

DIE BLOEDVATETIOLOGIE VAN DIABETIESE NEUROPATIE (THE VASCULAR AETIOLOGY OF DIABETIC NEUROPATHY)

C. L. WICHT, M.B., CH.B., M.MED., M.D. (PRET.)

Departement Interne Geneeskunde en Degenerasie Siektetoestande Groep, W.N.N.R., Universiteit van Stellenbosch en Karl Bremer-Hospitaal, Bellville, Kaap

Tot hede bly die etiologie van diabetiese neuropatie nog 'n tergende geheim. Drie moontlike faktore word veral in gedagte gehou in hierdie verband, naamlik, 'n vitamiengebrek, meer in besonder vitamien B<sub>1</sub> en B<sub>12</sub>; 'n fout met die tussenstofwisseling; en perifere arteriosklerose met isgemie as gevolg daarvan. Verskeie werkers is van mening dat diabetiese neuropatie ontstaan as gevolg van perifere arteriosklerose. Broch en Klovstadt<sup>1</sup> beskou neuropatie as 'n seniele toestand wat op een of ander manier sekondêr is tot die versteurde bloedvloei van die ledemate. Dry en Hines<sup>2</sup> bepleit isgemie as oorsaak vir neuropatie aangesien dit so min by jong persone aangetref word, maar dikwels by diabetici wie se siekte onder goeie beheer is, m.a.w. by wie vryheid van asidose en glukosurie aangetref word. Die kliniese verskynsels van die isgemiese vorm van diabetiese neuropatie is beperk tot die distale dele van die onderste ledemate in ooreenstemming met die patologiese bevindings dat die distale dele van die perifere senuwees en arterieë die meeste aangetas is.<sup>3,4</sup> Patologies-anatomies is verdikking van die intraneurale vate aantoonbaar.<sup>3</sup> Fagerberg<sup>5</sup> vind ook hialinisasie van die intraneurale bloedvate.

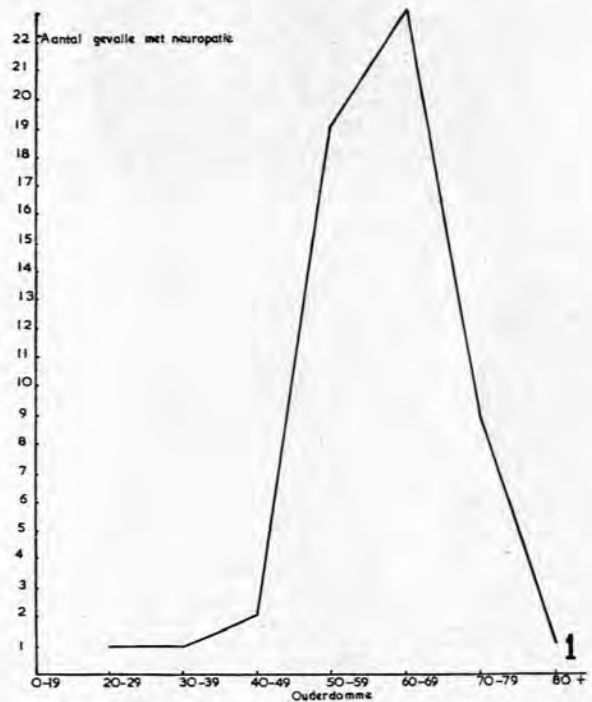
Die vernaamste besware teen arteriosklerose as oorsaak vir neuropatie is dat daar gevalle met duidelike perifere arteriosklerose sonder tekens van neuropatie is, terwyl daar gevalle met uitgesproke tekens van diabetiese neuropatie is, sonder aantoonbare tekens van perifere arteriosklerose.<sup>6,7</sup>

Die vrae wat uiteraard ontstaan is: (1) Of perifere arteriosklerose die direkte oorsaak is vir die neuropatie en of dit as 'n losstaande bevinding beskou moet word, (2) of die neuropatie deur 'n ander meganisme van isgemie as dié deur arteriosklerose veroorsaak, tot stand gebring word, en (3) of neuropatie in diabetes mellitus nie as deel van 'n wydverspreide bloedvataantasting eie aan diabetes mellitus toegeskryf kan word nie.

