



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANEMİSİ OLMAYAN DİYABETİK HASTALARDA
RDW İLE DİYABETİK MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYON İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Emel Özaraç
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mustafa Araz**

Eylül-2014

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANEMİSİ OLMAYAN DİYABETİK HASTALARDA
RDW İLE DİYABETİK MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYON İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Emel Özaraç
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mustafa Araz**

Eylül-2014

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANEMİSİ OLMAYAN DİYABETİK HASTALARDA RDW İLE DİYABETİK
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYON İLİŞKİSİ

Dr. Emel ÖZSARAÇ
29.09.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı






Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Celaldtin CAMCI 
2. Prof. Dr. Mustafa ARAZ 
3. Prof. Dr. M.Cemil SAVAS 
4. Prof. Dr. Hasan KAYA 
5. Doç. Dr. Esen SAVAS 

I. ÖNSÖZ

Eğitimim süresince desteğini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa ARAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma özellikle Uzm.Dr.İrem AKIN ŐEN'e teşekkür ederim.

Aklımdan ve kalbimden izleri hiç silinmeyen varlığını borçlu olduğum rahmetli anne ve babama, varlığına, can yoldaşlığına her zaman şükrettiğim sevgili eşime ve biricik oğluma tüm kalbimle sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Emel ÖZSARAÇ

Gaziantep, 2014

II. İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	I
I. ÖNSÖZ	II
II. İÇİNDEKİLER	III
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etiyopatogenez	3
2.4 Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	4
2.5 Diyabetes Mellitus Sınıflama	4
2.5.1 Tip 1 DM	6
2.5.2. Tip 2 DM	6
2.5.3 Gestasyonel DM	6
2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri	7
2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	8
2.7.1 Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları	8
2.7.1.1 Hipoglisemi	8
2.7.1.2 Hiperglisemi	8
2.8. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	9
2.8.1. Diyabetik Nefropati	9
2.8.2. Diyabetik Retinopati	10
2.8.3. Diyabetik Nöropati	10
2.9 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	11
2.10 Glikolize Hemoglobin (HbA1c)	12
2.10.1 Glikolize Hemoglobinin Klinik Önemi	12
2.11 Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (RDW)	13
2.11.1. Normal RDW'nin Önemi	13

2.11.2.Artrmış RDW'nin Önemi	13
2.11.2.1.Hematolojik Özellikler	13
2.11.2.2.Kardiyak Hastalık	14
2.11.2.3.Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hastalar	16
3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	16
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	16
3.1.3. Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler	16
3.2. İstatistiksel Yöntemler	17
3.3. Etik Kurul Onayı	17
4.BULGULAR	18
5. TARTIşMA	29
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7.KAYNAKLAR	38

III.ÖZET

ANEMİSİ OLMAYAN DİYABETİK HASTALARDA RDW İLE DİYABETİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.Emel ÖZSARAÇ
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Eylül 2014, 47 Sayfa

GİRİŞ: Diyabetes mellitus (DM) böbrek, göz, periferik sinirler ve mikro-makrovasküler sistemlerde komplikasyonlara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Komplikasyonları ve tedavi süreci nedeni ile hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, glisemik kontrol ile RDW arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve ek olarak diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilirliğini tartışmaktır. Mikrovasküler komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebi olduğundan çalışma sonucunda RDW yüksekliği ile arasında ilişki saptanırsa tanıda erken komplikasyon göstergesi olarak kullanılabilir. Mikrovasküler komplikasyonların erkenden tanınip önlem alınması sağlanacaktır. Bu durumun hastaların yaşam süresini ve kalitesini arttırmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz..

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma 200 Diyabet tanısı olan hastalarda retrospektif dosya taraması yapılmıştır. Anemisi olmayan diyabet tanısı olan hastaların dosyaları incelendi. RDW,Hgb,kreatin, mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati, nöropati sırasıyla göz muayenesi,24 saatik idrar ve EMG ile değerlendirildi) bilgileri toplandı. Diyabet tanısı olan hastalar, diyabet regülasyonu açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba bölündü (HbA1c≤7, HbA1c>7).

BULGULAR: Diyabetik grubunun RDW'si (16,1. ± 2,07), kontrol grubuna göre (15,38 ± 1,87) anlamlı derecede yüksekti (p=0.001). Diyabetlilerde 2,3 kat daha fazla RDW yükseliği gözlemlendi. RDW yüksekliği olanlarda diyabetik retinopati 1,8 kat yüksek gözlemlendi.RDW yüksekliği olanlarda diyabetik nefropati 20,07 kat yüksek gözlemlendi.RDW yüksekliği olanlarda diyabetik nöropati 23,83 kat yüksek gözlemlendi.

SONUÇ: Diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile RDW arasındaki ilişkiye bakıldığında, mikrovasküler komplikasyonlar ile RDW'nin arttığı istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür (p:0.000).

ANAHTAR KELİMELER: RDW, Diyabet, mikrovasküler komplikasyon, retinopati, nefropati, nöropati

IV. ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN RDW AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN DIABETES WITHOUT ANEMIA

Dr. Emel OZSARAC

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Professor Mustafa ARAZ

2014, 47 Pages

BACKGROUND: Diabetes mellitus is a complex illness that causes complications in kidney, eye, peripheral nerves and micro-macrovascular systems and being chronic hyperglycemia. Because of complications and treatment process, it emerges in terms of both person and society as a major health problem.

AIM: The aim of this study is to evaluate the relationship between glycemic control and RDW and in addition to discuss availability of RDW as a marker of the risk of microvascular complications in diabetic patients. Microvascular complications are the cause of significant morbidity and mortality, for this reason, if the end of study detects the relationship between high RDW it may be used as an indicator of early diagnosis of complications. It will be provided early diagnosis and taken precaution in microvascular complications. In this case, we believe that it will contribute to improving the quality of life and the survival time of patients.

MATERIALS AND METHODS: 200 patients with the diagnosis of diabetes were carried out retrospective file scanning. The file of patients who have not anemia and have been diagnosed with diabetes was searched. RDW, Hgb, creatin, microvascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) were assessed by optometry, 24-hour urine and EMG) collected. Patients diagnosed with diabetes, for regulation were divided into 2 groups according to their level of HbA1c (HbA1c \leq 7, HbA1c $>$ 7).

FINDINGS: Diabetic group of RDW's (16.1. \pm 2.07), compared to control group (15.38 \pm 1.87) was significantly higher (p=0.001). RDW levels 2.3 times higher in people with diabetes were observed. RDW with high levels 1.8 fold higher in the diabetic retinopathy, 20,07 fold higher in the diabetic nephropathy, 23,83 fold higher in the diabetic neuropathy was observed.

RESULTS: Higher RDW values are associated with increased odds of microvascular complications with diabetes (p:0.000).

Key words : RDW, Diabetes Mellitus, microvascular complications, retinopathy, nephropathy, neuropathy

V. KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
EASD	: Avrupa Çalışma Birliği
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
HgbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
APG	: Açlık Plazma Glukozu
2.st PG	: 2. Saat Plazma Glukozu
LADA	: Latent Otoimmün Diyabetli Erişkin
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DR	: Diyabetik Retinopati
MVK	: Makrovasküler Komplikasyonlar
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
Hgb	: Hemoglobin
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
PA	: Pernisiyöz Anemi

VI. TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
TABLO 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
TABLO 2: Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması(ADA 2003)	5
TABLO 3: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri Ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	18
TABLO 4: Diyabetik ve nondiyabetik hastalarda RDW ilişkisi	20
TABLO 5: RDW ile Diyabetik Retinopati arasındaki ilişki	
TABLO 6: Diyabetik Retinopati olan ve olmayan hastalardaki RDW ilişkisi	22
TABLO 7: RDW yüksekliğinin diyabetik retinopati olan ve olmayan hastalardaki ilişkisi	23
TABLO 8: RDW ile Diyabetik Nefropati arasındaki ilişki	24
TABLO 9: Diyabetik Nefropati olan ve olmayan hastalardaki RDW ilişkisi	24
TABLO 10: RDW yüksekliğinin diyabetik nefropati olan ve olmayan hastalardaki ilişkisi	25
TABLO 11: RDW ile Diyabetik Nöropati arasındaki ilişki	26
TABLO 12: Diyabetik Nöropati olan ve olmayan hastalardaki RDW ilişkisi	27
TABLO 13: RDW yüksekliğinin diyabetik nöropati olan ve olmayan hastalardaki ilişkisi	28

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA NO
ŞEKİL 1 : Diyabetik ve nonDiyabetik hastalarda RDW grafiği	19
ŞEKİL 2: Diyabetik hastalarda RDW ile HbA1c arasındaki korelasyon grafiği	21
ŞEKİL 3: Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon oranları	22
ŞEKİL 4: Diyabetik retinopatide cutoff RDW değer grafiği	23
ŞEKİL 5: Diyabetik nefropatide cutoff RDW değer grafiği	25
ŞEKİL 6: Diyabetik nöropatide cutoff RDW değer grafiği	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) böbrek, göz ve periferik sinirlerde (mikrovasküler) ve kardiyovasküler sistemde (makrovasküler) komplikasyonlara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Komplikasyonları ve tedavi süreci nedeni ile hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik komplikasyonların önlenmesinde iyi glisemik regülasyon şarttır. Glikozile hemoglobinlerin geçmiş aylardaki ortalama gliseminin faydalı bir göstergesi olduğunun saptanmasından sonra, bu değerler diyabetin uzun dönemdeki glisemik kontrolünün rutin takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan iki test kan glukozu ve glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümleridir. Günlük glisemi kontrolünde kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemi kontrolünün takibinde HbA1c ölçümü kullanılmaktadır.

DM vücutta pek çok sistemi etkileyerek yaşam boyu devam eden bir hastalıktır. Diyabetli bireylerde kan şekeri (plazma glukoz) düzeylerinin kontrol altında olmadığı durumlarda kısa (akut) ve uzun (kronik) dönemde çeşitli sistem, organ veya doku hasarları ortaya çıkabilir. Diyabet ve diyabet komplikasyonları; reaktif oksijen, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarı ve mikro hasar ile ilişkilidir. Sonuç olarak diyabet kronik inflamatuvar bir süreçtir.

DM'nin komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır.

Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) eritrositlerin hacim farklılığının kantitatif ölçüsüdür ve tam kan sayımında yer alan rutin parametrelerdendir. RDW koroner kalp hastalığı (KKH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda mortalite riskinde artış ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur(1). Bu çalışmalarda RDW ile C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasında korelasyon tespit edilmiştir. RDW' nin kronik inflamasyon belirteçlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Diyabet kronik inflamatuvar bir

süreçtir ve bu inflamatuvar sürecin diyabetik komplikasyonların gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir.

Bu çalışmada RDW ile mikrovasküler komplikasyonlar ve glisemik kontrol arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Basit, rutin bir tetkikle elde edilebilen bir testin komplikasyon riskini belirleyebilmesi/öngörebilmesi ile mikrovasküler komplikasyonların erken dönemde fark edilip değerlendirilmesi mümkün ve kolay olacaktır. Bu durumun hastaların yaşam süresini ve kalitesini arttırmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

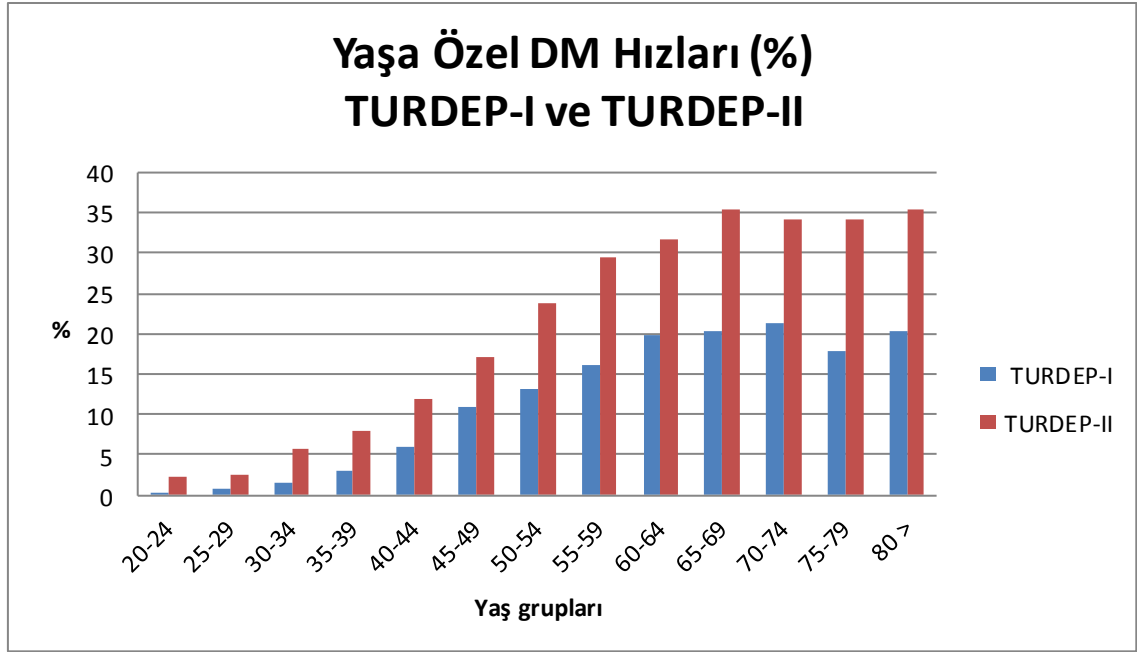
2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), glukozun hücre içine taşınmasında rol alan insülinin salgılanmasında, etkisinde veya her ikisinde birden ortaya çıkan eksiklik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile birlikte, kronik hiperglisemi ile karakterize, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalığı tanımlar. Kronik hiperglisemi, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda uzun dönemde hasarlanma, fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik ile ilişkilidir (2).

2.2. Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (3). DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Üstelik DM'a ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır (4). Uluslararası Diyabet Federasyonu Atlas'ına göre dünyada 285 milyondan fazla diyabetli birey vardır; bu erişkin nüfusunun % 6.6' sını oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar bu sayının 438 milyona (% 7.8) yükseleceği öngörülmektedir. Şu anda Tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir (3). Birçok farklı popülasyonda; sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (4).

Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)'dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur. TURDEP-I çalışmasında Gaziantep %9.4 diyabet sıklığı ile diyabetin en sık görüldüğü 2. il olmuştur (5).



TURDEP-I' den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13.7' ye ulaşmıştır(6). Gaziantep TURDEP-II' de de %15.1 sıklık ile diyabet sıklığının yüksek olduğu illerendir. Tablo 1' de görüldüğü gibi TURDEP-II 'de her yaş grubundaki diyabet sıklığı artmıştır ve TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. TURDEP-I' de ise %10' nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye' de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir. TURDEP çalışmaları tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymuştur.

2.3 Etiyopatogenez:

DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. Tip 1DM'de mutlak insülin eksikliği veya bozuk yapıda insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, tip 2 diyabette temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır. Tip 2 diyabet poligenik kalıtmı, başlamasında sıklıkla obeziteyle ilişkili insülin rezistansı bulunan, beta hücresinin bu rezistansı kompanse etmek için rölatif fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk olan beta hücresinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalıp, hipergliseminin artıp kısır bir döngü yarattığı durumdur (7).

Bugün tip 2 diyabette primer fizyopatolojinin insülin rezistansı ve bunun sonucunda gelişen beta hücrelerinin yorgunluğu mu, yoksa beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesini belli bir evreden sonra artırmasını engelleyen genetik kökenli bir bozukluk mu olduğu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Fakat çevre faktörlerinin değiştirilmesi, fizik aktivitenin artırılıp az da olsa kilo verilmesinin tip 2 diyabet gelişimini engellediği, en azından daha ileri yaşlara ertelediği gösterilmiştir (7).

2.4 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için Amerikan Diyabet Birliği (ADA) son tanı kriterleri Tablo-1’de görülmektedir (2).

Glisemik kontrolün evresi	(Plazma glukoz düzeyleri mg/dL)	
	Açlık Plazma Glukozu	OGTT (2. saat tokluk glukozu)
Normal	<100	<140
IFG Prediyabet IGT	100-125	140-199
Diyabet	≥ 126	≥200

Tablo-1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (1).

2.5 Diabetes Mellitus Sınıflama

Tablo-2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (2)

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması(ADA 2003)

I-Tip 1 diabetes (B hucre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A- İmmunolojik

B- İdiopatik

II-Tip 2 diabetes (İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu)

III-Diğer spesifik tipler

A- B hucre fonksiyonunda genetik defekt

- 1-Kromozom 12 ,HNF-1 alfa (MODY 3)
- 2-Kromozom 7,glukokinaz (MODY 2)
- 3-Kromozom 20,HNF-4 alfa (MODY 1)
- 4- Kromozom 13,İNSÜLİN PROMOTER FAKTÖR-1 (MODY 4)
- 5- Kromozom 17,HNF-1 (MODY 5)
6. Kromozom 2, NeuroDI (MODY 6)
7. Mitokondriyal DNA
8. Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik defekt

- 1-Tip A insülin direnci
- 2-Leprechaunizm
- 3-Rabson-Mendenhall sendromu
- 4-Lipoatrophic diabet
- 5-Diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1-Pankreatit
- 2-Travma/pankreatektomi
- 3-Neoplazm
- 4-Kistik fibrosis
- 5-Hemakromatozis
- 6-Fibrokalkuloz pankreas
- 7-Diğerleri

D- Endokrinopati

- 1-Akromegali
- 2-Cushing sendromu
- 3-Glukagonoma
- 4-Feokromasitoma
- 5-Hipertiroidizm
- 6-Somatostatinoma
- 7-Aldesteronoma
- 8-Diğerleri

E- İlac yada kimyasallara bağlı

- 1-Vacor
- 2-Pentamidin
- 3-Nikotinik asit
- 4-Glukokortikoidler
- 5-Tiroid hormonu
- 6-Diazoksit
- 7-B-adrenerjik agonistler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin
- 10-Alfa-interferon
- 11-Diğerleri

F- Enfeksiyonlar

- 1-Konjenital rubella
- 2-Sitomegalovirus
- 3-Diğerleri

G- İmmun Diabetin bilinmeyen formları

- 1-“Stiff-man” sendromu
- 2-Anti-insülin antikoru
- 3-Diğerleri

H- Diabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4-Wolfram sendromu
- 5-Friedreich ataksisi
- 6-Huntington korea
- 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8-Miyotonik distrofi
- 9- Porfiria

2.5.1 Tip 1 DM

Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas beta hücre yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Tüm diyabet olgularının %10-15'ini oluşturmaktadır. Her yaşta görülebilir de genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkar ve hastaların çoğu normal veya düşük kiloludur. Tip 1 DM etiyolojik olarak immün aracılı ve idiyomatik olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır (Tip 1A ve Tip 1B). Hastaların %90'ı immün aracılıdır (Tip 1 A) ve pankreas beta hücrelerinin bileşenlerine karşı otoantikörler bulunmaktadır. İdiyomatik tip (Tip 1B) ise nadir görülür ve beta hücre otoimmünitesini gösteren immünolojik bulgu yoktur. Bu hastaların kan insülin düzeyleri düşüktür ve insülin direnci bulunmaz (8).

LADA (Latent Autoimmune Diyabetes Adult:Latent Otoimmün Diyabetli

Erişkin):LADA yeni sınıflandırmada Tip 1 otoimmün Diyabetes mellitus içine girmektedir, fakat onun yavaş ilerleyen bir formudur.

2.5.2 Tip 2 DM

Tip 2 DM insülin direnci ve/veya insülin sekresyon defekti ile karakterizedir. Tüm diyabetik hastaların %90'nını oluşturur. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Ancak obezite artışına paralel olarak son 10 yılda çocukluk veya adolesan çağlarındaki Tip 2 DM vakalarında belirgin artış gözlenmektedir. Tip 2 DM etiyolojisinde güçlü bir genetik yatkınlık (%60) söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hastaların çoğunda başlangıçta semptom yoktur. Bu diyabet şeklinde, hiperglisemi dereceli olarak arttığından yıllarca tanı konamaz. Erken evrelerde hastanın durumu diyabetin klasik semptomlarını algılayabileceği kadar ciddi değildir. Bununla birlikte böyle hastalar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından artmış riske sahiptir. Bu hastalarda insülin sekresyonu defektiftir ve insülin direncini karşılamada yetersizdir (8).

