

Tip II Diabetik Duysal Polinöropatisi Olan Hastaların Plazma Lipid Profil Değişiklikleri

THE ALTERATIONS IN PLASMA LIPID PROFILE OF DIABETIC POLYNEUROPATHIC PATIENTS

Selçuk ÇOMOĞLU*, Serdar YARDIMCI**, Zeki OKÇU

* Uz. Dr., Ankara Numune Hastanesi, Nöroloji Kliniği,

** Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD,

*** Uz. Dr., Ankara Rehabilitasyon Hastanesi, Fizik Tedavi ve Romatoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışma distal simetrik duysal polinöropatisi olan tip II diabetik hastalarda plazma total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol düzeylerini araştırmak amacıyla planlandı.

Bulgular: Hasta grubunda erkeklerin (n:12) yaş ortalaması 57.9 ± 14.1 yıl, kadınların (n:22) yaş ortalaması ise 57.9 ± 14.8 yıl idi. Diabetik hastaların boy, beden ağırlığı ve vücut kitle indeksi ortalamaları sırasıyla erkeklerde 168.1 ± 6.2 cm, 73.46 ± 18.18 kg ve 25.92 ± 5.61 kg/m², kadınlarda ise 157.5 ± 3.4 cm, 68.64 ± 16.32 kg ve 27.72 ± 7.02 kg/m² olarak bulundu. Benzer yaşta sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak değerlendirildi. Diabetik polinöropatili hastaların boy ortalaması açısından kontrol grubu ile aralarında önemli bir fark olmadığı gözlemlendi. Diabetik polinöropatili hastaların beden ağırlıkları ve vücut kitle indeksleri kontrol grubundaki bireylerden hafifce yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak farklı değildi. Plazma total kolesterol, trigliserid düzeyleri diabetik polinöropatili hastalarda erkeklerde 193.00 ± 29.67 , 148.33 ± 59.71 mg/dl, kadınlarda ise 228.14 ± 50.94 ve 249.71 ± 67.10 mg/dl olarak belirlendi. Kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında hasta grubunun plazma total kolesterol düzeyi her iki cinsten yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Plazma trigliserid düzeyi ise sadece kadın hastalarda önemli derecede yüksekti ($p < 0.05$). Yine kadın hastaların plazma total kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal değerlerin üstündeydi. Hasta grubunun plazma HDL-K, LDL-K ve VLDL-K düzeyleri erkeklerde sırasıyla 45.83 ± 8.13 , 114.17 ± 22.20 ve 33.00 ± 20.71 mg/dl, kadınlarda ise 49.14 ± 7.91 , 143.19 ± 35.18 ve 38.05 ± 18.26 mg/dl'di. Her iki cinsten hasta gruplarının HDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, LDL-K ve VLDL-K düzeyleri ise yüksek olmasına rağmen sadece kadın hastalardaki LDL-K düzeyi yüksekliği kontrol grubu kadınlarına göre istatistiksel olarak önemli fark göstermekteydi ($p < 0.05$). Ancak sağlıklı gönüllüler ve hasta gruplarından ölçülen her üç parametrenin normal sınırlar içinde oldukları gözlemlendi. LDL-K/HDL-K oranı ise her iki cinsten

Summary

Purpose: This study was planned to investigate the plasma levels of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and very low density lipoprotein-cholesterol (VLDL-C) in type II diabetic patients suffering from distal symmetric sensorial polyneuropathy.

