

ŞEKER HASTALIĞINDA PANKREAS NAKLİ

Doç. Dr. Selçuk ALSAN

Bill Lamb 12-13 yaşlarındayken bir karar aldı: Şeker hastalığının (diabet) hayatını mahvetmesine izin vermeyecekti. Kan şekerini azaltmak üzere şekeriz diyetle konmuştu, ama bu diyetin pek yararı olmuyordu. Diyeti bıraktı, herşeyi yemeye başladı. Genç bir adam olduğunda doktoru ona alkollü içkileri yasakladı, Lamb buna da aldırmadı. Arada arkadaşlarıyla birkaç şişe bira içmeye gidiyordu, bira bacaklarındaki ağrıyı azaltıyordu. Aslında bu ağrılar diabetin bacak sinirlerini tutması sonucuydu. Diabetlilere sigaranın çok zararlı olduğunu bilmesine rağmen günde 3-4 paket sigara içiyordu. "Robot gibi yaşayamam, yanı normal yaşamaktansa öleyim daha iyi" demektedir. Lamb'ın diabeti "kararsız" denen tiptendi; her gün kendisine yaptığı insülin iğnelere rağmen kan şekeri yükseliyor, bunu tedavi etmek için insülin dozunun artırınca bu defa da kan şekeri çok düşüyor ve Lamb bayılıyordu. Yaşı ilerledikçe bacaklarındaki sinir ağrıları arttı, otomobil tarmacısı olduğundan dikkati azalmasın diye kuvvetli ağrı hapları almıyordu, bacakları ağrı içindeydi geceleri uyuyamıyordu.

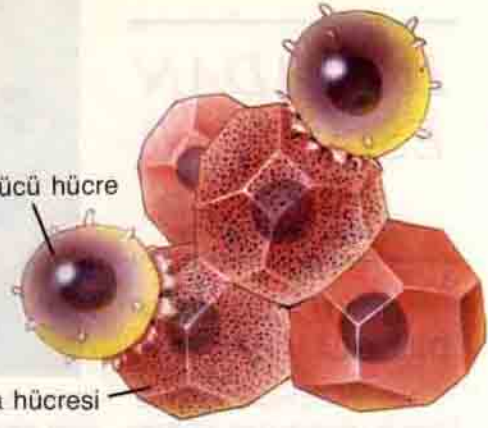
Bir gün kızkardeşlerinden biri ona, pankreas nakli hakkında bir makaleden söz etti. Fakat Lamb şüpheliydi, 6 ay süren bir kararsızlık döneminden sonra nihayet pankreas nakline razı oldu. Minnesota Üniversite hastanesinden Dr. Davit Sutherland, kızkardeşi Rita'dan aldığı bir pankreas parçasını Lamb'ın incebarsağına nakletti. Birkaç gün sonra Lamb'ın kan şekeri normale düştü, 2 ay sonra da bacak ağrıları geçti. Bugün ameliyattan bu yana 4 yıl geçmiştir ve nakledilen pankreas kana insülin pompalamaya devam etmektedir. Bill şimdi 34 yaşındadır ve geceleri rahat uyumaktadır.

TIP I DİABET

ABD'de bir milyon Tip I diabet vardır. Bu tip diabete "gençlik diabeti" de (Jüvenil diabet) denir. Bu hastalarda pankreas insülin yapamaz, hastalık daima 40 yaşından önce başlar. Tip II diabet daha sık görülen (ABD'de 10 milyon), fakat daha hafif bir hastalıktır. Genellikle 40 yaşından sonra başlar, şişmanlarda daha siktir. Tip II diabetliler insülin yapmaya devam eder, fakat yaptıkları insülini etkili bir şekilde kullanamazlar. ABD'de diabet, kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedenidir.