2.5.3 Gestasyonel DM

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerdeki glukoz intoleransıdır. Tüm gebeliklerin %7'sinde gestasyonel diyabet görülür (8). Gebeliğin 24-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 gram glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl ve üzerinde ise diyabet açısından kuşkuludur ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekir (10).

2.6 Tip 2 Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri

Tip 2 diyabetin gelişmesinde risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (8);

1- Cinsiyet: Gelişme sürecinde olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.

2- Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde Tip 2 diyabetin %90'a varan çok yüksek oranda gözlenmesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.

3- Ailevi kümelenme: Ailede birinci derecede akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2-6 kat arttırır. Ailedeki diyabetli sayısı arttıkça risk de yükselir.

4- Genetik belirteçler: Bazı etnik gruplarda Tip 2 diyabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir; ayrıca bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir.

5- Obezite ve vücut yağ dağılımı: Obezite Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür.

6- Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam biçiminin Tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

7- Diyet: Yağdan zengin, karbonhidrattan nispeten fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

8- Cinsiyet hormonları: Seks hormonlarının bağlayıcı globulin düzey düşüklüğü kadınlarda erişkin tip diyabet gelişeceğini habercisi olarak görülmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

9- Alkol ve sigara kullanımı : Alkol ve sigara kullanımı ile Tip 2 diyabet gelişmesi arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür.

2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları yaygındır ve toplum ve birey için çok büyük maliyetlere neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar yaşam kalitesini azaltan, diyabetlinin yaşamına önemli sınırlamalar getiren problemlerdir (11).

İngiltere'de toplam sağlık bütçesinin % 4-5'ini diyabetli hastaların bakımına yapılan masrafların oluşturduğu hesaplanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde halk sağlığı için

harcanan her 7 dolardan 1'inin diyabetle ilişkili çok sayıdaki komplikasyonlar yüzünden, diyabetli hastalara harcandığı hesaplanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalara kişi başına yapılan yıllık masraflar anormal böbrek fonksiyonu varlığında %65, ilerlemiş böbrek hastalığında %195 ve son dönem böbrek yetmezliğinde %771 artmaktadır (12, 13).

Bu nedenlerle diyabete bağlı komplikasyonların erken dönemde saptanabilmesi hem yaşam kalitesinin artırılması, hem de toplum ve bireye yükleyeceği maliyetlerin azaltılabilmesi ve önlenmesi için çok önemlidir.

2.7.1. Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları olarak hipoglisemi (düşük kan şekeri), ketoasidoz (diyabetik koma), laktik asidoz, hiperglisemik nonketotik koma gösterilebilir (14).

2.7.1.1. Hipoglisemi

Kan glikoz düzeyinin 50 mg/dL' den düşük olmasıdır. Kan glikozunda düşme sıklıkla insülin kullanan hastalarda insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Ancak bazı oral antidiyabetik (OAD) ilaçların (sülfonilüre grubu) kullanımı sırasında da hipoglisemi oluşabilir (14).

2.7.1.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi 2 şekilde görülmektedir;

1. Diyabetik ketoasidoz : Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşur. Kan glikoz düzeyinin >300 mg/dL' den yüksek olmasıdır. DKA, hiperglisemi ile birlikte gelişir. Enfeksiyonlar, stres, araya giren hastalıklar, insülin yetersizliği hiperglisemi nedenidir.

2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom: Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur. Kan glukoz düzeyinin >600 mg/dL' den yüksek olmasıdır (14).

2.8. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.8.1. Diyabetik Nefropati

Tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde diyabetik nefropati gelişmektedir. Hastaların %35'i son dönem böbrek hastalığı geliştirerek diyaliz ve renal

transplantasyon gerektirirler. Tip 1 DM' si olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, olmayanlarda bu olasılık %70'dir. Makroproteinürisi olan Diyabetik hastaların %50'si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı %2'dir (8, 15, 16).

Tablo 3. Tip 2 diyabette nefropati evreleri ve karakteristikleri

Evre 1	Serum kreatinini normaldir. GFR biraz yükselmiştir. Kan basıncı metabolik sendroma veya tip 2 diyabete bağlı olarak yükselebilir.
Evre 2 (Sessiz evre)	GFR hafifçe düşebilir. Kan basıncı artmaya eğilimlidir.
Evre 3 (Mikroalbuminüri)	Genellikle ilk 10 yıl içinde kan basıncı artışı ve glisemik kontrol ile ilişkili olarak gelişir.
Evre 4 (Makroalbuminüri)	Klinik nefropati tipik olarak 10-15 yıl sonra gelişir. GFR düşer. Hipertansiyon vardır.
Evre 5 (SDBY)	GFR < 15 mL/dak

Diyabetik nefropatinin fizyopatolojisi:

Hiperglisemik ortamın böbrekteki etkilerini açıklamak için çeşitli biyokimyasal mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunları şu şekilde açıklamak mümkündür:

-Glukoz toksisitesi-Nonenzimatik protein glikozilasyon ürünleri

-Anormal polyol yumağı

-Glukozun yaptığı;

*Vasküler düz kasta artmış CPK (kreatin fosfokinaz)

*Büyüme faktörleri (TGF-beta 1, vasküler endotelial büyüme faktörleri gibi)

*Artmış hücre dışı matriks yapımı

Metabolik kontrol değişmeden glomerüler hipertansiyonun ortadan kaldırılması (düşük proteinli diyet ve ACE inhibisyonu ile), kontrolsüz diyabetik hayvanlarda sadece albüminüri gelişimini önlemez, glomerüler histolojik değişikliklerin oluşmasını da geciktirebilir (15, 16).

Nefropatinin genetik patogenezinde genetik faktörler de rol oynamaktadır. En fazla araştırılan genlerden birisi ACE genidir. Birçok çalışmada ACE gen polimorfizmi ile nefropati oluşumu arasında ilişki gösterilmiştir (16, 17)

Diyabetik nefropatili hastalara, genellikle diğerk komplikasyonlar da eşlik eder. Nefropati evresi ilerledikçe morbidite ve mortalite riski artar. Sıklıkla retinopati mevcuttur. Çok büyük bir kısmında koroner arter hastalığı vardır ve bundan kaynaklanan ölüm riski proteinürisi olmayan hastalara göre daha yüksektir (15). Son yıllarda yapılan birçok çalışma mikroalbüminüri varlığının diyabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (16, 17).

2.8.2. Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir. Hastalığın ilk iki dekatında, Tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, Tip 2 diyabetiklerin de % 60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir (8).

1. Non proliferatif (background) retinopati: Mikroanevrizmalar, nokta ve mum alevi kanamaları, retinal ven dilatasyonu, sert (yağ ve protein içeren sıvı sızması) ve yumuşak (mikroenfarkt) eksüdalar görülür. Tip 2 diyabetik hastalarda görme bozukluğunun en sık nedenidir.

2. Proliferatif retinopati: Neovaskularizasyon ve fibroz doku oluşumu, vitreus içine kanama ve retina dekolmanı olana kadar görme normaldir. Tip 1 diyabetik hastalarda 7-10 yılda gelişir. Tedavi lazer fotokoagülasyondur.

Diyabetik retinopati tanısında floresan anjiografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir.

2.8.3. Diyabetik Nöropati

En sık görülen kronik komplikasyondur. En önemli faktör sorbitoldür. Diyabetik nöropati sinir sisteminin her bölgesini etkiler. Nöropati nadiren ölüme yol açar, ancak morbiditenin en önemli nedenidir. Nöropati farklı klinik sendromlar şeklinde görülebilir veya birden fazla nöropati tipi aynı hastada görülebilir (18).

1. Simetrik periferik nöropati: En sık görülen nöropati türüdür. Metabolik bozukluğa bağlı Schwann hücre hasarı sebebiyle görülür. En sık bulgu alt ekstremitelerde tendon reflekslerinin kaybıdır.

2. Kranial sinir tutulumu: En sık 3. kranial sinir sonra 4, 5 ve 6. kranial sinirler tutulur. 3. kranial sinir tutulumunda pupil refleksi korunur ve böylece kranial anevrizmadan ayrılır.

3. Mononöritis, mononöritis multipleks, amyotropi (uyluk kas siniri tutulumu) olabilir.

4. Radiküler nöropati: Sensöryal bir nöropatidir. Karın ağrısı olabilir.

5. Otonom nöropati: Postüral hipotansiyon, istirahat taşikardisi, gastroparezi, gece diyaresi, kabızlık, impotans, atonik mesane olabilir. Simetrik polinöropatinin metabolik, asimetric mononöropatilerin mikrovasküler komplikasyonları nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (18).

2.9 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak olarak gelişirler. Ateroskleroz diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar (MVK) ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM'de hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Tip 2 diyabetiklerde hipertansiyon prevalansı non-diyabetiklere göre en az 2 kat fazladır. Etkin kan basıncı kontrolü ile MVK'a ait morbitide ve mortalitenin önemli derecede azaldığı UK Prospective Diabetes Study (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması) UKPDS'de gösterilmiştir (8,19).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları başlığı altında 3 ana patoloji incelenmektedir:

- 1) Diyabetik kalp hastalığı
- 2) Periferik arter hastalığı
- 3) Serebrovasküler hastalık

Diyabetik kalp hastalığı; koroner kalp hastalığı, diyabetik kardiyomiopati ve diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde olabilir.

Periferik arter hastalığı; diyabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları 5 kat daha fazladır. Diz altındaki ufak ve orta çaplı damar lezyonları, mikrovasküler hastalık ve nöropati ile birlikte gangren oluşumu kolaylaştırır.

Serebrovasküler hastalık; beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombus oluşumu, diyabetiklerde

hiperkoagülabilité yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. DM'de trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır (20).

2.10 Glikozile Hemoglobin (HbA1c)

HbA1c günümüzde, diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA1), ~%2.5 HbA2 ve ~%0.5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA1'in β -zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [- (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (21). HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in ~ %80'ni oluşturur. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobinin (HbA1) karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından oluşur(21).

