

Diabetes Mellituslu Hastalarda Eklem Hareketi Kısıtlılığı (Keryoartropati) ve Kronik Komplikasyonlarla İlişkisi

Uz.Dr.Ülkü DAĞLI*

Diabetes mellitus, mutlak veya nisbi insülin eksikliği ya da etkisizliği sonucu gelişen, hiperglisemi ve glikozun ile karakterize, değişik sistemlerde komplikasyonların gelişmesine yol açan metabolik bir bozukluktur.

1922 yılında insülinin keşfinden önce de diabetik retinopati, nöropati, proteinüri bilinmekteydi. Ancak insülinin tedavi alanına girmesi ve genç diabetilerin yaşam sürelerinin uzaması, diabetin organ komplikasyonlarının daha sık ve çeşitli şekillerde görülmesine, araştırmaların da bu yönde yoğunlaştırılmasına neden olmuştur (1).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda diabetin etkilediği sistemlerden birinin de kas iskelet sistemi olduğu, diabetin iskelet, eklem ve periartiküler dokuları etkileyerek septik artrite predispozisyon yarattığı ve nöropatik eklemlerin en sık nedeni olduğu saptanmıştır (2-4). Kas iskelet sisteminde kemik dansitesinin azalması veya bağ dokusunun bozuk depolanması sonucu değişiklikler olmaktadır (2). Diabetle birlikte görülen kas ve iskelet sistemini etkileyen pek çok hastalık tanımlanmasına rağmen diabetle aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır (5).

Diabetle birlikte olan kas iskelet hastalıkları şunlardır:

- I. Yumuşak doku sendromları (Eli tutan eklem sendromları)
 - a. Diabetik keryoartropati (Limited Joint Mobility: UM)
 - b. Periartrit
 - c. Dupuytren kontraktürü
 - d. Fleksortenosynovit
 - e. Karpal tünel sendromu
- II. Gut
- III. kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal birikimi hastalığı
- IV. Dejeneratif eklem hastalığı
- V. Diffüz idyopatik iskelet hiperostozisi

VI. Osteomyelit

VII. Septik artrit

VIII Nöroartropati

IX. Ön ayak osteolizisi

Diabette eli tutan eklem sendromları bağ dokusunun proliferasyonundan (Dupuytren kontraktürü, fleksor tenosynovit, refleks sempatik distrofi, LJM), nöropatiden (karpal tünel sendromu veya diabetik el sendromu) veya vasküler yetmezlikten (gergin el sendromu) ileri gelmektedir (6-9).

Diabetlide görülen eli tutan eklem sendromları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Diabetik Keryoartropati

Diabetin seyri sırasında sıklıkla görülen, nadiren ondan önce de klinik belirti verebilen bu sendromun karakteristik bulguları: Eklem kontraktürleri, el sırtının balmumsu görünümü ve boy kısalığıdır (5,7,8,10,11),

İlk olarak 1974 yılında A.Rosenbloom ve Frias tarafından tanımlanan keryoartropati o zamandan beri diabetin sık rastlanılan belirtileri arasında yer almıştır (11-17).

Rosenbloom (8) insüline bağımlı diabetes mellituslu 3 hastada multipf eklem kısıtlılığı, kalın, mumsu cilt, kısa boy, seksüel gelişme geriliği ile birlikte mikrovasküler komplikasyonların da olduğunu göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda Tip I diabetes mellituslu hastalarda eklem kontraktürlerinin oldukça sık görüldüğü, diabetik çocuklarda bu oranın %8.4 ile 34 arasında değiştiği bulunmuştur (12,18,19).

