

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK HASTALARDA DİSPEPTİK SEMPTOMLARLA
ENDOSKOPIK BULGULARIN KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. R. İlyas ÖNER
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU**

MALATYA – 2005

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK HASTALARDA DİSPEPTİK SEMPTOMLARLA
ENDOSKOPIK BULGULARIN KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. R. İlyas ÖNER
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU**

MALATYA – 2005

İÇİNDEKİLER

TABLolar	II
KISALTMALAR	III
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1-Sınıflama	3
2-İnsülin Biyosentezi, Sekresyonu Ve Etkisi	8
3- Patogenez	9
4- Tanı	16
5- Tarama	18
6- Tedavi Amaçları Ve Plan	19
7- Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	21
GEREÇ VE YÖNTEM	41
BULGULAR	45
TARTIŞMA	48
ÖZET	56
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	60

TABLULAR

- Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması**
- Tablo 2. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri**
- Tablo 3. Diyabet Taraması Yapılacak Kişiler**
- Tablo 4. Erişkin Diyabetlilerde Önerilen Metabolik Hedefler**
- Tablo 5. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları**
- Tablo 6. Diyabette Gastrointestinal Bozukluklar**
- Tablo 7. Glasgow Dispepsi Semptom Skorlaması**
- Tablo 8. Diyabetik Hastaların İlaç ve Alışkanlıklarının Dağılımı**
- Tablo 9. Nondiyabetik hastaların İlaç ve Alışkanlıklarının Dağılımı**
- Tablo 10. Diyabetik Hastaların Biyokimyasal Parametreleri**
- Tablo 11. Pearson Ki-Kare Testine Göre Hastaların Endoskopik Bulgularının Karşılaştırılması**

KISALTMALAR

AGE	: İleri glikozilasyon son ürünleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BMI	: Vücut kütle indeksi
BUN	: Kan üre azotu
Cre	: Kreatinin
DCC	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
DM	: Diyabetes mellitus
FFA	: Serbest yağ asitleri
GAD	: Glutamik asid dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GİP	: Gastrik inhibitör peptid
Gİ	: Gastrointestinal
GİS	: Gastrointestinal sistem
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid- 1
GÖR	: Gastroözefagial reflü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
İDDM	: İnsülin bağımlı diyabetes mellitus
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
LADA	: Yaşlıda latent otoimmün diyabeti
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MODY	: Gençlerin erişkin tip diyabeti
MTP	: Mikrototal protein
NİDDM	: İnsülin bağımsız diyabetes mellitus
NSAİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar droglar
OAD	: Oral antidiyabetikler
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
ÖGD	: Özefagogastroduodenoskopi
PKC	: Protein kinaz C
VİP	: Vazoaktif intestinal peptid

GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında anormalliklerle karakterize kronik bir hastalıktır. Bu anormalliklere kronik ve sürekli maruz kalmanın sonucunda mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (myokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı) (1), gastrointestinal (gastroparezi, diyare), genitoüriner (üropati/seksüel disfonksiyon), dermatolojik komplikasyonlar (2) oluşmaktadır.

DM'de kronik hiperglisemi komplikasyonlara; hipergliseminin glikozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını arttırarak (2), artan intraselüler glikozun hücreyel proteinlerin nonenzimatik glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünleri (advanced glucosilation end products: AGE) oluşumuna yol açarak (2) ve hipergliseminin protein kinaz C (PKC)'nin bazı izoformlarının aktivasyonu sonucu diaçilgliserol oluşumunu arttırarak (2) neden olmaktadır.

“Dispepsi” terimi kesin bir tanımı ifade eder, fakat genellikle üst gastrointestinal hastalığın semptomlarının göstergesi olarak yorumlanır ve dispepsili hastaların çoğunda üst sindirim yolunun organik veya fonksiyonel bir bozukluğu vardır. Dispepsi semptomları üst batın ağrısı/rahatsızlığı, anoreksi, şişkinlik, erken doyma, bulantı ve/veya kusma gibi semptomlardan oluşmakta olup değişik populasyonların %7 ile %40'ını etkiler. Dispepsili hastaların değerlendirilmesinde üst gastrointestinal endoskopi şüphesiz en uygun başlangıç araştırmasıdır (3).

Diyabetik hastalarda gastrointestinal semptomların ortaya çıkmasında otonomik nöropati (4,5), kötü glisemik kontrol (6), psikiyatrik bozukluklar (7) ve diyabete sekonder diğer metabolik bozukluklar (8) etkili faktörler arasında yer almaktadır.

Gastrik boşalmayla otonomik nöropatinin ciddiyeti arasında ciddi bir bağlantı bulunmuştur. Kronik hiperglisemiye sekonder olarak gelişen parasempatik disfonksiyon sonucu boşalma fonksiyonu ile birlikte antroduodenal motor aktivite, gastroözefagial reflü aktivitesi ve gastrik sekresyon da etkilenmiştir (9). 1958' de diyabete bağlı otonom nöropatinin mide boşalması üzerindeki azaltıcı etkisine “Gastroparezis Diabetikorum” denilmiştir (10) ve diyabetik hastaların yaklaşık % 25'inde görülmektedir.

Diyabetli hastalarda sıklık sırasına göre diare veya konstipasyon, abdominal ağrı veya rahatsızlık, heartburn, disfaji, bulantı, kusma ve fekal inkontinans daha sık

gözlenmekte olup, midede bazal ve stimüle edilmiş asid sekresyonunun değişken olarak normal veya azalmış olduğu rapor edilmiştir (11). En önde gelen semptomlar gastroparezi, ince ve kalın barsak motilitesinde değişikliklerdir. Diyabetik bir hastada gastrointestinal semptomlar gastropareziye bağlanmadan önce üst GİS endoskopisi veya baryumlu pasaj grafisi ile gastrik ülser, duodenal ülser, gastrit ve özefajit gibi lezyonlar değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda dispeptik semptom tarifleyen diyabetik hastaların dispeptik semptomlarının sıklığı ile endoskopik olarak artmış mukozal hasar arasındaki ilişkinin gösterilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus (DM) bir çok sistemi etkileyen, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden sistemik metabolik bir hastalıktır. Etyolojiye bağlı olmakla birlikte DM'de hiperglisemiye neden olan faktörler; insülin sekresyonunda azalma, glikoz kullanımında azalma ve glikoz üretiminde artıştır (2).

1-SINIFLAMA

Diyabetes mellitusun bazı formları mutlak insülin yetersizliği veya insülin sekresyonunda kusura yol açan genetik bir kusur ile karakterize iken, diğer bazı formlarında insülin direnci söz konusudur (2).

Diyabetes mellitusun sınıflaması beş klinik sınıfı içerir; Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve pre-diyabet. Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan hiperglisemi IFG ve IGT ile karakterize iken şimdi pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır (1).

Diyabetes mellitusun iki büyük sınıfı Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak adlandırılır. Tip 1A DM, genellikle insülin yetersizliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı sonucu gelişir. Tip 1B DM ise insülin yetersizliği ile karakterizedir, aynı zamanda ketoza yatkınlık vardır. Bununla birlikte Tip 1B diyabetik bireylerde beta hücresinin otoimmün yıkım sürecinin immünolojik göstergeleri yoktur. Bu hastalardaki beta hücre yıkımına yol açan mekanizma bilinmemektedir (2).

Tip 2 DM; değişik derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve glikoz üretiminde artış ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Tip 2 diyabette insülin etkisi ve/veya sekresyonundaki farklı genetik ve metabolik defektler hiperglisemiye yol açarlar.

Diyabetes mellitusun yeni sınıflaması önceki sınıflamadan iki noktada ayrılır. İlk olarak, insüline bağımlı diyabetes mellitus (İDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NİDDM) terimleri artık kullanılmamaktadır. Bu önceki adlandırmalar, tip 1 diyabetik hastaların (daha önceki İDDM) hemen hepsinde mutlak insülin tedavisi gerektiği, buna karşılık tip 2 diyabetiklerin (daha önceki NİDDM) birçoğunda ketoasidozu önlemek için insülin tedavisi gerekmediği gözlemine dayanmaktaydı. Bir diğer fark, yeni sınıflama sisteminde yaşın artık bir kriter olarak kullanılmamasıdır (2).

1.1. Diyabetes Mellitusun Diğer Tipleri

Diyabetes mellitusun diğer etyolojileri insülin sekresyonundaki veya etkisindeki genetik kusurları, insülin sekresyonunu bozan metabolik anormallikleri ve glikoz toleransını bozan durumları içerir. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Gençlerin erişkin tip diyabeti (maturity onset diabetes of the young: MODY) otozomal dominant kalıtım, erken başlayan hiperglisemi ve insülin sekresyonunda bozulma ile karakterize olan bir diyabet subtipidir (2).

DM, pankreas adacıklarının çoğunluğunun (>%80) yıkılması halinde ekzokrin pankreas hastalığı olarak da ortaya çıkabilir. İnsülin etkisini antagonize eden hormonların aşırı sekresyonu sonucu değişik endokrinopatiler de diyabete neden olabilirler. Bu grupta Akromegali ve Cushing hastalığı dikkate değerdir, her ikisi de DM ile prezente olabilirler. Viral enfeksiyonlar pankreas adacık yıkımı ile ilişkilendirilmişlerdir, ancak DM'nin son derece nadir nedenidirler. Konjenital rubella DM riskini belirgin olarak arttırır; bununla birlikte, bu bireylerin hemen hepsinde otoimmün beta hücre yıkımının immünolojik göstergeleri vardır (2).

TABLO 1 : DİYABETES MELLİTUSUN ETYOLOJİK SINIFLAMASI

I-Tip 1 diyabet (β -hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin yetersizliğine yol açar)

A. İmmün aracılıklı

B. İdyopatik

II-Tip 2 diyabet (göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olan ağırlıklı insülin rezistansından, insülin rezistansı ile birlikte olan ağırlıklı insülin sekresyon kusuruna kadar değişebilir)

III- Diğer spesifik tipler

A. β -hücre fonksiyonunun genetik defektleri (mutasyonla karakterize)

1. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü (HNF) 4a (MODY 1)

2. Glukokinaz (MODY 2)

3. HNF-1a (MODY3)

4. İnsülin promotör faktör (IPF) 1 (MODY 4)

5. HNF-1b (MODYS)

6. Mitokondriyal DNA

7. Proinsülin veya insülin konversiyonu

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

1. Tip A insülin rezistansı
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diyabet

C.Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatopati

D.Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosteronoma

E.İlaç veya kimyasal maddeye bağlı: Vacor, pentamidine, nikotinic asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksid, β -adrenerjik agonistler, tiazidler, fenitoin, α -interferon, proteaz inhibitörleri, klozapin, beta blokerler

F.İnfeksiyonlar: Konjenital rubella, sitomegalovirüs, koksaki

G.İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları: "Stiff-Man" Sendromu, anti-insülin reseptör antikoları

H.Diyabetle bazen ilişkili olan diğer genetik sendromlar: Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiri, Prader-Willi sendromu

IV.Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

1.2. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet daha önce insüline-bağımlı diyabetes mellitus (İDDM), Tip 1 diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmaktaydı. Tip 1 diyabetin iki alt grubu vardır; sıklıkla immün aracılıklı sınıf ve nadiren görülen idiyopatik sınıf. Tip 1 diyabetli hastalarda ciddi insülinopeni vardır ve ketoasidoza meyillilerdir. Tanı anında Tip 1 diyabetiklerde genellikle zayıf, yakın zamanda kilo kaybı, artmış susama ve idrara çıkma semptomları olduğu gibi ketonürik veya ketoasidozda olabilirler. Her ne kadar Tip 1 diyabet her yaşta görülse de en çok pubertede başlar (1).

Tip 1 immün aracılıklı diyabetes mellitus ile insan lökosit antijenleri (HLA) arasında güçlü bir bağ olup bu durum hastalığın kalıtsal yatkınlığını göstermektedir. Hastalığın erken dönemlerinde β -hücrelerinin yıkımına ait göstergeler bulunur; bunlar adacık hücre antikoru (ICA), insüline karşı antikolar (IAA) ve glutamik asid dekarboksilaza karşı antikordur (GAD). β -hücre yıkımı farklı hızlarda olmaktadır; genellikle genç hastalarda birden ortaya çıkan klasik klinik manifestasyonları

açıklayacak şekilde hızlı, erişkinde ise yanlışlıkla klinik olarak Tip 2 diyabet tanısı konulacak kadar yavaş olabilmektedir. Yavaş ve otoimmün zeminde oluşan hiperglisemi olan LADA'lı hastalar yıllarca insülinden bağımsız kalabilirler. Erişkinlerde anti-GAD en sık pozitif olan immün belirteçtir ve hastaların üçte ikisinde pozitifdir. Dolayısıyla şüphede kalınan LADA hastalarının tanısında yararlı olabilir (1).

1.3. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, daha önce insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NİDDM) veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmaktaydı. Tip 2 diyabet, ilerleyici bir hastalıktır ve değişken oranlarda insülin direnci ve ilerleyici β - hücre disfonksiyonu ile rölatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir. Hastaların üçte bir ile dörtte birinde hipergliseminin kontrolü için eninde sonunda insülin tedavisi gerekmektedir (1).

Aşağıdakiler Tip 2 diyabetin özellikleridir:

- Tip 2 diyabet hem insülin sekresyonu hem de insülin etkisinde bozuklukla birlikte.
- Tip 2 diyabet herhangi bir yaşta olabilir, fakat genellikle tanı 30 yaşından sonra konur.
- Bazı etnik gruplarda klinik olarak ortaya çıkış yaşı azalmaktadır.
- Her ne kadar tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde obezite veya obezite hikayesi olsa da özellikle yaşlılarda Tip 2 diyabet obez olmayanlarda da görülebilir.
- Tip 2 diyabeti olan hastalar diyabetin klasik semptomları olan polidipsi, polifaji, poliüri, kilo kaybı ile veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir.
- Tip 2 diyabet hastaları ketoasidoza meyilli değillerdir, fakat ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar veya cerrahi) ketoasidoz gelişebilir.
- Tip 2 diyabet hastalarında genellikle diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur (1).

Tip 2 diyabetin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir ve çoğu bireyde genetik ve çevre rol oynamaktadır. Tek yumurta ikizi çalışmalarında %75'in üzerinde bu hastalıkta beraberliğin var olduğu gösterilmiştir, fakat bireyin diyabete eğilimini sağlayan genler kesin olarak tespit edilememiştir. Tip 1 diyabetten farklı olarak dolaşan adacık hücre antikoru bulunmamaktadır. Artmış kalori alımı ve bunun sebep olduğu ağırlık artışı ve obezitenin Tip 2 diyabet patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitenin, özellikle de visseral obezitenin tek başına Tip 2 diyabet için risk faktörü olduğu bilinmektedir ve çoğu hastada hafif kilo

kaybetmenin bile plazma glikoz düzeyinde normale doğru değişimi getirdiği gözlenmiştir. Sedanter yaşam şekli de Tip 2 diyabete artmış eğilim ile ilişkilidir. İnsülin direnci sendromu, hiperinsülinemi, İGT ve geçmişte gestasyonel diyabetes mellitusu olmak ta Tip 2 diyabet gelişimi için güçlü risk faktörleridir (1).

1.4. Pre-Diyabet

İFG [(açlık plazma glikozunun [FPG] 100-125 mg/dl arasında olması [6.1-6.9 mmol/l])] ve İGT [(75-gr oral glikoz tolerans testinin OGTT 2. saat ölçümü 140-199 mg/dl olması [7.8-11.0 mmol/l])] normalden yüksek kan şekeri olan fakat diyabet tanısı için düşük kan şekeri olan bireyleri tanımlamaktadır. Bu kategorinin önemi, gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasıdır. Bu hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları hiperglisemileri diyabet ilerleyene kadar gelişmez. Diyabetten korunma programı ve diğer çalışmalar göstermiştir ki yaşam şekli değişiklikleri (vücut ağırlığını % 5-10 arasında azaltmak için yapılan diyet modifikasyonları ve haftanın çoğu günlerinde en az 30 dakika orta şiddette fiziksel aktivite) pre-diyabetik hastaların diyabete ilerlemesini önler veya geciktirir (1).

1.5. MODY

MODY DM'nin fenotipik ve genetik olarak heterojen bir alt tipini kapsar. Hastalığın başlangıcı tipik olarak 10-25 yaşları arasındadır ve hepsi otozomal dominant geçer (2).

1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet terimi ilk kez hamilelikte tespit edilen glikoz intoleransını tarif etmekte kullanılmaktadır. Konsepsiyondan önce diyabet olduğu bilinen kadınlar bu sınıf içinde değildir. GDM gebeliklerin yaklaşık %4-7'sini etkilemektedir (1).

Gebeliğin ileri dönemlerindeki metabolik değişikliklerle ilişkili olan insülin direnci, insülin ihtiyacını artırır ve hiperglisemi veya bozulmuş glikoz toleransına yol açabilir (2).

Gebelikte insülin-antagonist hormonların artması ve insülin direnci oluşması ile ikinci veya üçüncü trimestrede GDM olmaktadır. Normalde, insülin direncini artmış insülin sekresyonu kompanse etmektedir. GDM'si olan kadınların %50'sinde daha sonra Tip 2 diyabet gelişmektedir, bunların %5-10'unda tanı postpartum dönemde konulmaktadır (1).

2-İNSÜLİN BİYOSENTEZİ, SEKRESYONU VE ETKİSİ

2.1. Biyosentez: İnsülin pankreas adacıklarının beta hücrelerinde sentez edilir. Başlangıçta tek zincirli 86 aminoasitli polipeptid bir prekürsör, preproinsülin olarak

sentezlenir. Sonrasında proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin ortaya çıkar. Proinsülin yapısal olarak, insülin reseptörüne zayıf olarak bağlanan insülin-like growth faktörler (insülin benzeri büyüme faktörleri) I ve II'ye benzerdir . Proinsülinde 31 aminoasitlik bir internal fragmanın ayrılması, C peptidi ve birbirlerine disülfid bağları ile bağlı olan insülinin A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) zincirlerini oluşturur. Matür insülin molekülü ve C peptid birlikte depolanır ve beta hücrelerindeki sekretuar granüllerden birlikte sekrete edilir. C peptid insüline göre hepatik degradasyona daha az hassas olduğundan, insülin sekresyonunun faydalı bir göstergesidir ve hipogliseminin değerlendirilmesinde endojen ve eksojen insülin ayırımına yardımcı olur (2).

2.2. Sekresyon: İnsülin sekresyonunu aminoasitler, ketonlar, çeşitli besinler, gastrointestinal peptidler ve nörotransmitterler de etkilemekle birlikte, glikoz pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun ana düzenleyicisidir. 3.9 mmol/L (70 mg/dL)'nin üzerindeki glikoz düzeyleri, primer olarak protein translasyonu ve proçesini arttırarak ve aynı zamanda insülin sekresyonunu da indükleyerek, insülin sentezini stimüle eder. glikoz, beta hücresine GLUT2 glikoz transporteri tarafından yapılan transport ile başlayan bir dizi düzenleyici basamak aracılığı ile insülin sekresyonunu stimüle eder. Glukokinaz ile glikoz fosforilasyonu, glikoz ile düzenlenen insülin sekresyonunu kontrol eden hız kısıtlayıcı basamaktır (2).

İnsülin sekresyon profili ile ilgili çalışmalar hormon salınımının pulsatil paternini göstermiştir. Yaklaşık her 10 dakikada bir küçük sekretuar pikler, 80-150 dakikalık daha geniş amplitüdümlü osilasyonlara süperempoze olmaktadır. Öğünler veya insülin sekresyonunun diğer majör stimulanları insülin sekresyonunda bazalin 4-5 kat fazlası büyüklüğündeki pikleri indükler; sonrasında insülin sekresyonunun bazal seviyeye dönmesi genellikle 2-3 saat sürer. Bu normal sekretuar paterndeki bozukluklar DM'de beta hücre disfonksiyonunun en erken belirtilerinden biridir (2).