2.10.1 Glikozile Hemoglobinin Klinik Önemi

HbA1c glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde birikimiyle geri dönüşümsüz ve yavaş olarak oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içerisine hızlandırılmış difüzyonla girer. Buna göre eritrosit içerisindeki HbA1c yüzdesi plazma glukozunun "kümülatif" ortalamasını yansıtır. Glikozillenmiş Hgb parametresinin diyabet tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve diyabetin komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda glikozillenmiş Hgb değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığı, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca glikozillenmiş Hgb düzeyi yüksek olan diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (21).

Glikozile Hgb eritrosit içerisindeki Hgb ve glikoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hgb konsantrasyonunda eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Normoglisemik kişilerde Hgb glikozilasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılacağı belirtilmektedir. HbA1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hgb içerdikleri bu yüzden HbA1c yalnız diyabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tespit etmek amacıyla kullanılabilir (21).

2.11 Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (RDW)

Otomatik hücre sayıcı makineler milyonlarca kırmızı kan hücresini (RBC) işleme olarak RBC hacmini hesaplar. Ortalama RBC hacimlerini (MCV) hesaplamının yanında bu makineler bize bu hacimlerin ortalama değere göre dağılımını da gösterir. Daha sonra bu dağılım genişliği standart sapma olarak belirtilebilir ancak daha sıklıkla değişken katsayısı (coefficient of variation) veya RBC dağılım genişliği (RDW) olarak kullanılır.

$RDW = \text{RBC hacmini standart sapması} / MCV$

RDW için normal aralık % 11.6 ila % 13.4 arasındadır.

2.11.1. Normal RDW'nin Önemi

Normal sınırlardaki RDW, kırmızı küre hücrelerin boyutlarının düzenli bir dağılımda olduğunu gösterir. Ya hepsi normaldir, ya da bütün hücreler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olgunlaşma problemine (örneğin myelodisplastik sendrom veya aplastik aneminin bazı formları) bağlı bir hastalığın etkisi altındadır. Ayrıca RDW'nin normal olmasının ne anlama gelmediğini de bilmek önemlidir:

- RDW'nin normal olması normal hücre popülasyonundan çok daha büyük veya çok daha küçük hücrelerin olmadığı ihtimalini ekarte ettirmez.
- RDW'nin normal olması kırmızı hücre popülasyonunun kendisinin normal olduğu anlamına gelmez (22).

2.11.2.Artmış RDW'nin Önemi

2.11.2.1.Hematolojik Özellikler

Artmış RDW kırmızı hücrelerin boyutlarında çeşitlilik olduğunu bize gösterir ve bu duruma anizositoz da denir. Artmış RDW genellikle bir besin eksikliğinde (örneğin demir, folat ve vitamin B12) ortaya çıkar. 24 saatlik gün periyodunda bu besinlerin seviyesi sürekli olarak değişeceğinden kırmızı hücre prekürsörleri değişik seviyelerde besine maruz kalır ve bu da boyutlarında çeşitliliğe yol açar. Ama artmış RDW değeri bulgusu bir anormal duruma spesifik değildir. Örneğin makrositlerin, mikrositlerin veya retikülositlerin; normositik, normokromik kırmızı hücre popülasyonu içerisinde bulunması normal bir durumda olabilir.

2.11.2.2.Kardiyak Hastalık

Yüksek RDW düzeylerinin kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı olan veya perkütan koroner girişim (PCI) geçirmiş hastalarda istenmeyen olaylar açısından risk faktörü olabileceği öngörülmektedir (1, 23,24).

-Yüksek RDW seviyesi anemisi olmayan ilaç kaplı stent takılan koroner arter hastalarında uzun dönem olumsuz klinik sonuçlarda bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş;

- PCI'lı hastalarda daha yüksek RDW değerlerinin hastalarda uzun dönem mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (24).

2.11.2.3.Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler de dahildir . Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi'ne sonuçlarına göre ; (25) :

- RDW yüksekliği olan hastalar yüksekliğine göre 5 bölüme ayrılmış. Birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında RDW'nin artmasıyla 2. , 3. , 4. ve 5. beş'te birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümdaki (30 gün,1 yıl ve 5 yıl içindeki ölümlerde) risk oranları sırasıyla 1.1, 1.2, 1.4, 2.1 kat artmış bulunmuştur. RDW' deki her yüzde 1'lik artış ile, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı yüzde 1 artmaktadır.

- İleri yaş, yüksek CRP, yüksek fibrinojen, yüksek beyaz kan hücresi sayısı da yüksek RDW seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen tam olarak bilinmemektedir.(25,26)

DM'nin kronik inflamatuvar bir süreç olduğunu ve bu süreçte komplikasyonların oluştuğundan yola çıkarak mikrovasküler komplikasyonları daha sık ve maliyetsiz şekilde öngörmek için bir belirteç kullanabilir miyiz sorusundan yola çıktık. Literatürdeki çeşitli hastalıklar için RDW değerinin kullanıldığını ve diyabet gibi kronik inflamatuvar süreci olan hastalıkların çoğunda anlamlı bulunduğunu tespit ettik. Rutin hemogram sonucunda var olan RDW yani maliyeti nerdeyse olmayan bu belirtecin diyabet'in mikrovasküler komplikasyonlarında kullanılabilirliğini test ettik.

RDW' nin kronik inflamasyon belirteçlerden olabileceğine dair literatürde bilgiler bulunmasına karşın, diyabetle ilgili bilgiler sınırlıdır. Literatürdeki yapılmış çalışmalar genellikle RDW ile kardiyak mortalite ve morbidite üzerinedir ve çoğu anlamlı olarak bulunmuştur. DM ile ilgili olarak makrovasküler komplikasyonlar açısından anlamlı olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Diyabetik nefropati ise makrovasküler komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktördür. Makrovasküler komplikasyonlarla olan anlamlı ilişkisinden yola çıkılarak çalışmamızda rutin bir tetkik sonucu olarak elde edilen , ek maliyet ve inceleme gerektirmeyen RDW' nin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışma; 2012-2014 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye polikliniğine başvuran 200(100E, 100K) diyabetik hasta grubunda yapıldı. Diyabetik hastalardan oluşan vaka grubu HbA1c düzeylerine göre HbA1c \leq 7 (n:28) ve HbA1c $>$ 7 (n:172) olarak iki gruba ayrıldı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

16 yaş ve üzeri, anemisi olmayan, tip 2 diyabetik hastalar çalışmaya alındı. Tip 2 diyabet tanısı ADA kriterlerine göre konuldu.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tip 1 DM tanısı olan veya başka spesifik tip diyabet tanısı olan, 16 yaşından küçük hastalar ve erkeklerde Hgb $<$ 14 g/dl, kadınlarda Hgb $<$ 12 g/dl olması durumunda hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunlara ek olarak neoplazmı olan, ciddi böbrek yetmezliği olan, ciddi karaciğer yetmezliği olan, hamile olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.3. Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler:

Retrospektif tarama olarak yapılan çalışmamızda hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, Hgb, RDW, HbA1c, serum kreatinin, TİT, 24 saatlik idrarda MTP, EMG, göz dibi muayenesi sonuçları toplandı.

Diyabetik hastalarda glisemik kontrol ve mikrovasküler komplikasyon(nefropati, retinopati ve nöropati)varlığı dosyalarından değerlendirildi.

Fundoskopik muayenesinde bulguları değerlendirildi. En az iki mikroanevrizma ve/veya retinal hemoraji ve /veya retinal hasar bulguları ve lazer fotokoagülasyon retinopati olarak tanımlandı.

Nefropati varlığı 24 saatlik idrarda MTP miktarı; dosyasında 24 saatlik idrarda MTP olmayanlarda spot idrarda en az 1(+) proteinüri varlığı ile değerlendirildi (lökositüri gibi yalancı pozitiflik oluşturabilecek nedenler dışlandı). 24 saatlik idrarda MTP miktarı $>$ 300 mg olan hastalar diyabetik nefropati olarak değerlendirildi.

Nöropati tanısı hastanın klinik bulgular ve EMG sonuçlarına göre değerlendirildi. Nöropati için değerlendirilen diyabetik hastalarda nöropatinin diyabet dışı nedenleri (alkol, üremik vb.) dışlandı.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan 01.10.2013/334 numarasıyla onay alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve/veya serviste yatarak takip edilen ve tip 2 diyabet tanısı olan 200 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 100'ü (% 50) erkek, 100'ü (% 50) kadındı. Erkek/Kadın oranı eşit idi.

TABLO 3 : Diyabetik Hastaların Demografik Özellikleri Ve Laboratuvar Parametreleri

	Diyabet grubu
Yaş [ortalama \pm ss(min-mak)]	55,7 \pm 9,6 (33-84)
Cinsiyet(E/K)	100/100
Hgb (mg/dl)	14,3 \pm 1,1
Kreatinin (mg/dl)	0,7 \pm 0,2
HbA1c (%)	9,7 \pm 2,5
RDW (%)	16,1 \pm 2.07

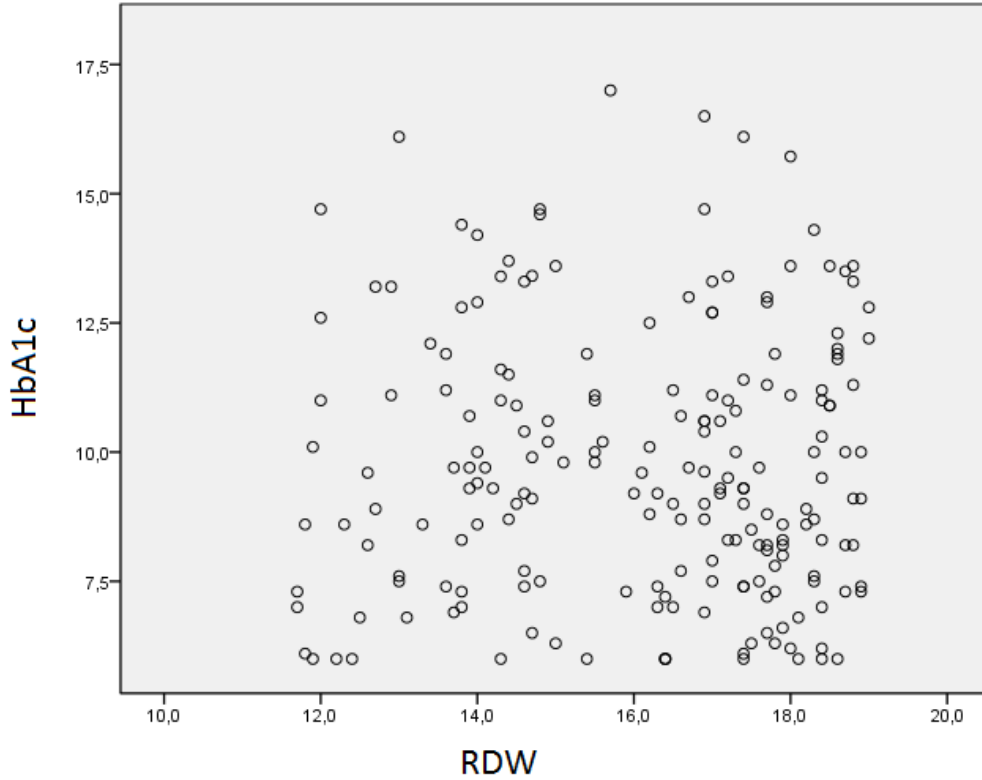
Hastalarımızın yaşı 33-84 arasında olup ortalama yaş 55,7 \pm 11,4 idi. Diyabetik hasta grubunun HbA1c ortalaması %9,7 \pm 2,5 idi.