Ayrıca diabet süresi uzadıkça komplikasyon görülme oranının arttığı, 15 yıldan uzun süreli olanlarda bu oranın %40-50'ye yükseldiği gözlenmiştir (11,12,18,20). Son araştırmalarda ise Tip II Diabetes mellitusta da Tip I'deki gibi tutulum olduğu. Tip II D.mellitüsü erişkinlerde LJM oranının %45-52 olduğu saptanmıştır (2,16,21-23). Diğer taraftan diabetli ol-

* Ankara Numune Hastanesi Metabolizma Kliniği, ANKARA

Tablo 1. Diabetde eli tutan eklem sendromları

Hastalık	Tutulmuş eklem*	Ağrı	Kas+	Sinir	Diğer
UM	MCP, PIP. V. par-maktan başlar, bilek ve dirseği tutar.	Yok	N	N	Ağrı, nörolojik bulgular, beceri kaybı varlığı yalnız başına veya LJM'ye eklenen başka bir durumu düşündürmelidir.
Dupuytren kontraktürü	MCP, PIP (3.-4.)	Yok	N	N	Fasia kalınlaşması sadece beyaz Avrupalılarda görülür. K/E-6/1 olguların ancak %10-t5 inde DM var. Gençlerde görülmez.
Fteksıcı tenosynovit Karpal tünel sendromu († Hibetikel)	MCP, PIP MCP, PIP (Tüm parmaklar eşit oranda)	Var Var	N Intrensek palmar atrofi	N iletim hızı azalmış	1/3'de DM var. Belirgin K. hakimiyeti Olguların %5-16'sında DM var. Diabetik kompresyondan çok nöral kökenli iletim hin azalması. Ulnar sinirde olduğu kadar median sinirde de var.
Refleks sempatik distrofi	Parmak tontraktürleri	Şiddetli	Adale atrofisi	?	Tutulmuş elde demiyelinizasyon, %42 bilateral
Sert (gergin) el sendromu	Tüm parmaklar	Vat	N	Pares-tezi	Eldeki küçük arterlerde kalsifikasyon ve kalınlaşmış cilt.

*MCP-metRkarpofalangeal; rIP-Proksimal interfalangeal

*N-Normal

mayan sağlıklı bireylerdeki çalışmalarda çocuk yaş grubunda %1 2, erişkin yaş grubunda %3 oranında eklem kısıtlılığı bulunmuştur (7,11,20,24). Bu çalışmalardan da anlaşıldığı gibi eklem kısıtlılığına diabetlilerde sağlıklı bireylere nazaran oldukça sık rastlanılmaktadır.

Etyoloji ve patogenezi kesin olarak bilinmeyen keryoartropatideki kontraktürlerin eklem kapsülünün gerginliğinin artmasına bağlı olabileceği, bunun da kollajenin aşırı birikmesi sonunda olduğu ileri sürülmektedir (13,23). Kollajenin aşırı birikmesine neden olabilen eşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Kollajen sentezinin artması ya da parçalanmasının azalması gibi nedenler ileri sürülmektedir (2,13,25). Uzun süreli hiperglisemi durumunda diğer proteinlerde olduğu gibi kollajen ve keratinin de, non enzimatik glikozilasyonunda artış olur. Bunun sonunda intermoleküler çapraz bağlanmada artma meydana gelir ve kollajen parçalanmaya karşı daha dayanıklı bir hal alır. Nitekim yapılan bir çalışmada kollajenin asetik asitle çözünürlüğünün azaldığı tespit edilmiş, bunun da intermoleküler çapraz bağlanmanın göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (13). Bu nedenle genetik olarak belirlenen, yüksek karbonhidrat içerikli kollajenlerin kollajenaza daha dirençli olduğu ve Tip IV gibi kollajenlerin parçalanmasında spesifik kollajenolitik enzimlerin varlığına gereksinim olduğu düşünülmektedir (13,25,26).

Kollajenin normal matürasyonu sırasında lizin amino asidinin çapraz bağlanmada önemli rol oynadığı, sentezdeki ilk aşamanın lizin epsilon amino grubunun oksidatif deaminasyonu olduğu bilinmektedir. Proteinlerin asil glikozilasyon bölgesi de lizin epsilon amino grubu üzerindedir. Dolayısı ile yüksek glikoz konsantrasyonunun varlığında kollajenin lizin ve hidroksilizin bağlarının oluşmasından önce glikozilasyon olur. Bu da

