

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Şef : Doç. Dr. Ayşen Helvacı

**OBEZ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA
CUSHİNG SENDROMU SIKLIĞI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selahaddin Erol
Tez Danışmanı: Uzm.Dr. Meral Mert

İstanbul - 2010

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Şef : Doç. Dr. Ayşen Helvacı

OBEZ TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA CUSHİNG SENDROMU SIKLIĞI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selahaddin Erol

Tez Danışmanı: Uzm.Dr. Meral Mert

İstanbul - 2010

ÖNSÖZ

İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli katkı ve desteklerinden dolayı hastanemiz başhekimi Doç. Dr. Adem Akçakaya'ya,

İç hastalıkları Koordinatörümüz 2. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Ayşen Helvacı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince yüksek bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek aldığım değerli hocam 1. Dahiliye Klinik Eski Şefi Uzm. Dr. Metin Acar başta olmak üzere eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım 1. Dahiliye Klinik Eski Şef Vekili Uzm. Dr. Ali Çetin Ölek'e, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'nde hazırladığım uzmanlık tezimin belirlenmesi ve hazırlanmasında desteğinden ve katkılarından dolayı tez koordinatörüm Uzm.Dr. Meral Mert'e 1. Dahiliye Kliniği Uzmanlarından Dr. Mustafa Temizel'e ,aynı zamanda eğitimime katkılarından dolayı Uzm. Dr. Yücel Arman ve Uzm. Dr. Ertan Cevizci'ye,

Tezimin istatistiksel işlemlerine yardım eden, yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Sn.Funda Sezgin'e,

Uzmanlık eğitimimde önemli katkıları olan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Şefi Dr.Taner Yıldırım, Biyokimya Klinik şefi Doç.Dr.Sembol Yıldırım, S.B.Yedikule Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Doç.Dr.Filiz Koşar'a , S.B.Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Doç.Dr.Mehmet Özkan'a,

Rotasyonlarımda birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım diğer şef muavinleri, başasistan, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Bana verdikleri destek ve gösterdiği sevgi, sabır ve fedakarlıklarından dolayı anneme, babama, kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul, 2010

Dr. Selahaddin Erol

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Kortizol	2
Cushing Sendromu Tanım Ve Etiyoloji.....	4
Cushing Sendromunda Patofizyoloji	5
Cushing Sendromunda Klinik Özellikler.....	6
Cushing Sendromu Açısından Tarama Yapılması Önerilen Durumlar	9
Deksametazon Supresyon Testleri.....	10
Epidemiyoloji	12
Sınıflandırma	13
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	27
ÖZET	29
KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
DST	: Deksametazon supresyon test
HPA	: Hipotalamo-pituiter aks
KBG	: Kortizol bağlayıcı globulin
HPLC	: High performance liquid chromatografi
RIA	: Radyoimmunoassay
LIA	: Luminesans immünassay
İPSS	: Inferior petrosal sinüs sampling
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid

GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing sendromu, artmış kan glukokortikoid düzeylerine uzun süre maruz kalma sonucu gelişen klinik tabloları tanımlar . Cushing sendromu tanısında tipik klinik özelliklerin (trunkal obezite, Buffalo hörgücü, mor strialar, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi) yanı sıra vücutta kortizol artışı olduğunun da biyokimyasal olarak gösterilmesi gerekir (1). Kötü kontrollü diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hirsutizm, depresyon, polikistik over sendromu gibi psödo-Cushing sendromuna yol açan tabloların yeniden değerlendirilmesinden sonra endojen hiperkortizolizm sıklığı %2-5 arasında bulunmuştur (2). Cushing Sendromu sıklığı değişik toplumlarda milyonda 2.5 ila 5 arasında bildirilmekle beraber, yüksek riskli popülasyonlarda yapılan tarama testleri okkült Cushing sendromunun sanıldığından daha fazla olduğunu göstermiştir (3). Kötü kontrollü diyabetes mellitusu olan obezlerde, cerrahi olarak da doğrulanmış Cushing sendromu sıklığının %3.3-9 arasında olduğu bildirilmektedir (4). Çalışmamızda; obez, kontrolsüz Tip2 DM'u olan hastalarda Cushing Sendromu sıklığını belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORTİZOL (5,6,7,8)

Kortizol adrenal kortekste sentezlenen lipofilik ve steroid yapıda bir hormondur. Kortizol salgılanması hipotalamustan CRH ve hipofizden ACTH tarafından negatif feed back mekanizmasıyla düzenlenmektedir. Kortizol plazmada %90 oranında kortizol bağlayıcı globuline (KBG), % 8 albümine bağlı, %1-2 serbest halde bulunur. Sadece serbest kısmı hedef hücrelerde etkilidir. Total kortizol seviyelerinin 145-180 ng/ml'si (400-500 nmol/l) KBG ile bağlı halde bulunmaktadır. Bu değerlerin üzerinde, plazmadaki serbest kortizol seviyesi yükselir. Plazmadaki total kortizol değerleri KBG'in düzeyinden etkilenir. KBG plazmada yükseldiğinde total kortizol seviyesi de artar. İlaçlar (oral kontraseptif kullanımı), fizyolojik (hamilelik) ve patolojik olaylar (karaciğer hastalıkları, inflamasyon, polikistik over sendromu), KBG'nin düzeylerini etkileyebilen durumlar olarak sayılabilir. Plazma ve tükürükteki serbest kortizol düzeyleri bu durumdan etkilenmeyecektir.

Kortizol seviyelerini etkileyen durumlar:

1. Fizyolojik

- Stres
- Egzersiz
- Eksternal ACTH uygulanması
- Eksternal kortizol uygulanması

2. Patolojik:

- Hiperkortizolizm
- Hipokortizolizm

Kortizolün Etkileri

- Lipid ve protein katabolizmasını ve glikoneogenezi artırır. Yağ depolarından yağ asitlerini mobilize eder. Glikojenoliz artar. Karaciğer dışında protein yapımını azaltır, yıkımını artırır. Karaciğere ise aminoasitlerin girişini kolaylaştırır. Karaciğere giren bu aminoasitler glikoneogenez ve protein yapımında kullanılır. Az miktarda olsa da lipolitik aktivitesi olmasına rağmen kortizol miktarının fazla olduğu

durumlarda kortizolün diyabet yapıcı etkisine bağılı olarak insülin salgısı artar. Güçlü lipogenik aktiviteye sahip olan insülinin etkisiyle Cushing sendromunda yağ birikimi olur (9).

- İnsüline karşı antagonistik etki gösterir. GLUT 4 reseptörleri aracılığıyla glukoz uptake'ini azaltır, karaciğerden glukoz yapım ve salınımını arttırır (10).
- Anti-allerjik ve anti-inflamatuar etki gösterir. Kortizol fosfolipaz A2'i inhibe eden lipokortinler aracılığıyla inflamasyonda önemli rol oynayan araşidonik asit sentez ve salınımını inhibe eder. Glukokortikoidler lizozomların stabilizasyonunu sağlayarak proteolitik enzimlerin salınımını da engeller. Ayrıca mast hücre proliferasyonunu inhibe eder, sitokinlerin oluşumunu, infeksiyon ve travma bölgesine birikimini inhibe ederler. Dolaşımdaki nötrofillerin, eozinofillerin ve fibroblastların sayı ve fonksiyonlarını etkilerler. T ve B lenfositlerin sayısını azaltırlar. Sonuç olarak hücrel ve hümorale immünitede azalmaya neden olurlar (11).
- Kalp kasılma gücünü ve periferik mikrosirkülasyonu arttırır. Normal kan basıncının sağlanması, arteriollerin katekolaminler ve anjiotensin II'e cevabının sağlanması, normal miyokardiyal fonksiyonların sürdürülebilmesi için kortizolün etkileri gereklidir (12).
- Gastrik salgıyı arttırır.
- Osteoporotik etkiyi arttırır. Osteoblast fonksiyonlarını baskılar, yeni kemik oluşumunu azaltır, osteoklast sayısı ve aktivitesi artar. Kortizol fibroblast proliferasyonunu ve kollajen gibi interstisyel materyallerin oluşumunu inhibe eder. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı gastrointestinal sistemden kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve renal kalsiyum reabsorpsiyonu azaltır (8).
- Ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını suprese eder.
- Kortizol, glomeruler kan akımını artırır, proksimal tubullerden fosfat reabsorpsiyonunu azaltıp, ekskresyonunu artırarak GFR'ini artırır. Kortizol artışı olduğunda böbrekte aldosteron benzeri etkiyle tuz ve su retansiyonu olur. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase Tip 1 böbrek tubullerinde aktif kortizolü inaktif kortizola dönüştüren enzimdir. Bu enzimin kapasitesinde artış olur, kortizol benzer afinitesi olan aldosteron reseptörleri üzerinden etki etmeye başlar (8).

CUSHİNG SENDROMU TANIM ve ETYOLOJİ

Cushing sendromu, değişik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik glukokortikoid fazlalığının neden olduğu klinik tabloları tanımlar. Cushing sendromu ACTH'a bağımlı veya bağımsız olarak gelişebilir (13).