Olguların RDW sonuçları incelendiğinde diyabetik hastaların RDW ortalaması (16,1 \pm 2,1) RDW 'nin normal aralığının üzerindeydi.

Diyabetik hastalar, glisemik kontrol açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba bölündü (İyi glisemik kontrol HbA1c \leq 7, Yetersiz glisemik kontrol HbA1c $>$ 7). Diyabetik hastaların %84,5'nin HbA1c'si 7'den büyük,%15,5'inin ise HbA1c'si 7'den küçük idi.. HbA1c'ye göre her iki grup arasında Hgb ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. (her biri için p $>$ 0.05)

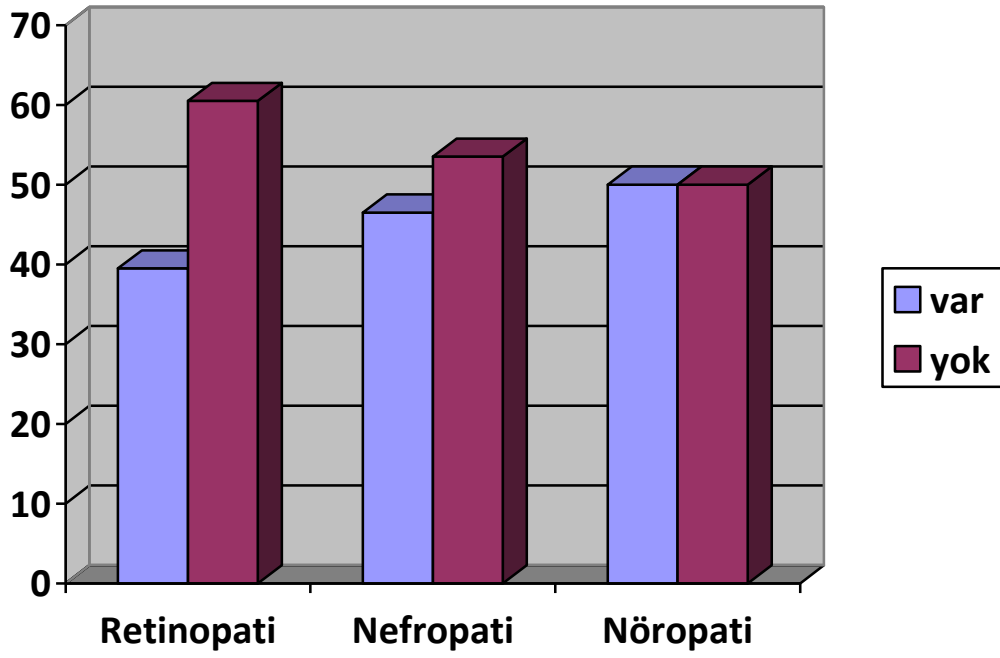
RDW değeri; HbA1c \leq 7 olan grupta ortalama 15.9 \pm 2.3, HbA1c $>$ 7 olan grupta 16.2 \pm 2.0 olarak bulundu ve her iki grup arasında RDW açısından HbA1c' ye göre anlamlı fark saptanmadı (Şekil 1, p:0,553). HbA1c ile RDW arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (r=-0,08, p=0,915)(Şekil 1)

Şekil 1 : Diyabetik hastalarda RDW ile HbA1c arasındaki korelasyon grafiği



Diyabetik hasta grubunda mikrovasküler komplikasyon sıklığı sırasıyla; nefropati %46,5 (93/200), retinopati %39,5 (79/200) ve nöropati %50,0 (100/200) olarak saptandı (Şekil 2).

Şekil 2 : Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon oranları



Tablo 4 : RDW ile Mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki

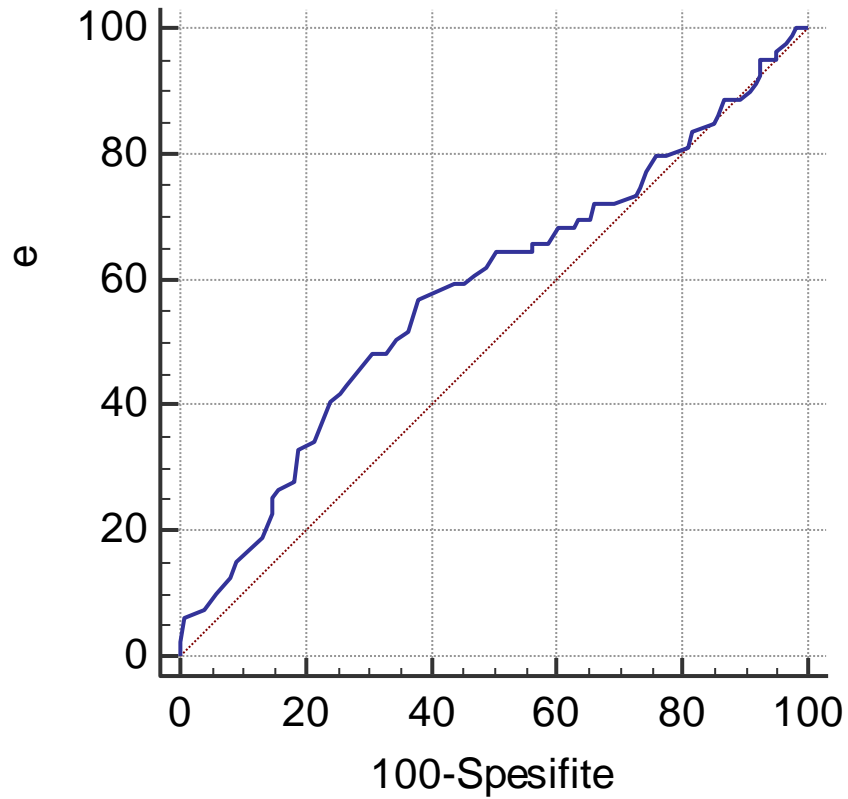
KOMPLİKASYON	RDW		Odds[%95 GA]	P
	Normal(n=25)	Yüksek(n=175)		
Retinopati	9(%36,0)	70(%40,0)	1,185[0,496-2,831]	0,702
Nefropati	6(%24,0)	87(%49,7)	3,131[1,193-8,213]	0,016
Nöropati	4(%16,0)	96(%54,9)	6,380[2,103-19,357]	0,001

Diyabetik hasta grubunda retinopati sıklığı RDW yüksek olanlarda normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,702) (OR=1,185 % 95 GA=[0,496-2,831]) (Tablo 4)

Diyabetik hasta grubunda nefropati sıklığı RDW yüksek olanlarda normal olanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. ($p<0,05$) ($OR=3.131$ % 95 GA=[1,193-8,213]) (Tablo 4)

Diyabetik hasta grubunda nöropati sıklığı RDW yüksek olanlarda normal olanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. ($p=0,001$) ([$OR=6,380$ % 95 GA=[2,103-19,357]) (Tablo 4)

Şekil 3: Diyabetik retinopatide cutoff RDW değeri grafiği



RDW'nin diyabetik retinopatiji belirlemede cutoff değeri 16.9 olarak belirlenmiş, sensitivite % 57 spesifite %62 olarak bulunmuştur. Diyabetik retinopatiye ait ROC eğrisinde Eğri Altında Kalan Alan (EAKA) %95 güven aralığında 0,579 (0,508- 0,649) olarak hesaplamıştır ($p=0,0620$). (Şekil 3)

Tablo 5 : Diyabetik Retinopati olan ve olmayan hastalarda ortalama RDW değerleri

Retinopati	RDW ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	P
Var	16,40±2,13 (11,8-19,0)	0,120
Yok	15,93±2,01 (11,7-18,9)	

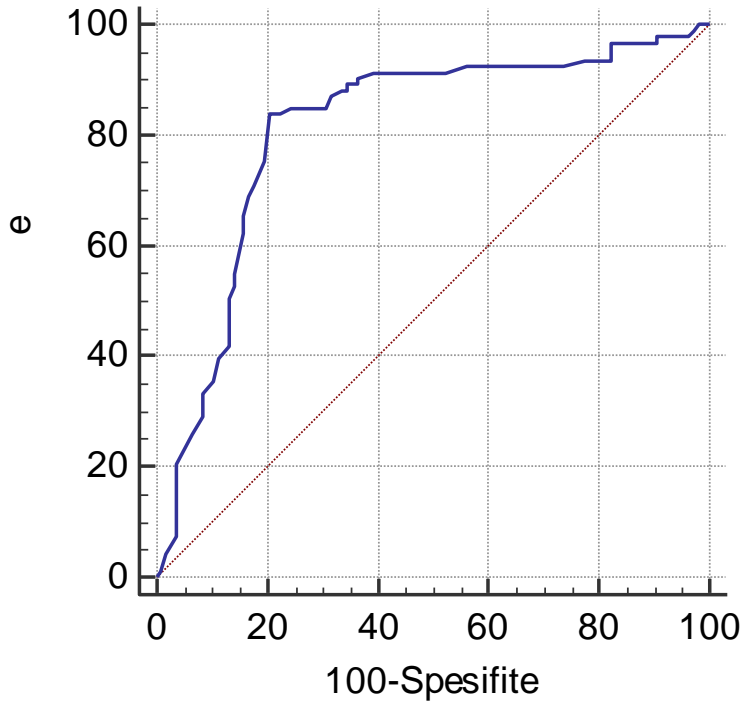
Diyabetik retinopatisi olanlar ve olmayanlar arasında ortalama RDW değerleri arasında anlamlı fark yoktu (16,40±2,13 vs 15,93±2,01; p>0.05) (Tablo 5)

Tablo 6 : Diyabetik Retinopatisi olanlarda RDW yüksekliği

Retinopati	RDW yüksekliği Yüksek/Toplam	P
Var	70/79	0,300
Yok	105/121	

200 hastanın 79'unda diyabetik retinopati mevcuttu ve bu 79 hastanın 70'inde RDW yüksekliği vardı.121 hastada ise diyabetik retinopati yoktu ve bu 121 hastanın 105 'inde RDW yüksekliği mevcuttu. RDW yüksekliği olan diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,030)(Tablo 6).