anormal koliagen yapımına neden olarak diabetin komplikasyonlarında önemli rol oynar (25). Bununla beraber kollajen glikozilasyonunun bağ dokusuna ait değişikliklerden tümüyle sorumlu olup olmadığı belli değildir. Diğer taraftan kollajenin çapraz bağ yapmasında önemli bir enzim olan lizin oksidaz aktivitesinin diabetiklerde artmış olması da keryoartropatinin patojenezinde bir neden olarak ileri sürülmüştür (2). Ayrıca ciltte fibroblastların diabetli hastalarda normalden daha fazla kollajen sentezi yapabileceği ortaya konmuştur (18,21,27). Bir başka çalışmada kollajen parçalanmasından bozukluğun antijenik faktör olarak etki yapabilen anormal maddelerin birikimi neden olabileceği ileri sürülmüştür (20). Diğer taraftan glikoz ile kollajenin kendisinin de antijenik özellik gösterdiği ve buna karşı antikor oluştuğu da bildirilmiştir (15). Bu antijenik stimulus predispoze kişilerde diabetin mikrovasküler komplikasyonlarına neden olabilecek otoimmün mekanizmaları tetikleyebilir. UM bulunan ve UM bulunmayan diabetiklerde glikozilasyonun aynı olması UM oluşmasında glikozilasyondan başka böyle bir antijenik stimulus, genetik faktörler, fibroblastların daha fazla kollajen sentezi yapması gibi predispozan faktörlerin varlığını desteklemektedir.

Diabetik keryoartropati mikrovasküler hastalığın varlığı ile de ilişkilidir. Keryoartropatinin ilk tanımlandığı yayında mikroanjiyopati ile arasında ilişki olduğunu düşündüren bulgular saptanmış, yaşları 20'nin altında olan UM'li 7 hastanın 5'inde retinopati veya proteinüri olduğu bildirilmiştir (12). 1981 yılında ise Rosenbloom (11) eklem kontraktürlerinin diabetli hastada mikroanjiyopatının, özellikle retinopatının erken bir göstergesi olduğunu ileri sürmüştür. Chapple ve arkadaşlarının (24) çalışmalarında keryoartropati ve retinopati arasında an-

lamalı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak retinopatinin şiddeti ile eklem kısıtlılığı arasında bağlantı bulunmadığı bildirilmiştir (24). Bir diğer çalışmada ise, retinopatinin şiddeti arttıkça keryoartropatinin görülme sıklığının da arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada eklem kısıtlılığı olan olgularda nöropati insidansının da arttığı ancak UM ile nefropati arasında bağlantı bulunmadığı ileri sürülmüştür (16).

Buckingham ve ark, (28) ise skleroderma benzeri cilt değişikliği artışı ile retinopatinin şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. UM'deki kalın mumsu cildin yaygın bağ dokusu değişikliklerinin bir göstergesi olduğu ve diabetideki mikrovasküler hastalık riskini arttırdığı öne sürülmüştür (28).

Kronik hiperglisemi kollajenin yapı ve fonksiyonunu etkilemektedir. Bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve fibrotik süreçle bağlı olarak doku hipoksisi yaratabilmektedir. Bunun sonunda hipoksi biyokimyasal değişikliklere neden olarak kısır bir döngüye yol açar ve olayı daha da kötüleştirir. Dokular daha sert ve kollajenaza daha dirençli bir hal alır. Bu değişiklikler yaşlanmada görülen değişikliklerin aynısıdır (29). Kollajenin birikimi ve parçalanmasının azalması konnektif dokuda artmaya neden olup keryoartropatinin bazı belirtilerini ortaya çıkarır. Yapılan araştırmalarda solunum fonksiyonlarında değişiklikler saptanmış ve pulmoner elastisitenin kaybolmasına bağlanmıştır (28).

Diabetlilerde yukarıda ileri sürülen mekanizmalarla birikimi artan kollajen sklerodermaya benzer cilt değişiklikleri, eklem kontraktürleri, restriktif pulmoner hastalık gibi klinik belirtilere neden olabilir (13,27,28,30).

