

Diabetes Mellituslu Hastalarda İmmünglobulin Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar İle İlişkisi

Damla Burçak EYİNC (*), Ayça KAYA (*), Turgay ÖZAY (*), Gülşen TÜKENMEZ (**), Ahmet AĞRIŞ (*), Arslan DAĞAR (***)

ÖZET

Bu çalışmada diabetes mellituslu olgularda serum immünglobulin düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonlar, glukoz regülasyonu diyabet süresi ve tedavi rejimleri arasındaki ilişki araştırıldı. 84 tip II diyabet (yaş ortalaması:53.4±11.7) ve 38 nondiyabetik (yaş ortalaması:49.2±14.8) çalışmaya alındı. Olguların klinik ve biyokimyasal değerleri kaydedildi. Serum immünglobulin düzeyleri ölçüldü.

Diyabet süresi 10 yıldan fazla olanlarda, IgA düzeyi, kontrol grubu ve diyabet süresi 10 yıldan az olanlara göre yüksek bulundu ($p<0.05$). IgG, IgM ve IgE düzeyleri arasında diyabet süresi ile ilişki bulunmadı. Kötü kontrollü diyabetiklerde ($HbA_{1c} > \% 10$), IgA düzeyleri diğer olgulara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Glukoz regülasyonu ile IgM, IgG ve IgE düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Nefropati, nöropati ve retinopati ile komplike olan diyabetiklerde, IgA düzeyi anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$). Retinopatisi ve nöropatili olanlarda IgG düzeyi düşük saptandı. İnsulin kullanan hastalarda IgA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Sonuç olarak bu çalışma, diyabetiklerdeki yüksek IgA düzeyi ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonların, diyabet süresinin ve glukoz regülasyonunun arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, immünglobulinler, mikrovasküler komplikasyonlar

SUMMARY

The Relationship Between Immunglobulin Levels and Microvasculer Complications in Diabetic Patients

To investigate the relationship between immunoglobulin levels and microvasculer complications in diabetic patients, 82 type 2 diabetic patients were involved in our study and 38 non-diabetic patients were involved as a control group. They were classified according to diabetes period, insulin or oral antidiabetic treatment duration, HbA1c, immunoglobulin levels, microalbuminuria, neuropathy and retinopathy presence.

IgA level in patients with diabetes period more than 10 years were higher than the patients in control group and the patients with diabetes period less than 10 years ($p<0.05$). No relationship was found between IgG, IgA, IgE levels and diabetes period. IgA level of improperly treated diabetics were significantly higher ($p<0.05$) than the others. IgG level in patients with retinopathy and neuropathy was low.

According to our study, it seems that in diabetic patients there is a relationship between high IgA and diabetic microvasculer complications, diabetes period and glucose regulation.

Key words: Diabetes mellitus, immunoglobulins, microvasculer complications

Diabetes mellitus, nedeni ne olursa olsun insulinin işlevsel yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik sendrom olarak tanımlanır. İnsulinin işlevsel yetersizliğinin birçok nedeni vardır. Bu nedenle diyabet tip 1, tip 2, gebelikle ilgili, sekonder nedenlere bağlı olarak sınıflandırılır. Diyabet, giderek görülme sıklığı artan komplikasyonları nedeniyle de son derece önemlidir⁽¹⁾. Hastalığın patogenezinde immünolojik mekanizmalar suçlandı gibi, komplikasyonların gelişimi ve seyri sırasında da immünolojik olayların seyri üzerinde durulmaktadır^(2,3). Diabetes mellituslu hastalarda, immün sistemin

önemli bir parçası olan serum immünglobulin düzey ve fonksiyonlarında bir değişiklik olup olmadığının bilmesi bu konunun aydınlatılmasında yardımcı olacaktır.

