

Diabet ve Dejeneratif Komplikasyonları

FERZAN TELATAR *

1921'de keşfedilen insülin kendisine bağlanan ümitlerin aksine diabetiklerin hayatındaki hazin seyri pek değiştirememiş gibi görünmektedir, insülin ile uzayan ömür, birçok vakada, körlük, böbrek yetmezliği, koltuk değeneği veya tekerlekli sandalye bahasınadır.

Diabetik dejeneratif değişiklikler bir çokları tarafından:

- 1— Triopati; retinopati
nöropati
nefropati

- 2— Makro vasküler hastalıklar;

- koroner
serebral
periferik damar hastalığı

şeklinde gruplandırılmaktadır. Mikro ve makroanjyopatik bu lezyonların etiopatogenezi için çeşitli görüşlerin ileri sürüldüğünü bilmekteyiz.

Diabetik triopatideki en önemli unsur olan mikrovasküler bozukluklarda bazal membran kalınlaşmasının yanı sıra mikrotrombüslerin de büyük payı olduğu gösterilmiştir. Ishibashi grubu Streptozotocin vererek diabetik yaptıkları ve 1-12 aylık sürelerde elektromikroskopik incelemeye tabi tuttukları sıçanlarda çeşitli çaptaki retina damarlarında mikrotrombüslerin varlığını ve bu trombüslerin trombotik agregatları ile fibrin bantlarından meydana geldiğini gösterdiler.

Gene birçok araştırmacı diabette bazatibi insülin eksikliğinden ziyade kan şekeriindeki inip çıkmaları ve bunun sonucu artan GH, kortizol, katekolaminler ve belki de Glucagonun daha büyük zararlar doğurduğu fikrindedirler. Kan şekeriindeki oynamalar ve buna cevap olarak insülin karşıtı hormonlardaki anormal yükseliş, çok iyi kontrol altında olduğu düşünülen asemptomatik diabetikler için bile söz konusu olabilir.

Colwell ve arkadaşları diabetiklerde trombo-

sillerin agregasyona meylinin daha fazla olduğunu ve bundan GH etkisi ile artan Von Willebrand faktörünün sorumlu bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Gene diabetiklerde kandaki spontan fibrinolitik aktivitenin normalden düşük olduğu bildirilmiştir. Bu düşüklük Plasminogen Aktivatör Release (salıverme) mekanizmasındaki kusura bağlanmıştır. Almer ve Pandolfi şeker seviyelerindeki inip çıkımlar sonucu artan katekolaminlerin bu bozukluktan sorumlu olduğu düşüncesindedirler.

Tip-2 diabette ve Tattersall ile Fajans tarafından tarif edilen Genç Hastaların Yetişkin Tipi Diabetinde (Mason tipi) gözlenen bir husus, gerek mikro, gerekse makrovasküler hastalığa istidat yönünden bazı ip uçları verir gibidir. Başta Barnett ve Pyke olmak üzere çeşitli araştırmacılar bu hastaların bir kısmında Chlorpropamide tarafından kolaylaştırılan Alkol Flush'ı ** tarif ettiler. Mason tipi diabetin prelinik işareti olduğu ileri sürülen bu Chlorpropamide-Alkol flush'ı test olarak da uygulanabilir. Bunun için alkolden 12 saat önce 1 tablet chlorpropamide verilir. Leslie, Pyke ve Stubbs chlorpropamide-alkol flush'ının Enkephalin'lere karşı artmış bir duyarlılık sonucu oluştuğunu, zira bu hastalarda EK analogları ile de flush meydana geldiğini, naloxone ile bunun bloke edildiğini ileri sürmüşlerdir. Chlorpropamide-alkol flush'ının önemi bunun non insülin-dependent diabette hem mikro hem de makroanjyopatiye karşı bir çeşit koruyucu etkisinin gözlenmesine dayanır. Flush-pozitif hastalarda diabet seyri sırasında dejeneratif komplikasyonlar daha az görülmektedir ve aradaki fark istatistikî önem taşımaktadır.

45 yaş üzerinde 220 Tip-2 diabetliyi inceleyen Barnett ve Pyke büyük damar hastalığı prevalansındaki farkı göstermişlerdir. Flush-pozitif 139 hastada büyük damar hastalığı % 24 iken Flush-negatif 81 hastalık grupta bu oran % 41 idi.

Flush-pozitif grupta myokard infarktüsü hikâyesi % 7, Flush-negatif olanlarda ise % 17 idi. Angina pectoris, intermittent claudication ve ayaklarda

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilimi Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim Üyesi.

