

Diabetes Mellitusun Geç Komplikasyonlarının Patogenezi

Zeynep ŞENEL*
Fehmi AKSOY*

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir (1,2,7,9,12). Akut dönemde oluşan metabolik bozukluk yaşamı tehdit edecek düzeyde, hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna "Kronik Vasküler Sendrom" da denir (9). Küçük damarlarda görülen diabetik değişiklikler "Diabetik Mikroanjyopati" olarak da adlandırılır, böbrek glomerülüsleri, retina, iskelet kası ve deri damarlarında belirgindir (11). Mikrovasküler sistemdeki bu değişiklikler diabetik retinopati, nefropati ve nöropati gelişimine katkıda bulunurlar (1,12,16).

Diabetik mikroanjyopatının gelişimi hakkında iki önemli hipotez vardır. Bunlardan birincisi, Williamson ve Kilo tarafından geliştirilen "Metabolik Hipotez"dir. Bu hipotez, diabetik mikroanjyopatının, kısmi veya tam insülin eksikliğine bağlı olarak açığa çıkan metabolik bozukluk nedeniyle oluştuğunu ileri sürer. Metabolik bozukluğun kontrol altına alınmasıyla, diabetes mellitusun geç komplikasyonlarının önlenilebileceğini veya geciktirilebileceğini kabul eder (1,10,11). Metabolik bozukluğa bağlı biyokimyasal, fonksiyonel, yapısal değişiklikler ve bu değişikliklere bağlı klinik komplikasyonlar Tablo 1'de gösterilmektedir (2).

İkinci hipotez ise Siperstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Genetik Hipotez"dir. Bu hipotez, diabetik mikroanjyopatının, hastalığın süresi, ciddiyeti ve metabolik bozukluk ile ilgili olmadığını, genetik olarak belirlendiğini ileri sürer. Bu nedenle de hiperglisemi kontrolünün geç

komplikasyonları önleyemeyeceği görüşünü savunur (1,11).

Metabolik hipotezi savunan araştırmacıların klinik gözlemleri şu şekilde sıralanabilir:

Diabetes mellitusun geç komplikasyonları, genetik bir yatkınlığın söz konusu olmadığı sekonder diabette (Pankreas travması, pankreasın bazı tümörler ile infiltrasyonu, pankreatitler vb. sonucu açığa çıkan diabet türüdür) de görülür (10,11).

Lee ve arkadaşları, diabetik hayvanlardan aldıkları böbreği, diabetik olmayan hayvana transplante ettiklerinde, diabetik nefropatinin düzeldiğini göstermişlerdir (12). Diabetes mellituslu hastalara transplante edilen normal böbrekte diabetik vasküler lezyonların geliştiği görülmüştür. Diabetik kadavra böbreği, diabetik olmayan kronik

Tablo 1. Hiperglisemiye Bağlı Biyokimyasal, Fonksiyonel, Yapısal Değişiklikler ve Klinik Komplikasyonlar

Biyokimyasal değişiklikler	Fonksiyonel bozukluklar	Yapısal lezyonlar	Genetik bağımsız çevresel faktörler Klinik komplikasyonlar
↑Poliol aktivitesi	↓ Sinir iletim hızı	Aksonopati/demiyelinizasyon	Nöropati
↓ Myo-inositol	↓ OSS fonksiyonları	Mezangial proliferasyon	Nefropati
Glukozilasyon	↓ Duyu fonksiyonları	Retinal vasküler değişiklikler	Retinopati
	↑ GFH		
	Vitreusa kan sızıntısı		

*Ankara Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı.

böbrek yetmezlikli hastaya transplante edildiğinde ise diabetik lezyonların geriye döndüğü gösterilmiştir (1).

Birinde Tip I diabetes mellitus olan, diğerinde hastalık olmayan tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar, hastalıklı olanda diabetik retinopati varken, genetik bir benzerlik olduğu halde, hastalıklı olanda retinopatinin görülmediğini ortaya koymuştur (1,10,11).

Diabetes mellitusda görülen motor sinirlerdeki iletkenlik hızının yavaşlaması, retinal kapiller sızıntı, mikroalbuminüri gibi bozuklukların insülin tedavisi ile durdurulabilmesi, hipergliseminin geç komplikasyonların gelişiminden sorumlu bir faktör olduğunu destekler niteliktedir (1,2,11,13,15).

1982-1986 yılları arasında Steno, Kroc ve Oslo tarafından yapılan bir klinik çalışmada, Tip I diabetes mellituslu hastalarda, hipergliseminin kontrolü ile, artmış olan glomerüler filtrasyon hızının normal düzeylere indiği gösterilmiştir. Diabetik hastalarda görülen glomerüler filtrasyon artışı, diabetik nefropati gelişimine katkıda bulunur. Bu nedenle, bu artışın durdurulması, terminal dönem böbrek yetmezliğine gidişi durduracak veya geciktirecektir (6).

