

24906

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DIABETİKLERİN AKRABALARINDA

DIABET ÖYKÜSÜNÜN

ARAŞTIRILMASI

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

UZMANLIK TEZİ

DR. UĞUR YILMAZ

İZMİR - 1992

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	1
Giriş	2
Genel Bilgi	4
Gereç ve Yöntem	21
Sonuçlar	25
Tartışma	35
Kaynaklar	42
Özet	41

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenciliğim sırasında deneyim, bilgi ve dostluklarından yararlandığım tüm hocalarım, arkadaşlarıma ve bana her zaman destek olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Uğur Yılmaz

GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %70-80'ine bulaşıcı olmayan hastalıklar neden olmakta, bu oran gelişmekte olan ülkelerde bile %40'a ulaşmaktadır.¹ Enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi bu gruptaki hastalıklarda da etkin bir korunmanın, hastalıktan etkilenen kişilerin tek tek tedavisinden daha ucuz ve verimli olacağı bilinmektedir. Buna yönelik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ulusal kuruluşlar tarafından çeşitli programlar geliştirilmektedir.²

Diabetes mellitus, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında en yaygın olanlardan biridir. Bugün dünyamızda en az elli milyon insanın diabetik olduğu belirtilmektedir.³ Haritalarda diabetes prevalansının %2 civarında olduğu ülkeler kuşağında gösterilen^{4,5} Türkiye için benzer bir tahmin yapacak olursak, ülkemizde en az bir milyon kişinin diabetik olduğunu söyleyebiliriz.

Diabetesin kendiyile sınırlı bir klinik durum olmayıp diabetiklerin, retina, böbrekler ve periferik sinirlerde ilerleyici lezyonlara, koroner, serebral ve alt ekstremitelere ait arterlerde ağır ateroskleroza ve benzeri sorunlara aday olduğu bilinmektedir.⁴ Yaygınlığı ve komplikasyonları gözönüne alındığında, yol açtığı morbiditeler ve erken ölümler, para ve işgücü kayıpları nedeni ile önemli bir kamu sağlığı sorunudur.

Günümüzde diabetesle ilgili çabalarımız, daha çok hastalığın ve komplikasyonlarının uygun tedavisine yöneliktir; etkin bir primer korunma ise, önümüzdeki günler için öngörülen hedefler arasındadır. Bu hedefe ulaşmak için her şeyden önce hastalıkla ilgili neden ve risk faktörlerinin iyi tanımlanması gerekir, çünkü ancak bunların engellenmesi yoluyla hastalığa yakalananların sayısı azaltılabilecektir. Bu neden ve faktörlerin tanımlanması için ise laboratuvar araştırmaları ile birlikte epidemiyolojik araştırmalar yararlı ve yol gösterici bilgiler sağlamaktadır. Özelliklerine göre farklı popülasyonlarda diabetes epidemiyolojisi açısından farklı ve ilgi çekici sonuçlar elde edilebilmektedir.

Bu araştırmada diabetes mellitusta ailesel yoğunlaşmayı kendi hasta grubumuzda incelemeyi amaçladık. Sadece hastaların ve kontrol grubunun sorgulanmasına dayanan bu araştırma ile alınacak sonuçların değeri sınırlı olacaktır. Ama daha kapsamlı klinik ve laboratuvar araştırmalara girişmemiz söz konusu olursa kendi hasta grubumuzla ilgili bu tip basit ama temel bilgilere gereksinmemiz olacaktır. Araştırmamız sonuçlandığında araştırmacı ve hastaların vakti dışında herhangi bir parasal ve benzeri maliyet söz konusu olmadığı halde konu ile ilgili deneyim ve yararlı sonuçlar elde ettiğimizi gördük.

GENEL BILGI

Diabetes mellitus: Tanım

Diabetes mellitus, insülinin kısmen ya da mutlak eksikliğinin ve değişken derecede insülin rezistansının kronik hiperglisemiye yol açtığı bir metabolizma hastalığı olarak tanımlanabilir. Daha çok bir karbonhidrat metabolizma hastalığı olarak anılsa da protein ve yağ metabolizmasında görülen anormallikler ve dejeneratif komplikasyonları ile kompleks bir niteliğe sahiptir.^{6,7} Farklı genetik ve çevresel faktörlerin, bu metabolizma hastalığının etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle diabetes mellitusun, ortak noktaları glükoz intoleransı olan heterojen bir grup hastalığa verilen genel ad olduğu söylenebilir.^{8,9}

Diabetes mellitus: Sınıflama

Diabetes mellitusun heterojenitesine bağlı farklı klinik seyirler izlendiğinden, hastalığın bilindiği çok eski çağlardan beri birbirine benzer sınıflamalar yapılmaktaydı.¹⁰ Fakat gerek tanı kriterleri, gerekse sınıflama açısından ortak kavramların kullanılmaya başlanması ise 1980'li yıllarda gerçekleşti. 1979'da A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüsü Ulusal Diabetes Veri Grubunun (NIH NDDG) çalışmalarının sonuçları, WHO tarafından 1980 ve 1985 yıllarında hazırlanan raporlara yol gösterici oldu. 1985

Tablo I. Diabetes mellitus ve glükoz intoleransı
kategorilerinin sınıflandırılması

<p>A - Klinik gruplar</p> <p>** Diabetes mellitus **</p> <ul style="list-style-type: none">* İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM)* İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)<ul style="list-style-type: none">a) Obezite ileb) Obezite olmaksızın* Malnütrisyonu bağımlı diabetes mellitus* Diabetesin başka durum ve sendromlara eşlik ettiği diğer tipler<ol style="list-style-type: none">1) Pankreas hastalıkları2) Hormonal etyolojili hastalıklar3) İlaçlara ve kimyasal maddelere bağımlı durumlar4) İnsülin ve reseptöründe anormallikler5) Genetik kökenli bazı sendromlar6) Diğer <p>** Bozulmuş glükoz toleransı **</p> <ul style="list-style-type: none">a) Obezite ileb) Obezite olmaksızınc) Başka durum ve sendromlarla birlikte <p>** Gestasyonel diabetes mellitus **</p>
<p>B - İstatistik risk grupları</p> <p>(Normal glükoz toleransı olan, fakat belirgin derecede artmış diabetes riski olan kişiler)</p> <ul style="list-style-type: none">a) Daha önce glükoz tolerans bozukluğub) Potansiyel glükoz tolerans bozukluğu

Kaynak: Organisation Mondiale de la Santé. Le diabète sucré.
Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS. Série de rapports
techniques. 727. Genève, 1985'ten aynen alınmıştır

yılında gözden geçirildiği haliyle bugün için halen kullanılan bu sınıflama Tablo I'de yer almaktadır.

Daha önceki bazı sınıflamalarda yer alan tip 1 ve tip 2 diabetes ayrımında daha çok patogenetik mekanizmalar esas alınmaktaydı. Bir karışıklığa yol açmamak için sık kullanılan bu deyimlerin insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diabetes (NIDDM) ile eş anlamlı kullanılması benimsendi.⁴

Tip 1 ve Tip 2 diabetesin ayırıcı özellikleri Tablo II-de yer almaktadır. Ayrıca bilgi verileceğinden genetik açısından bu iki tip arasında bilinen farklar, tabloya dahil edilmemiştir. Bu iki sınıfı birbirinden ayıran sınırın çok kesin olmadığı görülmektedir. Hastaların bir kısmında, bu iki sınıftan hangisine girmesi gerektiği konusunda karar vermekte güçlük çekilebilir. Bazen insülin ile tedavi, ketozise aday olmayan bir hastada da iyi bir glisemi kontrolü için gerekli olabilir. Bu durumda "insüline bağımlı" ve "insülinle tedavi edilen" ayrımını iyi yapmak gerekir.¹¹

Malnütriya bağlı diabetes, malnütrisyonun , özellikle protein malnütrisyonunun yaygın bir sorun olduğu tropikal ülkelerde gözlenen ve bu ülkelerle sınırlı olan bir diabetes tipidir. Muhtelif klinik durumlara sekonder diabetes için başta 60'ı aşkın genetik sendrom olmak üzere çok sayıda primer neden saymak mümkünse de bunlar hep nadir sendromlar olduğundan diabetik popülasyon içindeki oranları çok düşüktür.⁹

Tablo II. Tip 1 diabetes ile Tip 2 diabetesi ayırdeden bazı özellikler

	Tip 1	Tip 2
Eşanlam	IDDM	NIDDM
Başlama yaşı	Genellikle <30	Genellikle >40
Başlangıç	Genellikle ani	Yavaş
Endojen insülin	Minimal ya da yok	Değişken
Vücut ağırlığı	Obez değil	Obez (%80)
Ketozis	Sık	Nadir
İnsülin rezistansı	Bazen	Sık
Diyet	Gerekli	Gerekli, bazen yeterli olabilir
Sulfonilüre	Etkisiz	Etkili
İnsülin	Gerekli	Bazen gerekli (Olguların%20-30'unda)

Kaynak: 12 ve 13 nolu kaynaklardan yararlanılarak hazırlanmıştır.

