

Tip II Diyabetik Hastalarda Retinopati Derecesi ve Serum Sialik Asit Düzeyi İlişkisi

Yasemin ÜSTÜNDAĞ¹, Müberra AKDOĞAN², Hakan DEMİRCİ³, Serap ŞENEL İBİŞİ¹,
Dilek YAVUZ⁴, Nilüfer KOSKU⁵

ÖZET:

Amaç: Serum sialik asit (N-acetyl neuraminic acid) konsantrasyonu akut-faz yanıtının bir belirtecidir. Tip II diyabeti olan hastaların kanında sialik asit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı serum sialik asit artışı ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Metod: Bu çalışmaya 49 tip II diyabetik hasta dahil edildi (K/E - 30/19, yaş ortalaması 56±7 yıl). Hastalar retinopatisi olmayanlar (Grup R0, n:19), nonproliferatif retinopatisi olanlar (Grup R1, n:15) ve proliferatif retinopatisi olanlar (Grup R2, n:15) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Sağlıklı 38 denek (K/E, 19/19, 55±6 yaş) kontrol grubu olarak alındı. Kan sialik asit düzeyi Svennerholm metoduna dayalı spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Yaş, diyabet süresi, vücut kitle indeksi, total kolesterol, HDL, trigliserit, Hb A1c, açlık kan şekeri, kreatinin klerens, fibrinojen, lökosit incelemeye dahil edildi.

Bulgular: Diyabetiklerde serum sialik asit düzeyi ($R_0=2.00\pm 0.47$, $R_1=2.17\pm 0.30$, $R_2=2.25\pm 0.5$ mmol/L), sağlıklı kontrollerle ($K=1.81\pm 0.30$ mmol/L) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0.05$). Diyabetik grupta serum sialik asit düzeyi, proliferatif retinopatili hastalarda (R_2) daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Sonuç: Serum sialik asit düzeyi ve diyabetik retinopati derecesi arasında ilişki yoktur.

Anahtar Kelimeler: Sialik asit, tip II diyabet, retinopati.

THE RELATION BETWEEN SIALIC ACID ELEVATION AND RETINOPATHY IN TYPE II DIABETIC PATIENTS

SUMMARY:

Purpose: Increased serum concentration of sialic acid is a marker of the acute-phase response. Elevated concentrations of sialic

1 SSK Şevket Yılmaz Hastanesi , Biyokimya ve Klinik Biyokimya Lab., Uzm. Dr.

2 SSK Şevket Yılmaz Hastanesi , Göz Hastalıkları Kliniği, Uzm. Dr.

3 SSK Şevket Yılmaz Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Uzm. Dr.

4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç Dr.

5 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

acids in type II diabetic patients have been shown in previous studies. The aim of this study is to determine the relation between sialic acid elevation and diabetic retinopathy.

Methods: Type II diabetic 49 patients (F/M - 30/19, mean age 56 ± 7 years old) were included in this study. The patients were divided into three groups; patients without retinopathy (Group R0, n: 19), patients with nonproliferative retinopathy (Group R1, n: 15) and patients with proliferative retinopathy (Group R2, n: 15). Healthy 38 volunteers were included as control group (F/M, 19/19, 55 ± 6 years old).

Results: A significant difference ($P < 0.05$) was observed in serum sialic acid values in diabetic patients ($R0 = 2.00 \pm 0.47$, $R1 = 2.17 \pm 0.30$, $R2 = 2.25 \pm 0.5$ mmol/L) compared with healthy controls ($C = 1.81 \pm 0.30$ mmol/L). Serum sialic acid level was higher in the nonproliferative retinopathy group but the difference between groups was not statistically insignificant ($P > 0.05$).

Conclusions: There is no correlation between grading of retinopathy and serum sialic acid level.

Key Words: Sialic acid, type II diabetes, retinopathy.

GİRİŞ :

Retinopati diyabetin sık rastlanılan komplikasyonlarından biridir. Diyabet başlangıcından 20 yıl sonra tip I diyabetik hastaların hemen tamamı, tip II diyabetik hastaların ise %60'ında diyabetik retinopati gelişmektedir¹.