Die reeks wat nagegaan is bestaan uit 56 gevalle, met duur van diabetes mellitus wat gewissel het van 1 maand tot 30 jaar. Die diagnose van neuropatie het berus op die objektiewe bewys van vermindering van spierkrag, afwesige peesrefleksie, en verminderde of afwesige pyn-, tas-, of vibrasiesin in die onderste ledemate. Die afwesigheid van die enkelrefleks of die vibrasiesin as alleenstaande bevinding is nie beskou as van diagnostiese belang nie, aangesien dié bevindings ook aan ouderdomsinvloed toegeskryf kan word; waar dit egter tesame met die ander bevindings aangetref is, is dit as van diagnostiese belang beskou.

BEVINDINGS

Die hoogste insidensie van neuropatie is in die vyfde en sesde lewensdekades, maar gevalle word ook in die jonger en ouer lewensdekades aangetref (Afb. 1).



Afb. 1. Die voorkoms van diabetiese neuropatie volgens ouderdom.

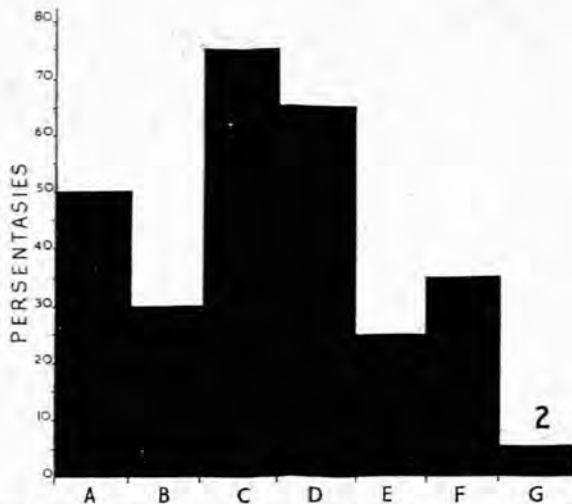
Die graad van diabetes mellitus is beoordeel volgens die daaglikse insulienbehoefte vir kontrole, asook die neiging tot asidose en vorige komas, dieet en tolbutamied nodig vir beheer. Dit blyk dat 38 van die gevalle met neuropatie 'n ligte graad van diabetes mellitus gehad het, terwyl 18 gevalle 'n ernstige graad gehad het (Tabel I). In 13 gevalle is beheer

TABEL I. DIE GRAAD VAN DIABETES MELLITUS EN BENODIGDHEDE VIR BEHEER

Graad	Benodigdhede	Aantal gevalle
Lig	<40 eenhede insulien per dag	19
	Dieet	13
	Dieet en rastinon	6
Ernstig*	>40 eenhede insulien per dag	18
	Totaal	56

\* Neiging tot asidose en vorige komas dui op 'n ernstige graad van diabetes mellitus.

alleenlik deur dieet bewerkstellig. Hoewel neuropatie onder gevalle met 'n ernstige graad van diabetes mellitus aangetref word, wil dit voorkom of die meeste gevalle in die reeks



Afb. 2. Ander degeneratiewe bloedvatafwykings in gevalle met diabetiese neuropatie. A=Retinopatie, B=Albuminurie, C=Hipertensie, D=Perifere vatafwykings, E=Retinopatie en albuminurie, F=Retinopatie en perifere vatafwykings, G=Geen ander afwykings.

'n ligte graad van diabetes mellitus het. Daar is ook 'n oorvleueling van vastende bloedsuikerwaardes tussen die groepe pasiënte met of sonder neuropatie (Tabel II).

TABEL II. VASTENDE BLOEDSUIKERWAARDES

	Laagste	Hoogste	Gemiddeld
Met neuropatie ..	151	548	238
Sonder neuropatie ..	159	600	230

'n Hoë voorkoms van ander degeneratiewe bloedvatafwykings is ook gevind (Afb. 2). By slegs 3 pasiënte is neuropatie as alleenstaande bevinding aangetref.