** Flush: Yüz derisinde ani bir vazodilatasyon sonucu oluşan yüz kızarması, yüzde hiperemi ve sıcaklık hissi anlamına gelen İngilizce bir sözcüktür. Türkçede tam karşılığı bulunamadığı için aynen kullanılmıştır.

pulsasyon kaybı için de benzer farklar mevcuttu. Buna karşılık serebral damar lezyonu ve hipertansiyon bakımından iki grup arasında fark yoktu.

	Flush-Positif Grup (139)	Flush-Negatif Grup (81)
Büyük Damar hastalığı	% 24	% 41
Myokard İnfarktüsü hikâyesi	% 7	% 17

Chlorpropamide-alkol flush gösteren hastalar İndomethacine'e verdikleri cevaba göre kendi aralarında iki ayrı gruba ayrılabilirler. Barnett ve arkadaşları chlorpropamide-alkol flush'ın birçok diabetikte aspirin ve indomethacin ile bloke olduğunu gösterdiler ve buna göre 2 belirgin grubun bulunduğunu ileri sürdüler. Komplikasyonsuz diabetiklerin 2/3'ünde flush indomethacin ile bloke olurken ağır mikro ve makrovasküler hastalığı olan 21 şeker hastasının hiçbirinde bu blokaj görülmemiştir. O halde non insülin-dependent diabette Chlorpropamide-alkol flush'ı hastalan damar lezyonundan korunurken flush'ın indomethacin ile bloke olduğu vakalarda bu koruyucu etki daha belirgindir. Flush'ın aspirin ve indomethacin ile bloke olabildiği vasküler lezyonların sıklığı ve şiddeti ile Prostaglandinler arasında bir ilişki olabileceğini düşündürür. Bu ilişkide Prostacyclin/Thromboxane dengesindeki bozukluk önemli olabilir. Diabetiklerin damar duvarında PG h (prostocyclin) yapımının normalden az olduğu ve PG-sentetase inhibitörleri ile tedavinin diabetik retinopatiyi yavaşlattığı veya durdurduğu rapor edilmiştir. Bundan çıkan önemli pratik sonuç uygun doza Aspirin ve/veya Persantin tedavisinin bazı hastalarda yararlı olabileceğidir.

Pek çok şeker hastasında (Tip-1 veya Tip-2) şikâyet konusu olan *Nöropati* en sık polinöropati, ayrıca mononöropati ve otonomik nöropati şeklinde kendisini gösterir. Mononöropatiler, muhtemelen mikrovasküler orijinli oldukları halde polinöropatiler sinirdeki metabolik bozukluk sonucu oluşurlar. Glukoz sinire insülin olmaksızın da girer ve aldosereductase ile sorbitol ve fruktoz'a döner. Bunların siniri terki çok yavaşır ve yarattıkları osmotik etki ile myelin kılıfında ödem meydana gelir. Hayvanlarda aldosereductase inhibitörleri ile motor nöronlarda iletim hızının artabileceği gösterilmiştir.

Nöropatide rol oynayan bir başka faktör polihidrik bir alkol olan Myoinositol eksikliğidir. Normalde myelin kılıfında yüksek konsantrasyonda bulunan bu maddenin idrarla atılan miktarı muhtemelen myelin kılıfındaki harabiyet sonucu diabette artmıştır.

Siçan ve insanlara myoinositolden zengin diyet

verildiği zaman motor sinirlerde iletim hızının arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber diyetle % 1 oranında ilâve edilen myoinositol fayda sağlarken oranın % 2'ye çıkartılması aksi sonuç vermektedir.

Elektrofizyolojik tetkikler diabetiklerde periferik ve otonomik nöropatinin zannedildiğinden daha sık görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Buck ve grubunca incelenen 60 hastanın hepsinde (% 100) alt ekstremiteelerde his kusuru, % 59'undada daha çok alt ekstremiteleri tutan motor iletim bozukluğu mevcut idi. Gene aynı çalışmada vak'aların % 71.7'sinde mesane fonksiyonunun bozulduğu ve bu bozukluğun en sık görülen şeklinin genellikle semptom vermeyen hipotonik, hissiyeti kaybolmuş büyük bir mesane olduğu gösterilmiştir. Vak'aların % 15'inde mesane atonisi, sfinkter fonksiyonunda bozulma ve buna bağlı aşırı residuel idrar ve enfeksiyon tespit edilmiştir. Otonomik nöropati mesane disfonksiyonu dışında ereksiyon kaybı, kabızlık veya ishaller ve bilhassa gece ishalleri, mide atonisi, terleme bozuklukları, postural hipotansiyon, derin nefes alma sırasında kalp atışlarında yeterli varyasyonun olmaması ve Valsalva manevrasına cevapsızlık şeklinde kendisini gösterir.

