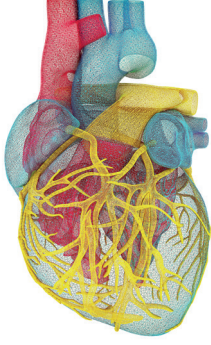


BÖLÜM 6



Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Patofizyolojisinde Sinir Sistemi

Rıza Gökhan BAYKAL¹

GİRİŞ

Diyabette görülen kronik hiperglisemi göz, böbrekler, kalp ve damarlarda fonksiyon bozukluğuna neden olabildiği gibi sinir sistemini de etkilemektedir. Sinir sistemindeki bozuklukların başında otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu gelmektedir. Otonomik disfonksiyon intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere iki yolla meydana gelir. İntrinsek otonomik disfonksiyon diabetes mellitus (DM) ve çeşitli primer otonom yetmezlik sendromları gibi otonom sinirleri doğrudan etkileyen hastalıklar nedeniyle meydana gelir. Ekstrinsek otonomik disfonksiyon ise kardiyak veya başka bir hastalığın sekonder olarak uyardığı otonomik fonksiyondaki değişiklikler olarak tanımlanır (1).

Parasempatik ve sempatik sinir sistemi kardiyovasküler sistemde kalp hızı, kan basıncı ve kalp kası kontraktilitesinin kontrolünde hayati bir öneme sahiptir. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi hipotalamusta otonomik kontrolü sağlayan merkezleri uyarak parasempatik tonusta azalma ve sempatik tonusta artışa neden olur. Normal fizyolojik koşullarda postprandiyal sempatik akti-

vitede artış olmaktadır. Diyabetik bireylerde ise sempatik aktivasyon artışı sürekli hale gelmekte ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır (2).

DIYABETİK NÖROPATİ KAYNAKLI PRİMER OTONOMİK DİSFONKSİYON

Primer otonomik disfonksiyonun en sık görülen nedeni diyabettir. Patolojik çalışmalarda miyelini-ze vagus sinirinin aksonlarında hasar gözlenirken sempatik sinir ve gangliyonlardaki bulgular ise tartışmalı olarak bulunmuştur. Patolojik olarak dev sinir hücreleri, vakuolizasyon ve nöroaksonal distrofi görülmektedir. İlerlemiş hastalığı ve periferik nöropatisi olan diyabetik hastalarda otonom sinir hücrelerindeki patolojik değişiklikler daha sık görülmektedir. Sinir hücrelerinin hasarının patofizyolojisinde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) üretimi, polioli yolunun ve protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu, immünojenik süreçler ve lokal iskemiye yol açan nörovasküler yetmezlik gibi birçok faktör rol oynamaktadır (1).

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, gokhanbaykal89@yahoo.com

kalsiyumun artmasında SERCA2a transkripsiyonunun down-regülasyonu ve CaMKII tarafından aktive edilen ryanodin reseptörünün fosforilasyonunun artması rol oynamaktadır. Mitokondriyal/oksidize-CaMKII yolağının aktivasyonu ise miyokard enfarktüsü geçiren diyabetik hastaların ani ölümlerinde artışa neden olmaktadır (31).

SONUÇ

Diyabetin görülme sıklığı dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır. Diabetes mellitus birçok doku ve organ sisteminde işlev bozukluğuna yol açtığı gibi sinir sisteminde de bozukluklara neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde diyabetin sinir sisteminde yol açtığı değişiklikler de rol oynamaktadır. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde sinir sisteminin rolü ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu mekanizmaların aydınlatılması kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni gelişmelere imkan tanınmasına neden olacaktır.

KAYNAKLAR

- Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, et al. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(10): 1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
- Çayır A, Turan M. Diabetes Mellitusla İlişkili Kardiyak Bozukluklar. *Ankara Medical Journal*. 2015;15(4): -. DOI: 10.17098/amj.97668
- Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2012;5(4): 463–478. <https://doi.org/10.1007/s12265-012-9367-6>
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7): 639–653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5): 1553–1579. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>
- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3): 387–397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2): 434–441. <https://doi.org/10.2337/dc09-1294>
- Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, et al. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology*. 2005;15(7): 16R–28R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwi053>
- Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010;2(12): 1247–1265. <https://doi.org/10.3390/nu2121247>
- Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(6): 855–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.855>
- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(3): 456–480. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.456>
- Ziegler D, Buchholz S, Sohr C, et al. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetologica*. 2015;52(1): 65–72. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0601-3>
- Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, et al. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. Autonomic brake index and heart-rate variation. *Diabetes Care*. 1990;13(10): 1084–1088. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.10.1084>
- Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility: illuminating the “Dark Side” of beta-adrenergic receptor activation?. *Circulation*. 2001;103(6): 782–783. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.6.782>
- Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, et al. Alpha- and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation*. 1999;100(3): 305–311. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.3.305>
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1): 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Singh S, Dhingra S, Ramdath DD, et al. Risk factors preceding type 2 diabetes and cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2010;3(5): 580–596. <https://doi.org/10.1007/s12265-010-9197-3>
- Giles TD, Sander GE. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations. *Cardiology Clinics*. 2004;22(4): 553–568. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.07.002>
- Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal*. 2000;21(16): 1368–1375. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2043>

20. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24(1): 5–10. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.5>
21. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4): 543–567. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0012>
22. Toop MJ, Dallinger KJ, Jennings PE, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE): relationship to insulin-dependent diabetes and microangiopathy. *Diabetic Medicine*. 1986;3(5): 455–457. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1986.tb00790.x>
23. Sun D, Nguyen N, DeGrado TR, et al. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation*. 1994;89(2): 793–798. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.2.793>
24. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2001;14(11 Pt 2): 304S–309S. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02236-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02236-1)
25. Landsberg L. Insulin and the sympathetic nervous system in the pathophysiology of hypertension. *Blood Pressure Supplement*. 1996;1: 25–29.
26. Nakou ES, Mavrakis H, Vardas PE. Are diabetic patients at increased risk of arrhythmias?. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2012;53(5): 335–339.
27. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*. 2009;32(10): 1851–1856. <https://doi.org/10.2337/dc09-0939>
28. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(23): 2753–2759. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000018443.44005.d8>
29. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, et al. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(7): 1575–1584. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00128-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00128-4)
30. Campanucci V, Krishnaswamy A, Cooper E. Diabetes depresses synaptic transmission in sympathetic ganglia by inactivating nAChRs through a conserved intracellular cysteine residue. *Neuron*. 2010;66(6): 827–834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.010>
31. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circulation Research*. 2016;118(11): 1808–1829. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>