#### BESPREKING

Die diabetiese stofwisselingsfout, soos weerspieël in die daaglikse insulienbehoefte, dieet, en gebruik van tolbutamied nodig vir die handhawing van beheer, asook die neiging tot asidose en die bloedsuikervlak, soos aangetoon deur die vastende bloedsuikerwaardes, blyk nie in die reeks 'n belangrike oorsaak vir die ontstaan van diabetiese neuropatie te wees nie. Die meeste gevalle was onderhewig aan 'n ligte graad van diabetes mellitus sonder die neiging tot ketose of die geskiedenis van vorige komas. Die bloedsuiker word as 'n aanwyser vir die graad van diabetes mellitus beskou liewers as die werklike oorsaak vir die ontstaan van diabetiese neuropatie.

In 64% van die gevalle met neuropatie is daar tekens van 'n versteurde bloedvloei in die onderste ledemate. In 25 van die gevalle met neuropatie is die bloedvloei meer noukeurig deur middel van pletismografie voor en na vatverwyding nagegaan; deur die metode word die bloedvloei in die mees distale bloedvaatjies weergegee.<sup>8</sup>

In 5 van die 25 gevalle kon aangetoon word dat die bloedvloei in die digitale bed, d.w.s. die digitale arteriële, arterioli, en haarvate ingekort is. Dit is duidelik dat die bloedvatpatologie in die mees distale dele van die bloedsomloop, wat waargeneem kon word met die meer noukeurige metode van ondersoek, nie deur die gewone metodes van ondersoek—aftasting van die perifere polse en ossilometrie—aantoonbaar

sou gewees het nie. As dié ondersoek ook in die oorblywende gevalle met neuropatie gedoen was, is dit waarskynlik dat sommige van hierdie gevalle ook die besondere afwyking sou getoon het. Die metode dra dus by tot die vasstelling van 'n hoë voorkoms van bloedvatafwykings in die reeks diabetici met neuropatie, in teenstelling met die bevindings van ander werkers.<sup>6</sup> Ook dui die bevindings op 'n ander soort vatpatologie as dié van arteriosklerose. Die proses sou dan primêr in die kleinere bloedvate, m.a.w. in die digitale bed, geleë wees. Hierdie bevindings stem ooreen met die van ander werkers.<sup>9,10</sup>

Die kliniese belang van hierdie gevolgtrekking is dat dit mag dui op 'n dergelike soort afsluitende proses wat die voedende vaatjies van die perifere senuwees tref. Die vasa nervorum bestaan uit 'n wydverspreide anastomotiese bloedvoorsiening met 'n netwerk van haarvate wat die senuwee van bo na onder deurkruis. Causey<sup>11</sup> meld tereg dat 'n senuweeëtsel nie kan voorkom tensy verskeie van die takke van die arterie van die senuwee gelyktydig afgesluit is, of die hoofarterie totaal afgesluit is nie. Dit verklaar waarom neuropatie nie meer dikwels in arteriosklerosis obliterans aangetref word nie en waarom daar, soos die ondervinding ook aantoon, ernstige inkorting, wydverspreide aantasting en feitlik totale afsluiting moet wees voor isgemiese neuropatie in die toestand aangetref word.<sup>12</sup> In die geval van diabetes mellitus word 'n ander meganisme van isgemie voorgestel. Vanweë spesifieke aantasting van die kleinere bloedvate word die vasa nervorum direk getref sonder dat daar noodwendig duidelike tekens van perifere bloedvataantasting, soos aangedui deur perifere bloedvatafstasting, ossilometrie en ander growwer metodes van ondersoek, teenwoordig hoef te wees. Dié soort aantasting mag ook aangetref word by gevalle met neuropatie sonder pletismografiese bewys van 'n versteurde bloedvloei deur die digitale bed. Anders gestel beteken dit dat die neuropatie een van die eerste verskynsels van die genoemde soort bloedvataantasting in diabetes mellitus mag wees. Isgemiese neuropatie as gevolg van arteriosklerosis obliterans mag aangetref word, maar dan is dit 'n laat verskynsel wat volg op ernstige arteriële inkorting.

