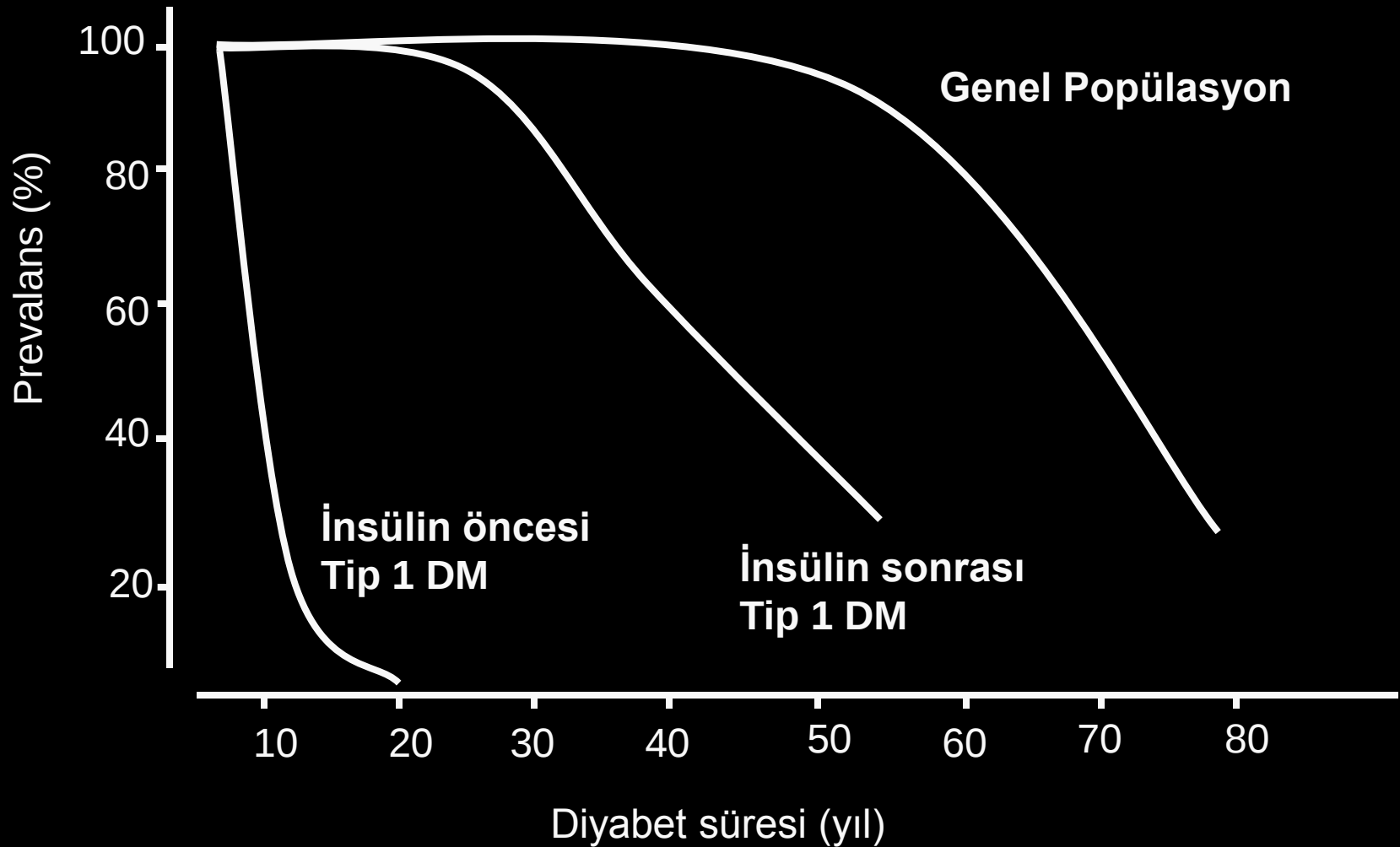


DİİYABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

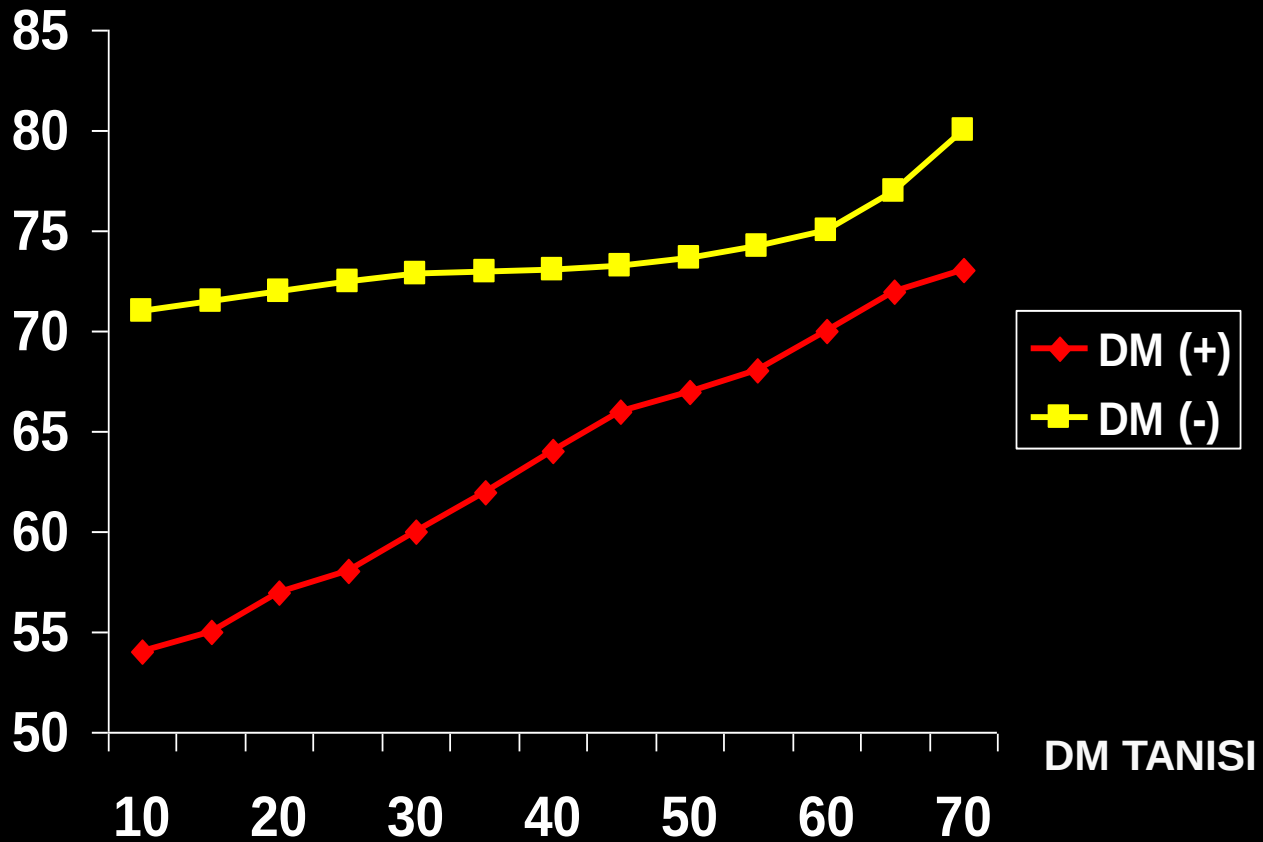
***Doç. Dr. Erdinç Ertürk
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı***