Bozulmuş glükoz toleransı, daha önce latent diabetes v.b. deyimler yerine kullanılan bir deyimdir. Glükoz toleransının bozuk bulunduğu, fakat diabetes tanısı koymak için kabul edilen kriterlerin mevcut olmadığı durumlar için verilen isimdir. Birçok büyük araştırmada diabet gelişmesi açısından en önemli risk faktörlerinden birisi olarak bulunmuştur¹⁴, ama yine de olguların %50 ila 90'ında diabet gelişmesi söz konusu olmaz.⁷

Diabetes mellitus ve bozulmuş glükoz toleransı tanı kriterleri Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III. NDDG tanı kriterleri

Açlık ya da	:	:	:
glükoz yükmeden	:	Normal	: Bozulmuş Glükoz
sonra geçen saat	:	:	Toleransı (IGT)+# : Diabetes
Açlık	:	<115*	: <140
1/2	:	ve	: ve
ve/veya	:	:	: veya
1	:	<200	: ≥200
ve/veya	:	:	: ≥200
1 1/2 [@]	:	ve	: ve
2	:	<140	: ≥140 ve <200
	:		: ≥200

- * Değerler mg/dl cinsinden, serum ya da plazma glükozu içindir
+ Verilen glükoz miktarı 75 gramdır, gebeler için WHO'nun önerdiği tanı kriterleri gebe olmayanlarıkiyle aynıdır, fakat bozulmuş glükoz toleransı olanlar da diabetik gibi kabul edilir. NDDG'nin gebeler için önerdiği kriterlere bu tabloda yer verilmemiştir.
Buradaki kriterlere uymayan oral glükoz tolerans testleri, non-diagnostik olarak kabul edilir
@ WHO tanı kriterlerinde açlık ve ikinci saate ait olanlar dışındaki değerler dikkate alınmaz.

Kaynak: 4,7 ve 15 no'lu referanslardan yararlanılarak hazırlanmıştır.

Diabetes ve Kalıtım: Tarihçe

Diabetes mellitusa benzer poliürik klinik durumların tanımlandığı en eski metin, Thebes'te bir mağarada bulunan ve İsa'dan önce 1550 yıllarına ait bir papirustur.¹⁰ Yine diabetes deyimini bu tip hastalar için ilk kullanan hekim 1. yüzyılda Anadolu'da yaşayan Kapadokyalı Areteus oldu. Hastalık 3000 yılı aşkın bir süreden beri bilinmesine rağmen pankreasla ilişkili olduğu

vüz yıl kadar önce 1889'da pankreatektomi uygulanan köpeklerin poliürik hale geldiğini gözlemleyen Minkowski tarafından gösterildi. İnsülin ise daha yakın bir zamanda, 1921 yılında Banting ve Best tarafından bulundu.¹⁶

Diabetesin etyopatogenezi ile ilgili bilgilerimiz bu denli yeni olduğu halde çok eski çağlarda bile kalıtımla ilişkisine dair gözlemde bulunan hekimler oldu. V. ve VI. yüzyılda yaşayan Susruta ve Charuka adlı Hint hekimleri, diabetesin bazı ailelerde daha sık görüldüğünü farkettiler. 1574'te Rondolet, 1696'da Morton bazı ailelerde diabetese yatkınlık olduğunu bildirdiler.¹⁷ Bu konuda kantitatif yöntemlerin kullanıldığı ilk çalışmalar ise bu yüzyılın ilk yarısında yapıldı. Bu çalışmaları başlıca aile araştırmaları, ikiz araştırmaları, popülasyon incelemeleri ve laboratuvar araştırmaları olarak gruplandırabiliriz.

Diabetes ve Kalıtım: Aile araştırmaları

Bu bölümde bugüne kadar yapılan bazı aile araştırmalarının sonuçlarına kronolojik sırayla değinelecektir. Çoğunlukla birbirinden farklı yöntemlerin kullanıldığı, farklı kriterlerin ve hasta gruplarının araştırıldığı bu araştırmaları kendi aralarında karşılaştırmak ve gruplandırmak güç olduğundan ayrı ayrı ele alınacaklardır.

Diabetes ile ilk spesifik aile araştırmasını yapanlar Pincus ve White adlı Amerikan hekimleri oldu. 1933'te sonuçlarını yayınladıkları araştırmalarında

diabetiklerin anne ya da babalarında diabetes görölme oranını %8.3, kontrol olgularınıninkinde ise %2.0 olarak buldular. Aynı araştırmada diabetiklerin kardeşlerinde diabetes görölme oranı ise % 10.5'tu. Araştırmacılar bir farklılık gözlelemedikleri için bu araştırmalarında diabetes tipleri açısından bir ayırım yapmadılar ve diabetes için otozomal resesif geçişin söz konusu olabileceği sonucuna vardılar.^{18,19}

Bunun ardından diabetes tipleri arasında farklılık gözleleyen bazı araştırmacılar, bunlar için ayrı ayrı kalıtımsal geçiş biçimleri tanımladılar.

1934'te İngiliz hekim Camidge "erken başlangıçlı ağır diabetes"te resesif bir genin, "geç başlangıçlı hafif diabetes"te dominant bir genin rol oynadığı sonucuna vardı.¹⁹

Diabetiklerin aile bireyleri ile ilgili olarak 1950'li yıllarda birçok araştırma yapan Steinberg de diabete yatkınlığın resesif bir gene bağlı olduğu sonucuna vardı.¹⁹

1963'de Rodezya'lı Afrikanerlerde diabetes ile ilgili verilerini yayınlayan Gelfand ve Forbes, aileleri ile ilgili sorguladıkları 50 diabetik hastanın sadece birinin ailesinde diabetes saptadıylarsa²⁰ da daha sonraki araştırmalar, Afrika'lı olgularda kalıtımın çok az rol oynayabileceği gözlemini doğrulamadı.

