

TEMEL TIP BİLİMLERİ

Biyokimya

Diabetes Mellitus'da Biyokimyasal Değişiklikler ve Komplikasyonlar

*Ferhat TÜRKMEN**
*, İdris AKKUŞ***
*Sadık BÜYÜKBAŞ***
*AhmetÇİĞH***

Diabetes mellitus; hiperglisemi, mutlak veya nisbi insülin yetersizliği ve uzun süreli bazı komplikasyonların gelişmesine meyille karakterlencn değişikliklerin heterojen grubunun sebep olduğu sendrom olarak tarif edilebilir (1,3).

Diabetes mellitus hakkında ne kadar çok bildiklerimi/ olursa 'olsun bilmediğimiz hususlar da giderek artmaktadır. İnsülin'in tedaviye girmesinden bu yana 67 yıl geçmesine rağmen diabetes mellitus insanların büyük kısmının sağlığını tahrip etmeye devam etmektedir ve birçok komplikasyonlara sebep olmaktadır (1,2,4). Maluliyetlerin ve ölümlerin çoğu, diabetin kronik (geç) komplikasyonları olarak adlandırılan "diabetik relinopati, nefropati, nöropati ve çeşitli damar hastalıklarına isnat edilir (2,5).

Diabetes mellitusun büyük komplikasyonları biyokimyasal bozukluklara dayandırılmaktadır. Diabetes mellitusta görülen metabolik ve hemodinamik anormallikler organları etkiler. Bu organlar değişen çevreye hassastırlar. Hatta diabetin seyrinde erken bile bu hassasiyet belli olur (2,6,9).

Biz burada diabetli hastaların majör, uzun süreli komplikasyonlarının biyokimyasını gözden geçireeeğiz. Diabetik ketoasidozdan bahsetmeyeceğiz.

Damar yatağında dolaşan glikozun konsantrasyonundan artışın diabetik komplikasyonların oluştuğu dokularda 3 metabolik anormallik meydana getirdiği tespit edilmiştir. Bu metabolik anormallikler şunlardır:

- 1.Poliol (Sorbitol) yolu aktivitesinin artması,
- 2.Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi,
- 3.Non-enzimatik protein glikozillenmesidir (2,4,7,10,11).

Bunlardan aşağıda ilgili kısımlarda sırası ile söz edilecektir.

I.Poliol (Sorbitol) Yolu Aktivitesinin Artması

Sorbitol, glikozdan frtktoz teşekkülü sırasında meydana gelen bir ara üründür (2,12). Glukozun bir alkolü olan sorbitol hücre membranını dışarıya zayıfça geçer ve hücre içi sorbitol metabolik yolu aktif olunca hücre içinde birikmeye meyleder (2,13). Hiperglisemi ile birlikte diabetik komplikasyonların asıl yükünü çeken dokularda (lens, sinir, retine, böbrek, kan damarları, iskelet hücreleri) glikozun hücre içine girmesi için insüline ihtiyaç olmadığından hücre içi glikoz kan seviyelerine ulaşır. Hücre içi glikoz miktarı fizyolojik seviyelerin üstüne çıkınca glikoz için yüksek Km değerine sahip olan aldoz redüktaz enzimi aktif hale geçer. Bu ise sorbitol yolunun açılmasına neden olur.

Sorbitol yolu, aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri tarafından katalize edilen glukozun NADPH'ye bağımlı olarak sorbitole oksidasyonu ve sorbitolün de NAD'ye bağımlı olarak fruktoza redüksiyondur (2,13). Sorbitolün hüççe içi birikmesine bağılı olarak meydana gelen ozmotik şişme ve hipertonsite değişik dokulardaki morfolojik farklılaşmaların ve fonksiyonel değişikliklerin sebebi olarak görülmektedir (7,10,14).

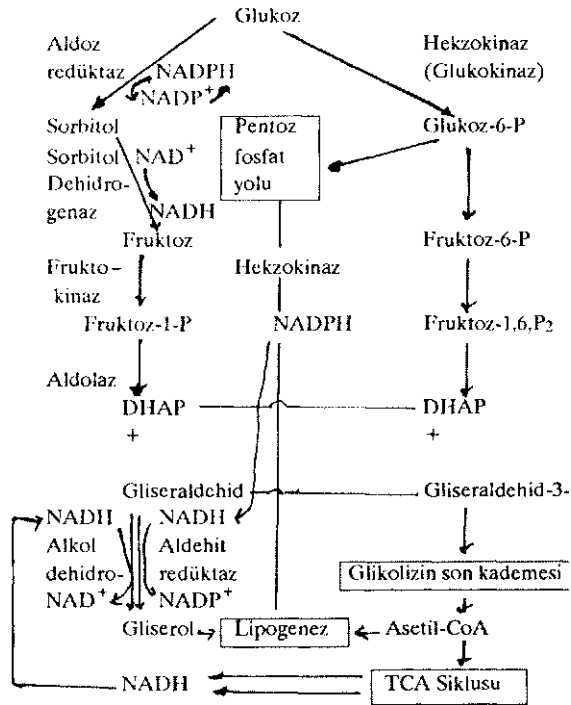
*S.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı

Ağır diabette göz merceğine şeker alkollerinin (sorbitol gibi) birikmesi, kullanımı ve başka maddelere değişmesinin de yavaşlaması yüzünden suyun tutulmasına neden olur. Böylece göz merceği şişmeye başlar. Lentiküler opasiteler bu safhada oluşur ve nihayet katarakt gelişir (2,7,10). Juvenil diabetiklerde (Tip I, IDDM) uzun süreli hiperglisemilerde lentiküler opasitelerden önce lensin şişmesi sonucu refraktif indeksinin değişmesi bulanık görme şeklinde kendisini gösterir. Bunlar çok defa irreversibldir (10,15). Öte yandan eritrosit içinde sorbitol birikmesinin diabetiklerde ne gibi değişikliklere neden olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Pratikte sorbitol şekerlessiz tatlandırıcıların yapılmasında kullanılır. Ağızdan alınınca bağırsakta bakteriler tarafında asetat ve H₂ gibi ürünlere fermente edilir ve karın ağrısı yapabilir. İV olarak verildiğinde glikoz yerine fruktoza çevrilir (12).