Results: The mean age of male patients was 57.9 ± 14.1 years and mean age of female patients was 57.9 ± 14.8 years. The mean values of height, weight and body mass index were 168.1 ± 6.2 cm, 73.46 ± 18.18 kg, 25.92 ± 5.61 kg/m² in male patients, and 157.5 ± 3.4 cm, 68.64 ± 16.32 kg and 27.72 ± 7.02 kg/m² in female patients respectively. Healthy volunteers whose ages were similar with those of the patients were evaluated as control groups. There was no statistically significance between the mean height of diabetic polyneuropathic patients and healthy volunteers. Mean weight and body mass index of diabetic polyneuropathic patients were found as slightly higher but not statistically significant than those of the control subjects. Plasma levels of total cholesterol, triglycerides were 193.00 ± 29.67 , 148.33 ± 59.71 mg/dl in diabetic polyneuropathic male patients and 228.14 ± 50.94 , 249.71 ± 67.10 mg/dl in female patients, respectively. When the values of patients were compared with control subjects, mean plasma total cholesterol level was higher but not significantly in both sexes of patients group and plasma triglycerides were also significantly higher in female patients ($p < 0.05$). Plasma levels of total cholesterol and triglycerides were found to be higher than the those of the normal ranges in female patients. Plasma levels of HDL-C, LDL-C and VLDL-C of patients group were 45.83 ± 8.13 , 114.17 ± 22.20 , 33.00 ± 20.71 mg/dl in males and 49.14 ± 7.91 , 143.19 ± 35.18 , 38.05 ± 18.26 mg/dl in females respectively. In the both sexes of patient group, despite the fact that plasma HDL-C levels were lower and the levels of LDL-C and VLDL-C were higher than those of the control group, only the high level of LDL-C in female patients was significantly different from the control group ($p < 0.05$). But, it was determined that all three parameters measured from the healthy volunteers and patients were in normal ranges. The ratio of LDL-C to HDL-C was found to be significantly higher in both sexes of patients compared to control subjects and was found to be above the normal ranges.

Geliş Tarihi: 23.05.2000

Yazışma Adresi : Selçuk ÇOMOĞLU
Ankara Numune Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
ANKARA

hastada kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek ($p<0.05$) ve normal değerlerinin üstünde bulundu.

Sonuç: Elde edilen veriler diabetik polinöropatili hastaların plazma lipid profilini etkileyebileceği düşünülen lipid metabolizma değişiklikleri ile birlikte tartışıldı.

Anahtar Kelimeler : Diabet, Polinöropati, Plazma lipidleri, Lipoproteinler, Kolesterol

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:345-348

Conclusion: Our results were discussed together with the data obtained from previous studies concerned with the changes in plasma lipid profile which can be effected from changes abnormalities in lipid metabolism in diabetic polyneuropathic patients.

Key Words: Diabetes, Polyneuropathy, Plasma lipids, Lipoproteins, Cholesterol

T Klin J Med Sci 2001, 21:345-348

Diabetik komplikasyonlar içinde polinöropati en sık görülenlerden birisidir. İnsüline dirençli diabetik hastalarda semptomatik duysal ve motor tip polinöropati görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde %31 olarak bildirilmiştir. Avrupa da ise bu oran ülkeden ülkeye %20 ile %50 arasında değişmekle birlikte ortalama %28 olarak hesaplanmıştır (1-3). Diabetik hastalarda periferik nöropati, yıllar alan uzun bir zaman süreci içinde nöronların ilerleyici fonksiyon kaybı sonucunda gelişmektedir. Diabetik polinöropati gelişim sıklığının yaşın ilerlemesi ile birlikte arttığı bildirilmektedir (2,4-9). Günümüze kadar diabetik polinöropati gelişimine aracılık eden çeşitli etiyolojik faktörlerin varlığı tarif edilmiştir. Bunlar içinde kan şekeri ve glukoz metabolizma değişikliklerinin yanısıra lipid metabolizma değişiklikleri sayılmıştır (10-12). Ancak ulaşılabildiği kadarıyla plazma lipid kolesterol yüksekliği ile diabetik polinöropati görülme sıklığı arasındaki ilişkiye işaret eden çalışma sayısının sınırlı kaldığı söylenebilir (2,8). Bu çalışma diabetik polinöropatili hastaların plazma lipid profilini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Mevcut literatür verilerinin ışığında plazma lipid profili değişiklikleri ile hastalığın gelişimi arasında kurulan ilişkiler gözden geçirilmiştir.