Diabetik hastalarda hemoglobin, albumin, fibrin, lipoproteinler, eritrosit membran proteini lens kristali, kolajen ve diğer proteinler non-enzimatik olarak glikolize olmaktadır⁽⁴⁾. Plazma proteinleri arasında yer alan IgA, IgG ve IgM de non-enzimatik glikolizasyona uğrar⁽⁵⁻⁷⁾. Glikolizasyon, immünglobulinlerin biyolojik aktivitelerini etkileyerek infeksiyonlara direnci düşüren bir

faktör olarak değerlendirilmektedir (7). İmmünglobulinlerin glikolize olmasının, bu moleküllerin klirensini değiştirerek serum konsantrasyonları üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir (5). Diabetik hastalarda görülen viral infeksiyonlara yatkınlık, adacık hücrelerine özgü immün değişiklikler, hatta parsiyel immün yetersizlik tabloları bu değişikliklerle açıklanabilir (8,9).

Glisemik kontrolün, diabete özgü geç komplikasyonların gelişimini ve şiddetini etkilediği bilinmektedir. Hemoglobin A_{1c} eritrosit yaşam süresi ile uyumlu bir şekilde glukoz konsantrasyonunun ve metabolik kontrolün uzun dönem göstergesi olarak kullanılmaktadır. Fruktozamin ise orta dönem kan glukoz takibinde kullanılır (10). Ancak, son çalışmalarda fruktozamin düzeyinin serum IgA düzeylerine bağımlı olabileceği, IgA düzeylerinin sadece fruktozamin değil, HbA_{1c} düzeylerini de etkileyebileceği bildirilmiştir (11). Bu nedenle, diabetik hastalarda glisemi takibinde serum IgA düzeylerinin önemli bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (11).

Çalışmada, diabetiklerde immünglobulin düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonlar, glukoz regülasyonu diabet süresi ve tedavi rejimleri arasındaki ilişki araştırılarak immünglobulin düzeylerinin gelişecek mikrovasküler komplikasyonlar için bir gösterge olup olamayacağı araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Ortalama yaşları 53.4±11.7 olan, 84 tip II diabet hastası çalışmaya dahil edildi. İnfeksiyon odağı saptananlar, allerjik reaksiyon öyküsü olanlar, astım bronşiale ve atopisi olanlar, pozitif kan ve/veya idrar kültürü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tedavide insülin, oral antidiabetik alanlar karşılaştırıldı. Kontrol grubu olarak ortalama yaş 49.2±14.8 olan 38 nondiabetik olgu dahil edildi. Ailesinde diabet öyküsü olmayan, random yapılan kan glukoz ölçümleri <110 mg/dl olan kardiyovasküler ve sistemik hastalık hikayesi bulunmayan, karaciğer, renal hastalık öyküsü olmayan, infeksiyon dışlanan, astım bronşiale, atopi ve allerjik reaksiyon öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler arasından seçildi.

Olguların yaş, diabet süresi ile tedavi rejimi (oral antidiabetik, insülin) kaydedildi. Tüm olguların fizik muayeneleri değerlendirildi. Diabet süresine göre olgular 0-10 yıl, 10-20 yıl, >20 yıl olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Hastaların 32'si diyet ve oral antidiabetik ilaç, 52'si ise diyet ve insülin ile tedavi edilmekte idi. HbA_{1c} değerleri otoanalizör spektrofotometri yöntemi ile ölçüldü, 6-10 % değerleri arası normal kabul edildi. İmmünglobulin A, G, M değerleri turbidometri, immünglobulin E yöntemi kemiluminesan ile ölçüldü. Venöz kan örnekleri önkol veninden alındı.