Retinopati'ye, uzun süredir diabeti olan hastaların % 60-80'inde rastlanır ve diabet teşhis edildikten 20 yıl sonra hastaların % 5-10'u kör olur. Bugün 30-65 yaş grubunda yeni teşhis edilen körlüklerin en önde gelen sebebi diabetik retinopatidir. Amerika Birleşik Devletlerinde gelecek 20 yıl içinde 500.000 - 600.000 şeker hastasının kör olacağı tahmin edilmektedir.

Diabetik retinopatide 3 devre kabul edilebilir:

- 1) Nonproliferatif retinopati. Mikroanevrizmalar, retina ödemi, sert eksudalar, retina kanamaları ve arteriollerde skleroz vardır.
- 2) Proliferatif retinopati. Doku hipoksisi sonucu neovaskülarizasyon oluşur.
- 3) Vitreus kontraktürü. Fibröz doku artımı, preretinal ve vitreus içi kanama, dekolman görülür.

Bir diabetikte göz dibindeki venlerin çapı intizamsız ise bu, kısa zamanda proliferatif devreye gireceğine işaret eder.

Görme kaybının oluşması proliferatif veya non-proliferatif retinopatisi olan hastalarda farklı nisbettedir.

Non-proliferatif diabetik retinopatili ve görme keskinliği 20/20 olan 60 yaşından genç hastaların % 3'ü, 60 yaşın üzerinde olanların ise % 20'si 5 yıl sonunda kör olurlar. İnsidansın yaşlılarda daha yüksek olması yaşlanma prosesine bağlı makula dejenerasyonundan dolayıdır.

Proliferatif diabetik retinopatili ve görme keskinliği 20/20 olan grup incelendiğinde 5 yıl sonunda körlük insidansı Tip-1 diabetiklerde % 43, Tip-2 diabetiklerde ise % 61'dir. 10 yıl sonunda bu insidans Tip-1'de % 67, Tip-2'de % 83'ü bulur.

*Diabetik Retinopatide Körlük İnsidansı
(Başlangıç görme: 20/20)*

	Non-proliferatif Retinopati		Proliferatif Retinopati	
	Yaş :		Tip :	
	< 60	>60	Tip-1	Tip-2
5 yılda :	% 3	% 20	% 43	% 61
10 yılda :			% 67	% 83

Bir göz kör olduğunda 1 yıl sonunda diğer gözün kör olma ihtimali % 60'dır.

Hastadan hastaya farklılıklar olmasına rağmen diabet teşhisi konduktan ortalama 17.4 yıl sonra retinopati ortaya çıkmakta ve hastanın görmesini kaybetmesini takip eden 9-10 yıl sonunda da hasta ölmektedir.

Normalde total Hb'in % 4-6'sını teşkil eden ve diabetik kontrolün bir indeksi olarak kabul edilen HbA_{1c} ile retinopati arasında bir fark bulunamamıştır. Bununla beraber, bu diabetiklerde iyi bir şeker kontrolü için uğraşmanın beyhude olduğumanasında alınmamalıdır. Gün boyunca normoglisemik seviyelerin sağlanması, muhtemeldir ki trombosit agregasyonu, doku oksijenlenmesi, insüline karşıt hormon düzeylerinin kontrolü ile fayda sağlar.

Retinopati tedavisinde çeşitli yöntemlerden yararlanılabilir. Fotokoagülasyon, pituitar ablyasyon, vitrektomi ve dekolman ameliyatı bu arada sayılabilir.

Xenon ile koagülasyon tek seansta bütün retinayı koagüle etme imkânı verdiği için argon ve laser'e tercih edilir.

Yaygın neovaskülarizasyon varsa bu hastalar fotokoagülasyondan çok, hipofiz ablyasyonu için uygun vakalardır. En iyi sonuç total ablyasyon ile sağlanır. Tek başına veya sonradan fotokoagülasyon ile birlikte uygulanan pituitar ablyasyon, vakaların % 50-75'inde iyi sonuç verir. Ağır fibrosis gösteren vakalarda bu tedavi metodundan bir fayda beklenemez.

Tamamen kan ile dolu olan bir göz için ise tek ümit vitrektomidir. Tecrübeli ellerde bu ameliyatın basan oranı % 75 kadardır.