Şekil 1'de şematize edilen glikozun metabolizmasına ait üç metabolik yoldan sorbitol yolu



Şekil 1. Glikoz metabolizmasına ait üç metabolik yolun şematik olarak gösterilmesi (iki yönlü reaksiyonların dönüşleri gösterilmiştir)

çalışmaya başladığında sorbitolün fruktoza çevrilme kapasitesi aşılması halinde hücre içi sorbitol miktarı süratle artar. Ayrıca, teşekkül eden fruktoz da ortamda mevcut olan heksokinaz kapasitesini aşar (2,3,7,10). Fruktozdan teşekkül eden gliseraldehitin gliserole dönüşmesi ve gliserolün de lipid sentezinde kullanılması diabetiklerdeki hiperlipidemiye izah (2,3,7,10,16).

II. Myoinozitol Metabolizmasının Değişmesi

Miyoinozitolün Normal Metabolizması:

Miyoinozitol, glikozdan elde edilen, vücudun her yerinde bulunan, suda eriyen 6 karbonlu siklik bir heksazonoldür. Hücre zarında önemli görevleri olan miyoinozitolün kaynağı bitkilerdir fakat insan vücudunda da sentez edildiği gösterilmiştir. İnsan barsağında Na'a bağımlı yüksek afiniteli transport sistemi ile emilir. Adale, kalp ve karaciğer gibi bazı dokularda ve plazmada serbest halde bulunduğu gösterilmiştir. Bilhassa memelilerin kalp kasında ve iskelet kaslarında pek çok bulunur. Miyoinozitol adı da buradan gelir. Beynin bazı bölgelerindeki hücrelere fazla girdiği tesbit edilmiştir. Lipolitik etkiye sahip olup karaciğer lipidlerini azaltır (17,19). İntermedier metabolizmadaki rolü pek anlaşılmamıştır (20). Memelilerin böbrek glomerüllerinden filtre edilir ve tubuluslardan yüksek afiniteli Na'a bağımlı transport sistemi ile reabsorbe edilir (19). Memeli böbreğinde miyoinozitolün glukuronik aside indirgenmesi miyoinozitol oksijenaz enzimi tarafından yapılır (21). Birçok hücrede miyoinozitol glikoz 6 fosfatın spesifik bir siklaz ve fosfataz tarafından sentez edilir (22,24). Periferik sinirin de dahil olduğu birçok doku hücresi miyoinozitol için yüksek afiniteli Na'a bağımlı transport sistemini kullanır (25). Miyoinozitol, insan ve hayvan organizmasında böbrek dışı dokuda, reversibl olarak membran fosfolipidlerinin ve fosfoinozitidlerinin yapısına girer (26). Hücre dışı olayların hücre içi mesajlar olarak iletiminde fosfoinozitid metabolitleri olaya karışır (27,29). Sinir hücresinde fosfoinozitid katabolizmasını başlatan olayın daha çok elektriksel olduğu düşünülür (25). Fosfoinozitid katabolizması iki önemli habercinin (messenger), inozitol 1,4,5, trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserolün salgılanmasına sebep olur. IP₃ hücre içinde depolanmış kalsiyum-

dan hücre içi serbest kalsiyumu artırarak kalsiyumu olaya dahil eder (26,27,30). Diaçilgliserol ise önemli bir membran protein kinazı olan protein ki naz C'yı aktive eder. Protein kinaz C kalsiyum ve fosfolipidlerinin bulunması halinde proteinlerin geniş bir kısmını fosforik eder (30,35). Ayrıca hücre içinde çok geniş ve önemli olayların ayarlanmasına karşı (31). Miyoinozkol azalışı sinir iletim hızında bir azalmaya sebep olmaktadır (34). Bu da Na/K ATP'az aktivitesindeki azalış ile paraleldir.

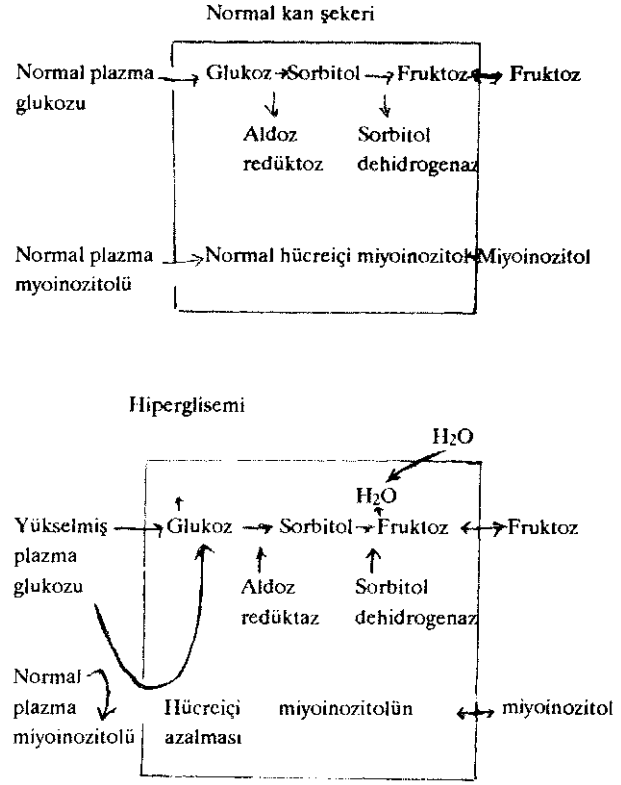
Diabette Miyoinozitol Metabolizması: Diabetik şahısların idrarında bol miktarda miyoinozitol atıldığı bilinmektedir (44). Bunun sebebi, glikozun böbrek tubuluslarında miyoinozitol reabsorbsiyonunu yarışmalı olarak inhibe etmesidir (21,45). İyi kontrol edilmeyen diabette oral miyoinozitol toleransı bozulmuştur. Diabetin önemli komplikasyonlarının bulunduğu dokularda plazma glikoz miktarı azalmaktadır. Bu durum diabetik komplikasyonların olduğu dokularda hıperglisemiye karşılık doku-plazma miyoinozitol gradientinin korunamadığını göstermektedir.

Doku içi miyoinozitol konsantrasyonunun azalması sonucu sinir iletimi ve diğer fonksiyonların bozulduğuna ve bu durumun diabetik nöropatinin patogeneziine yardımcı olduğuna inanılmaktadır (2,3,7,46).

Periferik sinirde normalde miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katı kadardır. Sinirde bu konsantrasyon gradienti muhtemelen Na/K ATP'az enzimi tarafından oluşturulan bir Na gradienti ve bir aracı maddenin kullanıldığı bir transport sistemiyle sağlanmaktadır (36). Miyoinozitolün bu transport sistemi yine muhtemelen miyoinozitol ile D-glukoz arasındaki sterik yapısal benzerlikten dolayı, hıperglisemik glikoz konsantrasyonu tarafından yarışmalı olarak inhibe edilmektedir (1,8). Çünkü, diabetik sıçanlarda insülin verilmesi sinirdeki miyoinozitol azalışını düzeltir ve sinir iletimi normalleşir (29,30,36,38) (Şekil 2).

