

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABET NEDENİYLE TAKİPLİ
ANEMİ SAPTANAN HASTALARDA
ANEMİ ETİYOLOJİSİ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
ENDOSKOPİ SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk YAYLACI

2013

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABET NEDENİYLE TAKİPLİ
ANEMİ SAPTANAN HASTALARDA
ANEMİ ETİYOLOJİSİ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
ENDOSKOPİ SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk YAYLACI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali TAMER

2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay'a,

Çalışmamıza konu olan endoskopik işlemleri gerçekleştiren gastroenteroloji Doç. Dr. Mustafa İhsan Uslan ve Uz.Dr. Mustafa Erhan Altınöz'e,

Tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Hakan Cinemre'ye

Birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm değerli uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Ahmet Bilal Genç, Dr. Mustafa Volkan Demir, Dr. Hakan Demirci'ye ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma,

Hekimlik mesleğine sahip olmamda ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime ve mutluluk kaynağım kızıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Diyabette aneminin etiyolojisi multifaktöryel olup böbrek hastalıklarına ek olarak inflamasyonu, besinsel yetersizlikleri, otoimmün hastalıkları, ilaçları ve hormonal değişiklikleri kapsar. Diyabetik hastalarda gelişen anemi nefropatinin erken evresinde olabileceği gibi, kronik hastalığa veya maligniteye sekonder olabilir. Son yıllarda diyabet, solid organ malignitelerinin gelişiminde suçlanmaktadır. Bu çalışmada anemi nedeniyle başvuran diyabetik hastalarda anemiye etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tip 2 diyabet nedeniyle takipli hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranarak anemi saptanan ve anemi etiyolojisine yönelik tetkikleri yapılan 103 hasta çalışmaya alındı. Diyabetik anemili hastalarda demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerin analizi yapıldı. Diyabetik anemili hastalarda malignite sıklığı, malignite etiyolojisi, anemi tipi ve derinliğinin malignite varlığıyla ilişkisi, malignitenin tespit edilmesinde biyokimyasal parametreler, endoskopik ve görüntüleme yöntemlerinin etkisi ve malignite olmayan bireylerde anemi varlığı ve derinliğine GFR nin etkisinin incelenmesi amaçlandı.

BULGULAR: Etiyolojik olarak en sık demir eksikliği anemisi (%69.9) saptandı. Tip 2 diyabetik 103 hastanın 11' inde (%10.7) malignite saptandı. Üst gastrointestinal endoskopide iki hastada (%1.9) mide kanseri, alt gastrointestinal endoskopide 4 hastada (%6.3) kolon kanseri saptandı. Endoskopik işlemlerde patoloji saptanmayan hastaların tomografi görüntüleri incelendiğinde 5 hastada ek olarak malignite saptandı. Malignite saptanan grupta sedimentasyon düzeyi anlamlı yüksek saptandı.

SONUÇ: Diyabetik anemili hastalarda anemi tipi ve derinliğini dikkate almaksızın özellikle sedimentasyon yüksekliği olan bireylerde malignite taraması ön planda düşünülmelidir. Aneminin tipi ve derinliği bu kararımızı etkilememelidir. Ayrıca anemi etyolojisi olarak gastrointestinal inceleme normal olarak değerlendirilen hastalarda tomografik inceleme önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, Anemi, Endoskopi, Malignite.

ABSTRACT

Etiology And Gastrointestinal Endoscopic Findings Of Anemic Patients Followed With Type 2 Diabetes

INTRODUCTION AND BACKGROUND: Anemia in diabetes has multifactorial etiology. Diabetes mellitus involves nutritional deficiencies, autoimmune diseases, hormonal changes and medications. Anemia may develop in the early stages of nephropathy or it can be secondary to chronic disease or malignancy. Solid organ malignancies has been found to be associated with diabetes in recent years. Our aim in this study was to determine the factors contributing anemia in diabetic patients.

MATERIALS AND METHODS: Data of the patients with Type 2 diabetes were screened retrospectively. 103 patients in whom anemia had been detected and etiologic work up for anemia had been completed were included in this study. Demographic, haematological and biochemical data of diabetic patients with anemia were analyzed. Frequency of malignancy, etiology of malignancy, type of anemia and relationship between malignancy and degree of anemia were examined in all patients. We determined the effect of biochemical parameters, endoscopic and imaging techniques for detection of malignancy also we want to emphasize the relation between GFR and degree of anemia in the anemic patients without malignancy.

RESULTS: The most common etiology of anemia was found to be iron deficiency (69.9% of all anemic patients). Malignancy was detected in 11 (10.7%) of 103 patients. 2 patients (1.9%) were diagnosed with gastric cancer and 4 patients (6.3%) had colon cancer. Patients with negative endoscopic findings were further evaluated with thoracoabdominopelvic tomography (CT) which revealed additional malignancy in 5 patients. Sedimentation rate was found to be significantly higher in the malignancy group.

CONCLUSION: In diabetic patients with anemia and if there is especially high sedimentation rate, malignancy screening should be performed. Type or degree of anemia should not affect this decision. Patient with normal endoscopic findings should be further evaluated for malignancy with comprehensive CT imaging.

Keywords: Type 2 Diabetes, Anemia, Endoscopy, Malignancy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Diyabetes mellitus tanımı	3
2.1.2. Diyabetes mellitus epidemiyolojisi	4
2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması.....	4
2.1.3.1. Tip 1 DM.....	8
2.1.3.2. Tip 2 DM	9
2.1.3.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri.....	10
2.1.3.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	12
2.1.4. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	12
2.1.4.1. Tanı testi olarak hemogloblin A 1c (HbA1c: A1C).....	14
2.1.4.2. Prediyabet.....	14
2.1.5. Tip 2 Diyabet İçin Yüksek Risk Faktörleri.....	15
2.1.6. Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi.....	15
2.1.6.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi.....	15
2.1.6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi.....	17
2.1.7. Diyabetes Mellitus Semptomlar.....	19
2.1.7.1. Klasik Semptomlar.....	19
2.1.7.2. Daha Az Görülen Semptomlar.....	19
2.1.8. Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	19
2.1.8.1. Tip 1 Dm Tedavisi.....	19
2.1.8.2. Tip 2 DM Tedavisi.....	20
2.1.9. Diyabetes Mellitus Tarama Testleri.....	20

2.1.9.1. Tip 1 DM Taraması.....	20
2.1.9.2. Tip 2 DM Taraması.....	20
2.1.10. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	21
2.1.10.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar.....	21
2.1.10.2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar.....	22
2.2. ANEMİ.....	29
2.2.1. Anemi Tanımı.....	29
2.2.2. Anemi Sınıflaması.....	29
2.2.2.1. Morfolojik Sınıflandırma.....	30
2.2.2.2. Etiyopatogenetik sınıflandırma.....	31
2.2.3. Anemilerde Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları.....	32
2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi.....	33
2.2.4.1. Demir eksikliği anemisinin nedenleri.....	33
2.2.5. Megaloblastik Anemiler.....	34
2.2.5.1. Folik asit eksikliği sebepleri.....	35
2.2.5.2. B12 eksikliği sebepleri.....	35
2.2.6. Kronik Hastalık Anemisi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araştırmanın Etik Yönü.....	39
3.2. İstatiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER.....	67

EK-1 : Standart veri formu

KISALTMALAR

DM: Diyabetes mellitus

IDDM: İnsüline bağımlı diyabetes mellitus

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerika diyabet cemiyeti

MODY: Gençlerin erişkin tip diyabeti

LADA: Erişkinin latent otoimmün diyabeti

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

AntiGAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikorları

IFG: Bozulmuş açlık glukozu

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

APG: Açlık plazma glukozu

HLA: İnsan lokosit antijenleri

BKİ: Beden kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

2.1. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması.....	6
2.2. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğfer bozukluklarında tanı kriterleri.....	13
2.3. İdrarda albumin atılımı.....	26
4.1. Demografik veriler.....	40
4.2. Hematolojik ve biyokimyasal veriler.....	41
4.3. Anemi paneline göre etiyoloji.....	42
4.4. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemili hastaların analizi.....	42
4.5. Üst gastrointestinal endoskopi sonuçları.....	43
4.7. Hastaların ultrasonografik özellikleri.....	44
4.8. Hastaların tomografik bulguları.....	45
4.9. Malignite grubunun demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi yönünden analizi.....	46
4.10. Malignite grubu ile malignite saptanmayan hasta grubu arasında demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerinin analizi.....	47
4.11. Malign hastalar ve B12 eksikliği hastaları dışlandıktan sonra GFR düzeyleri ile anemi tipi arasındaki ilişki.....	48
4.12. Anemi derinliği ile GFR ve malignite ilişkisi.....	48
4.13. Endoskopik olarak malignite saptanan hastaların özellikleri.....	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, multipl etyolojili kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir (1).

Tip 1 ve Tip 2 DM'nin her ikisinin de prevalansı dünya çapında artmakla birlikte, artan obezite ve azalan aktivite nedeniyle gelecekte tip 2 DM prevalansının daha da hızlı artması beklenmektedir. Yaşla birlikte DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. 20-39 yaş arasında ~%1.5 iken, 75 yaş üzerinde ~%20'dir. Prevalans oranları dünya genelinde değişiklik göstermektedir (2).

Ülkemizde Satman ve arkadaşları tarafından 2002' de yapılan kesitsel çalışmada diyabet prevalansı %7.2 bulunmuştur. Bu çalışmada glikoz intoleransının yaş ile artış gösterdiği ve yaşlı grupta tip 2 diyabetten daha çok bozulmuş glikoz toleransının daha yaygın olduğu saptanmıştır (3). Bu çalışmanın devamı niteliğinde 2010 yılında gerçekleştirilen çalışmada ülkemizde diyabet prevalansı %13.7' ye yükselmiştir (4).

S.Wild ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre tüm dünyada diyabet prevalansının 2000 yılında %2.8 ve 2030 yılında %4.4 olacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli hasta sayısının 2000 yılında 171 milyondan 2030 yılında 366 milyon kişiye çıkacağı tahmin edilmektedir (5).

Diyabet hızlanmış ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetin kendisinin başlattığı (VLDL'de artış, artmış aterojenik küçük yoğun LDL partikülleri, azalmış HDL, artmış lipoprotein oksidasyonu, azalmış glikozilasyonu, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi şeklindeki) lipid anormallikleri, platelet agregasyon ve adhezyonunda artma, endotel hücre disfonksiyonu ve artmış prokoagulan durum (örneğin pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojende artma, antitrombin

III, protein C ve S' te azalma, fibrinolitik aktivitede azalma) ateroskleroza hızlandırmaktadır (6, 7).

Diyabetin kronik komplikasyonları mikro ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları nefropati, nöropati, retinopati, makrovasküler komplikasyonları ise serebrovasküler hastalıkları, iskemik kalp hastalıkları ve periferik arter hastalığıdır. DM, kronik bir hastalık olup yıllar geçtikçe tedavisindeki ilerlemeler sebebiyle hastaların kronik komplikasyonlar ile karşılaşma şansı yüksektir (7, 8).

Anemi, diyabetik nefropatinin erken dönem bulgusudur. DM' da erken gelişen aneminin olası nedenleri arasında 3 faktör saptanmıştır. Eritropoetin renal tubulointerstitiumdaki miyofibroblastlardan üretilir. Tubulointerstitiyumdaki hasar, diyabetik nefropatiye eşlik eden otonom disfonksiyon ve bu hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımının aneminin olası sebepleri olduğu bildirilmektedir (9, 10).