***V. Oftalmoloji Günleri
8-10 Mart 2002, Mudanya***

Tip 1 Diyabetik Hastaların Sürvileri



DM TANISI SONRASI YAŞAM BEKLENTİSİ



DM ÖLÜM SEBEPLERİ

- Aterosklerotik kalp hastalığı
- Beyin damar hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği
- Enfeksiyonlar
- Akut komplikasyonlar
- Neoplaziler

Diyabetes mellitus komplikasyonları

- Diyabete özgü
(Mikrovasküler komplikasyonlar)
- Diyabete özgü olmayan
(Makrovasküler komplikasyonlar)

Diyabetes mellitus komplikasyonları

- Diyabete özgü
 - Diyabetik Retinopati
 - Diyabetik Nefropati
 - Diyabetik Nöropati
- Diyabete özgü olmayan

Diyabetes mellitus komplikasyonları

- Diyabete özgü
- Diyabete özgü olmayan
 - Aterosklerotik hastalıklar
 - Koroner arter hastalığı
 - Serebral arter hastalığı
 - Periferik arter hastalığı
 - Renal arter hastalığı

Diyabete özgü komplikasyonların özellikleri

- Glisemik eşik değere bağlı olarak gelişir
- Diyabet tanısı kriteri olarak kullanılır
- Patofizyolojik özellikleri ortak değildir
- Hücresel ve dokusal anormallikler ortak değildir
- İnsülininden bağımsız olarak glukozu geçirgen dokularda komplikasyonlar görülür
- Glisemi süresi ile ilişkilidir
- Tüm hastalarda komplikasyonlar gelişmez
- Diyabet yaşı ile görülme olasılığı her zaman artmaz

Diyabete özgü olmayan komplikasyonların özellikleri

- Diyabet olmayanlarda da görülür
- IGT durumlarında da artış söz konusudur
- Mikroalbuminüri görülme riskini artırır
- Diyabetik hastaların en önemli mortalite sebebidir
- Kadınlarda daha fazla risk artışına sebep olur
- Görülme sıklığı diyabet yaşı ile değil hastanın yaşı ile ilgilidir
- Renal yetmezlik, dislipidemi, trombogenez, fibrinoliz, endotelyal disfonksiyon ayrıca suçlanmaktadır

Diyabetes mellitusta sık karşılaşılan diğer problemler

- Obezite
- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- Diyabetik ayak
- Enfeksiyonlar
- Katarakt
- Safra kesesi hastalıkları

Mikrovasküler Komplikasyonların Patogenezi

- Hiperglisemi
- Genetik polimorfizm
- Diğer faktörler

Hiperglisemi

- Akut metabolik reversibl deęişikliler
- Kronik irreversibl değişiklikler

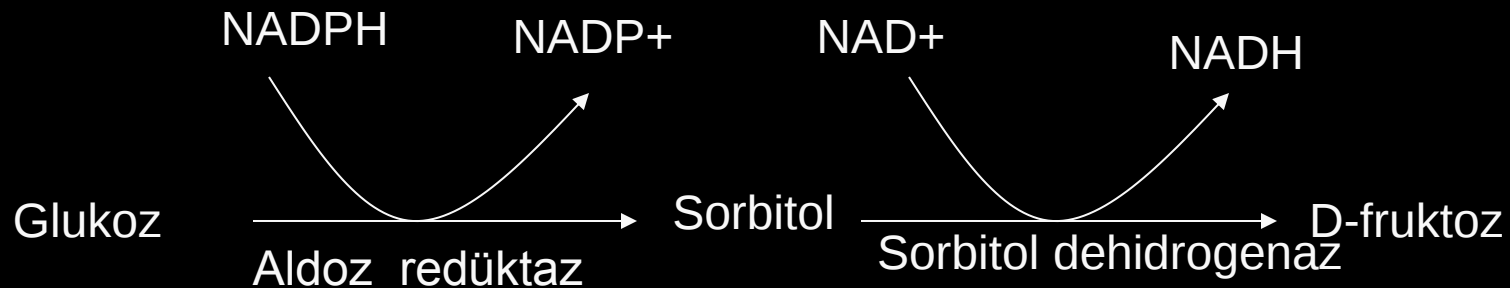
Hiperglisemi

- Akut metabolik reversibl değişiklikler
 - Polyol yolu aktivasyonu
 - NADH/NAD oranı artışı
 - Hücre içi miyoinozitol azalması
 - Diaçilgliserol sentezinin artışı
 - Protein kinaz C aktivasyonu artışı
 - Erken glikozilasyon ürünlerinin oluşumu
 - Serbest radikal oluşumunun artışı
- Kronik irreversibl değişiklikler

Hiperglisemi

- Akut metabolik reversibl değişiklikler
- Kronik irreversibl değişiklikler
 - İleri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu (AGE)
 - Matriks bağlanma özelliklerinin değişimi
 - Bazal membran permeabilitesinin artışı
 - Nükleik asit ve nükleoprotein anormallikleri
 - Mutasyon oranının artması