Die bevinding van 50% van gevalle met tipiese diabetiese retinopatie onder die gevalle van neuropatie bevestig die bevindings van verskeie werkers.<sup>13,14</sup> Dit word nie in die reeks as 'n toevallige bevinding beskou nie, maar dit dui op die gesamentlike aard van die degeneratiewe proses, m.a.w. veranderinge van die retinale haarvate in retinopatie en verandering van die vasa nervorum in neuropatie.

Waar albuminurie tesame met retinopatie in diabetici aangetref word, is dit waarskynlik dat die letsels wat in die nier aangetref word, onder andere ook dié van interkapillêre glomerulosklerose is.<sup>15-17</sup> Die letsels word kenmerkend in die haarvate van die glomerulus aangetref soos die benaming dan ook aandui. Hierdie letsels word vandag as eie aan diabetes mellitus beskou.<sup>18</sup>

Ons weet nou dat hialien die gesamentlike grondslag vir die bloedvatveranderinge in die retina is, soos weerspieël in die verdikte wande van die haarvataneurismas of in wande van haarvate sonder aneurismas in die nodules van interkapillêre glomerulosklerose.<sup>19</sup> Histochemies blyk dit dat die hialien uit mukopolisakkarides bestaan. Dit wil voorkom of 'n dergelike soort verandering in die netwerk van die vasa nervorum plaasvind.

In dië reeks is gevind dat 75% van die gevalle hipertensief is. 'n Aanhoudende bloeddruk (sistolies bo 160 en diastolies bo 90 mm. Hg.) het as maatstaf vir die diagnose van hipertensie gedien.<sup>20</sup> In die literatuur is daar teenstrydigheid of die voorkoms van hipertensie hoër onder diabetici as onder nie-diabetici is.<sup>21,22</sup> Wat wel bekend is, is die hoë voorkoms van hipertensie in interkapillêre glomerulosklerose. Die hipertensie word egter deur navorsingswerkers nie as oorsaak vir die kenmerkende retinale veranderinge wat in diabetes mellitus aangetref word, beskou nie, maar as 'n gesamentlike simptoom van die bloedvatdegenerasie in diabetes mellitus.<sup>23,24</sup> Die hoë voorkoms van hipertensie in die gevalle met neuropatie word as nog 'n uiting van die wesenlike gelyksoortige aard van die aantasting, naamlik aantasting van die kleinere bloedvate, beskou.

Diabetiese neuropatie word dus beskou as 'n deel van diabetiese angiopatie wat 'n wydverspreide bloedvatdegenerasie eie aan diabetes mellitus is. Diabetiese neuropatie as eerste bevinding mag in alle waarskynlikheid, net soos retinopatie, op daaropvolgende wydverspreide bloedvatdegenerasie dui.

#### OPSOMMING

1. Uit 'n uiteensetting van 56 gevalle met organiese diabetiese neuropatie blyk dit nie asof die stofwisselingsfout, soos weergegee deur die gehalte van bloedglukose, die insulienbehoefte, en 'n neiging tot ketose, aanleiding tot die ontstaan van diabetiese neuropatie gee het nie.

2. Die hoë voorkoms van perifere bloedvataantasting, veral die aantasting wat met behulp van pletismografie aangetoon kan word, dui op 'n moontlike oorsaaklike verband: Dat die oorsaak vir neuropatie waarskynlik primêr 'n aantasting van die vasa nervorum is.

3. Die voorkoms van retinopatie (50%), albuminurie (30%), en albuminurie tesame met retinopatie (27%), is 'n verdere aanduiding van die aard van die letsels in die vasa nervorum.

4. Die hoë voorkoms van hipertensie (75%) word as nog 'n uiting van die wesenlike gelyksoortige aard van die aantasting beskou.

5. Diabetiese neuropatie word beskou as deel van 'n angiopatie wat eie is aan diabetes mellitus.

#### SUMMARY

1. In an exposition of 56 cases of organic diabetic neuropathy it could not be shown that the metabolic derangement,

reflected by the fasting blood-sugar level, insulin need, and tendency to acidosis gave rise to diabetic neuropathy.