Öldürücü hücre

Beta hücresi



ÖLDÜRÜCÜ HÜCRELER VE BETA HÜCRELERİ

Bağıışıklık sisteminde öldürücü lenfositler vardır, bunlar bazı koşullarda vücudun kendi hücrelerini yabancı sanarak hücum eder ve onları öldürür. Gençlerin diabetinde öldürücü hücreler, insülin yapıcı beta hücrelerini yabancı kabul ederek onlara bağlanır ve duvarlarında delikler açarak bu hücreleri öldürür, 40 yaşın altında başlayan şeker hastalığı, vücudun bağışıklık sisteminin kendi beta hücrelerini tahribi sonucudur.

Tip II diabet kilo vermek, egzersiz, diyet ve ağızdan verilen ilaçlarla tedavi edilebilir. Tip I diabetin tedavisi çok daha zordur. Tip I diabetlilerde insülin olmadığından, dokular şekeri yakıp enerjiye çeviremez. Dokular yağ ve kas (protein) yakarak bir süre enerji ihtiyaçlarını karşılarlar, ancak bu anormal yama sonucu kanda ketonlar ve asitler birikir ve tedavi edilmeyen hastalar komaya girerek ölür.

65 yıl kadar önce Kanadalı doktorlar Banting ve Best insülini keşfettiler. Bu tarihten önce Tip I diabetliler ancak birkaç ay yaşayabiliyordu. O günden beri Tip I diabetliler kendilerine her gün insülin yaparak hayatta kalmaktadır. Fakat günde birkaç kez yapılan insülin iğneleri asla pankreasın yerini tutmaz. Pankreas, kan şekeri yükselince otomatik olarak kana insülin verir. İnsülin iğneleriyle kan şekeri gel-git gibi bir yükselip bir alçalmasına neden olur. Nasıl gel-git olayı kıyılarda aşınma (erozyon) yaparsa, kan şekerinin inip çıkması da dokuları öyle tahrip eder. Tip I diabetlilerde yıllar sonra göz, sinir, kalp-damar ve böbrek tahribi meydana gelir; bunlar sakatlık ve ölüme yol açar.

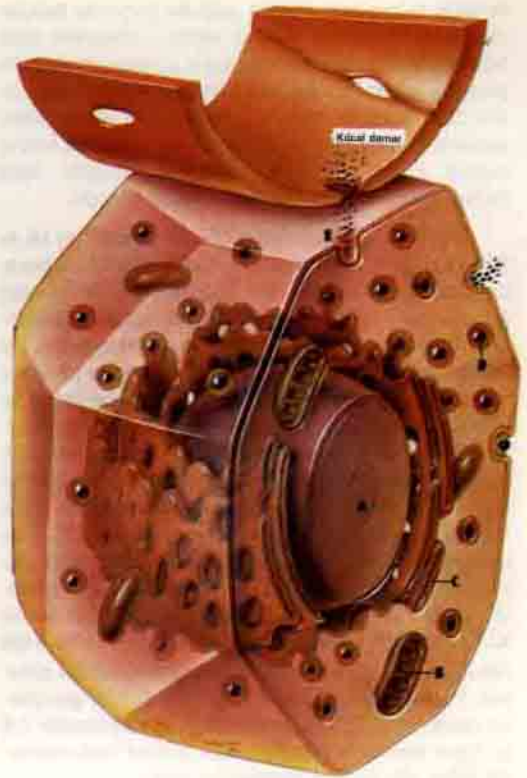
Son 10 yılda Tip I diabetliler için yeni umutlar doğdu. Sutherland'ın pankreas nakli bunlardan yalnız biridir. Yakında pankreasın insülin yapan hücrelerini nakletmek de mümkün olacaktır. Ayrıca diabetin zararlı sonuçlarını (komplikasyon) önleyecek ve hatta diabetin başlamasını durduracak ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır.

Orta çağlarda diabetlilerin çok idrar üretmele-

rine ve çok yemelerine rağmen zayıflamalarına bakılarak şuna inanılmıştı: Diabetlinin vücudu eriyip idrarla atılıyordu. İngiliz doktorları bu hastalara "çişli şeytan" derdi. XIX. yıl sonunda ve XX. yüzyıl başında diabetin pankreasın insülin yapamayışına bağlı olduğu anlaşıldı; fakat pankreasın görevini neden yapmadığı bilinmiyordu. Son zamanlara kadar birçok doktor şuna inanıyordu: Bir virüs pankreasa girerek onu tahrip ediyor, birkaç gün sonra da çocukta diabet başlıyordu.