Polyol Yolu



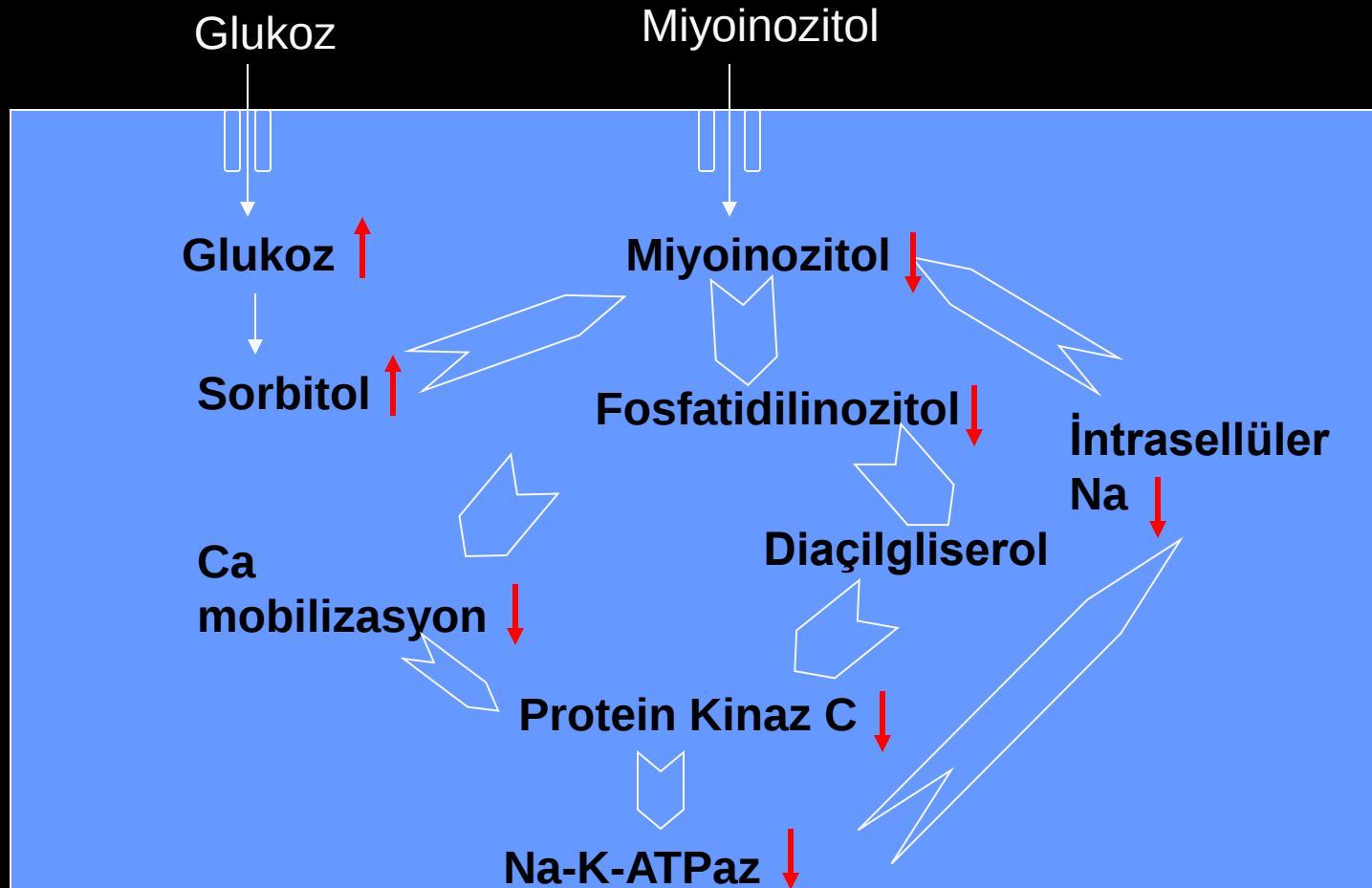
İnsüliniden bağımsız dokular

- **Sinir**
- **Retina**
- **Lens**
- **Glomerul**
- **Damar duvarı**

Sorbitol birikimi

- **Osmotik şişme**
 - **Lens**
 - **Periferik sinir**

Hücre İçi Miyoinozitol Azalması



Hücre içi miyoinozitol azalması

- Nedeni (?)
 - Hücre içine girişi glukozla yarışır
 - Sorbitol birikimi hücre içine miyoinozitol girişini baskılar
 - Hücre içi Na artışı
- Sonucu (?)
 - Fosfatidil inozitol prekürsörü
 - Diaçil gliserol azalması
 - Nöron membranında Na-K-ATPaz aktivasyonunun azalması
 - Hücre içi Na artışı
 - Nodal depolarizasyonda blok
 - Sinir ileti hızında yavaşlama

Sorbitol-Miyoinozitol Dengesizliği

- Sinir ileti hızı yavaşlama
- Glomeruler hiperfiltrasyon
- Kan-retina bariyeri permeabilitesinin artması
- Vasküler kontraktilite artışı

Glikozilasyon ürünleri

Glukoz + NH₂-Protein



Schiff Baz



Amadori ürün



İleri glikozillenmiş
Son ürün (AGE)



LDL

Proteinlerin oto-oksidasyonu

Serbest oksijen radikallerinin aktivasyonu

AGE lerin Patolojik Sonuçları

- Damar dışına çıkan proteinlerin tutulması
 - Sitokinlerin uyarılması
- Basal membran defekti
 - Matriks sentezi stimülasyonu
- Bazal membran enzimatik defekti
 - Sellüler hipertrofi, hiperplazi
- Heparan sülfat proteoglikana afinitenin azalması
 - Endotel yüzeyinde prokoagülatuar değişiklikler

Non enzimatik glikozillenme

- Albumin
- Hemoglobin
- Glomeruler bazal membran proteinleri
- Myelin kılıf proteini
- Lens proteini
- Lipoproteinler