Terminal *Diabetik Nefropati*, Tip - 1 diabetiklerde en başta gelen ölüm sebebidir. Biopsi ile histolojik değişiklik tespit edilen birçok kişide proteinüri olmadığı gibi böbrek fonksiyonu da normal bulunur. Retinopatide olduğu gibi diabetik nefropati ile HbA_{1c} arasında anlamlı bir ilişki olmadığı

bildirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletlerinde terminal böbrek yetmezliklerinin başlıca sebebi diabetik nefropatidir. Tip-1 diabetiklerin yaklaşık % 50'si nefropatiden ölmektedir. Bu grupta proteinüri diabet teşhisinden ortalama 17 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Bundan 2 yıl sonra BUN ve kreatinin yükselmekte (% 3 mg) ve 1.5 yıl sonra kreatinin % 8 mg'a ulaşmakta ve bundan 6 ay kadar sonra da hasta kaybedilmektedir.

Diabetik nefropatili hastalar da artık transplantasyon için aday sayılmaktadır. Başarılı bir transplantasyondan sonra vakalann % 75'inde hem periferik nöropati hem de görme keskinliği iyileşme göstermekte, en azından lezyonlarda bir duraklama olmaktadır. Bundan dolayı, kreatinin değerlerinin çok yükselmesini beklemeden transplantasyonu gerçekleştirmek daha uygun görülmektedir. Transplante edilen böbrekten yapılan biopsiler 2-5 yıl içinde vakalann çoğunda diabete has değişikliklerin oluştuğunu gösterirse de klinik belirtilerin ortaya çıkması için 5-10 yıl geçmesi gerekir.

Diabetiklerde canlı böbrek mi veya kadavra böbreği mi kullanılması konusu bilhassa bizim ülkemiz için önemlidir. Canlıdan alınan transplantın fonksiyon görme şansı kadavra böbreğinkinden daha yüksek ise de en önemli faktör böbreğin HLA idantik kardeşten veya HLA-idantik olmayan kardeşten alınıp alınmadığıdır. Univ. of Minnesota raporlarına göre HLA-idantik kardeşten alınan böbreğin fonksiyon görmesi 3 yıl sonunda % 70, HLA-idantik olmayan kardeşten alınan böbrek için bu oran % 58, kadavradan transplante edilen böbrekte ise % 55'tir.

Diabetiklerdeki renal transplantasyonlarda hatırlanması gereken önemli bir nokta kan şekerindeki her 100 mg/dl artışın kreatininde 0.5 mg/dl yükselmeye sebep olmasıdır. Psödoreksiyon denen bu olayın bilinmesi lüzumsuz steroid yüklenmesini önler. Kan şekerinin kontrol edilmesi ile kreatinin seviyesi düşer.

Diabetik damar hastalıkları ile yaş, cins, diabet süresi ve aile hikâyesi arasındaki ilişkiler özetlenecek olursa:

1— Diabetik mikrovasküler bozukluklar ve daha az ölçüde makrovasküler lezyonlar diabetin süresi ile yakın ilişki gösterir.

2— Triopatide cinsiyetin hiçbir etkisi olmadığı halde koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığı kadın diabetiklerde erkeklere oranla daha fazladır.

3— Ailede diabet hikâyesi ile mikroangiopati arasında ilişki bulunamamıştır.

4— Hastanın yaşı ile triopatinin gelişmesi arasında da bir ilişki gösterilemediği halde yaş ile makroangiopati arasında pozitif ilişki mevcuttur.

KAYNAKLAR

- A.H. Bamett et al: Blockade of chlorpropamide-alcohol flushing by in domethacin suggests an association between prostaglandins and diabetic vascular complications. *The Lancet* July 26, 1980 pp 164.
- A.H. Bamett and D.A. Pyke: Chlorpropamide-alcohol flushing and large vessel disease in NIDD. *British Med. Journal* 26 Jul, 1980 pp 261.
- H.C. Buck et al.: Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes. *Diabetologia* 12: 251, 1976.
- Z. Glück et al.: Evaluation of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Klin. Wochenschr.* 57: 457, 1979.
- T. Ishibashi et al.: Platelet aggregation and coagulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy in rats. *Diabetes* 30:601, 1981.
- E.M. Kohner and N.W. Oakley: Diabetic retinopathy. *Metabolism* 24: 1085, 1975.
- M.E. Levin et al.: Prevention and treatment of diabetic complications. *Arch. of Internal Med.* 140: 691, 1980.
- J. Rirart: Diabete et complications degeneratives. *Diabete et métabolisme (Paris)* 3: 97, 1977.
- J. Pirart: Glycémie control and development of diabetic nepropaty. *Acta Endocrinologica* 1981, Suppl 242.
10. D.L. Rimoin and J.I. Rotter: Genetic heterogeneity in diabetes and microangiopathy. *Hormone and Metab. Research* 11:63, 1981.
 11. A.L. Rosenbloom: Nature and nurture in the expersion of diabetes mellitus and its vascular manifestations. *Am. J. Dis. Child.* 131: 1154, 1977.