Tablo 1. Cushing sendromunda etyoloji (9)

ACTH-bağımlı

- Hipofizer (Cushing hastalığı)
- Ektopik ACTH sendromu
- Ektopik CRH sendromu
- ACTH kullanımı

ACTH-bağımsız

- Adrenal adenom
- Adrenal karsinom
- Makronodular adrenal hiperplazi (kısmen ACTH bağımlı)
- Pigmente mikronodular adrenal hiperplazi (sporadik veya Carney kompleksin bir parçası olarak)
- Anormal hormon reseptör ekspresyonu veya fonksiyonuna bağlı adrenal hiperplazi (AIMAH) (gastrik inhibitör polipeptid, vazopressin, β -adrenerjik ajanlar gibi)
- McCune- Albright sendromu
- Glukokortikoid kullanımı

CUSHİNG SENDROMUNDA PATOFİZYOLOJİ

Kortizol, hipofiz bezinden salgılanan ACTH'nin kontrolü altında adrenal bezlerin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarından salgılanmaktadır. ACTH ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin releasing hormon (CRH) ve vazopressin ile kontrol edilmektedir. Normal kişilerde kortizol sirkadyen bir ritimle salgılanmaktadır. Cushing sendromunda sirkadyen ritim kaybolmaktadır. Cushing sendromu etyoloji açısından ACTH bağımlı ve ACTH'dan bağımsız olarak iki büyük gruba ayrılmaktadır (Tablo 1).

Cushing sendromunda mineralokortikoid hormonların seviyesi yüksekken, renin-anjiotensin sistem normal bulunmuştur. Cushing sendromuna eşlik eden hipertansiyona neden olan asıl mekanizmanın sodyuma veya anjiotensin II'e de bağımlı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Katekolaminlere kalp düzeyinde duyarlılık artışı, kardiyak debide artış hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunan faktörlerden olabilir (14,15). Değişik nedenlere bağlı gelişen Cushing sendromlu hastalarda yapılan bir araştırma ise renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkili olmadığını göstermiştir (16).

Hastaların yaklaşık %80-85'ini ACTH-bağımlı form olan hipofizer Cushing hastalığı oluşturmaktadır. Bunun da %80'ini hipofizer tümörler, kalan %20'sini ise ektopik ACTH sendromlarına yol açan tümörler oluşturmaktadır. Başta akciğerin karsinoid tümörü ve küçük hücreli akciğer karsinomu olmak üzere, pek çok tümör ektopik ACTH kaynağı olabilmektedir. ACTH bağımlı olmayan Cushing sendromu tüm vakaların %15-20'sini oluşturmaktadır; büyük çoğunlukla adrenal tümöre bağlı olarak, daha nadiren de makronodüler hiperplazi, primer pigmente nodüler adrenal hastalık (izole veya Carney kompleksinin bir parçası) nedeniyle olmaktadır.

CUSHİNG SENDROMUNDA KLİNİK ÖZELLİKLER

Hiperkortizolemi ile ilişkili klinik bulgular, hiperkortizoleminin ciddiyeti ve derecesi, hastanın yaşı ve hastalığın süresi ile ilgili olabilmektedir. Hiperkortizolemi çok geniş sistemik etkiye sahiptir. Tüm bulgularıyla yerleşmiş bir Cushing sendromunun tanısını koymak kolay olabilir. Ancak bazı durumlarda hastanın zaman içindeki değişimini saptamak için fotoğraflarla değerlendirmek yararlı olabilir.

Trunkal obezite, ekimoz, pletore, proksimal kas güçsüzlüğü, osteopeni ve hipertansiyon Cushing sendromu için en tanımlayıcı bulgular olmakla beraber, en güvenilir olanları ekimoz ve proksimal kas güçsüzlüğü olarak bildirilmiştir (17). Kadın ve erkeklerde yağ dağılımında değişme görülür. Visseral kompartmanlarda, yüz ve boyunda subkutan dokuda yağ dokusu artışı görülmektedir. İntra-abdominal yağ dokusu artışı trunkal obeziteye yol açar. Aydede yüzü ve dorso-servikal bölgede yağ birikmesine bağlı “buffalo-hörgücü” Cushing sendromunun tipik görüntüsüne neden olmaktadır. Ayrıca supraklaviküler bölgede ve temporal bölgede doluluk gelişmektedir. Cilt bulguları sık görülen bulgulardandır. Çapı > 1cm olan mor strialar, çoğu araştırmacı tarafından Cushing sendromu için patognomonik kabul edilmekte ve genellikle karın dış bölgelerinde, bacak iç bölgelerinde yer almaktadırlar. Gonadal disfonksiyon hastaların yaklaşık %75’inde görülebilmektedir. Çocuklarda gelişme geriliği önemli bulgulardandır.

Hızlı başlamış kas güçsüzlüğü, hiperpigmentasyon, tipik Cushingoid bulgularla beraber ektopik ACTH sendromunu düşündürebilirken, ciddi hirsutizm ve virilizasyon ise adrenal karsinomayı akla getirmelidir (18,19).

ACTH bağımlı Cushing sendromunun muhtemelen bir kısmı siklik veya intermittan olabilmektedir. Klinik tablonun silik olduğu dönemlerde Cushing sendromu için yapılan testler normal bulunduğundan testler aralıklarla tekrarlanmalıdır (20).

Tablo-2: Cushing sendromunda görülen klinik bulgu ve belirtilerin sıklığı değişik çalışmalarda şu şekilde verilmiştir (21)

Belirti ve bulgular	Plotz ve ark (n=33)	Sprague ve ark (n=100)	Soffer ve ark (n=50)	Urbanic ve George (n=31)	Ross ve Linch (n=70)	Pecori Giraldi ve ark (n=280)
Obezite veya kilo artışı	97	84	86	79	97	85/86
Hipertansiyon	84	90	88	77	74	68/67
Güçsüzlük/kas atrofisi	83		58	90	56	64/46
pletore	89	81	78		94	
Yüzde yuvarlaklaşma	89	92	92		88	
Stria	60	64	50	51	56	72/51
İnce deri				84		
Ekimoz	60	62	68	77	62	21/32
Hirsutizm	73	74	84	64	81	
Akne	82	64		35	21	19/28
Kadında saç dökülmesi			51		13	
Dorsoservikal yağ yastığı		67	34		54	51/54
Ödem	60		66	48	50	
Menstruel bozukluk	86	35	72	69	84	
Libidoda azalma	86		100/33	55	100/47	
Baş ağrısı	58			39	43	
Sırt ağrısı	83			39	43	
Psikiyatrik bozukluk	67		40	48	62	26/34
Tekrarlayan enfeksiyonlar		14		25		
Yara iyileşmesinde bozulma ve ciddi enfeksiyon	42					
Karın ağrısı					21	
Böbrek taşı					15	21/6
Osteoporoz/kırık	83		56	48	50	47/32
Bozulmuş glukoz toleransı	94		84	39	50	43/45

Spesifik belirti ve bulgular dışında nonspesifik belirti ve bulgular da görülmektedir. Psikolojik ve kognitif değişimler, depresyon, nöropsikiyatrik problemler (mani, anksiyete, ve kognitif disfonksiyon, uykusuzluk vb), psikozlar intihar eğiliminde artış görülebilmektedir. Posterior subkapsüler katarakt, egzoftalmi, Lisch nodülleri, santral koryoretinopati de görülebilecek nadir bulgulardandır (22,23,24). Cushing sendromundaki yüksek morbidite ve mortaliteden genellikle metabolik bozuklukların yol açtığı kardiyovasküler komplikasyonlar sorumludur. Hiperkortizoleminin yol açtığı insülin direnci, periferik dokularda glukoz kullanımını azaltmakta, bozulmuş glukoz toleransı %30-60, aşikar diyabet ise %25- 50'e varan oranlarda rastlanmaktadır (25,26). Abdominal obezite ve visseral yağ dokusunda artış görülmektedir. Arteriyel hipertansiyon Cushing sendromlu hastaların yaklaşık %80'inde bulunur. Hipertansiyon kardiyovasküler morbiditede önemli faktörlerdendir. Hipertansiyon hafif bile olsa organ hasarı gelişebilmektedir. Ciddi hiperkortizolizm durumunda kortizolün böbrekte 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz Tip 2 ile inaktif kortizole dönüşmesinde sorun olmaktadır. Hipertansiyon gelişiminde etkili faktörlerden biri de muhtemel kortizolün mineralokortikoid aktivitesidir. Vasoaktif maddelerin inotropik etkileri, katekolaminler, vasopressin, ve anjiyotensin II ve muhtemel vasodilatör mekanizmalarda supresyon (nitrik oksid ve prostasiklin üretimi gibi) etkili faktörlerdendir. Hiperlipidemi, hiperkoagülabilité de artmış morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilmektedir. Cushing sendromunda nefrolitiazisin arttığı da bildirilmiştir. Aktif Cushing sendromlu hastaların %50'sinde, remisyon dakilerin ise %6,5 'unda taş saptanmıştır. Üriner sistemde hiperkalsiüri, hipositratri ve hiperürikozi saptanmıştır (27). Aksiyel iskelet sisteminde düşük kemik yoğunluğu ve kırıklar görülebilir. Bu etkiler Cushing sendromu düzeldiğinde geri dönüşümlüdür. Bir araştırmada Cushing sendromlu hastalarda osteoporoz prevalansı %54.8, atravmatik kırık prevalansı ise %21.4 olarak bulunmuştur. Aynı hasta grubunda adrenal kaynaklı Cushing sendromunda hipofiz kaynaklı Cushing sendromuna göre daha yüksek osteoporoz (%69.9'a %37.8) ve atravmatik kırık (%26.1'e 15.8) prevalansı saptanmıştır (28). Benzer bulgulara sahip başka bir çalışmada, 26 Cushing hastalığı, 12 Cushing sendromu ve 38 sağlıklı hasta incelenmiş, en düşük lomber dansitometri değerleri adrenal kaynaklı Cushing sendromunda saptanmıştır. Ancak femurda sağlıklı gruptan daha düşük değerler olmakla beraber adrenal ve hipofizer kaynaklı Cushing sendromlu hastalar arasında fark saptanamamıştır (29).