1966'da Cooke ve arkadaşları, her ikisi diabetik olan çiftlerin çocuklarında diabetes oranını %4.4 olarak

buldular. Diabetesi erken yaşta başlayanların çocuklarında diabetes riskinin daha yüksek olduğunu saptadılar. Hesapladıkları insidansa göre bu çocukların en fazla dörtte biri hayatlarının herhangi bir döneminde diabetik olmaya adaydı. Resesif genle geçiş söz konusu olsa bu oranın %100 olması gerekeceğinden resesif gen ihtimalinden uzaklaştılar.²¹

1968'de doğu yerlilerinin ve zencilerin çoğunluğu oluşturdukları Trinidad'da yapılan bir epidemiolojik araştırmada diabetiklerin % 33.7'sinin diabetik akrabaya sahip olduğu saptandı.²²

1969'da Kahn ve arkadaşları diabetik çiftlerin çocuklarında diabetes oranını, tekrarlanan oral glükoz tolerans testi v.b. testlerle %41'in üzerinde buldular. Bu testler öncesi bilinen diabetes oranının %8.8 olması bu tip araştırmalarda özgün testlerin sensitiviteyi belirgin ölçüde arttırdığını gösterdiler.²³

Köbberling, 1971'de sadece oran vermekle yetinmeyip yaşa göre düzeltme yapma yoluna gitti ve diabetiklerin kardeşlerinde 85 yaşına kadar diabetik olma ihtimalini % 25.8 olarak hesapladı. Aynı araştırmacı, obez olmayan diabetiklerde kalıtımın daha fazla rol oynadığını gözlemledi.²⁴

Diabetikler ve akrabaları ile ilgili elde ettiği bilgileri istatistik yöntemlerle değerlendiren Darlow ve arkadaşları da benzer hesaplamalar yaparak diabetesi 25 yaşından önce başlayanların birinci derece akrabalarında

diabetes riskini 25 yaş için %8, 85 yaş için de %25 olarak hesapladılar. Normal popülasyon için tahmin edilen risk ise sırasıyla %1.3 ve %9.2'ydi.²⁵

Tattersall ve Fajans, diabetik çiftlerin çocuklarında yaptıkları incelemede bilinen diabetes oranını %11.5 bulurken oral glükoz testi yapılan çocukların %23'ünde "latent diabetes" saptadılar; bu araştırmanın sonuçları daha çok "erişkin başlangıçlı diabetes" ile ilişkiliydi.²⁶

Beaty ve arkadaşları 1982'de yayınladıkları çalışmalarında ortalama sekiz yıllık takip sonrasında, NIDDM'luların birinci derece akrabalarında diabetes mellitus gelişme riski açısından en önemli göstergenin glükoz tolerans testi sonucu olduğunu bildirdiler.²⁷

Chern ve arkadaşları, diabetes başlangıç yaşının diabetiklerin çocuklarındaki diabetes riski ile ilişkisini IDDM'li hastalarında araştırdılar, diabetes başlangıç yaşının 10'un altında olması ile riskin belirgin oranda arttığını gösterdiler.²⁸

Güney Afrika'lı hekimler Omar ve Asmal, diabetes başlangıç yaşı 35'in altında ve NIDDM'u olan Güney Afrikalı Afrikaner ve Hintlerin sırasıyla %80 ve %37'sinin aile öykülerini diabetes açısından pozitif buldular.²

Joslin kliniğinin hasta kayıtlarından yararlanarak buldukları IDDM'luların çocuklarında yaptıkları incelemede, Warram ve arkadaşları, diabetik annelerin çocuklarında diabetes riskini 20 yaş için %1.3, babalarinkinde ise %6.1

buldular, bu farkın diabetik annedeki selektif perinatal kayıp ya da benzeri nedene baęlı olabileceęini dūşündüler³⁰.

Diabetesi olan gebelerin anne ve babalarında diabetes varlığını araştıran Martin ve arkadaşları bu gebelerin %33'ünün annesinin diabetik olduğunu saptarken sadece % 9'unun babası ile ilgili diabetes öyküsü aldılar. Diabetik annedeki intrauterin çevrenin çocukta diabete yatkınlık açısından rol oynayabileceği sonucuna vardılar.³¹

Diabetik çocukları olan NIDDM'lıların diabetik olmayan çocuklarında araştırma yapan Leslie ve arkadaşları, bu çocuklarda açlık plazma glükozu, HbA_{1c} oranı, insülin, C-peptid ve glükagon konsantrasyonlarının kontrol olgularına göre daha yüksek bulunduğunu gözleyerek bu çocuklarda önemli metabolik bozuklukların varlığını gösterdiler.³²

Benzer bir araştırmada Haffner ve arkadaşları diabetiklerin çocuklarında insülin konsantrasyonunu yüksek buldular. Bunun bu çocukların önemli bir kısmının prediabetik olduğu anlamına geleceğine işaret ettiler.³³

Morris ve arkadaşları, obezler arasında yaptıkları geniş bir epidemiolojik araştırmada, beyaz kadınlarda NIDDM etyolojisinde obezite ve ailede diabetes öyküsünün pozitif sinerjistik rol oynadığını gösterdiler.³⁴

Chaieb ve arkadaşları, Fransa'da IDDM'li çocukların tanı sırasındaki ayırdedici özelliklerini inceledikleri çalışmalarında hastalarının %28'inin NIDDM'li, %12'sinin IDDM'li akrabası olduğunu buldular.³⁵

1990'de yayınlanan Romanya kökenli bir araştırmada diabetik hastalar tip 1, tip 2 ve ara tip olarak üç grupta inceleyen Cheta ve arkadaşlarının olgularının %24'ünün diabetik birinci derece akrabası mevcuttu. Tip 1 ve ara tipteki hastaların akrabalarının çok önemli bir bölümündeki diabetes tipi tip 2 iken tip 1'li olguların diabetik akrabalarının yine yarıya yakınına tip 2 diabetikler oluşturuyordu.³⁶

Etyopya'da aile öykülerine yönelik bir çalışmada birinci derece akrabalarda diabetes açısından pozitiflik oranı, NIDDM'lularda %39, IDDM'lularda %3 olarak bulundu.³⁷ Bir sonraki yıl yayınlanan Tanzanya kökenli bir araştırmada ise diabetiklerin %22.5'inde diabetes açısından aile öyküsü pozitif bulundu.³⁸

Allen ve arkadaşları 1991'de yayınlanan çalışmalarında IDDM'luların çocuklarında IDDM oranını %3.5 olarak bulurken Chern ve arkadaşları gibi diabetes başlangıç yaşının 10'un altında olması ile çocukta diabetes riskinin belirgin derecede arttığını bildirdiler.³⁹

Türkiye'de de bu konuda benzer araştırmalar yapıldı. Aksan ve arkadaşları Ankara Numune Hastanesi'ndeki diabetik hastaları arasında aile öyküsü pozitif olanların oranını %21.6 olarak buldular.⁴⁰ Hatemi ve arkadaşlarının olguları içinse bu oran %28'di, bu araştırmacıların aile öyküsü pozitif olan olgularında diabetes komplikasyonları yaklaşık iki kez daha sıktı.¹⁸

Alemdaroğlu tarafından Cerrahpaşa Tıp Fakütesi'nde 1976'da hazırlanan benzer bir tez çalışmasında diabetiklerin kardeşlerinin %8'inde diabetes bulunurken bu oran diabetik olmayanlar için on kat daha düşüktü. Anne, baba ve çocuklarda diabetes oranı diabetiklerde, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken aradaki küçük fark istatistik olarak anlamlı değildi.⁴¹

1990'da Arıoğlu tarafından Ulusal Endokrinoloji Kongresi'nde ve aynı yıl Satman tarafından EASD Kongresi'nde tebliğ edilen çalışmalarda, muhtemelen büyük ölçüde aynı olgular esas alınıyordu. Bu çalışmalarda tüm akrabalar göz önüne alınarak yapılan sorgulamalardan elde edilen sonuçlara göre tip 1 diabetesi olanların %53.5'inde, tip 2 diabetesi olanların %59.5'inde diabetes açısından aile öyküsü pozitif bulundu. Tip 1 diabetesi olanların diabetik akrabalarının %91'indeki diabetes tipi, tip 2'ydi.^{42,43}

1991'de EASD kongresinde sunulan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne ait bir araştırmada da diabetiklerin annelerindeki diabetes oranı, babalarındakinin yaklaşık üç katı (%12.5'a karşın %4) bulundu, anne tarafındaki diabetik ikinci derece akraba oranı da daha yüksek bulundu⁴⁴.

Burada belirtilmeyen araştırmalar da göz önüne alınacak olursa, diabetesle ilgili aile araştırmalarının çok sık başvurulan bir yöntem olduğu görülebilir. Alınan sonuçlar ailesel yoğunlaşmanın tip 2 diabeteste daha belirgin olduğunu gösterirken bazı kanıların aksine tip 1

diabetes için de uzun takip ve sensitif testler ile küçümsenmeyecek oranlar bulunmuştur.