Materyel ve Metod

Bu çalışmada diabete bağlı distal simetrik duysal tip polinöropati tanısı alan hastaların plazma lipid profili değerlendirildi. Polinöropati tanısı diabetik hastalarda nörolojik muayene ve elektronöromiyografi ile kondu. Hastaların plazma lipid profilini değerlendirmek amacıyla total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K ve VLDL-K değerleri ölçüldü. Plazma total kolesterol düzeyi; enzimatik metod ile (Randox Laboratories LTD, UK, katalog no:

CH202), trigliserid düzeyi; GPO-PAP metodu ile (Randox Laboratories LTD, UK, Katalog no: TR 212), HDL-K düzeyi; enzimatik metod ile (Randox Laboratories LTD, UK, katalog no: CH 2055), LDL-K düzeyi; kolorimetrik test ile (Randox Laboratories LTD, UK, katalog no: CH1351) ve VLDL düzeyi ise trigliserid düzeyi / 5 formülü ile hesaplandı. Ölçümlerde Olympos Model No: AU800 Japon malı otoanalizer kullanıldı. Hasta grubunun değerleri aynı yaş grubundan sağlıklı gönüllülerin sonuçları ile karşılaştırıldı. Hastalar değerlendirme yapıldığı dönemde diyetisyen tarafından düzenlenmiş ve kalorisi ayarlanmış diyet almalarına karşılık, hiçbirine lipid-kolesterol düşürücü ilaç tedavisi uygulanmıyordu. Diabetik polinöropatili hastalar ile benzer yaş grubundan seçilen ve benzer diyet alan sağlıklı gönüllülerin sonuçları kontrol değerlerini oluşturdu. Ölçüm sonuçları ve hesaplamalar ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Diabetik polinöropati tanısı alan hastaların ve aynı yaş grubundan sağlıklı gönüllülerden ölçülen parametrelerin karşılaştırmalı değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de verildi. Çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların hepsi kan şekerini düzenleyici tedavi almaktaydılar ve plazma glukoz düzeyleri tedaviden beklenen sınırlar içinde bulunmaktaydı.

Üretici firma tarafından kite özgü olarak bildirilen normal sınırlar plazma total kolesterol için 130-200 mg/dl, trigliserid için 25-160 mg/dl, HDL-K için 39-80 mg/dl, LDL-K için 62-182 mg/dl ve VLDL-K için 0-40 mg/dl'dir.

Tablo 1. Her iki cinsten diabetik polinöropatili hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaş, boy, vücut ağırlığı ile vücut kitle indekslerinin (VKİ) ortalamaları, standart sapmaları ve istatistiksel karşılaştırmalı değerleri

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		Karşılaştırmalar	
	Erkek (n:11)	Kadın (n:28)	Erkek (n:12)	Kadın (n:22)	Erkek	Kadın
Yaş (yıl)	54.3 \pm 6.5	55.6 \pm 7.7	57.9 \pm 14.1	57.9 \pm 14.8	NS	NS
Boy (cm)	172.7 \pm 7.0	158.8 \pm 5.3	168.1 \pm 6.2	157.5 \pm 3.4	NS	NS
Kilo (kg)	70.33 \pm 7.50	63.43 \pm 2.26	73.46 \pm 18.18	68.64 \pm 16.32	NS	NS
VKİ (kg/m ²)	25.54 \pm 1.68	24.98 \pm 1.56	25.92 \pm 5.61	27.72 \pm 7.02	NS	NS

Tablo 2. Diabetik polinöropatili hastaların ve sağlıklı gönüllülerin plazma lipid profilleri