Kemik üzerine anabolik etkili DHEA-S her iki çalışmada da adrenal kaynaklı Cushing sendromunda daha düşük bulunmuş olup muhtemel sorumlulardan biri olarak değerlendirilmiştir (29).

CUSHİNG SENDROMU AÇISINDAN TARAMA YAPILMASI ÖNERİLEN DURUMLAR

Tanı konulmadığında mortalitesinin yüksek olması, klinik belirti ve bulgularının Cushing sendromu olmadan pek çok klinik durumla beraber bulunması, tarama yapılması gereken grupların iyi belirlenmesini gerektirmektedir. Bu konuda pek çok grubun önerileri mevcuttur. Örneğin James Findling ve arkadaşlarının tarama yapılmasını önerdikleri gruplar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Cushing sendromu açısından tarama yapılması önerilen durumlar (30).

Belirti ve bulgular	Santral obezitesi ve aşağıdaki bulguları olanlar Yüzde yuvarlaklaşma ve pletore Supraklaviküler ve dorsoservikal yağ yastığında artış Kolay yaralanma, ekimozlar Geniş, morumsu striae olanlar (1 cm'den büyük) Proksimal myopati Lanugo kıllarında artış Yüzeyel mantar enfeksiyonlarında artış Çocuklarda gelişme geriliği
Klinik Tanı Metabolik Sendrom X	Diyabetes Mellitus (Hb A1c > %8) Hipertansiyon Hiperlipidemi Polikistik over sendromu
Hipogonadotropik Hipogonadizm	Oligomenore /amenore/infertilite Libido kaybı ve impotans
Osteoporoz (Kosta, vertebra kırığı)	< 65 yaş altı
Adrenal insidentaloma	

DEKSAMETAZON SUPRESYON TESTLERİ

Deksametazon glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan potent bir ACTH inhibitörüdür. Ek olarak idrar ve serumda radyoimmünoassay ölçümlerine girmez. Bu nedenle hiperkortizolizm tanısında kullanılmaktadır. Deksametazon düşük ve yüksek dozlarda uygulanarak hiperkortizolizmin tanı ve etyolojisinin saptanmasında yararlı olmaktadır. Ancak bu testlerin hiç biri mükemmel değildir.

Tablo 4: Değişik deksametazon supresyon testleri

Supresyon Testi	Deksametazon Dozu	Uygulama Zamanı	Normal kortizol cevabı	Sensitivite (%) Spesifisite (%)
Düşük Doz	1 mg	23:00 x1	<1.8 µg/dl	91-97 / 87-94
Yüksek doz	8 mg	23:00 x 1	<50% bazal	92 / 100
2 gün düşük doz	0.5 mg	Her 6 saatte bir x 2 gün	<1.8 µg/24s	92-100/92-100
2 gün yüksek doz	2.0 mg	Her 6 saatte bir x 2 gün	<50% bazal	79 / 100
Çok yüksek doz	8 mg	her 6 saat x 1 gün	<50% bazal	74 / 100

Sitokrom p-450 üzerine etkili barbitürat, aminoglutetimid, fenitoin, rifampin gibi ilaçların kullanımı, östrojen gibi KBG üzerine etkili ilaçların kullanımı testlerin sensitivite ve spesifisitelerini düşürmektedir. Ayrıca kullanılan assaylerle beraber saptanmış olan eşik değerlerde de değişimler olmuştur. Tek doz 1 mg deksametazon supresyon testinde eşik değerler: 1998'de < 5 µg/dl ve < 2.5 µg/dl (31,32), iken 2000'de <3 µg/dl (33) ve 2003'te 1,8 µg/dl (13)'ye kadar düşürülmüştür.

En yaygın kullanılan tarama testi tek doz 1 mg deksametazon supresyon testidir. (çocuklarda 0.3 mg/kg). Bir gece önce saat 23'te 1mg deksametazonun ağız yolu ile verilmesini takiben saat 08'de alınan kan örneğinde serum kortizol düzeyinin ölçülmesi en yaygın uygulama yöntemidir. Endojen ACTH'nin pikinden önce verilen deksametazon ile sabah serum kortizolünün baskılanması esasına dayanır. Sensitivitesi %83-100 arasında değişmektedir. Eşik değer değiştikçe sensitivite de değişmektedir. Normal cevabın < 1,8

$\mu\text{g/dl}$ olması beklenir(13). Bu testte obezite, stres, psikiyatrik hastalıklar ve KBG artışı durumlarında yalancı pozitiflik olurken kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer yetersizliği, ilaç emilim bozukluğu veya değişmiş ilaç metabolizması durumlarında yalancı negatiflik olabilmektedir. Yaygın kullanılan 1 mg deksametazon supresyon testinde bazı hastaların aşırı hassasiyeti yanlış negatif cevaplara yol açmakta, intermittan hiperkortizolemik vakalarda yine yanlış negatifliklerle karşılaşılabilir (13,34). Deksa metazon supresyon testleri ve idrar serbest kortizol tayininde idrarın doğru biriktirilmesi, ilaçların doğru alınması gibi uyum faktörlerinin dışında, sitokrom p-450 aktivitesi, intestinal absorpsiyon bozuklukları, alınan ilaçlar (digoksin, karbamazepin, sentetik steroidler, östrojen preparatları vb) sonuç üzerine etki edebilmektedir.

Diyabetes mellitus (DM) karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir hastalıktır (35). 2000 yılında 171 milyon diyabetli birey mevcutken 2030 yılında 366 milyon diyabetli birey sayısına ulaşılacağı öngörülmektedir(36). Bu nedenle diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişimi tüm dünyayı ilgilendiren bir sağlık problemi haline gelmiştir.

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonu sekresyonunun ve/veya insülin hormonu etkisinin eksikliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir hastalıktır (35).

Diyabet klinik olarak ortaya çıkana kadar bazı evrelerden geçer. İlk dönem normal glukoz seviyelerinin sağlanabildiği, OGTT yapıldığında anormal yanıtın tesbit edildiği evredir. Bu evreyi açlık glukozu bozukluğu veya OGTT ile bozulmuş glukoz toleransı görülen evre izler. Diyabet geliştiğinde ise açlık hiperglisemisi ve/veya glukoz tolerans bozukluğu görülebilir. Bazı hastalarda fiziksel aktivite artışı ve diyet gibi yaşam tarzı değişikliği ile glukoz kontrolü sağlanabilmekte, bazı hastalarda ise oral hipoglisemik ajanlar veya insülin tedavisine gerek duyulmaktadır (35).

Diyabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir çok değişiklikler oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Koroner arter hastalığı, diyabetik nefropati ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (37,38).

EPİDEMİYOLOJİ

Obezite ve fiziksel inaktivite insidensinin artışı, nüfusun genişlemesi, yaşlanma ve kentleşmeye paralel olarak diyabetli birey sayısı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine bakıldığında tüm dünyada 2000 yılında 171 milyon diyabetli birey mevcutken 2030 yılında 366 milyon diyabetli birey sayısına ulaşılacağı öngörülmektedir. Bu veriler değerlendirildiğinde dünyada tüm yaş gruplarında 2000 yılında % 2.8 olan diyabet prevalansının 2030 yılında % 4.4'e yükseleceği düşünülmektedir. Özellikle diyabetik popülasyonda 65 yaş üstü hasta oranının artışı dikkat çekicidir (36).

Dünya sağlık örgütünün Türkiye verilerine bakıldığında 2000 yılındaki 2,92 milyon diyabetik birey sayısının 2030 yıllarında 6,42 milyonlara ulaşacağı öngörülmektedir(37). Ülkemizde yapılan Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışmasında 20 yaş üzeri tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6.7 olarak saptanmıştır (38,39, 40, 41).

Tüm diyabetik hastaların %5-10 kadarını tip 1 diyabetikler oluşturur(19). Tip 1 diyabet prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %0.25-1 civarındadır. Her yıl yaklaşık 100000 kişide 7-17 kişide tip 1 diyabet gelişmektedir. Başlangıç tanısı 2. dekatda pik yapmaktadır. İnsidens hızı Asya, Karayipler ve Latin Amerikada oldukça düşükken (0.1-3.5/100.000), kuzey ülkeleri, İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zellanda, Portekiz gibi ülkelerde yüksektir. (21.2-36.8/100.000). Genetik faktörler kadar çevresel faktörler de etiyolojide oldukça önemlidir (42).

2000 yılında 2.9 milyon insanın diyabete bağlı nedenlerle öldüğü; tüm ölümlerin %5.2'si ve 35-64 yaşları arasındaki ölümlerin ise %6-27'sinin diyabete bağlı geliştiği bildirilmiştir (43).

