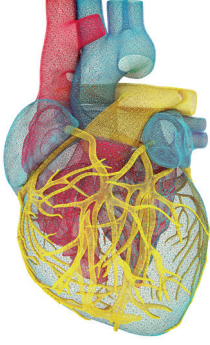


BÖLÜM 32



Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar ve Kardiyovasküler Hastalık 1: Diyabetik Nöropati

Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ¹

GİRİŞ

Diyabetik nöropati (DN), diyabetin en sık görülen, en fazla mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonudur (1). Diyabetik nöropati, sinir sisteminin otonom ve periferik olmak üzere her iki komponentini de etkileyen heterojen bir hastalıktır. Diyabetik nöropatinin birçok formu vardır. Bunlar distal simetrik periferik nöropati (DSPN), otonom nöropati, radikülopati, mononöropati ve mononöropati multiplekstir. Diyabetik nöropatinin kesin tedavisi yoktur. Bilinen en etkin tedavi, optimal kan şekeri regülasyonu sağlamaktır. Bununla beraber diğer metabolik parametreler kontrol edilmeli, eğitim, ayak bakımı ve ağrı tedavileri uygulanmalıdır

DIYABETİK NÖROPATİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında yaş, hipergliseminin süresi ve şiddeti DN için majör risk faktörleridir. Bunların yanı sıra glisemik değişkenlik, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve sigara içme bilinen

diğer risk faktörleridir (2). İlginç olarak T1DM hastalarındaki sıkı glisemik kontrol diyabetik nöropati gelişimini önler ya da yavaşlatırken, maalesef T2DM hastalarında sıkı glisemik kontrolün etkisi daha ılımlıdır. Bunun nedeni T2DM ile beraberindeki lipid bozuklukları, hipertansiyon ve obezite gibi ek faktörlerin diyabetik nöropati için bağımsız risk faktörleri olmasıdır (3).

DIYABETİK NÖROPATİ PATOFİZYOLOJİSİ

Diyabetik nöropati fizyopatogenezinde başlıca rol alan mekanizmalar; genetik yapı, çevresel mekanizmalar, sigara, alkol, persistan hiperglisemi, mikrovasküler yetmezlik, oksidatif stress, defektif nörotropizm ve otoimmünedir.

Hiperglisemi

Fizyolojik olarak glukoz hücreye girdiğinde heksokinaz enzimi ile glukoz-6-fosfat'a dönüşür. Fakat persistan hiperglisemide heksokinaz enziminin doyunluğa ulaşması ile aks polioliol yoluna kayar. Polioliol yolunun aktivasyonu ile ilk olarak;

¹ Uzm. Dr., SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, drsehercetinkaya@hotmail.com

T1DM tanısı konduktan 5 yıl sonra her hasta- da- özellikle de kötü glisemik kontrollü olanlarda (Hba1c >7) , kardiyovasküler hastalık için ek riski olan ve diyabetin diğer kronik komplikasyonlarına sahip bireylerde taranmalıdır (28).

Kardiyak otonom nöropatinin klinik yansıması sinüs taşikardisi, egzersiz intoleransı, postüral ortostatik taşikardi sendromu ve ortostatik hipotansiyonu (OH) içerir. T2DM'li bireylerde % 6-32 arasında OH görülür (29). OH, yatar durumdan ayağa kalktıktan sonraki 3 dakika içerisinde sistolik kan basıncında 20 mmHg'dan, diastolik kan basıncında 10 mmHg'dan fazla düşme olması olarak tanımlanır. Hasta tarafından yatar durumdan ayağa kalktığına halsizlik, baş dönmesi, görme bozukluğu ve bayılma hissi olarak tanımlanır. OH özellikle sabah erken saatlerde ve uzun süre ayakta durma, yemek sonrası ve fiziksel aktivite sonrası daha kötüleşir. OH patofizyolojisinden splanknik damarlarda efferent sempatik vazomotor liflerdeki dejenerasyon ve total vasküler dirençteki azalma sorumlu tutulmaktadır. Ortostatik hipotansiyon tedavisinde hastalara ayağa kalkarken önce oturması ve yavaşça kalkması önerilmelidir. Ortostatik hipotansiyona neden olabilecek ilaçlar (Alfa blokerler, nitratlar vb.) kesilmelidir. Hastalara kalp yetersizliği gibi ivi kısıtlaması gereken durumlar yoksa hipovolemik kalmamaları ve bol sıvı tüketmeleri önerilmelidir. Dirençli vakalarda fludrokortizon ve alfa agonist etkisi olan midodrin başlanması düşünülebilir (30).

Postüral ortostatik taşikardi sendromu (POTS) ise, supin pozisyondan ayağa kalktıktan sonraki 10 dakika içerisinde kalp hızında en az 30/dk artış olması ile birlikte hipotansiyon gelişmemesidir. Genellikle premenopozal kadınlarda görülmekle birlikte diyabetik hastalarda sıklığının arttığı bildirilmiştir. Tedavisi OH tedavisi ile benzerdir (31).