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		Karşılaştırmalar	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
T. Kolesterol (mg/dl)	181.73 ± 24.92	193.36 ± 19.60	193.00 ± 29.67	228.14 ± 50.94	NS	NS
Trigliserid (mg/dl)	118.82 ± 36.37	122.61 ± 27.70	148.33 ± 59.71	249.71 ± 167.10	NS	p<0.05
HDL-K (mg/dl)	59.09 ± 6.33	61.21 ± 17.33	45.83 ± 8.13	49.14 ± 7.91	NS	NS
LDL-K (mg/dl)	98.45 ± 22.50	100.29 ± 5.91	114.17 ± 22.20	143.19 ± 35.18	NS	p<0.05
VLDL-K (mg/dl)	24.18 ± 7.39	29.39 ± 10.78	33.00 ± 20.71	38.05 ± 18.26	NS	NS
LDL-K/HDL-K	1.67 ± 0.39	1.87 ± 0.49	4.32 ± 1.08	3.37 ± 0.81	p<0.05	p<0.05

NS: Anlamli değil

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar diabetik polinöropatili hastaların plazma total kolesterol düzeylerinin her iki cinste istatistiksel olarak önemli bulunmamasıyla birlikte yüksek olduğuna işaret etmektedir. Plazma trigliserid düzeyi ise her iki cinste de yüksek bulunmakla birlikte kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldığında sadece kadın hastalarda önemli derecede farklı bulunmuştur. Bu sonuçlar diabetik hastaların plazma lipid profilini değerlendiren mevcut literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir (3,8,10,11,13-15). HDL-K, LDL-K ve VLDL-K düzeyleri değerlendirildiğinde ise sadece kadın diabetik polinöropatili hastalarda LDL-K düzeyinin önemli derecede yüksek olduğu anlaşılmıştır. HDL-K düzeyindeki düşüklük ile VLDL-K düzeyindeki yükseklik ise istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Tip II diabetik hastalarda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (8,10-12,13-26). Diabetik hastalarda LDL-K düzeylerinin yüksek bulunduğu yönünde genel bir fikir birliği olduğu dikkati çekmektedir (3,8). Ancak bu çalışmada değerlendirilen diabetik polinöropatili hastaların LDL-K düzeylerinde önemli artış olmasına rağmen hala normal sınırlar içinde bulunması genelde kabul gören bu görüşü kısmen desteklemektedir. Yine literatür verilerinin bir çoğu diabetik hastaların HDL-K düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğe işaret etmektedir (15,22-23,27). Pietzsch ve ark. tarafından 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada insüline dirençli diabetli hastalarda HDL-K düzeylerinin diabetik olmayanlara göre %15 ile 30 oranlarında düşük olduğu bildirilmiştir (28). Nitekim bu çalışmada istatistiksel değerlendirme sonucu HDL-K düzeyinde bulunan önemsiz düşüklüğün denek sayısının artırılması ile önemli hale gelmesi de mümkün olabilir. Mevcut veriler ile tam bir uyum içinde olan farklılık ise LDL-K/HDL-K oranının diabetik hastalarda önemli derecede yüksek bulunmasıdır (29).

Plazma lipid profili değişikliklerinin polinöropati gelişimine katkısı olabileceği düşünülmektedir (7,16,30,31). Örneğin plazma kolesterol yüksekliği ile nöropati arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada plazma kolesterol düzeyi 200 mg/dl altında olan diabetik hastalarda nöropati gelişme oranı %10 olarak hesaplanırken 300 mg/dl üzerinde olduğu kişilerde bu oranın %70'e çıktığı

bildirilmiştir (3,9). Diabetik polinöropatili hastalarda genellikle LDL-K ve trigliserid düzeyleri önemli derecede artmış olarak HDL-K düzeyi ise önemli derecede azalmış olarak bulunduğu plazma HDL-K düzeyindeki düşüklük ve LDL-K düzeyindeki yükseklik ile nöropati gelişimi arasında da bir ilişkinin olabileceği düşünülmüştür (8,9,15). Plazma lipid profili değişikliklerinin nörovasküler patolojilerin gelişimini uyararak diabetik polinöropatinin ortaya çıkmasını uyarabileceğine inanılmaktadır (32-34). Bu hipoteze göre hızlanmış ateroskleroza bağlı olarak vazo nervorumlarda gelişen mikroanjyopatik değişiklikler periferik sinirlerin beslenmesini olumsuz yönde etkileyerek polinöropati gelişimine aracılık edebilirler (1,2,14,28,32,35,36).