SINIFLANDIRMA

ADA(American Diyabetes Association) etyolojik ağırlıklı sınıflaması(40).

I-Tip 1 DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği mevcuttur)

*İmmunolojik

*İdiopatik

II-Tip 2 DM (İnsülin direnci ön planda olanlardan insülin eksikliği ön planda olanlara kadar geniş bir yelpaze oluşturabilir)

III-Diğer spesifik tipler

a.Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler

- 1) Kromozom 12, HNF-1alfa (MODY 3)
- 2) Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- 3) Kromozom 20, HNF-4alfa (MODY 1)
- 4) Kromozom 13, IPF-1(MODY
- 5) Kromozom 17, HNF 1Beta(MODY 5)
- 6) Kromozom 2, *Neuro DI*(MODY 6)
- 7) Mitokondrial DNA
- 8) Diğerleri

b.İnsülin etkisinde genetik defektler

- 1)Tip A insülin rezistansı
- 2)Leprechaunism
- 3)Rabson –Mandenhall Sendromu
- 4)Lipoatrofik Diyabet
- 5)Diğerleri

c.Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1)Pankreatit
- 2)Travma/pankreatektomi
- 3)Neoplazi
- 4)Kistik fibrozis
- 5)Hemokromatozis
- 6)Fibrokalküloz Pankreatopati
- 7)Diğerleri

d.Endokrinopatiler

- 1)Akromegali
- 2)Cushing Sendromu
- 3)Glukagonoma
- 4)Feokromositoma
- 5)Hipertiroidi
- 6)Somatostatinoma
- 7)Aldosteronoma
- 8)Diğerleri

e.İlaç ve kimyasal maddeler

- 1)Vakor
- 2)Pentamidin
- 3)Nikotinik asit
- 4)Glukokortikoidler
- 5)Tiroid hormonu
- 6)Diazoksit
- 7)Beta –adrenerjik agonistler
- 8)Tiazidler
- 9)Phenytoin
- 10)Alfa INF
- 11)Diğerleri

f.İnfeksiyonlar

- *Konjenital Rubella
- *CMV
- *Diğerleri

g.Otoimmün kaynaklı nadir diyabet formları

- *Anti insülin reseptör antikorları
- *"Stiffman" sendromu
- *Diğerleri

h.Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar

- *Down sendromu
- *Klinefelter sendromu
- *Turner sendromu
- *Wolfram sendromu
- *Friedreich ataksisi
- *Huntington koresi
- *Laurence –Moon-Biedl Sendromu
- *Miyotonik Distrofi
- *Porfiria
- *Prader-Willi Sendromu
- *Diğerleri

IV-Gestasyonel DM(GDM)

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Önceleri insüline bağımlı olmayan diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet terimleri kullanılan bu tipte, insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır(44,45). Spesifik etyoloji bilinmese de bu tip diyabette, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı yoktur.

Tip 2 DM'lu hastalarda görülen proinsülin ve ilişkili diğer peptitlerin dolaşımdaki miktarı 2-4 kat artmıştır. Hiperinsülinemiye rağmen yeterli periferik insülin etkili olmamaktadır. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavi ile insülin rezistansında iyileşme olsa da normale dönmesi nadirdir (46,47).

Tip 2 diyabetik hastalarda yemeklerden sonraki plazma glukoz yükselmelerine ve oral glukoz toleransına insülin cevapları incelendiğinde ilk 10 dakikada ortaya çıkan erken insülin cevabının (birinci faz insülin cevabı) düşük olduğu, geç dönemde ise yüksek düzeyde insülin salındığı gözlenmiştir. Birinci faz insülin cevabı yokluğu, postprandiyal erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk oluştururken, geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik olarak aşık hale gelmesinden önce görülen reaktif hipoglisemiye neden olur. Sağlıklı kişilerde gün içi insülin salınımı pulsatil özellikteyken, Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde küçük amplitüdlü salınımlar kaybolur ve yemeklerden sonraki ana salınımlarının da amplitüdlü küçülmüştür (48).

Zaman içinde adacık hücrelerinin sayısındaki azalma da hastalığın gidişini etkileyen bir faktördür. Yerleşmiş bir tip 2 diyabette beta hücre kitlesi %20-40 oranında azalmıştır. Bu azalmadan kronik hipergliseminin yanı sıra, pankreas adacıklarında biriken adacık amiloid polipeptidin (amilin) de sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (49). Yine son zamanlarda serbest yağ asitlerinin ve özellikle de postprandiyal hipertrigliserideminin beta hücresi üzerine toksik etki ile insülin sekresyonunu bozduğu fark edilmiştir.

İnsülin rezistansı tip 2 DM'un başlıca özelliğidir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir, obez olmayanların da daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir (50). İnsülin sensitivitesini etkileyen bir çok faktörden biri obezitedir. Abdominal obezitenin insülin rezistansına yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte omental yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip glukoneogenezi arttırdığı ve karaciğerdeki insülin etkisini etkilediği şeklinde açıklanmıştır. Obezite insülinin hedef dokulara bağlanmasını azaltır. Ayrıca insülinin kas kan akımını arttırıcı etkisinin obezlerde azalmış olması insülin rezistansına katkıda bulunabilir.

Visseral adipoz dokuda eksprese olan ve kahverengi adipoz dokuda istirahat metabolik hızını ve beyaz adipoz dokuda da lipolizi regüle ettiği bilinen beta 3

adrenerjik reseptörünün insülin rezistansı ve tip 2 DM'de rolü vardır (51). Plazma leptin düzeylerinin de obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ile korele olduğu, invitro olarak hepatositlerde insülinin etkisini inhibe ettiği ve böylece glukoneogenezi arttırdığı saptanmıştır (52).

İnsülin rezistansı kavramı bulunduğu yere göre isimlendirildiğinde;

1)Prereseptör alandaki rezistans nedenleri: Pankreas beta hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarında kan akımının yeterli veya uygun olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir.

2)Reseptör düzeyindeki rezistans nedenleri: İnsülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda azalma ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19.kromozom üzerinde bulunan insülin geninde de değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının mevcudiyeti olabilir.

3)Postreseptör alandaki rezistans nedenleri : Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT 4 'ün insülin ile aktivasyonunda bozukluk, glukozun hücre içi oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluklardır.

Obezitede adipoz dokudan büyük miktarda salınan adipoz doku kaynaklı TNF alfa 'nın aşırı üretiminin, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da yine postreseptör düzeyde insülin rezistansı ve tip 2 DM oluşumuna katkıda bulunur. TNF alfa fosfotirozin fosfataz aktivasyonu yoluyla insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu arttırıp bunu bir insülin reseptör inhibitörü haline de getirir. Dolaşımda çok düşük konsantrasyonda olması nedeniyle etkilerini endokrin değil, otokrin veya parakrin yolla gerçekleştirerek selüler insülin rezistansına yol açar (53).

Tip 2 DM'lu kişiler başlangıçta ve sıklıkla uzun süre insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu tip diyabette ketoasidoz daha nadir görülür ve genelde infeksiyon gibi başka bir hastalığa bağlı stres nedeni ile oluşur (54,55). Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilir olmaması nedeniyle hastalık uzun yıllar tanı almayabilir (56,57). Ancak bu hastalarda, mikro ve makrovasküler

komplasyonların gelişme riski artmıştır (58,59).

Tip 2 diyabetin gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artar(60,61). Daha önceden gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık mevcuttur, ancak genetiğı komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır (62,63).

Tip 1 ve Tip 2 DM arasındaki ayırım, her iki grupta da farklılık gösteren diyabet nedenlerinin anlaşılması ve tedavi gereksiniminin değeriendirilebilmesi için klinik olarak önemlidir. Tip1 ve Tip 2 diyabetler kıyaslandığında: Tip 1 DM; genelde çocukluk ve erken yaş erişkinlerde görülür. Pankreasta bulunan Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin yıkımı sonucunda insülin üretiminin kaybolmasına bağlıdır (58,59 ,60).Tip 2 DM; orta yaşlılarda ve yaşlılarda görülür. Altta yatan mekanizma ya azalmış insülin sekresyonuna (yani adacık defekti) ya da insülin etkisine karşı artmış dirence (azalmış periferel glukoz alımı veya artmış hepatik glukoz üretimi) bağlıdır (58,59,60).

MATERYAL VE METOD

113 kadın, 35 erkek Tip 2 DM'lu hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalardan gönüllü olur formu alındıktan sonra hastaların yaş, cins, beden kitle indeksi (BKI), hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabet süresi, tedavi rejimleri, biyokimyasal tetkikleri değerlendirilmiş, 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) tarama testi olarak tüm hastalara uygulanmıştır. 1 mg DST sonrası serum kortizol değeri > 1.8 mikrogram/dl olan hastalara tanı testi olarak 2 gün 2 mg DST yapılmıştır.

Çalışmaya egzogen steroid alanlar, HRT, östrojen, doğum kontrol hapı gibi KBG'i etkileyebilecek olan ajan kullananlar, rifampin, fluoksetin, itrakanazol, ritonavir gibi sitokrom p 450 üzerine etkili ilaç kullananlar, gebeler, antiepileptik kullananlar ve kronik alkolizm öyküsü olanlar alınmamıştır.