2.3. Etki: İnsülin portal vene sekrete edildikten sonra ~%50'si karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve yıkılır. Ekstre edilmemiş insülin sistemik dolaşıma geçer ve hedef bölgelerde reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörü membrana bağlanan reseptörlerin tirozin kinaz sınıfına aittir. Reseptöre insülin bağlanması intrinsek tirozin kinaz aktivitesini stimüle eder. Tirozin kinaz aktivitesinin stimüle olması reseptör otofosforilasyonuna ve insülin reseptör substratı (İRS) 1 ve 2 gibi intraselüler sinyalizasyon moleküllerinin toplanmasına yol açar. Bu ve diğer adaptör proteinler, en

sonunda insülinin geniş metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilizasyon ve defosforilizasyon reaksiyonlarının kompleks bir kaskadını başlatır.

glikoz homeostazisi hepatik glikoz üretimi, periferik glikoz alımı ve kullanımını arasındaki titiz bir ayarı yansıtır. İnsülin bu metabolik dengenin en önemli düzenleyicisidir, ancak nöral uyarılar, metabolik sinyaller ve hormonları (glukagon gibi) içeren diğer yolların etkisi, glikoz sağlanması ve kullanımının kontrolü ile sonuçlanır. Açlık durumunda düşük insülin düzeyleri hipoglisemiyi önlemek için hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi teşvik eder. Düşük insülin düzeyleri glikojen sentezini ve insülin-sensitif dokularda glikoz alımını azaltır ve depolanmış prekürsörlerin mobilizasyonunu kolaylaştırır. İnsülin düzeyinin azalması, karaciğer ve adrenal medullada glukagonun glikojenolizi ve glukoneogenezi stimüle etmesine izin verir. Bu süreçler beyine yeterli glikoz sağlanması için kritik değerdedir. Açlık sürecinin tersine, postprandiyal dönemde glikoz yüklemesi insülinde artışa, glukagonda düşüğe neden olur. Postprandiyal glikozun majör kısmı iskelet kası tarafından kullanılır. Başta beyin olmak üzere diğer dokular glikozu insülinden bağımsız bir şekilde kullanırlar (2).

3. PATOGENEZ

3.1. Tip 1 DM: Tip 1A DM pankreas beta hücrelerini harap eden genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin sinerjistik etkileri sonucu gelişir. Genetik yatkınlığı olan bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahiptirler, fakat gelişen otoimmün yıkıma sekonder olarak beta hücrelerini aylar-yıllar içinde kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin infeksiyöz veya çevresel bir stimulus ile tetiklendiği ve beta hücrelerine spesifik bir molekül ile devam ettirildiği düşünülmektedir. Sonrasında beta hücre kitlesi azalmaya başlar ve normal glikoz toleransı devam ettirilmekle birlikte, insülin sekresyonu progressif olarak bozulur. Beta hücre kitlesindeki azalma hızı kişiden kişiye büyük farklılık gösterir. Diyabet bulguları beta hücrelerinin çoğunluğu (~%80) haraboluncaya kadar ortaya çıkmaz. Bu noktada fonksiyonel rezidü beta hücreleri halen vardır, ancak glikoz toleransını devam ettirecek miktarda değildir. glikoz intoleransından aşikar diyabete geçişi tetikleyen olaylar, sıklıkla infeksiyonlardaki veya pubertedeki gibi insülin ihtiyacını arttıran durumlar ile ilişkilidir (2).

3.1.1. Genetik özellikler: Tip 1A DM gelişmesinde genetik katkı multipl genleri ilgilendirir. Tek yumurta ikizlerinde tip 1A DM'nin konkordansı %30-70 arasında değişir. Tip 1A DM için majör yatkınlık geni HLA bölgesinde 6.kromozomda

lokalizedir. HLA kompleksindeki polimorfizmler tip 1A DM gelişmesindeki genetik riski %40-50 etkiler. Tip 1A diyabetik bireylerin çoğunda HLA DR3 ve/veya DR4 haplotipi vardır. Ayrıca tip 1A diyabetiklerin çoğunda birinci derece akrabalarda hastalık yoktur. Fakat hastaların akrabalarında tip 1A DM gelişme riski genel popülasyona göre yüksektir (2).

3.1.2. Otoimmün Faktörler: Patolojik olarak pankreas adacıkları lenfositler ile infiltratedir (insülitis). Bütün beta hücreleri harabolduktan sonra inflamatuvar süreç durur, adacıklar atrofiye olur ve immünolojik göstergeler kaybolur. Otoimmün süreçte hedef olan pankreatik adacık molekülleri şunlardır: İnsülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD; nörotransmitter GABA'nın biosentez enzimi), ICA-512/IA-2 (tirozin fosfatazlarla homolog) ve phogrin (insülin sekresyon granülü proteini) (2).

3.1.3. İmmünolojik Göstergeler : Adacık hücre antikoları, (islet cell autoantibody: ICA) GAD, insülin, IA-2/ICA512 ve adacık gangliyozidi gibi pankreas adacık moleküllerine karşı olan farklı antikoların bileşimidir ve tip 1A DM otoimmün sürecinin göstergesidirler. ICA, yeni tip 1A DM tanısı konulan hastaların çoğunluğunda (>%75), yeni tip 2 DM tanısı konulan hastaların ise belirgin olarak azında ve GDM'de bazen (<%5) pozitifdir. ICA intravenöz glikoz tolerans testindeki bozulmuş insülin sekresyonu ile birlikte, 5 yıl içinde %50'den fazla tip 1A DM gelişme riskini gösterir (2).

3.1.4. Çevresel Faktörler : Öngörülen çevresel faktörler arasında virüsler (en öncelikli coxsackie ve rubella), inek sütü proteinlerine erken maruz kalma ve nitrozüre bileşikleri vardır (2).

3.2. Tip 2 DM: Tip 2 DM genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen karışık etyolojili heterojen bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin merkezinde insülin direnci ve insülin sekresyonunda anormallik vardır. Primer kusur hakkında tartışma varsa da, çalışmaların çoğu insülin direncinin insülin sekresyon kusurundan önce olduğu görüşünü desteklemektedir (2).

Tip 2 diyabet karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması (insülin direnci adı verilmektedir) ve bunların üzerine eklenmiş β -hücreleri sekretuar fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da açıkça bozulur ve bu ilerleyici metabolik hastalıktan çıkan komplikasyonlara katkıda bulunurlar. Tip 2 diyabet en sık görülen diyabet tipidir ve >%90 vakayı kapsar. Çoğu

vakada Tip 2 diyabetin gelişimi genetik yatkınlık zemini olan bireylerde çevresel etkiler nedeniyledir (1).

3.2.1. Genetik özellikler: Tip 2 DM'nin güçlü bir genetik komponenti vardır. Hastalığa yol açan majör genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen poligenik ve multifaktöriyel olduğu iyi bilinmektedir (2).

Bir çok kanıt Tip 2 diyabetin genetik hastalık olduğunu göstermektedir. Tip 2 diyabet insidansı Hispanik/Latin, Amerika'da ve Avustralya'da ki Aborijinal insanlar, Pasifik ve Hint Okyanusu ada toplumları ve Hindistan alt kıta insanları gibi belirli etnik toplumlarda özellikle çok yüksektir (1).

Tip 2 DM'nin tek yumurta ikizlerinde geçiş sıklığı %70-90 arasındadır. Ebeveyninde tip 2 diyabet olanlarda DM riski artmıştır; anne ve babanın her ikisinde de tip 2 diyabet varsa çocuklarda diyabet ortaya çıkma riski %40'a kadar yükselir (2).

3.2.2. Patofizyoloji : Tip 2 DM üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir: İnsülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glikoz üretimi. Tip 2 DM'de obezite, özellikle visseral veya santral olmak üzere çok sıktır. Obeziteyle ilişkili insülin direnci, Tip 2 diyabette genetik olarak belirlenen insülin direncini artırır. Hastalığın erken dönemlerinde glikoz toleransı normal kalabilir; pankreas beta hücreleri insülin çıkışını arttırarak, insülin direncine rağmen durumu kompanse ederler. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdürmezler. Sonrasında postprandiyal glikoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glikoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik glikoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar; en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar (2).

3.2.2.1. İnsülin Direnci: İnsülin direnci hedef hücrelerde endojen veya ekzojen insülinin aktivitesinde azalmadır. İnsülin direnci Tip 2 diyabetik hastalarda sürekli bir bulgudur ve diyabet gelişiminden yıllar öncesinde vardır ve diyabetin gelişimini belirler. Çoğu birey insülinin etkisindeki azalma durumunda normal glikoz seviyesi sağlamak için β -hücrelerinden insülin yapımını artırır. Ancak, yatkın olan bireylerde artmış insülin direnci veya β -hücrelerinin yüksek insülin sekresyonunu devam ettirmekte yetersiz kalması sonucunda ilerleyici glikoz intoleransı ve diyabet oluşur, insülin direnci gelişimi ve insülin direnci altında β -hücre yetersizliği gelişiminde genetiğin rol oynama olasılığı vardır (1).

3.2.2.2. İnsülin Direnci Bölgeleri: İnsülin direnci hem hepatik hem periferik dokularda olur. İskelet kası yemekten sonra glikozun alındığı ana yerdir ve insülin

direnci için primer bölgedir. Diyabette ana bulgular iskelet kasında azalmış glikoz alım ve nonoksidatif atılımdır (baskın olarak glikojen sentezi). Tip 2 diyabetik hastalarda özellikle karışık yemek yedikten sonra kas hücrelerinde insülin aracılıklı glikoz kullanımı olmayacağı için plazma glikoz konsantrasyonunda aşırı bir artma gelişir. Ayrıca adipoz dokuda da insülin aracılıklı glikoz alımı ve lipolizin inhibisyonuna karşı direnç gelişir (1).

Karaciğerde insülin direnci açlık hiperinsülinemisine rağmen hepatik glikoz yapımını baskılayamamaktadır. Açlık plazma glikozu 110 mg/dl (6.1 mmol/l) aştığı zaman bazal hepatik glikoz yapımı artar. Hepatik glikoz yapımı doğrudan açlık plazma glikozu seviyesi ile ilişkilidir. Tip 2 diyabet hastaları düşük doz intravenöz insülin infüzyonu yapıldığında hepatik glikoz çıkışında normal bir supresyon göstermemektedir, insülinin daha yüksek konsantrasyonda infüzyonunda hepatik glikoz çıkışı baskılanabilmekte ve bu da insülin direncinin kısmi olarak aşılabildiğini göstermektedir (1).

3.2.2.3. İnsülin Direncinin Mekanizması: İnsülinin hedef organlarındaki etkisi, cinsiyet, yaş, etnik köken, fiziksel aktivite, ilaçlar ve en önemlisi kilodan etkilenir. Obez insanların çoğunda insülin direnci belirli bir derecede ve Tip 2 diyabetli bireylerin ise çoğunda vardır. Obezitenin derecesi vücut kütle indeksi ile belirlenir. İnsülin direnci ve Tip 2 diyabet riski ile koreledir. BMİ ile diyabet riski arasındaki ilişki etnik toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, Asyalı bir bireyde diyabet riski diğer birçok etnik gruba göre daha düşük BMİ’de oluşur (1).

Obezitenin gelişimi genel olarak intraabdominal yağ birikimine neden olur ve bu da BMİ’den daha fazla olarak güçlü bir şekilde Tip 2 diyabetin gelişimini belirler. İntraabdominal yağ metabolik olarak subkutan dokudan farklıdır. Lipolitik olarak daha aktif, fakat insülinin lipolitik etkisine daha az duyarlıdır. Bu durum serbest yağ asitlerinin (FFA) yağdan karaciğer ve perifere akışı ile sonuçlanır. Artmış akışa rağmen serum FFA'ları belirgin olarak artmayabilir, çünkü karaciğer ve iskelet kası etkin olarak onları çekmektedir. Aşırı artmış FFA gelişi karaciğer glikoz yapımını stimüle eder, iskelet kasında insülin duyarlılığını azaltır ve bunlar da insülin salınımını küntleştirdiği gibi vasküler reaktiviteyi ve koagülasyon parametrelerini etkiler (1).

Tip 2 diyabette, kaslarda insülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasında küçük bir azalma gözlenir ve bu durum hiperinsülinemiye bağlı reseptör down-regülasyonuna bağlıdır. İnsülin geni ve insülin reseptör genindeki mutasyonları anormal insülin bağlanması oluşturması nedeniyle insülin rezistansı oluşturursa da Tip

2 diyabette görülen insülin rezistansını izah edemezler. Tip 2 diyabetik hastalarda karaciğer ve iskelet kasında postreseptör anormalliklerin insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülinle bağlandıktan sonra insülin reseptörü , proteinlerin fosforilasyonu, defosforilasyonu ve diğer çeşitli hücrel olayları başlatır. Spesifik proteinlerin azalması, artması ve aberrasyonu insülin reseptörü de dahil olmak üzere sinyallerin bozulmuş üretimine neden olur. Ayrıca glikojen sentezi aktivasyonunda defektler ve substratların mitokondriyal oksidasyonunda bozukluk vardır (1).

Karaciğerde artmış FFA'lar endojen glikoz yapımını baskılamak için insülin etkilerini antagonize edebilir. Açlık plazma glikozu ile karaciğerin insüline direnci arasında doğrudan ilişki vardır. Karaciğerde artmış glikoz yapımında periferik insülin direnci de rol oynayabilmektedir. İnsülinin periferik dokulardan glukoneogenik prekürsörlerin mobilizasyonunu baskılayamaması, bunların karaciğere artmış gelişleri ve glukoneogenezi stimüle etmeleri ile sonuçlanır (1).

Hem kasta hem de karaciğerde intraselüler trigliserid birikimi insülin direnci derecesi ile kuvvetli olarak paralellik gösterir. Bu durum yağ asidi gelişindeki eşitsizliğin (veya karaciğerdeki sentezin) ve bu dokuların yağı okside etme yeteneğinin bir göstergesidir. Bu işlem sinyal molekülü olarak rol oynayabilen uzun zincirli Açıl CoA molekülünün yapımı ile neticelenir. Açıl CoA'nın birikimi glikoz veya onun metabolitleri tarafından artırılır ve mitokondriyaya yağ asitlerinin girişinin ve oksidasyonunun azalmasına neden olabilir.

İnsülin dirençli bireylerde veya Tip 2 diyabetiklerde periferik dokularda trigliserid birikimi için bir başka teori de "taşma" hipotezidir. Bu teori adipoz dokuların kitlelerini arttırma yeteneğinin sınırlı olduğunu ve bu nedenle fazla enerjinin başka dokulara "taştığını" ve normal metabolizmayı bozduğunu önermektedir. Bu duruma ait uç örnek ise adipoz dokunun kısmi veya tam olarak olmadığı lipodistrofi hastalarında görülür. Bu bireylerde şiddetli insülin direnci gelişir, serum trigliserid ve FFA artar ve kas ve karaciğerde steatoz, inflamasyon ve siroza giden "ektopik" trigliserid depolanması olur. Benzer anormallikler çoğu Tip 2 diyabet hastasında görülebilir (1).

3.2.2.4. Endokrin Organ Olarak Yağ Hücresi: Adipoz doku lokal parakrin faktör veya beslenme alışkanlığı ve insülin etkisini modüle etmek üzere dolaşan birçok protein üretir. Bunlar arasında en iyi tarif edileni leptindir. Leptin, beyindeki spesifik reseptörleri aracılığıyla beslenme alışkanlığını modüle eder. Yiyecek alımını baskıladığı gibi, leptin periferde glikoz ve lipid metabolizmasını ve enerji harcanımını regüle eder. Bu etkilerinin çoğunluğunu otonom sinir sistemi ile ancak bazı etkilerini ise doğrudan

yapar. Yağ hücreleri leptinin yanısıra resistin, adiponektin, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-6, ve insülinin dokularda duyarlılığını değiştirebilen proteinler de üretir ve Tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynayabilir (1).

3.2.2.5. İnsülin Sekresyonunda Defektler: İnsülin duyarlılığı β -hücre için primer sekretogogu olan glikozun β -hücrede insülin cevabının şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynar, β -hücre fonksiyonu tayin edildiğinde insülin dirençli obez insanlar zayıflara göre daha büyük cevap verir. Ne var ki, insülin salınım paterni anormaldir, insülin salınımının ilk fazı belirsiz veya yokken ikinci fazı hiperinsülinemiyle sonuçlanacak şekilde artmış ve uzamıştır. β -hücrelerinin insülini dalgalanan tarzda sekresyon yeteneği bozulmuştur ve kan şekerinin deneysel olarak yükselmesine adacığın insülin sekresyonu bozulmuştur. Proinsülin ile insülin arasındaki oran bozulmuştur ve insülinin azalmış işlemi proinsülinde rölatif artmayla sonuçlanmaktadır.

Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda β -hücre fonksiyonunun yaklaşık %50'si kaybolmuştur. Zaman içinde diyet, metformin veya sülfanilüre tedavisinden bağımsız olarak bu bozulma artar. Ne var ki, diyet, egzersiz ve insülin duyarlaştıran thiazolidinediyon gibi ilaçlarla β -hücre fonksiyonunda bir derece stabilizasyon olabilir (1).

Adacıkda FFA'lar insülinin normal sekresyonunda önemli olmasına rağmen artmış FFA glikozun stimüle ettiği insülin salınımında azalmaya neden olur. Uzun zincirli açıl CoA moleküllerin birikimi intraselüler sinyalin bozulmasına, oksidatif strese, seramidlerin oluşmasına ve amiloid proteini birikimine neden olarak β -hücre disfonksiyonunun oluşmasına eşlik eder. Otopsi çalışmalarında obezite ile β -hücre sayısında artışın ilişkili olduğu, Tip 2 diyabeti olduğu bilinen bireylerde β -hücrede %50 azalma olduğu görülmüştür ve β -hücre sayısındaki azalmanın insülin sekresyonundaki azalmanın temel nedeni olduğu öne sürülmüştür. İlginç olarak bu azalma Tip 2 diyabeti olan hem zayıf hem de obez hastalarda görülmüştür. Ne var ki, β -hücre kütlelerini longitudinal olarak çalışmak şu an için mümkün değilse de, diyabeti olan bireylerin intrinsik olarak hastalığa yatkınlıklarına neden olabilecek daha küçük β -hücre kütlelerine sahiptirler (1).

3.2.2.6. İnsülin Sekresyonunu Düzenleyen Faktörler: İncretin hormonları (glukagon benzeri peptid [GLP]-1, gastrik inhibitör peptid [GIP]-1, ve GIP-2) yemeği takiben ince barsağın endokrin hücreleri tarafından salınır. Bu proteinler β -hücrelerini doğrudan uyararak glikoza duyarlılıklarını arttırırlar, fakat insülin sekresyonunu

kendileri stimüle etmezler. Bu hormonların "inkretin" etkileri ağızdan alınan glikozun intravenöz glikoza nazaran β -hücrelerinin daha fazla insülin sekrete etmesini açıklar. İnsülin direncinde ve Tip 2 diyabette bu hormonların salınımı ve/veya bu hormonlara cevapta defekt olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Doğal GLP-1'in veya biyolojik eşdeğeri analoglarının (örneğin ekstendin-4) farmakolojik dozlarının normal bireylerde ve Tip 2 diyabetiklerde insülin salınımını anlamlı olarak potansiyalize ettiği görülmüştür. Ters olarak farmakolojik dozlarda GIP sadece diyabeti olmayanlarda insülin sekresyonunu arttırmaktadır. İnsülin sekresyonu ayrıca kolesistokinin (CCK), sekretin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve gastrin gibi barsak hormonlarından da etkilenmektedir (1).

3.2.2.7. Defektif İnsülin Sekresyonunun Fizyolojik Sonuçları: Tip 2 diyabetlilerde yemek sonrası bozulmuş insülin sekresyonunun mekanizması ne olursa olsun bazı fizyolojik sonuçları vardır. İnsülin sekresyonunun erken fazı bozulduğunda, portal vendeki insülin konsantrasyonu yemek yenildikten sonra düşük kalır ve hepatik glikoz yapımı baskılanmaz. Bu durum adacıktan rölatif glukagon üretimini de alevlendirebilir. Karaciğerden devam eden glikoz salınımına ek olarak barsaklardan dolaşıma giren glikoz hiperglisemiye neden olur. Ayrıca, insülin sekresyonunda azalma kas glikoz alımını azaltır ve hiperglisemiyi daha belirgin hale getirir. Diyabete progresyonunun erken dönemlerinde azalmış erken insülin salınımını geç ve artmış insülin salınımı izler. Sonuçta plazma glikoz konsantrasyonu hiperglisemi ve hiperinsülinemi pahasına normale döner, β -hücresi insülin sekresyonunda defekt ilerledikçe geç insülin sekresyonu da kaybolur. Bu olduğunda açlık hiperglisemisi ve aşikar diyabet gelişir (1).

3.2.3. Sonuç: İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma Tip 2 diyabetlilerin çoğunda görülen ikili bir defektiftir ve hem genetik hem de çevresel faktörler nedeniyle oluşur. İnsülin direncindeki artış ilk başta adacık hücre kitlesinde artış veya β -hücresinden insülin yapımında artış aracılığıyla insülin sekresyonunda artış ile karşılanmaya çalışılır. Enerji harcanmasından daha hızlı gıda alınımının devam etmesiyle insülin rezistansında görülen ilerleyici artış artık insülin sekresyonunu arttırarak kompanse edilemez ve önce glikoz tolerans bozukluğu, daha sonra da diyabet gelişir. β -hücre yetersizliği ile kas, karaciğer ve adipoz dokuda insülin rezistansına neden olan mineral mekanizmalar birbirine benzer. Fazla enerjinin birikimine ve kendini intraselüler trigliserid seviyesinin artması ile göstermesi tek patofizyolojik mekanizmasıdır. Bireyin altta yatan genetik durumu bu uzamış enerji dengesizliğinin

neden olduğu hiperglisemi ve Tip 2 diyabetin eşlik ettiği metabolik bozukluğun oluşmasını sağlar. Hiperglisemi ve dislipidemi ayrıca insülin etkisinde ve sekresyonunda azalmaya neden olur ve dokulardaki defektin artmasına sebep olur (1).