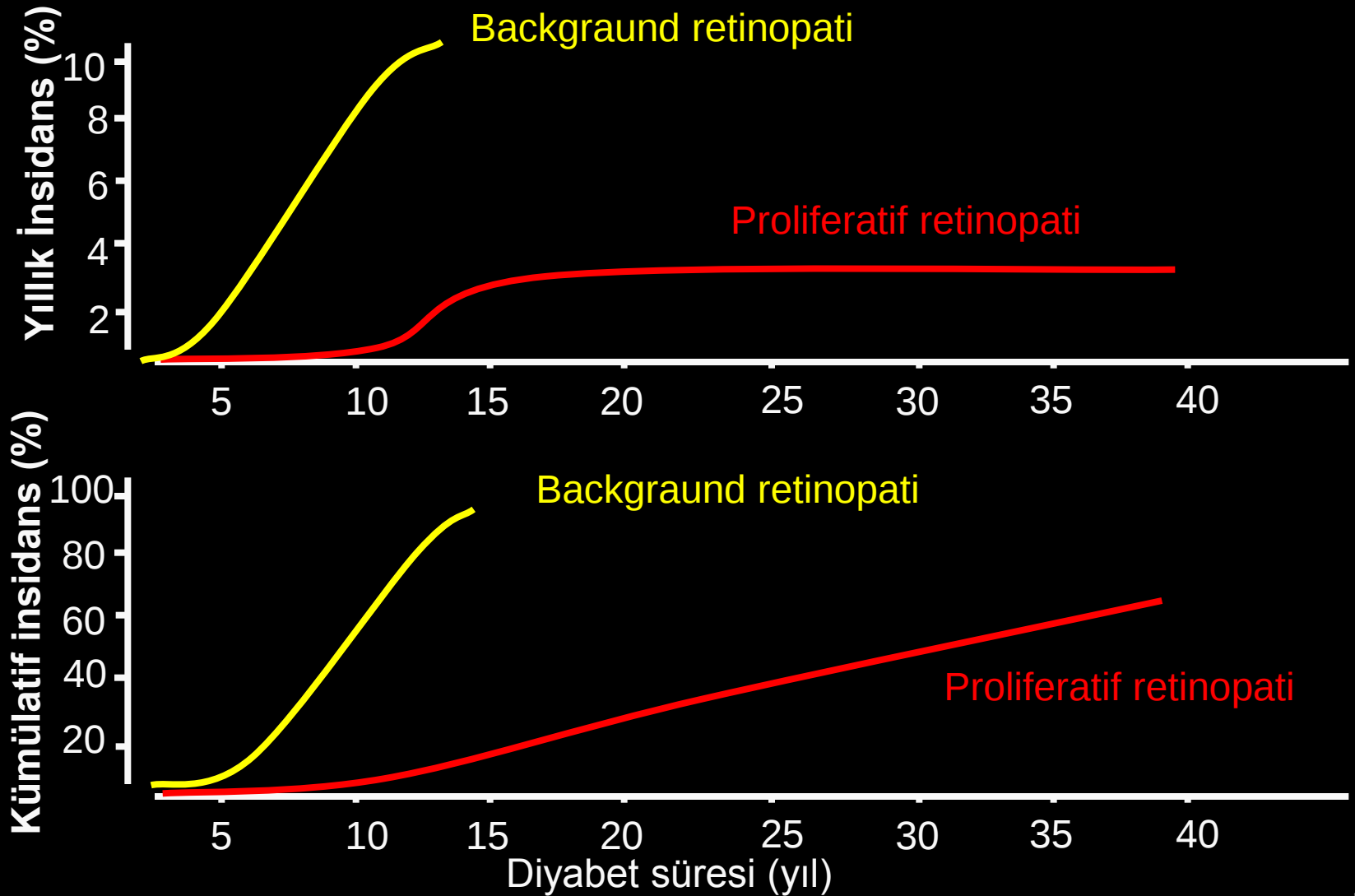
Retinal damarlarda hiperglisemi

- Polyol yolu hiperaktivitesi
 - Sorbitolün toksik etkisi
 - NADPH azalması
- Serbest radikal hasarın artması
 - Yapım artışı
 - Glutasyon redüktaz inhibisyonu
- Protein kinaz C aktivitesinin artışı
 - İntrasellüler ileti kusurları
 - Sellüler büyümenin bozulması
- Bazal membran özelliklerinin bozulması
 - Vasküler permiabilitenin artması nedeni ile plazma proteinlerinin damar dışına geçişi
- Endotel hücre fonksiyon kaybı
 - Prokoagülan değişiklikler
 - Adezyon moleküllerinin ekspresyonu
 - Kan-retina bariyerinin bozulması