İstatistik

Analizler SPSS 11.5 sürümü yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra parametreler arası ilişkilerin analizinde normal dağılan veriler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılmayan veriler için Kendall's Tau_b korelasyon analizi uygulanmıştır. Çalışmanın diğer aşamasında grup farklılıklarının sınanmasına yönelik Friedman ve Mann_Whitney_U testleri uygulanmıştır. Son aşamada lojistik regresyon modeli içinde ilişkiler belirlenmeye çalışılmış ve model yorumlanmıştır.

Çalışmada 148 hasta için Tablo 1'de verilen toplam 23 parametre ile çalışılmıştır. Bu veri seti içinde 8 tanesi kategorik veri, geri kalan 15 ise kantitatif olarak düzenlenmiştir. İstatistik analizin ilk aşamasında kategorik olan veri grubu için yüzde değerler olmayan veri grubu için ise ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Analizler SPSS 11.5 sürümü yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra parametreler arası ilişkilerin analizinde normal dağılan veriler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılmayan veriler için Kendall's Tau_b korelasyon analizi uygulanmıştır. Çalışmanın diğer aşamasında grup farklılıklarının sınanmasına yönelik Friedman ve Mann_Whitney_U testleri uygulanmıştır.

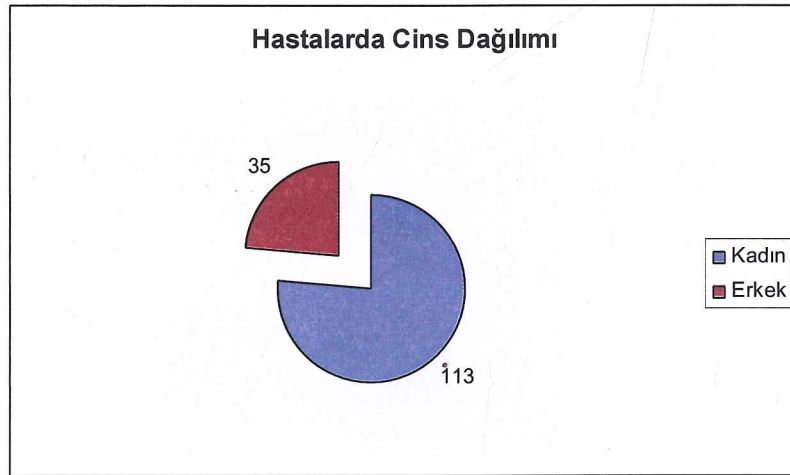
Son aşamada lojistik regresyon modeli içinde ilişkiler belirlenmeye çalışılmış ve model yorumlanmıştır.

Tablo 5: Analizde Kullanılan Parametreler

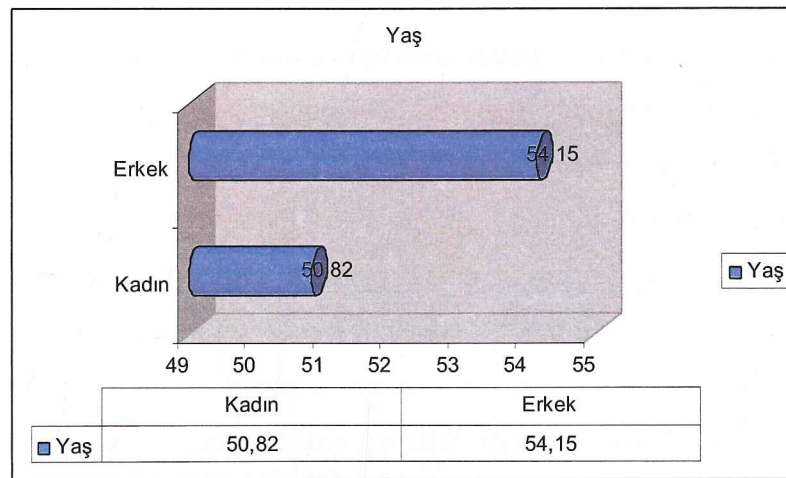
Yaş	ikili insülin
Cins	yoğun insülin
Boy	Metformin
Kilo	HbA1c
BKI	1 mg DSTkortizol
Hipertansiyon	Üre
Hiperlipidemi	Kreatinin
Koroner Arter Hast	T.Kol
Menopoz Süresi	TG
Diyabet Süresi	HDL
İnsülin	LDL
	VLDL

BULGULAR

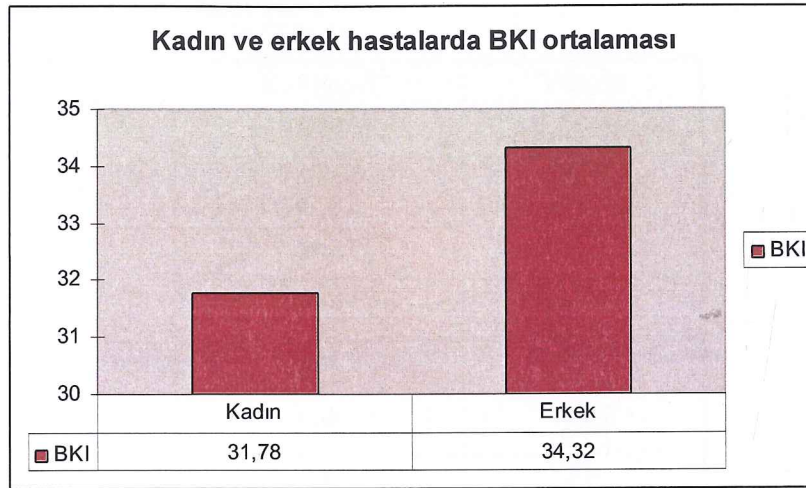
35 erkek (yaş ort: $50,82 \pm 8,50$ BkI: $31,78 \pm 4,6$ kg/m^2 6, ortalama diyabet süresi: $4,86 \pm 4,23$ yıl, ort HbA1c: $\%8,96 \pm 2,42$) 113 kadın (yaş ort $54,15 \pm 10,348$, BkI: $34,32 \pm 5,71$ kg/m^2 , ortalama diyabet süresi $5,91 \pm 4,67$ yıl, ort HbA1c: $\%8,18 \pm 2,06$) çalışmada değerlendirilmiştir.



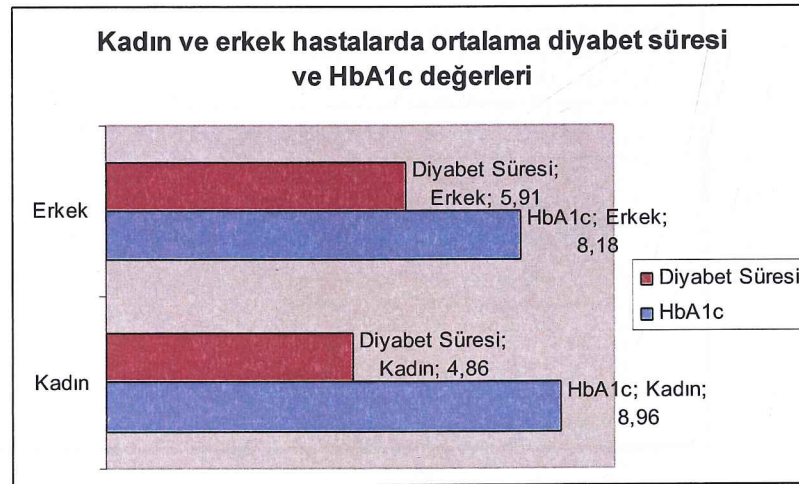
Şekil 1: Hasta grubunda cinsiyet dağılımı



Şekil 2: Erkek ve kadın hastalarda yaş ortalaması



Şekil 3: Kadın ve erkek hastalarda BKİ ortalaması



Şekil 4: Kadın ve erkek hastalarda diyabet süresi ve HbA1c değeri

148 hastanın 9'unda 1 mg sonrası kortizol değeri > 1.8 mikrogram/dl bulunmuş, bu hastalara 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testi uygulanmıştır. Sadece 2 hastada Cushing sendromu patolojik olarak doğrulanmıştır. Bu hastalardan biri sürrenal adenoma bağlı Cushing sendromu, diğeri ise hipofizer Cushing hastalığı olarak saptanmıştır. Cushing Sendromu sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması $53,98 \pm 10,34$, erkek hastaların yaş ortalaması $50,82 \pm 8.5$ olarak bulunmuştur. Hastaların BKİ ortalaması 33.77 ± 5.55 , 1 mg deksametazon sonrası serum kortizol ortalaması 1.64 ± 5.62 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur. 1 mg DST sonrası serum kortizol değeri 1 $\mu\text{g/dl}$ 'nin altı ve üstü olarak değerlendirildiğinde regresyon modeli uygulanmış, yaş ve diyabet süresinin supresyon derecesi üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Ancak cinsiyet, BKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi ve HbA1c istatistik olarak anlamlı ve önemli bulunmamıştır.