Sialik asit (N-asetilnörominik asit: NANA) hücre membranlarındaki ve biyolojik sıvılardaki glikoprotein veya glikolipidlerin karbonhidrat kısmında bulunan nörominik

asidin açillenmiş türevlerinin oluşturduğu bir ailedir. İnsan plazmasında sialik asidin büyük bir kısmı alfa-1-asit glikoprotein, fibrinojen, seruloplazmin, transferin, haptogloblin ve kompleman proteinlerinin terminal oligosakkarid zincirlerinde bulunmaktadır (2). Bu sialillenmiş glikoproteinlerin bir kısmı akut faz reaktanı olarak adlandırılırlar ve inflamatuvar bir reaksiyon veya hasara yanıt olarak artarlar (3). Serum sialik asit düzeyinin akut faz protein cevabına yol açan kronik karaciğer hastalığı, pnömoni, romatoid artrit, Behçet ve Crohn gibi hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (4,5).

Tip II diyabetiklerde, dolaşımdaki sialik asit konsantrasyonu diyabetik olmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yükselmiştir (6). Özellikle metabolik sendromu olan hastalarda bu artış daha belirgindir (7). Fakat serum sialik asit düzeyi ve diyabet komplikasyonları konusunda literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur⁽⁸⁻¹¹⁾.

Bu çalışmanın amacı tip II diyabeti olan hastalarda serum sialik asit düzeyi ile retinopati arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM :

Çalışma kesitsel tipte ve vaka kontrol çalışması şeklinde planlandı. Ekim 2002 - Mart 2003 tarihleri arasında Aile Hekimliği polikliniğine başvuran WHO kriterlerine göre Tip II diyabet tanısı alan (12) ve yalnızca oral antidiyabetiklerle tedavi edilen 49 hastanın verileri (K/E, 30/19), 38 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu verileri ile (K/E, 19/19) karşılaştırıldı.

Araştırma grubunda değerlendirilen yaş ortalamaları açısından; diyabet hastaları ile (56 ± 7 yıl) kontroller (55 ± 6 yıl) arasında istatistiksel bir farklılık yoktu ($P > 0.05$).

Hastaların ortalama diyabet süresi 10±6 yıldır.

Kontrol grubu, anamnezlerinin hiçbirinde kan siyalik asit düzey artışına yol açabilen aterosklerotik damar hastalığı, inflamasyonu, böbrek hastalığı, romatizmal hastalığı yoktu ve hiçbir ilaç kullanmıyordu.

Mikroalbuminüri olan (albümin>300 mg/24 saat) diyabetik hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Oküler fundus, pupillaların dilatasyonundan sonra oftalmolog tarafından değerlendirildi.

Denekler, retinopatisi olmayanlar (Grup R0, n:19), non-proliferatif retinopatisi olanlar (Grup R1: mikroanevrizmalar, kanamalar, sert ve yumuşak eksudalar , n:15) ve proliferatif retinopatisi olanlar (Grup R2: yeni kan damarları oluşumu, vitreus içine kanama, traksiyonel retina dekolmanı, n:15) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

KULLANILAN TANIMLAR, VERİLER VE VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Bir yıldır sigara içmekte olan bireyler sigara içicisi olarak tanımlandı.

Boy ve vücut ağırlığı ölçülerek, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı (VKİ=Vücut ağırlığı (kg) / [boy (m)]². Hastaların kan basıncı ölçümü 5 dakika dinlenmeden sonra civalı tansiyon aleti ile yapıldı. 140/90 mmHg'nın altı normal kabul edildi.

Gece 24'ten sonra 8 saatlik açlık periyodunu takiben kan alındı. Serumlar 1500 x g'de oda ısısında çevrilerek ayrıldı. Siyalik asit ölçümü için serumlar -20°C' de depolandı.

Total kolesterol, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri değerleri, kreatinin Dade Dimension RxL otoanalizöründe çalışıldı. Lökosit Coulter Hmx hematoloji analizöründe ölçüldü. Hb A1c (normal aralığı = %4.8 - 6.0) Hitachi 902 otoanalizörde türbidimetrik inhibisyon immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Fibrinojen sitratlı plazmada Clauss yöntemi ile Dialab (Avusturya) kiti kullanılarak ölçüldü. İdrar albümini immünoturbidometrik yöntemle otoanalizörde (Hitachi 902) ölçüldü (Roche Diagnostics, ABD).

Kan siyalik asit düzeyi Svennerholm metoduna dayalı spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı (13). Bu amaçla 50 µL serum, 1 mL resorsinol reaktifine ilave edildi (10 mL %2

Tablo 1 : Diyabet ve kontrol hastalarının klinik verileri.