Olgular diabetik mikrovasküler komplikasyonlar (nöropati,

retinopati,ve nefropati) açısından değerlendirildi. Nefropati tespiti için 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri (MAU) antijen antikor reaksiyonu ile ard arda iki kez tekrarlanarak, her ikisi pozitif olanlar MAU (+) olarak kabul edildi. MAU (+) veya gross proteinürisi olanlar diabetik nefropatili hasta grubu olarak değerlendirildi. Hastalarda retinal mikroanevrizmalar, yumuşak eksuda, küçük intraretinal kanamalar, venöz kanamalar, neovaskülarizasyon kriter alınarak değerlendirildi. Retinopati varlığı hastanemiz göz polikliniğinde 5 g/l tropikamid ile pupiller dilate edilerek değerlendirildi. Nöropati için ağrı, yüzeysel dokunma, vibrasyon ve pozisyon hissi değerlendirildi. Motor sistem manuel olarak incelendi, değerlendirme elektromiyografik inceleme, duyu muayenesi ve nörolojik testler kullanılarak nöroloji kliniği tarafından yapıldı. Değerlendirme sonunda 64 hastada nöropati, 21 hastada retinopati, 11 hastada nefropati saptandı.

İstatistik analiz SPSS 6.0 Windows 3.1 kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ±standart deviasyon olarak verildi. Veriler varyans analiz ile değerlendirildi, p<0.05 ise Duncan testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 84 NIDDM'li hastanın ortalama diabet süreleri 14±6.8 yıl idi. Ortalama açlık kan şekeri 209.7±36.7 mg/dl, ortalama HbA_{1c} düzeyleri % 11.8 ±31 olarak bulundu. Diabet süresi 10 yıldan fazla olanlarda, IgA düzeyleri kontrol grubuna göre ve diabet süresi 10 yıldan az olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). IgE ve IgM düzeyleri ve insülin kullanımını veya süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin kullanım süresini 0-10 yıl ve >10 yıl olarak değerlendirdik, 0-10 yıl insülin kullananların (30 olgu) IgA düzeyi 335.34±187.2 idi, >10 yıl insülin kullananlarda (26 olgu) IgA düzeyi 362.4±82.7 idi. 0-10 yıl insülin kullananlarda IgG düzeyi 1215.4±532.4 idi, >10 yıl insülin kullananlarda IgG düzeyi 1094.1±494.3 idi. İnsülin kullanan hastalarda kullanım süresinden bağımsız olarak IgA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken (p<0.05), IgG düzeyleri insülin kullananlarda daha düşüktü. IgM ve IgE düzeyleri diabet süresi, insülin kullanım süresi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1) (Tablo 2).

Glisemi kontrolü olarak hastalar; HbA_{1c} % 5-8 arası (16 hasta), % 8-10 arası (21 hasta), % 10'dan fazla olan (47 hasta) olarak 3 gruba ayrıldı. HbA_{1c}> % 10'dan büyük olanlar kötü kontrollü diabet olarak kabul edildi ve % 31.4 olarak hesaplandı. HbA_{1c} % 5-8 olanlar iyi kontrollü, HbA_{1c} % 8-10 olanlar orta derecede kontrollü olarak değerlendirildi, HbA_{1c} % 5-10 olanların toplamı % 68.6 idi, kötü kontrollülerde IgA düzeyleri kontrol

grubu ve iyi glisemik kontrollü diabetiklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Glukoz regulasyonu ile IgM, IgG, IgE düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 3).

Serum total proteini tüm diabetik hastalarda ortalama 5.3 ± 2.2 olarak, kontrol grubunda da 5.8 ± 1.4 olarak değerlendirildi iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Serum albumin değeri diabetik grupta 3.1 ± 1.1 , kontrol grubunda 4.1 ± 0.6 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.001$). Serum kreatinin değeri diabetik grupta 2.32 ± 1.24 ve kontrol grubunda 0.64 ± 0.21 bulundu iki grup arasında anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.001$). Ölçülen değerlerde sadece IgA ve serum albumini arasında anlamlı bir ilişki saptandı. İstatistiksel olarak belirgin negatif korelasyon IgA ve serum albumin düzeyleri arasında vardı, serum albumin konsantrasyonu <3 g/dl, IgA konsantrasyonu 456.12 ± 136.8 , serum albumin konsantrasyonu >3 g/dl olan hastalarda IgA konsantrasyonu 361.1 ± 125.9 bulundu. Ancak, serum IgA, IgG, IgM, IgE, kreatinin, total protein arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Nefropati, nöropati ve retinopati ile komplike olan dia-