Bugün biliniyor ki, Tip I diabet daha yavaş başlamaktadır ve bir virüs diabete neden olabilirse de, birincil (primer) neden değildir. Bugün Tip I diabet oto-immün (kendine bağışıklık sonucu oluşan) bir hastalık olarak biliniyor. Tip I diabette vücudun bağışıklık sistemi, pankreasın Langerhans adacıklarındaki insülin yapıcı beta (veya yeni adıyla B) hücrelerine karşı saldırıya geçer.

Beta hücrelerine karşı antikorlar yapılır ve bağışıklık hücreleri (T ve B lenfositler vb.) beta hücrelerine saldırır. Beta hücrelerini antikorların mı, lenfositlerin mi tahrip ettiği bilinmiyor; her ikisi de rol oynayabilir. Bugün bilinen odur ki, pankreas beta hücrelerindeki tahribat, diabetin başlamasından çok önce başlamaktadır. Bağışıklık sisteminin pankreasa karşı saldırıya geçmesi, bir virüs enfeksiyonuna bağlı olabilir. Virüs enfeksiyonlarının arttığı mevsimlerde Tip I diabet de artmaktadır. Kabakulak salgınlarından sonra (bir virüs enfeksiyonu) Tip I diabetin arttığı daha 55 yıl önce Gunderson tarafından gözlenmişti. Birazdan göreceğimiz gibi doku uygunluk antijenleri (HLA grupları = human leucocyte antigen = insan akyuvar antijeni) Tip I diabette yakından ilgilidir. Muhtemelen kalıtsal olarak alınan bazı HLA grupları, bazı insanların B lenfositlerini bazı virüslere karşı savunmasız kılmaktadır. Bazı virüs hastalıklarından sonra kanda pankreasın beta hücreleri-



PANKREASIN BETA HÜCRESİ

A. Hücre çekirdeği : Çekirdek DNA'sı insülin öncüsü moleküllerin (proinsülin) sentezini yönetir.

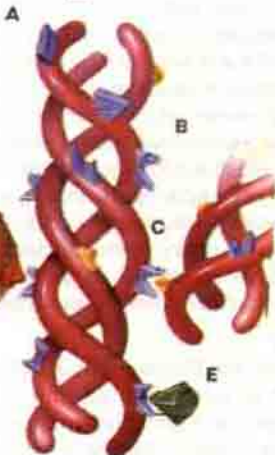
B. Mitokondri : Mitokondriler hücrenin enerji kaynaklarıdır (hücre pilleri). Bu enerji insülin sentezinde ve taşınmasında kullanılır.

C. Golgi aygıtı : Proinsülin burada insüline dönüşür ve kana salgılanmak üzere bir kapsülle sarılır.

D. İnsülin kapsülü : İnsülin içeren kapsüller hücre zarına doğru gider.

E. Hücre zarı : Kapsül hücre zarıyla birleşir ve insülin kana verilir.

CAPRAZ BAĞLARIN ÖNLENMESİ



Glikoz atardamar çeperindeki kollajene bağlanır (A), kendine yeni bir biçim verir (B) ve diğer kollajen liflere (C) veya kolesterol taşıyan düşük yoğunluklu lipoproteinlere, örneğin LDL'ye, bağlanır (D). Aminoguanidin çapraz bağ oluşmasını önler (E) ve böylece diabet ve yaşlanma ile atardamarların daralmasına ve sertleşmesine engel olur.

ne karşı antikor oluşmakta ve lenfositler beta hücrelerine duyarlı hal almaktadır. Tip I diabet başladıktan az sonra ölen çocukların pankreaslarında görülen iltihap hali, viral ve/veya oto-immün hastalıklarda görülen iltihapları andırmaktadır. Bazen Tip I diabette coxsackie B-4 virüsüne karşı kanda antikorlar bulunmuştur. Bir çeşit virüs (EMC-M variant virüs = ensefalo-miyokardit M tipi virüs = beyin-kalp iltihabı virüsü M tipi) kemirici hayvanlarda (fare vb.) diabet yapmaktadır.