Diabetes ve heredite: ikiz araştırmaları

Araştırılan olgularla yaş ve genetik açıdan daha fazla yakınlıkları söz konusu olduğundan ikiz kardeşlerde yapılan araştırmalar son derece yararlı sonuçlar sağladı. Askerlik, doğum ve hasta kayıtları ya da kampanyalar yolu ile tespit edilen ikizler ile yapılan bazı araştırmaların sonuçları

Tablo IV. Diabetesle ilgili ikiz araştırmalarında saptanan

Araştırmacı	Ülke	Kaynak	diabetes tipi ya da hasta yaşı	konkordans oranı	
				monozigot	dizigot
White	A.B.D.	45	hepsi	%48	%3
Gottlieb	A.B.D.	46	≥40	%70	%4
Gottlieb	A.B.D.	46	<40	%10	%3
Tattersall	İngiltere	47	≥40	%43	
Tattersall	İngiltere	47	<40	%20	
Barnett	İngiltere	48	NIDDM	%91	
Barnett	İngiltere	48	IDDM	%54	
Kazuya	Japonya	49	NIDDM	%83	%40
Kazuya	Japonya	49	IDDM	%45	%0
Kaprio	Finlandiya	50	Tip 2	%34	%16
Kaprio	Finlandiya	50	Tip 1	%25	%5

Kaynak: ilgili kaynaklardaki verilerden yararlanılarak hazırlanmıştır.

tablo IV'te yer almaktadır. Daha çok tek yumurta ikizlerinin incelendiği bu araştırmaların bazılarında çift yumurta ikizleri de ele alınmıştır. Bu araştırmalarda konkordans olarak kastedilen, ikizlerden her ikisinin de diabetik olmasıdır; biri diabetik olan ikizlerden diğeri diabetik değilse bu çift, diabetes açısından diskordandır.

Sonuçlara genel olarak göz atılacak olursa uygun testler ve takip ile monozigot ikizlerde konkordans oranının NIDDM'ta %100'e yaklaştığı, IDDM'ta ise %50 düzeyinde kaldığı görülmektedir. Dizigot ikizlerde görülen konkordans oranı da toplumdaki prevalans oranlarına göre beklenenin üzerinde olmakla birlikte monozigot ikizlere göre düşük kalmaktadır. Ülkemizde yapılmış bir çalışması mevcut değildir.

Diabetes ve kalıtım: Popülasyon

incelemeleri

Nauru, Pasifik Okyanusu'nda 21 km²'lik 8000 nüfuslu bir ada devletidir. İlk yerleşim 16. yüzyılda gerçekleşmiş ve ardından göç ve dışarıdan evlilik çok fazla söz konusu olmamıştır. Son yıllarda keşfedilen fosfat yatakları sayesinde bugün kişi başına gelir Kuveyt'in bile üzerindedir.⁵¹ Yaşam biçiminde bu hızlı değişme sonrasında bu ülke aynı zamanda dünyanın en yüksek diabetes prevalanslarından birini barındırmaktadır. Günümüzde 60

yaşın üzerindeki saf kan Nauru'lulardaki diabetes prevalansı %83 olark bulunmuştur. HLA tiplmesiyle yabancı gen taşıdığı belirlenenlerde ise bu oran %17'ye inmektedir.^{52,53}

Diabetes prevalansının bu denli yüksek olduğu bir diğer toplum da A.B.D.'nin Arizona eyaletinde yaşayan Pima yerlileridir. Bu popülasyonda 35 yaşın üzeridekilerde diabetes prevalansı %50'dir ve bir çok ailede diabetesin otozomal dominant özellikte geçiş görüldüğü bildirilmiştir. Toplumda glüköz toleransının bimodal dağılımı da diabetes gelişiminde tek bir genin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^{52,53}

Tip 1 ve Tip 2 diabetesin genetiği

Aile ve ikiz araştırmaları, kalıtımın tip 2 diabetesde daha fazla rol oynadığını gösterse de tip 1 diabetesin genetiği ile ilgili bilgilerimiz daha fazladır.

Tip 1 diabetes günümüzde genetik olarak programlanmış bir otoimün hastalık olarak nitelendirilmektedir⁵⁴. HLA gruplarıyla tip 1 diabetes arasındaki ilişkinin bulunması, tip 1 diabetes genetiği ile ilgili önemli bir aşama oldu. Özellikle HLA-DR tiplmeleri yapılmaya başlandıktan sonra oldukça anlamlı sonuçlar elde edildi. Bugün tip 1 diabetiklerin tamamına yakınında HLA-DR3 ve/veya HLA-DR4 antijenlerinin pozitif olduğu bilinmektedir.

Bu antijenlerin toplumdaki bireylerde ve tip 1 diabetiklerde bulunma oranı tablo V'te gösterilmektedir.

Tablo V. IDDM'lilerde ve normal kişilerde HLA-DR2, HLA-DR3 ve HLA-DR4 görülme sıklıkları

	Diabetik olgular	Sağlıklı kişiler
DR2	%4	%28
DR3	%70	%32
DR4	%78	%34
DR3 ve DR4	%51	%7
DR3 ve/veya DR4	%97	%59

Kaynak: 55 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablodan da anlaşılacağı gibi Tip 1 diabetiklerin %97'si HLA-DR3 ve DR4 antijenlerinden en az birini taşıırken sağlıklı kişilerde bu oran %59'dur. Bu arada DR2 pozitif olanlarda Tip 1 diabetes riski düşük bulunmuştur.

Tip 1 diabetesi olan ikizlerden DR3ve DR4 antijenlerinin ikisini birden taşıyanlarda konkordans oranı daha yüksek bulunmuştur.⁵⁶ Tip 1 diabetiklerle aynı haplotipleri paylaşan birinci derece akrabalarda diabetes riski artmaktadır^{57,58}. Adacık hücre antikörlerinin varlığı,

diabetiklerin akrabalarında bir diğer gösterge olarak incelenmektedir. Yeni diabetiklerde %60 ila 80 arasında görülen bu antikora normal kişilerin %1 'inden azında raslanmaktadır⁵⁹. Kompleman fikse eden ya da restriksiyon yapan gibi daha spesifik adacık hücre antikoları tanımlanmaktadır. Kompleman fikse eden adacık hücre antikolarının pozitifliği ile göreceli risk 188.5'a yükselmektedir.⁵⁷

Son yıllarda DNA dizilimlerinin araştırılmasının kolaylaşması ile DQB geninin 57. pozisyonundaki amino asit cinsinin tip 1 diabetes patogenezi açısından önem taşıdığı gösterilmiştir.^{59,60}

Tip 2 diabeteste HLA gruplarıyla ilişki saptanmamıştır. Risk faktörlerine yönelik laboratuvar araştırmaları sınırlıdır. Pima yerlilerinde yapılan incelemeler, hastalığın gelişiminde hiperinsülinemi ve insülin resistansının eşlik ettiği bozulmuş glükoz toleransı (impaired glucose tolerance) aşamasından sonra beta hücre disfonksiyonu ile birlikte diabete dönüşümün olduğunu göstermiştir.^{61,62} Tip 2 diabetesten sorumlu genlere yönelik araştırmaların sonuçları, henüz belirgin genetik göstergeler tanımlamak için yeterli değildir. Risk faktörlerine yönelik epidemiolojik araştırmaların bulguları, halen Tip 2 diabetes ile ilgili bilgilerimizin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu grupları

Araştırma sırasında 30 Ekim 1991 - 30 Haziran 1992 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Diabetes Polikliniğinde araştırmacı tarafından ilk kez görülen 185 diabetik hasta sorgulandı. Hastalardan birinci derece akrabaları (anne, baba, kardeş, çocuklar), ardından ikinci derece akrabaları (birinci derece akrabaların anne, baba, kardeş ve çocukları) ve eşleri hakkında bilgi istendi. Anne ya da babası farklı kardeşler, olguların doğumundan önce ölen ya da tanımaya fırsat bulamadıkları akrabalar araştırmaya dahil edilmedi. Her bir akraba için diabetes olup olmadığı, yaş (veya ölüm yaşı), cinsiyet ve halen hayatta olup olmadığı öğrenilerek ve nümerik kodlar kullanılarak önce hazırlanan formlara, ardından bilgisayar kütüğüne kaydedildi. Ayrıca olgularla ilgili olarak ta boy ve ağırlık, diabetes yaşı (diabetes tanısının kaç yıl önce konduğu), saptanmış olan diabetes komplikasyonları, son açlık serum glükozu değeri ve HbA1 oranı, diabetes tipi ve aldığı tedavi tipi kaydedildi.

