

## Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi

Attila ÖNMEZ<sup>1</sup>

### ÖZ

Kontrolsüz ya da iyi tedavi edilmemiş diyabet hastalarında, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonlar, geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastaların yaşam standartlarını düşürmekte, ömrünü kısaltmakta, iş gücü ve ekonomik kayıplara sebep olabilmektedir. Komplikasyon gelişiminde en önemli etken kan şekeri düzeyi ve diyabet süresi olsa da hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, genetik faktörler ve yaş da risk faktörü olarak rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonların arasında bazı ilişkiler de gösterilmiştir. Örneğin, diyabetik retinopati ile kan basıncı yüksekliği diyabetik nefropati progresyonu için önemli bir risk faktörüdür. Anlamlı başka bir ilişki de diyabetik periferiknöropati ile diyabetik proliferatifretinopati arasındadır. Mikrovasküler komplikasyonlara bağlı gelişebilecek körlük, böbrek yetmezliği ve amputasyonlar, erken tarama, düzenli kan şekeri ve kan basıncı kontrolleri ile azaltılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; mikrovasküler komplikasyonlar.

### Management of Microvasculer Complications in Diabetes Mellitus

#### ABSTRACT

The incidence of microvascular complications, such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy in the patients who are uncontrolled or not treated well, has increased. These complications lower the patient's quality of lives, shorten life, cause economical and manpower loss while resulting irreversible sequels in patients. Although the most important factors for developing complications are blood glucose level and the duration of diabetes; hyperlipidemia, hypertension, smoking, genetics and age have roles as risk factors too. Some interactions between microvascular complications are also found. For example, the diabetic retinopathy and high blood pressure are meaningful risk factors for progression of diabetic nephropathy. A significant relation is also between diabetic peripheric neuropathy and diabetic proliferative retinopathy. Blindness, renal failure and amputations which could be evolved due to microvascular complications may be reduced by early diagnose and regular blood glucose level and blood pressure controls.

**Keywords:** Diabetes mellitus; microvascular complications.

### GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve insülin etkisinin mutlak veya rölatif azlığına bağlı meydana gelen hiperglisemi; bunun sonucunda da karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğuna neden olan kronik bir metabolizma hastalığıdır (1,2,4). DM, en yaygın görülen endokrin hastalıktır ve hastalığın prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde %2-5 iken gelişmiş ülkelerde %5-10 düzeyindedir. 2010 yılında dünyada diyabetik hasta sayısı 220 milyon iken 2025 yılında ise 380 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir (1-3). DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır, akut komplikasyonlar arasında; hipoglisemi, laktik asidoz, ketoasidoz, non-ketotikhiperosmolar koma görülebilmektedir ki bu komplikasyonlar yaşamı tehdit edebilecek düzeylerde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Kan şekeri düzeyine ve diyabet süresine bağlı olarak kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller geçirgenlik artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Tüm diyabet hastalarının 1/3 ile 1/2'sinde organ ya da doku hasarı gelişmektedir (5,6). Diyabet hastalarının, taranması ve tedavisi iyi yapılmazsa ya da komplikasyonları iyi yönetilemez ise yaşam kaliteleri düşer (7). 5102 diyabetik hasta ile yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'ndan (UKPDS) edinilen sonuçlara göre; glisemik kontrolü iyi olan hastalarda hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların azaldığı görülmüştür (8).

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi, İç Hastalıkları AD

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Attila ÖNMEZ, attilaonmez@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 18.08.2016 Kabul Tarihi / Accepted: 18.09.2016

**Diyabetik Retinopati:** Diyabetik retinopati (DRP) gelişiminde, mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulma sorumludur ve oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada DRP sıklığını %20 düzeyinde saptamıştır (9). Türkiye'de DRP'nin epidemiyolojisi hakkında Taş ve ark.'nın 2000 yılında, 2362 hastayı inceledikleri, çok merkezli, kesitsel çalışmada DRP prevalansı %30.5 olarak bulunmuştur (10). DRP, nonproliferatif ve proliferatif olarak başlıca ikiye ayrılır. Özellikle neovaskülarizasyonun geliştiği proliferatif evrede optik sinir/maküla rüptürü, vitröz hemoraji ve retina dekolmanına yol açabilir. DRP, dünyadaki en önemli körlük nedenlerinden biridir (11). Taraması çok önemlidir çünkü retinopatinin seyri yavaş olabileceğinden makula ödemi ve/veya proliferatif diyabetik retinopati oluncaya kadar hastalarda bulanık görme ya da görme kaybı gibi semptomlar görülemeyebilir. DRP gelişimini azaltmak ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için hastaların glikoz, kan basıncı ve hiperlipidemi açısından yakın kontrolü gerekmektedir.

