

Konya'daki talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansı

Ahmet Sert¹, Canan Uçar Albayrak², Ümran Çalışkan², Mehmet Emre Atabek³

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ²Çocuk Hematoloji ve ³Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalları, Konya

Amaç: Bu çalışmanın amacı Konya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bölümü'nde izlenen beta-talasemi majörlü hastalardaki, diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans sıklığını değerlendirmek ve beta-talasemi majöre eşlik eden şelasyon tedavisine uyum, diyabet için aile hikayesi ve hastaların demografik özelliklerinin diyabet patogenezindeki olası rolünü araştırmaktır. **Yöntem:** Talasemi majör tanısı ile izlenen yaş ortalaması 9.56 ± 5.59 (yıl) olan 51 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalara oral glukoz tolerans testi uygulandı. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinin sonuçları Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre yorumlandı. **Bulgular:** Talasemi majörlü hastalar arasında bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 10 (51 hastanın 5'i), diyabet sıklığı ise % 10 (51 hastanın 5'i) olarak bulundu. Ferritin düzeyi anormal glukoz toleranslı talasemili hastalarda normal glukoz toleranslı hastalara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anormal glukoz toleranslı hastaların hiçbirinde diyabet için aile hikayesi yoktu. Anormal glukoz toleranslı talasemik hastaların birinde HCV-RNA pozitif bulundu. **Sonuç:** Bu çalışma merkezimizdeki talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının literatürdeki daha önce bildirilen sonuçlara benzer olduğunu göstermektedir. Talasemi majörlü hastaların tamamı sadece açlık glukozuyla doğrudan tanı almadığı için talasemik hastalarda anormal glukoz toleransının teşhisi için OGTT yapılmasını öneriyoruz. Yüksek serum ferritin konsantrasyonunun talasemi majörlü hastalarda anormal glukoz toleransı için bir risk faktörüdür.

Anahtar kelimeler: Bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, talasemi majör

The prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in patients with beta-thalassemia major in Konya

Objective: The aim of the study was to evaluate the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in beta-thalassemia major patients who had been observed in the Pediatric Hematology Unit, Department of Pediatrics, Selçuk University, Meram Faculty of Medicine, Konya and to study the possible role of demographic characteristics of patients, family history of diabetes and compliance with iron-chelation therapy in the pathogenesis of diabetes associated with beta-thalassemia major. **Methods:** 51 patients with thalassemia major were chosen for this evaluation. Mean age was 9.56 ± 5.59 years. Oral glucose tolerance test was applied for the study group. Blood samples were taken at 0, 30, 60, 90, and 120 minutes and the results were interpreted according to the criteria published by World Health Organization. **Results:** The prevalence of impaired glucose tolerance was 10% (5 of 51) and that of diabetes was 10% (5 of 51) among patients with thalassemia major. The ferritin level was high in thalassemic patients with abnormal glucose tolerance compared to those with normal glucose tolerance; the level was not statistically significant. None patients with abnormal glucose tolerance had a positive family history of diabetes. HCV-RNA was found positive in one of thalassemic patients with abnormal glucose tolerance. **Conclusion:** This study shows that the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the patients with thalassemia major in our center were similar to results of previous reports in the literature. Because not all of the patients with thalassemia major could be correctly diagnosed by fasting glucose alone, we suggest that use OGTT for the diagnosed of abnormal glucose tolerance in thalassemic patients. High serum ferritin concentration is a risk factor of abnormal glucose tolerance in patients with thalassemia major.

Key words: Impaired glucose tolerance, diabetes, thalassemia major.

Genel Tıp Derg 2009;19(1): 1-8

Yazışma adresi: Dr.Ahmet Sert, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya

e-posta: ahmetsert2@hotmail.com

Talasemide komplikasyonlardan en sık görülen endokrin organlarla ilgili olanlardır. Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin

komplikasyonlardan biridir. Diyabet sıklığı % 2.3-24 arasında bildirilmektedir (1-3). Akdeniz ülkelerinde bozulmuş glukoz toleransının insidensi % 11-24 ve diyabetin insidensi % 2-10 arasında değişirken, İngiltere’de bozulmuş glukoz toleransının insidensi % 33 ve diyabetin insidensi % 24’tür (4,5).