HDL-K, LDL-K ve VLDL-K düzeyindeki değişikliklerin nörovasküler yatağın yanısıra nöronal membran lipid içeriğini de etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bu görüşe göre plazma düzeyleri artan lipid-kolesterol moleküllerinin periferik nöron membranlarında birikmesi hem tuzak nöropati, hem de polinöropati gelişimine aracılık edebilir (37,38). Diabetik kişilerin plazma lipid profilinin (özellikle de VLDL-K düzeyinin) normale getirilmesi ile diabetik polinöropati gelişim riskinin azalması hiperkolesterolemik ve hiperlipidemik hastalarda plazma lipidlerinin sinir dokuya taşınımındaki artışı destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (38).

Plazma lipid-kolesterol içeriğindeki değişikliklerin diabetik polinöropatinin sebeplerinden çok; tüm dokularda meydana gelen lipid metabolizma değişikliklerinin bir sonucu olabileceği de bildirilmiştir (3,15,36). Bu hipotezi savunanlara göre hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi gibi plazma lipid profilindeki değişikliklerden başlıca karaciğerdeki lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzim aktivitelerindeki değişiklikler sorumlu olabilir (15). Nöropatiden ise başlıca diabete bağlı olarak nöronal dokuda meydana gelen lipid metabolizma değişikliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüşse de etkilenebilecek muhtemel reaksiyonlar henüz tarif edilememiştir (14).

Bu çalışmadan elde edilen veriler diabetik polinöropatiye plazma lipid profili değişikliklerinin eşlik ettiğini göstermektedir. Plazma lipid profili değişikliklerinin diabetik polinöropati gelişimini uyarıcı bir faktör de olabileceği düşünüldüğünde bu komplikasyonun gelişiminin