Virüsler nasıl olup da bağışıklık sistemini yanıltıp onun pankreası hedef almasını sağlamaktadır? Bunun için bir kaç olasılık hatıra gelebilir; 1) Virüs

ile beta hücrelerin antijen yapıları birbirine benze-mektedir. Bağışıklık sistemi virüse saldırırken beta hücrelerini de tahrip etmektedir. 2) Virüs bağışıklık sisteminin yabancı ve yerli hücreleri ayırt edebilme-sini önlemektedir. 3) Virüs, beta hücre yüzeyindeki antijenleri değiştirerek bu hücreleri yabancı hücre haline getirmekte ve bağışıklık sistemi beta hücrelerini yabancı sanarak saldırmaktadır.

Tip I diabet iki şekilde görülmektedir: 1) HLA-B8 doku grubu ile beraber, 2) HLA-BW15 ile beraber. Bunlardan ilki kendine bağışıklık (oto-immünite) sonucu oluşması ve küçük damar hastalığı (mikro-anjiyopati) yapmasıyla diğerinden ayrılmaktadır. Tip I diabetin oto-immün bir hastalık olduğuna ait diğer kanıtları şöyle sıralayabiliriz: 1) Tip I diabetlilerin % 90'ının kanında beta hücrelerine karşı antikor vardır. 2) Tip I diabetlilerin lenfositleri, beta hücre kültürlerini tahrip eder. 3) Tip I diabetlilerin % 66-75'inin kanında ICA (Islet Cell Anticor = pankreasın insülin yapıcı adacıklarına karşı antikor) vardır. ICA, adacıklardaki alfa, beta ve delta hücrelerine karşıdır, fakat yalnız beta hücrelerini tahrip eder. 4) ICA zamanla azalır, Tip I diabetin başlangıcından 5 yıl sonra ICA'nın pozitif olma oranı % 10'a düşer. 5) HLA-B8 doku grubu olan Tip I diabetlilerde ICA sürekli bulunur, HLA-BW15'lerde ise geçicidir. 6) ICA gençlerde daha sıktır. 7) ICA bazen diabet başlamadan 7-8 yıl önce belirir. 8) Kanında ICA sürekli bulunanlarda diğer oto-immün hastalıklar artar.

Tip I diabette genetik (kalıtsal) faktörler de önemli rol oynamaktadır. Tek yumurta ikizlerinden birinde Tip I diabet varsa, diğerinde de Tip I diabet olma şansı % 50'dir. Boston'daki ünlü Joslin Diabet Merkezinden G. Eisenbarth'a göre Tip I diabetlilerin bağışıklığı düzenleyen kromozomlarında doğuştan bir anormallik vardır. Tip I diabetin kalıtımında en az iki - ve muhtemelen daha fazla - gen rol oynamaktadır. Örneğin anne veya babası diabetik olan bir çocuğun Tip I diabet olma şansı 1/20'dir, çünkü diabete eğilim biri anneden, biri babadan alınmış en az bir çift diabet geni gerektirmektedir.

PANKREAS NAKLI

15 Temmuz 1986'ya kadar dünyada 897 pankreas nakli yapılmıştır. Bunların 151'ini Dr. Sutherland yapmış bulunmaktadır. Bu 151 naklin içinde 22 hasta ikinci ve 5 hasta üçüncü kere pankreas nakli yaptırmıştır. Pankreas nakli yapılmadan önce alıcının bağışıklık sistemi etkisiz hale getirilmektedir (immüno-süpresyon). Bunun ise mikroplara ve kansere karşı direnci azaltmak, yüksek tansiyona veya böbrek tahribine neden olmak gibi sakıncaları vardır. Dr. Sutherland'ın hastalarının % 90'ı hayatta ise de, nakledilen pankreas, hastaların ancak yansından azında bir yıldan fazla yaşayabilmştir. Nakledilen pankreas ölünce, yapılacak iş ya yeniden pankreas nakli yaptırmak ya da insüline geri dönmektir. Pankreasın