Eklem kontraktürleri özellikle 4. ve 5. parmaklarda görülür. Tipik olarak proksimal interfalangeal (PIP) ve metakarpofalangeal (MCP) eklemlerden başlayarak mediale doğru yayılır. Distal interfalangeal (DİP) eklemler de sıklıkla tutulmaktadır. Nadir olmakla beraber bilek, dirsek gibi büyük eklemler ve hatta servikal ve torakolumbal bölge de tutulabilir (5,7,10,12). Ancak diabetik keryoartropatide eklemlerde ağrı, kas atrofisi, nöropati, beceri kaybı gibi bulgular oluşmaz (3). Ayrıca eklemlerin spesifik radyolojik bulgusu da yoktur. U M, Rosenbloom ve arkadaşları tarafından klinik olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre: PIP veya MCP eklemlerden birinde ekstansiyon kısıtlılığı varsa hafif, bu eklemlerin her ikisinde birden ekstansiyon kısıtlılığı varsa orta, bu

eklemlerdeki kısıtlılığa ilaveten bir büyük eklemden hareket kısıtlılığı varsa şiddetli olarak sınıflandırılır (21).

Diabetik keryoartropatide cilt kalın, gergin ve skleroderma benzeri sendromla karakterizedir (13,18,28,31-33). Cilt değişiklikleri en sık parmaklarda görülmektedir. Ancak diabetin süresinin artması ile MCP eklemlerde de tutulma olur. Bu skleroderma tanısının majör kriterlerinden biridir. Diabette skleroderma benzeri cilt değişikliklerinin sklerodermadan ayrılmasını sağlayan belirgin özellikler vardır.

1. Skleroderma 30 ile 50 yaşlarında başlayan, çocuklukta çok nadir görülen bir hastalıktır.

2. Skleroderma ile birlikte görülen Raynaud fenomeni, kalsinozis, parmak ülserleri, visseral sklerozis diabette görülmez.

3. Sklerodermada kollajenin birikimi bu proteinin parçalanmasının azalmasından çok, sentezinin artmasından oluşmaktadır. Diabetes mellitusda ise kollajenin birikimi bozuk sentez nedeniyle yıkımının azalmasından ileri gelmektedir (13,28).

Cilt değişikliklerinin histopatolojisi hakkında bilinenler çok azdır. Biyopsiler yapılırken cildin gergin ve altındaki dokulara yapışık olduğu saptanmıştır (34). Cilt biyopsi örnekleri, koyun derisi sertliğinde ve kesilmeye dirençli olarak tanımlanmıştır (11). Ana histolojik bulgular kalın dermal fibrozisle, elastik liflerde azalma ve parçalanmadır (32,33). Ayrıca, alt dermiste aşırı konnektif doku birikimi, kollajen fibrillerde kalınlaşma ve hiyalinizasyon, cilt kıvrımlarının kaybı, damarların bazal membranlarının kalınlaşması, gland ve kıl folliküllerinde azalma saptanmıştır (13,16,18,32,33-35). Diabetik hastaların cildinde tanımlanan histolojik değişiklikler sadece klinik anomalilerin olduğu bölgelerde kalmamakta ve kantitatif olarak farklılıklar göstermekle beraber yaygın olarak bulunmaktadır (36).

Eklem hareketindeki kısıtlılık Tip I ve Tip II diabetlilerde sık görülen ve mikrovasküler hastalığın kanıtı olabilen bir bulgudur. Prospektif bir çalışma yapmaksızın bu bulgunun nöropati veya nefropatiye öncülük edip etmediği veya dikkatli kan glikoz kontrolünün bu lezyonun gelişim oranını azaltıp azaltmayacağı bilinmez. Ancak eklem kısıtlılığının kolay ve her yerde saptanabilir bir bulgu olması ve diabetli hastaların rutin muayenesinin bir paçası olması doktorları mikrovasküler hastalığın varlığı açısından uyarmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Pa WB Saunders Company 1985:1018.
2. Crisp AJ. Diabetes mellitus and the rheumatologist. Br J Rheum 1986; 25:135-40.
3. Hui SL, Epstein S, Johnston CC. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes: J Clin Endocrinol Metabol 1985; 60:74-80.
4. Crisp AB, Heathcote JB. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. J Coll Physician 1984; 18:132-41.
5. Kelley W, Harris E, Sledge C. Textbook of Rheumatology 1989; 1649.
6. Grey RG, Gootlieb HL. Rheumatic disorders associated with diabetes mellitus. Literature Review. Arthritis Rheum 1976; 6:19.