	Kontrol	R0	R1	R2
Olgu sayısı (n)	38	19	15	15
Cinsiyet (K/E)	19/19	12/7	9/6	9/6
Yaş (yıl)*	57±5	59±8	56±5	57±5
Diyabet süresi (yıl)*	-	10±5	11±5	12±8
Sigara içen (n)	-	6	1	1
Vücut kitle indeksi (VKİ)*	28±5	27.8±6	29.6±5	28.5±8

* Aritmetik ortalama±standart sapma.

Tablo 2: Diyabet ve kontrol hastalarının biyokimyasal verileri

n	Kontrol 38	R 49	R0 19	R1 15	R2 15
Açlık glikozu(mg/dl)	100±26	231±94	229±70	234±89	236±120
Hb A1 c (%)	-	8.03±1.22	7.65±0.7	8.05±0.73	8.57±1.86
Kreatinin klerensi	94±28	82±23	80±24	90±26	81±15
HDL-kolesterol (mg/dl)***	44.97±9.04	36,06±9,82	40.37±9.88	37.31±7.49	29.53±8.42**
Total kolesterol(mg/dl)	193±44	191±37	187±33	194±42	193±40
Trigliserid (mg/dl)**	132±55	197±147	204±182	149±71	228±143
Ürik asit (mg/dl)	3.99±0.93	4,32±1,39	3.90±0.91	4.83±1.54	4.36±1.65
Fibrinojen (mg/dl)**	344±47	381±77	366±64	358±76	425±80*
Lökosit	7907±1836	8220±2052	8170±2056	8853±1966	7991±2097
Mikroalbümin (mg/24 saat)	10±6	65±37	73±40	45±21	85±45
Sialik asit (mmol/l)***	1.81±0.38	2,13±,44	2.01±0.49	2.16±0.31	2.25±0.47

1 Bulgular "aritmetik ortalama ± standart sapma" olarak verilmiştir.

2 Kontrol ve hasta (R) grubu verileri student t testi ile kıyaslandı, anlamlı fark gösteren biyokimyasal veri anlamlılık düzeyine göre işaretlendi.

3 R0, R1 ve R2 grupları tek yönlü ANOVA ile kıyaslandı. Farklılığı yaratan grup anlamlılık düzeyine göre işaretlendi.

(* p<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001 anlamlılık düzeyini göstermektedir.)

(w/v) resorsinol, 9.75 mL su, 0.25 ml 0.1 M bakır(II)sülfat, 100 mL HCl). Karışım kaynar su banyosunda 100°C' de 15 dakika bekletildi. 10 dakika buz banyosunda soğutulduktan sonra, 2 ml butilasetat/n-butanol karışımı (85/15,v/v) ilave edilerek karıştırıldı. 10 dakika 1200x g'de santrifüj edildi. Ayrıştırılan kromofor 580 nm'de köre karşı Shimadzu UV 1201V spektrofotometrede (Shimadzu, Kyoto, Japonya) okundu. Konsantrasyonlar standart eğriden (N-asetil nöraminik asit 'Tip VIII, Sigma Chemical Company Poole, Dorset, UK') hesaplandı.

İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (for Windows- version 10.0) paket programı kullanıldı. Kontrol ve hasta

(R0+R1+R2) verilerinin ortalaması 'student-t testi' uygulanarak kıyaslandı. R0, R1, R2 ve kontrol gruplarına ilişkin sürekli değişkenler tek yönlü ANOVA testi ile kıyaslandı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğunda, varyansların homojenliği test edildi. Homojen varyans gösteren değişkenler LSD, homojen varyansı olmayan değişkenler Dunnet C yöntemi ile kıyaslanarak, farklılığı yaratan grup saptandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi P<0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR :

Çalışma gruplarının klinik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Grupların yaş ve VKI ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi (P>0.05). Proliferatif retinopatisi olan grupta ortalama diyabet süresi, diğer gruplara kıyasla

biraz daha uzun olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P>0.05$).