Hernekadar bu ilişki ile diabette doku içi miyoinozitol miktarının azalma mekanizması kısmen anlaşılma ise de hıperglisemi ile miyoinozitol metabolizması arasındaki etkileşme yine de tam olarak anlaşılmaştır.

Diabetik sinirde Na/K ATP'az aktivitesindeki azalmanın da miyoinozitol transportunu bozduğu tahmin edilmektedir ki yapılan çalışmalar bunu



Şekil 2. Hıperglisemi durumunda ve normalde, hücrede Glukoz, Sorbitol, miyoinozitol ve suyun ilişkileri

doğrulamaktadır (39). Çünkü Na/K ATP'az aktivitesini artıran deneysel şartların diabetik sinirde sodyuma bağımlı miyoinozitol transportunu düzelttiği kaydedilmiştir (4).

Poliol (sorbitol) yolunu bloke eden aldoz redüktaz inhibitörlerinin kullanılması diabetiklerde sinir fonksiyonlarını iyileştirmektedir (2,47,48). Fakat sorbitolün ozmotik etkilerinin periferik sinirdeki bozukluklarda pek etkili olmadığı, dolayısı ile sorbitol artışının diğer etkilerinin araştırılması gerektiği kaydedilmiştir (2,4,7). Aldoz redüktaz inhibitörleri miyoinozitol miktarı ve Na/K ATP'az aktivitesindeki azalmayı tamamen inhibe etmektedir (39,40,42,44). Bu yüzden, periferik sinirdeki sorbitol metabolik yolu aktivitesinin artması miyoinozitol metabolizmasının ve bunun sonucu olarak sinir fonksiyonlarının indirek olarak bozulmasına sebep olmaktadır. Bu arada aldoz redüktaz inhibitörlerinin aldoz redüktaz inhibisyonundan başka bir yol ile miyoinozitol metabolizmasını etkilemeleri de mümkündür. Diabetik sinirde aldoz redüktaz inhibitörlerinin etkisi kısmen bunların

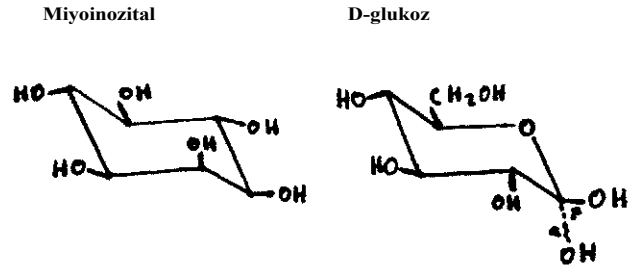
miyoinozitolle ilgili sinir defektleri üzerindeki etkilerinin bir sonucudur. Miyoinozitol metabolizmasını sorbitol yolu aktivitesine bağlayan biyokimyasal mekanizma iyi bilinmediğinden, miyoinozitolün Na ya bağımlı transportunun glikoz tarafından yarışmalı inhibisyonu ve sorbitol yolu aktivasyonunun miyoinozitol miktarını azaltma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat, diabetik periferik sinirde miyoinozitol metabolizmasındaki bozukluk ile sorbitol yolunun hızlanması birbirleriyle metabolik ve fonksiyonel olarak ilişkilidirler (2,4) (Şekil 3).

Akut deneysel diabette periferik sinirdeki enerji metabolizması %25-30 civarında azalmaktadır. Bu durum, periferik sinirde metabolik maddelerden enerji üretme kapasitesinin azalmasından ziyade enerji ihtiyacının azaldığını göstermektedir (49). Son zamanlarda diabetik periferik sinirde enerji kullanılmasındaki bu azalmanın Na/K ATP'az aktivitesindeki azalmadan dolayı olduğu anlaşılmıştır. Periferik sinirde üretilen enerjinin büyük bir kısmı Na/K ATP'az etkisiyle harcanmaktadır (38). Diabetik sinir üzerinde yapılan in vitro çalışmalar istirahat esnasında enerji tüketimindeki azalmanın Ouabain ile inhibe edilebilen solunum fraksiyonunda olduğunu göstermektedir (39,50).

Diabetik periferik sinirde Na/K ATP'az daki defekt insülin tarafından, in vitro, akut olarak etkilenmemektedir. Ancak bu defekt in vivo diyetle miyoinozitol veya aldoz redüktaz inhibitörlerinin ilave edilmesiyle düzeltilebilir ki bunların her ikisi de sinirde miyoinozitol miktarının azalmasını önlemektedir (39,43). Bu tip inhibisyonla akut diabetli hayvanlarda sinir iletim hızındaki yavaşlama da engellenebilmektedir (29). Dolayısıyla diabetik sinirde Na/K ATP'az aktivitesi ile sinir iletiminde meydana gelen değişiklikler birbirleri ile alakalıdır (39,51).

Diabetik sinirde hem sinir aksiyon potansiyeli üretiminin (51) hem de miyoinozitolün Na'a bağımlı transportunun (52) azalması, Na/K ATP'az aktivitesindeki azalmaya bağlanmaktadır. Çünkü bu enzimin aktivitesinin azalması sonucu plazma sodyum gradienti bozulmaktadır.

Diabetik sinirde, miyoinozitolde başka, sodyum gradientine bağlı diğer proseslerde bozulmuş olabilirler. Nitekim, sinirde Na/K ATP'az ak-



Şekil 3. Miyoinozitol ve D-Glukozun yapıları

tivitesindeki azalma sonucu aminoasitlerin de sodyuma bağımlı olarak sinir hücre tarafından alınmalarının bozulabileceği gösterilmiştir (53).

Hücresinin birçok hayati fonksiyonlarında rol oynayan ve çok geniş bir substrat spesifikliğine sahip olan protein kinaz C enziminin diabetik sinir hücresindeki bu fonksiyonlarının çoğunun bozulduğu anlaşılmaktadır. Bundan başka, fosfoinozitid metabolizmasının diğer ürünleri olan inozitol 1,4,5, trifosfat (IP₃) ve araşidonik asit periferik sinirde eşit derecede önemli metabolik role sahiptirler (6). Bu yüzden çok sayıdaki biyokimyasal ve fonksiyonel defektlerin oluşumunda etkilidirler. Mayer ve Tomlinson (40)'nun diabetik sinirde aksiyon transportunun yavaşlamasının anormal miyoinozitol metabolizmasının bir sonucu olduğunu gösteren çalışmaları yukarıdaki olaylara iyi bir örnek teşkil etmektedir.