Son yıllarda diyabet, solid organ malignitelerinin (karaciğer, pankreas, kolorektal, meme, endometriyum, uterus, mesane) gelişiminde suçlanmaktadır (11). Bu konudaki potansiyel risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, obezite, sedanter yaşam şekli, diyet, alkol ve sigara suçlanmaktadır (12, 13).

Diyabetli bireylerde gerek atherosklerotik durum nedeniyle antiagregan kullanımı, gerekse nefropatinin erken dönemlerinde aneminin gelişmesi ve kolorektal kanser sıklığındaki artış nedeniyle anemi ile karşılaşılabilir (14). DM anemi birlikteliğinde yaklaşımın nasıl olacağı tartışmalıdır. Bu çalışmada anemi nedeniyle başvuran diyabetik hastalarda anemiye etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonunun eksikliğinden, insülin etkisinin bozulmasından veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, multipl etyolojili kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır (1).

DM' nin etkileri farklı organlarda uzun süreli hasarı, fonksiyon bozukluklarını ve yetersizliklerini içerir. Poliüri, polidipsi, görme bulanıklığı ve kilo kaybı en sık belirtilerdir (15). Bunun yanında en ağır formları olan ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik koma ve tedavi edilmezse stupor, koma, hatta ölümlerle sonuçlanabilir. DM uzun vadede progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasüler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) olarak 2 grupta incelenebilir (16, 17). Hipertansiyon ve lipid metabolizması bozuklukları diyabetli bireylerde sıktır (18).

Diyabetin ortaya çıkmasında farklı patogenetik mekanizmalar öne sürülmektedir. Tip 1 diyabetin oluşmasında primer olay otoimmün mekanizma ile veya bilinmeyen bir şekilde beta hücrelerinin harabiyeti ile insülin eksikliğinin ağır bir şekilde ortaya çıkması, Tip 2 diyabette ise beta hücre yetersizliğine bağlı insülin sekresyonunda bozulma ve hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle insülin etkisindeki azalmadır (18, 19).

Hiperglisemi semptomları; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazı durumlarda polifaji, görmede bulanıklık, infeksiyonlara eğilim ve büyümede gerilik olarak sayılabilir (15, 18).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM, günümüzde en önemli sağlık problemlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (20), tüm dünyada çok sayıda insanı etkilemektedir ve birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır (21).

2000 yılındaki bir analizde dünyada 141.9 milyon tip 2 DM' li hasta olduğu ve bu rakamın erişkin dünya nüfusunun %3.8' ine karşılık geldiği belirtilmiştir. Tip 2 DM' li hasta sayısının 2025' de 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (22).

Tüm DM vakalarının %85' ini oluşturan tip 2 DM' un prevalansının batı dünyasında tüm erişkinlerin %10-15' ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. 2002' de yapılan bir çalışmada ABD' nde tüm yaş gruplarında diyabet prevalansı %6.3' tür (18.2 milyon kişi) ve her yıl 1.3 milyon yeni vaka saptanmaktadır (23). Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır (22).

Onat ve arkadaşlarının yaptığı TEKHARF çalışmasına göre 1990 yılında diyabet prevalansı erkeklerde %8.1, kadınlarda %8.9, çalışmanın 2001' deki güncelleştirmesinde ise DM prevalansının son 10 yılda her yıl ortalama %6.7 oranında arttığı anlaşılmıştır (24). Satman ve arkadaşlarının yaptığı TURDEP çalışmasına göre 2002' de diyabet prevalansı %7.2, 2010' da diyabet prevalansı %13.7' ye yükselmiştir (3, 4).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

İlk kez 1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında WHO tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır. WHO' nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da

adlandırmıştır. Her iki grup diyabet heterojen olduğundan WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Örneğin, özellikle yetişkinlerde etyolojik, fenotipik ve klinik kriterlerin karışımına dayanarak IDDM ve NIDDM arasında açık ve tam anlamıyla birbirinden bağımsız olduklarını gösteren bir farklılık gözlenememiştir. Buna karşın her iki sınıflama, epidemiyolojik çalışmalarda ve hastaların tedavisinde klinik araştırma ayırımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. Daha sonra ADA (American Diabetes Association) tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise etyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini önermektedir.

Diyabetes Mellitus için WHO tarafından önerilen sınıflandırma aşağıdaki gibidir (25).

A-Primer DM

- 1- İnsüline Bağımlı DM (Tip 1 DM)
- 2 -İnsüline Bağımlı olmayan DM (Tip 2 DM)
 - a- Metabolik Sendrom
 - b- MODY (gençlerin erişkin tip diyabeti)
 - c- LADA (Erişkinin latent otoimmün diyabeti)
 - d- Malnutrisyonla ilişkili DM
 - Fibrokalküloz pankreatopati
 - Protein yetersizliğine bağlı DM

B- Sekonder DM

C- Gestasyonel DM

D- Bozulmuş Glukoz Toleransı

E- Sınıflandırılmayanlar

ADA daha çok etyolojik ağırlıklı bir sınıflama yapmış ve terminolojide bazı değişiklikler önermiştir. ADA tarafından önerilen sınıflandırma ise aşağıdaki gibidir (26, 27).

1-Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre destrüksiyonuna bağlı).

2-Tip 2 DM (insülin rezistansıyla beraber progresif insülin sekresyon defektine bağlı).

3-Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri: Genetik beta hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı.

4-Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında tanısı konan)

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (26, 27)

I- Tip 1 diyabetes (Beta hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan)

A-İmmun aracılıklı

B-İdiopatik

II- Tip 2 diyabetes (Ağır insülin direnciyle beraber relatif insülin eksikliği veya ağır insülin salgı bozukluğuyla beraber insülin direnci)

III- Diğer spesifik tipler

A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1-Kromozom 12, HNF-1 (MODY3)

2-Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)

3-Kromozom 20, HNF-4 (MODY 1)

4-Kromozom 13, İnsülin promotör faktör-1 (IPF-1 ;MODY 4)

5-Kromozom 17, HNF-1 (MODY 5)

6-Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)

7-Mitokondriyal DNA

8-Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip A insülin rezistansı

2-Leprechaunizm

3-Rabson-Mendenhall sendromu

- 4-Lipoatrofik diyabet
- 5-Diğerleri
- C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - 1-Pankreatit
 - 2-Travma/pankreatektomi
 - 3-Neoplazm
 - 4-Kistik fibrosis
 - 5-Hemakromatozis
 - 6-Fibrokalküloz pankreas
 - 7-Diğerleri
- D- Endokrinopati
 - 1-Akromegali
 - 2-Cushing sendromu
 - 3-Glukagonoma
 - 4-Feokromasitoma
 - 5-Hipertiroidizm
 - 6-Somatostatinoma
 - 7-Aldesteronoma
 - 8-Diğerleri
- E- İlaç yada kimyasallara bağlı
 - 1-Vacor
 - 2-Pentamidin
 - 3-Nikotik asit
 - 4-Glukokortikoidler
 - 5-Tiroid hormonu
 - 6-Diazoksit
 - 7-Beta-adrenerjik agonistler
 - 8-Tiazidler
 - 9-Dilantin
 - 10- İnterferon
 - 11-Diğerleri
- F- Enfeksiyonlar

- 1-Konjenital rubella
 - 2-Sitomegalovirus
 - 3-Diğerleri
- G- İmmun aracılıklı diyabetin nadir formları
- 1-"Stiff-man" sendromu
 - 2-Anti-insülin reseptör antikoru
 - 3-Diğerleri
- H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar
- 1-Down sendromu
 - 2-Klinefelter sendromu
 - 3-Turner sendromu
 - 4-Wolfram sendromu
 - 5-Friedreich ataksisi
 - 6-Huntington koresi
 - 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
 - 8-Miyotonik distrofi
 - 9-Porfiria
 - 10-Prader-Willi sendromu
 - 11-Diğerleri

IV-Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

2.1.3. 1. Tip 1 DM (Mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre harabiyeti)

İmmun kökenli diyabet: Daha önce insüline bağımlı diyabetes mellitus olarak adlandırılan bu diyabet şekli pankreas beta hücrelerinin otoimmün olay sonucu harabiyeti sonrası ortaya çıkmaktadır (18). Tüm diyabetlilerin %5-10' unu oluşturur (27, 28). Beta hücrelerinin otoimmün yıkımının işaretleri islet cell (adacık hücre) otoantikoru, insülin otoantikoru, glutamik asit dekarboksilaz antikoru (AntiGAD) ve tirozin fosfataz otoantikoru sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu otoantikorlardan biri veya daha fazlası vakaların %85-90' ında pozitif saptanır. Tip 1 diyabet İnsan lökosit antijenleri (HLA)

genleriyle (DQA ve DQB) yakın ilişki içindedir. Bu HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir yada koruyucu özellik gösterebilir (28, 29).

Tip 1 diyabetin bu formunda beta hücre harabiyetinin hızı ve şiddeti oldukça değişkendir. Hastalığın ilk prezentasyonu ketoasidoz olabilir. Öte yandan hafif açlık hiperglisemisinden, infeksiyon ve diğer streslerin varlığında hızla ciddi hiperglisemi ve/veya ketoasidoza kadar değişen bir klinik spektrum şeklinde ortaya çıkabilir (18, 28). Bazı bireyler uzun yıllar ketoasidoza girmelerini önleyecek yeterlilikte beta hücre fonksiyonlarını idame ettirebilirler; ancak çoğu hasta sonunda hayatta kalabilmek için insüline bağımlı olur. Hastalığın bu son döneminde insülin sekresyonu ya çok azdır ya da yoktur, bu durum düşük ya da saptanamayan plazma C-peptid düzeyleriyle gösterilir (28). Otoimmün tip 1 diyabetli hastalar arasında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çöliak hastalığı, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara eğilim fazladır ve bu hastalıklar diyabeti olmayan popülasyona göre daha sık görülür (28, 29).

İdiopatik diyabet: Tip 1 diyabet tanısı konan hastaların bir kısmında hiçbir etiyoloji tanımlanamaz ve otoimmün belirteçler negatiftir. Bu hastaların bir kısmında mutlak insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim görülür. Tip 1 diyabetin küçük bir kısmı bu gruba girer ve bunların çoğu Afrika ve Asya kökenlidir. Bu tip diyabete sahip bireyler ciddi ketoasidoz epizodları geçirirler ve ataklar arasında değişen derecelerde insülin yetersizliği gösterirler (30). Bu hastalardaki insülin tedavisine gereksinim bu nöbetlere bağılı olarak ortaya çıkıp kaybolabilmekte ve gelip geçici olabilmektedir (28, 29).

2.1.3.2. Tip 2 DM (İnsülin rezistansıya beraber progresif insülin sekresyon defekti)

Tip 2 diyabet etyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun mutlaka bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (18). Tüm diyabetlilerin %90-95' ini oluşturmaktadır. Sıklıkla güçlü genetik predispozisyonla

beraberdır (28). En azından başlangıçta ve sıklıkla hayatları boyunca bu bireyler yaşamak için insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu diyabet formunun pek çok muhtemel farklı nedeni vardır. Spesifik etyolojileri bilinmese de, beta hücrelerinin otoimmün destruksiyonu burada söz konusu değildir (28). Tip 2 diyabeti olan bireylerin çoğu obezdir ve obezite çeşitli derecelerde insülin direncine yol açar. Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, çünkü hiperglisemi çok yavaş gelişmektedir ve hastalığın diyabetin klasik semptomlarını verene dek ilerlemesine yol açan glukoz düzeylerine ulaşmak yıllar alabilir. Bu dönemde henüz tanı konmamış tip 2 diyabetliler arasında makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasıyla hastalık tanınabilir (29). Tip 2 diyabette ketoasidoz nadiren görülür, görülürse infeksiyon gibi bir başka hastalığın yarattığı stresle ilişkilidir. Bu tip diyabetin görülme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile artar. Önceden gestasyonel diyabeti olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde daha sık görülür (31, 32).