Tablo 6: Hasta grubunun özellikleri

Parametre	Kategori	Yüzde
Cinsiyet	kadın	77.0
	erkek	23.0
Hipertansiyon	var	64.2
	yok	35.8
Hiperlipidemi	var	59.5
	yok	40.5
Koroner arter	var	5.4
	yok	94.6
İnsülin	var	23.6
	yok	76.4
İkili insülin	var	11.5
	yok	88.5
Yoğun insilün	var	13.5
	yok	86.5
Metformin	var	81.1
	yok	18.9

Tablo 7: Hasta grubunun laboratuvar testleri ortalamaları

Parametre	Ortalama $\pm$ standart sapma
Yaş	53.25 $\pm$ 10.01
Boy (cm)	159.53 $\pm$ 12.27
Kilo (kg)	86.31 $\pm$ 17.51
BKI (kg/m ²)	33.77 $\pm$ 5.55
HbA1c (%)	8.38 $\pm$ 2.71
1 mg DST sonrası kortizol değeri (mg/dL)	1.64 $\pm$ 5.62
Üre (mg)	30.35 $\pm$ 13.80
Kreatinin (mg)	0.85 $\pm$ 0.22
Total kolesterol (mg/dL)	199.85 $\pm$ 47.75
Trigliserid (mg/dL)	192.2 $\pm$ 130.63
HDL (mg/dL)	48.25 $\pm$ 1 3.75
LDL (mg/dL)	119.10 $\pm$ 37.56
VLDL (mg/dL)	37.98 $\pm$ 24.85
Menapoz süresi (yıl)	6.62 $\pm$ 7.09
Dişabet süresi (yıl)	5.63 $\pm$ 4.56

Normal dağılımın belirlenmesine yönelik Jarque_Bera normallik testi uygulanmıştır. Test sonucunda $p > 0.05$ olan ve normal dağılan veriler için Pearson korelasyon analiz uygulanmıştır. Sonuçlar tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

		Correlations												
		YAŞ	BOY	KILO	BKI	HBA1C	DSTKOR T	URE	KREATIN	TK	TG	HDL	LDL	VLDL
YAŞ	Pearson Correlation	1	-.154	-.176*	.001	-.133	.093	.447**	.323**	-.110	-.143	.049	.018	-.171*
	Sig. (2-tailed)	.	.061	.033	.987	.108	.259	.000	.000	.182	.083	.550	.826	.038
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
BOY	Pearson Correlation	-.154	1	.395**	-.022	.106	.099	-.015	.136	.079	.090	-.145	.026	.077
	Sig. (2-tailed)	.061	.	.000	.794	.198	.233	.859	.098	.342	.279	.079	.751	.353
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
KİLO	Pearson Correlation	-.176*	.395**	1	.755**	.066	.007	-.037	.112	.040	.129	-.183*	-.018	.128
	Sig. (2-tailed)	.033	.000	.	.000	.426	.932	.657	.177	.630	.119	.026	.825	.122
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
BKİ	Pearson Correlation	.001	-.022	.755**	1	.031	-.056	.018	.083	-.013	.055	-.085	-.019	.066
	Sig. (2-tailed)	.987	.794	.000	.	.709	.497	.829	.314	.877	.507	.307	.821	.425
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
HBA1C	Pearson Correlation	-.133	.106	.066	.031	1	-.018	-.151	-.117	.196*	.222**	-.016	.061	.208*
	Sig. (2-tailed)	.108	.198	.426	.709	.	.833	.067	.156	.017	.007	.851	.461	.011
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
DSTKORT	Pearson Correlation	.093	.099	.007	-.056	-.018	1	.052	.105	-.016	-.035	.014	-.023	-.034
	Sig. (2-tailed)	.259	.233	.932	.497	.833	.	.531	.206	.845	.674	.869	.779	.678
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
URE	Pearson Correlation	.447**	-.015	-.037	.018	-.151	.052	1	.470**	-.040	-.063	.022	.043	-.079
	Sig. (2-tailed)	.000	.859	.657	.829	.067	.531	.	.000	.626	.445	.788	.607	.342
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
KREATIN	Pearson Correlation	.323**	.136	.112	.083	-.117	.105	.470**	1	-.056	-.007	-.103	-.067	-.026
	Sig. (2-tailed)	.000	.098	.177	.314	.156	.206	.000	.	.497	.937	.214	.415	.750
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
TK	Pearson Correlation	-.110	.079	.040	-.013	.196*	-.016	-.040	-.056	1	.361**	-.012	.736**	.353**
	Sig. (2-tailed)	.182	.342	.630	.877	.017	.845	.626	.497	.	.000	.883	.000	.000
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
TG	Pearson Correlation	-.143	.090	.129	.055	.222**	-.035	-.063	-.007	.361**	1	-.293**	-.002	.981**
	Sig. (2-tailed)	.083	.279	.119	.507	.007	.674	.445	.937	.000	.	.000	.982	.000
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
HDL	Pearson Correlation	.049	-.145	-.183*	-.085	-.016	.014	.022	-.103	-.012	-.293**	1	.072	-.255**
	Sig. (2-tailed)	.550	.079	.026	.307	.851	.869	.788	.214	.883	.000	.	.382	.002
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
LDL	Pearson Correlation	.018	.026	-.018	-.019	.061	-.023	.043	-.067	.736**	-.002	.072	1	-.005
	Sig. (2-tailed)	.826	.751	.825	.821	.461	.779	.607	.415	.000	.982	.382	.	.955
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148
VLDL	Pearson Correlation	-.171*	.077	.128	.066	.208*	-.034	-.079	-.026	.353**	.981**	-.255**	-.005	1
	Sig. (2-tailed)	.038	.353	.122	.425	.011	.878	.342	.750	.000	.000	.002	.955	.
	N	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148	148

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablodan görüleceği üzere, ele alınan parametreler açısından genel olarak istatistik anlamlı yüksek düzeyde ilişkilere rastlanmamıştır. (*) ile gösterilen ve istatistik anlamlılığı belirten bazı ilişkiler elde edilmiştir. Kilo ve BKİ arasında %75, LDL ve TK arasında %73, VLDL ile TG arasında %98 pozitif yönlü anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Diğer ilişki katsayıları %50’nin altında yer aldığı için düşük düzeyde ve önemsizdir.

İlişkilerin ölçülmesinde normal dağılmayan parametreler için Kendall's Tau_b korelasyon katsayısı sonuçları Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9: Kendall's Tau_b İlişki Analizi Sonuçları

Correlations											
		CINSİYET	HIPTANSY	HIPLİPID	KROARTE	MENSURE	DIABSURE	INSLIN	IKILINS	YOGUINS	METFRMN
CINSİYET	Correlation Coefficient	1.000	-.262**	-.007	.012	.	-.117	.036	.134	-.067	.135
	Sig. (2-tailed)	.	.001	.932	.889	.	.158	.662	.107	.420	.103
	N	148	148	148	148	113	148	148	146	147	147
HIPTANSY	Correlation Coefficient	-.262**	1.000	.043	.116	.348**	.126	.018	-.073	.078	.010
	Sig. (2-tailed)	.001	.	.600	.160	.000	.126	.831	.382	.347	.907
	N	148	148	148	148	113	148	148	146	147	147
HIPLİPID	Correlation Coefficient	-.007	.043	1.000	.076	.064	-.201*	-.091	-.038	-.093	-.036
	Sig. (2-tailed)	.932	.600	.	.361	.502	.014	.271	.646	.265	.661
	N	148	148	148	148	113	148	148	146	147	147
KROARTE	Correlation Coefficient	.012	.116	.076	1.000	.037	.112	.148	.030	.176*	-.196*
	Sig. (2-tailed)	.889	.160	.361	.	.699	.176	.072	.722	.033	.017
	N	148	148	148	148	113	148	148	146	147	147
MENSURE	Correlation Coefficient	.	.348**	.064	.037	1.000	.200*	-.052	-.050	.001	.182
	Sig. (2-tailed)	.	.000	.502	.699	.	.033	.582	.605	.990	.055
	N	113	113	113	113	113	113	113	111	112	112
DIABSURE	Correlation Coefficient	-.117	.126	-.201*	.112	.200*	1.000	.337**	.150	.293**	-.082
	Sig. (2-tailed)	.158	.126	.014	.176	.033	.	.000	.070	.000	.324
	N	148	148	148	148	113	148	148	146	147	147
INSLIN	Correlation Coefficient	.036	.018	-.091	.148	-.052	.337**	1.000	.614**	.689**	-.147
	Sig. (2-tailed)	.662	.831	.271	.072	.582	.000	.	.000	.000	.075
	N	148	148	148	148	113	148	148	146	147	147
IKILINS	Correlation Coefficient	.134	-.073	-.038	.030	-.050	.150	.614**	1.000	-.127	.045
	Sig. (2-tailed)	.107	.382	.646	.722	.605	.070	.000	.	.127	.590
	N	146	146	146	146	111	146	146	146	146	146
YOGUINS	Correlation Coefficient	-.067	.078	-.093	.176*	.001	.293**	.689**	-.127	1.000	-.184*
	Sig. (2-tailed)	.420	.347	.265	.033	.990	.000	.000	.127	.	.026
	N	147	147	147	147	112	147	147	146	147	147
METFRMN	Correlation Coefficient	.135	.010	-.036	-.196*	.182	-.082	-.147	.045	-.184*	1.000
	Sig. (2-tailed)	.103	.907	.661	.017	.055	.324	.075	.590	.026	.
	N	147	147	147	147	112	147	147	146	147	147

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

İnsülin ve yoğun insülin arasında %66 orta düzey anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diğer parametreler arasında anlamlı yüksek ilişkiler bulunmamıştır.