Talasemik hastalarda diyabetin gelişimi başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği yüzündendir (6,7). Yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diyabet öyküsünün varlığı, hepatite yol açan virüs enfeksiyonları ve puberte durumu risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (5). Serum ferritin düzeyleri insülin direnci geliştirmekte önemli rol oynamasına rağmen katkıda bulunan başka faktörler de vardır. Kronik HCV enfeksiyonları diyabet oluşumunda önemli, bağımsız bir risk faktörüdür. Demire bağlı karaciğer hasarı HCV enfeksiyonu ile artmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu insülin direncinin gelişiminde önemli bir nedendir (8).

Bu çalışmanın amacı Konya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bölümü’nde izlenen beta-talasemi majörlü hastalardaki, diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans sıklığını değerlendirmek ve beta-talasemi majöre eşlik eden şelasyon tedavisine uyum, diyabet için aile hikayesi ve hastaların demografik özelliklerinin diyabet patogeneziindeki olası rolünü araştırmaktır.

Yöntem

Çalışma Grupları

Çalışma; 2004-2006 tarihleri arasında iki yıl süreyle yapıldı. Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısı almış ve takip edilmekte olan 51 hasta (27 kız, 24 erkek, ortalama yaş: 9.56 ± 5.59 yıl, yaş aralığı 2-21, median yaş: 8.5 yıl) alındı. Hastalar hemoglobin düzeylerini 9.5 g/dL üzerinde tutmak için her 2-8 haftada bir vücut ağırlığı başına 15 mL eritrosit süspanasyonu alıyordu. Ancak bazı hastaların tedaviye uyumları iyi değildi. Demir şelatörü olarak Desferoksamin 30-50 mg/kg/gün dozunda, haftada 5 gün olacak şekilde önerildi, ancak tedaviye uyumları farklı düzeyde idi. Desferoksamin subkutan infüzyonla gece boyu 8-12 saatte veriliyordu. 51

hastanın tamamı talasemi majör tanısı almıştı ve hastaların hiçbiri çalışmadan önce diyabet tanısı almamıştı. Ailelere araştırmanın amacı açıklandıktan sonra kan tetkikleri için izin alındı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı ve standart formdaki bilgiler dolduruldu. Çalışma formuna şunlar kaydedildi: yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), kan transfüzyonuna başlama yaşı, şelasyon tedavi süresi, kan transfüzyon sıklığı, Tanner sınıflamasına göre puberte evresi, son 6 ay içindeki serum ferritin düzeyi, demir şelasyon tedavisine uyum, hepatit B yüzey antijeni ve hepatit C antikörleri, ailede diyabet hikayesi. Boy, duvara tespit edilmiş stadiometre; ağırlık ise dengeli tartı ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi boyun metre cinsinden karesinin ağırlığa oranı $\{Ağırlık (kg) / Boy (m^2)\}$ olarak hesaplandı.

Tanımlar ve oral glukoz tolerans testi

OGTT diyabetik olmayan hastalara gece açlığından sonra sabah 08.00-10.00 saatleri arasında yapıldı. Glukoz 1.75 g/kg dozunda en fazla 75 gram ağızdan verildi ve 0-120. dakikalar arasında 30 dakikada bir seri kan örnekleri plazma glukozu ölçümü için alındı. Bu çalışmada kriter olarak Dünya Sağlık Örgütü’nün kriterleri kullanıldı (9). Buna göre bozulmuş glukoz toleransı için OGTT’de 2. saat kan glukozu ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ve < 200 mg/dl (11.1 mmol/l), açlık glukozu ≥ 110 mg/dl ve < 126 mg/dl değerleri kabul edildi. Diyabeti tanımlamak için OGTT’de 2. saat kan glukozu ≥ 200 mg/dl ve/veya açlık glukozu ≥ 126 mg/dl değerleri kullanıldı.