Bir yandan diabetik olguların sorgulanması sürerken aynı polikliniğe ya da dahiliye polikliniklerine başvuran ve diabetik olmayan (diabetes tanısı yok ve AKŞ

<115 mg/dl) kişiler aynı şekilde sorgulanarak bir kontrol grubu oluşturulmaya başlandı. Her bir diabetik olgu için aynı cinsten ve yaş farkı en fazla bir olan bir kontrol olgusu sorgulandı. Sadece 19 ve 89 yaşındaki iki olgu için bu yaşlarda diabetik olmayan ile karşılaşılmadığından 4 yaş farklı bireyler araştırıldı. Olguların birbiriyle akaba olmamasına dikkat edildi.

Hesaplamalar

Olguların yaşı, içinde bulunulan yıldan doğum yılı çıkarılarak bulundu, yaştan diabetes yaşı çıkarılarak diabetes başlangıç yaşı hesaplandı. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) değerleri ise, kg cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edildi.

Diabetik grubunun ve kontrol grubunun özellikleri Tablo VI ve VII'de gösterilmektedir.

İstatistik değerlendirme

Olgularla ilgili elde edilen verileri depolamak, deskriptif istatistikleri yapmak ve akrabalar arasında diabetik oranını belirlemek için Microsoft Works 2.0 versiyonunun veri tabanı fonksiyonlarından yararlanıldı. Bulunan oranlar ise iki oran arasındaki anlamlılık testi ile karşılaştırıldı.

Tablo VI. Diabetik ve kontrol grubunun özelliklerinin karşılaştırılması

	Diabetik grup	Kontrol grubu
Toplam kişi	185	185
Erkek/Kadın	77 / 108	77 / 108
	%42 / %58	%42 / %58
Yaş*	55.3 ± 13.0	54.9 ± 13.0
	(19 - 89)	(23 - 85)
Boy*	1.63 ± 0.09 m	1.64 ± 0.08 m
	(1.35 - 1.82)	(1.44 - 1.82)
Ağırlık*	68.0 ± 12.9	68.4 ± 9.4
	(42 - 108)	(44 - 105)
BMI*	25.7 ± 4.5	25.4 ± 3.6

* Aritmetik ortalama ± standart sapma

Tablo VII. Diabetik grubunun özellikleri ve saptanan komplikasyonların oranları

Diabetes yaşı*	7.2 ± 7.4
Diabetes başlangıç yaşı*	...	48.2 ± 12.9
Tip 1 oranı	14/185 = %8
Tip 2 oranı	171/185 = %92
Koroner arter hastalığı	%26
Retinopati	%27
Nöropati	%25
Nefropati	%24
Hipertansiyon	%20
Açlık serum glükozu*	..	196 ± 93 (41 - 524)
Hemoglobin A _{1c} *	%9.5 ± 2.9 (5.3 - 16)

* Aritmetik ortalama ± standart sapma

SONUÇLAR

Her iki grupta da öncelikle birinci derece akrabalar arasında diabetik oranları bulunarak karşılaştırıldı. Diabetiklerin hem anne-baba, hem kardeş, hem de çocuklarında diabetik oranı daha yüksek bulundu. Anneler ve kardeşler için daha belirgin olan fark istatistik olarak anlamlı bulundu (Tablo VIII).

Tablo VIII. Birinci derece akrabalarda diabetes oranı açısından diabetik ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Diabetik grup		Kontrol grubu		
Baba	(19/185)	%10.3	(16/185)	%8.6	a.d.
Anne	(31/185)	%16.8	(15/185)	%8.1	p<0.01
Kardeşler	(71/587)	%12.1	(12/536)	%2.2	p<0.001
	(50/185)	%27.0	(8/185)	%4.3	p<10 ⁻⁹ *
Çocuklar	(5/524)	%1.0	(0/469)	%0	a.d.
	(5/185)	%2.7	(0/185)	%0	p<0.02*
Es	(20/169)	%11.8	(14/177)	%7.9	a.d.

a.d. Fark anlamlı değil

* Diabetik kardeşi ya da çocuğu olan olgu sayısı toplam olgu sayısına oranlanmıştır.

Tabloda diabetik olmayanların çocuklarından hiçbirinin diabetik olmadığı farkedilebilir. Ama diabetik grubunda da diabeti olduğu bildirilen çocuk sayısı azdır. Yine tabloda yer almayan bir bulgu ise diabetik grubunda on bir olgunun iki, üç olgunun üç ve bir olgunun beş kardeşinin diabetik olmasıdır. Kontrol grubunda ise sadece dört olgunun iki kardeşi diabetik olup daha fazla diabetik kardeşi olan saptanmadı. Kan bağı olmasa da eşler için de oran hesaplandı, diabetiklerin eşlerinde diabet oranı daha yüksek bulundu, ama fark anlamlı bulunmadı.

Olgular ve kardeşler, cinsiyetlerine göre ayrılarak diabetik kardeş oranları bulundu (Tablo IX). Erkek diabetiklerin kız kardeşlerinde diabetes, kadın diabetiklerin de erkek kardeşlerinde diabetes daha sık bulundu. Birinci durum için fark anlamlı bulundu.

Diabetik olguların ikinci derece akrabalarında da diabetes oranı daha yüksek bulundu. Bu akraba grupları tek tek ele alındığında fark sadece babanın babası, dayı ve teyzeler için anlamlı bulundu. Bu akraba grupları kendi aralarında anne ve baba tarafında olmalarına göre birleştirildiğinde fark anlamlı bulundu (Tablo X).

Tablo IX. Olguların ve kardeşlerinin cinsiyetine göre diabetes pozitifliği oranı

		K A R D E Ş	
		ERKEK	KADIN
O D i L A B E G T U	E R K	11/122	25/125
		%9.0	%20.0
		P<0.01	
U K	K A D I N	23/174	19/166
		%13.2	%11.4
		a.d.	
O K L N T R O L U	E R K E K	2/107	2/63
		%1.9	%3.2
		a.d.	
U L	K A D I N	2/185	6/181
		%1.1	%3.3
		a.d.	

a.d. Fark anlamlı değil

Tablo X. Anne ya da babanın anne ya da babasında diabetes sıklığı

	Diabetik grup	Kontrol grubu	
Anneanne	6/90 = %6.7	2/74 = %2.7	a.d.
Annenin babası	2/61 = %3.3	0/54 = %0	a.d.
Babaanne	2/85 = %2.4	1/84 = %1.2	a.d.
Babanın babası	4/43 = %9.3	0/43 = %0	$p \leq 0.05$
Annenin anne ve babası	8/151 = %5.3	2/128 = %1.6	$p \leq 0.05$
Babanın anne ve babası	6/128 = %4.7	1/127 = %0.8	$p \leq 0.05$
Anne ve babanın anne ve babası	14/279 = %5.0	3/255 = %1.2	$p \leq 0.05$

a.d. Fark anlamlı değil

Tablo XI. Anne ya da babanın kardeşlerinde diabetes sıklığı

	Diabetik grup	Kontrol grubu	
Amca	15/194 = %7.7	10/200 = %5.0	a.d.
Hala	5/149 = %3.4	3/133 = %2.3	a.d.
Dayı	18/229 = %7.9	4/164 = %2.4	$p \leq 0.02$
Teyze	23/241 = %11.0	9/226 = %4.0	$p \leq 0.005$
Babanın kardeşleri	20/343 = %5.8	13/333 = %3.9	a.d.
Annenin kardeşleri	41/439 = %9.3	13/390 = %3.3	$p \leq 0.0005$
Annenin ve babanın kardeşleri	61/782 = %7.8	26/723 = %3.6	$p \leq 0.05$

a.d. Fark anlamlı değil

Olgular ve birinci derece akrabalar bütün olarak ele alındığında sorgulanan diabetikler arasından 82'sinin (%44.3), kontrol grubunda ise 28 kişinin (%15.1) en az bir diabetik birinci derece akrabası olduğunu gördük. Olguları bazı özelliklere göre gruplandırarak bu gruplarda birinci derece akrabası olanların oranını hesapladık.