3.2.3.1. Hepatik glikoz Üretiminde Artma: Karaciğer açlık dönemleri süresince iskelet kası ve yağ dokusundan gelen substratları (alanin, laktat, gliserol ve yağ asitleri) kullanarak glikojenoliz ve glukoneogenez ile plazma glikoz düzeyini sürdürür. İnsülin glikozun hepatik glikojen olarak depolanmasını sağlar ve glukoneogenezi suprese eder. Tip 2 DM'de karaciğerdeki insülin direnci, hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalması nedeniyle meydana gelir; bu durum açlık hiperglisemisi ve postprandiyal durumda karaciğerde glikoz depolarında azalma ile sonuçlanır (2).

4. TANI

4.1. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet

Diyabet tanısı, rastgele plazma glikoz tayini artı diyabet semptom ve işaretleri, açlık plazma glikozu veya düzgün yapılmış OGTT ile konulabilir (1).

Yeni DM tanı kriterleri asemptomatik bireylerde DM tanısı için açlık plazma glikozunu en uygun ve güvenilir test olarak önermektedir. Diyabet tanısı için açlık kan şekeri değeri ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)'dir (1). Diyabetes mellitusun klasik semptomlarının (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) eşlik ettiği durumda rastgele bakılan kan şekerinin >11.1 mmol/L (200 mg/dL) olması DM tanısı için yeterlidir . DM tanı kriterleri Tablo 2 'de özetlenmiştir (1).

Oral glikoz tolerans testi halen DM tanısında geçerli olmakla birlikte rutin tarama testi olarak önerilmemektedir (2).

OGTT şayet uygun metodlara kesin şekilde uyularak yapılırsa yararlıdır. Bunlar, yeterli karbonhidrat diyeti almak (3 gün boyunca 150 g/gün), altta yatan hastalığın olmaması ve etkileşime girecek ilaçların yokluğudur (1).

OGTT 75-gr oral glikoz yüklemesinden sonra yapılır ve ara değerlendirme OGTT sırasında tanı için kullanılmamaktadır; sadece 2. saat değeri kullanılır (1).

Tablo 2 : DM Tanı Kriterleri (1)

- Diyabet semptomları artı rastgele kan şekeri ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) (Son yemekten sonra geçen zamandan bağımsız olarak) veya
- Açlık plazma glikozu ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) (Açlık en az 8 saat kalori alınmaması olarak tanımlanır) veya

- Oral glikoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glikozu ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)

(Bu test suda çözünen 75 g anhidroz glikoz eşdeğeri glikoz yüklemesi kullanılarak yapılmalıdır; rutin klinik kullanım için önerilmez)

*Aşikar hiperglisemi ve akut metabolik dekompanseasyon yokluğunda, testler başka bir gün tekrarlanarak bu kriterler konfirme edilmelidir.

4.2. Pre-Diyabet

Bazı hastaların açlık kan şekeri ve OGTT sonuçları yukarıda verilen diyabet tanı kriterlerine uymamaktadır, fakat test sonuçları tamamen normal değildir. Bu hastalar pre-diyabet olarak sınıflandırılır:

- IFG = açlık plazma glikozu ≥ 100 ile < 126 mg/dl (≥ 5.6 ile < 7.0 mmol/l)
- IGT= 2. saat OGTT plazma glikozu ≥ 140 ile < 200 mg/dl (≥ 7.8 ile < 11.1 mmol/l)

4.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Çoğu gebe kadın için 50-gr oral glikozu takiben 1. saat plazma glikozunun tayini ile tarama testi önerilmektedir. Bu test için hastanın aç olması gerekmemektedir. ≥ 130 mg/dl (≥ 7.2 mmol/l) değerinin GDM'yi tespit için %90 sensitivitesi vardır; ≥ 140 mg/dl (≥ 7.8 mmol/l) değeri GDM'nin tanısında "altın standart" olan 3 saatlik 100-gr OGTT için %80 sensitiviteye sahiptir. Normal hamilelikte, açlık plazma glikozu seviyelerinde düşme eğilimi varken, glikoz yüklemesinden sonraki kan şekeri düzeyinde artma eğilimi vardır.

5. TARAMA

Tip 2 DM tanısı için tarama testi olarak açlık plazma glikozunun yaygın olarak kullanılması önerilmektedir, çünkü: (1) DM tanısının şu anda geçerli kriterlerini karşılayan birçok kişi hastalıklarından habersizdir, (2) epidemiyolojik çalışmalar tip 2 DM'nin tanıdan önceki on yıla kadar var olabileceğini ileri sürmektedir ve (3) tip 2 diyabetik hastaların %50 kadarında tanı sırasında bir veya daha fazla diyabetik komplikasyon vardır. Ekspert Komitesi 45 yaşın üzerindeki her bireyin üç yılda bir; ilave risk faktörleri olan asemptomatik bireylerin ise daha erken bir yaşta taranmasını önermektedir. Diyabet taraması yapılacak kişiler Tablo 3 'de özetlenmiştir (2).

GDM için tarama normal olarak gebeliğin 24 ile 28. haftasında yapılmaktadır. 25 yaşın altında, normal vücut ağırlığında, diyabetli birinci dereceden akrabası olmayan

kişilerde ve beyaz ırk olan küçük bir alt grupta GDM için risk azdır ve tarama yapılmasına gerek yoktur.

Doğumdan sonra GDM hastaları yakından takip edilmelidir. Çoğu vakada, GDM'si olan kadınlarda glikoz toleransı doğumdan sonra normale gelmektedir. Ne var ki doğumdan 5-15 yıl içinde GDM'si olan kadınların %40-60'ında Tip 2 diyabet gelişmektedir (1).

Tablo 3: Diyabet Taraması Yapılacak Kişiler (1)

■ Diyabet için tarama ≥ 45 yaşdaki tüm bireylerde, özellikle BMI ≥ 25 kg/m²* olanlarda düşünülmelidir. Eğer test normal ise 3 yıllık aralıklarla tekrar edilmelidir.

■ Tarama fazla kilolu (BMI ≥ 25 kg/m²*) olan ve ek risk faktörleri olanlarda daha genç yaşlarda veya daha sık yapılmalıdır. Ek risk faktörleri:

- Fiziksel olarak hareketsiz bir yaşam alışkanlığı olanlar
- Birinci dereceden akrabasında diyabet olanlar
- Yüksek riskli etnik kökene mensup olmak, örneğin Afrikalı Amerikalı, Latin,

Yerli Amerikalı, Asyalı Amerikalı, Pasifik Adalılar

- >4 kg bebek doğuranlar veya GDM tanısı konanlar
- Hipertansifler (>140/90 mmHg)

■ HDL kolesterol düzeyi ≤ 35 mg/dl (≤ 0.90 mmol/l) ve/veya trigliserid düzeyi > 250 mg/dl (> 2.82 mmol/l) olanlar

- Polikistik over sendromu olanlar (PKOS)
- Daha önceki testlerde IGT veya IFG olanlar
- İnsülin direnci ile ilişkili klinik durumu olanlar; örn. PKOS, akantozis

nigrikans

- Vasküler hastalık hikayesi olanlar

*Her etnik grup için doğru olmayabilir.

6. TEDAVİ AMAÇLARI VE PLAN

Tip 2 diyabeti olan hastalarda iki ana tedavi hedefi vardır ve bunlar komplikasyonları önlemek ve semptomlardan korunma veya azaltmaktır. Diyabet hastalığı glikoz metabolizmasındaki anormallikler olarak tanımlansa da, özellikle Tip 2 diyabet düşünüldüğünde bu tip hastaların çoğu kalp krizine, inmeye veya bunların sonuçlarıyla karşı karşıya geldikleri için kan şekerinin ve lipidlerin agresif tedavisi, sigaranın bırakılması ve antiagregan ilaçların kullanılması en önemli noktalarıdır.

glüközün kontrolü kardiyovasküler riski , diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatinin gelişmesini ve ilerlemesini azalttığı için çok önemlidir. Diyabeti olan erişkinler için önerilen hedefler Tablo 4'de gösterilmiştir (1).

Tablo 4: Erişkin Diyabetlilerde Önerilen Metabolik Hedefler

Glisemik kontrol

HbA1c	<%7.0
Preprandiyal plazma glüközü	90-130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/l)

Postprandiyal plazma glüközü	<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)
------------------------------	---------------------------

Kan basıncı	<130/80 mmHg
-------------	--------------

Lipidler

LDL kolesterol	<100 mg/dl (<2.6 mmol/l)
----------------	--------------------------

Trigliserid	<150 mg/dl (<1.7 mmol/l)
-------------	--------------------------

HDL kolesterol	>40 mg/dl (<1.1 mmol/l)
----------------	-------------------------

*Postprandiyal glüköz ölçümleri yemeğin başlangıcından 1-2 saat sonra (diyabetli hastaların çoğunda tepe yaptığı düzey) yapılmalıdır.

*Şimdiki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III klavuzu hastalarda trigliserid ≥ 200 mg/dl, "non-HDL kolesterol" (total kolesterol eksi HDL) kullanımını önermektedir. Hedef <130 mg/dl

*Kadınlarda HDL hedefi 10 mg/dl arttırılması önerilmektedir

Uzun dönem glisemik kontrolün diyabetin mikrovasküler veya nöropatik komplikasyonlarını önlediği veya iyileştirdiği bir seri klinik çalışmada gösterilmiştir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması [The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)] Tip 1 diyabette retinopati, nefropati ve nöropatinin ilerlemesinin glisemik kontrolle yavaşlatıldığını göstermiştir. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması [The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)] yeni başlayan Tip 2 diyabetik hastalarda yaşam tarzı modifikasyonlarının yanında metformin, sülfonilüre ve insülin gibi yoğun tedavinin kullanılmasıyla glisemik kontrolde iyileşme ve buna paralel olarak komplikasyon gelişim risklerinde (kardiyovasküler olaylarda azalma trendi ile birlikte büyük oranda mikrovasküler komplikasyonlarda) azalmayı ortaya koymuştur. Her iki çalışmada da daha yoğun tedavi edilen grubun ortalama glükolize hemoglobin A1c (A1C)'si yaklaşık %7'dir;

dolayısıyla diyabetli hastalarda A1C<%7 hedefi alınmıştır, çünkü bu glisemik kontrol seviyesinde rölatif riskler ve yararlar ortaya konmuştur (1).

Orta derece bir zaman aralığında (6-10 yıl) son dönem mikrovasküler komplikasyonların oluşma mutlak riski A1C yaklaşık %7 düzeyinde iken daha azdır. A1C <%7 seviyesinde hipoglisemi riski artmış ve A1C'nin daha düşmesiyle tırmanmaya devam etmektedir. Dolayısıyla, A1C hedefini <%7 getirmenin ne tip bir mutlak yarar getireceği açık değildir ve düşük hedeflerin gerçekleştirilmesi kararı bireyselleştirilmelidir (1).

UKPDS ve Steno-2 Çalışması (Gaede et al.) göstermiştir ki kan basıncı, lipid ve glisemi düzeylerinin iyi tedavisi ile hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarda belirli bir azalma olmaktadır (1).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda artmış kan şekerinin tedavisinde geçerli yaklaşım hiperglisemiyi, insülin direncini ve β -hücre fonksiyonunda bozukluk yaratan altta yatan patojenik metabolik bozuklukların da geri döndürülmesini özellikle içermektedir. Diyabetin tedavisi için hastalar ve aileleri kendi kendine bakım için eğitilmelilerdir. Diyabet eğitim programları için ulusal standartlar vardır ve bunlar izlenmelidir (National Standards for Diabetes Self-Management Education). Bu işlemin bir bölümü olarak, bir yemek ve egzersiz planı geliştirilmeli, farmakolojik tedavi gerekiyse başlanılmalı ve kontrolü sağlamak için hem ev hem de hastanede takip programı geliştirilmelidir (1).

7. DİYABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir (Tablo 5). Vasküler komplikasyonlar da ayrıca mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık) olarak ayrılır. Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi problemlerdir. Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar; genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'de uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden, Tip 2 diyabetik hastaların birçoğunda tanı sırasında komplikasyonlar olabilir. Tip 1 ve Tip 2 DM'nin her ikisinde de mikrovasküler komplikasyonlar kronik hipergliseminin sonucu olarak gelişir. Tip 1 ve Tip 2 DM'de büyük hasta gruplarında yapılan randomize prospektif klinik çalışmalarda kronik hiperglisemide düzelmeye retinopati, nöropati ve nefropatiyi önlediği veya görülme sıklığını azalttığı kesin olarak gösterilmiştir (2).

Kronik hipergliseminin makrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki rolü hakkındaki kanıtlar daha az kesindir, fakat bazı sonuçlar kronik hipergliseminin makrovasküler hastalık gelişmesinde de rolü olduğunu düşündürmektedir. Örneğin, Tip 2 DM'de koroner kalp hastalığı ve mortalitesi iki ila dört kat daha yüksektir ve hem açlık ve postprandiyal glikoz düzeyleri ile, hem de HbA1c ile korelasyon gösterir. Makrovasküler komplikasyonlarda diğer faktörler de önemli rol oynar (dislipidemi ve hipertansiyon) (2).

Tablo 5: Diyabetes Mellitusun kronik komplikasyonları (2)

Makrovasküler

Koroner arter hastalığı

Periferik vasküler hastalık

Serebrovasküler hastalık

Diğer

Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)

Genitoüriner (üropati/seksüel disfonksiyon)

Dermatolojik

Mikrovasküler

Göz hastalığı

Retinopati (nonproliferatif/ proliferatif)

Maküler ödem

Katarakt

Glokom

Nöropati: Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)

Otonom Nefropati

7.1. Komplikasyonların Mekanizması: DM'de hipergliseminin kronik komplikasyonlara nasıl yol açabileceğini açıklayan, birbiriyle bağdaşan üç farklı teori ileri sürülmüştür.

Hipotezlerden biri artan intraselüler glikozun hücrel proteinlerin nonenzimatik glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşumuna yol açtığı şeklindedir. Nonenzimatik glikozilasyon, glikozun proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. AGE'nin proteinlere (kollajen, ekstrasellüler matriks proteinleri) çapraz bağlandığı, ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona

katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstraselüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. Serum AGE düzeyleri glisemi düzeyi ile koreledir; AGE glomerüler filtrasyon hızı düştükçe birikir.

İkinci bir hipotez, DM'de kronik hipergliseminin komplikasyonlara nasıl yol açtığını, hipergliseminin glikozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını arttırması gözlemine dayalı olarak açıklamaya çalışmıştır. İntraselüler glikoz öncelikle fosforilizasyon ve takiben glikoliz ile metabolize olur, ancak intraselüler glikoz yükseldiği zaman, glikozun bir bölümü aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonları hücrel fizyolojiyi farklı yönlerde etkiler (miyoinozitolde azalma, redoks potansiyelinde değişiklik) ve hücrel disfonksiyona yol açabilir. Bu teori insanlarda aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılarak test edilmiş, ancak retinopati, nöropati veya nefropati klinik sonlanım noktalarında faydalı etki gösterilmemiştir (2).

Üçüncü bir hipotez de, hipergliseminin protein kinaz C (PKC)'nin bazı izoformlarının aktivasyonuna yol açan diaçilgliserol oluşumunu arttırdığı ileri sürülmüştür. PKC ise diyabetik komplikasyonlara yol açan çeşitli hücrel olayları etkilemektedir. Örneğin, PKC'nin glikoz tarafından aktivasyonu in vitro olarak endotelial hücrelerde ve nöronlarda fibronektin, tip IV kollajen, kontraktil proteinler ve ekstraselüler matriks proteinleri genlerinin transkripsiyonunu değiştirmektedir. Diyabetle ilişkili komplikasyonlarda growth faktörler önemli bir rol oynuyor gözükmektedir (2).

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) diyabetik proliferatif retinopatide lokal olarak artmıştır ve lazer fotokoagülyasyondan sonra azalır. Transforming growth faktör β (TGF- β) diyabetik nefropatide artmıştır ve mezangial hücrelerde, bazal membranda kollajen ve fibronektin sentezini stimüle eder. Platelet derived growth faktör, epidermal growth faktör, insülin-like growth faktör 1, growth hormon, basic fibroblast growth faktör gibi diğer growth faktörlerin ve hatta insülinin diyabetik komplikasyonlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Sonuç olarak, hipergliseminin bir sonucu olarak oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu da komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir (2).

7.2. Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial: DCCT) Tip 1 DM'de erken komplikasyonların birçoğunun önlenmesinde iyi glisemik kontrolün kesin etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu büyük, çok merkezli klinik çalışma Tip 1 diyabetik

1440 hastayı yoğun ve konvansiyonel tedavi grubuna randomize etmiş ve sonrasında retinopati, nefropati ve nöropati gelişimini değerlendirmiştir. Yoğun tedavi grubunda yoğun eğitici, psikolojik ve medikal destekle birlikte günlük multipl insülin injeksiyon tedavisi yapılmıştır. Konvansiyonel tedavi grubundaki hastalara ise günde iki defa insülin injeksiyonu yapılmış; hastalar klinik olarak yılda 4 defa değerlendirilerek, beslenme ve hastalık eğitimi verilmiştir. Yoğun tedavi grubundaki normoglisemiyi sağlamak; konvansiyonel grupta ise diyabet semptomlarının önlenmesi hedeflenmiştir. Yoğun tedavi grubundaki hastalarda konvansiyonel tedavi grubundakilere göre belirgin olarak daha düşük HbA1c değerine ulaşılmıştır (%9.0'a karşılık %7.2) (2).

DCCT sonuçları glisemik kontrolde iyileşmenin nonproliferatif ve proliferatif retinopatiji %47, mikroalbuminüriyi %39, klinik nefropatiji %54 ve nöropatiji %60 oranında azalttığını göstermiştir. Glisemik kontrolde iyileşme aynı zamanda erken diyabetik komplikasyonların ilerlemesini de yavaşlatmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlarda da azalma eğilimi vardır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DCCT'nin sonuçları yoğun tedavi grubundaki hastalarda görme kaybının 7.7 yıl, son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin 5.8 yıl ve alt ekstremitte amputasyonlarının 5.6 yıl geciktirildiğini göstermiştir. Bütün diyabetik komplikasyonlar birlikte değerlendirildiğinde, yoğun tedavi grubundaki hastalar standart tedavi alanlara göre 15.3 yıl daha fazla süreyi belirgin mikrovasküler veya nörolojik komplikasyonlar olmaksızın geçirmektedir. Bu durum yoğun tedavi grubunda ilave 5.1 yıllık hayat beklentisini yansıtmaktadır. DCCT sırasında sağlanan glisemik kontroldeki iyileşmenin faydaları çalışma bittikten ve glisemik kontrol kötüleştikten sonra da devam etmiştir (2).

7.3. Diyabetes Mellitusun Oftalmolojik Komplikasyonları:

Körlük primer olarak progressif diyabetik retinopati ve klinik olarak anlamlı maküler ödemin sonucudur. Diyabetik retinopati iki evreye ayrılabilir: nonproliferatif ve proliferatif. Nonproliferatif diyabetik retinopati genellikle hastalığın birinci dekadının geç veya ikinci dekadının erken döneminde ortaya çıkar ve retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak eksüda ile karakterizedir. Retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyonun ortaya çıkışı proliferatif diyabetik retinopatinin ayırt edici özelliğidir. Bu yeni oluşan damarlar optik sinir ve/veya makülada ortaya çıkabilirler ve kolaylıkla rüptüre olarak vitröz hemorajiye, fibrozise ve nihayetinde retinal dekolmana yol açabilirler (2).

7.4. Diyabetes Mellitusun Renal Komplikasyonları: Diyabetik nefropatili hastalarda hemen hemen daima diyabetik retinopati de vardır. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi, diyabetik nefropati patogenezi de kronik hiperglisemi ile ilişkilidir. Kronik hipergliseminin hangi mekanizma ile son dönem böbrek yetmezliğine yol açtığı tam olarak ortaya konmamıştır, ancak aşağıdakilerle ilgili olduğu düşünülmektedir: Solübl faktörlerin etkileşimi (büyüme faktörleri, anjiyotensin II, endotelin, AGE), renal mikrosirkülasyonda hemodinamik değişiklikler (glomerüller hiperfiltrasyon, glomerüller kapiller basınçta artış), glomerüllerde yapısal değişiklikler (ekstrasellüler matrikste artış, bazal membran kalınlaşması, mezangial genişleme, fibrozis). Bu etkilerin bazıları anjiyotensin reseptörleri aracılığıyla olur. Sigara içme renal fonksiyonlardaki azalmayı hızlandırır. Erken patolojik değişiklikler ve albümin ekskresyon anormallikleri plazma glikozunun normalleşmesi ile geri dönebilir. Ancak açık nefropati geliştiğinde patolojik değişiklikler genellikle geri dönüşümsüzdür (2).