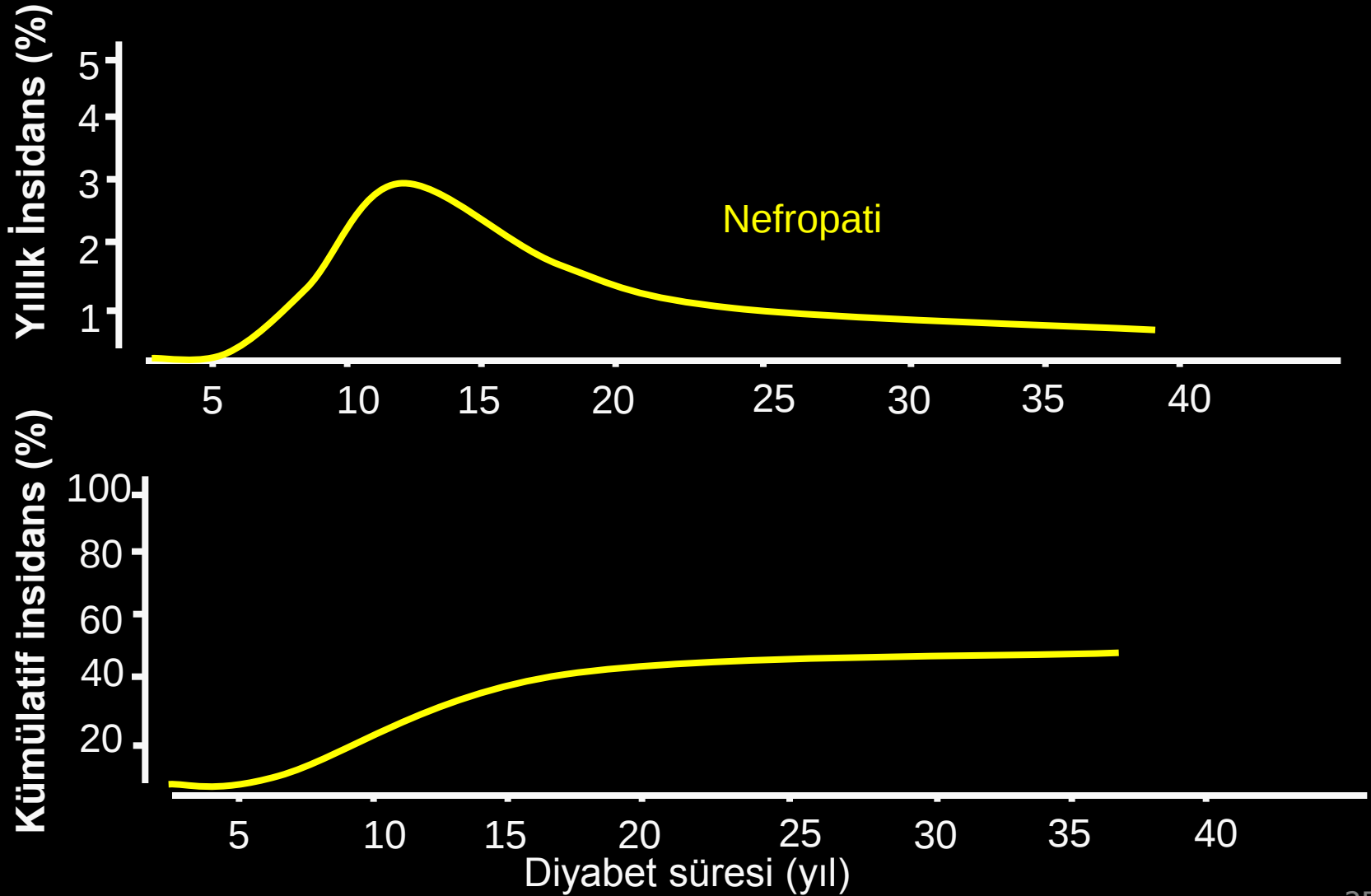
Komplikasyonlarda patofizyoloji- Özet

- Non enzimatik glikozillenme
- Sorbitol birikimi
- Protein kinaz C
- Sitokin ve büyüme faktörleri
- Endotel disfonksiyonu

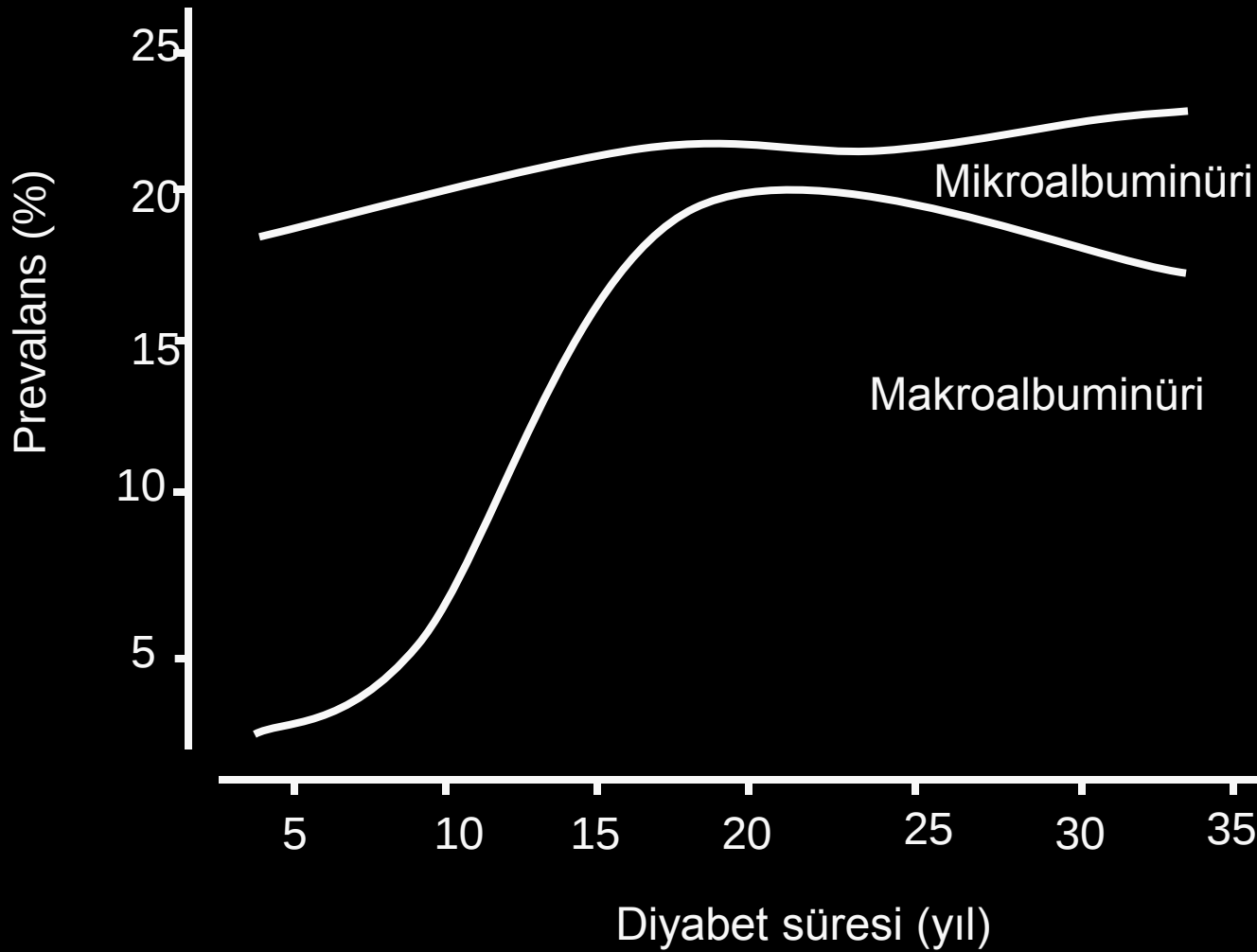
Diyabetik Retinopati İnsidansı (Tip 1 DM)