10 yaş ve üzerindeki Tip 1 DM'lilerde ilk göz dibi muayenesi tanıyı takiben ilk 5 yıl içerisinde yapılmalı ve DRP saptanmasa dahi yılda bir bu muayene tekrar edilmelidir. Tip 2 DM'lilerde ilk göz dibi muayenesi tanıyı takiben yapılmalı, DRP saptanmazsa sonrasında yılda 1 yapılmalıdır. Gebelik öncesinde diyabeti olanlarda göz dibi muayenesi gebeliğin planlandığı dönemde veya en geç 1.trimesterde yapılmalı gebelik sürecinde ve sonrasında yakın takip edilmelidir. Mikroalbuminüri saptanan hastalarda retinopati riski yüksektir, bu sebeple mikroalbuminüri hastalarda göz dibi incelemesi daha sık aralıklarla yapılmalıdır. İntensif tedavinin DRP'yi önlemede veya geciktirmede etkili olduğu görülmüştür (12).

**Diyabetik Nefropati:** Diyabetik nefropati (DNP) diyabetli hastalarda görülen önemli bir mortalite nedenidir. ABD'de ve ülkemizde yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının yaklaşık %40'ını diyabetik hastalar oluşturmaktadır (13,14). Bu durum, SDBY'nin en sık nedeninin DNP olduğunu gösterir. Avrupa ve ABD'de, tip 1 DM'li hastaların % 30-50'sinde, tip 2 DM'lilerin % 5-15'inde DNP gelişir (15). Tip 1 DM' lilerde, DNP genellikle 5-15 yıl arasında karşımıza çıkar Tip 2 DM'de ise tanı anında bile saptanabilir. DNP, böbreklerde bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Bunlar; mezengium genişlemesi, glomerul bazal membran kalınlaşması ve glomerular sklerozdur. DNP, artmış idrar albümin atılımı ( $\geq 30$  mg/gün) ve/veya sürekli azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile karakterize bir hastalıktır (16). DNP 5 evrede sınıflandırılır, 1. ve 2. evre sessiz evre olarak adlandırılırken 3. evre genellikle diyabet başlangıcından 6 ila 15 yıl sonra görülebilen mikroalbuminüri (MA) evresidir. Bu dönemde 24 saat boyunca atılan idrar albümini 30-300 mg'dır. Önceleri aralıklı olan albüminüri daha sonra devamlı olabilmektedir. MA'nın kanıtlanması için; 6 ay içerisinde 24 saatlik idrarda MA veya spot idrarda albümin/kreatinin tayini en az 3 adet yapılmalı ve en az ikisi pozitif bulunmalıdır. Sabah ilk idrar ile çalışılan idrar albümin/idrar kreatinin oranı bize yaklaşık olarak 24 saatlik idrarda atılan albümin değerini verir ki,

30-300 mg/g oranı 24 saatlik idrarla 30-300 mg/gün albümin atılımı ile koroledir (17). MA evresi geri dönüşümü olan son evredir. Evre 4'de (Aşkar Proteinüri-Hipertansiyon), idrarda proteinüri miktarının artması ile glomerular hasar devam eder ve bu dönem klasik olarak inatçı proteinüri ( $>0.5$ gr/gün) ile karakterizedir. GFR' de azalma kan basıncı ne kadar yüksekse o kadar hızlı gelişir. GFR'deki azalma hızı antihipertansifler ile %60 oranında azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Bunun için tercihen anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB) kullanılır. Son evre olan evre 5 'de GFR 15ml/dk'nın altına düşer ve bu dönemde böbrek replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi vs.) gerekir. Bu dönem aynı zamanda SDBY evresi olarak da adlandırılmaktadır.

DNP taramasında, DM süresi 5 yılın üzerinde olan tip 1'li hastalarda yılda bir, tip 2'li hastalarda ise tanı anında ve yılda 1 kez sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatinin oranı ve serum kreatinin ile GFR hesaplanmalıdır. MA veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek diğer nedenler (kontROLSÜZ yüksek kan basıncı, idrar yolu infeksiyonu, hipovolemi vs.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır. DM'li hastalarda nefropatiyi önlemek ya da ilerlemesini geciktirmek için kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün en etkili şekilde sağlanması gerekmektedir (18). DM'lilerde kan basıncı normal ve MA yoksa (albümin/kreatinin $<30$  mg/g ise) ACE-İ veya ARB kullanımına gerek yoktur. MA varsa, (albümin/kreatinin  $\geq 30-299$  mg/g ise) HT olmasa bile, kronik böbrek yetmezliğini geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilebilir.