Diyabetes mellitusta diğer başka bazı renal problemler de ortaya çıkabilir. Diyabetik hastaların bir çoğunda Tip IV renal tübüler asidoz (hiporeninemi hipoaldosteronizm) görülür. Bu hastalarda ilaçlarla şiddetlenebilen [özellikle anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri] hiperpotasemiye yatkınlık vardır. Diyabetik hastalar radyokontrast maddeyle indüklenebilen nefrotoksisiteye yatkındır (2).

7.5. Nöropati ve Diyabetes Mellitus:

Diyabetik nöropati uzun süredir hastalığı olan Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerin yaklaşık olarak %50'sinde gelişir. Polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati olarak ortaya çıkabilir. DM'nin diğer komplikasyonları gibi nöropati gelişmesi de diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Diyabetik nöropatinin klinik bulguları diğer nöropatilerle benzer olduğundan, diyabetik nöropati tanısı ancak diğer muhtemel etyolojiler dışlandıktan sonra konmalıdır (2).

7.5.1. Polinöropati: Polinöropati jeneralize, asemptomatik, periferik veya otonomik sinir liflerinde disfonksiyon şeklinde başlar. Sensörimotor nöropati simetriktir ve ilk önce distal alt ekstremiteleri içerir. Nöropatinin varlığı ve şiddeti genellikle diyabetin süresi ve hipergliseminin derecesi ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetli insanlarda tanı anında polinöropati olabilir. Ağrılı nöropati pre-diyabetli bireylerde belirlenmiştir. Polinöropati sıklıkla retinopati ve nefropati ile ilişkilidir. Polinöropatinin progresyonunda çeşitli evreler belirlenmiştir. İlk anormallik sinir iletiminde asemptomatik değişiklikler veya derin nefese veya valsava manevrasına cevap olarak kalp atışında azalmadır.

Nöropatiyi tanımlamak için değişiklikler iki veya daha fazla sinirde mevcut olmalıdır. Sonra hastada azalmış veya kaybolmuş ayak bileği refleksleri ve/veya büyük ayak parmağında anormal vibrasyon duyusu bulunur. Semptom varsa, ağrı veya fonksiyon kaybı ile ilgilidir. Ağrı yoğunluğu rahatsızlık hissinden sakat bırakıcı şekle kadar değişebilir ve batma, bıçak saplanır gibi ağrı, karıncalanma, yanma, ağrı, sıkıcı ve/veya aşırı duyarlı olarak tarif edilir. Neyse ki, çoğu hastada ağrı yoktur ve varsa ağrı geçiş fazındadır. Ağrının kaybı nöropatinin iyileşiyor olduğu anlamına gelmez. Fonksiyonel kayıp daha siktir ve azalmış taktıl duyu, sıcaklık farkı ayırımının kaybı, duysal kayıp ve kas güçsüzlüğü şeklinde ortaya çıkabilir. Topukta yürüyememek nöropatinin çok ciddi olduğunun işaretidir. Kas güçsüzlüğü, çekiç ayak parmakları gibi ayak deformitelerine yol açabilir ve yük kaldırmak anormalliğe neden olabilir. Duyarsızlık, yaralanmaların göz ardı edilmesine neden olabilir ve ayak ülserlerine (nöropatik ülserler) ve Charcot eklemine katkıda bulunur. Polinöropati elleri de etkileyebilse de, el semptomları genellikle karpal tünel sendromu veya ulnar nöropati nedeniyledir (1).

7.5.2. Otonomik Nöropati: Otonomik sinir fonksiyonunda azalma değişik ilginç semptomlara neden olur. Genellikle periferik sensörimotor nöropati ile birlikte olan otonomik polinöropati gastroparezi, diyabetik diyare, konstipasyon, nörojenik mesane, yemek yerken oluşan terleme, bozulmuş kardiyovasküler refleksler, ortostatik hipotansiyon, erkekte seksüel disfonksiyonu ve kadında disparenüü içerir. Klinik olarak otonom nöropati diyabet seyrinin geç dönemlerinde oluşur (1).

7.6. Kardiyovasküler Morbidite ve Mortalite: Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı artmıştır. Framingham Kalp Çalışması DM'de periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artış ortaya koymuştur (1-5 kat risk artışı vardır). DM'de makrovasküler hastalık için risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon, obezite, fiziksel aktivitede azalma ve sigaradır. Diyabetik popülasyona özgü ilave risk faktörleri mikroalbuminüri, açık proteinüri, serum kreatinin yüksekliği ve trombosit fonksiyonunda bozukluktur. DM'de glisemik kontrolde iyileşme mikrovasküler komplikasyonları azaltırken, makrovasküler komplikasyonların etkilenmemesi, hatta kötüleşmesi olasıdır (2).

7.7. Gastrointestinal Disfonksiyon:

Otonom nöropatinin neden olduğu gastrointestinal (Gİ) rahatsızlıklar yaygın olup, sıklıkla diyabetin önemli sorunlara yol açan komplikasyonlarından birisidir. Diyabetes mellituslu hastaların %20-40'ında otonom sinir sistemi disfonksiyonu gelişir.

Bu şiddetli hiperglisemi veya ketoasidoz şeklinde ortaya çıkan fonksiyonel bir rahatsızlık olabileceği gibi, otonom nöropatinin bir sonucu olarak da gelişebilir. Diyabet, Gİ sistemin herhangi bir kısmını tutabilir (özefagus, mide, ince barsak ve kolon gibi). Bu nedenle, Gİ belirtiler oldukça değişken olup aşağıdakileri içerebilir (12).

- disfaji
- karın ağrısı
- bulantı
- kusma
- malabsorbsiyon
- fekal inkontinans
- diyare
- konstipasyon

Bu şikayetlerin klinik spektrumu oldukça sessiz bir tabloda yaşamı tehdit edici bir duruma kadar değişkenlik gösterebilir. Diyabette görülen Gİ bozukluklar Tablo 6 'da özetlenmiştir (12).

Tablo 6: Diyabette Gİ Bozukluklar (12)

Durum	Semptom
Özefagus disfonksiyonu	Disfaji
Gastroparezi	Bulantı, kusma, erken doyma, anoreksi, epigastrik ağrı
Hemorajik gastrit	Tekrarlayan kusma ve hematemez (ketoasidoz ve gastroparezi)
Kolelityazis	Safra taşı, biliyer kolik, kolesistit
Pankreatik yetersizlik	Semptomsuz (steatore)
Diyabetik diyare	Paroksizmal, noktürnal, ağrısız, birden başlayan (patlayıcı) diyare
Fekal inkontinans	Farkında olmaksızın leke tarzı dışkı kaçırmaya
Konstipasyon	Barsak hareketlerinin çok az (seyrek) olması, abdominal ağrı
Karaciğer disfonksiyonu	Abdominal ağrı

En önde gelen gastrointestinal semptom gastrik boşalmada gecikme (gastroparezi) , ince ve kalın barsak motilitesinde değişikliktir (konstipasyon veya diyare). Gastroparezi anoreksi, bulantı, kusma, erken doyumluk ve karın şişkinliği ile prezente olabilir (2).

7.7.1. Patogenez: Diyabete bağlı Gİ komplikasyonlar hastalığı uzun süreli olanlarda ve glisemik kontrolü iyi olmayan kişilerde daha sık görülmektedir. En sık görülen Gİ komplikasyon genellikle yaygın otonom nöropatinin bir sonucu olan visseral motilite bozukluğudur. Uzun süreli diyabetli, glisemik kontrolü kötü, ileri yaşta ve periferik veya kardiyovasküler otonom nöropatisi olan kişilerde enterik diyabetik nöropatinin klinik semptomları daha yaygındır (12).

Belirli diyabetik enteropatilerin klinik özellikleri, organı besleyen sinir pleksusunun cerrahi rezeksiyonunun yol açtığı durumları taklit eder. Ne yazık ki, insanlarda oluşan diyabetik enteropatide belirgin nöropatolojinin inandırıcı morfolojik kanıtları yetersizdir. Bazen Gİ semptomların uç-organ nöropatisi hasarının diğer bulguları ile ilişkisi zayıftır. Bu durumun anlaşılmasını daha da güçleştiren nokta, sıklıkla otonom disfonksiyonu taklit eden Gİ semptomları olan diyabetli hastalarda duygulanımla ilişkili anksiyete bozuklukları insidansının oldukça yüksek olmasıdır. Retina veya böbrekte görülen mikroanjiyopatik değişiklikler Gİ sistemde hastalığa yol açmamaktadır (12).

Barsak hormonlarının bozulmuş salınımı da diyabetteki Gİ komplikasyonların patogenezinde ve semptom kompleksinin gelişiminde rol oynayabilir. Ancak, bunlar tartışmalıdır. İntestinal sistemin miyenterik pleksusundaki kolinerjik nöromusküler ileti azalmış olabilir. Buna ek olarak, barsak kaslarının uygun sinir uyarısına tepki verememesi de motilin, nöropeptid Y ve metionin-enkefalin gibi uyarıcı nörotransmitterlerin nispi eksikliklerinin bir sonucu olabilir. Otonom nöropatisi olan diyabetli hastalarda pankreatik polipeptidin kusurlu postprandial salınımı da gösterilmiştir ancak, bu sadece vagal bütünlüğün kaybolduğunu yansıtır.

Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve elektrolit dengesizlikleri gibi metabolik bozukluklar, şüphesiz ki Gİ motilitenin bozulmasına katkıda bulunabilir. Klinik olarak bu durum diyabetik ketoasidoz ortaya çıktığında ve anoreksi, bulantı, kusma veya karın ağrısı gibi klinik belirtiler geliştiğinde en belirgindir. Metabolik bozukluklar kontrol altına alındıkça, Gİ semptomlar gerileyecektir. Akut hipergliseminin Gİ motiliteyi baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle diyabette tanımlanan motor bozukluklardan bazıları glisemik kontrol ile direkt olarak ilişkili ve fonksiyonel olabilir; öte yandan otonom sinir sisteminin bütünlüğü bozulmamıştır (12).

7.7.2. Özefagus Disfonksiyonu:

Diyabetli hastaların %75'inde özofagus motor hastalıkları tanımlanmıştır. Diyabetik otonom nöropatisi olan hastalarda özofagus disfonksiyonu oldukça yaygındır ve bu nedenle Gİ semptomları olan hastalarda saptanmaması diyabetik enteropati tanısını şüpheli hale getirir. Motor anormallikler çift pik ile birlikte peristaltik aktivite bozulmasını ve üçüncül kontraksiyonları veya bozulmuş peristaltizm ve azalmış alt özefagus sfinkter basınçlarını içermektedir. Bu faktörler özellikle gastrik boşalması bozulmuş olan hastalarda gastroözefajiyal reflü hastalığına eğilimli hale getirebilir.

Özefajiyal bozukluklar asemptomatik olabilese de, disfaji hastaların üçte birinde tanımlanmıştır. Semptomların yokluğunda diyabetli bireylerde özefagus bozukluklarının varlığı, altta yatan duyuşsal otonom diyabetik nöropatiyi düşündürür ve ağrısız miyokard infarktüsünde görülene benzemektedir. İlginç bir şekilde, anormal özefagus motilitesi olan diyabet hastalarının nöropsikiyatrik profilleri anormal kontraksiyonların anksiyete ve depresyon atakları sırasında daha sık olduğunu göstermiştir. Özefajiyal disfonksiyon ülserasyon, perforasyon, kanama ve mediastinite yol açabilen oral bifosfonatlar gibi ilaçların alımı ile de kısmen ilişkilidir.

Diyabetli hastalar Candida özefajitine eğilimlidir. Özellikle faringeal pamukçuk veya disfaji varlığında bu durumdan şüphelenilmelidir (12).

7.7.3. Gastrik Disfonksiyon:

Organik lezyonlar gastroparezi, antral dilatasyon ve obstrüksiyon, ülserasyon, inflamasyon ve bezoar oluşumunu içermektedir (12).

Gastroparezis Diabetikorum, diyabetli hastaların % 25'inde saptanmaktadır. Şiddetli diyabetik gastroparezi, tüm Gİ komplikasyonların içinde diyabetin en fazla sorun yaratan nedenlerinden biridir. Klinik olarak genellikle sessizdir (12).

Gastroparezi patogenezinde kronik hiperglisemiye sekonder olarak gelişen parasempatik disfonksiyon önemli olmakla birlikte, hipergliseminin kendisi de gastrik boşalmayı bozar (2).

Gastrik motilite anormalliklerinin prevalansı %20-30 arasında değişmektedir. Gastrik boşalma fizyolojisi, büyük oranda diyabette oldukça bozulan vagus siniri fonksiyonuna bağlıdır. Sıvı boşalımı midenin proksimal kısmı (fundus) tarafından kontrol edilmekte olup gastrik muhtevanın hacmine bağlıdır. Bozulmuş vagal fonksiyon ile birlikte , midenin proksimali daha az gevşer ve sıvı boşalımı diyabetli hastalarda artmış olabilir. Boşaltımın katı fazı ise midenin distal kısmının (antrum) güçlü kontraksiyonlarından etkilenmektedir. Faz 3 kontraksiyonlar olarak bilinen bu

kontraksiyonlar, katı gıdaları 1 mm'nin altında parçalara öğütür ve karıştırır ve daha sonra bunlar pylor yolu ile duodenuma iletilir. Diyabetli hastalarda sıklıkla sindirim motor kompleksinin faz 3 kontraksiyonları yoktur. Bu da zayıf antral öğütme ve boşalma sonucunda gastrik retansiyona yol açabilir. Ayrıca, midedeki gevşeme reseptörlerinin bozuklukları nedeniyle gastrik ve duodenal motor fonksiyon öğütmesi de bozulmuş olabilir. Bozulmuş kontraktileteye bağlı pylorospasm oluşabilir ve bu da gastrik boşalmaya karşı fonksiyonel bir dirence yol açabilir. Bozulmuş gastrik boşalma gastrik bezoar oluşumu açısından kısmi risk oluşturabilir (12).

Gastrik motor bozuklukların kesin fizyopatolojisi belli değildir. Vagal parasempatik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. GI motiliteyi düzenleyen motilin peptidinin salınımı vagal kontrol altındadır. Motilin, gastroparezisi olan hastaların midesinde migratuvar motor kompleksin faz 3 motor aktivitesinin başlamasını uyarır. Gastroparezisi olan hastalarda bu peptidin yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle yüksek motilin düzeyleri kısmen kompensatuvar olabilir. Bunun daha ileri kanıtları ise gastroparezisi olan ve prokinetik ajanlarla tedavi gören hastalarda motilin seviyelerinde düşmenin gözlenmesidir. Öte yandan tek başına hiperglisemi de hem sağlıklı hem de diyabetli bireylerde uzamış gastrik boşalmaya yol açabilir (12).

7.7.3.1. Semptomlar: Gastroparezisin tipik semptomları aşağıdakileri içermektedir.

- Bulantı
- Kusma
- Erken doyumluk hissi
- Abdominal şişkinlik
- Epigastrik ağrı
- İştahsızlık

Klasik olarak gastroparezisi olan hastalar saatler ve hatta günler öncesinden yedikleri besinleri sindirilmemiş olarak kusarlar. Yemek sonrası olan kusma kural olsa da, sabah bulantısı gibi gizli başlangıç veya prodüktif olmayan geçirmeler de oluşabilir (12). Şiddetli, semptomatik gastroparezi Tip 2 diyabetli insanlarda sık değildir. Ancak mevcudiyetinde, gastroparezili hastalarda erken doyumluk, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, midede boşalma gecikmesi veya gastrik içeriğin retansiyonuna bağlı postprandiyal glikoz seviyelerinde fluktuasyonlar oluşabilir. Gastroparezi tanısı koymadan önce diğer üst gastrointestinal anormallikler dışlanmalıdır. Gastrik boşalma

çalışmaları tanıyı doğrulamak için gerekli olabilir, fakat semptomlarla paralellik göstermeyebilir. Ancak, ciddi hiperglisemi geçici olarak gastrik boşalmayı geciktirebilir, dolayısıyla test sırasında glisemik kontrol monitorize edilmelidir (1).

Hafif semptomlar ile birlikte bile, gastroparezi ince barsağa besin geçişi ile birlikte olup glikoz emilimi ile ekzojen insülin uygulaması arasındaki ilişkiyi bozmaktadır. Bu da glikoz düzeylerinin büyük dalgalanmalar göstermesine yol açar, bu durum beklenmedik postprandiyal hipoglisemi atakları ile sonuçlanabilir. Bu nedenle düzensiz glikoz kontrolü olan hastalarda gastropareziden mutlaka şüphelenilmelidir. En şiddetli formu kronik bulantı ve kusmaya yol açar ve uzamış kusma krizlerinin eşlik ettiği dehidratasyon ve kontrol edilemeyen hiperglisemi nedeniyle hastaneye yatırılmaya yol açabilir. Açıklanamaz şekilde, semptomlar değişken olabilir ve haftalar veya aylar boyunca belirgin olarak dalgalanmalar gösterebilir (12).

Diyabetli bireylerde kronik gastrit ve gastrik atrofi prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Helicobacter pylorinin rolü açık değildir. Diyabetli kişilerde üst sindirim sistemi ile ilgili rahatsızlıkların varlığında bu organizmanın minör bir rol oynadığı düşünülmektedir. İlginç bir şekilde, normal boşalması olan bireyler ile karşılaştırıldığında gecikmiş gastrik boşalması olan diyabet hastalarında anlamlı derecede düşük Helicobacter pylori insidansı mevcuttur. Ayrıca, özellikle tip 1 diyabetli hastalarda gastrik atrofi ve hipokloridi nadir olmayıp bakterilerin aşırı gelişmesi için potansiyel bir eğilim mevcuttur. Kronik gastrit ve gastrik atrofi sıklıkla önemli derecede antiparyetal ve antitiroid antikor titreleri ile ilişkilidir. Bu da diyabetli hastalarda yüksek pernisiyöz anemi ve hipotiroidizmi sıklıkla açıklayabilir. Bu ilişkilerin farkında olunması, uygun replasman tedavilerini yönlendirmede yardımcıdır. Gastroparezi veya ketoasidoza bağlı tekrarlayan kusmaları olan hastalarda akut hemorajik gastrit yaygındır. Buna ek olarak, özellikle tekrarlayıcı kusmaları olan hastalarda Mallory-Weiss yırtıklarından kanama gelişebilir (12).

7.7.3.2. Tanı: Gastrik ülser, duodenal ülser, ağır gastrit ve mide kanseri ekarte edilinceye kadar üst Gİ semptomlar gastroparezi ile ilişkilendirilmemelidir. Üst Gİ endoskopisi veya yüksek kalitede baryumlu pasaj grafileri çekilmelidir. Obstrüksiyon yokluğunda, 8-12 saatlik bir açlık sonrasında midede birikmiş gıda bulunması gastroparezi için tanısaldır. Ancak bu bulgunun olmaması tanıyı ekarte ettirmez (12).

Nükleer tıp yöntemlerinden sintigrafi, gastrik boşalmanın değerlendirilmesinde altın standarttır. Bu, standart radyoaktif işaretli bir yemeğin yenilmesini içerir ve tanıya yardımcı olmakla beraber aynı zamanda hastaların tedaviye yanıtının takip edilmesinde

de fayda sağlar. Son zamanlarda daha yeni, invazif olmayan görüntüleme testleri geliştirilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme ve perkütan elektrogastrografi gelecekteki klinik uygulamalar için ümit vermektedir. Seçilmiş vakalarda (pilorospazm veya düzensiz gastrik veya duodenal motilite için araştırılan ve normal boşalma bulguları gösteren semptomatik hastalar gibi) gastroduodenal manometri yardımcı olabilir. Bu test genellikle kullanışsızdır ve motilite bozukluklarına ilgi duyulan birkaç araştırma merkezinde mevcuttur ve şimdilik tedavi stratejilerini belirlemede yardımcı değildir (12).

7.7.3.3. Tedavi: Diyabetik gastroparezinin başlangıç tedavisi kan glikoz kontrolüne odaklanılmalıdır. Akut olduğu zaman bile hiperglisemi gastrik kontraktiliteyi engelleyebilir. Kan basıncı seviyelerinin fizyolojik kontrolü gastrik motor disfonksiyonu iyileştirebilir. Gastrik boşalma bozulduğu zaman kan şekeri kontrolünün sıkı bir şekilde kontrolünden çekinilmelidir, çünkü gastrik boşalmanın değişken özelliğinden kaynaklanan şiddetli hipoglisemi riski mevcuttur. Erken doyumluk ve şişkinlik şikayeti olan hastalar düşük yağlı ve liften fakir diyetle tedavi edilir, bu vakalar gün boyunca alınan sık ara öğünlü beslenme tarzından fayda görebilir (12).

Günde 6-8 öğün yemek gastrik boşalmaya yardımcı olur. Yarı katılar , katılara göre daha rahat boşaldığı için yumuşak yiyecekler önerilebilir (13-17). Glisemik kontrolün sağlanması için yüksek fibrilli, kompleks karbonhidratlı ve düşük yağlı diyet önerilebilir.