den korunmak amacıyla kan şekerinin takibi ve regülasyonunun yanısıra plazma lipid-kolesterol düşürücü diyet ile birlikte ilaç tedavisinin faydalı olabileceği akla gelmektedir. Ancak bu konuda henüz yeterli veri mevcut olmadığı için araştırmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. Tesfaye S, Malik R, Ward JD. Vascular factors in diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 847-54.
2. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Mareux M, Schrier RW. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy, autonomic neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998; 21: 72-3.
3. Hatemi HH. Diabetik Nöropati. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 1592-8.
4. Erbat T, Gedik O. Cough test in diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Turk J Med Res* 1994; 12: 217-21.
5. Matsumoto T, Ohaski Y, Yamada Y, Kikuchi M. Hyperglycemia as a major determinant of distal polyneuropathy independent of age and diabetes duration in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26(2): 109-13.
6. Terranova R, Luca S. Treatment with an aldolase reductase inhibitor in peripheral neuropathy in elderly diabetic patients. *Minerva Med* 1993; 84: 461-6.
7. Elgaber MN, Eltom MA, Mahadii EO, Berne C. Pattern of long-term complications in Sudanese insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30(1): 59-67.
8. Lithner F, Bergenheim T, Borssen B, Daklen G, Nilson TK. The association of fibrinolysis and hyperlipidemia with quantitative sensory tests in an epidemiological study of Swedish type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1995; 12: 590-4.
9. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986; 35: 1332-9.
10. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-29F.
11. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
12. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28J-32J.
13. Haffner SM. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 17F-21F.
14. Laakso M, Pyörälä K. Lipid and lipoprotein abnormalities in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1988; 74: 55-63.
15. Yashino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996; 33(1): 1-14.
16. Simmons D, NG LL, Bomford J. Relationship between myoinositol influx and lipids in diabetic neuropathy. *Acta Diabetol* 1993; 30: 233-7.
17. Orchard TJ, Virella G, Forrest KYZ, Evans RW, Becker DJ, Lopez-Virella MF. Antibodies to oxidized LDL predict coronary artery disease in type I diabetes. A nested case-control study from the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes* 1999; 48: 1454-8.
18. Jone BR, Johnstone AC, Cahill JI, Hancoch WS. Peripheral neuropathy in cats with inherited primary hyperchylomicronemia. *Vet Rec* 1986; 119(11): 268-72.
19. Scheza L, Makowski L, Uysal KT, Wiesbrock SM, Shimshek DR, Myers DS, Morgan M, Parker RA, Hotamisligil GS. Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in AP2 mice. *Diabetes* 1999; 48: 1987-94.
20. Tadayoshi T, Haba T, Hirai J, Kitoh C, Saga T, Yamazaki Y, Mabuchi H. Alteration of lipoprotein(a) in patients with diabetic nephropathy. *Atherosclerosis* 1990; 83: 99-100.
21. Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwandt P. Lipoprotein(a) in diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1993; 214: 45-54.
22. Reverter JL, Senti M, Rubies-Prat J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, Pedro-Botet J, Romero R, Sanmarti A. Lipoprotein composition in the insulin-deficient non-acidotic phase of type I diabetic patients and early evolution after the start of insulin therapy. *Clin Chim Acta* 1993; 31: 113-20.
23. Reverter JL, Senti M, Rubies-Prat J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, Pedro-Botet J, Romero R, Sanmarti A. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 1994; 17: 189-94.
24. Maser RE, Steenkiste R, Dorman JS, Neilsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA, Orchard TJ. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes* 1989; 38: 1456-61.
25. Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller HL, Orchard JT. Lipoprotein(a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study cohort. *Diabetes Care* 1993; 16(5): 755-8.
26. Feher MD, Elkeles RS. Lipid modification and coronary heart disease in type 2 diabetes: different from the general population. *Heart* 1999; 81: 10-1.
27. Witztum JL. Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes* 1997; 46: S112-S114.
28. Pietzsch J, Julius U, Nitzsche S, Hanefeld M. In vivo evidence for increased apolipoprotein A-I catabolism in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1998; 47: 1928-34.
29. Armitage J. Lipid-lowering trials in diabetes. *Eur Heart J* 1999; Supplements 1 (Suppl M) M13-M17.
30. Frazin R. Preventing diabetic foot problems. *Nurse Practitioner* 1984; 9: 44-6.
31. Zeigler D, Gries FA. a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S62-S66.
32. Dullaart RPF, Dikkeschei LD, Doorenbos H. Alterations in serum lipids and apolipoproteins in male Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1989; 32: 685-9.
33. Pascoe MK, Low AP, Windebank AJ, Litchy W. Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1123-32.
34. Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolic, and clinical risk factors with microvascular complications of diabetes: A prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. II. *Diabetes Care* 1984; 7: 428-33.
35. Kahri J, Groop PH, Elliott T, Viberti GC, Taskinen MR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and its relationship to plasma lipoproteins and apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM patients with microalbuminuria and clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 412-9.
36. Sasaki H, Schmelzer JD, Zollman PJ, Low PA. Neuropathology and blood flow of nerve, spinal roots and dorsal root ganglia in longstanding diabetic rats. *Acta Neuropathol* 1997; 93: 118-28.
37. Straub HR, Thum M, Hollerback C, Palitzsch KD, Schölmerich J. Impact of obesity on neuropathic late complications in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1290-4.
38. Yao JK. Metabolic turnover of fatty acids and acylglycerols in rat sciatic nerve. *J Neurochem* 1985; 45: 589-95.
39. Bilouss RW. Diabetic autonomic neuropathy. *Bri Med J* 1990; 301: 565-6.