Diyabet hastaları (n:49) ile kontrol grubu (n:38) biyokimyasal verileri student-t testi ile kıyaslandığında, HDL-kolesterol ($t=-4.239$, $P=0.000$), trigliserit ($t=2.785$, $P=0.007$), siyalik asit ($t=3.626$, $P=0.000$) ve fibrinojen ($t=2.812$, $P=0.006$) değerlerinin iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği belirlendi (Tablo 2). Diğer veriler hasta ve kontrol grubu arasında fark göstermiyordu ($P>0.05$).

Kan glikoz düzeyi, total kolesterol, ürik asit, siyalik asit düzeyleri hasta grupları arasında anlamlı fark göstermiyordu. HbA1c düzeyi proliferatif retinopatisi olan grupta diğer gruplara kıyasla biraz yüksek olmasına karşın, bu yükseklik de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Proliferatif retinopatisi olan hasta grubunun HDL-kolesterol düzeyi diğer iki hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($F=6.504$, $P=0.001$). R2 ile R0 grupları arasında bu fark $P=0.003$ düzeyinde iken, R2 ile R1 grupları arasında $P=0.025$ düzeyinde idi (LSD).

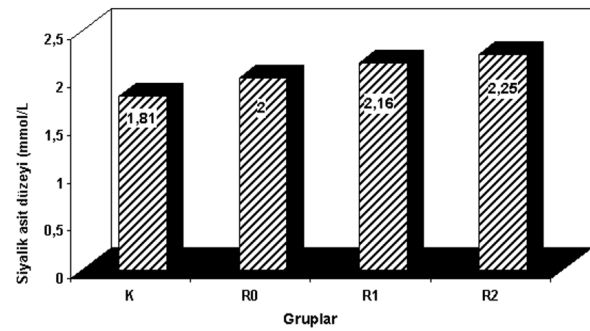
Fibrinojen düzeyi de hasta grupları arasında anlamlı fark gösteriyordu ($F=3.889$, $P=0.028$) ve bu fark proliferatif grubun ortalama fibrinojen düzeyinin R0 grubuna kıyasla $P=0.024$, R1 grubuna kıyasla $P=0.015$ düzeyinde daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu (LSD).

24 saatlik idrarda atılan mikroalbümin tüm gruplarda normal sınırlar içinde idi.

Kan siyalik asit düzeyleri diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Diyabet hastalarında retinopatisi olmayan grupta siyalik asit düzeyi (R0) 2.00 ± 0.47 ,

nonproliferatif retinopati tespit edilen grupta (R1) 2.17 ± 0.30 ve proliferatif retinopati izlenen grupta (R2) 2.25 ± 0.50 idi. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

İstatistiksel olarak anlamlı bir artış olmamasına rağmen proliferatif retinopatisi olanlarda bu artış diğer gruplar içinde en yüksek idi (Şekil 1).



Şekil 1: Kontrol ve diyabet hastalarının siyalik asit düzeyi (ortalama değerler kullanılmıştır).

TARTIŞMA :

Çalışmamızda diyabetik hasta grubunda siyalik asit düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulduk. Bu bulgumuz Ekin ve arkadaşlarının 120 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları çalışma ile benzerdir¹⁴. İnsanlarda siyalik asitin büyük bölümü orosomukoid, alfa-1-asit glikoprotein, fibrinojen, seruloplazmin, transferin, haptoglobin ve kompleman proteinlerinin terminal oligosakkarid zincirlerinde bulunmaktadır². Bu siyalillenmiş glikoproteinlerin bir kısmı akut faz reaktanı olarak adlandırılırlar ve inflamatuvar bir reaksiyon veya hasara yanıt olarak artarlar³. Serum siyalik düzeyi arttığı zaman hücre duvarı antijenik özelliği kamufle olur ve antikor oluşumu ile buna bağlı doku hasarı engellenebilir. Compas ve ark¹⁵ insülinin hızlı,

nonspesifik ve doza bağımlı bir şekilde (fizyolojik dozlar) karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini inhibe ettiğini bulmuşlardır. Proinflamatuvar sitokinler olan interlökin-1, interlökin-6 ve TNF a'nın karaciğerden akut faz reaktanlarının salınımını artırdığı gösterilmiştir¹⁶. Tip 2 diyabette interlökin 6 düzeyinin arttığı bilinmektedir¹⁷. Bu çalışmada bulduğumuz Tip 2 diyabetik hastalardaki siyalik asit düzey artışının 1- Diyabetin vasküler komplikasyonlarına bağlı doku hasarının endotel ve makrofaj gibi hasar bölgesindeki hücrelerden sitokinlerin salınımına yol açarak akut-faz yanıtına sebep olması ile veya 2- Diyabetik sürecin tüm vücutta sitokin salınımını uyararak vasküler komplikasyonlara sebep olması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Proinflamatuar sitokinlerin kapiller permeabiliteyi artırarak endotel fonksiyon bozukluklara yol açmaları, protrombotik özellik göstermeleri, adhezyon molekülleri ve kemoatraktanların sentezini artırarak lökosit birikimine yol açmaları¹⁸ bu teoriyi desteklemektedir.