Cinsiyete göre yaptığımız ayırimda birinci derece diabetik akraba varlığı açısından önemli fark bulmadık (Tablo XII).

Vücut kitle indeksine (BMI) göre yaptığımız incelemede diabetiklerin oluşturduğu gruplar arasında önemli farklar saptamadık (Tablo XIII).

Tablo XII. Cinsiyete göre diabetik birinci derece akrabası olanların oranı

	Diabetik grup	Kontrol grubu	
Bütün olgular	82/185 = %44.3	28/185 = %15.1	p<0.000000005
Erkek	36/77 = %46.8	10/77 = %13.0	p<0.000005
<u>Kadın</u>	46/108 = %42.6	18/108 = %16.7	p<0.00002
	a.d.	a.d.	

Tablo XIII. Vücut kitle indeksine göre diabetik birinci derece akrabası olanların oranı

BMI	Diabetik grup*	Kontrol grubu	
<25	37/83 = %44.6	11/86 = %12.8	p<0.000005
≥25 ve <30	29/71 = %40.8	12/77 = %15.6	p<0.0005
≥30 ve <40	16/30 = %53.3	7/22 = %22.7	p<0.05
≥40	0/1 = %0	-	

* diabetik grupta farklı BMI'ye göre ayrılan gruplar arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı

Diabetes başlangıç yaşına göre gruplandırma yapıldığında 40 yaşında ya da altında diabetes tanısı konanlardan birinci derece ^{diabetik} akrabası olanlar daha fazla bulundu. Aradaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo XIV). Ama tip 1 diabetesi olan olgular dikkate alınmadan yapılan ayırmada fark daha belirginleşti ve istatistik olarak anlamlı bulundu (Tablo XV).

Tablo XIV. Diabetes başlangıç yaşına göre diabetik birinci derece akrabası olanların oranı

Diabetes			
başlangıç yaşı	Diabetik grup	Kontrol grubu*	
≤ 40	26/48 = %54.2	6/27 = %22.2	p<0.005
> 40	56/137 = %40.9	22/158 = %13.9	p<0.0000001
	a.d.	a.d.	

* Yaş esas alınmıştır

a.d. istatistik olarak anlamlı değil

Tablo XV Tip 1 diabeti olanlar katılmadan diabetes başlangıç yaşına göre diabetik birinci derece akrabası olanların oranı

Diabetes			
başlangıç yaşı	Diabetik grup	Kontrol grubu*	
≤ 40	22/35 = %62.9	6/27 = %22.2	p<0.005
> 40 ve <30	55/136 = %40.4	22/158 = %13.9	p<0.0000001
	p<0.01	a.d.	

* Yaş esas alınmıştır

a.d. istatistik olarak anlamlı değil

Diabetiklerin birinci derece akrabalarında, olguda diabetes başlangıç yaşına ulaştıktan sonra diabetes riskinin ne düzeyde olacağını hesapladık, bulduğumuz oranları diabetes başlangıç yaşından küçük akrabaları arasındaki diabetiklerin oranı ile karşılaştırdık (Tablo XVI).

Akrabaların yaşına göre ayrıntılı risk hesaplamaları yapılmasa da 40 yaşını aşan kardeşlerde diabetes riski %15.7 bulduk.

Tablo XVI. Diabetik olguların diabetes başlangıç yaşını geçen birinci derece akrabalarında diabetes sıklığının geçmeyenlerdeki ile karşılaştırılması

	DBY'nı geçen		DBY'nı geçmeyen		
Baba	(19/149)	%12.8	(0/36)	%0	p<0.02
Anne	(30/157)	%19.1	(1/28)	%3.6	p<0.05
Kardeşler	(57/336)	%17.0	(14/251)	%5.6	p<0.00002
Çocuklar	(1/7)	%14.3	(4/517)	%0.8	p<0.0002

Tip 1 diabetesi olanlarla ilgili olarak, sayıları az olduğundan ayrıntılı hesaplamalar yapılmadı, özel durumlar hariç tüm olgularla birlikte değerlendirildi. Fakat bu kişilerde birinci derece akrabasında diabetes olanların olmayanlardan diabetes başlangıç yaşı olarak farklılık gösterdiği gözlemlendi (Tablo XVII).

Tablo XVII. Tip 1 diabetesi olan olguların diabetes başlangıç yaşı ve birinci derece diabetik akraba varlığı açısından değerlendirilmesi

Birinci derece akrabasında diabetes olanların diabetes başlangıç yaşları			Birinci derece akrabasında diabetes olmayanların diabetes başlangıç yaşları			
5 kişi	33	29	9 kişi	8	15	22
	20	53		10	18	24
	22			13	18	28
	31.4*		p<0.01			17.3*

* aritmetik ortalama

TARTIŞMA

Genel bilgi kısmında en fazla aile araştırmalarına yer verilmesinin nedeni, bu araştırmanın da bir aile araştırması olmasıdır. Bu araştırmaların hemen tümünde diabetiklerin akrabalarında diabetes prevalansının normal popülasyondan yüksek bulunduğunu gördük; bu araştırmanın sonuçları da bu doğrultuda oldu. Diabetik bireylerin akrabalarındaki diabetiklerin oranını daha önceki araştırmalarda saptananlarla uyumlu bulduk.

Hastalıkların etyopatogenezi hakkındaki bilgilerin az olduğu önceki yüzyıllarda tüberküloz ve lepra gibi hastlıkların bazı ailelerde sık görülmesi, bugün bulaşıcı hastalıklar olduğu bilinen bu tip hastalıkların da kalıtımla geçtiğine inanılmasına neden oluyordu. Bugün diabetes ile ilgili böyle bir yanılığa düşmek pek muhtemel değil, çünkü diabetesin patogenezinde kalıtımın rol oynadığına ilişkin bilgilerimizi doğrulayan genetik çalışmalar da mevcut. Ayrıca ikiz çalışmalarındaki yüksek konkordans oranları da bu açıdan önemli kanıtlar sağlıyor. Fakat ikiz çalışmalarındaki bireyler arasındaki eşitliğin sadece genotip ile sınırlı olmadığı düşünülebilir; bu bireyler büyük çoğunlukla intrauterin yaşamdan itibaren aynı yaşam biçimini ve çevreyi paylaşmaktadırlar. Bu noktada monozigot ikizlerle dizigot ikizler arasındaki konkordans farkı yol

gösterici olmaktadır. Her iki ikiz grubunun bireyleri aynı oranda aynı çevreleri paylaşırsa da aynı genotipe sahip olan monozigot ikizlerde konkordans oranının çok daha yüksek olması, diabeteste kalıtımın büyük rolü olduğu konusunda önemli bir delildir.