Kardiyak otonom nöropati önlenmesinde diğer genel önlemler gibi en önemli basamak yaşam tarzı değişikliği ve glukoz seviyesinin ve diğer metabolik parametrelerin (kan basıncı , lipid düzeyi ,

kilo kontrolü gibi) optimum seviyede tutulmasıdır. Tedavisinde ise diyabetik nöropati genel tedavilerine ek olarak anti-trombosit ajanlar (asetilsalisilik asit, klopidogrel ve diğerleri), fosfodiesteraz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, ranolazin, trimetazidin gibi vasküler endotelial disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar seçilebilir.

SONUÇ

Diyabetik nöropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Kardiyak otonom nöropati ise sıklıkla gözden kaçan fakat en mortal komplikasyonlardan biridir. Diyabetik nöropati; uyku kalitesinde azalma, depresyon, hayat kalitesinde azalma, ayak ülserleri, fonksiyon kaybı ve ekstremitte amputasyonuna kadar ilerleyebilir. Bu nedenle mümkün olan en erken ve hafif semptomlar varken tanı konulmalıdır. Glisemik kontrol en önemli tedavidir. Bunun yanında ağrı kontrolü ve metabolik parametrelerin de iyileştirilmesi tedavi esasını oluşturur. Diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan trisiklik antidepressanların QT uzatıcı etkileri olduğu unutulmamalıdır. Kardiyak otonom disfonksiyon diyabetik hastalarda sıklıkla gözden kaçmaktadır. Ortostatik hipotansiyon, postüral ortostatik taşikardi sendromu, kalp hızı değişkenliğindeki patolojik bulgular açısından diyabetik hastalar takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Said G. Diabetic neuropathy A Review. *Nature Clinical Practice Neurology* 2007; 3:331-340. doi.org/10.1038/ncpneuro0504
2. Liu X, Xu Y, An M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0212574. doi 10.1371/journal.pone.0212574
3. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care* 2016; 39:801. doi.org/10.2337/dc16-0081
4. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, et al. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2013 Dec;42(4):747-87. doi.org/0.1016/j.ecl.2013.06.001

5. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1995 Jul 13;333(2):89-94 doi.org/10.1056/nejm199507133330203
6. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA* 2015; 314:2172. doi.org/ 10.1001/jama.2015.13611
7. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136. doi.org/10.2337/dc16-2042
8. Terzi D. M., Cengiz, D. N., Onar D. M. K. Diyabetik Nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*.2004; 21(1): 39–49
9. Ünal Elif, Onur Akan ve Serap Üçler. “Diyabet ve nörolojik hastalıklar.” *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31.ek sayı 2015;45-51. doi.org/10.5222/otd.2015.045
10. Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE, et al. Central and peripheral nervous system complications. *Diabetes* 1982; 31:65. doi.org/ 10.2337/diab.31.1.s65
11. Pecket P, Schattner A. Concurrent Bell’s palsy and diabetes mellitus: a diabetic mononeuropathy? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1982; 45:652. doi.org/ 10.1136/jnnp.45.7.652
12. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine* 2012; 29:937. doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x
13. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2008; 13:218. doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x
14. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150. doi.org/10.1007/bf00400697
15. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136. DOI: 10.2337/dc16-2042
16. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101:1754. doi.org/10.1210/jc.2015-3754
17. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2014; 161:639. doi.org/10.7326/m14-0511
18. Wernicke JF, Pritchett YL, D’Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006 67:1411. doi.org/10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a
19. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136. doi.org/10.2337/dc16-2042
20. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022; 400:680. doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6
21. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2010; 152:85. doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006
22. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, et al. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Aug 30;2013(8):CD008314. doi.org/10.1002/14651858.cd008314.pub3
23. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105:133. doi.org/10.1002/14651858.CD008314.pub2
24. Marazzi G, Volterrani M, Rosano GM. Metabolic agents in the management of diabetic coronary patients: a new era. *International Journal of Cardiology* 2008; 127: 124-125 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.042
25. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2008; 90: e24-e31 DOI: 10.1590/S0066-782X2008000400014
26. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamás G, Ward JD, Fuller JH; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 900-909 DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
27. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578-1584 DOI: 10.2337/dc10-0125
28. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27: 175-181 DOI: 10.1007/BF03346265
29. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World Journal of Diabetes* 2018; 9(1): 1-24
30. Joseph A, Wanono R, Flamant M, et al. Orthostatic hypotension: A review. *Nephrologie & Therapeutique*. 2017 Apr;13 Suppl 1:S55-S67. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.003.
31. Zhao S, Tran VH. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31082118