reddini önlemek için bu hastalara cyclosporine en-jekte edilmektedir. Yaşayan akrabalarından alınan pankreasın red ihtimali % 25, kadavralardan alınanın ise % 50'dir. Pankreas nakli kan şekerini normale düşürüyorsa da, diabetin gözde (retina) yaptığı tahribatı önleyememektedir. Ayrıca pankreasının bir bölümünün bağışlayan kişinin de diabet olma ihtimali vardır. Ameliyat sırasında veya sonrasında bu gibi insanlarda pankreas tahribi olabilir. Boston'dan Dr. R.Rohrer yaşayan insanlardan alınan pankreas nakline karşıdır ve bu tekniğin Minnesota Üniver-sitesi dışında uygulanmadığını bildirmektedir.

PANKREAS İNSÜLİN ADACIĞI NAKLI

İnsülin adacıklarını kadavra pankreaslarından ayırıp diabetlilerin karın boşluğuna (karaciğer, dalak veya böbreğe) koyma üzerinde çalışılıyor. Fakat adacıkları izole etmek zordur ve burada da bağışıklığın azaltılması zorunluğudur. St. Louis'deki Washington Üniversitesi'nden patolog Paul Lacy adacıkları enzimler yoluyla farelerden elde etmektedir, insanda ise bu olanaksızdır. Lacy pankreası kıyma makinesinden geçirerek; filtreler ve santrifüj kullanarak adacıkları elde edebilmektedir.

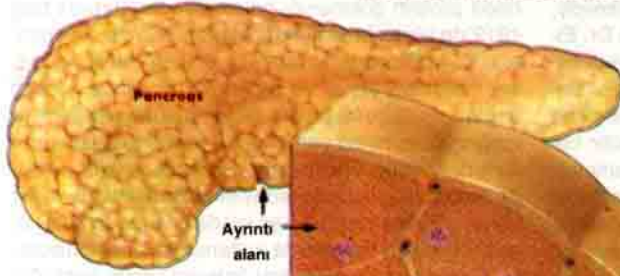
Vücut savunmasını aksatmadan, pankreasın insülin yapıcı hücrelerine karşı oluşan bağışıklığı gidermek çok zor bir iştir. Nakledilen pankreasla birlikte gelen akyuvarlar bağışıklığı başlatır, bundan sonra immün sistem nakledilmiş yabancı dokuya hücum eder. Lacy, bu akyuvarlara karşı antikor kullanarak diabetik kemirici hayvanlarda grefin reddini önlemişti. Lacy bu amaçla pankreas insülin adacıkları kültürünü bir hafta oda sıcaklığında bekletti. Sonra özel antikorlarla bu adacıklar üzerindeki akyuvarları öldürdü ve siklosporin ile grefi reddetme gücü azaltılmış şekerli sıçan ve farelere bu dokuları nakletti. Şeker hastalığı olan bu hayvanların % 80'i iyileşti.

Lacy ve arkadaşı David Scharp 7 insana pankreas insülin adacığı naklettiler. Bunlardan 6'sı şekerli idi ve verilen canlı pankreas hücreleri bunlarda yalnızca bir iki ay yaşayabildi, sonra insülin yapmayı durdurdular. 7. hastada kronik pankreas iltihabı vardı ve pankreas bu nedenle çıkartılmıştı. Bu hasta, kendi pankreasından alınan adacık hücrelerinin bir karaciğer damarına verilmesiyle tedavi edildi. Nakledilen pankreas bir yıldan fazladır yaşamamaktadır. Lacy'ye göre, pankreas adacık nakillerinde, grefin reddinden çok, pankreas dokusundaki sindirim enzimlerinin grefi eritmesinden korkulmaktadır. Nakledilen pankreas bir yıldan fazladır yaşamakta değil, bütün sindirim enzimlerinden de ayrılması gerekmektedir.