**Diyabetik Nöropati:** Diyabetik nöropati, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, Özellikle alt ekstremiteleri etkileyen, periferik, simetrik, sensorinöral polinöropatidir. En sık görülen semptomlar; karıncalanma, uyuşma, elektrik çarpması ve özellikle geceleri artan yanma hissidir (19). Nöropatinin prevalansında ve gelişiminde birçok faktör etkilidir. Bunlar diyabet süresi, HbA1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir (20). DM'de nöropati prevalansı %5 ile %60 arasında olduğunu bildiren çalışmalar vardır (21). Klinik ve subklinik diyabetik nöropati diyabet hastalarının %10'unda görülebilmektedir (22). Nöropati taramasının, Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'de ise tanıdan itibaren hemen başlamak suretiyle her yıl yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması 10-g bası yapan monofilament ve ayak başparmağının dorsumunda diyapazon ile vibrasyon duyusunun incelenmesi suretiyle yapılmalıdır. Nöropati semptomları olan hastalar, şikâyetlerinin; iyi glisemik kontrol ile zamanla azalacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Ağrıları olan ve analjeziklere yanıt olmayan hastalara, düşük dozda trisiklikantidepresanlar başlanabilir, doz yavaş yavaş arttırılabilir. Ağrının sebat ettiği durumlarda pregabalın, gabapentin ya da duloksetin seçilmelidir, bu grup ilaçlar da düşük dozdan başlanıp hastanın tolere edilebildiği en yüksek dozlara çıkarılabilir. Bu ilaçların da yetersiz olduğu durumlarda opium grubu analjezikler denenebilir. İyi tolere edilebilen ilaçlardan alfa-lipoik asit antioksidan etkisi ile özellikle erken dönem nöropatik semptomları azalttığı gösterilmiştir (23,24).

Diyabetik ayak yaraları en sık diyabetik sensoryomotor nöropatiye bağlı olarak gelişir. Nöropatik ayakta ağrı duyusu kaybı nedeniyle küçük bir travma, yara gelişimini kolayca başlatabilir. Bu yüzden ilk muayenede ve vizitlerde ayrıntılı ayak muayenesi yapılmalıdır (25). Diyabetik otonomiknöropati ise; ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, diyare, konstipasyon, diyabetik gastroparezi, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane, hipoglisemiden habersizlik ve “brittle diyabet” gibi durumlarla özetlenebilir (26). Tedavide gastroparezi için diyet ve prokinetik ajanlar, erektil disfonksiyonda fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılabilir.

## SONUÇ

DM, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açarak, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkileyen, işgücü ve iş verimi kayıplarıyla sosyoekonomik yükü ağır olan, kronik bir hastalıktır. Kan şekeri, kan basıncı ve hiperlipideminin etkin kontrolü ile retinopati, nefropati ve nöropatinin gelişiminin anlamlı şekilde azalabileceği; böylece komplikasyonlara bağlı gelişebilecek körlük, böbrek yetmezliği ve amputasyonların daha az görülebileceği kanıtlanmıştır. Diyabetik hasta takibi; hekim, diyabet hemşiresi ve diyetisyenden oluşan bir ekip ile hastanın takiplerine düzenli aralıklar ile gelmesi yönünde motive edilerek yapılmalıdır. Komplikasyonlar ile etkin mücadele özellikle bizim gibi gelişmekte olan ülkeler için önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007.
2. Büyüköztürk K. İç Hastalıkları. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
3. Büyükdevrim S, Yılmaz MT, Satman İ, Dinççağ N, Karsıdağ K, Altuntas Y. Diyabetolojiye Giriş, Laboratuvar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu. 5. Baskı. İstanbul: Fatih Ofset; 1996.
4. Kahn CR, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th edition. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. UK Prospective Study Group. Diabetologia. 1991; 34(4): 877-90.
6. Levene S, Richard D. Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Practical Guide. Health Sciences: London: Elsevier; 2011.
7. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, et al. Diabetes prevalence in England, 2001--estimates from an epidemiological model. Diabet Med. 2006; 23(2): 189-97.
8. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. British Journal of Clinical Pharmacology. 1999; 48(5): 643-8.
9. Colwell JA. Pharmacological strategies to prevent macrovascular disease in NIDDM. Diabetes. 1997; 46(2): S131-4.

10. Tas A, Bayraktar M, Erdem U, Sobacı G, Ucar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. Gülhane Tıp Dergisi. 2005; 47(3): 164-74.
11. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. Braunwald: McGraw-Hill; 2005.
12. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993; 329(14): 977-86.
13. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. Diabet Med. 1997; 14(Suppl 5): S1-85.
14. Türkiye'de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2010.
15. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. Health Technol Assess. 2005; 9(30): iii-vi, xiii-163.
16. Mauer M, Fioretto P, Woredkal Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. In: Schrier RW, editor. Diseases of the kidney and urinary tract. 7nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2083-116.
17. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007; 49(2 suppl 2): s12.
18. Fliser D, Wagner KK, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(4): 1135-40.
19. Fiçioğlu C, Aydın A, Hakan M, Kiziltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Türk J Pediatr. 1994; 36(2): 97-104.
20. Biberöglü K, İliçin G. İç Hastalıkları: Diyabetin Komplikasyonları. 2. Baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2003.
21. Said G. Diabetic neuropathy--a review. Nat Clin Pract Neurol. 2007; 3(6): 331-40.
22. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology. 1995; 45(6): 1115-21.
23. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of a-lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2014; 15(18): 2721-31.
24. Ziegler D, Ametov A, Barinov A. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006; 29(11): 2365-70.
25. Standards of medical care in diabetes-2008. Diabetes care. 2008; 31(Suppl 1): S12-54.
26. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003; 26(5): 1553-79.