Özet olarak, periferik sinirde hiperglisemi sonucu, ya sorbitol metabolik yolunun aktivitesi arttığından dolayı miyoinozitol miktarı azalmakta ya glikoz miyoinozitolün hücreler tarafından alınmasını yarışmalı olarak inhibe etmekte veya her ikisi de olmaktadır. Bunun sonucu olarak fosfoinozitid metabolizmasında meydana gelen değişiklikler protein kinaz C üzerinden Na/K ATP'az azalmasını netice vermekte ve bu da sinir iletim hızındaki akut bozukluklara sebep olmaktadır. Şüphesiz diabetik şahıslarda meydana gelen yukarıdaki değişikliklerin sinir metabolizması, fonksiyonu ve yapısı üzerinde çok daha değişik etkileri de bulunabilir.

Özellikle protein kinaz C enziminin geniş bir substrat spesifitesi olduğundan dolayı aktivitesinde meydana gelecek bir azalma diabette çok çeşitli sonuçlar doğurabilir ve bu yönü ile diabetik

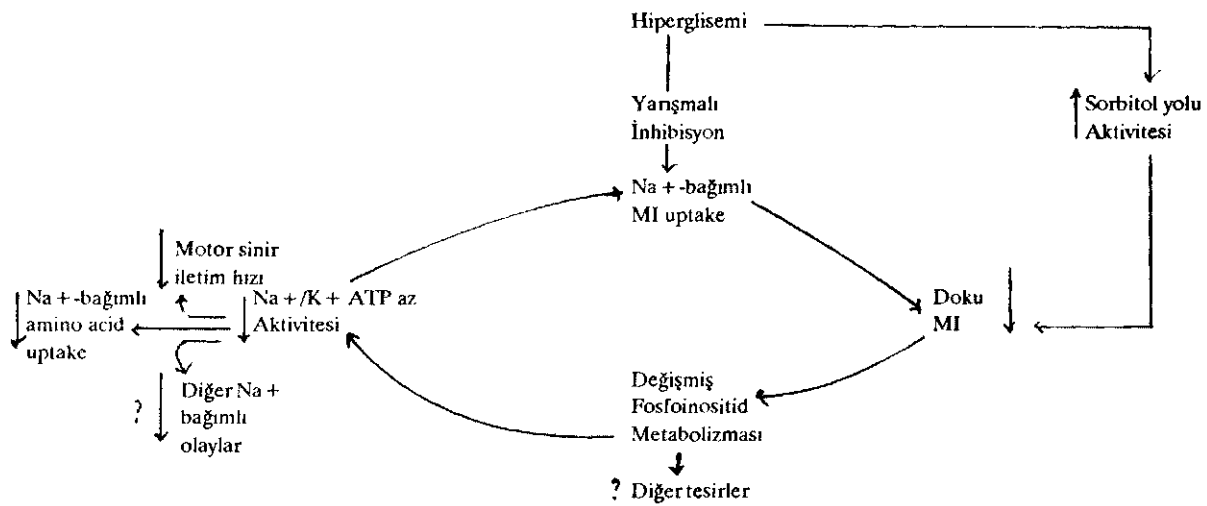
komplikasyonların patogenezinin araştırılmasında önemli bir konu olduğu kanaatindeyiz.

Diabette, hiperglisemi, sorbitol metabolik yolu, miyoinozitol (MI), Na^+/K^+ ATP'az ve sinir iletimi arasındaki ilişki Şekil 4'te topluca gösterilmiştir.

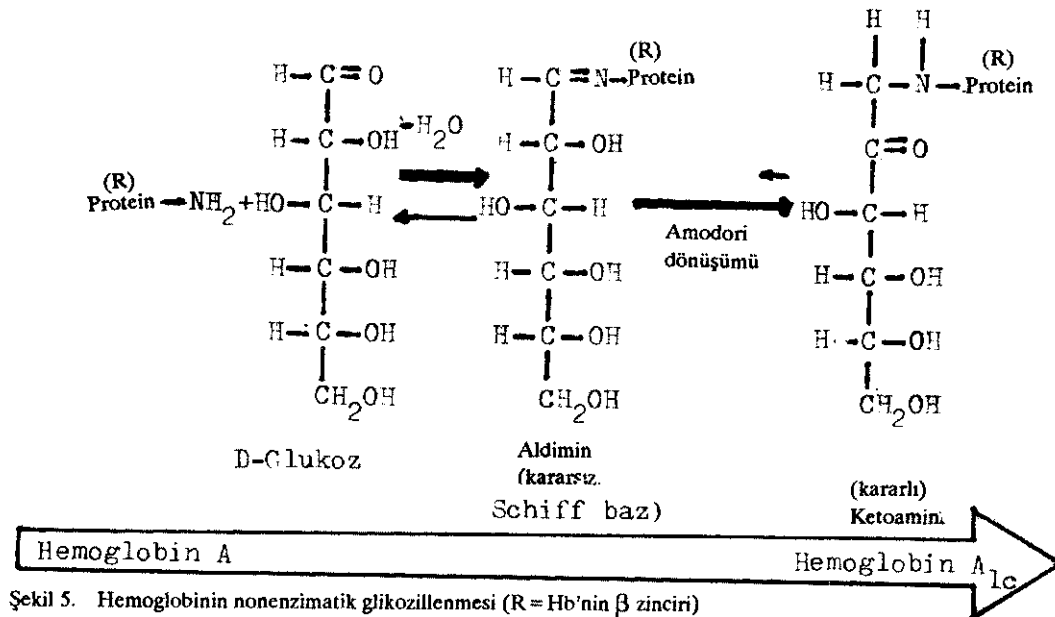
III.Non-Enzimatik Protein Glikozillenmesi

Uzun süre yüksek kan glikoz konsantrasyonlarına maruz kalan dokularda, herhangi bir enzimin yardımı olmadan, çeşitli proteinlerin glikozla birleşmesine glikozillenme denmektedir. Bunlar

arasında hemoglobin, bazal membran proteinleri, kollagen, hücre membranındaki proteinler, albumin ve dolaşımdaki diğer proteinler sayılabilir (54). Proteinlerin glikozillenmesi ile diabetes mellitus komplikasyonları arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (54). İnsanda non-enzimatik protein glikozillenmesinin en iyi örneği hemoglobinin glikozillenmesidir (55). Pratikte üzerinde en çok çalışılan da eritrosit içi HbA'nın glikozülenmesinin ölçülmesidir (2,14). Hemoglobin A(HbA)'nın 4 fraksiyonu vardır. Bunlar; HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b}, HbA_{1c} dirler. En iyi incelenen HbA_{1c}'nin non-enzimatik glikozillenmesidir (Şekil 5).