Toronto Üniversitesi'nde Anthony Sun ise çok daha basit bir yol seçti: İki polimerden yapılmış yarımgeçirgen bir zarla pankreas insülin hücrelerini örterek onların reddedilmesini önledi. Yarımgeçirgen zar

NORMAL PANKREASIN İNSÜLİN YAPISI

BİLİMSEL ve TIBBİ ARAŞTIRMA KURULU KÜTÜPHANESİ



TIP I DİABET'İN NEDENİ

Jüvenil diabette pankreas insülin yapmaz. Bu tip şeker hastalığı 40 yaşından önce başlar. Belirtileri susuzluk, aşırı yeme, aşırı idrar etme ve kilo kaybıdır. Bu gibi hastalara hergün insülin verilmesi şarttır. İnsanların %1'inde şeker hastalığı vardır, bunların 1/4'ünde tip I (gençlik tipi), 3/4'ünde ise tip II (erişkin tipi) diabet bulunur.

ADACIKLAR

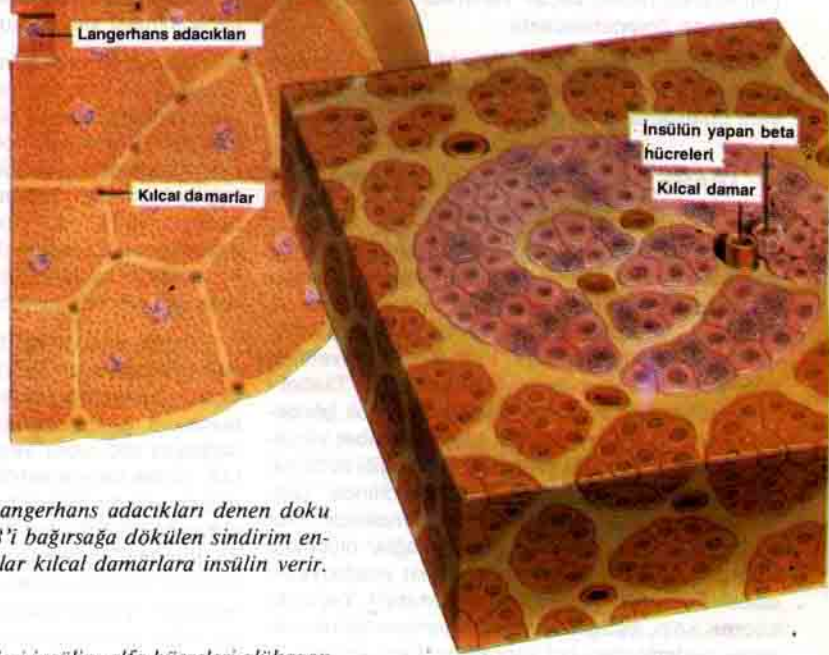
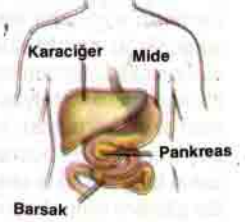
Pankreasın % 2'sini Langerhans adacıkları denen doku oluşturur. Pankreasın % 98'i bağırsağa dökülen sindirim enzimleri yaparken bu adacıklar kılcal damarlara insülin verir.

İNSÜLİN

Adacıkların beta hücreleri insülin, alfa hücreleri glukagon yapar. İnsülin hücrelerin içine glikoz girmesini sağlar. Glukagon ise insülinin karşıtı etki yapmaktadır.