Retinopati diyabetin sık rastlanan komplikasyonlarındanıdır. Mikroalbüminüri, HbA1c düzeyi ve diyabetin süresinin retinopati ile ilişkisi belirlenmiştir¹⁹. Sığır retina endotel hücrelerinin yüksek glukoz konsantrasyonlarında kültürü yapıldığında siyalik asit metabolizmasında rol alan siyaliltransferaz aktivitesinde azalma ve nöraminidaz aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir²⁰. Aynı bulgular streptozosin ile diyabetik yapılmış ratların tüm retina hücrelerinde bulunmuştur²⁰. Bu invitro bulgular siyalik asit metabolizmasının diyabetik retinopati patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Siyalik asit düzey artışı ve retinopatinin derecesi arasındaki ilişki ile ilgili

olarak literatürde çelişkili bulgular vardır. Literatürde retinopatisi olan tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda^{15,21} siyalik asit artışı gösterilmiştir. 2001 yılında yayınlanan Avrupada 16 farklı ülkede 3250 tip 1 diyabetik hastanın katıldığı bir çalışmada, retinopatisi olan hastalarda siyalik asit düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur²². Değişik etnik gruplarda siyalik asit ekspresyonunun farklı olabileceği tartışılmaktadır. Birleşik Arap Emirliklerinde yapılan bir çalışmada serum siyalik asit düzeyi ile retinopatinin evresi arasında ilişki bulunmamıştır²³.

Bu çalışmada, nonproliferatif ve proliferatif retinopati gruplarında diğer gruplara göre giderek artan bir siyalik asit yüksekliği bulmamıza rağmen , bu yükselişin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdik. Hasta sayımızın düşük olmasının istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamamıza sebep olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmanın birden çok merkezde ve büyük hasta gruplarında yapılmasının Türk hasta popülasyondaki gerçek durumu göstermesi açısından yararı olabileceğini düşünmekteyiz.

Akut faz yanıtına yol açan durumların, örneğin malignite²⁴ veya hayvanlara crotan yağı injeksiyonunu²⁵ serum trigliserid ve VLDL düzeyini artırdığı ve HDL düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Chaturvedi ve arkadaşları (26) 7 yıllık süre ile takip ettikleri 1215 diyabetik hastada hipertrigliseridemi ve retinopati arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bizim de hasta grubumuzda proliferatif retinopatisi olan grubun trigliserid düzeyi yüksek, HDL düzeyi ise anlamlı ölçüde düşük çıktı. Bu bulgunun diyabetin akut faz yanıtına yol açtığı teorisini desteklediğini düşünmekteyiz.

Diyabetik hastalarda fibrinojen artışı ile

ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. Young ve arkadaşları²⁷ fibrinojen düzeylerinin periferik nöropatisi olan hastalarda olmayan diyabetikler ve kontrol hastalarına kıyasla arttığını göstermişlerdir. Zimmerman ve arkadaşları²⁸ tip 1 diyabetik nefropatisi olan hastalarda fibrinojen düzeyinde artış tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda proliferatif retinopatisi olan grubun fibrinojen düzeyinin arttığını tespit ettik.

Sonuç olarak bu çalışmada tip 2 diyabetik hastalarda siyalik asit düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu bulduk. Nonproliferatif ve proliferatif retinopati gruplarında siyalik asit düzeylerinin artma eğiliminde olduğu ancak retinopati derecesi ile siyalik asit arasında ilişki olmadığını tespit ettik.