Artık genetik mühendisliği teknikleri ile araştırmaların yapıldığı bir dönemde diabetes epidemiolojisi ile ilgili araştırmaların ve bu tip aile araştırmalarının halen sık yapılıyor olması yadırganabilir. Ama çok önemli bulgular elde edilse bile bugün için hala diabetesin patogenezi ve genetiği ile ilgili aydınlatılamayan çok şey vardır ve kimlerin daha sonraki günlerde diabetik olup kimlerin olmayacağını yeterli kesinlikte öngörmek mümkün değildir. Birçok bilim adamı tarafından genetikçinin kabusu olarak nitelenen diabetesle ilgili her araştırmanın, gelecek günlerde bu kabusu sona erdirecek olan bilgi havuzuna bir şeyler katacağını söyleyebiliriz.⁶³

İlk aile araştırmaları sırasında basit tek genle geçiş modelleri aranırken bugün artık diabetes mültifaktöryel bir hastalık olarak nitelendirilmekte, hastalığın heterojenitesi de göz önüne alınarak bütünü ya da büyük alt gruplar için basit mendelyen geçiş modelleri artık önerilmemektedir ya da bu yöndeki gözlemler bazı popülasyon ve aile gözlemleri ile sınırlı olmaktadır. Mevcut sınıflamalara göre aynı grup altında incelenen bireyler arasında derin farklılıklar nedeniyle, bu açıdan diabetes sınıflamasında yeni düzenlemelerin gerektiği yönünde

görüşler bildirilmektedir. NIDDM'lu nitelendirilen insanların bir kısmının daha sonra IDDM gelişecek kişiler, bir kısmının hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile kardiovasküler risk faktörler grubunun metabolik komponentlerinden birine sahip olan sendrom X'li kişiler, diğer bir kısmının da otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu genç yaşta erişkin tipi diabetes (MODY) grubuna ya da diabete genetik yatkınlığın yüksek olduğu popülasyonlara ait kişiler olduğu belirtilmektedir.^{64,65}

Bizim araştırmamızda da diabetik olguların % 57'si ne birinci, ne ikinci derece hiçbir diabetik akraba tanımlamazken bir olgumuzun beş kardeşi birden diabetiktir. Tip 2 diabetik bireyler arasındaki genetik yük açısından farklılık, farklı "diabetes"lerin söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Çok farklı genetik sendromların diabetes mellitusa neden olması da diabetes mellitus etyolojisinde birbirinden çok farklı genetik mekanizmaların rol oynayabileceğini göstermektedir.

Araştırma sırasında akrabalarda var olan diabetesle ilgili ayrıntılı bilgi alınmadı. Bu nedenle diabetik akrabalar arasında diabetesin seyri açısından benzerlikler olup olmadığı izlenemedi. Bu tip sorgulamaya dayanan bir araştırmada kişilerin, diabetes gibi insanların yaşam biçimini değiştirmelerine yol açan ve kronik bir hastalığın akrabalarında olup olmadığı konusunda yeterli bilgi vereceklerini düşündük. Ancak hastalıkla ilgili ayrıntılı bilgiler istendiğinde güvenilir bilgi alınması söz

konusu olmayabilirdi. Ama yine de olgudaki diabetes başlangıç yaşına erişmeden ölen anne ya da babalarda bir anne hariç hiç birinde diabetes olmaması, anne ya da babası diabetik olan diabetik olgularımızda diabetes başlangıç yaşının onlarınkinden daha küçük olabileceğini düşündürdü.

Araştırma için kontrol olgularının, diabetik hastalarla sadece yaş ve cinsiyet açısından yakın olması gözetildi; ama daha sonraki hesaplamalar sırasında boy, ağırlık, BMI gibi parametreler açısından da diabetik olgulara oldukça yakın oldukları görüldü. birbirine yakın olan ve aynı koşullarda hasta muayenesinin yapıldığı polikliniklerde karşılaşıldığından her iki grubun bireyleri arasında sosyal çevre açısından önemli bir fark bulunmadığı söylenebilir.

Araştırma sırasında en önemli gözlemlerimizden biri, akrabaların yaşına göre prevalansın artması oldu. Aslında toplumda da yüksek yaş gruplarında diabetes prevalansı artmaktadır. Biz ayrıca aynı ailede aynı özelliklerde diabetesin söz konusu olması gerektiğinden yola çıkarak diabetiklerin birinci derece akrabaları için o diabetiğin diabetes başlangıç yaşının risk açısından kritik bir sınır olabileceğini düşündük. Bu yönde yaptığımız incelemede çocuklarının diabetes başlangıç yaşından önce ölen ebeveynlerden biri hariç hiçbirinde diabetes olmamasını, anne ve babalardaki diabetes başlangıç yaşının çocuktakinden daha fazla olduğu, diğer bir deyişle diabetik

anne ya da babanın çocuğunda diabetes başlangıç yaşının onlara göre daha erken olduğu şeklinde yorumlayabiliriz.

Tip 1 diabetiklerin sayısını az oluşu, bu grubu ayrıca incelemize engel oldu. Diabetik akrabası olan Tip 1 diabetesli olgularımızın diabetes başlangıç yaşının büyük olması belki de "geç başlangıçlı" farklı bir Tip 1 diabetes alt sınıfının var olabileceğini düşündürdü. Ama az sayıdaki olgu ile ilgili bu gözlemin daha büyük bir grupta doğrulanması gerektiği kanısına vardık.

Bu tip araştırmaların hastane olgularında yapılmasının dezavantajı, hastaneye başvuran hastaların tüm hasta popülasyonunu yansıtmayabileceğidir. Hastalığın şiddeti, sosyal güvencenin olması, v.b. faktörler, hastaneye başvuran hasta popülasyonunu şekillendirmektedir. Öyle ki diabetik akrabası olanların hastaneye başvurma ihtimalinin artabileceği iddia edilebilir. Bu nedenle bu tip bir araştırmanın bir alan çalışmasında saptanan diabetiklerde tekrarı ve sonuçların karşılaştırılması düşünülmektedir.

Bu tip araştırmalarda sensitif testlerin kişilerde diabetes varlığını daha büyük bir doğrulukla gösterdiği görülmüştür. Özellikle tip 2 diabeteste kişi uzun süre diabetik olduğundan haberdar olmayabilir. Fakat araştırma öncesinde yaptığımız önçalışmada diabetik hastalarımızın yeterli sayıda akrabasının testler için kliniğe gelmesinin mümkün olamayabileceği sonucuna vardık. Ama yine de özellikle kalıtım yükünün fazla olduğu aileler seçilerek

mümkün olan bütün bireylerinde spesifik testlerle çalışmak hedeflerimiz arasında yer alabilir.



ÖZET

Polikliniklerimize başvuran 185 diabetik olgumuzun birinci ve ikinci derece akrabalarında diabetes varlığı açısından sorguladık ve yaş ve cinsiyet açısından aynı özelliklere sahip bir kontrol grubundan elde ettiğimiz verilerle karşılaştırdık. Diabetes prevalansını, diabetik olguların akrabalarında daha yüksek bulduk. 185 diabetik olgumuzun %44'ünün en az bir birinci derece akrabası diabetikken bu oran kontrol grubumuzda %%15 bulundu. Diabetik olgular kendi içinde BMI, cinsiyet ve diabetes başlangıç yaşı ayrı ayrı incelendi. Birinci derece diabetik akraba varlığı açısından BMI ve cinsiyete göre önemli bir fark bulunmazken diabetes başlangıç yaşı 40'ın altında olanlarda diabetik akrabası olanların daha büyük oranda olduğunu bulduk. Diabetiklerin diabetes başlangıç yaşlarını aşan akrabalarında da diabetik oranı daha yüksek bulundu. Tip 1 diabetes için ise diabetes başlangıç yaşı yüksek olanlarda kalıtım yükünün daha fazla olabileceğini gözlemledik.