2.1.3.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Genetik beta hücre defektleri: Bazı diyabet tiplerinde monogenetik geçişli beta hücre fonksiyon defektleri saptanmıştır. Bu tip diyabette hiperglisemi genellikle erken yaşta (25 yaş altı) ortaya çıkar. Bu tip diyabet MODY olarak adlandırılır. Bu hastalarda bozulmuş insülin sekresyonu mevcuttur, ancak insülin etkisi normaldir veya minimal bozuktur. Otozomal dominant kalıtım gösterirler. Farklı koromozomlarda tanımlanmış anormallikler tabloda belirtilmiştir (Tablo 2.1) (28).

İnsülin etkisinde genetik defektler: Diyabet nedenleri içerisinde insülinin etki mekanizmasının genetik defeklerine nadiren rastlanır. İnsülin reseptörlerinin mutasyonlarına bağlı metabolik anormallikler hiperinsülinemiyle beraber bulunan hafif hiperglisemi ile ciddi diyabete kadar uzanan bir spektrumu kapsar. Bu mutasyonlara sahip bazı bireylerde akantozis nigrikans mevcuttur. Kadınlarda virilizasyon ve büyümüş kistik overler eşlik edebilir. Eskiden bu sendrom tip A insülin rezistansı olarak adlandırılırdı. Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall Sendromu insülin reseptör mutasyonlarıyla ilişkili ve ileri derecede insülin

rezistansıya karakterize 2 pediatrik sendromdur. Lipoatrofik diyabette insülin reseptörlerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklik gösterilememiş olsa da, defektin postreseptör sinyal iletimi yollarında olduğu varsayılmaktadır (29).

Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreasa diffüz olarak etkileyen her hastalık diyabete yol açabilir. Edinsel proçesler pankreatit, travma, injeksiyon, pankreatektomi ve panreatik karsinomdur. Karsinom dışındaki nedenlerin diyabete yol açabilmesi için pankreasda yaygın hasara yol açmış olmaları gerekir, adenokarsinomlar pankreasın küçük bir kısmını tutmuş olsalar dahi henüz tanımlanamamış bazı mekanizmalar ile diyabete neden olabilir. Kistik fibrozis ve hemokromatozisde beta hücre harabiyeti yaparak diyabete yol açabilirler (28).

Endokrinopatiler: İnsülinin etkisine zıt etki gösteren çeşitli hormonlar büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrindir. Bu hormonların vücutta aşırı miktarda bulunması diyabete neden olabilir. Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma ve feokromasitoma bu yolla diyabete sebep olabilir. Hiperglisemi hormon fazlalığının ortadan kaldırılması ile tipik olarak düzelir (27).

İlaç ve kimyasallara bağlı diyabet: Bir çok ilaç ve kimyasal madde insülin sekresyonunda bozukluğa yol açarak diyabete sebep olabilir. Bu ilaçlar kendileri diyabete neden olmayabilirler, ancak insülin direnci olan bireylerde diyabeti presipite edebilirler. Vacor (bir fare zehiri) gibi bazı toksinler ve intravenöz pentamidin kalıcı pankreatik beta hücre hasarı yapabilir. Nikotik asit ve glukokortikoidler gibi insülinin etkisini bozarak etki gösterirler (29).

İnfeksiyonlar: Rubella, Koksakivirüs B, Cytomegalovirüs, Adenovirüs enfeksiyonları sırasında beta hücre harabiyeti neticesinde diyabet ortaya çıkabilir (27, 28).

İmmun aracılıklı diyabetin nadir görülen formları: Stiff-man sendromu merkezi sinir sistemini ilgilendiren aksiyal kaslarda ağrılı spazm ve sertlikle karakterize merkezi otoimmün bir bozukluktur. Genellikle AntiGAD otoantikörleri bulunur ve

hastaların yaklaşık 1/3' ünde ortaya çıkabilir. Anti-insülin reseptör antikorları insülin reseptörlerine bağlanır ve bu yolla insülinin hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek diyabete yol açar. Bununla beraber bazı vakalarda bu antikorlar reseptörlere bağlandıktan sonra bir insülin agonisti gibi etki ederek hipoglisemiye yol açabilirler. Anti-insülin reseptör antikorları genellikle Sistemik Lupus Eritematozus' lu ve diğer otoimmün hastalıklara sahip bireylerde bulunurlar (28).

Diyabetle bazen birlikte olan genetik sendromlar: Artmış diyabet insidensiyle beraber olan pek çok genetik sendrom vardır. Bunlardan bazıları Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu ve diyabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve sinirsel tipte sağlığın diyabetle beraber bulunabildiği Wolfram sendromu' dur (29).

2.1.3.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

GDM ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. GDM, Amerika' da tüm gebeliklerin %4' ünü etkiler ve her yıl 135.000 vaka görülür. Gebelikte prevalansı çalışılan popülasyona göre %1-14 arasında değişir. GDM diyabetle komplike olan tüm gebeliklerin yaklaşık %90' ında görülür (33, 34).

2.1.4. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı için kan glukoz ölçümü ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) en sık kullanılan tanı testleridir. Buna göre diyabet tanısı dört yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir (35).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, yoğun emek ve maliyetli olması rutin kullanımını

güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (36).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 2.2' de görülmektedir (27, 36).

Tablo 2.2. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM riski yüksek
APG	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. saat PG	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl+ DM semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri formüllerde gösterildiği gibi biraz daha düşüktür (Plazma glukoz (mg/dl) = 0.558 + [20.254 X tam kan glukoz (mg/dl) / 18], Plazma glukoz (mg/dl) = 0.102 + [19.295 X kapiller kan glukoz (mg/dl) / 18], Plazma glukoz (mg/dl) = -0.137 + [18.951 X serum glukoz (mg/dl) / 18]). Bu formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların PG düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir (36, 37).

2.1.4.1. Tanı Testi Olarak Hemoglobin A 1c (Hba1c)

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeniyle glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1c)' nin diyabet tanı aracı olarak

kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle APG ile diyabet tanısı almayan bazı kişilerde, OGTT ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile A1C normal (<6%) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda A1C' nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda A1C' nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilceği gündeme gelmiştir (27, 37).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar $A1C \geq 6.5$ (≥ 48 mmol/mol) ile birlikte $APG \geq 126$ mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT' ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir (27). Bununla beraber A1C' nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının ülkemiz için de şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (36).

2.1.4.2. Prediyabet

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. 'İzole IFG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole IGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (36).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %5.7-6.4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir (37). Ancak A1C'nin teknik ve standardizasyonundaki eksikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek

riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir (36).

2.1.5. Tip 2 Diyabet İçin Yüksek Risk Faktörleri (26)

- Yaş >45
- BMI >25 kg/m²
- Fiziksel inaktivite
- 1. derece akrabalarda diyabet öyküsü
- Yüksek riskli etnik köken (Afro-amerikalılar, Latinler, Nativ Amerikalılar, Asya, Amerikalılar, Pasific adaları yerli halkı)
- >4 kg bebek doğurma veya tanısı konmuş GDM
- Hipertansiyon (>140/90)
- HDL kolesterol <35 mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl
- Polikistik over sendromu
- Daha önce saptanmış IFG veya IGT
- İnsülin rezistansı ile ilişkili diğer klinik durumlar
- Vasküler hastalık hikayesi

2.1.6. Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

2.1.6.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (28).

Tip 1A Diyabet: Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur (28).

Tip 1B Diyabet: Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz (28).

Tip 1 DM, pankreasın insülin salgılayan adacık beta hücrelerinin selektif olarak harabiyeti sonucunda ortaya çıkan kronik, otoimmün bir hastalıktır. Pankreas beta hücre kitlesinin % 90' dan fazlası harap olunca kronik hiperglisemi ortaya çıkar (38).

Genetik Faktörler: HLA, tip 1 DM' de en önemli genetik yatkınlık veya direnç mekanizmasını oluşturmaktadır. Tip 1 diyabetli hastaların % 95' inde HLA-DR3 ve DR4 antijenlerinden en az bir tanesinin bulunduğu bilinmektedir (28, 38).

Otoimmünite; Tip 1 DM' lu hastaların pankreaslarından yapılan histopatolojik incelemelerde beta hücrelerinin tamamen yok olduğu gösterilmiştir. Adacıklarda fonksiyon görmeyen hücreler ve mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (28, 38).

Çevresel faktörler; Viral enfeksiyonlar (coxaki B4 virüsü, kabakulak, rubella, CMV, influenza, EBV, polio), diyet (inek sütü, nitrozaminler), toksinler ve strestir (39).

Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Erişkinin latent otoimmün diyabeti) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet, Hibrid diyabet, Dual diyabet veya Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Tip 1 diyabet diyabetik ketoasidoza yatkındır (27, 36).

2.1.6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

Heterojen bir hastalık olan tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (27). Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir (27, 28).

Tip 2 diyabette genetiğin önemli katkısı olduğu yapılmış olan monozigot ve dizigot yumurta ikizleri çalışmalarıyla gösterilmiştir (40).

Bu hastalarda temel bozukluk, insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkiler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psikik ve fiziksel stersler, glukokortikoid, seks hormonu yapısındaki ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glikoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur (27).

İnsülin direnci tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar patojenik parametredir. İnsülin direnci varlığı beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve aşikar hiperglisemi ve tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle insülin direncine yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar hızla sürmektedir (28).

Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu: Normal glukoz toleransından IGT' na ve hafif tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den

140 mg/dl'e yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'i geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılanması daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemisi artıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur. 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgılanması ciddi olarak azalır. İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın, eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa tip 2 diyabet kaçınılmazdır (41, 42).

İnsülin Direnci: Dolaşımda normal düzeylerdeki insülin hormonunun fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için yeterli olmadığı ve normal biyolojik yanıtın oluşabilmesi için daha fazla insüline ihtiyaç duyulduğu duruma insülin direnci denir. İnsülin direnci tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar patojenik parametredir. İnsülin direnci varlığı beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve aşikar hiperglisemi ve tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle insülin direncine yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar hızla sürmektedir (42, 43).

Teorik olarak insülin direncine yol açan hücre sel anormallikler insülin üretimi, insülinin reseptöre bağlanması ve intrasellüler sinyal iletimini kapsayan insülin sinyal kaskadı basamaklarından herhangi birisinde olabilir (44).

Tip 2 diyabet çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (18). Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar (28). Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²]. Başlangıçta diyabetik ketoasidoza yatkın değildir, ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde ketoasidoz görülebilir. Hastalık genellikle sinsi

başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur (29). Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (36).

2.1.7. Diyabetes Mellitus Semptomlar (36)

2.1.7.1. Klasik Semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

2.1.7.2. Daha Az Görülen Semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

2.1.8. Diyabetes Mellitus Tedavisi

2.1.8.1. Tip 1 DM tedavisi (36, 45)

- İnsülin enjeksiyonları (injektör, kalem veya pompa ile uygulanabilir)
- Tıbbi beslenme tedavisi
- Fizik aktivite
- Eğitim (diyabetlinin kendi kendini izlemi ve tedavisi)
- Evde kan glukoz ve keton izlemi

2.1.8.2. Tip 2 DM Tedavisi (36, 46, 47)

- Tıbbi beslenme tedavisi (diyet) ve kilo kontrolü
- Fiziksel aktivite
- Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar (insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, insülin sekretogogları, alfa glukozidaz inhibitörleri) ve gereğinde insülin
- Hasta tarafından kan glukoz izlemi
- Eğitim
- Eşlik eden hastalıkların (hipertansiyon; HT, dislipidemi vb.) tedavisi ve antiagreganlar

2.1.9. Diyabetes Mellitus Tarama Testleri

2.1.9.1. Tip 1 DM Taraması

Rutin tarama için endikasyon yoktur (36). Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır. Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır (27, 37).