Şekil 4 : Diyabetik nefropatide cutoff RDW değeri grafiği



Diyabetik nefropati cutoff değeri 16.7 olarak belirlenmiş, sensitivite % 83.9 spesifite % 79.4 olarak bulunmuştur. Diyabetik nefropatiye ait ROC eğrisinde Eğri Altında Kalan Alan (EAKA) %95 güven aralığında 0,812 (0,751- 0,864) olarak hesaplanmıştır.($p < 0,0001$) (Şekil 5)

Tablo 7 : Diyabetik Nefropati olan ve olmayan hastalarda ortalama RDW değerleri

Nefropati	RDW ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p
Var	17,30±1,54 (11,8-19,0)	<0,001
Yok	15,08±1,92 (11,7-19,0)	

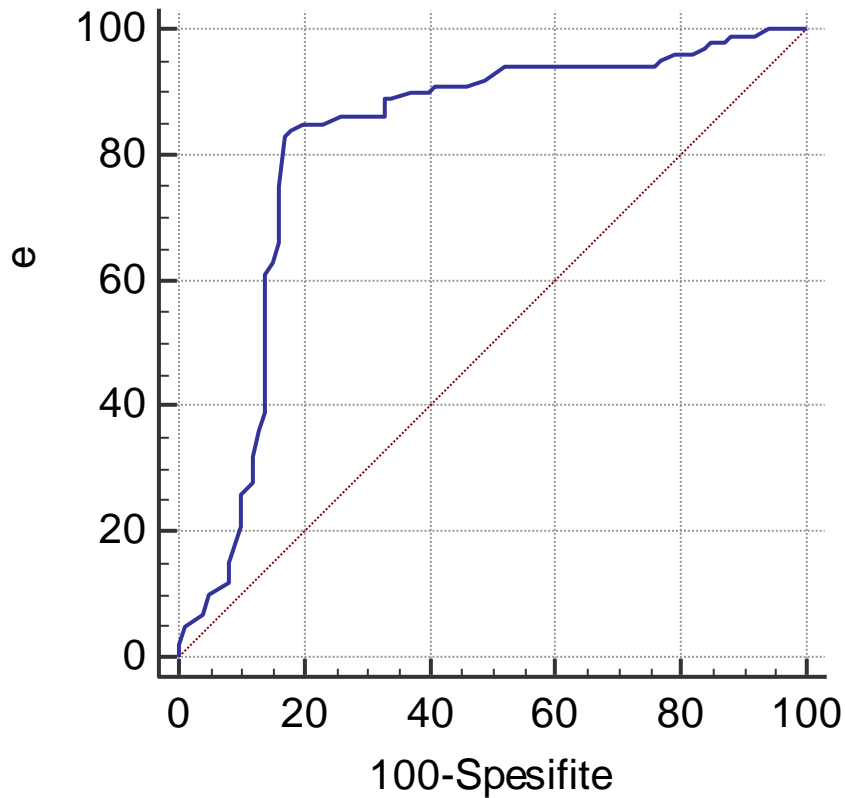
Diyabetik nefropatisi olanlardaki RDW ortalamasına bakıldığında 17,30±1,54 diyabetik nefropatisi olmayanlardaki RDW ortalaması ise 15,08±1,92 idi. Diyabetik nefropatisi olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında ise RDW yüksekliği anlamlı olarak bulundu.($p < 0,001$)(Tablo 8)

Tablo 8 : Diyabetik Nefropatisi olanlarda RDW yüksekliği

Nefropati	RDW yüksekliği Yüksek/Toplam	P
Var	87/93	0,001
Yok	88/107	

200 hastanın 93'ünde diyabetik nefropati mevcuttu ve bu 93 hastanın 87'sinde RDW yüksekliği vardı.107 hastada ise diyabetik nefropati yoktu ve bu 107 hastanın 88 'inde RDW yüksekliği mevcuttu. RDW yüksekliği olan diyabetik nefropati olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki mevcuttu($p<0.05$) (Tablo 10).

Şekil 5 : Diyabetik nöropatide cutoff RDW değeri grafiği



Diyabetik nöropatide cutoff değeri 16,6 olarak belirlenmiş, sensitivite % 84 spesifite % 82 olarak bulunmuştur. Diyabetik nöropatiye ait ROC eğrisinde Eğri Altında Kalan Alan (EAKA) %95 güven aralığında 0,813 (0,752- 0,865) olarak hesaplanmıştır.(p= <0,0001)(Şekil 6).

Tablo 9 : Diyabetik Nöropati olan ve olmayan hastalarda ortalama RDW değerleri

Nöropati	RDW ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	P
Var	17,26±1,44 (12,0-19,0)	<0,001
Yok	14,97±1,98 (11,7-18,9)	

Diyabetik nöropatisi olanlardaki RDW ortalamasına bakıldığında 17,26±1,144 diyabetik nöropatisi olmayanlardaki RDW ortalaması ise 14,97±1,98 idi. Diyabetik nöropatisi olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında ise RDW yüksekliği anlamlı olarak bulundu.(p<0,001)(Tablo 12).

Tablo 10 : Diyabetik Nöropatisi olanlarda RDW yüksekliği

Nöropati	RDW yüksekliği Yüksek/Toplam	P
Var	96/100	<0,001
Yok	79/100	

200 hastanın 100'ünde diyabetik nöropati mevcuttu ve bu 100 hastanın 96'ünde RDW yüksekliği vardı. Diğer 100 hastada ise diyabetik nöropati yoktu ve bu 100 hastanın 79 'unda RDW yüksekliği mevcuttu. RDW yüksekliği olan diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki mevcuttu(p<0,001)(Tablo 13).

Diyabetik hastalarda ortalama RDW değeri RDW'nin normal aralığının üzerinde idi.(16.1) Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile RDW arasında ilişkiye

bakıldı. RDW yüksekliği mikrovasküler komplikasyonları var olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında nefropati, nöropati ve retinopati ile anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

DM kronik hiperglisemi ile karakterize, göz, böbrek, periferik sinirler (mikrovasküler) ve kardiyovasküler(makrovasküler) yapıları etkileyen, komplikasyonlara yol açan kompleks bir hastalıktır. Randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinde kötü glisemik kontrolde diyabetin vasküler komplikasyonlarının arttığı ve Tip 1 -Tip 2 DM’de glisemik kontrolün düzelmesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (18,27).

Çalışmamızın yapıldığı Gaziantep ilinde tip 2 diyabet oldukça sık görülen bir kronik hastalıktır. Ülkemizde yapılan en büyük diyabet prevalans çalışması olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalans (TURDEP) çalışmalarında Gaziantep diyabet prevalansının en yüksek olduğu iller arasındadır. 90’lı yılların sonunda yapılan TURDEP-I çalışmasında Gaziantep diyabet sıklığında %9.4 ile Türkiye ikincisi, aynı çalışmanın obezite ayağında ise %27.2 ile Türkiye birincisi olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra tekrarlanan TURDEP-II çalışmasında ise diyabet prevalansında %15’in üzerindeki iller arasında yer almıştır (4,5). TURDEP-II’ de Türk erişkin toplumunda DM sıklığının 12 yılda yaklaşık %90 artarak %13.7’ye ulaştığı görülmüştür.

Gaziantep’te diyabet prevalansı yüksek olduğu kadar diyabetik komplikasyonların da sıklığı yüksektir. Araz ve arkadaşları diyabet süresi yaklaşık 10 yıl olan tip 2 diyabetik popülasyonda koroner anjiyografik bir çalışmada subklinik koroner arter hastalığı sıklığını %9.6 olarak bildirmişlerdir (28). Mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik nefropati diyabetin önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en sık nedenidir (29). Nefropati sıklığı etnik kökene bağlı olarak %10-60 arasında değişmektedir. Beyaz ırkta %20-30’dur (30). Ülkemizde diyabetik nefropati sıklığı ortalama %36.5’tur. Gaziantep’te 2000’li yılların başlarında diyabetik nefropati prevalansı HbA1c ortalaması %9.4±2.0 olan bir grupta %48.5 olarak bildirmişlerdir (16). Aynı araştırmacılar yaklaşık 10 yıl sonra tip 2 diyabetik bir popülasyonda nefropati sıklığını % 37.5 olarak saptamışlar; diyabetik nefropati sıklığındaki bu düşüşü diyabetik hastalarda daha iyi glisemik kontrole bağlamışlardır (%9.4±2.0’e karşılık%8.5±1.8)(31). Şehrimizde Üniversite Hastanesi’nde takip edilen olgularda daha iyi bir glisemik kontrol sağlanabilmekle birlikte, takipsiz veya başka merkezlerde takip edilen hastaların ortalama HbA1c düzeyleri yüksektir.