betiklerde IgA düzeyleri kontrol ve komplikasyonsuz gruplara göre yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca, retinopati ve nöropatisi olanlara IgG düzeyleri düşük saptandı. Diğer immünglobulinlerle komplikasyonlar açısından bir korelasyon görülmedi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik seyirli ve pek çok komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır ve immün mekanizmaların bu hastalıktaki rolü konusunda tartışmalar mevcuttur ⁽²⁾. Serum proteinlerinin önemli bir parçasını oluşturan immünglobulinlerin diabetik hastalarda gösterdikleri değişikliklerin bilinmesi bu nedenle önemlidir. Serum IgA, IgG düzeylerindeki değişiklikler çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklar çalışma grupları arasındaki coğrafik ve ırksal farklılıklara bağlı olabilir. Buna rağmen tüm çalışmalarda diabetik mikrovasküler komplikasyonları, özellikle proliferatif retinopatisi olanlarda serum IgA düzeyinin saptanması ⁽¹³⁾, serum IgA düzeyinin takibinin diabetik komplikasyonların habercisi olabileceğini düşündürmüştür.

Diabetik hastalarda immünglobulinlerin düzeylerindeki değişikliklerin nedeni tam olarak belirlenmiş değildir.

Tablo 1. Diabet yaşına göre immünglobulin düzeyleri.

Diabet yaşı	İnsulin kullanım süresi	IgA (ng/dl)	IgG (ng/dl)	IgM (ng/dl)	IgE (IU/dl)
Grup I (n=30)	0-10 yıl	335.3±187.2	1215.4±532.4	112.5±24.2	6.8±3.2
Grup II (n=26)	10<yıl	362.4±82.7 ^a	1094.1±494.3	100.2±38.4	4.3±2.1
Grup III (n=38)	Kontrol N=38	181.04±111.24	1400.32±683.81	120.04±52.14	14±2.7

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Dört grup kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Diabet süresi 10 yıldan fazla olanlarda IgA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. Serum immünglobulin düzeyleri.

	Diabetik (n=84)	Diabetik (n=88)	p
IgA (mg/dl)	406.81±174.82	181.04±111.24	<0.01
IgG (mg/dl)	1214.11±372.61	1400.32±683.81	>0.05
IgM (mg/dl)	124.86±34.72	120.04±52.14	>0.05
IgE (IU/ml)	9.1±5.2	14.4±2.7	>0.05

Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verilmiştir. Diabetik hastalarda serum IgA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

Tablo 3. HbA1c ve immünglobulin düzeyleri arasındaki ilişki.

HbA1c %	IgA (ng/dl)	IgG (ng/dl)	IgM (ng/dl)	IgE (IU/m)
5-8 % (n=16)	315.8±72.4	1443.6±465.9	168.9±92.5	7.8±4.9
8-10 % (n=21)	335.7±120.8	1298.7±472.5	88.3±65.2	5.9±3.8
10<% (n=47)	378.3±195.8 ^a	1418.3±317.8	129.7±84.7	6.3±3.7
Kontrol (n=38)	181.04±111.2	1400.3±683.8	120.04±52.14	14.4±2.7

Tablo 4. Nöropati, nefropati, retinopati ile immünglobulin düzeyleri arasındaki ilişki.