2.1.9.2. Tip 2 DM Taraması

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (36).

Obez veya kilolu ($BKİ \geq 25$ kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında >88 cm, erkekte >102 cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

Ayrıca BKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB \geq 140/90 mmHg)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol \leq 35 mg/dl veya trigliserid \geq 250 mg/dl)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedarer yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (27, 36, 37).

2.1.10. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları (48, 49, 50)

2.1.10.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperosmolar nonketotik koma (HNK)
- Laktik asidoz koması (LA)
- Hipoglisemi koması

DKA ve HNK, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HNK'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HNK, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HNK'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. LA, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve oral antidiyabetik) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (28, 29).

2.1.10.2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalıklığı

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları tip 2 DM için henüz aşikar DM'nin ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar (29). Bu dönemde makrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle beraber koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (51, 52, 53).

Makrovasküler komplikasyonların oluşumunu etkileyen faktörleri 3 grupta toplayabiliriz.

A) Diyabete özgü faktörler:

- Metabolik kontrol
- Hiperinsülinemi
- Kadın–Erkek farkı kalkması
- Spesifik diyabetik anjiopati
- Diyabetik nefropati ve hipertansiyon

B) Yaşam şekli ile ilgili faktörler

- Diyet: Obezite, aşırı yağlı gıda, katı yağ tüketiminin yüksek olması, aşırı tuzlu gıda alımı.
- Sigara, alkol kullanımı
- Sedanter hayat

C) Genetik faktörler

- Kalıtsal hastalık riski: Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, subklinik hipotiroidi.
- Irksal ve bireye ait duyarlılık
- Olası aterasklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık.

Kardiyovasküler Hastalıklar: Diyabet kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (24). Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır (54, 55, 56).

Kontrol altına alınmamış diyabetikteki kronik hiperglisemi arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artmasına yol açar ve bu durum LDL'lerin hapsedilmesi için uygun ortamı hazırlar. Böylece insülin yokluğunun aterojen olduğu söylenebilir. Ancak kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan ateroma oluşumunu harekete geçirir. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini arttırır. Birçok hafif diyabetli ya da egzogen insülin tedavisi görenlerde zaman zaman (özellikle açlık durumunda) kan dolaşımında insülin hormonu aşırı derece mevcuttur. Diyabetlilerde aynı zamanda trombosit adezyon ve

agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (54, 55).

Koroner yetersizlik diyabetik olan ve olmayan kişilerde aynı klinik semptomlarla seyrederek. Ancak otonom nöropati gelişmiş diyabetiklerde asemptomatik koroner arter hastalığı olacağı ve sessiz infarktüs gelişebileceği bilinmelidir (57, 58).

Korunma için iyi bir diyabet regülasyonu ve diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, nefropati) tedavisi yaşamsal önem taşır. Antiagregan ajanlar profilaksi amacıyla kullanılabilir (24).

Koroner arter hastalığı olan diyabetiklerin tedavisi diğer hastalarla aynıdır. Diyabetlilerin daha iyi regülasyonu gereklidir, hipoglisemi ataklarından kaçınılmalıdır. Dislipidemi tedavisi için HMG Co-A redüktaz inhibitörleri ve fibratlar, hipertansiyon için ise ACE inhibitörleri tercih edilmelidir. Antiiskemik tedavi gereğinde uygulanır. Medikal tedavi yeterli olmazsa bypass veya anjioplasti yapılabilir. Diyabetiklerde dilate kardiyomyopati de görülebilir. Muhtemelen myokarddaki mikroanjiyopatik değişikliklere ve interstisyumda mukopolisakkarid yapıdaki maddelerin birikimine bağlıdır. Klinikte hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olsun veya olmasın sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kalp yetersizliği ile ortaya çıkabilir (36).

Serebrovasküler Hastalıklar: Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyrederek ve daha yaygın lezyonlar oluşturur. Diyabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diyabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalması olmasına rağmen fibronojen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibronojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Yüksek fibronojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu arttırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik

atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayları da sorgulamalıyız. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (49, 51).

Periferik Damar Hastalığı: Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilmektedir. Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinsten de aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir (59). Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir. Tip 2 diyabette makroanjiyopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları alt ekstremité iskemisi, empotans ve intestinal anginayı kapsar. Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diyabetik ayaktır (60). Diyabetik ayak tedavisinde cerrahi ve hiperbarik oksijen tedavileri önerilmektedir (61). Glukoz kontrol bozukluğu ile vasküler komplikasyonlar arasında birliktelik mevcuttur (62).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir (28). Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombosit oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar (51, 53).

Diyabetik Nefropati: Diyabetik Nefropati, Tip 1 ve Tip 2 DM' un en sık görülen mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3'ini diyabetikler oluşturur. Bu gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin Diyabetik nefropati olduğu anlamına gelir (28). Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir (29).

Diyabetik Nefropati Hastanın Klinik Değerlendirilmesi: Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az beş yıldır diyabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilir. Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir (27, 36).

Mikroalbuminüri: Sağlıklı toplumda idrarda protein atımı 1,5 ug/dk (ortalama 6,5 ug/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı geceki idrardan %25 daha fazladır. Aynı zamanda, aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenlerle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar. İdrar albumin atılımı tablo 2.3.' de verildi (36).

Tablo 2.3: İdrarda albumin atılımı

	24 saatlik idrar
Normal	<30 mg
Mikroalbuminüri	30-300 mg
Klinik albuminüri	>300 mg

Diyabetik nefropatide erken tanı esastır. İlk başvuruda renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve her yıl tekrarlanmalıdır (36). Mikroalbuminüri taramasında “dipstick” metodu veya albümin/kreatinin oranı tercih edilir. Tam idrar tahlili, serum üre ve kreatinini, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, proteinüri ve kreatinin klirensi istenmelidir (27). Eğer idrarda enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisinden sonra proteinüri değerlendirilmelidir. 24 saatlik idrarda 30 mg’ın üzerinde albümin tespiti farmakolojik müdahaleyi gerektirir. Mikroalbuminürisi ve arteriel hipertansiyonu olmayan hastalarda egzersiz, ateş, enfeksiyon, kontrolsüz diyabet ve arteriel hipertansiyon gibi faktörler albümin atılımını etkileyebileceğinden ayrı zamanlarda bakılmış ayrı ölçümün ortalaması alınabilir (27, 36).

Diyabetik nefropati tedavisinde ilk yapılacak iş iyi bir kan şekeri regülasyonudur. Kötü glisemi kontrolü ile nefropatinin sıklığı ve şiddeti arasında doğru ilişki olduğu ve sıkı kontrol ile nefropatinin başlamasının geciktirildiği ve ilerlemesinin yavaşlatıldığı belirtilmektedir (27, 36).

Hipertansif diyabetiklerde ilaç dışı tedavi (tuz kısıtlaması, egzersiz, ideal vücut ağırlığına inme ve sigarayı bırakma gibi) öncelik taşır. Kişiye özgü ilaç tedavisi yapılmalıdır. İlaçlar yan etkileri ve böbrek üzerine koruyucu etkileri göz önüne alınarak seçilmelidir. Diüretik verilmesi pek önerilmez, çünkü diüretikler diyabetik hastalarda lipid dengesini bozarlar ve insülin direncini oluştururlar. Diyabetik hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaç grubudur. Bu ilaçların Diyabetik nefropatiyi durdurduğu, yavaşlattığı ve mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Mikroalbuminüriyi azatlıkları ve böbreği korudukları için normotansif diyabetik nefropatilerde de kan basıncı takibi ile verilebilirler. ACE inhibitörleri tedavisine başladıktan bir hafta sonra kan kreatinin ve potasyum değerlerinin görülmesi gerekmektedir (63, 64). Diyabetik hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, AT II antagonistleri, alfa blokerler ve beta blokerler de kullanılabilir. Aşkar Diyabetik nefropatisi olan hastalarda diyetdeki protein kısıtlanmasının böbrek yetersizliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir. Makroalbuminürisi olan hastalarda tavsiye edilen miktar 0,8 gr/kg/gündür (65). Hipertansif veya ödemli nefropatili hastalarda diyetdeki sodyumun kısıtlanması

gerekir. Ayrıca lipid düşürücü tedavilerinde böbrek koruyucu etkileri bildirilmiştir (66).

Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen GFR evrelerine göre değerlendirilir (36).

1. Evre: GFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m².
2. Evre: GFR 60-89 ml/dk/1.73 m².
3. Evre: GFR 30-59 ml/dk/1.73 m².
4. Evre: GFR 15-29 ml/dk/1.73 m².
5. Evre: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Diyabetik Nöropati: Diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Cinsiyet farkı gözetmez. En sık görülen nöropati periferik simetrik sensöryel polinöropati'dir (özellikle alt ekstremiteleri etkiler) (28, 29). En sık görülen semptomlar karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabet süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluk da devreye girer. Aksonal proteinler ve vaso nervosum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da nöropati patogenezinde rol oynar (29, 67, 68).

Diyabetik Retinopati: Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiji oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrokülüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir (28, 29).

Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3., 4., 6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir. Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diyabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diyabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grupta toplanabilir (69, 70).

Diyabetik retinopatideki temel patoloji mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir. Nonproliferatif retinopatili hastaların bir kısmı proliferatif retinopatiye dönüşür (29).

Tedavide öncelikle olan iyi bir kan glikoz regülasyonu sağlanmasıdır. Yılda en az 1 kez göz kontrolünden geçmelidir. Proliferatif retinopatide ve maküla ödeminde en iyi tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyonudur. Aspirin ya da aldoz redüktaz inhibitörlerinin yararı gösterilmemiştir. Görme kaybını önlemek için gerekli durumlarda cerrahi tedaviye (örneğin vitrektomi) başvurulur (36, 70).

2.2. ANEMİ

2.2.1. Anemi Tanımı

Anemi, eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobinin miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur (71). Hematokrit değeri anemi değerlendirilmesi için doğrudan değerlendirmeye alınabilecek bir parametre değildir. Çünkü diğer parametrelerden dolayı olarak hesaplanan daha kaba bir değerdir. Anemi tanımlamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) erişkinler için hemoglobin değerini erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL olarak belirlemiştir. Bu değerlerin ırklar arasında farklılıklar gösterebileceği kabul edilmiş bunun da 1-2 g/dL civarında olabileceği belirtilmiştir (72).

2.2.2. Anemi Sınıflaması

Anemiler 2 şekilde sınıflandırılabilir.

- 1- Morfolojik sınıflandırma
- 2- Etiyolojik sınıflandırma

2.2.2.1. Morfolojik Sınıflandırma

Morfolojik sınıflamada anemiler MCV değerine göre normositik (MCV: 80-100 fl arasında), mikroistik (MCV< 100 fl) ve makrositik (MCV>100 fl) olarak sınıflandırılır (72).