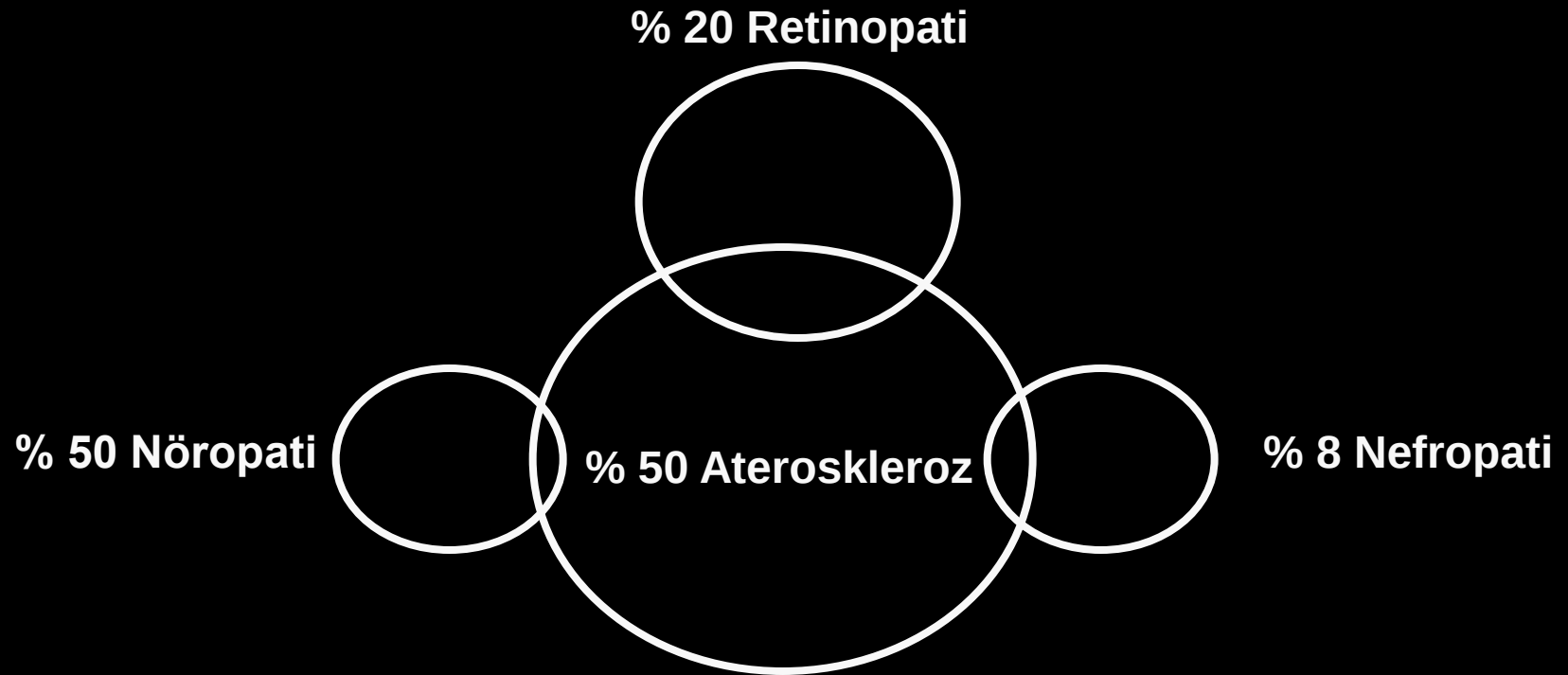
Diyabetik Nefropati İnsidansı (Tip 1 DM)



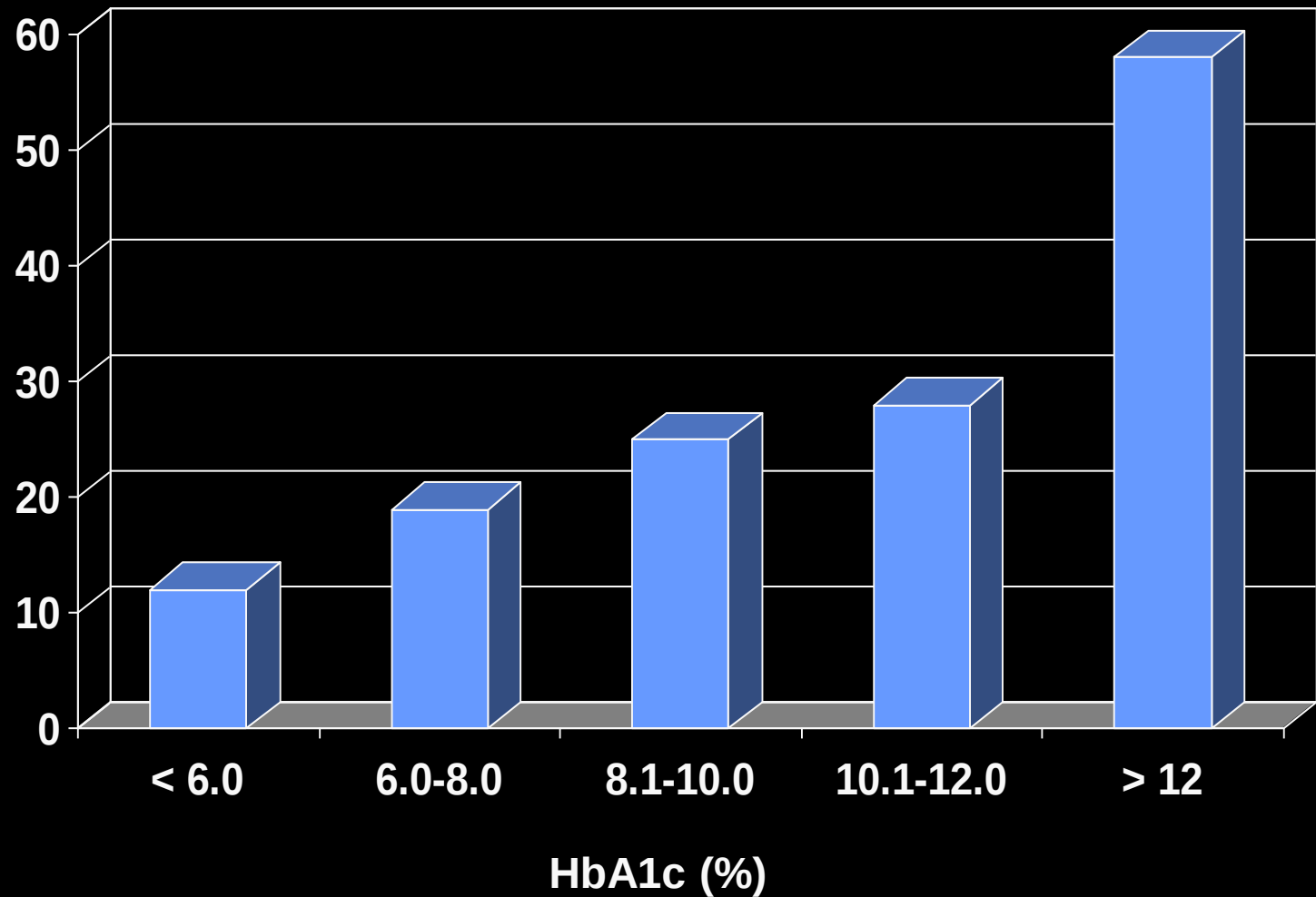
Diyabetik Nefropati Prevalansı (Tip 1 DM)