İnsülin ve glikoz gibi küçük moleküllerin içeri ve dışarı hareketine izin veriyor, akyuvarların ve antikor gibi dev moleküllerin geçmesine ise izin vermiyordu. Fare ve sıçanlara bu polimer kapsüller içinde nakledilen pankreas insülin adacıkları, hayvanın yaşamı boyunca sağlam kaldı. Aynı yöntem şimdi köpek ve maymunlarda deniyor ve 2-3 yıl içinde insanlarda denemeye başlanacak. Bu yolda en büyük engel, nakli gereken adacık sayısının fazlalığıdır. Farelere birkaç bin pankreas adacığı nakletmek yeterli iken, köpek veya insanlara 100.000 kadar adacık nakli gerekmektedir. Şimdi insülin yapan adacıkların, pankreastan makineler yoluyla otomatik çıkarılmasına çalışılmaktadır. Ayrıca kapsüller uzay mekiklerinde oluşturulacak, yerçekimsiz ortamda tam küre biçimi kapsüller elde edilecektir. Bunlar doku larca kolay tahrip edilememektedir.

Gelecekte Tip I diabet kuşkusuz pankreasın insülin yapan adacıklarının nakli ile tedavi edilecek-



ti. Bu yöntem pankreasın kendisinin naklinden daha kolay ve ucuzdur. Ayrıca pankreas adacıklarını elde etmek çok daha kolaydır. Pankreas nakli için canlı bir insandan pankreas alınması gerekirken, pankreas adacıkları insan kadavralarından, ölü doğmuş çocuklardan ve siğir, domuz gibi hayvanlardan elde edilmektedir. Halen kullanılan insülin preparatları da siğir ve domuz kaynaklıdır. Bu hayvanların insülini insan insülinine çok benzer. Yabancı bir türden (hayvanlardan) pankreas adacık nakli, özel polimer kapsüller sayesinde, bağışıklık sisteminin hücumundan korunabilecektir. Hastanın bağışıklık sistemi bu kapsülleri aşıp nakledilen dokuya ulaşmamaktadır.

1984'de Ontario'daki Londra Üniversitesi'nden Dr. C.R. Stiller ve Dr. J.Dugre, yeni (6 hafta içinde) teşhis edilen diabetlilerin yarısını düzenli siklosporin dozları vererek normal hale getirdiler. Ancak ilacı kesince hastalar tekrar diabetik olmaktadır. Sik-

losporin ise sürekli verilemeyecek kadar tehlikelidir, yeni ilaçlar gerekmektedir. Joslin Kliniğinden Dr. Eisenbarth'a göre bir insanın şeker hastalığına yakalanacağı az çok kesinlikle söylenebilmektedir. Damara glikoz verilen bir insandan ilk 3 dakikada kan alınarak insülin seviyesi ölçülür. Normalde insülin hemen artmaya başlar, insülinin yeterince artmayışı pankreasta beta hücrelerinin azaldığını ve hastanın yakın bir gelecekte şeker hastası olacağını gösterir. Bu gibiler ömür boyu düşük doz başışıklık azaltıcı (immünosüpressif) ilaçlar verilmesi yoluyla diabet başlaması önenebilecektir.

Claude Bernard'ın dediği gibi, tıp son katı asla olmayacak bir yapıdır, diabet alanında da tırmanma, yeni buluşlarla devam etmektedir.

DIABET SONUÇLARINI ÖNLEYİCİ ÇALIŞMALAR

Bir patolojist için 40 yaşındaki bir diabetik, 90 yaşındaki bir insan gibidir: Atardamarları kolesterolle sertleşmiş ve tıkanmıştır, böbrek fonksiyonu % 50 azalmıştır, eklemler katı, akciğerler zayıf ve sinirler çalışmaz durumdadır. N.Y. Rockefeller Üniversitesi'nden Dr. M. Brownlee şöyle demektedir: "Diabet'in komplikasyonları erken yaşlanmaya çok benzerdir". Gerek yaşlanma, gerekse diabet vücuttaki proteinlerin, fazla pişmiş makarna gibi birbirine yapışmasına yol açar. Bu olaya kimya dilinde "çapraz bağ oluşması" (cross-linking) denmektedir. Proteinler arasında ve içinde çapraz bağlar oluşması bağ dokunun ve damar çeperlerinin elastikiyetini azaltır. Bunun sonucu damarlar tıkanabilir. Yaşlılıkta böbrek, kalp, akciğer ve diğer organların tahribinde temel nedenlerden biri çapraz bağların artışıdır.