	Grup I	Grup II	Grup III	p
	Nöropati (+) n:57	Nöropati (+) n:27	Kontrol n:38	
IgA	344.9±167.8a	343.7±107.2	181.04±111.24	p<0.05
IgG	1189.5±675.9a	1344±740	1400.32±683.81	p<0.05
IgM	109.79±99.4	132.5±24.9	120.04±52.14	ad
IgE	8.3±5.9	6.2±3.8	14.4±2.7	ad
	Retinopati (+) n:21	Retinopati (+) n:63	Kontrol n:38	
IgA	378.9±256.9a	300.6±125.7	181.04±111.24	p<0.05
IgG	1082.9±12.0a	1322.9±599.3	1400.32±683.81	p<0.05
IgM	143.4±130.5	147.3±114.9	120.04±52.14	ad
IgE	7.2±6.9	5.2±84	14.4±2.7	ad
	Nefropati (+) n:14	Nefropati (+) n:70	Kontrol n:38	
IgA	440.5±222.3a	328.0±123.9	181.04±111.24	p<0.05
IgG	1168.5±348.9	1398.5±437.9	1400.32±683.81	ad
IgM	139.3±166.3	117±87.2	120.04±52.14	ad
IgE	8.6±3.8	5.8±9.0	14.4±2.7	ad

a: anlamlı, ad: anlamlı değil

İmmünglobulin sentezi veya degradasyonundaki değişiklikler bu sonuçların bir kısmından sorumlu olabilir, ancak diabetteki otoimmün olaylar ek bir faktör olarak göz önünde tutulmalıdır. Diabetes mellitustaki tüm proteinlerde olduğu gibi immünglobulinlerde de nonenzimatik glikolizasyonda bir artış olmaktadır (5,14). Glikolizasyon oranı bu proteinlerin yıkım hızını ve dolayısıyla serum düzeylerini belirleyebilir. Benzer mekanizma LDL moleküllerinin glikolizasyonunda da gösterilmiştir. LDL'nin nonenzimatik glikolizasyonu, onun reseptörleri tarafından tanınmasını önler LDL'nin klirensini düşürerek plazma LDL düzeylerindeki artışa neden olur (15). Aynı mekanizma immünglobulinler için de düşünülebilir. Bu mekanizma IgA düzeyindeki değişiklikleri açıklayamaz. Üstelik, IgM'nin diğer immünglobulinlere göre daha fazla nonenzimatik glikolizasyona uğradığı da bilinmektedir (16,17). IgM'nin moleküler büyüklüğü, üzerinde yer alan glukoz bağlayıcı alanların sayısı hatta immün yanıt sırasında salınım paterninin farklı olması bu sonuca yol açmış olabilir. Yine diabetiklerde IgG molekülünün glikolizasyonunun vasküler klirensini artırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (17).

Diabetik hastalarda immünglobulinlerde, özellikle IgA'daki değişikliklere hiperglisemi veya göreceli insülin yetersizliğinin kısmen katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (11). Çalışmamızda diabet süresi 10 yıldan uzun olanlarda IgA düzeylerini yüksek saptamamız bu görü-

şü desteklemektedir. Ancak genetik, sosyoekonomik ve beslenme gibi ek faktörlerin belirlenmesi gerekir. Diabetik komplikasyonlara yatkınlık sadece glisemik kontrol tarafından değil, aynı zamanda çeşitli immünogenetik faktörler, özellikle HLA polimorfizmi tarafından belirlenir. Diabetik hastalarda immünglobulinlerdeki değişiklikler doğrudan veya dolaylı olarak genetik faktörlerden etkilenmiş olabilir (17).

Çalışmamızda diabet süresi 10 yıldan fazla olanlarda IgA düzeyleri kontrol grubu ve diabet süresi 10 yıldan az olanlara göre yüksekti. Kötü kontrollü (HbA1c >10) diabetiklerde ve nefropati, nöropati, retinopatisi olan diabetiklerde IgA düzeyleri kontrol grubu ve komplikasyonsuz gruba göre yüksek saptandı. Ayrıca insülin kullanan diabetiklerde kullanım süresinden bağımsız olarak IgA düzeyleri yüksekti. Bu sonuçlar, IgA düzeylerinin takibinin gelişebilecek diabetik komplikasyonlar yönünden erken uyarıcı rol oynayabileceğini düşündürmektedir (12).