Laboratuvar Yöntemleri

Gece açlığından sonra sabah aç karnına 08.00-10.00 arasında 0. dakika glukoz için kan alındıktan sonra oral glukoz yüklemesini takiben glukoz ve insülin düzeyi ölçümü için venöz kan örnekleri 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda alındı. Bütün numuneler cam tüplere alındı. Bütün numuneler bekletilmeden fakültemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Santrifüj edilip ayrılan plazmadan glukoz ve insülin ölçüldü. Plazma glukozu, Beckman Coulter synchron LX 20 cihazında aynı marka kitle spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. İnsülin, Beckman Coulter DXI 800 cihazında aynı marka kitle kemilüminesans yöntemle çalışıldı. Plazma ferritin konsantrasyonu Beckman Coulter DXI 800 cihazında aynı marka kitle kemilüminesans yöntemle dilüsyonel olarak çalışıldı. Oral glukoz tolerans

testini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri kullanıldı. Hepatit B yüzey antijeni Biokit Ref: 3000-1130 Biomerieux Davinci cihazı (made in Germany), Hepatit B yüzeyine karşı antikor Biokit Ref: 3000-1101 Biomerieux Davinci cihazı (made in Germany) ve hepatit C antikor Biokit Ref: 3000-1115 Biomerieux Davinci cihazı (made in Germany) ile fakültemiz merkez mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Antikorlar bütün hastalarda solid faz radyoimmünassay yöntemi ile çalışıldı.

İstatiksel Yöntemler

Veriler ortalama değerleri \pm standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklar değişkenlerin dağılımına göre parametrik ve nonparametrik testler kullanılarak belirlendi. Korelasyon analizleri değişkenlerin dağılımına göre Pearson korelasyon testi kullanılarak belirlendi. Multivariate analiz univariate analizde %5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişkenler kullanılarak uygulandı. İstatiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak tanımlandı. Veriler bilgisayarda paket istatistik programı kullanılarak analiz edildi (SPSS, versiyon 10.1).

Bulgular

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısı almış ve takip edilmekte olan 51 hasta (27 kız, 24 erkek, ortalama yaş: 9.56 ± 5.59 yıl, yaş aralığı 2-21, median yaş: 8.5 yıl) alındı. Çalışma grubunun genel

özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kız ve erkek hastalar arasında yaş, ağırlık, boy, VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyleri, açlık plazma glukoz seviyesi, açlık plazma insülin seviyesi açısından fark gösterilemedi. Çalışmamıza alınan 51 talasemi majörlü hastanın 41'inde (% 80.4) normal glukoz toleransı, 5'inde (% 9.8) bozulmuş glukoz toleransı, 5'inde (% 9.8) diyabet vardı. Erkek ve kız hastaların OGTT sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Erkek ve kız hastaların 120. dakika insülin düzeyleri sırasıyla $3,58 \pm 2,96$ micIU/mL ve $5,88 \pm 4,70$ micIU/mL idi. Kız hastalarda 120. dakika insülin düzeyleri erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

n= 51	X \pm Sx	min	max
Cinsiyet (erkek/kız) (27/24)			
Yaş (yıl)	9.56 \pm 5.59	2	21
Ağırlık (kg)	26.15 \pm 12.21	8	60
Boy (cm)	122.3 \pm 23.7	72	165
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16.4 \pm 2.3	12.43	23.66
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	10.06 \pm 8.05	2	45
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	3.64 \pm 4.12	0	18
Transfüzyon sıklığı (hafta)	3.63 \pm 0.96	1	8
Ferritin (ng/mL)	3573.8 \pm 2613.2	775	9844
Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)	90.9 \pm 16.1	68	145
Açlık plazma insülin seviyesi (micIU/mL)	3.1 \pm 2.1	0.26	11.75

Tablo 2. Hastaların oral glukoz tolerans testi sonuçları

	Erkek	min	max	Kız	min	max	P
0. dakika glukoz (mg/dL)	90.58 \pm 19.15	74	126	91.19 \pm 13.20	68	145	0.896
30. dakika glukoz (mg/dL)	126.79 \pm 36.24	76	209	137.59 \pm 35.66	71	250	0.289
60. dakika glukoz (mg/dL)	130.04 \pm 47.72	82	265	141.22 \pm 45.80	84	310	0.398
90. dakika glukoz (mg/dL)	118.96 \pm 42.36	86	230	128.63 \pm 31.38	75	280	0.355
120. dakika glukoz (mg/dL)	107.83 \pm 45.27	62	210	112.30 \pm 30.65	54	240	0.679
0. dakika insülin (micIU/mL)	3.04 \pm 2.40	0.26	6.89	3.26 \pm 1.84	0.43	11.75	0.713
30. dakika insülin (micIU/mL)	10.47 \pm 10.45	0.45	48.07	11.66 \pm 10.98	0.41	33.75	0.471
60. dakika insülin (micIU/mL)	9.46 \pm 12.83	1.2	78.8	13.79 \pm 16.07	0.2	51.9	0.296
90. dakika insülin (micIU/mL)	6.42 \pm 6.68	1.0	45.65	11.02 \pm 10.90	0.2	25.23	0.080
120. dakika insülin (micIU/mL)	3.58 \pm 2.96	0.36	19.51	5.88 \pm 4.70	0.26	10.11	0.045*