Şekil 4. Diabetik sinirde miyoinozitol (MI) metabolizması ve sorbitol arasındaki ilişkiler.



Şekil 5. Hemoglobinin nonenzimatik glikozillenmesi (R = Hb'nin β zinciri)

Hemoglobinin **B** zincirindeki 1 no.lu amino asit olan valinin aminoasit grubu ile glikoz arasında non-enzimatik bimoleküler bir kondensasyon reaksiyonu sonucu kararsız bir Schiff bazı oluşur. Bu kararsız yapı Amadori düzenlemesi ile kararlı bir katoamine dönüşür. Bu ketoamin hemoglobinin kolon kromatografisindeki HbA_{1c} kısmını oluşturur (2,55,56,61).

Proteinlerin ve hemoglobinin glikozillenmesinin diabetin komplikasyonlarının patogeneziindeki önemi.

Hemoglobinin glikozillenme derecesi hipergliseminin süresi ve derecesine bağlıdır. Normal şahıslarda glikozillenmiş hemoglobin miktarı %3-6 arasında olduğu halde, iyi kontrol edilmeyen diabetiklerde %6-12 arasına çıkmaktadır. Diğer bir ifade ile, yukarıda zikredilen minör hemoglobinin normal insan hemoglobininin %3-6 sını teşkil ettiği iyi kontrol edilemeyen diabetiklerde bunların oranının %6-12'ye çıktığı tesbit edilmiştir (2,56,62). Dolayısı ile HbA_{1c}'nin seri ölçümleri diabetik hastada bize karbonhidrat metabolizmasının nihai durumunun objektif bir değerlendirilmesini verebilir. Bunun günlük kan glukozu ölçümlerinden daha değerli bilgiler verdiğine inanılmaktadır (2,57). Glikozillenmiş hemoglobinler oksijeni taşıyamazlar. HbA₀ oksijenin çoğunu taşıdığı yere bıraktığı halde glikozillenmiş hemoglobinler %50'sini bırakırlar. Yine HbA_{1c}'nin 2,3-difosfogliseratla reaktivitesinin azalması sonucu iyi kontrol edilemeyen diabetiklerde oksijen yüklenmesi bozulabilir. Böylece doku hipoksisi gelişir. Bu da diabetik anjiopatinin gelişmesinde önemli rol oynar (49,52,54,63).

Antitrombin HPün non-enzimatik glikozillenmesi sonucu heparine afinitesi azalır ve böylece thrombin inhibe edici aktivitesi önemli derecede bozulur. Neticede diabetiklerde genel olarak fibrin depolarında fazla artış olur (2,60).

Hiperglisemide glukozun lens proteinlerine çapraz bağlarla bağlanma özelliği, lizin amino grubunun non-enzimatik glikozillenmesi ile olmaktadır. Burada glikozillenmenin son ürünleri lensin kristalin proteinine bağlanır. Böylece lensin spektroskopik özellikleri bozulur. Senil katarakttaki bulgular meydana çıkar (2,60).

Kollajenin glikozillenmesi bazal membranda bazı değişikliklere neden olmaktadır. Neticede

bazal membran kalınlığı ve fonksiyonlarında, immunoglobulin yedeklerinde değişiklikler olur (60,67).

Bağ dokusu komponentlerinin fazla miktarda glikozillenmesinin bir diğer önemi de arter duvarında, lipoproteinlerin yakalanması ile atherogenesisde rol almasıdır. LDL kolesterol konsantrasyonu litrede 1030mg olunca LDL kolesterol, normal kollajene göre glikolize kollajen tarafından 3 defa daha fazla olarak bağlanır (60). Sonra da glikozillenmiş bu d duvarı proteinleri lipit birikmesini davet etmesi, lipit plakları oluşması, makrofajların devreye girmesi, foam (köpük) hücre formasyonu ile makrofaj orijinli büyüme faktörünün sekresyonunun stimülasyonu, düz adale hücresi mitogenezi veya diğer makrofaj ürünleri devreye girerek retinada, glomerüllerde, koroner arterde, beyin arteriollerinde, periferik damarların daralması olayı ortaya çıkar. Aynı şekilde olaya karışan immunoglobulinlerde bilinen klasik mekanizmalarla doku harabiyetine iştirak ederler (54,56,60,67,75).

Yine, ilerlemiş glikozillenme ürünleri DNA'yı etkileyebilirler. DNA'nın proteini özellikle lizin'in varlığında glikozla reaksiyona girebilir. Glikoz-DNA reaksiyonları genetik materyallerdeki değişikliklerden sorumlu tutulabilir. Mesela, kromozomal değişiklikler, DNA zincirinde kırılmalar, DNA'nın tamirinde, replikasyonunda ve transkripsiyonunda bozukluklar olabilir. Diabetik hiperglisemilerde bu olayların hızlanması erken hücre yaşlanması meydana getirebilir. Nükleik asitin glikozillenmesi ise diabetik fötüs anormalliklerinin sıklığındaki artıştan sorumlu tutulabilir (52,76).

DİABETİN MAKRO VE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Diabetin makrovasküler komplikasyonları denildiği zaman arterioskleroz, kardiovasküler komplikasyonlar, beyin arterlerinde değişiklikler ve bunlara bağlı hemoraji ve trombozlar, bacaklarda arterioskleroza bağlı trombotik-oklüziv semptomlara rastlanması ve neticede gangren eğiliminin artması gibi durumlar akla gelmektedir (1,3,5,7,64). Bilhassa küçük damarlarda mikroanjiopatiler gelişmektedir (2,3,5,7,66).

Damar duvarının bazal membranında bir glikoprotein (glikozillenmiş protein, mukopolisakkarit) birikmektedir (4,67). Düşünülebilir ki hiperglisemi bazal membranın glikoproteinleri içinde karbonhidrat rezidülerinin artmasına neden olmakta: Bunun neticesinde meydana gelen düzensizlik komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır. Nitekim diabetiklerde glikozillenmiş hemoglobin oranlarındaki artışlar bu görüşü desteklemektedir (2,3,7,65,67). Damar duvarının bozulması ve mikroanjyopatinin gelişmesine iştirak eden faktörlerden bir diğeri olan kolesterol metabolizmasının bozulması, diabetiklerde HDL kolesterol ve LDL kolesterol oranlarının bozulması diabetin tedavisi ile bu oranların düzelmesi dikkat edilmesi gereken diğeri bir husustur (1,3,7,68).