Gastrik bezoar oluşumuna eğilim oluşturmalarından dolayı, lifli gıdalar, sebzeler ve güç sindirilebilen katı yiyeceklerin alımı önlenmelidir (12).

Klinik açıdan anlamlı gastroparezisi olan hastalarda sıklıkla farmakolojik tedavi gereklidir. Prokinetik ajanlar ile tedavi yapılmadan önce yardımcı tedavilerin değerlendirilmesi önemlidir. Daha sonrasında gastrik boşalmayı daha da azaltacak antikolinergik potansiyeli olan ilaçlar kesilmelidir. Carafate veya psilyum gibi diğer ilaçların kullanımının önlenmesi gastrik bezoar oluşumunu azaltmaya yardımcı olabilir (12).

7.7.3.3.1. Metoklopramid: Metoklopramid, miyenterik pleksusta asetilkolin salınımını uyaran bir dopamin antagonistidir. Bu ilaç, önemli bir antiemetik aktivite sağlayacak şekilde 4. ventrikülün tabanındaki kemoreseptör tetikleyicileri üzerinde santral olarak etki eder (18,19).

Metoklopramidin etkinliğini araştıran kontrollü çalışmalarda gastrik boşalma hızında her zaman düzelme gösterilememiştir. Bu ilaç yemeklerden 1 saat ve yatmadan önce 10-30 mg dozunda verilir (20-22).

şiddetli gastrik boşalma bozukluğu olan hastalarda, süspansiyon formların kullanımını daha etkili olarak görölmektedir. Buna ek olarak, komplike hastalarda daha uzun süreli bir etki sağlamak için metoklopramid subkutan olarak verilebilir. Bu tedavinin yatan hastalarda intravenöz olarak uygulanması faydalı olabilir. Bazı hastalarda metoklopramidin 25 mg rektal supozituar formu da etkili olarak kullanılabilir (12).

Taşıfilaksi etkisinden dolayı bu ilacın etkinliği tipik olarak kaybolmaktadır, bu nedenle hastaların çoğunda etkinliği kısa sürelidir (<6ay). Ancak, hastalar ilaca bir süre ara verdikten sonra tedavinin tekrar başlatılmasına yanıt verebilir (12).

7.7.3.3.2. Domperidon: Domperidon metoklopramide benzer şekilde bir dopamin antagonisti olmasına rağmen miyenterik pleksusta asetilkolin salınımı üzerine daha düşük etkisi mevcuttur. Kan-beyin bariyerini geçemez ve bu nedenle sınırlı yan etkileri mevcuttur (23).

Bu bariyerin dışında olan hipotalamusa ulaşır. Dozu 20-40 mg olup, yemeklerden 1 saat önce ve yatmadan evvel alınır (24,25).

Domperidon, prolaktin salınımını uyarır ve meme hassasiyeti ve galaktoreye yol açabilir. Domperidonun intravenöz uygulanması kardiyak disritmilere yol açabilir. Domperidon, metaklopramide iyi yanıt vermesine karşın yan etkileri nedeniyle ilacı kullanamayan hastalarda çok yararlıdır. Uzun dönem tedavide domperidonun taşıflaksi etkisi yoktur ve gastrik boşalmadaki düzelme 6 ay-1 yıl süreyle devam eder (12).

7.7.3.3.3. Eritromisin: Bir makrolid olan eritromisin ve türevleri, motilin reseptörlerine bağlanarak ve onları aktive ederek, migratuvar motor kompleks aktiviteden sorumlu olan motilinin etkisini iki katına çıkarır (2,12,26).

Bu antibiyotiğin intravenöz olarak uygulanması, sıvı ve katıların boşalma hızını arttırmaktadır. Etkileri oral tedavi kadar belirgin olmasa da, yemeklerden 0.5 saat önce 250 mg dozunda uygulanan intravenöz eritromisinin klinik etkinliği gösterilmiştir (27-30).

Enterik kaplı formunun uygulanması bazı hastalarda daha iyi tolere edilebilir. Eritromisin, antibiyotikle ilişkili direnç problemleri yaratması nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Ancak, özellikle diğer ilaçlar başarısız olduğunda, diyabetik gastroparezisi olan hastalarda tedavinin daha bilinen formlarına karşılık etkili bir

alternatif tedavidir. Potansiyel olarak daha az antibiyotik ve daha fazla prokinetik özelliklere sahip daha yeni eritromisin bileşikleri araştırılmaktadır (12).

7.7.3.3.4. Levosulpirid: Levosulpirid, seçici bir D2-dopamin reseptör antagonisti olan yeni bir prokinetik ilaçtır (31). Son zamanlardaki çalışmalarda 6 ay boyunca oral yolla günde 3 defa 25 mg dozunda verilen bu tedavinin, gastroparezisi olan diyabetli bireylerde gastrik boşalmayı hızlandırdığı ve böylece glisemik kontrolün iyileştiği gösterilmiştir (32,33). İlaç henüz serbest olarak piyasada mevcut değildir (12).

7.7.3.3.5. Klonidin: Klonidin, diyabetik diyareyi kontrol etmek için kullanılan özgül bir alfa-2 adrenerjik reseptör antagonistidir. Yeni bir çalışmada şişkinlik, bulantı ve kusma şeklinde kronik inatçı semptomları olan diyabetli hastalarda belirgin düzelme gösterilmiştir. Hastalar günde 2 veya 3 defa 0.1 mg dozunda klonidin ile tedavi edilmiştir. Bu ilk çalışmalar Gİ motilite üzerinde adrenerjik etkilerin düzeltilmesinin diyabetik gastroparezide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, klonidin seçilmiş vakalarda yararlı olabilir, fakat ortostatik hipotansiyon riski nedeniyle doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır (12).

7.7.3.3.6. Tegaserod: Yeni bir seçici 5-HT4 agonisti olan tegaserodun gastroparezisi olan diyabet hastalarında gastrik boşalmayı düzelttiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalar karın ağrısı, şişkinlik ve konstipasyon ile karakterize "irritabl barsak" sendromunda visseral duyarlılığı artırdığı ve Gİ sistem motilitesini uyardığını göstermiştir (12).

Tegaserod (oral yolla, günde iki defa 6 mg verildiğinde) kolon motilitesini ve proksimal kolonik doluşu artırır, oroçekal transit zamanını hızlandırır ve özefagusta asit temizlenmesini düzeltir. Preklinik çalışmalarda, ağrı eşiğinin değişmesinin bir sonucu olarak, tegaserodun antinosisseptif etkileri gösterilmiştir. Serotonin reseptörlerinin bir alt grubuna seçici olarak bağlandığından tegaserod kardiyovasküler sistem üzerinde yan etkiler oluşturmamaktadır. Karaciğer ve böbrek bozukluğunda tegaserod güvenle uygulanabilir (12).

7.7.3.3.7. Gastrik Boşalmayı Geciktirici Tedaviler

Gastrik boşalmayı azaltan ajanların Tip 2 DM hastalarında postprandial glikoz seviyelerini düşürdüğü ve glisemik kontrolü sağladığı görülmüştür (34).

7.7.3.3.7.1. Kolesistokinin: Sağlıklı kişilerde fizyolojik dozlarda i.v. kolesistokinin ve endojen kolesistokininin salınımını arttıran maddelerin , uzun zincirli yağ asitleri içeren diyet sonrası gastrik boşalmayı , postprandial glikoz seviyelerini ve postprandial insülin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (35).

Yine tripsin/kemotripsin inhibitörü olan POT 2 'nin plasma kolesistokinin seviyelerini yükselterek glikoz-protein solüsyonlarının boşalmasını azalttığı ve postprandial kan glikoz düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (36).

7.7.3.3.7.2. Glucagon-Like Peptid-1: İnsülin sekresyonunu glikozun insülinotropik etkisini arttırarak ve glukagon sekresyonunu azaltarak arttırır (37). Diyabetik hastalarda i.v. peptid uygulamasının gastrik boşalmayı ve postprandiyal glikoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (38).

7.7.3.3.7.3. Amylin: Amylin pankreatik beta hücrelerden insülin ile birlikte salınır. Ana görevi postprandial glukagon sekresyonunu inhibe etmektir (39).Tip 1 diabet hastalarında düşük, Tip 2 diyabet hastalarında ise yüksektir.

Tip 1 DM hastalarında amylin analogu olan pramlintide s.c. olarak verilerek yapılan bir çalışmada postprandial ve 24 saatlik plazma glikoz konsantrasyonlarını düşürdüğü gözlenmiştir (40,41).

4 Hafta boyunca pramlintide kullanan Tip 1 ve Tip 2 diabet hastalarında glisemik kontrolün daha iyi olduğu gözlenmiştir (42).

7.7.3.3.8. Cerrahi: Farmakolojik tedaviye dirençli olan şiddetli rahatsızlıklarda cerrahi girişim gerekli olabilir. Bazı hastalarda gastrik dekompresyon için perkütan gastrostomi ve jejunostomi beslenme tüpü yararlı olabilir. Yeterli beslenmenin ve gastrik dekompresyonun sağlanması için seçilmiş vakalarda gastrostomi, piloroplasti ve jejunostomiye içeren daha radikal cerrahiler gerekli olabilir. Bu tip işlemler genel olarak hayal kırıklığına uğraticı olup, nadiren önerilmektedir (12).

7.7.4. İnce Barsaklar:

Özellikle bilinen otonom nöropatisi olanlarda olmak üzere, diyabetlilerin %20'sinde diyare bulunabilir. İnce barsağın motor bozuklukları tam olarak diyarenin patogenezini açıklayamaz. Bakterilerin artışına olan eğilim diyareyi indükleyebilir. Buna ek olarak, adrenerjik sinirler sıvı ve elektrolitlerin intestinal reabsorbsiyonunu uyaracağından, azalmış adrenerjik tonus da patogeneze katkıda bulunabilir. Safra tuzlarının ince barsakta malabsorbsiyonu, kolonik uyarıcı etki ile diyareyi indükleyebilir (12).

İnsüline bağımlı diyabette görülen HLA-DR3 genotip sıklığı, birçok hastada eşlik eden çölyak hastalığını açıklayabilir. Bu durum hakkında yeterli bilgiye sahip olunması, diyetle gluten kısıtlamasını başlatmak açısından önemlidir. Antiendomisyal ve antigluten antikolları (doku transglutaminazına karşı IgA tipi antikollar ve anti-gliadin antikolları) ile serolojik tarama, çölyak hastalığı açısından %95 duyarlılığa ve

özgüllüğe sahiptir. Bu tanıdan şüphelenilen hastalarda ince barsak biyopsisi düşünülmelidir (12).

Ekzokrin pankreas yetersizliği gelişebilir. Diyabetli hastaların aminoasitlerin duodenal infüzyonuna veya intravenöz sekretin veya kolesistokinin ile uyarılmaya karşı yanıtları bozulmuştur. Pankreasın ekzokrin yetmezliği nadiren malabsorbsiyona yol açacak kadar şiddetli bir hale gelebilir. Ancak, diyaresi olan hastalarda pankreas enzimlerinin yerine konulması mantıklıdır (12).

Otonom nöropati de barsak motilitesi ve/veya enterosit emilimi üzerindeki etkileri ile diyareye yol açabilir. Diyabetik diyare için barsak dismotilitesi önemli olup en yaygın kabul edilen açıklama olmakla birlikte, motilite testleri ve ince barsak geçiş çalışmalarında değişken ve tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Adrenerjik sinir disfonksiyonu enterositlerin normal elektrolit ve sıvının emilimini sekteye uğratır.

Diyabetli hastalarda diyarenin değerlendirilmesine iyi bir anamnez alınması ile başlanmalıdır. İlaçla ilişkili diyarenin ekarte edilmesinde dikkatli olunmalıdır. Tedavilere ve diyabetik yiyeceklere ek olarak sorbitol de buna yol açabilir. Bazı hastalarda biguanidler de diyareden sorumlu olabilir. Hasta, kısmi diyet artışları (örn. laktoz intoleransını düşündüren süt ürünleri) açısından değerlendirilmelidir. Açlık ile gerileyen diyarede sindirilmiş maddelere bağlı ozmotik diyare düşünülmelidir. Tersine, alım olmamasına rağmen devam eden ve gece uyandıran ishalde ise daha sıklıkla sekretuar tip bir olay veya nöroendokrin nedenler düşünülmelidir. Dışkı parazit, fekal lökosit ve kalitatif fekal yağ ile birlikte gizli kan açısından da incelenmelidir (12).

Çok miktarda dışkılaması olup kalitatif fekal yağ incelemesi pozitif olan hastalarda 72 saatlik fekal yağ toplanarak ileri değerlendirme yapılmalıdır. Bu, diyetle 100 g yağ alınırken yapılmalıdır. Albümin depoları azalan veya düşük serum karoten seviyeleri olan hastalar malabsorbsiyon açısından değerlendirilmelidir. İnce barsak malabsorbsiyon bozukluklarında D-ksiloz testi iyi bir yöntemdir. Distal ince barsak tutulumu olan ishalden şüphelenilen hastalarda serum B12 düzeyi değerlendirilmelidir, çünkü primer emilim yeri ileumdur. Bakteriyel aşırı gelişim olan hastalarda eritrosit folat seviyeleri kısmen artmıştır ve mümkünse kontrol edilmelidir. Uzamış semptomları olan hastalarda ince barsak biyopsisi ve/veya radyografik çalışmalar ile ince barsağın direkt incelemesi yapılmalıdır. Steatoresi olan hastalarda pankreas fonksiyon testleri akılda tutulmalıdır. Mikroskobik veya kollajenöz koliti veya amiloidi ekarte etmek için proktosigmoidoskopi ve total kolonoskopi ile rektum ile sağ ve sol kolondan biyopsi almak gereklidir. Ampirik antibiyotik denemeleri, glutensiz diyet ve pankreatik

enzimler daha düşük kesinlikte tanıda yardımcı olabilir, fakat ayrıntılı inceleme olanağının bulunmadığı durumlarda bu yaklaşımlar göz önünde bulundurulmalıdır (12).

Ozmotik diyarelerin sekretuar tip diyarelerden ayırt edilmesinde dışkı elektrolitlerinin değerlendirilmesi yardımcı olabilir. $2x$ (dışkı Na+dışkı K) şeklinde hesaplanan ozmolitenin hesaplanan serum ozmolitesi olan 290'dan çıkarılması hesaplanan ozmotik gapı verir. Ozmotik diyaresi olan hastalarda ozmotik gap tipik olarak >50 ve sıklıkla >100 'dür. Ozmotik gap <50 olan hastalarda ise sekretuar diyare düşünülmelidir. Bunun için de karsinoid, glukagonoma, gastrinoma, VIPoma ve prostaglandin salgılayan tümörler için gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır.

Diyabetik diyarenin tedavisinde özgül etyoloji belirlenmelidir. Çölyak hastalığı ve pankreatik yetersizlik ise sırasıyla glutensiz diyet ve pankreas enzim desteği ile tedavi edilmelidir. Bakteriyel üreme mevcut veya ekarte edilemiyorsa antibiyotik verilmesi uygundur. Diyareye konstipasyon eşlik ediyorsa, psilyum gibi hidrofilik diyet destekleri yararlı olabilir. Ancak, gastrik bezoar eğilimi olan hastalarda yüksek rezidülü diyetler ile tablo ağırlaşabileceği için dikkatli olunmalıdır. Safra tuzlarının kolestimamin ile şelasyonu diyarenin safra asidi içeriğini azaltabilir. Difenoksilat ve loperamid gibi standart sentetik opiatlar güçlü etkiye sahip ve bağımlılık yapmayan antidiyareik ajanlar olup erken dönemde denenmelidirler. İnatçı kabızlık ve fekalom oluşturulmamasına dikkat edilmelidir (12).

Diyabetik otonom nöropatide Gİ adrenerjik fonksiyon bozulduğundan adrenerjik agonistler ile sıvı ve elektrolitlerin intestinal geri emilimini uyarmalıdır. Klonidin, adrenerjik sinir disfonksiyonunu geriye döndürebilir ve diyareyi düzeltebilir. Bu ilacın aynı zamanda bazı hastalardaki semptomatik düzelmeyi açıklayabilecek antimotilite etkileri de mevcuttur. Günde 2 veya 3 defa 0.1 mg dozunda başlanmalı ve birkaç gün içinde 0.4-0.6 mg dozlarına çıkarılmalıdır. Klonidinin antihipertansif etkileri santral sinir sistemi ile ilişkili olduğundan, şiddetli otonom nöropatisi olan diyabetik hastalar postural hipotansiyonun kötüleşmesini fark etmeyebilir hatta postural hipotansiyon düzelebilir. Eğer ilaç kesilecekse, rebound hipertansiyonu önlemek amacıyla doz yavaş bir biçimde azaltılarak kesilmelidir (12).

Bazı dirençli hastalarda uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid etkilidir. Oktreotid, büyük olasılıkla diyabetli hastalarda elektrolit dengesizliği ve diyareden sorumlu patojenik faktör olan gastroenteropankreatik endokrin peptidlerin salınımını baskılamaktadır. İntestinal psödoobstrüksiyonu ve bakteriyel üremesi olan hastalarda bu ajan ile yapılan yeni çalışmalar, bunun barsak geçişini hızlandırdığını ve abdominal

distansiyon ile ilişkili şikayetleri azaltabileceğini düşündürmektedir. Başlangıç dozu gerekli oldukça, günde 3-6 defaya kadar 50-100 µg'dır. Bu ajanın yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde ağrı sayılabilir ve bu da injektör elle ısıtıldıktan sonra 2-3 dk içinde yavaş olarak injekte edilmesi ile ortadan kaldırılabilir. Buna ek olarak abdominal kramplar, şişkinlik de görülebilir. Steatore nedeniyle bu ajan diyabetik diyareyi kötüleştirebilir ve pankreatik enzim desteklerine yanıt verebilir. İlaç pahalıdır ve ağır dirençli semptomları olan hastalar için düşünülmelidir (12).

7.7.5. Konstipasyon:

Konstipasyon diyabetli hastaların %25'ini ve diyabetik otonom nöropatisi olan bireylerin %50'sinden fazlasını etkileyecek şekilde görülen en yaygın Gİ komplikasyondur. Kolonun miyoelektrik çalışmaları standart bir yemeğin alımına yanıt (gastrokolonik reflü) olarak motilitenin azaldığını göstermiştir. Kolinerjik kolonik motiliteyi uyarmakta olup düz kasların nöral kontrolünde bir defekt olduğunu düşündürmektedir. Kolonik düz kaslar kolinerjik uyarıya yanıt verme yeteneğinde olduğu için nöroprokinetik ajanlar etkili olabilir (12).

Şiddetli konstipasyon, ülserasyon, perforasyon ve fekal impakt ile komplike olabilir. Altta yatan visseral miyopatisi olan hastalarda baryum incelemesi hastaları risk altına sokabileceğinden baryumla ilişkili impakt önlenmelidir. Gİ pasaj veya lavman ile rektal yoldan verilen baryum incelemesi yapılan hastalarda agresif müshil kullanılmalıdır. Fekal impakt taşma tarzında diyareye neden olabilir ve diyabetik diyarenin altta yatan konstipasyonun ayırıcı tanısında düşünülmelidir. İkinmayla bir arada olan uzun süreli konstipasyon anal sfinkter sinirlerinde gerilme yaralanmasına yol açarak azalmış sfinkter basıncı yoluyla fekal inkontinans gelişimine neden olabilir. Kalın barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler, striktür veya neoplazi gibi obstrüktif bir lezyon olasılığını ekarte etmek amacıyla kolonik değerlendirmeyi düşündürmelidir.

Rektal anal inhibitör refleksini değerlendirilmesinde anorektal manometri yararlı olabilir. Bu test kolonik hipomotilitenin çıkış yolunda obstrüktif semptomlara yol açan rektosigmoid disfonksiyondan ayırt edilmesinde yararlıdır. Biyofeedback ve/veya hasta eğitimi bu teknik ile yönlendirilebilir (12).

Kolonik segmental geçiş zamanı oral olarak alınan radyoopak belirteçlerin ortalama geçişinden çıkarılabilir. Günaşırı çekilen ardışık X-ray grafipleri bu radyoopak maddelerin sağ ve sol kolondan rektosigmoid alandan geçişini gösterir. Bu da barsak geçişinin objektif ölçülmesine olanak sağlar, ayrıca başlangıçta ve tedavi sonunda hasta şikayetlerinin tanımlanmasına yardımcı olur (12).