Metabolik hipotezi savunan araştırmacılar, bu klinik gözlemlerini biyokimyasal zeminde de açıklamak amacıyla bazı çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmaların temelini oluşturan biyokimyasal mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir.

1. Glukozilasyon: Proteinler in vivo ortamda non-enzimatik olarak glukoz ile bağlanabilirler. Bu bağlanma hiperglisemi düzeyi ile direkt olarak ilişkili olup, non-spesifik, yavaş fakat devamlı, irreversible bir reaksiyondur (1,5,8,9,10,13,15). Eritrositlerdeki hemoglobin A(Hb A)'nın glukoz ile bağlanmasıyla Hb A₁ oluşur. Normalde Hb A₁ total hemoglobinin %46'sıdır. Hb A₁ ise Hb A'ın in minör komponentlerinden biridir. Hiperglisemik ortamda Hb_{1c} düzeyindeki artış belirgindir (2,5,8,10,13).

Hemoglobinde izlenen bu glukozilasyon olayı vücuttaki diğer proteinlerde de olur. Glukozilasyon, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açması bakımından önemlidir. Şöyleki Hb A₁'in oksijene olan afinitesi, Hb A'dan daha fazladır, yani Hb A₁'in artması doku hipoksisine yol açar (1,5,8,10,13,15). Düşük dansiteli lipoprotein-

lerin (LDL) glukozilasyonu, bu lipoproteinlerin yapısını değiştireceğinden LDL-reseptörlerine bağlanamazlar ve kanda LDL düzeyi yükselir (8,10,13,15).

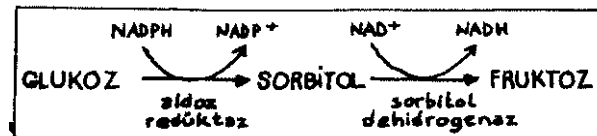
Benzer şekilde, glukozilasyonun bir sonucu olarak, çeşitli enzimlerin inaktivasyonu, proteoliz olaylarında azalma, makrofajların glukozilasyona uğrayan proteinleri tanıma ve endositozunda bozulma, bu tür proteinler arasında çapraz bağların oluşumu gibi son derece önemli biyolojik bozukluklar gelişir (5,8,15). Byelin proteininin glukozilasyonu, sinir iletim hızında bozulmaya neden olabilir (15). Glukozile fibrin, plazmine karşı dirençlidir ve diabetik dokularda yoğun fibrin birikimine katkıda bulunur. Lens proteinlerinin glukozilasyonu, bu protein molekülleri arasında disülfid bağlarının oluşumuna neden olur ve katarakt gelişimine yol açar (8,15).

2. Sorbitol metabolizması: Sorbitol bir polihidroksilalkol, yani bir polioldür. Glukozdan sorbitol oluşumu için, aldoz redüktaz enzimi gereklidir. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza çevrilidir. Aldoza redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri normalde pek çok dokuda bulunur, ancak önemli miktarda fruktoz üretimi, sağlıklı bireylerde sadece prostatda gerçekleşir (2,7). Glukozdan fruktoz oluşumu Şekil 1'de gösterilmiştir (2).

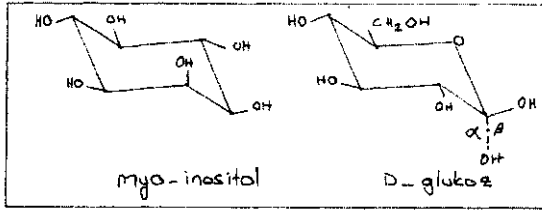
Hiperglisemik ortamda sorbitol metabolizması aktivite kazanır, hücre içinde sorbitol ve fruktoz birikimine neden olur. Sonuçta intrasellüler osmolarite artar ve hücre içine su girer. Schwann hücrelerinde şişme, anoksi ve demyelinizasyon meydana gelir (1,2,3,7,10).

Streptozotosin ile diabetik hale getirilen koyalarda Schwann hücrelerinde sorbitol konsantrasyonunun arttığı ve insülin tedavisi ile bu artışın önlenildiği gösterilmiştir (7,14).

Sorbitol metabolizmasının sadece sinir dokusunda değil, aynı zamanda retina, renal glomerülüsler, kan damarları, lenste de aktivite kazandığı gösterilmiştir (7,10,15,16).



Şekil 1. Glukozdan fruktoz oluşumu.



Şekil 2. Glukozve myo-inositolün yapısal benzerliği.