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Bozulmuş glukoz toleransı

Bozulmuş glukoz toleransı saptanan 3'ü kız 2'si erkek 5 hastaya (% 9.8) OGTT sonuçlarına göre tanı konuldu. Tablo 3'da bozulmuş glukoz toleranslı hastaların kan glukoz düzeyleri gösterilmiştir. Ortalama yaşları 9.35 ± 3.55 yıl (aralık 5-15 yaş) ve transfüzyona başlama yaşı 6-36 ay arasında değişti (ortalama= 15.40 ± 11.91 ay) ve bütün hastaların uyumu kötü olmakla birlikte demir şelasyon tedavi süresi 0-12 yıl arasında idi (ortalama= 3.25 ± 2.24 yıl). Serum ferritin konsantrasyonu 967.6-7800 ng/mL arasında idi (ortalama= 3152.32 ± 2105.23 ng/mL) (Tablo 4). Hastaların hiçbirinde hepatit C ve hepatit B enfeksiyonu yoktu. Hastaların hiçbirinde diyabet için pozitif aile öyküsü yoktu.

Diyabet

Beta talasemi majörlü 51 hastanın 3'ü erkek 2'si kız olmak üzere 5'inde (% 9.8) diyabet tespit edildi. Tablo 3'te diyabetli hastaların kan glukoz düzeyleri gösterilmiştir. Ortalama tanı yaşı 14.60 ± 6.35 yıl (aralık 4-21 yaş) idi. Hastaların hiçbirinde diyabet belirtisi olmamakla birlikte, tamamında (% 100) asemptomatik hiperglisemi vardı. Ortalama transfüzyona başlama yaşı 6.00 ± 1.87 ay idi ve bütün hastaların uyumu kötü olmakla birlikte ortalama şelasyon tedavi süresi 3.60 ± 5.37 yıl idi. Serum ferritin düzeyi $1286-9650$ ng/mL arasında değişti (ortalama= 7380.40 ± 3489.37 ng/mL) (Tablo 4). Hastaların 1'inde (% 20) hepatit C enfeksiyonu vardı ve hastaların hiçbirinde hepatit B enfeksiyonu yoktu.

Tablo 3. Bozulmuş Glukoz Toleranslı Ve Diyabetli Hastaların Plazma Glukoz Seviyeleri

Hasta no	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Açlık plazma glukozu (mg/dL)	120. dk plazma glukozu (mg/dL)	
	Cinsiyet	Yaş (yıl)		
1	K	5	96	150
2	E	11	75	150
3	K	14	74	143
4	E	10	94	145
5	K	7	125	167
	Diyabet			
1	E	4	126	193
2	E	16	130	227
3	E	21	145	240
4	K	17	126	198
5	K	15	115	210

Hastaların hiçbirinde diyabet için pozitif aile öyküsü yoktu.

Normal glukoz toleransı olan hastalar ile bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların karşılaştırılması

Normal glukoz toleranslı hastalar ile bozulmuş glukoz toleranslı hastalar karşılaştırıldığında ortalama yaş, ağırlık, boy, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyi, açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi ve 120. dk insülin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak ortalama 120. dk glukoz düzeyi bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda normal glukoz toleransı olan hastalara göre daha yüksekti (151 ± 9.46 mg/dL, 97.00 ± 19.67 mg/dL) ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 4. OGTT sonuçlarına göre sınıflandırılan hastaların özellikleri