Konstipasyonun tedavisi düzenli egzersiz, yeterli hidrasyon ve lif tüketimini içeren iyi barsak alışkanlıklarının elde edilmesiyle başlar. Konstipasyonu olan hastaların çoğunluğu yüksek çözünürlüklü lifli diyet ile desteklenmiş günde 3 defa alınan 1-2 çorba kaşığı hidrofilik kolloid (psilyum) tedavisine yanıt verir. Bu en iyi yemekle verilir. Etkinliği baskılandığından, hastalar psilyumu yatmadan önce kullanmamalıdır. Sorbitol veya laktuloz gibi ozmotik ajanlar (günde 3-4 defa 1-2 çorba kaşığı) yararlı olabilir. Bu dozlar etkiye göre ayarlanabilir. İzotonik NaCl veya ozmotik laksatifler (örneğin, 30 ml magnezyum sütü veya antasidler) daha şiddetli semptomları olan hastalarda kullanılabilir. Uzun dönemli kullanımda kolon miyenterik pleksusunda hasara yol açabilecekleri için uyarıcı laksatifler kullanılmamalıdır. Eğer böbrek yetersizliği mevcut ise magnezyum içeren ajanlar kullanılmalıdır. Kolon düz kası üzerine olan etkilerinden dolayı dirençli konstipasyonu olan hastalarda yemeklerden 0.5 saat önce ve gece yatmadan evvel olmak üzere, günde 4 defa 10-20 mg dozunda verilen metoklopramid faydalı olabilir. Ek olarak migratuvar motor kompleks üzerindeki etkisi nedeniyle, uzamış konstipasyonu olanlarda günde 3-4 defa 200 µg mistoprostil yararlı olabilir (12).

7.7.6. Fekal İnkontinans:

Fekal inkontinans ağır diyabetik diyare ile ilişkili veya anorektal disfonksiyonun bağımsız bir bozukluğu olabilir, inkontinansı olan diyabetik hastalarda bazal sfinkter basıncı azalmış olup, anormal internal ve eksternal anal sfinkter fonksiyonunu düşündürmektedir. İnkontinansı olan diyabet hastalarında rektal distansiyon eşiği daha yüksektir ve rektal kompliyansın farklılaşması ile ilişkili olmayıp, bozulmuş afferent fonksiyonu düşündürmektedir. Bazı vakalarda eksternal sfinkter fonksiyonu bozulmuştur (12).

Herhangi bir rektal travma geçiren hastalar fekal inkontinans açısından artmış risk altındadır. Bu durum sıklıkla, doğum sırasında kalıcı rektal yırtılma geçiren kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Rektal yabancı cisim girmesi de sfinkter tonüsünü azaltabilir. Diyabetli hastalarda inkontinans hacminin değerlendirilmesi gereklidir. Büyük hacimli diyare ve inkontinans izole anorektal disfonksiyondan çok pankolonik veya ince barsak hastalığını düşündürür (12).

Anorektal fonksiyon, kan ve sıvılar için kontinans testi ve anorektal manometri ile değerlendirilebilir. Anorektal manometre maksimum bazal sfinkter basıncında maksimum "sıkıştırılmış" sfinkter basıncını göstermektedir. Buna ek olarak, rektal anal inhibitör refleksi, rektumda bir balonun şişirilmesi ile ölçülür. Bu da internal anal

sfinkterin refleks gevşemesine yol açar. Rektal disfonksiyonun tanımlanması biyofeedback yöntemini de içeren tedavilere izin verir ve bunlar rektal hissetme durumu bozulmamış olan hastalarda, sfinkter fonksiyonu ile birlikte rektal distansiyonu hissetme durumunu düzeltmeye yardımcı olabilir (12).

7.7.7. Abdominal Ağrı:

Otonom nöropati karın ağrısı ile birlikte bulunabilir. Akut kolesistit, pankreatit, gastroparezi ve diyabetik ketoasidoz tanıları akılda tutulmalıdır. Hastalar sıklıkla bu durumlar ile ilişkisi olmayan şiddetli epigastrik ağrı ile başvuracaktır. Nöropati bulguları mevcut olduğunda, en olası tanı diyabetik abdominal radikülopatidir. Şiddetli anoreksi ve kilo kaybı semptomları kolaylıkla gastroparezi veya neoplazi gibi pankreas hastalığı ile karışabilir. Sebebi bilinmese de, semptomlar tipik olarak aylar sonrasında geriler. Torasik paraspinal kasların elektromiyografi bulguları ile karşılaştırılan ön karın duvarı kaslarının anormal elektromiyografi bulguları ile tanı konulmaktadır. Seçilmiş hastalarda analjezikler, antiepileptik ilaçlar (gabapentin, tegretol gibi) veya amitriptilin yararlı olabilir. Dirençli vakalarda ise transkütan uyarıcı aletler veya sinir kökü injeksiyonu yardımcı olabilir (12).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik çalışma, Nisan 2004 ile Eylül 2005 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran dispeptik şikayetleri olan yaşları 35 ile 76 arasında değişen 42 diyabetik hasta ve 18 ile 77 arasında değişen 40 yandaş hastalığı olmayan kontrol grubu üzerinde prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi lokal etik kurul onayı alındı.

Hasta grubunun; yaş dağılımı $50,8 \pm 9,2$ yıl, cinsiyet dağılımı 20 erkek (%47,6) ve 22 bayan (%52,4) ve kontrol grubunun yaş dağılımı $40,6 \pm 17,5$ yıl, cinsiyet dağılımı 17 erkek (%42,5) 23 bayan (%57,5) şeklindeydi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar bir iç hastalıkları araştırma görevlisi tarafından muayene edilerek herhangi bir alarm semptomu olanlar (kilo kaybı, anemi, disfaji, epigastrik kitle , dirençli kusma), birlikte ciddi hastalığı olanlar (solunum yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği , renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, malignite), gebelik veya gebelik şüphesi olan laktasyon dönemindeki kadın hastalar, anlama ve uyum bozukluğu olan hastalar (mental hastalığı ve defekti olan hastalar), alkol veya madde bağımlılığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 82 hastadan 1 kişi ÖGD' yi tolere edemediğinden çalışma dışı bırakıldı.

Diyabetik hastaların OAD ve/veya insülin tedavisi alıp almadıkları, sigara ve alkol gibi alışkanlıkları, NSAİD, aspirin veya steroid gibi kullandıkları diğer medikal tedavileri sorgulandı.

Bütün hastaların üst GİS endoskopileri hastanemiz Gastroenteroloji bölümü endoskopi ünitesinde en az 1 yıl veya daha fazla bir süredir Gastroenteroloji uzmanlığını almış uzman doktorlar veya bunların gözetiminde Gastroenteroloji uzmanlık eğitimini alan doktorlar tarafından Olympus GF-XQ 200 endoskopu kullanılarak yapıldı.

Tam kan sayımı Beckman Coulter LH-750 analizatöründe spektrofotometrik yöntemle ; açlık kan şekeri, BUN, Cre, laktat dehidrogenaz (LDH), transaminazlar (AST,ALT), total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, HbA1c , insülin ve C peptid gibi biyokimyasal incelemeler ve spot idrar mikrototal protein - kreatinin değerleri Olympus AU 600 analizatöründe nefelometrik yöntemle çalışılarak değerlendirildi.

Diyabetik hastalar diyabetik retinopati açısından İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Göz hastalıkları polikliniği tarafından değerlendirildi.

Diyabetik nöropati açısından hastalar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Nöroloji polikliniğince nörolojik muayene ve EMG yapılarak değerlendirildi.

Diyabetik hastaların proteinüri değerleri spot idrar mikrototal protein ile spot idrar kreatinin değerleri oranlanarak (MTP/Cre) hesaplandı. MTP/Cre oranı >0.3 mikroalbüminüri olarak değerlendirildi.

Hastaların epigastrik ağrı, şişkinlik, hazımsızlık, midede dolgunluk hissi , erken doyma , aşırı gaz ve geğirti, bulantı, kusma, midede ekşime ve yanma hissi gibi dispeptik şikayetleri sorgulandı. Hastaların dispeptik şikayetleri Glasgow Dispepsi Semptom Skorlaması ile değerlendirildi (Tablo 7): Hastaların son altı ay içerisinde ne sıklıkta dispeptik şikayetlerinin olduğu; dispeptik şikayetlerinin uyku, yemek yeme veya sosyal faaliyetler gibi normal aktiviteleri üzerindeki etkileri; son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleri nedeni ile kaç gün işe gidemedikleri; son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleri nedeni ile ne sıklıkta doktora gittikleri ve dispeptik şikayetleri yüzünden eve doktor çağırma ihtiyaçları; son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleri nedeni ile kaç kez teşhis amacıyla test yaptırdıkları; son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleri için doktora gitmeden kendi kararları ile ne sıklıkta ilaç kullandıkları ve ne kadar süre doktor tarafından reçetelenen ilaç kullandıkları sorgulandı.

Hastaların istatistiksel analizleri SPSS 10.0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak hesaplandı . ÖGD bulgularına göre diyabetik hastalar ve kontrol grubu Pearson Ki- Kare testi kullanılarak karşılaştırıldılar. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ 'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 7 : GLASGOW DİSPEPSİ SEMPTOM SKORLAMASI

Bu ankette dispeptik şikayet olarak bahsedilen; epigastrik ağrı ve / veya epigastrik rahatsızlık (şişkinlik, hazımsızlık, ekşime ve/ veya yanma, geğirti, bulantı) gibi yakınmaların bir ya da birkaçının görülmesi durumudur.

1- Dispeptik şikayet sıklığı

Son altı ay içerisinde ne sıklıkta dispeptik şikayetiniz oldu ?

Hiç olmadı	0
Sadece 1 veya 2 gün	1
Ayda 1 gün	2
Haftada 1 gün	3
Yaklaşık iki günde bir	4
Günlerin çoğunda	5

2- Normal aktivite üzerine etkisi

Dispeptik şikayetleriniz uyku, yemek yeme veya sosyal faaliyetler gibi normal aktivitelerinizi etkiliyor mu ?

Hayır etkilemiyor	0
Bazen etkiliyor	1
Her zaman etkiler	2

3- Çalışma süresine etkisi

Son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleriniz nedeni ile kaç gün işe gidemediniz?

Bu nedenle işe gitmediğim gün olmadı	0
1-7 gün gitmedim	1
7 günden fazla gitmedim	2

4- Doktora gitme sıklığı

Son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleriniz nedeni ile ne sıklıkta doktora gittiniz?

Hiç gitmedim	0
Bir kere	1
İki veya daha fazla	2

5- Doktorun eve çağırılması

Son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleriniz yüzünden evinize doktor çağırıldınız mı?

Hiç çağırmadım	0
Bir kere	1
iki veya daha fazla	2

6- Dispepsi nedeninin ortaya konması için test

Son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleriniz nedeni ile kaç kez teşhis amacıyla test yaptırıldınız?

Hiç yaptırmadım	0
Bir kere	1
İki veya daha fazla	2

7- Dispepsi için tedavi

a- Son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleriniz için doktora gitmeden kendi kararınız ile ne sıklıkta ilaç kullandınız?

Hiç kullanmadım	0
Haftada birden az	1
Haftada birden fazla	2

b- Son altı ay içerisinde dispeptik şikayetleriniz için ne kadar süre doktor tarafından reçetelenen ilaç kullandınız?

Ayda bir veya daha az	0
1-3 ay	1
3 aydan daha fazla	2

BULGULAR

Çalışmaya dispeptik şikayetleri olan 42 diyabetik hasta ve 40 yandaş hastalığı olmayan dispeptik hasta alındı. Hasta grubunun; cinsiyet dağılımı 20 erkek (%47,6) ve 22 bayan (%52,4) ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı 17 erkek (%42,5) 23 bayan (%57,5) şeklindeydi.

Diyabetik 23 hastada (%54,8) ek bir sistemik hastalık varken (Hipertansiyon, Kalp hastalığı, Osteoporoz gibi), 19 hastada (%45,2) başka bir sistemik hastalık yoktu.

Diyabetik hastaların 10'u (%23,8) sigara , 2'si (%4,8) alkol kullanmaktaydı. 27 (%64,3) hasta NSAİD alırken, 19 (%45,2) hasta aspirin almaktaydı. Diyabetik hastaların hiçbiri steroid kullanmıyordu. 31 (%73,8) hasta OAD , 12 (%28,6) hasta insülin tedavisi almaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8: Diyabetik hastaların ilaç ve alışkanlıklarının dağılımı

	Kullanan		Kullanmayan	
	n	%	n	%
Sigara	10	23,8	32	76,2
Alkol	2	4,8	40	75,2
NSAİD	27	64,3	25	35,7
Aspirin	19	45,2	23	54,8
Steroid	0	0	42	100
OAD	31	73,8	11	26,2
İnsülin	12	28,6	30	71,4

Kontrol grubunun 11'i (%27,5) sigara , 5'i (%12,5) alkol kullanmaktaydı. 20 (%50) hasta NSAİD alırken, 1 (%2,5) hasta aspirin almaktaydı. Kontrol grubunda hiçbir hasta steroid kullanmıyordu (Tablo 9).

Tablo 9: Nondiyabetik hastaların ilaç ve alışkanlıklarının dağılımı

	Kullanan		Kullanmayan	
	n	%	n	%
Sigara	11	27,5	29	72,5
Alkol	5	12,5	35	87,5
NSAİD	20	50	20	50
Aspirin	1	2,5	39	97,5

Steroid	0	0	40	100
---------	---	---	----	-----

Hastalar diyabetik komplikasyonlar açısından değerlendirildiklerinde ; 6 hastada (%14,3) mikroalbüminüri , 12 hastada (%28,6) retinopati ve 27 hastada (%64,3) polinöropati saptandı.

Çalışmaya alınan diyabetik hastalarda bakılan kan lipid profili, AKŞ, HbA1C düzeyi, insülin, C Peptid, BUN , Cre değerleri ve spot idrar MTP/Cre oranları tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10: Diyabetik hastaların biyokimyasal parametreleri

	Mean	Minimum- Maximum	Standart Deviasyon
AKŞ (mg/dl)	218,0	77-638	218,0 ± 114,3
HbA1C	9,9	5,6-16,8	9,9 ± 2,8
İnsülin	18,6	2-114	18,64 ± 18,56
C Peptid	2,7	0,5-5,86	2,72 ± 1,25
Kolesterol (mg/dl)	216,6	127-340	216,6 ± 51,9
HDL (mg/dl)	43,3	27,0-88,9	43,30 ± 11,27
LDL (mg/dl)	131,9	77-229	131,8± 34,7
Trigiserit (mg/dl)	210,3	61-1478	210,3± 220,8
BUN (mg/dl)	15,2	8-42	15,19±6,41
Cre (mg/dl)	0,9	0,66-1,60	0,93±0,21
İdrar MTP/Cre	0,2	0,04-1,87	0,24±0,34

Diyabetik (GDSS:7,40 ± 3,54) ve nondiyabetik (GDSS: 6,87 ± 3,29) hastaların Glasgow Dispepsi Semptom Skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P: 0,487).

Çalışmamızda dispeptik şikayetleri olan diyabetik ve nondiyabetik hastalar özefagogastroduodenoskopi ile değerlendirildiler. Diyabetik hastaların 40'ında (%97,6) antral gastrit, 13'ünde (%31,7) pangastrit, 4 'ünde (%9,8) gastrik ülser, 4'ünde (%9,8) duodenal ülser, 17'sinde (%41,5) bulbit, 10'unda (%24,4) kardial yetmezliği, 6'sında (%14,6) hiatal herni ve 2'sinde (%4,9) özefajit saptandı.

Kontrol grubunun 35'inde (%87,5) antral gastrit, 8'inde (%20) pangastrit, 4'ünde (%10) duodenal ülser, 12'sinde (%30) bulbit, 4'ünde (%10) kardial yetmezliği, 5'inde (%12,5) hiatal herni ve 4'ünde (%10) özefajit saptanırken hiçbirinde gastrik ülser saptanmadı.

Her iki hasta grubunda da en fazla rastlanan lezyon antral gastritti (Diyabetik

hastaların % 97,6 'sında, kontrol grubunun % 87,5'inde). Diyabetik hastalarda en az sıklıkta özefajit (% 4,9) saptanırken , diyabet dışı dispepsi grubunda ise gastrik ülser hiç bir hastamızda saptanmadı.

ÖGD bulgularına göre diyabetik hastalar ve kontrol grubu Pearson Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldılar. Gastrik ülser rastlanma sıklığı dışında diğer endoskopik bulgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,043) (Tablo 11).

Tablo 11: Pearson Ki-Kare testine göre hastaların endoskopik bulgularının karşılaştırılması

ÖGD Bulguları	Diyabetik Hastalar		Kontrol Grubu		p Değeri
	n	%	n	%	
Antral Gastrit	40	97,6	35	87,5	0,084
Pangastrit	13	31,7	8	20	0,229
Gastrik Ülser	4	9,8	0	0	0,043
Duodenal Ülser	4	9,8	4	10	0,971
Bulbit	17	41,5	12	30	0,282
Kardia Yetmezliği	10	24,4	4	10	0,087
Hiatal Herni	6	14,6	5	12,5	0,779
Özefajit	2	4,9	4	10	0,379

TARTIŞMA

Diyabetli hastalardaki gastrik boşalma ve üst GİS semptomlarının oluşmasında irreversibl otonomik nöropatiye bağlı gastrik motor ve duysal bozukluk (43,44,45,46), kötü glisemik kontrol (46,47,48), demografik (49,50) ve fizyolojik (51) özellikler potansiyel belirleyicilerdir. Bunlardan otonomik sinir fonksiyonları ve glisemik kontrol primer öneme sahip gözükmemektedir (52).

Gastrointestinal semptomların diyabette ortaya çıkmasındaki başlıca etken otonomik nöropatidir (4,5). Otonomik nöropati dışında kötü glisemik kontrol (6), psikiyatrik bozukluklar (7) ve diyabete sekonder diğer metabolik bozukluklar (8) gastrointestinal semptomların oluşmasında etkilidir.

Bir çok çalışma diyabetli hastalarda GİS semptomların glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kötü glisemik kontrolü olan hastalarda GİS semptom prevalansının daha fazla olduğu saptanmıştır (53). Çalışmamızda diyabetik hastalar kötü glisemik kontrollü (HbA1C: $9,9 \pm 2,8$) olmalarına rağmen kontrol grubuna göre Glasgow Dispesi Semptom Skorlaması ve ÖGD bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Kan glikoz düzeyindeki akut değişiklikler diyabetik ve sağlıklı hastalarda gastrik boşalma (47,48,54-56) ve üst GİS duyuların algılanmasında major bir etkiye sahiptir. Örneğin gastrik boşalma hiperglisemi süresince öglisemik döneme göre daha yavaştır ve hipoglisemide hızlanmıştır (48,54-56). Hiperglisemi süresince gastrik doluluk hissi artmıştır (47,57). Postprandiyal kan glikoz düzeyindeki daha düşük artışların da gastrik boşalmayı yavaşlattığı gözlenmiştir (58).

Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda gastrointestinal semptomların prevalansının kadınlarda anlamlı derecede erkeklerden daha fazla olduğu saptanmıştır (6).

Avusturalya'da Karen ve arkadaşlarının 101 diyabetik hastada yaptığı bir çalışmada diyabetik kadınlarda gastrik boşalma erkeklerden daha yavaş saptanmıştır (59). Yine kadınlarda psikolojik faktörlerin gastrointestinal semptomların oluşmasında daha çok rol aldığı gösterilmiştir (60). Çalışmamızda ise semptom skorlaması ve endoskopik bulgular açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bozulmuş gastrik motor fonksiyona bağlı olarak Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastaların %30-60 'ında erken doyma ve gastrik dolgunluk şikayeti vardır (61). Vakaların çoğunda katı yiyeceklerin boşalması gecikmişken sıvıların boşalması ise normal (20,62,63,64,65), azalmış (65,66,67) veya artmış olabilir. Yeni DM tanılı

hastalarda ise sıvıların boşalma hızı artmıştır (45,65,68-71). Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda erken postprandial dönemde gastrik boşalma hızı artmışken sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında geç postprandial dönemde gastrik boşalmanın yavaşladığı gözlenmiştir (erken dönemde artmış geç dönemde azalmış olduğundan) (72).