Kadın ve erkek hasta grubunda gruplar arası farklılık belirlenmesi için önce Friedman testi ve ardından her bir parametre için farklılığın saptanması amacıyla Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyet açısından boy, BKİ ve kreatinin açısından farklılık vardır ($p < 0.05$). Yani, kadın ve erkek hastalar arasında bu üç değişken için farklı bir

yapı kaydedilmiştir. Diğer değişkenler için hastalar aynı özelliklere sahiptir. Diğer parametreler için istatistik anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Lojistik regresyon analizi için bağımlı değişken olan 1 mg DST kortizol 1 değerinin altı için=0, üstü için=1 olarak kodlanarak binary veriye dönüştürülmüştür. Burada amaç bağımlı değişken üzerinde etkili ve ilişkili olan parametreleri, ilişki derecelerini ve yönünü ortaya koymaktır. Model olmadan ilişkiler ölçülmüş ve fazla sayıda anlamlı ilişkilere rastlanmamıştır. Bu nedenle bir model içinde parametreler yeniden ele alınarak değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
constant	.000	.030	.000	1	1.000	1.000
cinsiyet	.019	.015	1.454	1	.228	1.019
yas	2.182	1.006	4.708	1	.030	8.863
bki	.006	.004	2.146	1	.143	1.006
hiperta	.001	.001	.255	1	.613	.999
hiperlip	.223	.545	.167	1	.683	1.249
hba1c	.805	.503	2.557	1	.110	2.237
diabsure	4.622	1.307	12.498	1	.000	.010

Regresyon çıktılarında görüleceği üzere yaş ve diyabet süresi 1 mg DST kortizol üzerinde anlamlı ve önemli çıkmıştır. Cinsiyet, BKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi ve HbA1c istatistiki açıdan anlamlı ve önemli değildir. Yaş değişkeni exp(b) değeri 8.86 ile en büyük risk unsurudur. Model sonuçlarının güvenilirliğinin belirlenmesi için Cox and Snell R^2 ve Nagelkerke R^2 değerleri elde edilmiştir. Görüleceği üzere her iki kriter %70 değerini geçerek yüksek ilişkiler elde edilmiştir. Sonuç olarak 1 mg DST sonrası serum kortizol değeri 1 $\mu\text{g/dl}$ 'nin altı ve üstü olarak değerlendirildiğinde regresyon modeli uygulanmış, yaş ve diyabet süresinin supresyon derecesi üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Ancak cinsiyet, BKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi ve HbA1c istatistiki olarak anlamlı ve önemli bulunmamıştır.

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	194.828	.828	.738

Modelin uyum iyiliğinin anlamlı olduğu anlaşılmıştır. Modelin sonuçları istatistiki açıdan güvenilir çıkmıştır.

TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM) karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir hastalıktır (35). 2000 yılında 171 milyon diyabetli birey mevcutken 2030 yılında 366 milyon diyabetli birey sayısına ulaşılacağı öngörülmektedir (36). Bu nedenle diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişimi tüm dünyayı ilgilendiren bir sağlık problemi haline gelmiştir.

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir çok değişiklikler oluşur. Koroner arter hastalığı, diyabetik nefropati ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (38,64).

Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir, obez olmayanların da daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir (50). Cushing sendromlu hastalarda ise obezite en sık gözlenen klinik bulgudur. Bu nedenle obez tip 2 diyabetik hastalarda yüksek serum kortizol seviyeleri olabileceği düşüncesi gerçekçi bir beklentidir.

Tanı konulmadığında mortalitesinin yüksek olması, klinik belirti ve bulgularının Cushing sendromu olmadan pek çok klinik durumla beraber bulunması, tarama yapılması gereken grupların iyi belirlenmesini gerektirmektedir. Cushing sendromundaki yüksek morbidite ve mortaliteden genellikle metabolik bozuklukların yol açtığı kardiyovasküler komplikasyonlar sorumludur. Hiperkortizoleminin yol açtığı insülin direnci, periferik dokularda glukoz kullanımını azaltmakta, bozulmuş glukoz toleransı %30-60, aşikar diyabet ise %25- 50'e varan oranlarda rastlanmaktadır (25,26).

Danimarka'da yapılan toplum-bazlı çalışmada 11 yıllık süreçte 166 hastaya Cushing sendromu tanısı konmuştur. 99 hastanın Cushing hastalığı, 48'i adrenal kökenli Cushing sendromunu, 16 hasta ektopik ACTH sendromu ve 3 tanesi ise sınıflandırılmamış olarak bildirilmiştir. Bu yayında insidens yılda 1 milyonda 2 olarak saptanmıştır (2).

İspanya'da insidens milyonda 2.5 vaka (18 yılda 49 hasta) olarak bulunmuştur. Bu iki çalışmada standart mortalite oranı 3.8 olarak bulunmuştur.

Daha sonra Milwaukee bölgesinde 11 yılda 1,5 milyonluk bir popülasyon incelenmiş ve insidens milyonda 5 vaka olarak bulunmuştur.

Yüksek riskli popülasyonlarda yapılan tarama testleri okkült Cushing sendromunun sanıldığından daha fazla olduğunu göstermiştir.

Daha sonra yapılan epidemiyolojik alışmalar Cushing sendromunun hiç de nadir olmadığını göstermiştir. Lebowitz 1996'da kötü kontrollü diyabetes mellitusu olan obezlerde, cerrahi olarak da doğrulanmış Cushing sendromu sıklığını %3.3 olarak bulmuştur (4). Türkiye'de yapılan BKİ> 25 kg/m² olan 100 hastanın incelendiği araştırmada 9 hastaya cerrahi olarak doğrulanmış Cushing sendromu tanısı konmuştur (3).

Yine adrenal insidentaloması olanlarda %10'lara kadar ulaşan subklinik hiperkortizolizm oranları bulunmuştur (65). Bütün bu değerler Cushing sendromu tanısının önemini artırmaktadır.

Tedavi edilmediğinde Cushing sendromu mortalitesi 5 yılda %50'lere ulaşabilmektedir (66).

Cushing sendromunun düşünüldüğünden daha sık görüldüğünün anlaşılması ve morbidite ve mortalitesinin de yüksek olduğunun görülmesi tarama endikasyonlarının net olarak ortaya konmasını sağlamıştır. Cushing sendromu her yaşta görülebilir ve başlangıcı sinsi olabilir. Genellikle klinik olarak tanı konmadan önce 3-5 yıl süre geçmiş olmaktadır.

Kadınlarda biraz daha sık görülmektedir, ektopik ACTH sendromunda ise kadın erkek oranı biraz daha eşit görünmektedir. Bu nedenle yüksek riskli grupların taranması önemlidir. Cushing sendromu düşündürecek tipik klinik bulguların ortaya çıkması 12 yıla kadar uzayabilmektedir (67).

Çalışmamızda Cushing Sendromu sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır. Toplam 148 hastadan sadece 2'sinde Cushing sendromu patolojik olarak doğrulanmıştır. Bu hastalardan biri sürrenal adenoma bağlı Cushing sendromu, diğeri ise hipofizer Cushing hastalığı olarak saptanmıştır. Sıklık oranları üzerine kullanılan laboratuvar metodları ve çalışılan populasyonun özelliklerinin de etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca serum kortizol supresyon derecesine etki eden faktörleri araştırmayı planladık. Hasta yaşı ve diyabet süresinin supresyon derecesine doğru orantılı etki ettiğini saptadık. Ancak cinsiyet, BKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi ve HbA1c faktörlerinin supresyon derecesine etki etmediğini saptadık.

Sonuç olarak kontrolsüz diyabet, obezite gibi yüksek riskli gruplarda Cushing Sendromu olasılığı araştırılmalı, sonuçlar değerlendirilirken 1mg DST sonrası serum kortizol supresyonu üzerine etkili faktörlerde göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZET

Cushing Sendromu sıklığı değişik toplumlarda milyonda 2.5 ila 5 arasında bildirilmekle beraber, yüksek riskli popülasyonlarda yapılan tarama testleri okkült Cushing sendromunun sanıldığından daha fazla olduğunu göstermiştir. Kötü kontrollü diyabetes mellitusu olan obezlerde, cerrahi olarak da doğrulanmış Cushing sendromu sıklığını %3.3-9 arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda obez, kontrolsüz Tip2 DM'u olan hastalarda Cushing Sendromu sıklığını belirlemeyi amaçladık.

113 kadın, 35 erkek Tip 2 DM'lu hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş, cins, BKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabet süresi, tedavi rejimleri, biyokimyasal verileri değerlendirilmiş, 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) tarama testi olarak tüm hastalara uygulanmıştır. 1 mg DST sonrası serum kortizol değeri > 1.8 mikrogram/dl olan hastalara tanı testi olarak 2 gün 2 mg DST yapılmıştır. Analizler SPSS 11.5 sürümü yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra parametreler arası ilişkilerin analizinde normal dağılan veriler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılmayan veriler için Kendall's Tau_b korelasyon analizi uygulanmıştır. Çalışmanın diğer aşamasında grup farklılıklarının sınanmasına yönelik Friedman ve Mann_Whitney_U testleri uygulanmıştır. Son aşamada lojistik regresyon modeli içinde ilişkiler belirlenmeye çalışılmış ve model yorumlanmıştır.