Mikrositik Anemi (MCV < 80 Fl)

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemi
- Kronik hastalık anemisi
- Sideroblastik anemi
- Kurşun zehirlenmesi

Normositik Anemi (MCV= 80-100 Fl)

- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (solid tümör metastazları, lösemi, lenfoma, miyelom, miyelofibroz)
- Böbrek yetmezliği
- Kronik hastalık anemileri (genelde normositik)
- Akut kanama
- Hemolitik anemiler
- Aplastik anemi
- Karaciğer hastalığı
- Malnutrisyon
- Kombine eksiklik (demir ve vitamin B12 veya folat eksikliği)

- Hipotiroidi
- Skorbüt

Makrositik Anemi (MCV > 100 fL)

- İlaçlar (hidroksiüre, radyoyodin, metotreksat)
- Diyet (vitamin B12, folat eksikliği)
- Diseritropoezis
- Miyelodisplastik sendrom
- Klonal hematolojik hastalıklar
- Herediter hematolojik hastalıklar
- Aşırı alkol alımı, karaciğer hastalıkları
- Hipotiroidizm
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar

2.2.2.2.Etiyopatogenetik Sınıflandırma (73)

1. Kan Kaybı

- Akut kanama anemisi

2. Eritrosit Yapımında Azalma

- Demir eksikliği anemisi
- Sideroblastik anemiler
- Porfirialar
- Kurşun zehirlenmesi
- B12 vitamini eksikliği
- Folik asit eksikliği
- Aplastik anemi
- Dishemapoetik anemiler
- Saf eritrosit aplazisi

- Kronik böbrek yetmezliği anemisi
- Kronik hastalıklarda görülen anemiler
- Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler
- B12 vitamini, folik asit ve demir dışındaki nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler

3. Eritrosit Yıkımında Artma

- Herediter sferositoz
- Herediter elliptositoz
- Herediter stomatositoz
- Akantatositoz
- Piruvat kinaz eksikliği (favizm)
- Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz eksiklikleri
- Hemogloblin S, C, D, E hastalıkları
- Talasemiler
- İmmun hemolitik anemiler
 - İzoantikorlara bağlı–yenidoğanın hemolitik hastalığı
 - Oto immün hemolitik anemiler (sıcak ve soğuk antikorlara bağlı)
 - İlaçlara bağlı (penisilin, metil dopa)
- İmmun olmayan hemolitik anemiler
 - Mikroanjipatik hemolitik anemi
 - Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun)
 - İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler (malarya,bakteri toksinleri)
 - Hipersplenizm

2.2.3. Anemilerde Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

Anemili hastalar genellikle efor kapasitesinde azalma, kolay yorulma, çarpıntı ve nefes darlığı gibi belirtilerle başvururlar. Farklı anemi tiplerinde özel klinik tablolar ve belirtiler mevcuttur. Semptomların şiddeti tek başına hemoglobin düzeyi ile ilişkili değildir. Aneminin derecesi yanında toplam kan hacminde azalma miktarı, aneminin oluş hızı, kalp, damar ve solunum sistemi hastalıkları gibi ilave hastalıkların olması semptomların şiddeti açısından çok önemlidir. Anemili

hastalarda halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, efor dispnesi en sık ve en erken ortaya çıkan semptomlardır. Saptanan en karakteristik fizik muayene bulgusu da solukluktur (74).

Kardiyovasküler belirtiler içerisinde çarpıntı ve efor dispnesi en sık belirtilerdir. Baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, üşüme, kas gücünde azalma, konsantrasyon kaybı sık görülmektedir. Gastrointestinal hastalıklar anemiye neden olabilmektedir. Ayrıca aneminin kendisi de iştahsızlık, bulantı, dispepsi, kabızlık ve ishal gibi belirtilere neden olabilir. Anemili bir hastada gastrointestinal belirti ve bulguların varlığında, aneminin altta yatan bir gastrointestinal hastalığa ait olabileceği hatırlanmalıdır (72).

2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi

Ülkemizde ve dünyada en sık görülen anemi sebebi demir eksikliğidir. Vücudun günlük yitirdiği demirin, gıda ile alınan demir ile kompanse edilemediği zaman ortaya çıkan anemiye demir eksikliği anemisi denmektedir. Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder solukluk, palpasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfen de tanı konulabilir. Pika, kaşık tırnak ve mavi sklera gibi bulguların varlığı demir eksikliği anemisini destekler. Hepatosplenomegali % 10-15 hastada olabilir. Hücrel immunitede azalma yanında infeksiyonlara eğilim, motor gelişmede gecikme, nöropsikolojik bozukluklar ve davranış bozuklukları demir eksikliği anemisinde adı geçen non-hematolojik bulgulardandır. Demir eksikliği için ilk ve en doğru teşhis testi serum ferritin ölçümüdür. Azalmış serum demiri, artmış serum demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin konsantrasyonunun 25 ng/l den az olması demir eksikliği tanısını koydurur. Tedavide demir preparatları kullanılmaktadır. Demir eksikliği anemisi saptanması durumunda tedavinin yanı sıra demir eksikliği anemisi yapan sebeplerden dolayı etiyoloji mutlaka araştırılmalıdır (72).

2.2.4.1. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri (72)

1. Artmış Gereksinim

- Gebelik
- Süt verme
- Gelişme yaşları

2. Artmış Demir Kaybı

- Reprodüktif sistem (Menoraji-metroraji, İntrauterin kontraseptif aletler)
- Gastrointestinal sistem (Kanama, Özefajit, Peptik ülser, İnflamatuvar barsak hastalığı, Hemoroidler, asetil salisilik asit ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Mide ve kolon karsinomları, Herediter anjiyodisplazi, Divertikulozis, Parazitolar)
- Üriner sistem
- Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz
- Kronik kan verenler(donörler)
- Hemostaz bozuklukları
- Solunum sistemi (idiyopatik pulmoner hemosiderozis)

3. Yetersiz Demir Alımı

- Besinsel (Vejetaryen ve yaşlılar)
- Emilim bozuklukları (Aklorhidri, Mide cerrahisi, çölyak hastalığı, Pika)

2.2.5. Megaloblastik Anemiler

Megaloblastik anemiler DNA sentezinin bozulmasından kaynaklanan hastalıklardır. Çoğunlukla kobalamin (vitamin B12) ve/veya folik asit eksikliğine bağlı gelişir. B12 vitamini (Kobalamin); temel fonksiyonu folik asit ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemektir. Besinlerde kobalamin şeklinde bulunan B12 vitamini daha çok hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenemez. Kobalamin mide asiditesi sayesinde buradaki R protein ve intrinsek faktör (IF) ile birleşir, duodenumu geçerek distal ileumdan spesifik reseptörler aracılığıyla emilir. Plazmada transkobalamin II' ye (TCII) bağlanır. Vitamin B12 eksikliğin en sık nedeni yetersiz alımdır. Ancak midede IF eksikliği,

B12-IF kompleksinde bozulma, mide veya distal ileuma yapılan cerrahi girişimler, distal ileum reseptör bozuklukları, TCII anomalileri B12 vitamin eksikliğine yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. Folik asit, vücutta tek karbon metabolizmasında görev yapmakta, pürin ve timidilat sentezi ile fosfolipidler, proteinler, DNA ve nörotransmitterleri içeren biyolojik maddelerin metilasyonu için gerekli tek karbon ünitesini sağlamaktadır. Folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği gibi makrositik anemiye neden olmakla birlikte, nörolojik bulgular oluşturmaması ile B12 vitamini eksikliğinden ayrılmaktadır. Tanıda makrositoz varlığı megaloblastik anemiyi düşündürür, B12 ve folat düzeylerinin eksikliği standart testtir. Megaloblastik anemide replasman tedavisi uygulanmaktadır(75, 76).

2.2.5.1. Folik Asit Eksikliği Sebepleri

1. Gıdalarla yetersiz alım
2. Folik asit gereksiniminin artması
 - Gebelik
 - Çocukluk dönemi
 - Neoplazi
 - Hemodiyaliz
 - Kronik hemolitik anemiler
3. Malabsorbsiyon
 - Tropikal sprue
 - Nontropikal sprue
 - Fenitoin ve barvbiturat gibi bazı ilaçlar
4. Metabolizma bozuklukları
 - Metotrsat, primetamin, triamteren, pentamidin, trimetoprim gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleri
 - Alkol
 - Dihidrofolat redüktaz enzim eksikliği

2.2.5.2. B12 Eksikliği Sebepleri

A. Gıdalarla yetersiz alım

Vejetaryen diyetle beslenme

B- Malabsorbsiyon

1. B12' nin gıdalardan yetersiz alımı

- Gastrik aklorhidri
- Parsiyel gastrektomi
- Asit sekresyonunu önleyen ilaçlar

2. İntrinsik faktörün yetersiz üretimi

- Pernisiyöz anemi
- Total gastrektomi
- İntrinsik faktörün yokluğu veya fonksiyon bozukluğu

3. Terminal ileum hastalıkları

- Tropikal sprue
- Nontropikal sprue
- Rejyonel enterit
- İnce bağırsak rezeksiyonu
- Neoplaziler
- Selektif B12 malabsorbsiyonu (imerslund sendromu)

4. B12 emilimin bozulması

- Diphyllbothrium latum
- Kör lup sendromu

5. İlaçlar

- P-aminosalisilik asit
- Kolsişin
- Neomisin

C- Diğer

1. Konjenital enzim defektleri

2. Transkobalamin 2 eksikliği

3. Nitro oksit

2.2.6. Kronik Hastalık Anemisi

Enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkların seyrinde saptanan ve başka etiyoloji ile ilişkilendirilemeyen anemilere kronik hastalık anemisi denmektedir. Demir eksikliğinden sonra en sık görülen anemi çeşididir. Genellikle hafif-orta düzeyde normositik bir anemidir. Bu tabloyu her biri kronik hastalık olan böbrek yetersizliği, endokrin bozukluklar, karaciğer hastalıkları gibi tablolara eklenen anemiler ile karıştırmamak gerekir (72). Vücut demir depolarının normal olmasına rağmen, hipoferreminin bulunması kuraldır. Anemilerin fizyopatolojisi multifaktöryel olup, altında mutlak veya rölatif hipoeritropoietinemi yatar. Serum demir düzeyi düşüktür (hipoferremi), vücut demir depoları doludur. Patofizyolojisinde eritrosit ömrünün kısalması/hemoliz, gastrointestinal sistemden demir absorpsiyonunun azalması ve anemiye kemik iliği cevabının azalmış olması yatar. Tedavide altta yatan hastalık tedavi edilmelidir (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Diyabet polikliniğinde 01.01.2010- 31.12.2011 tarihleri arasında tip 2 diyabet nedeniyle takipli hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranarak anemi saptanan ve anemi etiyojisine yönelik tetkikleri yapılan 103 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri: DM tanısı ADA kriterlerine göre konan veya DM tanısı ile halen tedavi gören hastalar diyabet kabul edildi. Dünya sağlık örgütü anemi kriterlerine göre; erkeklerde 13 gr/dl, bayanlarda 12 gr/dl değerlerinin altı anemi olarak değerlendirildi. Çalışmaya tip 2 diyabetik ve anemi saptanan hastalar dahil edildi. Dosyalar geriye dönük olarak taranarak tip 2 diyabetik, anemi tetkikleri yapılmış olan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri: Tip 1 DM' li hastalar, verileri eksik olan hastalar, malignite tanısı olan hastalar ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Yaş, cinsiyet, vucut kitle indeksi, öz ve soy geçmiş özellikleri, diyabet süresi, sigara, alkol, antidiyabetik, antihipertansif ve antiagregan kullanımı, hemogram parametreleri, demir, demir bağlama kapasitesi, B12, folat ve ferritin, Hba1c, glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, ultrasonografik inceleme, tomografik inceleme ve endoskopik tetkikleri hasta dosyalarından taranarak hazırlanmış standart forma kaydedildi (EK-1).

Ultrasonografi, BT, üst ve alt gastrointestinal endoskopik tanımlar kaydedildi ve bu yöntemlerle malignite saptama oranı belirlendi.