Multipl regresyon analizleri BMİ ile solidlerin gastrik boşalımı arasında zayıf bir ilişkinin olduğunu ancak sıvıların boşalımı ile BMİ arasında bir ilişkinin olmadığını göstermiştir. Sağlıklı insanlarda gastrik boşalma vücut ağırlığından etkilenebileceği gibi (73,74,75) yeme alışkanlığıyla da ilişkilidir (76,77). Sağlıklı gruplarda obesite ile beraber hızlı (74,75) ve yavaş (73) gastrik boşalma olabilir ancak fonksiyonel dispepsili düşük kilolularda gastrik boşalma gecikmiştir (78). Bizim çalışmamızda dispeptik diyabetli hastalarda endoskopik olarak görülen hiatal herni ile BMİ arasında zayıf bir korelasyon saptandı (p:0,02 ve r:0,35). Ancak diğer endoskopik bulgular ve Gİ semptomların sıklığı ile BMİ arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Gastrik motor fonksiyonun bozulmasında bir başka etken de fundusun reseptif relaksasyonu ve antral motor aktivitede azalmadır. Açlıkta fundus tonusu düşük olmasına karşın diyabetik hastalarda sağlıklılara göre fundik tonus yüksektir. Besin içeren içeceklere ve çorbaya karşı diyabetik hastalarda fundik relaksasyon azalmıştır. 20 Tip1 DM' lu hastada çorba verilerek yapılan bir çalışmada besinlerin midenin distal kısmında daha fazla beklediği görülmüş, proksimal (fundus)/distal (antrum) oranının belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir (79). 45 kardiovasküler otonom nöropatisi olan hastaya yarı solid yiyecekler verilerek yapılan bir çalışmada proksimal/distal oranının 32 hastada belirgin şekilde azaldığı ve bunlarda belirgin bir şekilde dispeptik yakınmaların olduğu gözlenmiştir (80) ve bu Tip1 DM'lu hastalarda yapılan batın USG'de mide antrumunun belirgin şekilde genişlediği gözlenmiştir (81). Bu bulgular manometrik çalışmalarla da desteklenmiştir. Diyabetik hastalarda postprandial antrum motor aktivitesi (motilite indeksi) azalmıştır (82,83). Diyabetik hastalarda faz 2 'nin uzadığı (83-86) ve Tip 1 juvenil diyabeti olan gastroparetik 6-7 hastada faz 3 'ünde neredeyse hiç olmadığı gözlenmiştir (87).

Rekürren bulantı ve kusması olan 24 diyabetik hasta ile 12 sağlıklı hastanın karşılaştırıldığı pilor üzerinde yapılan manometrik bir çalışmada diyabetiklerde pre ve postprandial kasılma aktivitesinin uzadığı gözlenmiştir (88). Bütün bu sonuçlar diyabetiklerde gastrik boşalmanın yavaşladığını göstermiştir. Gastrik miyoelektrik yavaş dalga aktivitesinin bakıldığı bir çalışmada; normoglisemik otonom nöropatisi

olan Tip 1 DM'lu hastalarla normal populasyon arasında hiçbir fark gözlenmemiştir (89). Aynı zamanda hiperglisemik hastalarla normal populasyon arasında da bir fark gözlenmemiştir (90).

Gastrik motiliteyi bozan potansiyel faktörler arasında hiperglisemi, otonom sinir disfonksiyonu ve gastrointestinal myopati önemli bir yer tutmaktadır.

Kan glikoz düzeyinin gastrik motilite üzerinde kritik bir rolünün olduğu anlaşılmıştır. Sağlıklı ve Tip1 diyabetli hastalarda hiperglisemi evresinde gastrik boşalmanın azaldığı gözlenmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda hiperglisemi evresinde gastrik boşalmanın öglisemik evreye göre daha yavaş olduğu saptanmıştır (48,54,58,91-93,95-97). Tip 2 diyabetlilerde sıvı yiyeceklerin boşalmasının hiperglisemik evrede azaldığı gözlenmiştir. Kan şekerinin ciddi bir şekilde düşürülmesine rağmen gastrik boşalma hızında belirgin bir artma görülmemiştir. 1945 'te yapılan bir çalışmada mide boşalma hızı ile HgbA1c ve kan glikozu kontrolü arasında bir ilişkiye rastlanılmamıştır (61). Tip 2 diyabetiklerde oral antidiyabetikler ve Tip 1 diyabetiklerde insülin ile glisemik kontrol sağlanarak bakılan mide boşalma hızlarında bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar hiperglisemiklerde azalmış mide boşalma hızı ile çelişmektedir (96). Çalışmamızda insülin kullanan hastalar ile insülin kullanmayan diyabetik hastalar arasında semptomlar ve ÖGD bulguları açısından bir fark bulunmadı.

Kardiovasküler otonom nöropati Tip 1 diyabetli hastalarda tanı esnasında %27 (98), 10-15 yıllık diyabetli hastalarda % 30 (99) oranında mevcuttur ve diyabet süresi arttıkça otonom nöropati de artar (98). Otonom nöropati diyabetlilerde sürviyi azaltan faktörlerdendir (100). Çalışmamızda diyabetli hastalarda nöropati diğer komplikasyonlara göre daha fazla rastlanan bir komplikasyondur.

Avustralya'da Karen ve ark. Ortalama 12 yıllık gözlemlerde 20 diyabetik hastada (Tip 1 ve Tip 2 DM'lu); hasta gruplarına katı (100 gr sığır kıyması) ve sıvı (% 10 Dextroz,150 ml) verilerek üst gastrointestinal semptomların ve otonomik sinir fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada ortalama gastrik boşalmada sıvı ve katı komponentler arasında bir farkın olmadığı gözlenmiştir. GİS semptom skorlarında bir fark gözlenmezken başlangıca göre otonomik nöropatide bir artış saptanmıştır. Bu çalışmada sıvı ve katılarda gastrik boşalmada minimal değişiklik saptanırken üst GİS semptomlarında değişiklik saptanmamıştır. Aynı zamanda kardiyovasküler otonomik sinir fonksiyonlarında bozulma ve glisemik kontrolde ılımlı düzelme gözlenmiştir (43-45,101-106). Otonom nöropatili hastalarda gecikmiş gastrik boşalmanın prevelansı daha fazla olmasına rağmen aralarındaki ilişki göreceli olarak zayıf saptanmıştır. 20 hastalık bu grupta gastrik boşalma ve üst GİS semptomları ile otonomik sinir fonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış ve yavaşlamış gastrik boşalmanın otonomik nöropatinin ilerlemesi

ile ilgili olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda gastrik boşalma ve GİS semptomlarının genellikle rölâtif olarak stabil olduğu ve diyabetik gastroparezisin hızla ilerleyen bir patoloji olmadığı gözlenmiştir.

Bazı araştırmacılar otonomik sinir ve gastrik disfonksiyonlar arasında bir ilişki kuramamalarına rağmen (45,107,108), bazılarında otonomik disfonksiyonun gastrik boşalma üzerinde kötü prediktif değerinin olduğunu bulmuşlardır (109). Kardiovasküler otonom nöropati ciddi olarak gastrik motor bozuklukla doğru orantılıdır (68,91,110-112).

92 Tip 1 diyabetik hastada gastrik boşalmayla otonomik nöropatinin ciddiyeti arasında ciddi bir bağlantı bulunmuştur. Boşalma fonksiyonu ile birlikte antroduodenal motor aktivite, gastroözefagial reflü aktivitesi ve gastrik sekresyonda etkilenmiştir. 19 kişilik bir çalışmada kardiyak otonom nöropatisi olan hastalarda gastrik sekretuar aktivitenin bozulduğu görülmüştür (9).

Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada kardiyak otonom disfonksiyonu olan 31 hastanın 12'sinde, kardiyak otonom disfonksiyonu olmayan 19 hastanın 2'sinde anormal GÖR aktivitesi izlenmiştir. Diyabetiklerle normal populasyon karşılaştırıldığında bu oranın daha fazla olduğu saptanmıştır (113). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre diyabetik hasta grubunda hiatal herni daha fazla oranda görülen bir bulguydu. Artmış hiatal herni sıklığından dolayı diyabetik hastalarda GÖR ve reflü semptomları açısından dikkatli olunmalıdır.

Tip 1 diyabetli 57 hasta 10 yıl izlenmiş ve gastroparezis ile otonom nöropati riskinin birlikte olduğu görülmüştür (114).

Marie-France Kong ve arkadaşlarının yaptığı 86 diyabetik hastanın 5 yıllık gözleminde; yaşayan hastalara göre ölen hastalarda (21 hasta) diyabetin süresi, otonomik nöropati skoru ve özefagial transit daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında gastrik boşalma açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada gastroparezisin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren bulguya rastlanılmamıştır. Hastaların çoğunda gastroparezis ve üst GİS semptomlarının varlığının kötü prognoz ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (115). Diyabetik gastroparezis gastrointestinal semptomlarla, glisemik kontrolde ve oral ilaç absorpsiyonunda değişikliğe neden olduğundan dolayı klinik olarak önemlidir (116). Bizim çalışmamızda endoskopik bulgular ve Gİ semptomlar açısından nöropatisi olan hastalar ile nöropatisi olmayan diyabetik hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Diyabetik hastalarda semptomlar karakteristik olmayıp diyabetiklerde ve

nondiyabetiklerde benzerdir. Diyabetik gastropatinin semptomları daha çok üst GİS ile ilgilidir. Diyabetli hastalarda sıklık sırasına göre diare veya konstipasyon, abdominal ağrı veya rahatsızlık, heartburn daha sık gözlenmiştir. Dispepsi, bulantı ve kusma semptomları diyabetik ve nondiyabetiklerde benzerlik gösterir. Diyabetiklerde bazı semptomlar değişkenlik gösterebilir veya üzeri örtülüdür, bunun sebebi viserosepsiyonun bozuk olmasıdır (117). Bazı çalışmalarda yavaş gastrik boşalması olan diyabetik hastalarda semptomların normal popülasyona göre daha fazla ve çeşitli olduğu gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda ise Gİ semptomlar diyabetik ve kontrol grubunda benzerdi ve semptomların sıklığı açısından diyabetik hastalarla nondiyabetik kontrol hastaları arasında bir fark saptanmadı.

110 Tip 1 DM ve 210 normal hasta üzerindeki bir çalışmada üst GİS semptomlarının diyabetik hastalarda daha ciddi olduğu gösterilmiştir ve HbA1c değerlerinin yüksek olduğu hastalarda semptomların da arttığı gösterilmiştir (6).

Nöropatisi olan hastaların semptomlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Semptomların şiddetinin nöropati ile doğru orantılı olduğu ve glisemik kontrolle bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır (118).

Peter Bytzer ve arkadaşlarının 15000 yetişkin kişiye (>18 yaş) son 3 aydaki sıkıntılı gastrointestinal semptomların sıklığını, diyabetik durumlarını ve glisemik kontrollerini (kendi ölçümleri ile) içeren soruların bulunduğu bir anket göndererek yaptıkları bir araştırmada (cevap oranı %60); yaş ve cinsiyete göre düzenlenip lojistik regresyon analizi kullanılarak karşılaştırıldığında 16 semptom ve 5 semptom kompleksi diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha sık olarak saptanmıştır. Semptomların artmış prevalansı önemli derecede kötü glisemik kontrol düzeyi ile ilişkilirken diyabetin süresi, tipi veya diyabet tedavisinin tipi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Semptomlar; abdominal ağrı veya rahatsızlık, erken doyunluk, postprandial doluluk hissi, karında şişkinlik, heartburn, bulantı, kusma, disfaji, diare veya konstipasyon, anal tıkanma, >3/günlük bağırsak hareketi, <3/haftalık bağırsak hareketi, yumruğu veya zorlu dışkılama, yumuşak veya sulu gaita, urgency ve fekal inkontinans oluşmaktaydı (53).

Diyabetli hastalarda yüksek H.pylori prevalansı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında patojenlere daha sık olarak maruz kalınmasından kaynaklanmaktaydı (119). Diyabetiklerde gecikmiş gastrik boşalma ve gastrik mukozal hasar üst gastrointestinal traktta bakteriyel overgrowth nedeni olabilir (120-122). Diyabetik hastalarda midede hidroklorik asitin azalması H.pylori enfeksiyonunu engeller (diyabetin indüklediği aklorhidri) (123-125). Diyabetik hastalarda bazal ve stimüle edilmiş asid sekresyonunun değişken olarak normal veya azalmış olduğu rapor

edilmiştir (126). Diyabetik hastalarda hümorale (127) ve hücresele immünite etkilenmiştir; monosit (128,129), NK hücreleri (130) ve PMN lökosit (131) fonksiyonları farklı yollarla hasarlanmıştır.

Yunanistan'da Roussos ve arkadaşlarının 67 diyabetik ve 105 nondiyabetik hastada yaptıkları bir çalışmada H.pylori enfeksiyonu açısından diyabetik ve non diyabetik hastalar arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksek insidanda gastrit ve daha düşük insidanda peptik ülser saptanmıştır, ancak bu farkların anlamlı olmadığı görülmüştür. Yine H.pylori (+) diyabetikler ile H.pylori (+) nondiyabetik hastalar arasında gastroduodenal lezyonlar açısından bir fark saptanmamıştır (132). Aynı zamanda bu konuda yapılan yayınlar az miktarda ve çelişkilidir. Diyabetik hastalarda serolojik olarak H.pylori enfeksiyonu artmış prevalansta rapor edilmişken (120,121,133,134), Malecki ve arkadaşları histolojik olarak H.pylori enfeksiyonunun diyabetik hastalarda üst GIS semptomlarında minör bir rol aldığını göstermişlerdir (135). Son çalışmalarda DM ile H.pylori enfeksiyonu arasında bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (136-138).

İrlanda'da yapılan bir çalışmada H.pylori enfeksiyonu gastrointestinal mukozada histolojik olarak diyabetli hastaların %74,4 'ünde, kontrol grubunun %50'sinde saptanmıştır (ülser %71, gastrit % 43,5 , basit dispepsi %35) (119). H.pylori enfeksiyonu ile otonom nöropati arasında anlamlı bir uyum bulunmuştur (% 84,7). Veriler ilk zamanlarda nondiyabetiklere göre diyabetik dispepsili hastalarda H.pylori enfeksiyonunun daha yüksek prevalansta olduğunu göstermiştir (139). Biz çalışmamızda dispeptik diyabetik hasta grubu ile nondiyabetik kontrol grubu arasında endoskopik bulguları karşılaştırdık ve gastrik ülser (p: 0,04) anlamlı olarak diyabetik grupta daha sık rastlanan bir lezyonken, diğer endoskopik bulgular (antral gastrit, pangastrit, duodenal ülser, bulbit, kardiya yetmezliği, hiyatal herni ve özefajit) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Diyabetik grupta gastrik ülser sık rastlanmasına rağmen gastrik ülserli hastalar ile diğer endoskopik lezyonların görüldüğü hastalar arasında Gİ semptomlar, diyabetik komplikasyonlar ve glisemik kontrol durumları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda nonülser dispepsili diyabetik grup ile gastrik ve duodenal ülseri mevcut olan dispeptik diyabetik hasta grupları arasında Gİ semptomlar açısından da anlamlı bir fark saptanmadı.

Japonya'da ratlarda streptozosin ile diyabet oluşturulup, bunlarda iskemi ve reperfüzyonun indüklediği gastrik hasara bakılmış ve bütün ratlarda gastrik mukozal

kan akımının iskemi ile azaldığı ve reperfüzyon sonrası derece derece geri döndüğünün gözlemlendiği bildirilmiştir (140).

Son zamanlardaki çalışmalar streptozosinin oluşturduğu diyabetik ratlarda çeşitli ülserojenik uyarılar ile artmış mukozal duyarlılığı göstermiştir (11). Bununla birlikte diyabetik ratlarda artmış mukozal duyarlılığın altında yatan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Süperoksid ve hidroksyl radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin direkt ve indirekt olarak doku hasarına neden oldukları bilinmektedir (141,142). Bu moleküller iskemi/reperfüzyon sonrası gözlenen gastrik lezyonların patogeneğinde rol almaktadırlar. Diyabetik ratlarda iskemi/reperfüzyonun indüklediği gastrik lezyonlarda kötüleşmenin kısmen antioksidatif sistemin bozulmasından kaynaklandığı sanılmaktadır. Gerçekten stz-diyabetik ratların midesinde mukozal SOD aktivitesi ve GSH içeriğinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda diyabetik durumlarda artmış oksidatif strese neden olan antioksidan proteinlerin artmış nonenzimatik glikasyonu ve antioksidanların yüksek tüketimi hasarlanmış diyabetik ratların midesinde antioksidatif sistemin azalmasını açıklar (143).

ÖZET

Diyabetes mellitus hiperglisemi ve komplikasyonları ile karakterize kronik bir hastalıktır. Uzun süreden beri diyabeti olan hastalarda otonomik nöropati ve fonksiyonel dispepsi, karın ağrısı, kusma, ishal, kabızlık, gecikmiş gastrik boşalma gibi çeşitli gastrointestinal semptomlar ortaya çıkabilir.

En önde gelen semptomlar gastroparezi, ince ve kalın barsak motilitesinde değişikliklere bağlıdır. Diyabetik bir hastada gastrointestinal semptomlar gastropareziye bağlanmadan önce üst GİS endoskopisi veya baryumlu pasaj grafisi ile gastrik ülser, duodenal ülser, gastrit ve özefajit gibi lezyonlar değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda dispeptik semptom tarifleyen diyabetik hastaların dispeptik semptomlarının sıklığı ile endoskopik olarak artmış mukozal hasar arasındaki ilişkinin gösterilmesini amaçladık

Çalışmaya dispeptik şikayetleri olan 42 diyabetik hasta ve 40 yandaş hastalığı olmayan dispeptik hasta alındı. Hasta grubunun; cinsiyet dağılımı 20 erkek (%47,6) ve 22 bayan (%52,4) ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı 17 erkek (%42,5) 23 bayan (%57,5) şeklindeydi.

Çalışmamızda dispeptik şikayetleri olan diyabetik ve nondiyabetik hastalar özefagogastroduodenoskopi ile değerlendirildiler. ÖGD bulgularına göre diyabetik hastalar ve kontrol grubu Pearson Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldılar.

Diyabetik hastalar kötü glisemik kontrollü (HbA1C: $9,9 \pm 2,8$) olmalarına rağmen kontrol grubuna göre Glasgow Dispepsi Semptom Skorlaması ve ÖGD bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Gİ semptomlar diyabetik ve kontrol grubunda benzerdi ve semptomların sıklığı açısından diyabetik hastalarla nondiyabetik kontrol hastaları arasında bir fark saptanmadı. Dispeptik diyabetli hastalarda endoskopik olarak görülen hiatal herni ile BMİ arasında zayıf bir korelasyon saptandı ($p:0,02$ ve $r:0,35$). Ancak diğer endoskopik bulgular ve Gİ semptomların sıklığı ile BMİ arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin kullanan hastalar ile insülin kullanmayan diyabetik hastalar arasında semptomlar ve ÖGD bulguları açısından bir fark bulunmadı. Endoskopik bulgular ve Gİ semptomlar açısından nöropatisi olan hastalar ile nöropatisi olmayan diyabetik hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda dispeptik diyabetik hasta grubu ile nondiyabetik kontrol grubu arasında endoskopik bulguları karşılaştırdık ve gastrik ülser ($p: 0,04$) anlamlı olarak diyabetik grupta daha sık rastlanan bir lezyonken, diğer endoskopik bulgular (antral

gastrit, pangastrit, duodenal ülser, bulbit, kardiya yetmezliği, hiyatal herni ve özefajit) açısından istatiksels olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Diyabetik grupta gastrik ülser sık rastlanmasına rağmen gastrik ülserli hastalar ile diğer endoskopik lezyonların görüldüğü hastalar arasında Gİ semptomlar, diyabetik komplikasyonlar ve glisemik kontrol durumları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda nonülser dispepsili diyabetik grup ile gastrik ve duodenal ülseri mevcut olan dispeptik diyabetik hasta grupları arasında Gİ semptomlar açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. Kontrol grubuna göre diyabetik hasta grubunda hiatal herni daha fazla oranda görülen bir bulguydu. Artmış hiyatal herni sıklığından dolayı diyabetik hastalarda GÖR ve reflü semptomları açısından dikkatli olunmalıdır.

SUMMARY

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by hyperglycemia and complications. Patients with long-standing diabetes mellitus may develop autonomic neuropathy and demonstrate a variety of gastrointestinal symptoms such as functional dyspepsia, abdominal pain, vomiting, diarrhea, constipation and delayed gastric emptying.

The most of symptoms are due to gastroparesis and upper/lower bowel motility changes. However, before diagnosis of gastroparesis, in order to evaluate and rule out gastric ulcer, duodenal ulcer and gastritis endoscopies and Barium passage graphics must be taken.

In our study, we aimed to demonstrate the relationship between the endoscopically increased mucosal damage and the frequency of dyspeptic symptoms in patients with diabetes.

42 diabetic patients with dyspeptic complain and 40 healthy dyspeptic people are involved in this study. 20 of the patient group were males and 22 were females where as 17 of the control group were males and 23 were females.

In our study all of the dyspeptic patients with and without diabetes were evaluated with video endoscopes. The diabetic patients and control group were compared by using ki-square tests.

Even though the diabetic patients had poor glisemic control (HBA1C: 9.9 ± 2.8), when compared with the control group according to the endoscopic evaluation and Glasgow Dyspepsia Symptom Scoring System no significant difference had been detected. The symptoms of the diabetic group and the control group were familiar and there was no significant difference between the frequencies of the symptoms in both groups. In dyspeptic diabetic patients a weak correlation between BMI and endoscopically detected hiatal hernia was reported ($p:0,02$ and $r:0,35$). However there was no relation between BMI and the other gastrointestinal symptoms. There was no significant difference in terms of endoscopic findings and symptoms between the insulin using and non using patients. Also there was no difference between the patients with neuropathy and without neuropathy in terms of endoscopic findings and gastrointestinal symptoms.