Sorbitol metabolizmasının diabetik retinopati nöropati, katarakt ve mikroanjyopati gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (3,15,16). Aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılarak nöropati, korneal epitelyopati, retinopati ve mikroanjyopatiji önlemeye yönelik yeni bir tedavi model geliştirilebileceği öne sürülmektedir (3,15).

Myo-inositol metabolizması: Myo-inositol 6 karbonlu siklik bir poliol olup, glukoz ile yapısal benzerlik gösterir (2,7,10). Glukoz ile myo-inositolün yapısal benzerliği Şekil 2'de gösterilmiştir (2).

Normal şartlarda myo-inositol hücre içindeki fosfolipitler ile birleşir ve fosfatidilinositolü meydana getirir. Bu olay önemli fonksiyonlara sahip diasilgliserol, inositol-1-4,5-trifosfat gibi intrasellüler ulakların salgılanması için gereklidir. Ayrıca myo-inositol hücrelerdeki Na-K-ATP az sistemi ile de ilgilidir (2,7,9).

Diabetik hastalarda, retina, renal glomerulusler, arter duvarı ve periferik sinirlerde myo-inositol konsantrasyonu azalır (2,7,10). Ayrıca bu dokularda Na-K-ATP az sistemi aklivitesi de azalmıştır (7).

Hiperglisemik ortamda glukoz, yapısal benzerliğinden dolayı myo-inositol ile yarışmaya girer ve kompetitif inhibisyon yoluyla böbrekte tübüler membrandan myo-inositol reabsorbsiyonunu önler. Sonuçta idrarda myo-inositol konsantrasyonu artar (2,6,7). Diabetik hale getirilen farelerin periferik sinirlerinde myo-inositol konsantrasyonu azalmıştır ve bu azalma sinir iletim hızında yavaşlama ile birlikte. İnsülin tedavisi veya oral myo-inositol verilmesi ile sinir iletim hızı düzelir (7).

4. Hemodinamik Hipotez: Diabetes mellitusda doku zedelenmesinin nedenlerinden birisinin deartmış kan akımı olduğu bildirilmektedir. Tip I

diabetes mellituslu hastalarda, hastalığın başlangıcından kısa bir süre sonra kan akımı artışı olduğu gözlenmiştir. Bu tür hastalarda kan basıncı genellikle normal olduğundan, kan akımının artışı, arterioler direncin azalmasına bağlanmaktadır. Kapiller yatakta artan hidrostatik basınç, hasarlanmış protein ve diğer makromoleküllerin kan damarları duvarına ve mezangiuma filtrasyonlarını artırır. Yani bir kapiller sızın söz konusudur. Bu sızıntının mezangum ve bazal membran komponentlerinin sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir. Kapiller sızıntı nefropati ve retinopati gelişimine katkıda bulunur (2,15).

5. Trombositler ve Prostaglandinler: Diabetik hastaların trombositlerinde çeşitli biyokimyasal ve fonksiyonel anormallikler olur. Bunlar, adezyon ve agregasyonda artma ve trombojenik prostaglandinlerin üretimindeki değişikliklerdir.

Trombositlerdeki, tromboksan sentetaz enzimi, siklik endoperoksid prostaglandin G₂ ve H₂'yi Tromboksan A₂ ve B₂'ye çevirir. Tromboksan A₂ ve B₂ trombosit kümelenmesini ve arteryal konstrüksiyonu stimüle ederler. Diabetik hastalarda, tromboksan A₂ sentezinin arttığı gösterilmiştir (13,15).

Kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunan Prostosiklin sentetaz enzimi ise, endoperoksidleri prostasiklin'e çevirir. Prostasiklin, bir vazodilatator olup, aynı zamanda trombosit agregasyonunu inhibe eder. Tip I diabetes mellituslu hastalarda prostasiklin sentezi azalmıştır. Bu gözlemler, artmış prostaglandin sentezinin trombosit agregasyonunu artırdığı düşündürmektedir.

Ayrıca diabetik hastalarda von Willebrand faktörünün arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu faktör trombositlerin hem adezyonunda hem de agregasyonunda rol alır.

Anormal trombosit fonksiyonları, retina ve böbrekte mikrovasküler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. Diabetik komplikasyonların gelişiminde doku hipoksinin de rolü vardır. Anormal trombosit fonksiyonlarına ek olarak, eritrosit agregasyonu da artmıştır ve eritrosit 2-3 difosfogliserat düzeyi azalması ve hemoglobinin non-enzimatik glukozilasyonu gibi bozukluklar doku hipoksisine neden olurlar (2,13,15,16).