148 hastanın 9 unda 1 mg Deksametazon sonrası kortizol değeri > 1.8 mikrogram/dl bulunmuş, bu hastalara 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testi uygulanmıştır. Sadece 2 hastada Cushing sendromu patolojik olarak doğrulanmıştır. Bu hastalardan biri sürrenal adenoma bağlı Cushing sendromu, diğeri ise hipofizer Cushing hastalığı olarak saptanmıştır. Cushing Sendromu sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması $53,98 \pm 10,34$, erkek hastaların yaş ortalaması $50,82 \pm 8,5$ olarak bulunmuştur. Hastaların BKİ ortalaması $33,77 \pm 5,55$, 1 mg deksametazon sonrası serum kortizol ortalaması $1,64 \pm 5,62$ µg/dl olarak bulunmuştur. 1 mg DST sonrası serum kortizol değeri 1 µg/dl'nin altı ve üstü olarak değerlendirildiğinde regresyon modeli uygulanmış, yaş ve diyabet süresinin

supresyon derecesi üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Ancak cinsiyet, BKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi ve HbA1c istatistik olarak anlamlı ve önemli bulunmamıştır.

Kontrolsüz diyabet, obezite gibi yüksek riskli gruplarda Cushing Sendromu olasılığı araştırılmalı, sonuçlar değerlendirilirken 1mg DST sonrası serum kortizol supresyonu üzerine etkili faktörlerde göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Newell-Price J ,Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and Newell-Price differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19: 647-672.
2. Lindholm J, Juul S, Jorgensen Jo ve ark. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *JCEM* 2001;86 (1):117-23 .
3. Kadioğlu P, Tiryakioğlu O, Yirmibeşçik S ve ark. Screening for Cushing's syndrome in obese patients: is it really necessary? Presented at the Endocrine Society Meeting. New Orleans, Louisiana 2004 June 16-19.
4. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD ve ark. Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol* 1996; 44 (6):717-22.
5. James Findling, Hershel Raff. Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005; 6: (34).
6. Hellman L, Nakada F, Curti J, Weitzman ED, Kream J, Roffwarg H, Ellman S, Fukushima DK and Gallagher TF. Cortisol Is Secreted Episodically by Normal Man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 30, No. 4 411-422.
7. Tomoshige Kino and George Chrousos, MD. Glucocorticoids (Synthesis, action, physiology). *Endotext.com*
8. Alesci S, De Martino MU, Ilias I, Gold PW, Chrousos GP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: from basic mechanisms to clinical aspects. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:1-19.
9. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Dawn EW. Livingstone, Owe Johnson and Brian R. Walker. Tissue-Specific Dysregulation of Cortisol Metabolism in Human

Obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 86, No. 3 1418-1421

10. Plager JE and Matsui N. An in Vitro Demonstration of the Anti-insulin Action of Cortisol on Glucose Metabolism Endocrinology Vol. 78, No. 6 1154-1158.
11. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, and Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1 Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 89, pp. 9991-9995, November 1992
12. George Davey Smith, DSc; Yoav Ben-Shlomo, BSc, MBBS, MRCP, FFPHM, PhD; Andrew Beswick, BSc; John Yarnell, MBChB, DPH, MSCM, MD, MFPHM (Ire), FFPHM; Stafford Lightman, MBChB, PhD, FMedSci; Peter Elwood, DSc, MD, FRCP, FFPHM Cortisol, Testosterone, and Coronary Heart Disease Prospective Evidence From the Caerphilly Study . *Circulation*. 2005;112:332-340
13. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *JCEM* 2003;88(12):5593-602.
14. Ritchie M, Sheridan B, Fraser R, Hadden DR, Kennedy AL, Riddell J, Atkinson AB. Studies on the Pathogenesis of Hypertension in Cushing's Disease and Acromegaly *Q J Med* 1990; 76: 855-867C.
15. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;20(3):467-82.
16. W. Tenschert, P. Baumgart, P. Greminger, W. Vetter, H. Vetter. Pathogenetic Aspects of Hypertension in Cushing's Syndrome 1985 *Cardiology* Vol 17 sup 1
17. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2(8299):646-649.
18. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(12):791-803.
19. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994;15(6):752-787.

20. Popovic V, Micic D, Nesovic M, Howlett T, Doniach I, Kendereski A, Djordjevic P, Manojlovic D, Micic J, Besser M. Cushing's disease cycling over ten years. *Exp Clin Endocrinol*. 1990 Nov;96(2):143-8.
21. De Groot LJ (ed): *Endocrinology*, 5 ed. Philadelphia, WB Saunders, Volume:1, s:433, 2001.
22. Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Intern Med* 1981;141:215-219.
23. Bouzas EA, Mastorakos G, Friedman TC, Scott MH, Chrousos GP, Kaiser-Kupfer ML. Posterior Subcapsular Cataract in Endogenous Cushing Syndrome: An Uncommon Manifestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:3497-3500.
24. Bouzas EA, Mastorakos G, Chrousos GP, Kaiser-Kupfer MI. Lisch nodules in Cushing's disease. *Arch Ophtalmol* 1993, April, 111(4);439-40.
25. Boscaro, M., Barzon, L., Fallo, F. & Sonino, N. (2001) Cushing's syndrome. *Lancet*, 357, 783-791
26. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G et al, The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome . *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:327-329
27. Faggiano A, Pivonello R, Melis D et al. Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure. *JCEM* 2003;88 (5):2076-80.
28. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2003 Feb;50(1):1-7.
29. M. Minetto, G. Reimondo, G. Osella, M. Ventura, A. Angeli and M. Terzolo Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome osteoporosis international *Osteoporos Int* (2004) 15: 855-861
30. James Findling, Hershel Raff. Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005; 6: (34).

31. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F Subclinical. Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma; Clin Endocrinol 1998; 48:89-97.
32. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasiliou V, Alevizaki C, Thalassinou N. Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. Clinical Endocrinology. 1998; 49(2):165-171.
33. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA ve ark. Urinary free cortisol and cortisone determined by high liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. JCEM 1997;82:151-5.
34. Dimitris A. Papanicolaou, Nancy Mullen, Ioannis Kyrou, and Lynette K. Niemann Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. JCEM 2002;87(10):4515-4521.
35. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. 14.th Edition. Lippincott Williams-Wilkins, 2005
36. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030 Diabetes care 27:1047-1053, 2004.
37. WHO Prevalence of diabetes in the WHO European Region-Country and regional data.
38. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
39. Satman I, Yılmaz T, Bostar I et al. Diabetes Epidemiology Study in Turkey : First Step Data results. Diabetes;47:A384,1480 ,1998
40. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.Güneş Kitabevi ,2003
41. Zimmet P, McCarthy D. Diabetes 1994 to 2010 Global Estimations and Projections. Melbourne: International Diabetes Institute,1994
42. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th edition WB. Saunders Company
43. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes Realistic estimates for the year,2000

44. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM: Nonketotic diabetes :insulin deficiency or insulin resistance .AM J Med 60:80-88,1976
45. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TDR, Peto J: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes :estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations .Metabolism 28:1086-1096,1979
46. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG: Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus .Diabetes Care 5:353-363,1982
47. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN: Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients .Diabetes Care 17:30-36,1994
48. Weir GC, Leahy JL: Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus .Joslin's Diabetes Mellitus .C Ronald Kahn ,Gordon C Weir(Editors) 13th Ed.1994, Lea and Febiger, USA, p240-264
49. Clark A, Charge SB, Badman MK, et al. "Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes "Biochem Soc Trans;24(2):594-9,1996
50. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DF, Hartz AJ, Kalkoff RK, Adams PW: Relationship of body fat distribution to metabolic complication of obesity .J Clin Endocrinol Metab 54:254-260,1982.
51. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T and et al. "Effects of Trp 64 Arg mutation in the beta3 adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution ,glycemic control and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients".Diabetes Care 1997;20(12):1887-90
52. Girard J: Leptin links obesity and insulin resistance .Diabetes and Metabolism 1997;23(supp3):16-24

53. Uysal KT, Wiesbrock SM and Hotamisligil GS: Functional analysis of TNF receptors in TNF- α mediated insulin resistance in genetic obesity. *endocrinology* 1998;139(12):4832-7
54. Butkiewicz EK, Leibson C, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA: Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 18:1187-1190, 1995
55. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP, Mizon PS, Clark WS, Phillips LS: Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 44:79-85, 1995
56. Haris MI: Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 12:464-474, 1989.
57. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW: Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance or normal glucose tolerance. *Diabetes* 36:730-739, 1987
58. Uusitupa MJ, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 11:1175-1184, 1993
59. Zimmet PZ: Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. *Diabetes Care* 15:232-252, 1992
60. Haris MI, Couric CC, Reiber G, Boyko E, Stern M, Bennet P (Eds): *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ. no. 95-1468)
61. Newman B, Selby JV, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD: Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 30:736-738, 1987
62. Weir GC, Leahy JL: Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus. *Joslin's Diabetes Mellitus*. C Ronald Kahn, Gordon C Weir (Editors) 13th Ed. 1994, Lea and Febiger, USA, p240-264

63. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA: Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20:87-93,1981
64. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol*;62:1109-1112,1988
65. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin Noerth Am* 2001;30 (3):729-47.
66. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13:597-614.
67. Popovic V, Micic D, Nesovic M, Howlett T, Doniach I, Kendereski A, Djordjevic P, Manojlovic D, Micic J, Besser M. Cushing's disease cycling over ten years. *Exp Clin Endocrinol*. 1990 Nov;96(2):143-8.