DİABETİK RETİNOPATİ VE DİABETİN DİĞER GÖZ KOMPLİKASYONLARI

Uzun süre diabetli olan şahısların %20'sinde körlük mutlaka gelişmektedir (1,3). Bu şahıslarda görme kaybının birinci sebebi retinopatidir. Retinopati: 1.Proliferatif olmayan 2.Proliferatif olan diye iki grup altında mütalaa edilebilir (2,3,69).

Proliferatif olmayan (Background) retinopatinin prevalansı %3'tür. Diabetin süresi ile %20 hatta %90'a çıkabilir (70). Retinada kanamalar, eksüdalar, venöz ve kapiller değişiklikler, anevrizmalar oluşur.

Proliferatif retinopati çoğunlukla diabetiklerde puberteden sonra görülür. Bunun sebebi bilinmiyor ama, erkeklerde hipertansiyonun daha sık görülmesinden olabilir (2,3,64). Preretinal kanamalar, vitröz içi kanamalar ve fibrozis gibi durumlar görülür (1,3,64,70).

Diabetiklerde retina dışında, blefaroptozis, konjoktivanın venüllerinde dilatasyon, arteriolar bazal membranda kalınlaşmalar, korneada duyarlılık azalması, nokta şeklinde keratopatiler, ön kamera sıvısında glukoz yükselmesi, iris tembelliği, presbiyopsi, katarakt, lensin yüzünde küçük vakuollerin gelişmesi, lensin arka kapsülünde opasiteler oluşması, vitreus içinde opasiteler oluşabilir (1,3,64,84).

DİABETİK NEFROPATİ

Diabetik nefropati, diabetiklerde böbrekte oluşan bozuklukları tanımlamak için kullanılan klinikopatolojik bir terimdir. Böbreklerde aşağıdaki lezyonlar tek tek veya müşterek olarak gelişebilirler:

- a. Diffüz glomerüloskleroz, noduler glomeruloskleroz ve eksüdatif lezyonlar.
- b. Pyelonefritis. Bazen nekrotizan papillitisle beraber.
- c. Tubuler hücrelerde glikozun birikmesi.
- d. Tubuler hücrelerde yağlı değişiklikler (2,3,7,71,75,85).

Kimmeisteil-Wilson sendromu: Odern, proteinüri, idrar yolu enfeksiyonu, hipertansiyon, azotemi tablosu ile meydana çıkan diffüz veya nodüler glomerülosklerozis hadisesidir (2,3,71).

Erken dönemlerde klinik ve laboratuvar testleri normaldir. Yalnız glomerüler filtrasyon hızı artmış bulunur (2,3,71). Zaman geçtikçe efordan sonra hafif albüminüri görülür. Fazla proteinüri, azotemi son dönem bebek hastalığı gelişebilir. Buna hipertansiyon da ilave olabilir (2,3,85).

DİABETİK NÖROPATİ

Şeker alkollerinin fazla miktarda birikmesi sinir zedelenmesi meydana getirdiği kabul edilmektedir. Sinirde doku miyoizitolünün azalması ve hücre membranının bozulmuş enerji metabolizması ile doğrudan bağlantılıdır. Hipergliseminin derecesi ile nöropatinin şiddeti ve prevalansı arasında açık bir ilişki vardır. Diabetik nöropati klinikte

- a. Simetrik duyuşal nöropati
- b. Asimetrik duyuşal nöropati (diabetik amiyotropi)
- c. Karışık duyuşal ve motor polinöropati,
- d. Mononöropati ve otonomik nöropati (visseral veya organ nöropatisi) olarak karşımıza çıkar (1,3,7,71,75,86).

Diabetlinin her şikayeti üzerinde hassasiyetle durulmalıdır. Bu, neticede bir komplikasyonun varlığını ortaya çıkarabilir. Komplikasyonların varlığının tesbiti hastalığın kaçınılmaz seyri için hangi derecede olduğunu hekime bildirecektir.