7. Rosenbtoom AL Skletal and joint manifestations of childhood diabetes. *Pediat Clin of North Am* 1984; 3:569-89.
8. Rosenbtoom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and joint stiffness. A new syndrome. *Clin Res* 1974; 22:92.
9. Bland JI, Frymayer JW, Newberg A, et al. Rheumatic syndromes in endocrine diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9:23.
10. Rosenbloom AL. Joint contractures preceding insulin dependent diabetes mellitus. *Arthritis Rheum* 1983; 26(7):931.
11. Rosenbloom AL, SUverstein JH, Lezotte DC, et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascuier disease. *N Eng J Med* 1981;305:191-4.
12. Gigic A, Rosenbloom AL, Weber FT, et al. Joint contracture common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J Pediatrics* 1976; 88:584-8.
13. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C, et al. Scleroderma like changes in insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical and biochemical studies. Diabetes care* 1984; 7:163-9.
14. Benedetti A, Noacco C. Juvenile diabetic cheiroarthropathy. *Acta Diabet Lat* 1976; 13:54.
15. Bassiouny AR, Rosenberg H, Mc Donald TL. Glucosylated collagen is antigenic. *Diabetes* 1983; 32:1182-84.
16. Starkman H, Gleason RE, Rand L, et al. Limited joint mobility of the hand in patients with diabetes mellitus: Relation to chronic complications. *Ann of Rheum Dis* 1986; 45:130-5.
17. Starkman H, Brink S. Limited joint mobility of the hand in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5:534-6.
18. Seibold JR. Digital sclerosis in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Arthritis and Rheum* 1982; 25:1354-64.
19. Traisman HS, Traisman ES, Marr ST. Joint contractures in patients with juvenile diabetes and their siblings. *Diabetes Care* 1978; 1:360-1.
20. Brice JH, Johnston DI, Noronha JH. Limited finger joint mobility in diabetes. *Arch Dis Child* 1982; 57:879-80.
21. Fitzcharles MA, Dubby S, Waddell RW, et al. Limitation of joint mobility in adult non-insulin dependent diabetic patient. *Ann of Rheum Dis* 1984; 43:251-2,
22. Pal B, Anderson J, Dick WC, et al. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Br J Rheum* 1986; 25:147-51.
23. Sukenik S, Gross M, Buskiia D, et al. Limited joint mobility and Dupuytren's contracture in diabetic patients. *The J Rheum* 1988; 15:5.
24. Chappie M, Jung RT, Francis J, et al. Joint contractures and diabetic retinopathy. *Postgraduate Medical Journal* 1983; 59:291-4.
25. Schnider SL, Kohn RR. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and non enzymatic glycosyiation of human skin collagen. *J Clin Invest* 1981; 67:1630 35.
26. Kennedy L, Bayres JW. Non-enzymatic glycosyiation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984; 26:93 8.
27. Lyons TJ, Kennedy L. Non enzymatic glycosyiation of skin collagen in patients with type I diabetes mellitus and limited joint mobility. *Diabetologia* 1985; 28:2.
28. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C. Skin, joint and pulmonary changes in type I diabetes mellitus. *AJDC* 1986; 140:420-3.
29. Goodfield MD, Millard CG. The skin in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31:567-75.
30. Fisher L, Kurtz A, Shipley M. Association between cheiioartopathy and frozen shoulder in patitmts with insulin dependent diabetes mellitus. *Br J Rheum* 1986; 25:141-6.
31. Campbell RR, Hawkins SJ, Maddison PJ, et al. Limited joint mobility in diabetes mellitus. *Ann of Rheum Dis* 1985, 44:93-7.
32. Resnick O. Disorders of other endocrine gland and of pregnancy. In: Resnick D, Niwayoma G. *Diagnosis of bene and joint diseases*, 1988:VI:2294.
33. Vera M, Shumkov G, GueII R. Histological and histochemical skin changes in insulin dependent diabetic patients with and without limited joint mobility. *Acta Diabeto Lat* 1987; 24:101-8.
34. Noacco C, Trevison G, Silvestri F, et al. Dermal connective tissue changes in juvenile diabetic cheiroartropathy. *Diabetologia* 1987; 23:301.
35. Rosenbloom AL. Diabetic thick skin and stiff joints. *Diabetologia* 1989; 32:76.
36. Goodfield MJD, Millard CG. The skin in DM. *Diabetologia* 1989; 32:86.