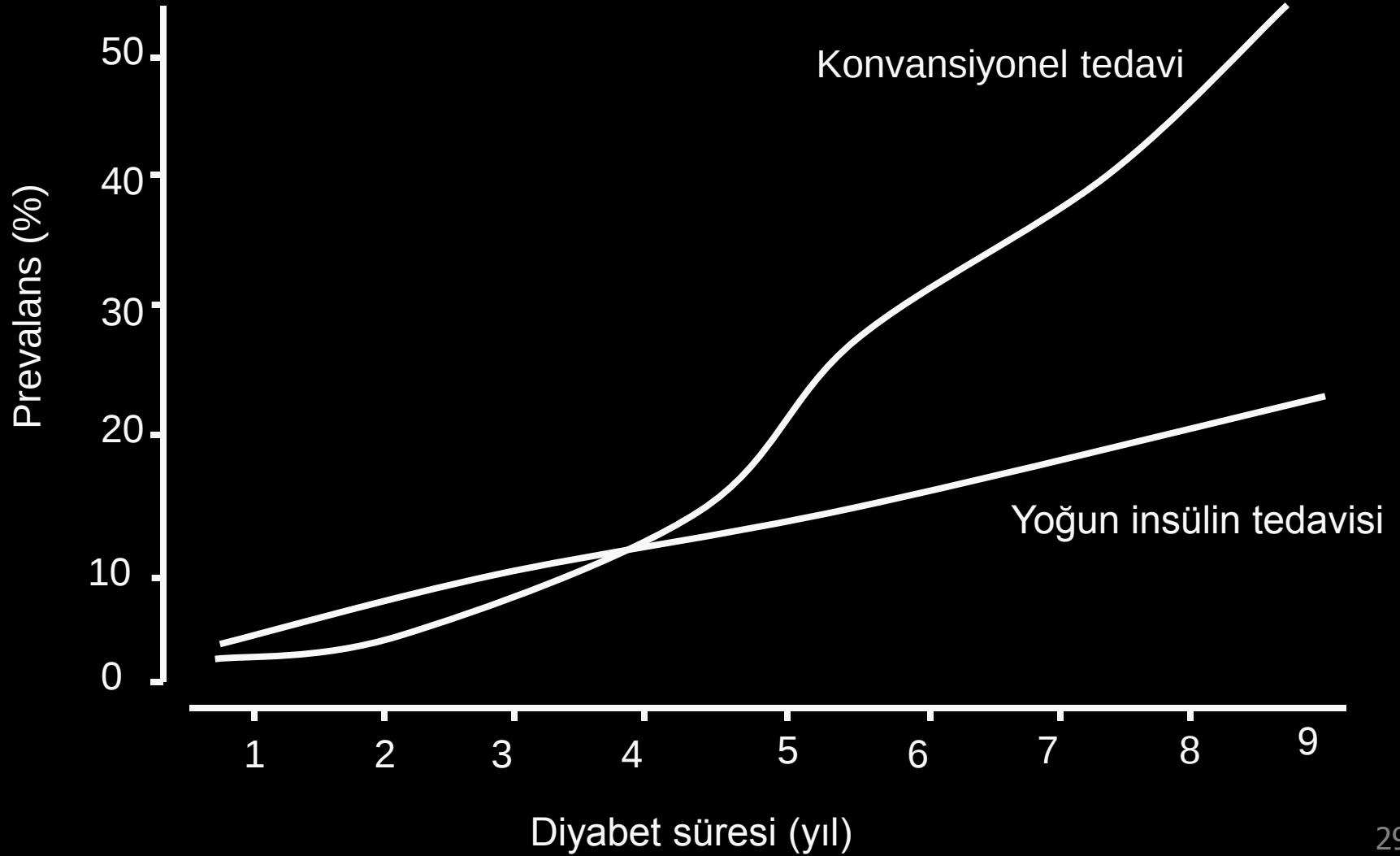
Tip 2 diyabetes Mellitus Tanısı Konulduğunda Komplikasyon Olasılıkları