KAYNAKLAR

1. Santiago JV, Overview of the Complications of Diabetes Mellitus, *Clinical Chemistry*, 32:10 (B), 48-53,1986.
2. Wyngaarden JB, Smith 111: Cecil Textbook of Medicine, 1-2, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1360-1381, 1988.
3. Berkokow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Rahway, Merck and Co. Inc., 389-394, 1069-1084, 2080-2082, 2230-2244,1987.
4. Greene DA, Lattimer SA: Biochemical Alterations and Complications in Diabetes. *Clin. Chem.*, 32:10(B), 42-47, 1986.
5. Titiz t, Oktay S, Aktan H: İç Hasbatalıkları Semptomatoloji ve Tedavi, Cilt II, Ankara, Bilgi Basımevi, 1217-1270,1974.
6. Greene DA, Lattimer S, Ulbrecht J et al: Glucose-Induced Alterations in Nerve Metabolism: Current Perspective on the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy and Future Directions for Research and Therapy, *Diabetes Care*, 8:290-9, 1985.
7. Kamel N, Dabetik Nöropatiler, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Degrisi, C.7, S.2,105-112,1987.
8. Steffes MW, Ellis-EN, Maurer SM: Complications of Diabetes Mellitus and Factors Affecting Their Progression, *Clin. Chem*, 32: 10 (B), 54-61, 1986.
9. Spiro RG, Search for a Biochemical Basis of Diabetic Microangiopathy, *Diabetologia*, 12:1-14,1976.
10. Şahin YN, Koyun Karaciğer Sorbitol Dehidrogenaz Enziminin Saflaştırılması, Fizikokimyasal ve Kinetik Özelliklerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, 1984.
11. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A, Nonenzymatic Glycosylation: Role in the Pathogenesis of Diabetic Complications, *Clin. Chem*, 32:10(B), 37-41, 1986.
12. Murray RK, et al: Harper's Biochemistry, Twenty-First Edition, San Mateo, California, Appleton and Lange, 180-197, 1988.
13. Gabray KJI: The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes, *N. Eni. J.Med.* 288:831-6,1973.
14. Çavuşoğlu, F.Z., Diabetli ve Normal Şahıslarda Sorbitol (polyol) ve HbA_{1c} Seviyelerinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Daimi, 1988.
15. Tietz, N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 796-810, 1986.
16. Dunn, F.L., Hiperlipidemia and Diabetes, *Medical Clinics of North America*, 66:6,1347-60,1982.
17. Yenson, M., İnsan Biyokimyası, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 639-651, 1981.
18. Sherman, W.R., Packman, HP.M., Lairds, M.H. et al., Measurement of Myoinositol in Single Cells and Defined Areas of The Nervous System by Selected Ion Monitoring, *Anal. Biochem.* 78: 119-31, 1977.
19. Caspary, W.F., Crane, R.K, Active Transport of Myoinositol and its Relation to the Sugar Transport System in Hamster Small Intestine, *Biochim, Biophys. Acta*, 203; 308-16,1970.
20. Michel, R.H., Inositol Phospholipids and Cell Surface Receptor Function, *Biochim. Biophys. Acta.* 415: 81-147, 1975.
21. Clements, R.S. Jr., Diethelm, A.C., The Metabolism of Myoinositol by the Human Kidney, *J. Lab. Clin. Med.*, 93: 210-9, 1979.
22. Burton. I.E., Wells, W.W., Studies on the Developmental Pattern of the Enzymes Converting G-6-P to Myoinositol in the Rat, *Dev, Biol*, 37: 35-42,1974.
23. Chen, C.H.J, Eisenberg, F. Jr., Myoinositol-2-1-phosphate: An Intermediate in the Myoinositol 1-phosphate synthase Reaction, *J. Biol. Chem*, 250: 2963-7,1975.
24. Mauck, L.A, Wong, Y.H, Sheerman, W.R., L-Myoinositol-phosphate Synthase from Bovine Testis: Purification to Homogeneity and Partial Characterization, *Biochemistry*, 19: 3623-9,1980.
25. Berridge, M.J, Inositol Triphosphate and Diacylglycerol as second Messengers, *Biochem. J*, 220: 345-60,1984.
27. Streb, H, Irvine, R.I', Berridge, M.J. et al. Release of Ca⁺ from a nonmitochondrial intracellular store in pancreatic Acinar Cells by Inositol-1,4,5-triphosphate, *Nature (London)*, 306: 67-9, 1983.
28. Hawthorne, J.N, Pickard, M R , Griffin, H.D., Phosphatidyl inositol Triphosphoinositide and synaptic transmission, in: Wells, W.W, Eisenberg, F X , eds. Cylitolis and Phosphoinositides, New York Academic Press Inc. 145-51, 1978.
29. Greene, D.A, De Jesus, P.V, Winangra, A.I, Effects of Insulin and dietary Myoinositol on Impaired Peripheral Motor Nerve Condition Velocity in Acute Streptozocin Diabetes, *J. Clin. Invest*, 55: 1326-36,1975.
30. Nishizuka, Y, Protein Kinases in Signal Transduction, *TIBA*; 9: 163-6, 1984.
31. Kikkawa, U, Nishizuka, Y, Protein Kinase C In: Krebs, E, Ed. The Enzymes, New York, Academic Press Inc. 1986.
32. Greene, D.A, Winegard, A.L, In Vitro Studies of the Substrates for Energy Production and the Effects of Insulin on Glucose Utilization in the Neural Compartments of Peripheral Nerve, *Diabetes*, 28: 878-87,1979.
33. Greene, D.A, Lattimer, S.A., Protein Kinase C Agonists Acutely Normalize Decreased Oubain-Inhibitable Respiration in Diabetic Rabbit Nerve: Implications for (Na, K) ATP'ase regulation and Diabetic Complications, *Diabetes*, 35, 242-5,1981.
34. Simmons, D.A, Winegrad, A.I, Martin, D.B. Significance of Tissue Myoinositol Concentrations in Metabolic Regulation in Nerve, *Science*, 217: 848-57,1982.