Dolayısıyla bu hastalar için diyabetik nefropati önemli bir problemdir. Bu nedenler diyabetik nefropatiyi predikte edebilecek basit, her yerde uygulanabilir yöntemlerin belirlenmesi faydalı olacaktır. Çalışmamızda da mikrovasküler komplikasyon oranları yüksek bulunmuştur. 200 diyabetik hasta grubunun % 50'sinde nöropati, % 46,5 'inde nefropati, % 39,5'inde ise retinopati mevcuttu. Mikrovasküler komplikasyon oranlarının yüksek çıkması Gaziantep' teki diyabetik hasta popülasyonunun glisemik kontrolünün kötü olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Diğer bir mikrovasküler komplikasyon olan retinopatinin sıklığı da yüksektir. Günümüzde görme kaybının en önemli nedenidir. Gaziantep'te her iki diyabetik hastadan birisinde retinopati olduğu bildirilmiştir (16). Buna karşılık gerek ülkemizden farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, gerekse dünyada diyabetik retinopati sıklığı %20-50 arasında bildirilmektedir (31). İlimizdeki bu yüksek oran da kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. Diyabet klavuzları yılda bir kez rutin göz dibi muayenesi önermekle birlikte, klinik pratikte birçok diyabetik hastada göz dibi muayenesi ihmal edilebilmektedir. Bu nedenle diyabetik retinopati riskini de predikte edecek bir test faydalı olacaktır.

Diyabetik nöropati diyabetin en sık komplikasyonudur ve sıklığı tanıda kullanılan yöntemlere göre farklılık göstermektedir (%10-90). Elektrofizyolojik incelemede %90'a kadar sıklık bildirilmiştir (33). Araz ve arkadaşları diyabetik nöropati sıklığını ise %63 olarak bildirmişlerdir (31). Her 3 tip 2 diyabetik hastanın ikisinde nöropati mevcuttur. Gaziantep'te yeni tanı tip 2 diyabetiklerde dahi nöropati sıklığı %36'ya ulaşmaktadır(34). Yeni tip 2 diyabetik hastalarda yüksek nöropati nedeniyle tanı sırasında nöropatisi olan hastaların belirlenebilmesi önemlidir.

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların takip ve tedavisinde iyi glisemik kontrol sağlanması son derece önemlidir. Gerek tip 1 diyabetiklerde, gerekse tip 2 diyabetiklerde yoğun tedavi ile iyi glisemik kontrol sağlanan olgularda mikrovasküler komplikasyon gelişme riski azalmış, diyabetik nefropatinin progresyonu yavaşlamış, proliferatif retinopati gelişme riski azalmıştır (18,27). Tip 1 diyabetlilerde yürütülen Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışmasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi karşılaştırılmış ve yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta daha iyi glisemik kontrole bağlı olarak;

Retinopatide %34-76

Nöropatide %60 ve

Nefropatide % 35-56 azalma saptanmıştır (27).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) ise iyi glisemik kontrolün diyabetik komplikasyonlar üzerine etkisinin Tip 2 diyabetlilerde araştırıldığı ana çalışmadır. UKPDS çalışmasında da diyabet kontrolündeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın temel sonuçlarında mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı belirlenmiştir. HbA1c'deki %1'lik azalmaya karşılık mikrovasküler komplikasyonların %37, miyokard infarktüsünün%14, diyabete bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı rapor edilmiştir. DCCT ve UKPDS çalışmalarının sonuçlarında, HbA1c değerlerinin %7'nin altında olması ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarda önemli oranda azalma sağlandığı ortaya konmuştur (18,27).

Bir çok epidemiyolojik çalışmada kronik inflamasyonun diyabetin, metabolik sendromun ve hipertansiyonun patogenezinde santral bir rol oynadığı ortaya konmuştur.(35-38). Kronik inflamasyon tip 2 DM' de immünolojik inflamatuvar mekanizmaları ile mikrovasküler komplikasyonların gelişimine ve ilerleyişine katkıda bulunmaktadır (39, 40). Bir teoriye göre tip 2 DM 'de inflamatuvar markerler insülin rezistansına veya beta hücre harabiyetine yol açan süreci başlatabilmektedir (41). İnflamasyon endotel hasarına yol açarak endotel tarafından üretilen vazodilatatör ve antitrombotik özelliğe sahip olan NO ve prostasiklinde azalmaya yol açar (39). Masif endotel hasarı ve bazı mediatörlerin fazla salınımı diyabetin komplikasyonlarını indükler. Kesitsel ve prospektif çalışmalarda görülmüştür ki Tip 2 DM'un komplikasyonları ile CRP, IL – 6 ve beyaz küre sayısı arasında pozitif bir ilişki mevcuttur(42).

Kronik hiperglisemiye bağlı inflamasyon eritrosit oluşumunu, eritrositlerin yarı ömrünü ve deformasyonunu etkileyebilir, anizositoza neden olup böylece RDW seviyesini yükseltir(43). RDW için kabul edilen normal aralık 11,6 ila 16,8 arasındadır. Literatürde diyabetik hastalarda RDW düzeyi ile ilgili veri sınırlıdır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların RDW düzeyleri %11,7 ile %19 arasında değişmekteydi ve ortalaması %16,1 idi. Bu ortalama

normal aralığın üst sınırındadır. RDW, eritrosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif bir parametredir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir.

Perlstein ve arkadaşları NHANES araştırmasında (1988-1994), 15852 katılımcı üzerinde RDW' nin tüm ölüm sebepleri, KVVH, kanser ve alt solunum yolu hastalıklarından ölüm ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Bu çalışma sonucunda demografik ve hayat tarzı faktörlerinden, ileri yaş grubu, Hispanik olmayan siyah ırk, düşük eğitim düzeyi, azalmış fiziksel aktivite, BMI artışı ve sigara artmış RDW ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalık riski yüksek RDW ile ilişkili bulunmuştur. Akciğer hastalıkları yüksek RDW ile ilişkili bulunurken, kanser tanısı ile RDW yüksekliği arasında ilişki saptanmamıştır. Hemoglobin, MCV, serum folat ve androjen düzeyleri RDW yüksekliği ile ters ilişkili bulunmuştur. Vitamin B12 düzeyleri RDW ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte RDW de bir 1-SD artış tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde % 27, kardiyovasküler mortalite riskinde ise % 22 artışa neden olmaktadır. Bu veriler, inflamasyon ile anizositoz arasındaki ilişkiyi desteklemiş ve RDW ile mortalite arasındaki ilişkinin sebebini inflamasyonun anizositoz ve üzerindeki etkisi ile açıklamıştır (44).

KVVH ölümcül sonlanımı ile RDW artışı arasında güçlü bir ilişki vardır (22, 23). RDW' nin kan sayımında bakılan rutin bir parametre olması, KVVH prognostik belirteci olarak klinisyenler tarafından kullanımını arttırmıştır. Bir çok epidemiyolojik çalışmada KVVH oluşturmadaki mekanizması ateroskleroz ve anizositoz ile açıklanmaktadır.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olaylar ile RDW ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; yaklaşık 60 ay izlenen çalışma grubunda 376 ölümcül olay gözlenmiş, hastaların bazal RDW düzeyleri ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölümlerde RDW düzeylerinde belirgin bir artış (1.05-1.24) saptanmıştır. RDW' nin yüksek seviyeleri MI, ölümlle sonuçlanan koroner hastalık, yeni semptomlu kalp yetmezliği ve inme riski ile ilişkili olarak bulunmuştur. RDW artışı ile KVVH arasında ilişki kronik inflamasyon hipotezi ile açıklanmıştır (23)

Metabolik sendromda proinflamatuvar durumun göstergesi olarak akut faz reaktanlarında (CRP, fibrinojen) artış vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda CRP düzeyleri ile metabolik sendromun diğer komponentleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve

kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (45). Yüksek RDW seviyeleri de metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. Metabolik sendrom da altta yatan inflamasyona sekonder eritrositlerin artmış deformasyonuna bağlı olarak değerlendirilmiştir (46).

Diabetes mellitus' ta eritrositlerin yaşam süresinin kısalmış olduğu rapor edilmiştir. Yaşam süresi ile RDW arasındaki ilişkinin altında yatan fizyolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte, inflamasyon ve oksidatif stres gibi eritrosit homeostazını bozan sistemik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyon RDW artışına hem demir metabolizmasını bozarak, hem de EPO yanıtını ve üretimini azaltarak ve eritrosit yaşam süresini kısaltarak neden olmaktadır (47, 48). Ek olarak inflamasyon ve oksidatif stres ciddi olarak anizositoza neden olmaktadır. Oksidatif hasar ise hücre yaşam süresini kısaltmaktadır (49).

Diabetes Mellitus kardiyovasküler hastalık gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır (50). Framingham çalışması aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığını göstermiştir (51). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (52).

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir (51). Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikozilasyonudur. Glikozilasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır (51). Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır (50).

RDW ile ilgili bir çok hastalıkla alakalı çalışma mevcuttur (kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, alzheimer gibi). RDW ile diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi

inceleyen çalışmalar ise kısıtlıdır.Yapılan alışmalarda RDW ile makrovasküler komplikasyonlar arasında pozitif ilişki saptanırken, RDW ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar hem azdır, hem de genellikle sonuçlarda mikrovasküler komplikasyonlarla anlamlı olarak bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan alışmalarda RDW için bir cutt of değeri belirtilmemiştir. Biz bu çalışmada her bir komplikasyon için ayrı ayrı cutt of değerlerini belirledik. Optimum RDW cutoff değeri diyabetik nefropati için 16.7, diyabetik nöropati için 16.6, diyabetik retinopati için 16.9 bulundu. Bunlar arasında diyabetik retinopati için bulunan cutt of değeri EAKA'nın az olması ve spesifite ve sensitivitenin düşük olması nedeni ile anlamsız bulunurken, diyabetik nöropati ve nefropati için anlamlı olarak bulundu.

Malandrino ve ark diyabetik ve non-diyabetiklerden oluşan bir çalışma grubunda yüksek RDW seviyeleri makrovasküler komplikasyonlar(MI, kalp yetmezliği, inme) arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.Yine aynı çalışmada mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde RDW ile nefropati arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (53).