KAYNAKLAR

1. Nakajima H. The health of nations is changing. World Health May-June 1991: 3
2. Khaltaev N. Inter-Health fights life-style diseases. World Health May-June 1991: 18-20
3. Hoet JJ. A hope for people with diabetes. World Health May-June 1991: 4-5
4. Organisation Mondiale de la Santé. Le diabète sucré. Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS. Série de rapports techniques. 727. Genève, 1985
5. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. World Health Organization Technical Report Series 646. Geneva, 1980
6. Drury MI. Diabetes Mellitus. London, Blackwell Scientific Publications, 1979, p1
7. Fajans SS. Classification and diagnosis of diabetes, in Rifkin H, Porte D (eds). Ellenberg and Rifkins Diabetes Mellitus, Theory and Practice, 4th ed., New York, Elsevier, 1990, pp346-56
8. Rotter JI, Rimoin DL. The genetics of the glucose intolerance disorders. Am J Med 1981; 70: 116-26
9. Rotter JI, Vadheim CM, Rimoin DL. Genetics of diabetes mellitus, in Rifkin H, Porte D (eds). Ellenberg and Rifkins Diabetes Mellitus, Theory and Practice, 4th ed., New York, Elsevier, 1990, pp378-413

10. MacFarlane IA. The Millenia before insülin, in Pickup JC, Williams G (eds). Textbook of Diabetes, London, Blackwell Scientific Publications, 1991, pp3-9
11. Pyke DA. Diabetes and heredity, in Galloway JA, Potvin JH, Shuman CR (eds). Diabetes Mellitus. Indianapolis, Eloi Lilly and Company, 1988, pp16-25
12. Shuman CR. Diabetes mellitus: Definition, classification, and diagnosis, in Galloway JA, Potvin JH, Shuman CR (eds). Diabetes Mellitus. Indianapolis, Eloi Lilly and Company, 1988, pp2-14
13. Olefsky JM. Diabetes mellitus, in Wyngaarden JB, Smith LH (eds) Cecil Textbook of Medicine, 17th ed., Philadelphia, Igaku-Shoin/Saunders W.B. Saunders, 1985, pp1320-41
14. Everhart J, Knowler WC, Bewnnett PH. Incidence and risk factors for non-insulin-dependent diabetes. Diabetes in America. Diabetes Data Compiled 1984. National Data Diabetes Group, 1985; IV-1-35 (NIH Publication No. 85-1468).
- 15 National Diabetes Data Group, Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57
16. Hatemi H. Diabetes mellitus ve endokrin pankreas ile ilgili hastalıklar, Hatemi H, Biyal F, Korugan Ü (ed). Diabetes Mellitus, Istanbul, Dergah Tıp Yayınları, 1983, s28-38

17. Leslie D. Genetic counselling in diabetes mellitus, in Pickup JC, Williams G (eds). Textbook of Diabetes, London, Blackwell Scientific Publications, 1991, pp861-5
18. Hatemi H, Öker C, Korugan Ü, Bağrıaçık N. Diabet ve irsiyet. Türk Diabet Cemiyeti Mecmuası 81-84
19. Steinberg AG. Heredity in diabetes mellitus. Diabetes 1961; 10: 269-74
20. Gelfand M, Forbes JI. Diabetes Mellitus in the Rhodesian African. South African Medical Journal 1963; 37: 1208
21. Cooke AM, Fitzgerald MG, Malins JM, Pyke DA. Diabetes in children of diabetic couples. B Med J 1966; 11: 674-6
22. Poon-King T, Henry MV. Prevalence and natural history of diabetes in Trinidad. Lancet 1968;i(7535): 155-60
23. Kahn CB, Soeldner JS, Gleason RE et al. Clinical and chemical diabetes in offspring of diabetic couples. N Eng J Med 1969; 281: 343-7
24. Köbberling J. Studies on the genetic heterogeneity of diabetes mellitus. Diabetologia 1971; 7: 46-49
25. Darlow JM, Smith C, Duncan LJP. A statistical and genetical study of diabetes. III. Empiric risks to relatives. Ann Hum Genet 1973; 37: 157-74
26. Tattersall RB, Fajans SS, Arbor A. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents. Diabetes 1975; 24: 452-462

27. Beaty TH, Neel JV, Fajans SS. Identifying risk factors for diabetes in first degree relatives of non-insulin dependent diabetic patients. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 380-97
28. Chern MM., Anderson VE, Barbosa J. Empirical risk for insulin dependent diabetes in siblings. Further definition of genetic heterogeneity. *Diabetes* 1982; 31: 1115-8
29. Omar M, Asmal AC. Family histories of diabetes mellitus in young African and Indian diabetics. *Br Med J* 1983; 286: 1786
30. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS et al. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149-52
31. Martin A, Simpson J, Ober C, Freinkel N. Frequency of diabetes mellitus in mothers of probands with gestational diabetes: possible maternal influence on the predisposition to gestational diabetes. *Am J Obs Gyn* 1985; 151: 471-5
32. Leslie RDG, Volkmann HP, Poncher M et al. Metabolic abnormalities in children of non-insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1986; 293: 840-2
33. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Increased insulin concentrations in non-diabetic offspring of diabetic parents. *N Eng J Med* 1988; 319: 1297-301

34. Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ et al. Obesity and heredity in the etiology of non insulin dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 112-21
35. Chaieb M, Boisson C, Castano L et al. Données cliniques caractérisant en France le diabète insulinoprivé de l'enfant au moment de son diagnostic. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46: 107-112
36. Cheta D, Dumitrescu C, Georgescu M et al. A study on the types of diabetes mellitus in first degree relatives of diabetic patients. *Diabete metab* 1990; 16: 11-5
37. Mengesha B, Abdulkadir J, Oli K, Lugi Y. Study of family history among parents and siblings of Ethiopian diabetics: a preliminary report. *J Trop Med Hyg* 1990; 93: 39-41
38. Ramaiya KL, Swai ABM, McLarty DG, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in Hindu Indian Immigrants in Dar es Salaam. *Diabetic Med* 1991; 8: 738-44
39. Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes* 1991; 40: 831-6
40. Aksan I, Okan H, Yalçın S. Şeker Hastalığı ve tedavisi. Ajans Türk Matbaası, Ankara, 1961
41. Alemdaroğlu N. Diabetes Mellitus etyolojisinde kalıtım şekillerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1976

42. Arıoğlu E, Satman I, Yılmaz MT et al. Diabetes mellitus genetiği: Genetikçinin korkulu rüyasını matematikçiler mi basitleştirecek? XIV. Ulusal Endokrinoloji Kongresi, Özet Kitapçığı, Ankara, 28,29 Eylül 1990, 4
43. Satman I, Arıoğlu E, Yılmaz MT et al. Clinical findings supporting genetic-linkage between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 1990; 33: A198
44. Korugan Ü, Yılmaz MT, Sipahioğlu et al. The Istanbul family study 1: Preliminary results. *Diabetologia* 1991; 34 [Suppl 2]: A177
45. White P. The inheritance of diabetes. *Med Clin N Am* 1965; 49: 857
46. Gottlieb MS, Root HF. Diabetes Mellitus in twins. *Diabetes* 1968; 17: 693-704
47. Tattersall RB, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Lancet* 1972; ii: 1120-1125
48. Barnett AH, Eff , Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20: 87-9
49. Japan Diabetes Society. Diabetes mellitus in twins: a cooperative study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 271-80
50. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo et al. Incidence of diabetes in the nationwide panel of 13 888 twin pairs in Finland. *Diabetologia* 1990; 33: A57
51. Paksoy N. Bir Demet Pasifik. İstanbul, Bağlam Yayınları, 1989, s17

52. Hitman GA, McCarthy MI. Genetics of non insulin-dependent diabetes mellitus in 1990. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 5: 455-76
53. Serjeantson SW, Zimmet P. Genetics of non insulin-dependent diabetes mellitus in 1990. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 5: 477-94
54. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Eng J Med* 1986; 314: 1360-8
55. Hitman GA, Marshall B. Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus, in Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of Diabetes*, London, Blackwell Scientific Publications, 1991, pp113-21
56. Johnston c, Pyke DA, Cudworth AG, Wolf E: HLA-DR typing in identical twins with insulin-dependent diabetes: A difference between concordant and discordant pairs. *Br Med J* 1983; 1: 253
57. Tarn AC, Thomas JM, Dean BM et al. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; i: 845-50
58. Deschamps I, Robert JJ, Hors J. Le conseil génétique pour les diabétiques: *Diabete Metabol* 1990; 16: 160-71
59. Thivolet Ch. Prédiction du diabète insulinodépendent. *Etude des marques de risque*. *Presse Médicale* 1991; 20: 1443-7
60. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329: 599-604

61. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. Am J Med 1991; 90: 229-35
62. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ et al. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. Lancet 1989; i:1356-9
63. Pyke DA. Genetics of diabetes. Clin Endocrin Metab 1977; 6: 285-303
64. Zimmet P. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: Does it really exist?. Diabetic Medicine 1989; 6: 728-735
65. Zimmet P. Does NIDDM exist? a new look at the classification of diabetes. International Diabetes Monitor 1992; 4: 1-5