35. Kaibuchi, K., Sawamura, M., Katakami, Y. et al., Calcium and on Sciatic and Tibial Motor Nerve Conduction Parameters in the Streptozocin Diabetic Rat, *Diabetes* 31:573-8,1982.
37. Palmano, K.P., Whiting, P.H., Hawthorne, J.N., Free and Lipid Myoinositol in Tissues from Rats with Acute and Less Severe Streptozocin-induced Diabetes, *Biochem J*, 167: 299-35, 1977.
38. Ritchie, J.M., The Oxygen Consumption of Mammalian non-myelinated Nerve Fibers at Rest and During Activity, *J. Physiol (Lond)*, 188: 309-29, 1967.
39. Greene, D.A., Lattimer, S.A., Impaired Rat Sciatic Nerve Sodium-Potassium Adenosine Triphosphate in Acute Streptozocin Diabetes and its Correction by Dietary Myoinositol Supplementation, *J. Clin. Invest*, 72: 1058-63, 1983.
40. Mayer, J.H., Tomlinson, D.R., The influence of Aldose Reductase Inhibition and Nerve Myoinositol on Axonal Transport and Nerve Conduction Velocity in Rats with Experimental Diabetes, *J. Physiol (London)*, 340: 25-6, 1983.
41. Finegold, D., Lattimer, S., Nolle, S. et al. Polyol Pathway Activity and Myoinositol Metabolism, *Diabetes*, 32: 988-92, 1983.
42. Cilion, K.R.W., Hawthorne, J.N., Sorbitol, Inositol and Nerve Conduction in Diabetes, *Life Sci*, 32: 1943-7, 1983.
43. Greene, D.A., Lattimer, S.A., Action of Sorbitol in Diabetic Peripheral Nerve, Relationship to a Myoinositol-Mediated Defect in Sodium-Potassium ATPase Activity, *Diabetes*, 33: 712-6, 1984.
44. Clemens, R.S., Diabetic Neuropathy New Concepts of its Etiology, *Diabetes*, 28: 604-11, 1979.
45. Hammerman, M.R., Sacktor, B., Daughaday, W.H., Myoinositol Transport in Renal Brush Border Vesicles and its Inhibition by D-Glucose, *Am.J.Physiol*, 239: F 113-20, 1980.
46. Winegrad, A.I., Greene, D.A., Diabetic Polyneuropathy: The Importance of Insulin Deficiency, Hyperglycemia and Alterations in myoinositol metabolism in its Pathogenesis, *N.Engl. J. Med*, 295: 1416-21, 1976.
47. Fagtau, J., Jameson, S., Effects of Aldose Reductase Inhibitor Treatment in Diabetic Polyneuropathy, a clinical and Neurophysiological Study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 991-1001, 1981.
48. Judzewitsch, R.G., Jaspan, J.B. et al. Aldose Reductase Inhibition Improves Nerve Conduction Velocity in Diabetic Patients, *N.Engl. J. Med*, 308: 119-25, 1983.
49. Greene, D.A., Winegrad, A.I., Effects of Acute Experimental Diabetes on Composite Energy Metabolism in Peripheral Nerve axons and Schwann Cells, *Diabetes*, 30: 967-74, 1981.
50. Das, P.K., Bray, G.M., Aguayo, A.J. et al. Diminished Ouabain Sensitive Sodium-Potassium ATPase Activity in Sciatic Nerves of Rats with Streptozocin Induced Diabetes, *Exp. Neurol*, 53: 285-8, 1976.
51. Greene, D.A., Yagihashi, S., Lattimer, S.A. et al. Nerve Na⁺-K⁺ ATPase, Conduction and Myoinositol in the Insulin-Deficient BB Rat, *Am. J. Physiol*, 247: E534-9, 1985.
52. Greene, D.A., Lattimer, S.A., Impaired Energy Utilization and Na-K ATPase in Diabetic Peripheral Nerve, *Am. J. Physiol*, 246: E 311-8, 1984.
53. Greene, D.A., Lattimer, S.A., Finegold, D.N. et al. Impaired Na-dependent Amino Acid Uptake in Diabetic Peripheral Nerve, Correction by Aldose Reductase Inhibition or Myoinositol Supplementation (Abstract), *Clin. Res*, 33: 431A, 1985.
54. Mayer, T.K., Freedman, Z.R., Critical Review of Protein Glycosylation in Diabetes Mellitus. A Review of Laboratory Measurements and of their Clinical Utility, *Clin. Chim. Acta*, 127: 147-184, 1983.
55. Bunn, H.F., Nonenzymatic Glycosylation of Protein: Relevance to Diabetes, *Am. J. Med*, 70: 325-330, 1981.
56. Cabbay, K.H., Glycosylated Hemoglobin and Diabetes Mellitus, *Medical Clinics of North America*, 66: 1309-1315, 1982.
57. Rifkin, H., Why Control Diabetes, *Medical Clinics of North America*, 62: 747-752, 1978.
58. Bakan, N., Bakan, E., Değer, O., Glycosylated hemoglobin values in healthy Subjects Living on the East of Turkey, *T.J. Research Med. Sci*, 5, 2: 176-178, 1987.
59. Bakan, N., Yeğin, M.M., Hemoglobin Glikozilasyonu, Glikozillenmiş Hemoglobin ve Klinik Önemi, *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Bülteni*, 18: 99-108, 1986.
60. Vlassara, H., Brownlee, M., Cerami, A., Nonenzymatic Glycosylation: Role in Pathogenesis of diabetic Complications, *Clin. Chem*, 32: 10(B), 37-41, 1986.
61. Bakan, E., Keha, E., Eryılmaz, T. (ve diğerleri), Glikozillenmiş Hemoglobinin Kolorimetrik Tayini, *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Bülteni*, 17: 2275-287, 1985.
62. Goldstein, D.E., Litle, R.R., Wilemeyer, H.M. (et al), Glycated Hemoglobin: Methodologies and Clinical Applications, *Clin. Chem*, 32: 10(B): 64-70, 1986.
63. Akkuş, İ., Türkmen, F., Yeğin, M., 2,3-Difosfogliserat (2,3-DPG) ve Klinik Önemi, *Türkiye Klinikleri*, 8: 363-367, 1988.
64. Rand, L.I., Recent Advances in Diabetic Retinopathy, *Am.J. Med*, 70: 595-605, 1981.
65. Stanley, L.B., Ramzi, S.C., Pathological Basis of disease, Second Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, P: 331-342, 1981.
66. Kissane, J.M., Anderson's Pathology, Volume 2, 8. Ed., The C.W. Mosby Company, Toronto, p: 1249-1251, 198.
67. Aykan, T.B. (ve diğerleri), Kısa Patoloji W.A.D. Anderson, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, P: 410-550, 1987.

68. Dunn, F. L., Hyperlipidemia and Diabetes, Medical Clinics of North America, 66:6, 1347-1360, 1982.
69. Fabrycant, M., Classification of Diabetic Retinopathy, AmJ.Mcd. Sei, 250: 65-75, 1965.
70. L'esperance, F.aJr, Diabetic Retinopathy, Medical Clinics of North America, 62: 4, 767-785,1978.
71. Bostancı, N, Şeker Hastalığı, İstanbul, Bozak Matbaası, 1974.
72. Pohzola, S, The Glucose Content of the aqueous Humor in Man, Acta Othai, 44(Suppl.): 88, 1966.
73. Safir, A, Paulsen, E.P, Kalyaman, J.(et al.), Ocular Abnormalities in Juvenile diabetics, Frequent Occurence of Abnormally High Tensions, Arch Ophthal, 76: 557, 1986.
74. Cristiansson, j, Glaucoma Simplex in Diabetes Mellitus, Acta Ophal (kbh.) 43: 224, 1965.
75. Nebigil, C, Normal ve Alloksan Diabetli Sıçanların göz, böbrek ve Pankreas Dokularında Prostaglandin Benzeri Aktivite Düzeyleri, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi, C.5, S.2, 119-122, 1987.
76. Gcdikoğlu, N. (Tercüme eden), Diabetik annelerin Bebeklerinde görülen konjenital anormallikler, Literatür Tıp Dergisi, 7: 52.555-557, 1988.
77. Condon, B.D, Effects of diabetes on Cataract and Vision. Arch Ophal, 41: 462, 1959.
78. Aurichio, G., Diotallevi, M, Beziehungen Z Wischen Insulinbehandlung und Kammerwasserproduction bei Diabetikeern, Albrecht V Crefes Arch Ophal, 68: 85,1965.
79. Pirih, a. Van Reyningen, R, The Effect of Diabetes on Content of Sorbitol, Glucose, Fructose and Inositol in the Human Lens, Exp. Eye Res. J, 124, 1964.
80. Kinoshita, J.H., Physiological Chemistry of the Eye, Arch Ophthal, 68: 554,1962.
81. Van Heyningen, R, The sorbitol pathway in the lens, Exp Eye Res 1: 396, 1962.
82. Paterson, J.W, Bunting, K.W., Changes associated with the appearance of mature sugar cataracts, Invest Ophthal, 4: 167, 1965.
83. Neuberg, H.W, Giscom, J.H, Burns, R.P, Acute development of diabetic cataracts and their revesal, a case report. Diabetes, 7: 21, 1958.
84. Editorial, Diabetes and cataract, Brit Med J, 1: 934, 1966.
85. Hostetter, T.H., Diabetic nephropathy, Chapter 31 in: Brennan B.M, Rector, F.C, eds. Diabetic nephropathy, Chapter 31 in: Brennan B.M, Rector, F.C, eds. The kidney, Philadelphia, W.B. Saunders 1377-402,1966.
86. Spritz, N, Nerve disease in diabetes mellitus, medical Clinics of North America, 62:4, 787-798,1978.