KAYNAKLAR

- 1- Fong D.S, Asello L, Gardner TW et al: Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1999; 26 supp 1
- 2- Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N et al: A new enzymatic method for the determination of sialic acid and its application as a marker of acute phase reactants. Kobe J. Med Sci. 1981; 27: 91-102.
- 3- Levinsky H, Rothman G, Lapidot M et al: Red blood cell membrane and serum sialic acid in relation to erythrocyte sedimentation rate. Acta Haemat 1980; 64: 276-280.
- 4- Sillanaukee P, Pönniö M, Jaaskelainen IP: Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. Eur. J. Clin. Invest. 1999; 29: 413-425.
- 5- Doğan H, Paşaoğlu H, Ekinciler ÖF et al: A comparative study of total protein, total and lipid associated serum acid levels in patients with Behçet's disease and control groups. Acta ophthalmologica 1992 ; 70: 790-794 .
- 6- Crook MA, Tutt P, Simpson H et al: Serum sialic acid and acute phase proteins in type 1 and type 2 diabetes mellitus .Clin Chim Acta 1993; 219: 131-138.
- 7- Crook MA, Tutt P, Pickup JC: Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. Diabetes Care 1993; 16: 57-60.
- 8- Radhakrishnamurty B, Beenson GS, Pargoanar PS et al: Serum free and protein-bound sugars and cardiovascular complications in diabetes mellitus. Lab.Invest 1976; 34:159-165.
- 9- Tomino Y, Inove W, Yagame M et al: Measurement of sialic acid and acute phase reactant proteins in sera of patients with diabetic nephropathy. J.Diabetic Complications. 1998; 2: 175-178.
- 10- Chen JW, Gall MA, Yokoyama H et al: Raised serum sialic acid concentration in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. Diabetes care. 1996; 19 :130-134.
- 11- Niaz İ, Fahat K, Chusney GD et al: Ethnic differences in corraletes of microalbuminuria in NIDDM.The role of acute-phase response. Diabetes Care 1998; 21 : 385-388.
- 12- Alberti KGMM, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.Part 1.Diagnosis and classification of diabetes mellitus.Provisional report of a WHO consultation. Diabet.Med.1998; 15:539-553.
- 13- Crook M, Hag M, Tutt P: Evaluation of three assays for the determination of serum total sialic acid. Clin.Biochem. 1993; 26: 449-454 .
- 14- Ekin S, Meral I, Gündüz H et al: Comparative study of total protein and total and lipid-associated sialic acid levels in patients with type 2 diabetes mellitus. J.Clin.Lab.Anal.2003; 17: 124-126.
- 15- Campas SP, Baumann H: Insülin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute phase plasma proteins. Mol.Cell.Biol.1992; 12:1789-1797.
- 16- Baumann H, Gaudie J: The acute phase-response. Immunol.Today.1994; 15: 74-80.
- 17- Pickup JC, Crook MA: Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system. Diabetologia 1998; 41: 1241-1248.
- 18- Mantovani A, Bussolino F, Dejana E: Cytokine regulation of endothelial cell function. FASEB J. 1992; 6: 2591-2599.
- 19- Janghorbani M, Jones RB, Allison SP: Incidence of and risk factors for proliferative retinopathy and its association with blindness among diabetes clinic attenders. Ophthalmic Epidemiol. 2000; 7: 225-241.
- 20- Rellier N, Ruggiere-Lopez D, Lecompte M et al: Invitro and invivo alterations of enzymatic

- glycosylation in retina. *Life Sci.* 1999; 64: 1571-1583.
- 21- Crook M, Tutt P, Pickup JC: Serum sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care* 1993; 16: 57-60.
- 22- Crook MA, Pickup JC, Lumb PJ et al: Relationship between plasma sialic acid concentration and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 24: 316-326.
- 23- Crook MA, Khandhadia S, Lumb P et al: No difference in serum sialic acid in type 2 diabetic patients from the United Arab Emirates with and without diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 47: 147-150.
- 24- Blackman JD, Cabona VG, Mazzone T: The acute phase response and associated lipoprotein abnormalities accompanying lymphoma. *J.Intern. Med.* 1993; 223: 201-204.
- 25- Cabana VG, Siegel JN, Sabain SM: Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apoproteins. *J.Lipid.Res.* 1989; 30: 39-49.
- 26- Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M et al: Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001; 24: 284-289.
- 27- Young MJ, Genmett J, Lideth SA et al: Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy. *Clin Science* 1996; 90: 183-187.
- 28- Zimmermann J, Schramm L, Wanner C et al: Hemorheology, plasma protein composition and von Willebrand Factor in type 1 diabetic nephropathy. 1996; 46: 4: 230-236.