Anemi tipi demir eksikliği, B12 eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak sınıflandırıldı. Demir düzeyi, ferritin düzeyi düşük, demir bağlama kapasitesi yüksek olan hastalar ve transferin saturasyonu %20' nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi. Demir düzeyi düşük, demir bağlama kapasitesi düşük,

ferritin normal veya yüksek ve transferin saturasyonu normal düzeyde olan hastalar kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi. B12 düzeyi 185 pgr/ml' nin altında olan hastalar B12 eksikliği olarak değerlendirildi. B12 eksikliği ile birlikte demir eksikliği anemisi saptanan MCV düzeyi düşük olan hastalar demir eksikliği grubuna dahil edildi. Anemi derinliğine göre Hb 10 gr/dl altı ve üzeri olarak 2 gruba ayrıldı. Patolojik olarak tanı konan hastalar ve görüntüleme yöntemlerinde malign karakterde kitle saptanan hastalar malignite grubu olarak değerlendirildi. GFR düzeyleri Cockcroft formülüne göre hesaplandı ve 60 ml/dk altı ve üstü şeklinde iki gruba ayrıldı.

Diyabetik anemili hastalarda demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerin analizi yapıldı. Diyabetik anemili hastalarda malignite sıklığı, malignite etiyojisi, anemi tipi ve derinliğinin malignite varlığıyla ilişkisi, malignitenin tespit edilmesinde biyokimyasal parametreler, endoskopik ve görüntüleme yöntemlerinin etkisi ve malignite olmayan bireylerde anemi varlığı ve derinliğine GFR nin etkisinin incelenmesi amaçlandı.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

26.11.2012 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: B.30.2.SAÜ.0.20.05.05050.01.04/5.

3.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, devamlı değişkenler ise ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Diyabet Polikliniğinde takip edilen ve anemi etiyojisine yönelik tetkikleri yapılan 103 Tip 2 DM' li (yaş: 63,3±11.7 yıl, 58 K, 45 E) hasta alındı. Demografik veriler tablo 4.1' de, hematolojik ve biyokimyasal veriler tablo 4.2' de özetlendi.

Tablo 4.1: Demografik veriler

PARAMETRELER	n (%) (n=103)
Yaş (yıl)	63,3±2
Cins (E/K)	45/58 (%43.7/56.3)
BKI (kg/m²)	28.6±4
DM süresi (yıl)	11±8
Ek hastalık	
Hipertansiyon	84 (%81.6)
Hiperlipidemi	31 (%30.1)
Koroner arter hastalığı	19 (%18.4)
Sigara	21 (%20.3)
Alkol	1 (%0.97)
Asetilsalisilik asit	45 (%43.6)

Tablo 4.2: Hematolojik ve biyokimyasal veriler

PARAMETRELER	Ortalama
WBC (K/UL)	8105±2738
RBC (M/UL)	3.9±1
Hb (gr/dl)	9.5±2
Htc (%)	29±6
MCV (fl)	78±11
Plt (K/UL)	318058±114624
Fe (µgr/dl)	38,5±33
*TDBK (µgr/dl)	370,7±106
Ferritin (ng/ml)	118.7±321
**Tr. Sat. (%)	12±10
B12 (pgr/ml)	530±444
Folat (ng/ml)	8.6±4
Sedimentasyon (mm/saat)	37,5±22
Glukoz (mg/dl)	188,49±102
HbA1C (%)	8.09±2
Üre (mg/dl)	49,5±3
Kreatinin (mg/dl)	1.12±0.5
***GFR (ml/dk)	74,2±31

*TDBK: total demir bağlama kapasitesi. **Tr. Sat.(Transferrin saturasyonu): demir/demir bağlama kapasitesi x 100 formülü ile hesaplandı. ***GFR değeri Cockroft formülü ile hesaplandı.

Hastalar anemi paneline göre demir, B12, folat eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak gruplandırıldığında en sık demir eksikliği anemisi idi (tablo 4.3).

Tablo 4.3: Anemi paneline göre etiyoloji

ANEMİ TİPİ	n (%) (n=103)
Demir eksikliği anemisi	72 (%69.9)
Kronik hastalık anemisi	16 (%15.5)
B12 ve demir eksikliği anemisi	13 (%12.6)
B12+ Folat eksikliği anemisi	2 (%1.94)

Hastalar demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak iki gruba ayrıldığında yaş, diyabet süresi, kreatinin düzeyi, glomeruler filtrasyon hızı ve HbA1c parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Demir eksikliği ve kronik hastalık anemili hastaların analizi

PARAMETRE	Demir eksikliği anemisi n (%) (n=85)	Kronik hastalık anemisi n (%) (n= 16)	P
Yaş (Yıl)	63.4±12	62.3±10.5	>0.05
Diyabet süresi (yıl)	11.3±7.7	9.3±7.8	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	1.1±0.4	1±0.3	>0.05
GFR (ml/dk)	75.3±31.5	73.4±26.5	>0.05
HbA1c (%)	8±2.4	8.4±1.9	>0.05

102 hastaya üst gastrointestinal endoskopi uygulandı. Bir hastanın tomografisinde rektum duvarında kalınlaşma nedeniyle kolonoskopi yapıldı, rektumda kitle saptanması nedeniyle üst gastrointestinal endoskopi yapılmadı. Endoskopik olarak özafagus varisi saptanan hastaların ileri incelemesinde bir hasta hepatit B' ye bağlı karaciğer sirozu, bir hasta hepatit C' ye bağlı karaciğer sirozu, üç hastada kriptojenik karaciğer sirozu olarak değerlendirildi. Kitle saptanan hastanın patoloji sonucu ve ülserli hastalardan birinin patoloji sonucu adenokarsinom olarak raporlandı. Endoskopik olarak kanser sıklığı %1.9 oranında saptandı. Endoskopi sonuçları tablo 4.5' de özetlendi.

64 hastaya alt gastrointestinal endoskopi uygulandı. 37 (%35.9) hasta alt gastrointestinal endoskopiye kabul etmediği için yapılamadı. Polip saptanan hastaların patoloji sonuçları; dördünde hiperplastik polip, ikisinde tubuler adenom ve ikisinde tubovillöz adenom saptandı. Endoskopik olarak kitle saptanan bir hastada endokrin tümör, diğer üç hastada da adenokarsinom saptandı. Endoskopik olarak kanser sıklığı %6.3 olarak saptandı. Endoskopi sonuçları tablo 4.6' de verildi.

Tablo 4.5: Üst gastrointestinal endoskopi sonuçları

ENDOSKOPIK TANI	n (%) (n=102)
Normal	20 (%19.6)
Gastrit	56 (%54.9)
Kitle	1 (%1)
Ülser	11 (%10.8)
Özafajit	1 (%1)
Polip	4 (%3.9)
Varis	5 (%4.9)
Gastrektomize	4 (%3.9)

Tablo 4.6: Alt gastrointestinal endoskopi sonuçları

ENDOSKOPIK TANI	n (%) (n=64)
Normal	44 (%68.8)
Ülser	1 (%1.6)
Divertikül	2 (%3.1)
Kitle	4 (%6.3)
Hemoroid	5 (%7.8)
Polip	8 (%12.5)

Hastaların tümüne batin ultrasonografisi yapıldı. Bulgular Tablo 4.7'de özetlendi.

Tablo 4.7 : Hastaların ultrasonografik özellikleri

ULTRASON BULGUSU	n (%) (n=103)
Normal	32 (%31)
Kronik karaciğer hastalığı	4 (%3.9)
Prostat hipertrofisi	3 (%2.9)
Karaciğerde kitle, metastaz	1 (%0.9)
Miyom	2 (%1.9)
Mide duvar kalınlık artışı	1 (%0.9)

43 hastaya torakoabdominopelvik tomografik inceleme uygulandı. Endoskopi işlemlerde patoloji saptanmayan hastaların tomografileri incelendiğinde bir hastada akciğerde kitle, bir hastada primeri bilinmeyen akciğer metastazı, bir hastada batın içi kitle, bir hastada karaciğerde solid kitle, bir hastada akciğer ve kemik metastazı saptandı. Tomografik bulgular tablo 4.8' de verildi.

Tablo 4.8. Hastaların tomografik bulguları

TOMOGRAFİ BULGUSU	n (%) (n:43)
Kitleli lezyon izlenmedi	25 (%58)
Kitleli lezyon izlendi	11 (%25.5)
Midede kitle, duvar kalınlık artışı	2 (%4.6)
Kolonda kitle, duvar kalınlık artışı	4 (%9.3)
Akciğer metastazı	5 (%11.6)
Karaciğer metastazı	3 (%6.9)
Kemik metastazı	1 (%2.3)
Akciğerde solid kitle	1 (%2.3)
Batın içi kitle	1 (%2.3)
Karaciğerde solid kitle	1 (%2.3)

Endoskopi, kolonoskopi, ultasonografi ve tomografi incelemelerinde malignite grubundaki hastaların demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi yönünden analizi tablo 4.9’ da özetlendi.

Tablo 4.9: Malignite grubunun demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi yönünden analizi

	Demir eksikliği (n:85)				Kronik hastalık (n:16)			
	E	K	U	T	E	K	U	T
Üst gis malignite	2 (%2.3)	-	1 (%1.2)	2 (%2.3)	0	-	0	0
Alt gis malignite	-	4 (%4.7)	1 (%1.2)	4 (%4.7)	-	0	0	1 (%6.25)
Akciğer kanseri	-	-	-	1 (%1.2)	-	-	-	0
Primeri bilinmeyen	-	-	-	1 (%1.2)	-	-	-	0
Prostat kanseri	-	-	-	0	-	-	-	1 (%6.25)
Karaciğerde kitle	-	-	-	1 (%1.2)	-	-	-	0
Malignite var	9				2			
Malignite yok	76				14			
P	0.685							

E: Üst gastrointestinal endoskopi, K: Alt gastrointestinal endoskopi, U: Ultrasonografi, T: Tomografi.

Malignite grubu ile malignite saptanmayan grup arasında demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerin analizi yapıldığında sadece sedimentasyon anlamlı derecede malignite grubunda yüksek saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Malignite grubu ile malignite saptanmayan hasta grubu arasında demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerinin analizi

PARAMETRE	Malignite grubu (n:11) (%10.7)	Malignite yok (n:92) (%89.3)	P
Yaş (yıl)	63,7±10	63,2±12	>0.05
Cins (E/K)	6/5	39/53	>0.05
BKI (kg/m ²)	30.1±3.3	28.4±4	>0.05
DM süresi (yıl)	9,9±8	11,1±7.7	>0.05
Hb (gr/dl)	9.7±1.4	9.4±2	>0.05
Htc (%)	29.8±4.7	29.4±6	>0.05
MCV (fl)	81.4±6.5	77.9±11	>0.05
Fe (µgr/dl)	31,9±25.8	39,3±33.5	>0.05
TDBK (µgr/dl)	335,7±92	374,8±107	>0.05
Ferritin (ng/ml)	260.1±588	101.8±273	>0.05
Transferrin saturasyonu (%)	10,9±9.8	11,8±10	>0.05
B12 (pgr/ml)	455,2±521	538,5±436	>0.05
Folat (ng/ml)	10.4±5.1	8.4±3.4	>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	57.2±38.3	35,1±18.4	=0.002
HbA1c (%)	8.1±2.4	8±2.3	>0.05
Glukoz (mg/dl)	234,2±103	183±100.5	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	1±0.2	1.1±0.4	>0.05
GFR (ml/dk)	79,7±23.8	73,6±31.6	>0.05
Albumin (gr/dl)	3.5±0.9	3.7±0.6	>0.05

Malignite grubu ve sadece B12 eksikliği olan hastalar dışlandıktan sonra, anemi tipi (demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi) ile GFR düzeyi (60 ml/dk üstü ve 60 ml/dk altı) arasında ilişki saptanmadı. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Malign hastalar ve B12 eksikliği hastaları dışlandıktan sonra GFR düzeyleri ile anemi tipi arasındaki ilişki

GFR (ml/dk)	Demir eksikliği anemisi (n:76)	Kronik hastalık anemisi (n:14)	P
60 ml/dk >	31 (%40.8)	5 (%35.7)	=0.776
≥ 60 ml/dk	45 (%59.2)	9 (%64.3)	

Anemi derinliğiyle düşük GFR düzeyleri arasında anlamlı ilişki varken, anemi derinliği ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Anemi derinliği ile GFR ve malignite ilişkisi

PARAMETRE	Hb 10 g/dl altı (n:55)	Hb 10 g/dl üstü (n:48)	P
GFR ≥ 60 ml/dk	28 (%50.9)	34 (%70.8)	=0.046
GFR < 60 ml/dk	27 (%49.1)	14 (%29.2)	
Malignite varlığı	7 (%12.7)	4 (%8.3)	=0.537
Malignite yok	48 (%87.3)	44 (%91.7)	

Gastrointestinal kanser saptanan hastaların özellikleri tablo 4.12' de özetlendi.