Bu biyokimyasal açıklamaların ışığında diabetes mellitusun geç komplikasyonlarının

gelişiminde en etkili faktörün hiperglisemi olduğu ileri sürülmektedir (1,5,6,7,8,10,13,15).

Diğer taraftan, genetik hipotezi savunan araştırmacılar henüz hastalığın başlangıç döneminde iken, kapiller bazal membranında kalınlaşma ve/veya geç komplikasyonların görüldüğü hastaların varlığına dikkat çekmekte ve bu hastaların metabolik bozukluklarının çok kısa bir süredir olmasına rağmen geç komplikasyonların oluştuğunu vurgulamaktadırlar (9,10,11).

Düzenli bir şekilde tedavi edilmediği halde, geç komplikasyonların hiç bir şekilde görülmediği hastalar bildirilmektedir (1,4). Ayrıca normal veya bozuk glukoz toleransı olan, fakat hiperglisemisi olmayan diabetik nefropatili hastalarda da vardır (4).

Siperstein ve arkadaşları tarafından yapılan çizgili kas ve kapillerlerin elektron mikroskopik çalışmasının sonuçları şu şekilde bulunmuştur: Diabetes mellituslu hastalara kapiller bazal membranı, diabetik olmayanlara oranla iki kat daha kalındır. Bu kalınlaşmanın hastanın yaşı, cinsiyeti ve hastalığın ciddiyeti ile bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. Genetik olarak diabete yatkınlığı olarak diabete yatkınlığı olan, ancak henüz karbonhidrat intöleransı gelişmeyen bireylerin yarısında

kapiller bazal membran kalınlaşması tesbit edilmiştir. Sekonder tip diabeti olan hastaların ise çok az bir kısmında kapiller bazal membran kalınlaşması görülmüştür. Bu sonuçlar araştırmacılar tarafından şu şekilde yorumlanmıştır: Kapiller bazal membran kalınlaşması hiperglisemi veya buna bağlı olarak gelişen metabolik bozuklukların bir sonucu olmayıp diabetes mellitusun genetik bir karakteristiğidir (11).

Sabour ve arkadaşları tarafından diabetes mellitus tanısı aldıktan 5 hafta ve 2 ay sonra, henüz çok kısa bir süredir metabolik bozukluğu olan, fakat kapiller bazal membran kalınlaşması görülen hastalar bildirilmiştir (11).

Her iki hipotezi savunan araştırmacıların yaptıkları bu çalışmalar, hiperglisemi ile geç komplikasyonların ilişkisini ne belirgin bir şekilde ortaya koymuştur ne de belirgin bir şekilde reddetmiştir. Ancak bulguların çoğu böyle bir ilişkinin varlığı lehinedir (10,15).

Bu nedenle tedavide başarı kazanabilmek için kan şekeri mümkün olduğunca normal sınırlara yakın tutacak bir tedavi planı yapılması önerilmektedir (1,5-10).

KAYNAKLAR

1. Kilo C: Value of glucose control in preventing complications of diabetes. American J.Med. August 23. Vol.79 p.33-37,1985.
2. Greene D.A.: Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. American J. Med. May. 16. Vol.80 p.39-52,1986.
3. Kador f. Peter, Kinoshita H. Jin and Sharpies E. Norman: Aldose reductase inhibitors: A potential new class of agents for the pharmacologic control of certain diabetic complications. J.Med. Chemistry. Vol. 28 No.7 p.841-849, 1985.
4. Chan J.Y.C. et al.: Diabetic nephropathy and proliferative retinopathy with normal glucose tolerance. JD Diabetes Care, Vol.8, No.4, p. 385-390,1985.
5. Goldstein E.D. et al.: Glycated hemoglobin: Methodologies and clinical applicatons. Clin. Chemistry. Vol. 32 No.10 (B) p.64-69,1986.
6. Santiago V.J.: Overview of the complications of diabetes. Clin. Chemistry. Vol. 32,10(B). p.48-52,1986.
7. Greene D.A. and Lattimer S.A.: Biochemical alterations and complications in diabetes. Clin. Chemistry. Vol.32. No.10(B) p.42-46,1986.
8. Vlassara H., Browniee M., Cerami A.: Nonenzymatic glycosylation: Role in the pathogenesis of diabetic complications. Clin. Chemistry. Vol. 32.No. 10(B). p.37-41, 1986.
9. Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V.: Pathologic basis o disease. 3 th edition. W.B. Saunders Company. p.9S1-986, 1984.
10. James B. Wyngaaden, Lloyd H.Smith.: Cecil Textbook ofMedicine. 17 th edition. W.B. Saunders Company. p.1326-1327,1985.
11. Heptinstall R.H.: Pathology of the Kidney. 3 th edition. Vol.3, p.1430-1435,1983.