *Diabetik Retinopati*. Özkan fi, Akar S (eds). Dilek Ofset, İstanbul, 2000, pp 1-9.
15. Dwyer MS, Melton LJ 3rd, Ballard DJ, Palumbo PJ, Trautmann JC, Chu CP: Incidence of diabetic retinopathy and blindness: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 1985;8:316-322.
16. Jerneld B, Algreve P: Proteinuria and blood glucose levels in a population with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1987;104, 283-289.
17. West KM, Erdreich LJ, Stober JA: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 1980;29:501-508.
18. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Ueda H, Shintani M, Nojima K, Kawabata Y, Ono M, Nishino T, Noso S, Yamada K, Babaya N, Okamoto N, Ohguro N, Fukuda M, Ogihara T: A ssociation of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;15:522-526.
19. Vekasi J, Marton Z, Kesmarky G, Cser A, Russai R, Kovacs B: [Hemorheologic factors in hypertensive and diabetic retinopathy] *Orv Hetil.* 2001;142:1045-1048.
20. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F: Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications.* 2000;14:121-126.
21. Sobol A: [Fibrinogen level in patients with type I diabetes with and without retinopathy] *Acta Haematol Pol.* 1995;26:57-62.
22. Missov RM, Stolk RP, van der Bom JG, Hofman A, Bots ML, Pols HA, Grobbee DE: Plasma fibrinogen in NIDDM: the Rotterdam study. *Diabetes Care.* 1996;19:157-159.
23. Dündar SO, Sakarya R, Kır E, Aktunç TO: Diabetik Retinopati ile Serum Kalsiyum, Magnezyum ve Fibrinojen Düzeyleri arasındaki ilişki. *MN Oftalmoloji* 2004;11:179-181.
24. Erkin EF, Güler C, Kaykçoğlu Ö, Prırdar T, Özdemir E. Diabetik Retinopati ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi. *Retina-Vitreus* 2001;9:45-49.
25. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, Ovalı E, Ersoz HO, Ukinc K, Deger O, Telatar M. Coagulation and fibrinolytic parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract.* 2005;14:22-30.
26. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger A, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120:672-676.
27. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97:425-428.
28. Gussekloo J, Schaap MCL, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ: C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1047-1051.
29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979.
30. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Nishikawa N, Kajimoto Y, Hori M: Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1432-1438.
31. Colhoun HM, Schalkwijk C, Rubens MB, Stehouwer CD: C-reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification. *Diabetes Care* 2002;25:1813-1817.
32. Mojiminiyi OA, Abdella N, Moussa MA, Akanji AO, Al MH, Zaki M: Association of C-reactive protein with coronary heart disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:37-44.
33. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB: C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:889-894.
34. Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, Schraermeyer U, Kociok N, Fauser S, Kirchhof B, Kern TS, Adamis AP: A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 2004;18:1450-1452.
35. Izuora KE, Chase HP, Jackson WE, Coll JR, Osberg IM, Gottlieb PA, Rewers MJ, Garg SK: Inflammatory markers and diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:714-715.
36. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22.* *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1079-1084.
37. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS: Serum cholesterol in Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1992;15:282-287.
38. Ergin A, Bayraktar MZ, Yılmaz M, Kaya Ü: Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Lipid Seviyeleri. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2001;31:423-428.