Tablo 4.13: Endoskopik olarak malignite saptanan hastaların özellikleri

Parametre	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6
Yaş	77	72	55	58	60	77
Cins	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek	Kadın
BKI	32	24	28.3	29	26	35
DM süre (yıl)	20	1	6	10	20	17
Hb	8	7.1	9.6	11.1	9.6	9.7
MCV	88	79.5	72	88	73.7	79
B12	404	184	356	132	276	268
Tr.Sat.	5	2	5	20	3	4
Sedim	115	53	23	39	39	54
HbA1c	7.9	5.5	8.2	13.9	11.1	6.6
Glukoz	125	178	182	277	251	239
Kreatinin	1.4	0.7	0.8	0.9	0.9	1.2
GFR	51	64	92	110	81	50
Albumin	2.4	1.6	3.3	3.8	4.4	3.6
Ultrasonografi	Mide duvarı kalın	Karaciğer kaba granuler	***KC metastazı	Hepato Steatoz	Taşlı kese	Hepato steatoz
Tomografi	Mide duvarı kalın	**AC+KC met+mide duvarı kalın	AC+KC met+ kolonda kitle	Rektumda kalınlaşma	Çekumda kalınlaşma	AC+KC met+ Kolonda kitle
Üst GİS Endoskopi	Gastrik Ülser	Antral kitle	Antral gastrit	-	Duodenal ülser	Gastrit
Alt GİS Endoskopi			Çekumda kitle	Rektumda kitle	Çekumda kitle	Sigmoid kitle
Patoloji	Adenoca	Adenoca	Endokrin Tümör	Adenoca	Adenoca	Adenoca

*Tr. Sat. (transferin saturasyonu), ** AC (akciğer), *** KC (karaciğer)

5. TARTIŞMA

DM, prevelansı günümüzde sürekli artmaktadır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımıyla diyabetik hastalarda yaşam süresi belirgin olarak uzamaktadır. Yaşam süresinin uzaması nedeniyle diayebetik hastalarda komplikasyon sıklığı giderek artmaktadır (18).

Diyabette aneminin etiyojisi multifaktöryel olup böbrek hastalıklarına ek olarak inflamasyonu, besinsel yetersizlikleri, otoimmün hastalıkları, ilaçları ve hormonal değışiklikleri kapsar. Diyabetes mellitus tek başına son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Diyabetik hastalarda anemi gelişiminde nefropati sürecinin önemli rol oynadığı bilinmektedir (77). Diyabetik hastalarda gelişen anemi nefropatinin erken evresinde olabileceği gibi, kronik hastalığa veya maligniteye sekonder olabilir (12, 13).

Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda anemi prevelansı % 19.6-23 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda ortalama diyabet süreleri 4.8-7.5 yıl, yaş ortalaması 52.4-62.2 yıl, ortalama HbA1c %7.9-8.6 idi. Anemiyi etkileyen faktörler diyabet yaşı, kreatinin düzeyi, albuminüri, glomeruler fltrasyon hızı, üriner albumin eksresyonu ve transferin saturasyonu olarak belirlendi. Hba1c yüksekliği bir çalışmada anlamlıyken diğerinde ilişkisiz bulundu. Bu çalışmalarda anemi etiyojisine yönelik bilgi verilmemiştir (78, 79). Çalışmamıza diyabetik anemiler dahil edildiği için prevelans verilemedi. Çalışmamızda ortalama yaş 63,3±1.7 yıl, ortalama diyabet süresi 11±7.7 yıl, ortalama Hb 9.49±1.95 g/dl ve ortalama HbA1c 8.09±2 saptandı (Tablo 4.1-4.2). Diyabetik hastalarda en sık demir eksikliği anemisi (%69.9) tespit edildi (Tablo 4.3). Hastalar demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak 2 ana gruba ayrılarak incelendiğinde 2 grup arasında yaş, diyabet süresi, kreatinin düzeyi, glomeruler fltrasyon hızı ve Hba1c parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Kronik böbrek yetmezlikli diyabetik ve nondiyabetik hastaların alındığı bir çalışmada yaş, cinsiyet ve serum kreatininleri karşılaştırılmıştır. Hemoglobin

seviyeleri kontrol grubuna göre diyabetik hastalarda belirgin düşük bulunmuş ve artmış serum kreatinin düzeyleri, diyabette anemi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (80). Diğer bir çalışmada da buna paralel olarak kreatinin klerensi ile anemi prevalansı ilişkisi belirtilmiştir (79). Çalışmamızda ortalama kreatinin değeri 1.12 ± 0.5 mg/dl, ortalama GFR değeri $74,2 \pm 31$ ml/dk saptandı. 41 (%39.8) hastada GFR 60 ml/dk' nın altında saptandı. Anemili hastalar demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde iki grup arasında GFR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmazken (Tablo 4.4), anemi derinliği ile düşük GFR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.12).

Diyabet ve kanserin ortak kesişim noktaları yüksek yağlı diyet, sedanter yaşam tarzı, obezite, inflamasyon, hiperglisemi ve hiperinsülinemidir (12, 13). Diyabet karaciğer, pankreas, kolorektal, meme, endometrium, rahim ve mesane gibi solid organ kanserlerinin gelişimine katkıda önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir (12, 81, 82, 83). Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda kanser riski ve mortalitesinin arttığı, HbA1c yüksekliğinin önemli bir prediktör olduğu saptanmıştır (81, 84, 85, 86).

Tip 2 diyabetik 9577 ve nondiyabetik 19154 hastanın incelendiği çalışmada diyabetik grupta 661 (%6.9) kanser vakası, nondiyabetik grupta 1364 (%7.1) kanser vakası saptandı. Sırasıyla mide kanseri (16 (%0.2); 46 (%0.2)), kolon kanseri (67 (%0.7); 95 (%0.5)) hastada saptandı. Bu çalışmaya göre tüm kanserler dikkate alındığında diyabetiklerde nondiyabetiklere göre kanser oranının artmadığı ancak diyabetiklerde karaciğer, kolon ve pankreas kanserlerinde artış gözlemlendi belirlendi (87).

Zhang ve arkadaşları tarafından kolorektal kanserlerin dahil edilmediği bir çalışmada Tip 2 diyabetik 7950 hastada kanser sıklığı % 4,6 idi ve pankreas kanseri sıklığının tip 2 diyabetli bireylerde anlamlı olarak arttığı saptandı. Karaciğer ve böbrek kanseri erkek cinsiyette, meme kanseri ve lösemi bayan cinsiyette anlamlı olarak artmış saptandı. Bu çalışmada tip 2 diyabet ile akciğer, mide, özafagus, mesane, prostat ve uterus kanserleri arasında ilişki saptanmadı (88).

Karlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15951 kanserli hastada diyabet prevalansı %6.8, Wideroff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 109581 kanserli hastada diyabet prevalansı %8.05 olarak saptandı. Karlin ve arkadaşlarının çalışmasında; pankreas kanserinde %9.8, kolorektal kanserde %7.7, mesane kanserinde %7.6, meme kanserinde %7, prostat kanserinde %6,4, akciğer kanserinde %5.9 diyabet saptandı. Wideroff ve arkadaşlarının çalışmasında mide kanserinde %0.29, kolorektal kanserlerde %1.04 diyabet tespit edildi (89, 90).

Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus ile karaciğer, pankreas, kolon ve rektum gibi gastrointestinal kanserlerle ilişki tespit edilirken (87), mide kanseri ile bu ilişki saptanmamıştır (91).

Tamer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm nedenlere bağlı üst gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçlarında %2.3, alt gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçlarında %3.7 malignite saptandı (92, 93). Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi saptanan 490 hastanın endoskopik işlemleri incelendiğinde gastroskopide malignite %3.81, kolonoskopide malignite %8.6, gastroskopi ve kolonoskopi birlikte yapılanlarda gastroskopik olarak malignite %3.5 ve kolonoskopik olarak malignite %2.32 oranında saptandı (94). Çalışmamızda diyabetik anemili hastaların üst gastrointestinal endoskopisinde %1.9, alt gastrointestinal endoskopisinde %6.3 malignite tespit edildi (Tablo 4.5, 4.6).

Çalışmamızda tip 2 diyabetik 103 hastanın 11' inde (%10.7) malignite saptandı. Malignite oranı yüksekliği, çalışmamıza kolorektal kanser saptanan hastaların dahil edilmesi nedeniyle olduğu düşünüldü. Malignite tipi olarak; kolorektal kanser (%6.3), mide kanseri (%1.9), prostat kanseri (%0.97), primeri bilinmeyen akciğer metastazı (%0.97), akciğer kanseri (%0.97), batın içi kitle (%0.97) ve karaciğerde solid kitle (%0.97) olarak saptandı. Kolonoskopiyi kabul etmeyen %35.9 hastanın olduğu hesaba katıldığında kolorektal kanser oranının daha da yüksek saptanabileceği düşünüldü. Malignite saptanan hastaların sedimentasyon düzeyi yapılan analizde malignite saptanmayan hastalara göre anlamlı yüksek

saptandı (Tablo 4.10, p: 0.002). İki grup arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, HbA1c, GFR düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.10).

Anemi etiyojisine yönelik röntgen, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır (95). Literatürde diyabetik anemili hastalarda görüntüleme yöntemlerin incelendiği bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda tüm hastalara ultasonografik inceleme yapıldı. Hastaların %31' inde normal inceleme saptanırken, %1.9 malignite tespit edildi (Tablo 4.7). Tomografik inceleme 43 hastaya uygulandı. 25 (%58) hastada normal inceleme saptanırken, 11 (%25.5) hastada 18 farklı malignite bulgusu saptandı. Endoskopik işlemlerde mide ve kolon kanseri saptanan hastaların tümünde tomografik incelemede mide ve kolonda kitle veya duvar kalınlaşması tespit edildi. Ayrıca endoskopik olarak patoloji saptanmayan beş hastada da ek olarak malignite tespit edildi (Tablo 4.8). Tomografik inceleme gerek gastrointestinal endoskopik işlemlerin tanısal verimliliğini artırması, gerekse diğer organ lezyonlarının saptayabilmesi açısından değerlendirildiğinde diyabetik anemi ayırıcı tanısında önemli yer tuttuğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda 11 (%10.7) hastada malignite tespit edildi. Hastaların altısında mide ve kolon kanseri tespit edildi. Malignite tespit edilen hastalar ile tespit edilmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, HbA1c düzeyi, anemi tipi, anemi derinliği ve kreatinin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Sedimentasyon düzeyi malignite saptanan grupta anlamlı olarak yüksekti (p=0,002).