HbA1c ile retinopati prevalansı arasındaki ilişki

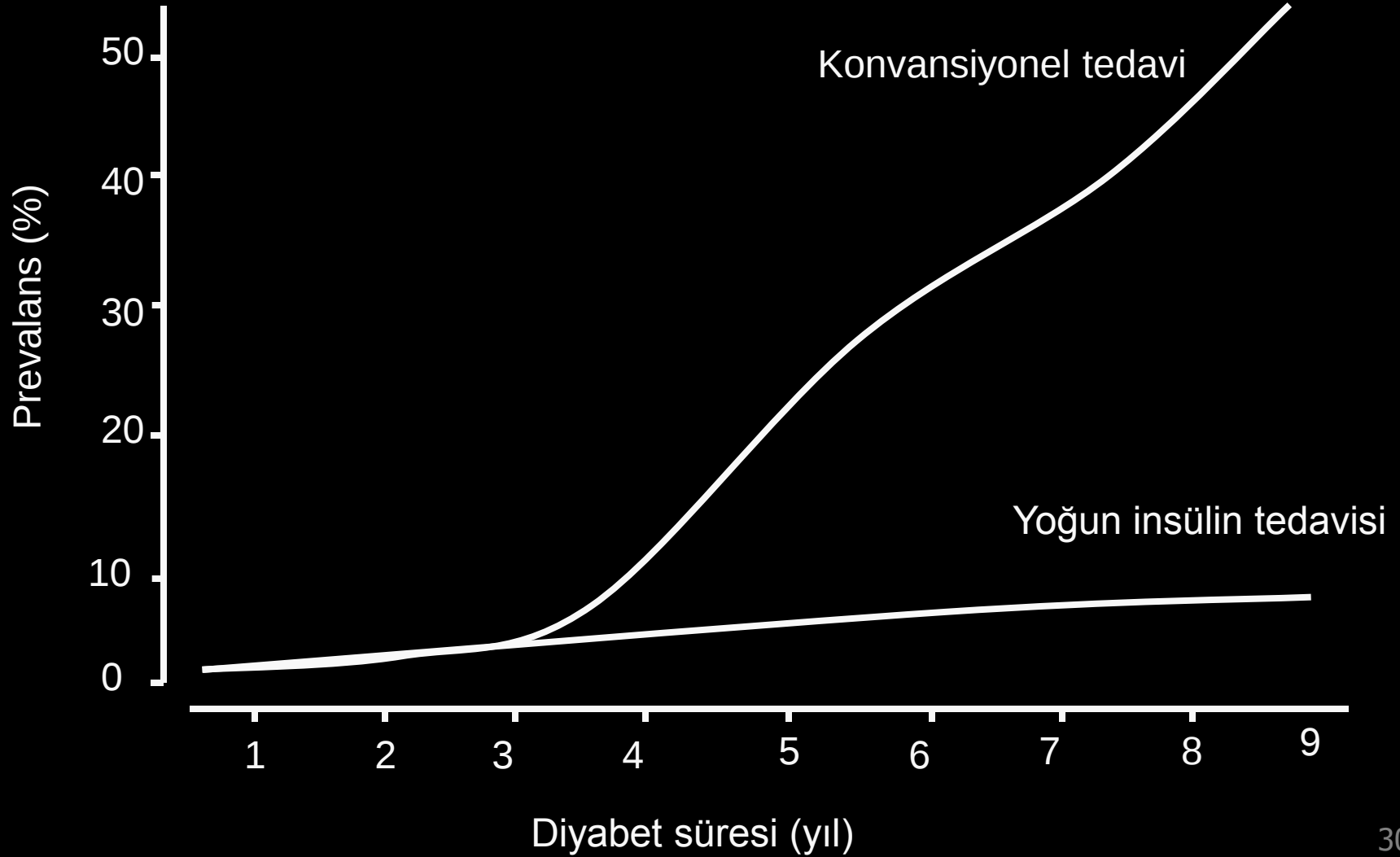


DCCT de Kümülatif Retinopati İnsidansı

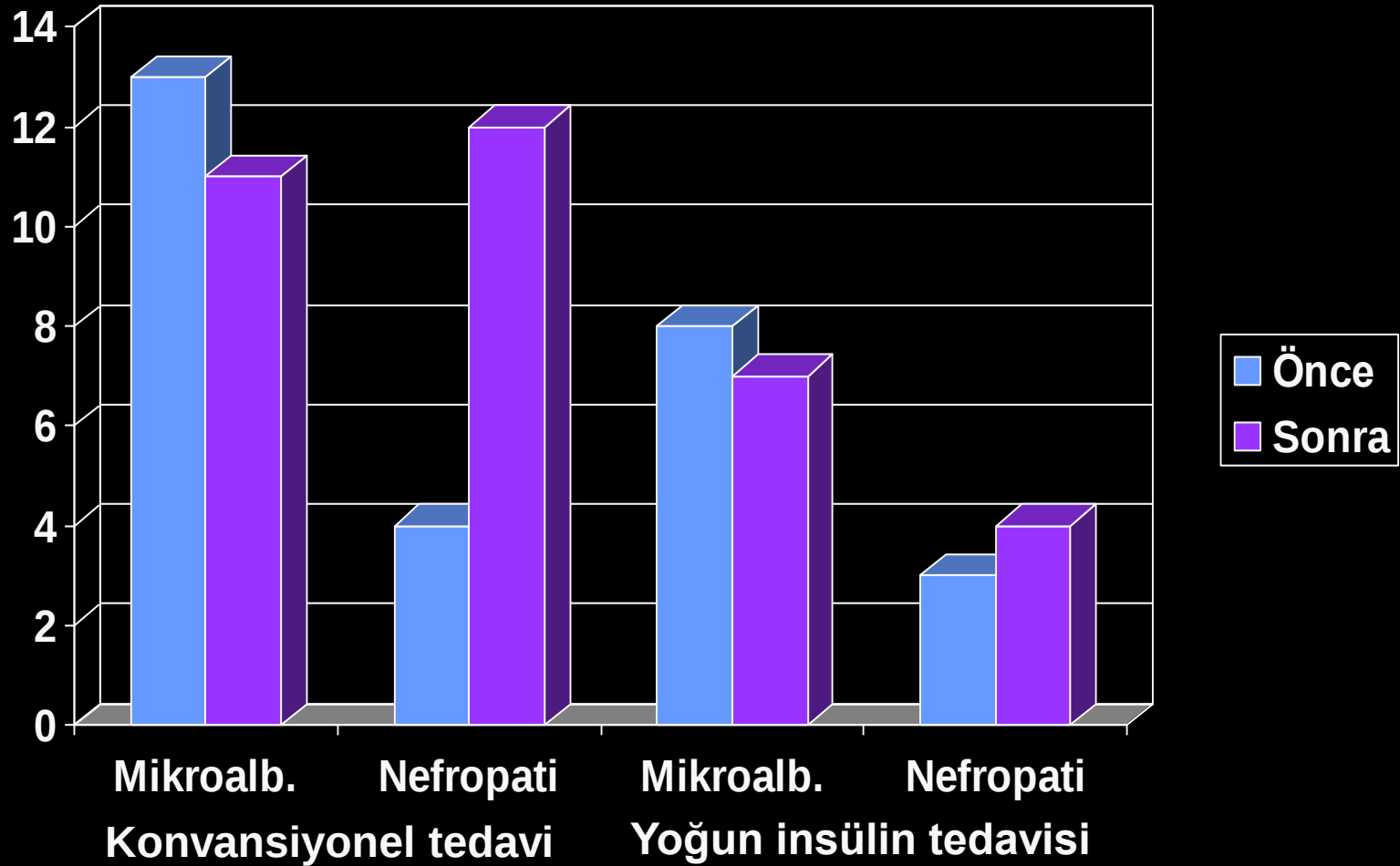


DCCT de Kümülatif Retinopati İnsidansı

(Başlangıçta retinopatisi olmayanlarda)



DCCT de izlem öncesi ve sonrası nefropati-mikroalbuminüri insidansı



Retinopati Risk Faktörleri

- Kötü metabolik kontrol
- Genetik faktör
- Kan basıncı yüksekliği
- Sigara
- Hamilelik
- Yoğun tedavinin erken dönemi

Nefropati Risk Faktörleri

- Kötü metabolik kontrol
- Genetik faktör
- Kan basıncı yüksekliği
- DM başlama yaşı
- Mikroalbuminüri

HbA1c nin % 1 azalmasında risk azalma oranları

21% Diyabetle ilgili tüm komplikasyonlarda

25% Diyabetle ilgili mortalitede

17% Total mortalitede

18% Akut miyokard infarktüsünde

35% Mikroangiopati gelişminde