	Normal	min	max	Bozulmuş Glukoz Toleransı	min	max	Diyabet	min	max
n	41			5			5		
Yaş (yıl)	8.97 ± 5.5	2	21	9.35 ± 3.55	5	14	14.60 ± 6.35	4	21
Ağırlık (kg)	24.35 ± 10.90	8	56	29.80 ± 14.68	17	53	37.20 ± 16.03	15	60
Boy (cm)	119.23 ± 23.31	72	165	130.88 ± 22.68	106.8	161	139.76 ± 23.29	99.5	160
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16.30 ± 2.13	12.43	23.66	19.39 ± 2.51	14.45	20.44	18.08 ± 3.35	15.15	23.43
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	9.90 ± 7.80	2	45	15.40 ± 11.91	6	36	6.00 ± 1.87	3	8
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	3.69 ± 4.22	0	18	3.25 ± 2.24	0	6	3.60 ± 5.37	0	12
Transfüzyon sıklığı (hafta)	3.61 ± 1.02	1	8	3.60 ± 0.89	2	4	3.80 ± 0.45	3	4
Ferritin (ng/mL)	3161.10 ± 2206.2	775	9844	3152.32 ± 2105.23	968	5534	7380.40 ± 3489.37	1286	9650
Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)	86.10 ± 8.35	68	105	92.80 ± 20.73	74	125	128.40 ± 10.83	115	145
Açlık insülin seviyesi (micIU/mL)	3.05 ± 1.72	0.26	6.89	2.70 ± 1.79	1.28	5.65	4.47 ± 4.47	0.43	11.75
120. dk glukoz (mg/dL)	97.00 ± 19.67	54	134	151 ± 9.46	143	167	177.60 ± 66.70	103	240
120. dk insülin (micIU/mL)	4.66 ± 4.25	0.26	19.51	6.45 ± 4.02	2.72	12.6	4.24 ± 3.26	0.37	8.22

Normal glukoz toleransı olan hastalar ile diyabetli hastaların karşılaştırılması

Normal glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastalar karşılaştırıldığında ortalama yaş, ağırlık, ferritin düzeyi, açlık glukoz düzeyi ve 120. dk glukoz düzeyi diyabetli hastalarda daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Boy, VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, açlık insülin seviyesi ve 120. dk insülin düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Bozulmuş glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastaların karşılaştırılması

Bozulmuş glukoz toleranslı hastalar ile diyabetli hastalar karşılaştırıldığında ferritin ve açlık glukoz seviyeleri diyabetli hastalarda daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Yaş, ağırlık, boy, VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, açlık insülin seviyesi, 120. dk glukoz ve 120. dk insülin düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Anormal glukoz toleransı için risk faktörleri

Bozulmuş glukoz toleranslı ve diyabetli hastalar birleştirildikten sonra anormal glukoz toleranslı hastalar belirlendi. Daha sonra hastalar normal glukoz toleranslı (n=41) ve anormal glukoz toleranslı hastalar (n=10) olarak gruplandırıldı. Anormal

glukoz toleransına eşlik eden risk faktörleri değerlendirildi.

Anormal glukoz toleransına eşlik eden faktörler 0. dakika kan glukoz seviyesi ve 120. dakika kan glukoz seviyesi idi. Serum ferritin düzeyi anormal glukoz toleransı gelişen hastalarda yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Talasemi majörlü hastalarda incelenen bütün değişkenler değerlendirildiği zaman 0. dakika kan glukozu ile yaş, ağırlık, boy, VKİ, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; ilk kan transfüzyon yaşı ile arasında ise negatif ilişki saptandı. 0. dakika kan glukozu ile yaş ve ferritin düzeyi arasındaki pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 0. dakika insülin düzeyi ile yaş, ağırlık, boy, şelasyon tedavi süresi ve ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı ve transfüzyon sıklığı ile arasında ise negatif ilişki saptandı. 120. dakika kan glukozu ile yaş, ağırlık, boy, VKİ, şelasyon tedavi süresi, transfüzyon sıklığı, ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; ilk kan transfüzyon yaşı ile arasında ise negatif ilişki saptandı. 120. dakika kan glukozu ile yaş, ağırlık, boy ve ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. 120. dakika insülin düzeyi ile yaş, ağırlık, boy, şelasyon tedavi süresi ve ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki; VKİ, ilk kan transfüzyon yaşı ve transfüzyon sıklığı ile arasında ise negatif ilişki saptandı (Tablo 6).