SONUÇ

Diabetik hastalarda serum immünglobulin düzeylerinde değişiklikler beklenebilir. Özellikle IgA düzeyleri diabetik olmayan olgulara göre daha yüksek saptanmıştır ve uzun dönem glisemik kontrolün göstergesi olabileceği düşünüldü. Bu değişikliklerin diabetik komplikasyonların patogenezindeki rolünün belirlenmesi daha

ileri çalışmaları gerektirmekle birlikte, yüksek serum IgA düzeyleri diabetik komplikasyonların gelişmesinin nonspesifik bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, diabetiklerde serum immünglobulin düzeylerinde, özellikle glisemik kontrole bağlı olarak IgA düzeylerindeki değişikliklere sık rastlanır. İmmünglobulinlerdeki bu değişikliklerin, diabetik komplikasyonların patogenezindeki rollerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Candegir Yılmaz:** Endokrinolojide tanı basamakları, Diabetes Mellitus. Candegir Yılmaz, 2003, İzmir, yayınevi Güven Kitapevi, cilt no:40-41.
- Zel'tser ME, Narodetskaia LN, MakarovaTB:** Immünglobulin levels in the blood of persons with diabetes mellitus risk factors. *Probl Endocrinolgy* 33(4):18-20, 1987.
- Gill CW, Bush WS, Burleigh WM, Cooke-Gomes D:** Elevation of IgA levels in the non-insulin-dependent diabetik patients. *Diabetes Care* 4(6):636-639, 1981.
- Unger RH, Foster DW:** Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, FosterDW (eds). *Willams Textbook of Endocrinology*. Seventh edition. Philadelphia. WB Saunders Company: 1255-1263, 1992.
- Dökmetaş SH, Topçu S, Hocoğlu L, Türkay C, İçağasioğlu S:** Diabetik hastalarda immünglobulin düzeyleri. *CÜ Tıp F. Dergisi* 2:133-138, 1997.
- Danze PM, Tarjoman A:** Evidence for an increased glycation of immünglobulins in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta* 166:143-153, 1987.
- Dolhofer R, Siess EA, Wieland OH:** Nonenzimatik glycation of immünglobulins leads to an impairment of immunreaktive. *Biol Chem* 361-366, 1985.
- Gorus FK, Wandevalve CL, Winnock F, Lebleu F:** Increased prevalence of abnormal immünglobulins at clinical onset of NIDDM. *Pancreas* 16(1):50-59, 1998.
- Cheta D, Stokag, Cheta N:** Decrease of serum immünglobulin M levels in some diabetic patients. *Med Interne* 27(3):219-223, 1989.
- Armbruster D:** Fructosamin structure analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem* 33:2153-2163, 1987.
- Ardaw iMSM, Nasrat HAN:** Serum immünglobulin consantrations in diabetic patients. *Diabetic Med* 11:384-387, 1994.
- Rodriguez-Segade S, Camina MF, Paz JM, Del Rio R:** High serum IgA concentrations in patients with diabetes mellitus: agewise distribution and relation to chronic complications. *Clinical Chemistry* 42(7):1064-1067, 1996.
- Casiglia D, Giardina E, Scatantino G:** Increased plasma levels of IgA-IgG immuncomplexes and anti-F(ab) 2antibodies inpatients with type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetes Res* 15(4):195-200, 1990.
- Kaneshige H:** Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 36:822-828, 1987.
- Kesaniemi YA, Witztum JL, Steinbrechter vp:** Receptor-mediated clearance of LDL in man new watinwtes using glucosylated LDL. *Clin Invest* 1983, 828.
- Zoppi F, Mosca A:** Glcated proteins in serum: Effect of their relative proportiion on their alkaline reducing activity in the froktozamin test. *Clin Chem* 33:1895-1897, 1986.
- Hammes HP, Kiefel V:** Impared activation of IgM resulting from nonenzymatic glycation. *Diab Res Clin* 9(1):37-42, 1990.