2. The high incidence of changes in the peripheral blood vessels (64%), especially those demonstrable by plethysmography, suggests a causal relationship; the cause of neuropathy is thought to be primarily a lesion of the vasa nervorum.

3. The occurrence of retinopathy (50%), albuminuria (30%), and albuminuria in the presence of retinopathy (27%), is an indication of the nature of lesion in the vasa nervorum.

4. The high incidence of hypertension (74%) is further evidence of the type of vascular degeneration which is found in diabetes mellitus.

5. Diabetic neuropathy is thought to be part of an angiopathy specifically found in diabetes mellitus.

Die gegewens oor 25 van die gevalle is afkomstig uit die proefskrif, 'n Studie oor die bloedvatveranderinge in diabetes mellitus en die verband met diabetiese neuropatie', deur die skrywer ingehandig te Pretoria Universiteit, 1958. Die gegewens oor die oorblywende 31 gevalle is afkomstig uit die Diabetiese Kliniek Karl Bremer-Hospitaal.

My dank aan dr. R. L. M. Kotze, Superintendent Karl Bremer-Hospitaal, Bellville vir verlof tot publikasie, aan prof. A. J. Brink vir deurlêse en gewaardeerde kommentaar, mnr. R. Ellis, kliniese fotograaf, Karl Bremer-Hospitaal en mej. Y. Stuart vir die tikwerk verbonde aan die manuskrip.

#### VERWYSINGS

1. Broch, O. J. en Klovstadt, O. (1947): *Acta med. scand.*, 127, 514.
2. Dry, T. J. en Hines, E. A. (1941): *Ann. Intern. Med.*, 14, 1893.
3. Woltman, H. W. en Wilder, R. M. (1929): *Arch. Intern. Med.*, 44, 576.
4. Jordan, W. R., Randall, L. O. en Bloor, W. R. (1935): *Ibid.*, 55, 26.
5. Fagerberg, S. E. (1957): *Acta med. scand.*, 159, 59.
6. Martin, M. M. (1953): *Brain*, 76, 594.
7. Goodman, J. L. et al. (1953): *The Diabetic Neuropathies*. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas.
8. Goetz, R. H. (1948): *S. Afr. Med. J.*, 22, 391 en 422.
9. Megibow, R. S., Megibow, S. J., Pollack, H., Bookman, J. J. en Ossomen, K. (1953): *Amer. J. Med.*, 15, 322.
10. Mendlowitz, M., Grossman, F. B. en Alpert, S. (1953): *Ibid.*, 15, 316.
11. Causey, G. (1955): *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.*, 16, 367.
12. Allen, E. V. et al. (1955): *Peripheral Vascular Diseases*, 2de uitgawe. Philadelphia en Londen: W. B. Saunders.
13. Wagener, H. P., Dry, T. J. en Wilder, R. M. (1934): *New Engl. J. Med.*, 211, 1131.
14. Rundles, R. W. (1945): *Medicine*, 24, 111.
15. Kimmelstiel, P. en Porter, W. B. (1948): *New Engl. J. Med.*, 238, 876 en 908.
16. Clark, A. M. en Skillern, P. G. (1955): *Med. Clin. N. Amer.*, 39, 1001.
17. Henderson, L. L., Sprague, L. G. en Wagener, H. P. (1947): *Amer. J. Med.*, 3, 131.
18. Ashton, N. (1949): *Brit. J. Ophthalmol.*, 33, 407.
19. Friedenwald, J. S. (1950): *Amer. J. Ophthalmol.*, 33, 1187.
20. Liebow, I. M., Hellerstein, H. K. en Miller, M. (1955): *Amer. J. Med.*, 18, 438.
21. Joslin, E. P., Root, H. F., White, P. en Marble, A. (1952): *The Treatment of Diabetes Mellitus*, 9de uitgawe. Londen: Henry Kimpton.
22. Freedman, P., Moulton, R. en Spencer, A. G. (1958): *Quart. J. Med.*, 27, 293.
23. Aarseth, S. (1953): *Acta med. scand.*, byvoegsel nr. 281, 146.
24. Hall, G. M. (1952): *J. Path. Bact.*, 64, 103.