Tablo 5. Normal ve anormal glukoz toleranslı hastaların özelliklerinin korelasyonu

Hastaların özellikleri	Normal	min	max	Anormal	min	max	P
n	41			10			
Yaş (yıl)	8.97±5.5	2	21	11.98±5.58	4	21	0.149
Ağırlık (kg)	24.35±10.90	8	56	33.50±15.01	15	60	0.096
Boy (cm)	119.23±23.31	72	165	135.32±22.17	99.5	161	0.061
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16.30±2.13	14.45	23.43	17.24±2.93			0.361
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	9.90±7.80	2	45	10.70±9.44	3	36	0.098
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	3.69±4.22	0	18	3.43±3.88	0	12	0.850
Transfüzyon sıklığı (hafta)	3.61±1.02	1	8	3.70±0.67	2	4	0.738
Ferritin (ng/mL)	3161.10±2206.2	775	9844	5266.36±3513.82	968	9650	0.098
Açlık glukoz seviyesi (mg/dL)	86.10±8.35	68	105	110.60±24.40	74	145	0.011*
Açlık insülin seviyesi (micIU/mL)	3.05±1.72	0.26	6.89	3.58±3.34	0.43	11.75	0.633
120. dk glukoz (mg/dL)	97.00±19.67	54	134	164.30±47.05	103	240	0.01*
120. dk insülin (micIU/mL)	4.66±4.25	0.26	19.51	5.34±3.64	0.37	12.60	0.615

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 6. Glukoz metabolizmasıyla diğer parametreler arasında Pearson korelasyonu

	r	P
0. dakika kan glukoza		
Yaş (yıl)	0.279	0.047*
Ağırlık (kg)	0.253	0.073
Boy (cm)	0.209	0.141
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0.198	0.164
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.216	0.127
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.013	0.930
Transfüzyon sıklığı (hafta)	0.135	0.345
Ferritin (ng/mL)	0.535	0.0001*
0. dakika insulin		
Yaş (yıl)	0.189	0.175
Ağırlık (kg)	0.179	0.208
Boy (cm)	0.252	0.074
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0.052	0.719
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.081	0.570
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.086	0.548
Transfüzyon sıklığı (hafta)	-0.155	0.279
Ferritin (ng/mL)	0.067	0.643
120. dakika kan glukoza		
Yaş (yıl)	0.301	0.032*
Ağırlık (kg)	0.344	0.013*
Boy (cm)	0.353	0.011
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0.152	0.286
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.013	0.929
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.150	0.293
Transfüzyon sıklığı (hafta)	0.049	0.733
Ferritin (ng/mL)	0.475	0.0001*
120. dakika insulin		
Yaş (yıl)	0.158	0.270
Ağırlık (kg)	0.122	0.392
Boy (cm)	0.207	0.145
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0.058	0.688
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	-0.043	0.762
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	0.244	0.085
Transfüzyon sıklığı (hafta)	-0.221	0.119
Ferritin (ng/mL)	0.128	0.369

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tartışma ve sonuç

Ülkemizde beta talasemi majörlü hastalarda anormal glukoz dengesi üzerine yapılmış fazla veri

bulunmamaktadır. Yaprak ve ark (10) tarafından yapılan 10 yaş ve üzerindeki talasemi majörlü 75 olguyu kapsayan çalışmada diyabet sıklığı % 9.3, Canpolat ve ark (11) tarafından 19 kız ve 14 erkekten oluşan 33 talasemi majörlü hasta üzerinde yapılan çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %12.1, diyabet sıklığı % 6, Dedeoğlu ve ark (12) tarafından yaşları 3.5-17 yıl arası değişen 13'ü kız 7'si erkek, 12'si prepubertal 8'i pubertal toplam 20 beta talasemi majörlü hasta üzerinde yapılan çalışmada 20 hastanın 4'ünde (% 20) bozulmuş glukoz toleransı, Güler ve ark (13) tarafından 12'si kız ve 11 'si erkek toplam 23 talasemi majörlü hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların 3'ünde (% 12.9) bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Çalışmamızda 51 beta talasemi majörlü hastanın diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının sıklığı araştırılmış olup diyabet sıklığı % 9.8 ve bozulmuş glukoz toleransının sıklığı ise % 9.8 olmak üzere toplam 10 hastada (% 19.6) anormal glukoz toleransı tespit edilmiştir.

Yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diyabet öyküsünün varlığı, hepatit virüs enfeksiyonları, puberte bulgularının varlığı risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (1-5,14). Serum ferritin düzeyi anormal glukoz toleransı gelişen hastalarda yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızın demir şelasyon tedavisine uyumu iyi değildi. Anormal glukoz toleransı tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde ailede diyabet öyküsü yoktu, bununla birlikte normal glukoz toleransı tespit edilen hastaların üçünde ailede diyabet öyküsü vardı. Diyabet tespit edilen hastalarımızın birinde HCV serolojisi pozitif olup diğer hastalarımızın tamamında HBV ve HCV serolojisi negatif idi. Çalışmamızdaki 51 hastanın 14'ü (9 kız, 5 erkek) puberteye girmişti. Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalardan sadece 1'i, diyabetli hastalardan ise sadece 3'ü puberteye girmişti. Çalışmamızda olduğu gibi talasemi majörde anormal glukoz toleransının gelişiminde birçok risk faktörü rol oynayabilmektedir.

Çalışmamızda talasemi majörlü hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına neden olan faktörler de araştırılmıştır. Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığı açısından bozulmuş glukoz toleransı sıklığı kızlarda daha yüksek iken erkeklerde bu oran daha düşüktü (3 kızda, 2 erkekte). Oral glukoz tolerans

testinin sonuçlarına göre kızlarda daha yüksek bir oranda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı beklenirken erkeklerle birbirlerine yakın değerlerin çıkması vaka sayımızın azlığına bağlı olabilir. Bu çalışma ile cinsiyet açısından kız-erkek farklılığı saptanmamıştır. Gamberini ve ark (14) tarafından İtalya'da yapılan çalışmada talasemi majörlü hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı insidansı araştırılmış olup cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. 29 ülkede takip edilen 3817 talasemi majörlü hastayı kapsayan başka bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı kızlarda % 8, erkeklerde % 5.1; diyabet sıklığı kızlarda %2.7, erkeklerde % 3.5 bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş arttıkça bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet sıklığı artmıştır (15).

Beta talasemili hastalarda düzenli aralıklarla transfüzyon sekonder fibrozis ve pankreas hemosiderozisine sebep olur (16). Dmochowski ve ark talasemik hastaların insülin düzeylerinde ilerleyici azalmaya eğilim olduğunu göstermişlerdir (17). Hastalarımızın oral glukoz tolerans testi sırasında insülin seviyelerinin dakikalar içinde giderek düşmesi pankreas insülin rezervinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Hipertransfüzyon yapılan talasemi hastalarının bazılarında azalmış insülin yanıtından ziyade insülin direncini gösteren çalışmalar vardır. İnsülin direncini oral glukoz artmış insülin yanıtı gösterir (18-20). Diyabetli hastalarda karaciğer, insülin direncinin esas yeri olarak tanımlanmaktadır (21). İnsülin direnci hem karaciğerdeki hem de kastaki demir birikiminden kaynaklanabilir. Karaciğerde demir depolanması, muhtemelen insülinin hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak hepatik insülin direncine yol açmaktadır (5, 8). Ayrıca, karaciğer hasarı olan hastalarda artan tümör nekroz faktör- α gibi sitokinler, sitokin aracılı insülin reseptörü ya da glukoz taşınma disfonksiyonu sayesinde periferik insülin direncine katkıda bulunabilmektedir (8). Bu yüzden talasemik hastalardaki karbonhidrat metabolizması bozukluğunda rol alan başlıca patogenetik mekanizma insülin direncinin olduğu tip 2 diyabete ya da insülin eksikliğinin olduğu tip 1 diyabete tam olarak benzemez (22). Talasemide insülin duyarlılığı ile serum ferritin veya serum albumini arasında ilişki olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (5,11,23). Serum ferritin düzeyi <2500 $\mu\text{g/L}$ olduğu zaman