Magri ve ark RDW ile mikrovasküler komplikasyon ilişkisini değerlendirdikleri diyabetik hasta grubunda; %57' sinde diyabetik nefropati, %46' sında diyabetik nöropati ve % 26'sında ise periferik arter hastalığı (PAH) saptamışlardır. RDW ile nöropati ve PAH arasında ilişki saptanmazken, diyabetik nefropati ile kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (p=0.006). RDW değeri, tahmini glomerüler filtrasyon oranı, gece diyastolik kan basıncı ve eritrosit sedimentasyon hızı ile diyabetik nefropati arasında bağımsız ilişkili bulunmuştur. İleri proliferatif retinopatisi olan tip 2 DM' li hastalarda diyabet süresi ve glisemik kontrol dahil risk faktörlerinden bağımsız olarak RDW ile diyabetik retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (54).

Kalp yetmezliği olan diyabetik hastalarda RDW ve serum BNP düzeylerinin incelendiği çalışmada RDW ile serum BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş. Kalp yetmezliği olan diyabetiklerde RDW düzeyleri komplikasyon olmayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur(55).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada RDW ile eritropoetin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış, sonuç olarak RDW ile CRP arasındaki pozitif ilişki tespit edilmiş, elde edilen pozitif ilişkiden yola çıkarak RDW ‘nin kronik inflamasyon belirteçlerinden biri olabileceğini düşünülmüştür (56). Bizim çalışmamız retrospektif olarak yapıldığından, her dosyada eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi serum inflamasyon markerlerinin olmaması nedeni ile RDW ile inflamasyon markerlerinin ilişkili olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda artmış RDW düzeyi ile DM’nin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkisi değerlendirildi. Diyabetik hastaların RDW ortalamaları (16,12±2,08 (11,7-19,0)RDW 2nin normal değer aralığının üzerindeydi. Çalışmada 200 diyabetik hasta grubunun verileri analiz edildi. Diyabetik hastaların RDW yüksekliği ile mikrovasküler komplikasyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi. Her 3 mikrovasküler komplikasyon için ayrı ayrı çalışıldı. Bizim çalışmamızda nefropati ve nöropati ile anlamlı ilişki saptanırken, Magri ve Malandrio’ nun çalışmalarındaki gibi retinopati ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Gelecekte bu çalışmadaki sonuçlar tekrar gözden geçirilirse, rutin bir tetkik olarak yapılan tam kan sayımının bir parametresi olan RDW’ nin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında risk artışı göstergesi olarak kullanımı gündeme gelebilir.

Özetle, bizim sonuçlarımız diyabetik hastalarda RDW ortalamasının yüksek olduğunu gösterdi. RDW’ nin diyabet hastalarının takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet tanısı alan hastalarda yapılan bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır;

1. Retrospektif dosya taraması olarak yapılan bu çalışma sonucunda 200 hastamızın Erkek / Kadın oranı eşit idi. Ortalama yaş $55,6 \pm 9,6$ idi.

2. Diyabetik grubunun RDW'si $16,1. \pm 2,07$ sonucu ile normal aralığın üzerinde idi.

5. Diyabetik hastalar diyabet regülasyonu açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba bölünerek ($HbA1c \leq 7$ ve $HbA1c > 7$) incelendi. RDW değeri $HbA1c \leq 7$ olan grupta ortalama $15,91 \pm 2,25$ olup $HbA1c > 7$ olan grupta $16,15 \pm 2,04$ olarak ölçüldü. RDW HbA1c' ye göre anlamlı farklılık göstermedi. (p:0,553).

7. Diyabetik nefropati için predikte eden optimum RDW cutoff değeri 16,7 bulundu. Diyabetik nefropati için RDW > 16,7 için spesifisitesi % 79,4, sensitivitesi % 83,9 idi.

8. Diyabetik nöropati için predikte eden optimum RDW cutoff değeri 16,6 bulundu. Diyabetik nöropati için RDW > 16,6 için spesifisitesi % 82, sensitivitesi % 84 idi.

9. Diyabetik retinopati için predikte eden optimum RDW cutoff değeri 16,9 bulundu. Diyabetik retinopati için RDW > 16,9 için spesifisitesi % 62, sensitivitesi % 57 idi.

10. RDW yüksekliğinin mikrovasküler komplikasyonlarının var olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ise nefropati, retinopati ve nöropati ile anlamlı bir ilişki mevcuttu (p<0,05).

Sonuç olarak diyabetik hastalarda RDW ortalaması normalden yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebi olduğundan erken tanı komplikasyonların tedavisinde önemli başarılar elde edilmesine zemin oluşturacaktır. Nöropati, nefropati ve retinopatili hastalarda RDW anlamlı derecede yüksek bulundu. Diyabetik hastalar diyabet regülasyonu açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba bölünerek ($HbA1c \leq 7$ ve $HbA1c > 7$) incelendiğinde iki grup arasında yaş, cinsiyet, hemoglobin, kreatinin düzeyi açısından istatistiksel farklılık yoktu. RDW, eritrosit büyüklüğünü

değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir. Bu bulgular ışığında diyabetik hastalarda tam kan sayımı yapıldığında RDW' ye dikkat edilmeli, yüksek olması durumunda mikrovasküler komplikasyonlar açısından hasta tetkik edilmelidir. RDW' nin diyabet hastalarının takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı prosepektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Tonelli M, Sacks F, Arnold M et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117: s163-168.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37: s81-90.
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 6th edition*. 2013; s32-34
4. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19: s3-7.
5. Satman I, Yilmaz T, Sengul A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: s1551-1556.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Of Epidemiology*. 2013; 28: s169-180.
7. Yki-Järvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. 3rd ed. Oxford, England: Blackwell, 2003:s1-19.

8. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus: İmamoğlu Ş (editör) Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6.

9. Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998; 21: s1-167.

10. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendation, Gestational Diabetes Mellitus Diabetes Care 2010; 4: s173-180.

11. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. BMJ 2006; 333: s475-480.

12. Jonsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. Diabetologia. 2002; 45: s5-12.

13. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 1999; 159: 1873–1880.

14. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2013; s107-119

15. Avcı E, Çakır E. Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu: Diyabetik Nefropati, Selçuk Tıp Dergisi. 2014; 30: s15-18.

16. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati: Hacettepe Tıp Dergisi. 2004; 35: s12-17.

17. Araz M, Yılmaz N, Güngör K et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001; 54: s95-104.
18. Yenigün M, Altuntaş M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001; s417-466.
19. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal*, 2000; 321: s405-412.
20. Tekeşin,A, Doğan B, Yağız O, Polat H. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HbA1c Seviyeleri Arasındaki Korelasyon; İstanbul Med J 2014; 15:s 40-42.
21. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2009; s99-101
22. Saxena S, Weiner JM, Carmel R. Red blood cell distribution width in untreated pernicious anemia. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: s660-663
23. Felker, GM, Allen LA, Pocock, SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: s40-47.

24. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102: s581-587.
25. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122:550-558.
26. Grant, BJ, Kudalkar DP, Muti P et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest* 2003; 124: s494-500.
27. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329: s977-986.
28. Araz M, Celen Z, Akdemir I, Okan V. Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemetic control. *Acta Diabetol* 2004;41: s38-43.
29. US Renal Data System. *USRDS 1998 annual data report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1998; s10-14
30. Earle KK, Porter KA, Ostberg J et al. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16: 286-290.
31. Araz M, Akarsu E. Tip 2 diyabetik popülasyonda metabolik sendrom prevelansı ve diyabetik nefropati ile ilişkisi, Yan dal uzmanlık tezi. Gaziantep; 2013: s16-20

32. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey, *Gulhane Med J*. 2005; 47(3): 164-174.
33. Yeşil S. Diyabetik Nöropati ve Tedavisi. *Endokrinoloji (Diabetes Mellitus Özel Sayısı)* 2003; 1 ; s232–36.
34. Araz M, Yılmaz M, Okan V, Yılmaz V, Güngör K. Yeni tanı konmuş tip 2 diabetik hastalarda kronik komplikasyon sıklığı. *Endokrinolojide Yönelişler*. 2000; 9: s29-32.
35. Pitsavos C, Tampourlau M, Panagiotakos DB, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study. *Rev Diabet stud* 2007;4: 98-104.
36. Bell DS, O’Keefe JH. White cell count, mortality, and metabolic syndrome in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: s1810-1181.
37. Marsland AL, McCaffery JM, Muldoon MF, Manuck SB. Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers. *Metabolism* 2010; 59: s1801-1808.
38. Naganishi N, Sato M, Shirai K, Suzuki K, Tatara K. White cell count as a risk factor for hypertension; a study of Japanese male of rice workers. *J hypertens* 2002; 20: s815-817.
39. Festa A, D’ Agostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insülin resistance syndrome: the insülin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Circulation* 2000; 102: s42-47.

40. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: s1835-1839.
41. Sattar N. Biomarkers for diabetes prediction, pathogenesis or pharmacotherapy guidance Past, present and future possibilities. *Diabet Med* 2012; 29: s5-13.
42. Denghan A, Kardys I, DE Maat MP, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007, 56: s872-878.
43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: s1011-1023.
44. Perlstein, TS, Weuve, J, Pfeffer, MA, Beckman, JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169: s588-594.
45. Rutter MK, Meigs JV, Sullivan LM, Wilson PV, Agostino RB. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110:s380-385.
46. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, González-Quintela A, et al. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome: results of the Ibermutuamur, Cardiovascular Risk Assessment study. *DiabetesCare*. 2010; 33:s40-41.
47. Douglas S W, Adamson J W. The anemia of chronic disorders: studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood*. 1975;45: s55-65.

48. Weiss G, Good-nough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005 ; 352: s1011-1023.
49. Kiefer CR. Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. Curr Opin Hematol. 2000; 7(2):s113-116.
50. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. Diabetes Spectrum 2008; 21: 160–165.
51. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035–2038.
52. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkili. Türkiye Kardiyovasküler Tıp Elektronik Dergisi. 2011;80: s56-78
53. Malandrino N, Wu WC, Taveira T H, Whitlatch H B and Smith R J. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. Diabetologia 2012; 55: s226–235.
54. Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. Diabetes metab syndr.2014; 8: s:13-17
55. Subhashree A.R. .Red Cell Distribution Width and Serum BNP Level Correlation in Diabetic Patients with Cardiac Failure: A Cross - Sectional Study, J Clin Diagn Res. 2014 ;8: s1-3.

56. Abudalal A, Erdem Y. Hemodiyaliz hastalarında RDW düzeyi ile EPO kullanımı arasındaki ilişki adlı uzmanlık tezi, Ankara,2010; s30-34