In our study we compared the endoscopic findings of diabetic patient group and non-diabetic control group. While gastric ulcer was significantly higher in diabetic group, there was no significant difference between two groups in terms of other endoscopic findings such as pangastritis, duodenal ulcer, bulbitis, hiatal hernia and esophagitis. Although gastric ulcer frequency in diabetic group is higher, in patients with other endoscopic lesions there was no significant difference in terms of gastrointestinal symptoms, diabetic complications and glisemic control when compared with the patients with gastric ulcer.

Hiatal hernia frequency in diabetic patients was higher when compared with the control group. Therefore the diabetic patients must be evaluated for the esophageal reflux symptoms.

KAYNAKLAR

1. Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi, American Diabetes Association (Beşinci baskı, editör: Charles F. Burant, MD, PhD) (Türkçe Editör: Prof. Dr. Metin Özata)
2. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri , cilt 2, 2004, Nobel Kitabevleri, 2109-2137 (Çeviri Editörü : Prof. Dr. Yahya Sağlıker, 2004)
3. Fast Fact, Dispepsi ; Michael J Lancaster Smith ve Kenneth L Koch
4. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1983 Mar;98(3):378-84. Review.
5. Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czerner D, Tschöpe D, Ziegler D, Strohmeier G, Gries FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol.* 1994 Nov;32(11):637-41.
6. Schvarcz E, Palmer M, Ingberg CM, Aman J, Berne C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996 May;13(5):478-81.
7. Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 1989 Aug;84(8):868-72.
8. Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998 Dec;27(4):861-74, vi-vii. Review.
9. Buyschaert M, Donckier J, Dive A, Ketelslegers JM, Lambert AE. Gastric acid and pancreatic polypeptide responses to sham feeding are impaired in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1985 Nov;34(11):1181-5.
10. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med.* 1958 Apr;48(4):797-812.
11. Takeuchi K, Ueshima K, Ohuchi T, Okabe S. Induction of gastric lesions and hypoglycemic response by food deprivation in streptozotocin-diabetic rats. *Dig Dis Sci.* 1994 Mar;39(3):626-34.
12. Diabetes Mellitus ve İlgili sorunların Tedavisi, American Diabetes Association (Dördüncü baskı, Editör: Harold e. Lebovitz, MD) (Türkçe Editör: Prof. Dr. İlhan Satman)
13. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care.* 1992 Dec;15(12):1926-75. Review.
14. Gentry P, Miller PF. Nutritional considerations in a patient with gastroparesis. *Diabetes Educ.* 1989 Jul-Aug;15(4):374-6.
15. Anderson JW, Zeigler JA, Deakins DA, Floore TL, Dillon DW, Wood CL, Oeltgen PR, Whitley RJ. Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-dependent diabetic individuals. *Am J Clin Nutr.* 1991 Nov;54(5):936-43.
16. Groop PH, Aro A, Stenman S, Groop L. Long-term effects of guar gum in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1993 Oct;58(4):513-8.
17. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000 May 11;342(19):1392-8.
18. Tonini M, Rizzi CA, Manzo L, Onori L. Novel enteric 5-HT₄ receptors and gastrointestinal prokinetic action. *Pharmacol Res.* 1991 Jul;24(1):5-14. Review.
19. Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev.* 1995 Dec;47(4):631-51.
20. Wright RA, Clemente R, Wathen R. Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci.* 1985 Jun;289(6):240-2.
21. Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C, Callachan C, McCallum RW. Effect of metoclopramide in diabetic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol.* 1985 Feb;7(1):25-32.

22. Feldman M, Smith HJ. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabetorum. A comparison with metoclopramide and placebo. *Gastroenterology*. 1987 Jan;92(1):171-4.
23. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother*. 1999 Apr;33(4):429-40.
24. Heer M, Muller-Duysing W, Benes I, Weitzel M, Pirovino M, Altorfer J, Schmid M. Diabetic gastroparesis: treatment with domperidone--a double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion*. 1983;27(4):214-7.
25. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1985 Jan;30(1):1-9.
26. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*. 1989 Sep;257(3 Pt 1):G470-4.
27. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, Muls E, Bouillon R. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med*. 1990 Apr 12;322(15):1028-31.
28. Urbain JL, Vantrappen G, Janssens J, Van Cutsem E, Peeters T, De Roo M. Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabetorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med*. 1990 Sep;31(9):1490-3.
29. Desautels SG, Hutson WR, Christian PE, Moore JG, Datz FL. Gastric emptying response to variable oral erythromycin dosing in diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1995 Jan;40(1):141-6.
30. Samsom M, Jebbink RJ, Akkermans LM, Bravenboer B, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Effects of oral erythromycin on fasting and postprandial antroduodenal motility in patients with type I diabetes, measured with an ambulatory manometric technique. *Diabetes Care*. 1997 Feb;20(2):129-34.
31. Rossi F, Forgione A. Pharmacotoxicological aspects of levosulpiride. *Pharmacol Res*. 1995 Feb;31(2):81-94.
32. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Perilli D, Melga P, Sciaba L, De Martini D, Mela GS. Gastrokinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1995 Nov;90(11):1989-93.
33. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*. 1997 Jan;20(1):55-8.
34. Phillips WT, Schwartz JG, McMahan CA. Reduced postprandial blood glucose levels in recently diagnosed non-insulin-dependent diabetics secondary to pharmacologically induced delayed gastric emptying. *Dig Dis Sci*. 1993 Jan;38(1):51-8.
35. Liddle RA, Rushakoff RJ, Morita ET, Beccaria L, Carter JD, Goldfine ID. Physiological role for cholecystokinin in reducing postprandial hyperglycemia in humans. *J Clin Invest*. 1988 Jun;81(6):1675-81.
36. Schwartz JG, Guan D, Green GM, Phillips WT. Treatment with an oral proteinase inhibitor slows gastric emptying and acutely reduces glucose and insulin levels after a liquid meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care*. 1994 Apr;17(4):255-62.
37. Ahren B. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): a gut hormone of potential interest in the treatment of diabetes. *Bioessays*. 1998 Aug;20(8):642-51.
38. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997 Nov;273(5 Pt 1):E981-8.

- 39.Ludvik B, Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G. Amylin: history and overview.*Diabet Med.* 1997 Jun;14 Suppl 2:S9-13. Review.
- 40.Kolterman OG, Schwartz S, Corder C, Levy B, Klaff L, Peterson J, Gottlieb A. Effect of 14 days' subcutaneous administration of the human amylin analogue, pramlintide (AC137), on an intravenous insulin challenge and response to a standard liquid meal in patients with IDDM.*Diabetologia.* 1996 Apr;39(4):492-9.
- 41.Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial.*Diabetes.* 1997 Apr;46(4):632-6.
- 42.Kong MF, King P, Macdonald IA, Stubbs TA, Perkins AC, Blackshaw PE, Moyses C, Tattersall RB. Infusion of pramlintide, a human amylin analogue, delays gastric emptying in men with IDDM.*Diabetologia.* 1997 Jan;40(1):82-8.
- 43.Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1987 Jan;82(1):29-35.
- 44.Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brosicke H, Gries FA.[13C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function.*Diabetologia.* 1996 Jul;39(7):823-30.
- 45.Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJ. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus.*Eur J Nucl Med.* 1991;18(4):229-34.
- 46.Jones KL, Horowitz M, Wishart MJ, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE. Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus.*J Nucl Med.* 1995 Dec;36(12):2220-8.
- 47.Jones KL, Horowitz M, Berry M, Wishart JM, Guha S.Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM.*Diabetes Care.* 1997 Jul;20(7):1141-6.
- 48.Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ, van Isselt H, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ.Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus.*Gut.* 1997 May;40(5):641-6.
- 49.Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Shimada H, Inaba M, Konishi T, Morii H.Antroduodenal motility and transpyloric fluid movement in patients with diabetes studied using duplex sonography.*Gastroenterology.* 1994 Aug;107(2):403-9.
- 50.Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care.* 2001 Jul;24(7):1264-9.
- 51.Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 1989 Aug;84(8):8
- 52.Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M.Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment.*Diabet Med.* 2002 Mar;19(3):177-94.
- 53.Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16):1989-96.
- 54.Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J.Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.*Diabetologia.* 1990 Nov;33(11):675-80.
- 55.MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH.The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man.*Gastroenterology.* 1976 Feb;70(2):190-6.

56. Oster-Jorgensen E, Pedersen SA, Larsen ML. The influence of induced hyperglycaemia on gastric emptying rate in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990 Dec;50(8):831-6.
57. Hebbard GS, Samsom M, Sun WM, Dent J, Horowitz M. Hyperglycemia affects proximal gastric motor and sensory function during small intestinal triglyceride infusion. *Am J Physiol.* 1996 Nov;271(5 Pt 1):G814-9.
58. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1997 Jul;113(1):60-6.
59. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol.* 1995 Jul 1;142(1):76-83.
60. Wredling R, Stalhammar J, Adamson U, Berne C, Larsson Y, Ostman J. Well-being and treatment satisfaction in adults with diabetes: a Swedish population-based study. *Qual Life Res.* 1995 Dec;4(6):515-22.
61. Rundles RW. (1945) Diabetic neuropathy. general review with report of 125 cases. *medicine (baltimore)* 24:111-160
62. Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1984 Mar;86(3):485-94.
63. Lyrenas EB, Olsson EH, Arvidsson UC, Orn TJ, Spjuth JH. Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations. *Diabetes Care.* 1997 Mar;20(3):413-8.
64. Chang CS, Kao CH, Wang YS, Chen GH, Wang SJ. Discrepant pattern of solid and liquid gastric emptying in Chinese patients with type II diabetes mellitus. *Nucl Med Commun.* 1996 Jan;17(1):60-5.
65. Troncon LE, Rosa-e-Silva L, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L Jr, Foss MC. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 1998 Jul;43(7):1421-9.
66. Jones KL, Horowitz M, Wishart MJ, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE. Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus. *J Nucl Med.* 1995 Dec;36(12):2220-8.
67. Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavaler JS, Van Thiel DH. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 1985 Jan;30(1):10-5.
68. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1987 Jan;82(1):29-35.
69. Caestecker JS, Ewing DJ, Tothill P, Clarke BF, Heading RC. Evaluation of oral cisapride and metoclopramide in diabetic autonomic neuropathy: an eight-week double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989 Feb;3(1):69-81.
70. Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen S, Rizza RA. Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1995 Sep;109(3):755-65.
71. Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care.* 1996 May;19(5):468-71.
72. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia.* 2001 Sep;44(9):1080-93. Review. Erratum in: *Diabetologia* 2002 Feb;45(2):293.
73. Horowitz M, Collins PJ, Cook DJ, Harding PE, Shearman DJ. Abnormalities of gastric emptying in obese patients. *Int J Obes.* 1983;7(5):415-21.

74. Tosetti C, Corinaldesi R, Stanghellini V, Pasquali R, Corbelli C, Zoccoli G, Di Febo G, Monetti N, Barbara L. Gastric emptying of solids in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Mar;20(3):200-5.
75. Teff KL, Alavi A, Chen J, Pourdehnad M, Townsend RR. Muscarinic blockade inhibits gastric emptying of mixed-nutrient meal: effects of weight and gender. *Am J Physiol*. 1999 Mar;276(3 Pt 2):R707-14.
76. Horowitz M, Cunningham KM, Wishart JM, Jones KL, Read NW. The effect of short-term dietary supplementation with glucose on gastric emptying of glucose and fructose and oral glucose tolerance in normal subjects. *Diabetologia*. 1996 Apr;39(4):481-6.
77. Corvilain B, Abramowicz M, Fery F, Schoutens A, Verlinden M, Balasse E, Horowitz M. Effect of short-term starvation on gastric emptying in humans: relationship to oral glucose tolerance. *Am J Physiol*. 1995 Oct;269(4 Pt 1):G512-7.
78. Stanghellini V, Tosetti C, Paternic inverted question mark A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1036-42.
79. Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, Aanderud S, Berstad A. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Mar;33(3):236-41.
80. Lenglinger J, Bergmann H, Meghdadi S, Schneider C, (2001) Impaired gastric emptying in diabetes mellitus a related to ltered intragastric meal distribution *Gastroenterology (suppl 1):A468*
81. Undeland KA, Hausken T, Svebak S, Aanderud S, Berstad A. Wide gastric antrum and low vagal tone in patients with diabetes mellitus type 1 compared to patients with functional dyspepsia and healthy individuals. *Dig Dis Sci*. 1996 Jan;41(1):9-16.
82. Urbain JL, Vekemans MC, Bouillon R, Van Cauteren J, Bex M, Mayeur SM, Van den Maegdenbergh V, Bataille G, Charkes ND, Malmud LS, et al. Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using a scintigraphic technique. *J Nucl Med*. 1993 Apr;34(4):576-81.
83. Jebbink HJ, Bravenboer B, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Relationships between dyspeptic symptoms and gastrointestinal motility in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993 Oct;36(10):948-54.
84. Samsom M, Jebbink RJ, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormalities of antroduodenal motility in type I diabetes. *Diabetes Care*. 1996 Jan;19(1):21-7.
85. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis: effect of metoclopramide. *Gastroenterology*. 1985 Feb;88(2):492-9.
86. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1984 Dec;14(6):420-7.
87. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology*. 1980 Feb;78(2):286-93.
88. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 1986 Jun;90(6):1919-25.
89. Jebbink HJ, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus and autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1994 Nov;39(11):2376-83.

90. Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, Vanberge-Henegouwen GP, Smout AJ. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1994 Nov;107(5):1390-7.
91. Horowitz M, Harding PE, Maddox A et al. (1986) Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol hepatol* 1:97-113
92. Iber FL, Parveen S, Vandrunen M, Sood KB, Reza F, Serlovsky R, Reddy S. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long-standing diabetes. *Dig Dis Sci*. 1993 Jan;38(1):45-50.
93. Petrakis IE, Chalkiadakis G, Vrachasotakis N, Sciacca V, Vassilakis SJ, Xynos E. Induced-hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of hypertonic liquid-phase gastric emptying in type-I diabetic patients. *Dig Dis*. 1999;17(4):241-7.
94. Rayner CK, Verhagen MA, Hebbard GS, DiMatteo AC, Doran SM, Horowitz M. Proximal gastric compliance and perception of distension in type 1 diabetes mellitus: effects of hyperglycemia. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1175-83.
95. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Lindkvist B, Beckman KW. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1993 Aug Sep;10(7):660-3.
96. Holzapfel A, Festa A, Stacher-Janotta G, Bergmann H, Shnawa N, Brannath W, Schernthaner G, Stacher G. Gastric emptying in Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: no influence of actual blood glucose concentration. *Diabetologia*. 1999 Dec;42(12):1410-2.
97. Nowak TV, Johnson CP, Kalbfleisch JH, Roza AM, Wood CM, Weisbruch JP, Soergel KH. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut*. 1995 Jul;37(1):23-9.
98. Dyrberg T, Benn J, Christiansen JS, Hilsted J, Nerup J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia*. 1981 Mar;20(3):190-4.
99. Hillsted J, Low PA (1993) Diabetic autonomic neuropathy. In: Low PA (ed) clinical autonomic disorders: evaluation and management. Little, Brown and Company, Boston, pp 324-344
100. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med*. 1990 Jun;75(278):635-46.
101. Domstad PA, Kim EE, Coupal JJ, Beihn R, Yonts S, Choy YC, Mandelstam P, DeLand FH. Biologic gastric emptying time in diabetic patients, using Tc-99m-labeled resin-oatmeal with and without metoclopramide. *J Nucl Med*. 1980 Nov;21(11):1098-100.
102. Dutta U, Padhy AK, Ahuja V, Sharma MP. Double blind controlled trial of effect of cisapride on gastric emptying in diabetics. *Trop Gastroenterol*. 1999 Jul-Sep;20(3):116-9.
103. Caballero-Plasencia AM, Muros-Navarro MC, Martin-Ruiz JL, Valenzuela-Barranco M, de los Reyes-Garcia MC, Vilchez-Joya R, Casado-Caballero FJ, Gil-Extremera B. Gastroparesis of digestible and indigestible solids in patients with insulin-dependent diabetes mellitus or functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1994 Jul;39(7):1409-15.
104. Lipp RW, Schnedl WJ, Hammer HF, Kotanko P, Leb G, Krejs GJ. Evidence of accelerated gastric emptying in longstanding diabetic patients after ingestion of a semisolid meal. *J Nucl Med*. 1997 May;38(5):814-8.

105. Cotroneo P, Grattagliano A, Rapaccini GL, Manto A, Mancini L, Magnani P, Pompili M, Vccioli L, Greco AV, Ghirlanda G. Gastric emptying rate and hormonal response in type II diabetics. *Diabetes Res.* 1991 Jun;17(2):99-104.
106. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis.* 1990;8(1):23-36.
107. Scarpello JH, Barber DC, Hague RV, Cullen DR, Sladen GE. Gastric emptying of solid meals in diabetics. *Br Med J.* 1976 Sep 18;2(6037):671-3.
108. Kim CH, Kennedy FP, Camilleri M, Zinsmeister AR, (1991) The relationship between clinical factors and gastrointestinal dysmotility in diabetes mellitus. *J Gastrointest Mot* 3:268-272
109. Annese V, Bassotti G, Caruso N, De Cosmo S, Gabbriellini A, Modoni S, Frusciante V, Andriulli A. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 1999 Sep;29(2):171-7.
110. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brosicke H, Gries FA. [¹³C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia.* 1996 Jul;39(7):823-30.
111. Lacigova S, Rusavy Z, Karova R, Jankovec Z, Zahlava J. [Relation between cardiovascular and gastrointestinal neuropathy in diabetics] *Cas Lek Cesk.* 2000 Feb 16;139(3):79-82. Czech.
112. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis.* 1990;8(1):23-36.
113. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Pena A, Hernandez A, Benages A. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1999 Apr;94(4):919-24.
114. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care.* 1996 Jul;19(7):751-4.
115. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care.* 1999 Mar;22(3):503-7.
116. Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1994 Jun;37(6):543-51. Review.
117. Rathmann W, Enck P, Frieling T, Gries FA. Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care.* 1991 Nov;14(11):1086-9.
118. Spangeus A, El-Salhy M, Suhr O, Eriksson J, Lithner F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Dec;34(12):1196-202.
119. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Oct;42(1):41-8.
120. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol.* 1996 Apr;19(2):149-54.
121. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Oct;42(1):41-8.

- 122.Guvener N, Akcan Y, Paksoy I, Soylu AR, Aydin M, Arslan S, Gedik O. Helicobacter pylori associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(3):172-6.
- 123.Goyal RK, Spiro HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 1971 Jul;55(4):1031-44. Review.
- 124.Clyne M, Labigne A, Drumm B. Helicobacter pylori requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun*. 1995 May;63(5):1669-73.
- 125.McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology*. 1996 Mar;110(3):926-38. Review.
- 126.Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1983 Mar;98(3):378-84. Review.
- 127.Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987 Jun;30(6):397-401.
- 128.Glass EJ, Stewart J, Matthews DM, Collier A, Clarke BF, Weir DM. Impairment of monocyte "lectin-like" receptor activity in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1987 Apr;30(4):228-31.
- 129.Ohno Y, Aoki N, Nishimura A. In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Oct;77(4):1072-7.
- 130.Hussein MJ, L.Alviggi, Millward BA, Pyke D, Leslie RD, Vergani D. Evidence that the reduced number of natural killer cells type 1 (insulin-dependent) may be genetically determined, *Diabetologia*. 30 (1987) 907-911
- 131.Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1978 Sep;27(9):889-94.
- 132.Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. Helicobacter pylori infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med*. 2002 Sep;13(6):376.
- 133.Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, De Luca A, Franceschi F, Candelli M, Sanz Torre E, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Helicobacter pylori infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Jun;10(6):469-72.
- 134.Oldensbury B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalance of helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. *dig dis Sci* 1996;41:458-61.
- 135.Malecki M, Bien AI, Galicka-Latala D, Stachura J, Sieradzki J. The prevalence of Helicobacter pylori infection and types of gastritis in diabetic patients. The Krakow study. *Exp.Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:365-9.
- 136.Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection. *J Clin Epidemiol*. 2000 Feb;53(2):175-81.
- 137.Rosenstock SJ, Jorgensen T, Andersen LP, Bonnevie O. Association of Helicobacter pylori infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health*. 2000 Mar;28(1):32-40.
- 138.Xia HH, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1039-46.

139. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S. Non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* in type 2 diabetic patients: association with autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996 Mar;31(1-3):87-92.
140. Tashima K, Fujita A, Takeuchi K. Aggravation of ischemia/reperfusion-induced gastric lesions in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci.* 2000 Aug 25;67(14):1707-18.
141. Fairburn K, Stevens CR, Winyard PG, Kus M, Ward RJ, Cunningham J, Zaidi M, Blake DR. Oxidative stress and its control: a pathogenetic role in inflammatory joint disease. *Biochem Soc Trans.* 1993 May;21(2):371-5.
142. Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 1981 Jul;81(1):22-9.
143. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev.* 1988 Aug;4(5):437-51.