Diabetlilerde çapraz bağların artış nedeni kanda glikozun artmasıdır. Çünkü glikoz çapraz bağ oluşmasını çok hızlandıran bir moleküldür. Diabet komplikasyonları büyük ölçüde bağ doku ana proteini olan kollajenin çapraz bağlar yapmasına bağlıdır. Örneğin böbreğin süzücü zarlarındaki kollajen, süzülme olan proteinlerle yapışarak böbrekte protein depolanmasına yol açar. Atardamar çeperinde kollajen çapraz bağları oluşması ve bu değişmiş kollajenin, kanda kolesterol taşıyan düşük yoğunluklu yağlı proteinleri (lipoproteinlerden LDL = low density lipoproteins) tutması damarları sertleştirir ve daraltır (arterioskleroz = damar sertliği). Kalp kasını besleyen koroner atardamarlarda daralma ve sertleşme, diabetlilerde kalp hastalığının artışıyla açıklanmaktadır. Çapraz bağlarla kollajenin sertleşmesi sonucu diabetlilerde sırt ve omuz derisi çok kalınlaşabilir (scleredema). Aynı nedenle eklemlerin hareketi azalır ve el sırtı derisi gergin, balmumsu bir görünüm alır (eklem kontraktürü-balmumsu deri sendromu). Rockefeller Üniversitesi araştırmacıları, çapraz bağ oluşumunu engelleyen aminoguanidin adlı ilaçla çalışmaktadır. Bu ilaç sıçan böbrek ve damarla-

rında protein çökmesini önlemektedir (Çapraz bağ 1912'de pişen besinleri inceleyen Fransız kimyacı L.C. Maillard tarafından keşfedildi. Maillard ısıtma sırasında şeker ve proteinler arasında çapraz bağlar oluştuğunu buldu. Kızaran etin ve pişen ekmeğin yüzeyindeki esmerlik bu çapraz bağlar sonucudur). Aminoguanidin hayvanlara zararsızdır, insanda da bazı kanserlerin tedavisinde kullanılmış ve bir zarar görülmemiştir. 3-5 yıl içinde aminoguanidin veya bir benzeri insanlarda kullanılmaya başlanacaktır. Çapraz bağ oluşmasını önleyici ilaçlar yaşlılığın geciktirilmesi için de kullanılabilir.

Diabet komplikasyonlarının bir diğer nedeni "polyol yolu"dur. Bu metabolizma yolunda glikoz, aldol redüktaz denen bir enzimle sorbitol'e dönüşmektedir. Sorbitol bir doku zehiridir ve diabetlilerde perde (katarakt), göz dibi tahribi (retinopati), böbrek tahribi (nefropati) yapmakta, sinir dokularında miyoinositol'u ve $N^+ - K^+$ pompasını ($Na^+ - K^+$ ATPaz) azaltmaktadır. Deneysel olarak aldol redüktaz'ı etkisizleştiren ilaçların diabetli hayvanlarda göz perdesi, göz dibi ve sinir tahribini önlediği gösterilmiştir.

Kanda artan glikoz birçok proteine bağlanmaktadır (glikozilasyon olayı): Plazma albümin, hemoglobin, göz merceği proteini, fibrin, kollajen, lipoproteinler vb. Glikoz bağlanmış yağlı protein (LDL) (LDL bağlayıcı alıcı uçlar veya reseptörler bu molekülü LDL olarak tanıyamadığı için) kanda daha uzun süre kalmaktadır. Glikoz bağlanmış kollajen ise normal kollajene göre 2-3 kat daha hızlı LDL yakalamaktadır. Kanda yükselen LDL'nin kollajene kolay yakalanması diabette erken damar sertliğine neden olmaktadır. Yararlı kolesterol olarak da bilinen HDL ise (high density lipoprotein) glikoz bağlayınca aksine azalmakta, bu olay da damar sertliğini hızlandırmaktadır. □