Diyabetik hastalarda anemi tipi ve derinliğinin malignite ilişkisi ile ilgili literatürde bilgi bulunamadı. Çalışmamızda anemi tipleri ve derinliğiyle malignite ilişkisi incelendiğinde demir eksikliği saptanan 9 (%10.5) hastada ve kronik hastalık anemisi saptanan 2 (%12.5) hastada malignite saptandığı, demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinde malignite oranı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9). Anemi derinliğine göre Hb 10 gr/dl' nin altında ve üstünde malignite açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4.12).

Ogunleye ve arkadaşları (87) tarafından yapılan çalışma ışığında diyabetik hastalarda genel olarak kanser taramasına gerek olmadığı söylenebilir. Ancak çalışmamızla paralel olarak değerlendirildiğinde diyabetik anemilerde kanser oranının %10.7 gibi yüksek oranda saptanması ve yapılan çalışmalarda özellikle kolon kanserinin diyabetik grupta daha yüksek saptanması nedeniyle diyabetik anemili hastalarda özellikle sedimentasyon düzeyi yüksek olan hastalarda malignite araştırılması açısından daha dikkatli olunmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tip 2 diyabetik anemili hastalarda anemi etiyolojisi araştırıldı, ultrasonografi, tomografi ve gastrointestinal endoskopi sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya toplam 103 hasta dahil edildi. En sık demir eksikliği anemisi (%69.9) saptandı. Üst gastrointestinal endoskopide iki hastada (%1.9) mide kanseri, alt gastrointestinal endoskopide 4 hastada (%6.3) kolon kanseri saptandı. Endoskopik işlemlerde patoloji saptanmayan hastaların tomografi görüntüleri incelendiğinde 5 hastada ek olarak malignite saptandı. Bunlar sırasıyla bir hastada (%0.97) prostat kanseri, bir hastada (%0.97) primeri bilinmeyen akciğer metastazı, bir hastada (%0.97) akciğerde kitle, bir hastada (%0.97) batin içi kitle ve bir hastada (%0.97) karaciğerde solid kitle idi. Malignite saptanan grupta sedimentasyon düzeyi diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Anemi tipi ve derinliği ile malignite riski arasında ilişki saptanmadı. Diyabetik anemili malignite saptanan grup ile diğer grup arasında anemi tipi ve derinliği arasında ilişki saptanmazken, sedimentasyon düzeyinin anlamlı yüksek saptandı.

Diyabetik anemili hastalarda anemi tipi ve derinliğini dikkate almaksızın özellikle sedimentasyon yüksekliği olan bireylerde malignite taraması ön planda düşünülmelidir. Ayrıca anemi etiyolojisi olarak gastrointestinal inceleme normal olarak değerlendirilen hastalarda tomografik inceleme önerilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. Edit: Yenigün M. Nobel tıp kitabevleri 2.baskı 2001: s: 51-.128.
2. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Edit: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 2109-2143.
3. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A. Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
4. TURDEP-II Ön Sonuçları. http://www.turkendokrin.org/files/file/D_156.pdf. Erişim tarihi 18.11.2012.
5. Wild S, Roglic G, Green A. Global Prevalance of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
6. Goldman L, Ausiello MD. Cecil Textbook of Medicine. Güneş Kitabevi 22. Baskı 2006: 1424-1452.
7. Chacil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35: 491-510.
8. Rawal LB, Tapp RJ, Williams ED, Chan C, Yasin S, Oldenburg B. Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. Int J Behav Med. 2012;19(2):121-33.
9. Bilous R. Anaemia--a diabetologist's dilemma? Acta Diabetol. 2002 Apr;39 Suppl 1:15-9.
10. Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. Acta Diabetol. 2004; 41:13 -17.

11. Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J*. 2011 Jun;35(3):193-8.
12. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
13. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab*. 2011;2011:708183.
14. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis*. 2012 Nov;14(11):1307-12.
- 15- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan; 26 Suppl 1: S5-20.
- 16- Isla Pera P. Chronic complications of diabetes mellitus. Recommendations from the American Diabetes Association 2011. Prevention and management. *Rev Enferm*. 2012 Sep;35(9):46-52.
- 17- Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. *Am J Manag Care*. 2003;9(3 Suppl):S63-80; quiz S81-4.
- 18- Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1332-40.
- 19- Zóka A, Somogyi A, Firneisz G. Type 1 diabetes mellitus: most recent advances in its pathogenesis and treatment. *Orv Hetil*. 2012 Jul 8;153(27):1047-56.

- 20- Saito I. Epidemiological evidence of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in Japan. *Circ J.* 2012 Apr 25;76(5):1066-73.
- 21- WHO (1998) The World Health Report 1998. Life in the 21st Century-a Vision for All. Geneva, Switzerland: WHO.
- 22- Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19:3-7.
- 23- Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet United States, 2003; 2003. www.cdc.gov.
- 24- Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K, et al. Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma. *Türk Kardiyol Dern Arş V.* 2001; 29, Sayı: 5.
- 25- Alberti KGM, Zimmet PZ. For the World Health Organization consultation, definition, diagnosis and classification of DM provisional report of WHO consultation. *Diabetic Med.* 1998;15:539-553.
- 26- The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl.1): S 5-20.
- 27- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.
- 28- Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. (2012). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. s.1373-1378.*
29. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. (2003) *İç Hastalıkları. 2. Baskı. Güneş Kitabevi. s.2279-2343.*

- 30- Feng YF, Yao MF, Li Q, Sun Y, Li CJ, Shen JG. Fulminant type 1 diabetes in China: a case report and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010 Nov;11(11):848-50.
- 31- Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1563–1580.
- 32- Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:215–229
- 33- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–1868.
- 34- American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S88–S90
- 35- World Health Organization Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Classification of Diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 36- TEMD Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2011. Yenilenmiş 5. Baskı. BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti.
37. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.

- 38- Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetol Metab Syndr*. 2009 Dec 4;1(1):25.
- 39- Strycharz M, Bartecka K, Polz-Dacewicz M. The role of viruses in the etiopathogenesis of diabetes mellitus. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(1):257-60.
- 40- Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981 Feb;20(2):87-93.
- 41- de Galan BE, Hoekstra JB. Glucose counterregulation in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001 Jul;18(7):519-27.
- 42- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012 Jul;27(4):269-73. doi: 10.5001/omj.2012.68.
- 43- Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001 Jan;226(1):13-26.
- 44- Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: Diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105:331-345.
- 45- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005 ;52(6):1553-78.
- 46- Florence JA, Yeager BF. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 1999 May 15;59(10):2835-44, 2849-50.
- 47- Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65(3):385-411.

48. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
49. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307–1316.
50. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
51. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diab Res Clin Pract*. 2007;76:S3–12.
52. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998;317:703–13.
53. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.

54. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421–431
55. Non-fasting lipids and risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* (2011) 54:73–77
56. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-50.
57. Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002;147:649-54.
58. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
59. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
60. Frykberg RG, Rogers LC. Emerging evidence on advanced wound care for diabetic foot ulcerations. Proceedings from the Superbones West Conference, Oct 21-24, 2010, Las Vegas. *Podiatry Today* 2011;24(Suppl.1):S1-S16.
61. Londhall M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
62. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME,

Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129–139

63. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.

64. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.

65. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.

66. Heerspink HJ, de Zeeuw D. The kidney in type 2 diabetes therapy. *Rev Diabet Stud*. 2011 Fall;8(3):392-402.

67. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340–344

68. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.

69. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-9.

70. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. Arch Ophthalmol 1990;108:958-64.

71. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 2006; 107: 1747-50.

72. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. (2012). Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. s.187-320.

73. Nalbant S, Karan M.A. İç hastalıkları uzmanının anemiye yaklaşımı rehberi. İç hastalıkları dergisi 2010; 17: 7-15.

74. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1274-80.

75. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. Anemiler. Soysal T, Soycan L.Y.(Editörler). İÜ Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi, No: 25, İstanbul, 2001, s.:9-16.

76. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Edit: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 660-692.

77. US Renal Data System (USRDS) 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.

78. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. Diabetes Care. 2003 Apr;26(4):1164-9.12.

79. Bonakdaran S, Gharebaghi M, Vahedian M. Prevalence of anemia in type 2 diabetes and role of renal involvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011 Mar;22(2):286-90.
80. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, Kawagishi T, Kim CW, Morii H. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol.* 1998 Mar-Apr;11(2):83-6.
81. M. Inoue, M. Iwasaki, T. Otani, S. Sasazuki, M. Noda, and S. Tsugane. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of Internal Medicine* 2006;166;17;1871–1877.
82. E. Weiderpass, G. Gridley, I. Persson, O. Nyrén, A. Ekbom, and H. O. Adami. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Cancer* 1997;71:3;360–363.
83. Sun L, Yu S. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis Sci.* 2012 Jun;57(6):1586-97.
84. HA. J. Sun, H. Ohrr, W. S. Jae, E. Y. Ji, M. Ji, and J. M. Samet. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Journal of the American Medical Association* 2005;293;2;194–202.
85. X. Yang, G. T. C. Ko, W. Y. So et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 2010;59:5;1254–1260.
86. B. B. Barone, H. C. Yeh, C. F. Snyder et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2008;300;23:2754–2764.

87. Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, Evans JM. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. *Br J Cancer*. 2009 Oct 6;101(7):1199-201.
88. Zhang PH, Chen ZW, Lv D, Xu YY, Gu WL, Zhang XH, Le YL, Zhu HH, Zhu YM. Increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in China. *BMC Public Health*. 2012 Jul 28;12:567.
89. Karlin NJ, Dueck AC, Cook CB. Cancer With Diabetes: Prevalence, Metabolic Control, and Survival in an Academic Oncology Practice. *Endocr Pract*. 2012 Sep 14:1-26.
90. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Sep 17;89(18):1360-5.
91. Marimuthu SP, Vijayaragavan P, Moysich KB, Jayaprakash V. Epub 2011 Dec 2. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: Is there an association? *J Carcinog*. 2011;10:30.
92. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U, Akcan Y. Gastrointestinal Endoskopi Sonuçları: Düzce Bölgesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2005;6:31-34.
93. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U, Akcan Y. Alt Gastrointestinal Endoskopi Sonuçlarımız: Düzce Bölgesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2005;6:29-31.
94. Çetinkaya ZA, Sezikli M, Güzelbulut F, Altınöz ME, Değirmenci A, Gökden Y, Özkara S, Sağlam S, Kurdaş Övünç AO. Demir eksikliği anemili hastalarda gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011; 38 (2): 155-159.
95. <http://www.mayoclinic.org/anemia/diagnosis.html>.

8. EKLER

EK-1: Standart veri kayıt formu

AD SOYAD		İŞLEM NO	
YAŞ		CİNSİYET (E-K)	
BMI		EK HASTALIK	
DM SÜRESİ		MENAPOZ	
ÖZGEÇMİŞ		SOYGEÇMİŞ	
SİGARA		ALKOL	
İLAÇ		DEMİR	
WBC		TDBK	
RBC		FERRİTİN	
HB		TRA.SAT(D/DBKX100)	
HTC		B12	
MCV		FOLAT	
RDW		GLUKOZ	
PLT		ÜRE	
SEDİM		KRE	
HBA1C		GFR (Cockroft formülü)	
TPROT		ALB	
USG			
TOMOGRAFİ			
ENDOSKOPİ			
KOLONOSKOPİ			