diyabet insidansının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24-26). Çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabeti olan hastalarımızda serum ferritin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diyabetin nedeni olarak ferritin seviyesindeki yükseklik (hemosiderosis) gösterilmiştir (27). Bizim çalışmamızda normal glukoz toleransı tespit edilen hastalarla anormal glukoz toleransı tespit edilen hastalarda ferritin düzeyi karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte diyabetli hastalarla bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ferritin düzeyi karşılaştırılmış olup ferritin düzeyinin diyabetli hastalarda yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle diyabete ve bozulmuş glukoz toleransına yol açan faktörlerden birisinin de artmış ferritin düzeyleri olabileceği düşünülmektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde akut hepatit olmayıp diyabet olan hastaların birinde kronik hepatit C tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, desferoksaminle uzun süre demir şelasyon tedavisine rağmen bozulmuş glukoz toleransı ve aşikâr diyabet, talasemi majörde sıklıkla gelişmektedir. Hipertransfüzyon yapılan talasemi majörlü hastalarda pankreatik hormon değişiklikleri ve glukoz toleransının değerlendirilmesi demir yükünün ilerlemesini ve şelasyon tedavisinin etkinliğini belirlemede yararlı olabilir. İnsülin direnci ile birlikte ilerleyici ve erken beta hücre kitlesinin kaybını gösteren anormal glukoz toleransı transfüzyon yapılan talasemik hastalarda yaygındır. Talasemi majörlü hastaların takip edildiği kurumlarda diyabet ihtimali göz önüne alınmalıdır. Düzenli demir şelasyon tedavisi ve hepatit C enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi transfüzyon yapılan beta talasemi majör hastaların yönetiminde önemli hususlardır.

Kaynaklar

1. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11:863-6.
2. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11:867-9.

3. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. Arch Dis Child 1988; 63(1):58-62.
4. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Disease: Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Clin Endocrinol 1995; 42:581-6.
5. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassaemia major treated by hypertransfusion. N Engl J Med 1988; 318:809-14.
6. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, et al. Increased risk of diabetes mellitus in beta-thalassaemia major due to iron overload. Helv Paediatr Acta 1979; 34:197-207.
7. Pollack MS, Levine LS, Oberfield SE, Markenson AL. HLA-A, B, C, and DR antigen frequencies in relation to development of diabetes and variations in white cell antibody formation in highly transfused thalassaemia patients. Transfusion 1982; 22:279-82.
8. Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohamed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassaemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. Metabolism 1996; 45:652-7.
9. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group: glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617-21.
10. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Sted 2004; 13:58-9.
11. Canpolat N, Aydoğan G, Akçay A, Şalcıoğlu Z, Akıcı F, Kıyak A. B-Talasemi Major ve Glukoz Metabolizması Bozukluğu. SSK Tepecik Hast Derg 2004; 14(2):119-24.
12. Dedeoğlu S, Işık K, Kut A, Timur Ç, Arslanoğlu İ, Ataözden E, et al. Talasemi Majorlu Çocuklarda Pankreas Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğunda Demir Birikiminin İrdelenmesi. Göztepe Tıp Dergisi 1998; 13:13-7.
13. Güler E, Patroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi. 1999; 34:174-81.
14. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. Ped Endocrinol Rev 2004; 2:285-91.
15. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Pediatr Endocrinol Rev. 2004; 2 Suppl 2:249-55.
16. Erttmann R, Hausdorf G, Landbeck G. Pancreatic sonography in thalassaemia major. Klin Padiatr 1983; 195:97-9.
17. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassaemia major. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:478-83.
18. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, et al. Increased risk of diabetes mellitus in beta-thalassaemia major due to iron overload. Helv Paediatr Acta 1979; 34:197-207.
19. Dandona P, Hussain MAM, Varghese Z, Politis D, Flynn DM, Hoffbrand AV. Insulin resistance and iron overload. Ann Clin Biochem 1983; 20:77-9.
20. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, et al. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? Diabetologia 1984; 26:441-4.
21. Felig P, Wahren J. Symposium I: hormone-fuel interactions in normal and diabetic man. The liver as site of insulin and glucagon action in normal, diabetic and obese humans. Isr J Med Sci 1975; 11:528-39.
22. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. Eur J Pediatr 2003; 162:139-46.
23. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassaemia major. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:478-83.
24. Ladis V, Theodorides C, Palamidou F, Frissiras S, Berdousi H, Kattamis C. Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassaemia. Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11 Suppl3:871-8.
25. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. N Engl J Med 1994; 331:567-73.
26. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassaemia. N Engl J Med 1994; 331:574-8.
27. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. Diabetes Care 1998; 21:62-8.