

Diyabetik Otonom Nöropati'de Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları**Current Diagnosis and Treatment Approaches in Diabetic Autonomic Neuropathy**

Eşref Araç

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

**Özet**

Diyabetik otonom nöropati, diyabetin en sık ve en sıkıntı verici komplikasyonudur. Otonom sinir sistemi (OSS) tutulumu genellikle diffuz olsa da, semptomlar tek bir hedef organ veya sistem ile sınırlı olabilir. Diyabetik otonom nöropatinin komplikasyonları mortalite ve morbiditede artışa, yaşam kalitesinde azalmaya ve diyabetik hastaların tedavi maliyetinde artışa sebep olmaktadır. Bu komplikasyonların patogenezindeki faktörler; metabolizmada değişme, vasküler yetersizlik, büyüme faktörlerinin trofizminde kayıp ve viseral ve kutanöz sinirlerde otoimmün destriksiyon olarak sıralanabilir. Diyabetik otonom nöropatinin komplikasyonları ve klinik manifestasyonları ile ilgili yayınlar mevcuttur. Gelecekte, hastalığın altında yatan patolojik sürecin daha iyi anlaşılması ile birlikte, tedaviler manifestasyona değil neden yönelik olabilir. Halen sürmekte olan ve otonom sinirlerin rejenerasyonunun indüklenebilir olduğu bir takım çalışmaların varlığı, diyabetik otonom nöropati hastalarının tedavisinde ümit vericidir.

Abstract

Diabetic autonomic neuropathy is the most common and troublesome complication of diabetes mellitus. Though involvement of the autonomic nervous system is generally diffuse, symptoms may be confined to a single target organ or organ system. Complications of diabetic autonomic neuropathy contribute greatly to the morbidity, mortality, and reduced quality of life of the person with diabetes and are the major source of increased costs of caring for the diabetic patient. Factors in the pathogenesis of these complications are altered metabolism, vascular insufficiency, loss of growth factor trophism, and autoimmune destruction of nerves in a visceral and cutaneous distribution. The clinical manifestations and the complications of diabetic autonomic neuropathy are reviewed. Future therapeutic strategies that are developed from a better understanding of the pathogenetic processes underlying this disorder can be directed at the cause rather than the manifestations. There are studies in progress that suggest that autonomic nerves can be induced to regenerate, and the future for patients with diabetic autonomic neuropathy is brighter.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Diyabetik Otonom Nöropati, Tanı

Keywords: Diabetes, Diabetic Autonomic Neuropathy, diagnosis

GİRİŞ

Diyabetik otonom nöropati tipik olarak tüm OSS'yi etkileyen bir hastalıktır. Diyabetik otonom nöropati ilk olarak uzun sinirlerde ortaya çıkar. Nervus vagus (OSS'nin en uzun siniri) tüm parasempatik aktivitenin %75'inden sorumludur, bu nedenle diyabetik otonom nöropatinin erken dönemde bile etkileri yaygın olabilmektedir.

Diyabette başlıca pupil, ter bezleri, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, adrenal medullar sistem ve kardiyovasküler sisteme ait klinik otonomik bulgu ve semptomlar görülmektedir (1).

Kardiyovasküler Otonomik Nöropati

Diyabetik bireyler arasında yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler otonomik tutulumu olan hastalarda 5 yıllık

mortalite kardiyovasküler otonomik tutulumu olmayanlarda 5 kat daha fazla saptanmıştır (2, 3). Kalp hızındaki değişiklik semptomatik kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun en erken ve en sık görülen indikatörü olarak düşünülmektedir. Kardiyovasküler otonomik nöropati ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sistolik disfonksiyon ve azalmış diyastolik doluma neden olmaktadır (4). Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı riski artmaktadır ve otonomik nöropati nedeniyle sıklıkla asemptomatiktir. Otonomik nöropatili hastalarda sessiz iskemi oranı otonomik nöropatisi olmayanlardan daha yüksektir. (%38'e %5). Diyabetik hastalarda miyokard enfarktüsü mortalite oranı non-diyabetik hastalardan daha yüksektir. Bu durum muhtemelen otonomik yetersizlik, ventriküler aritmi ve enfarktüs sonrasında kardiyovasküler olaylarda artma eğiliminden kaynaklanmaktadır.

Ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkınca sistolik

tansiyonda 30 mm Hg'dan fazla düşme ile karakterize, otonomik nöropatinin bir diğer bulgusudur. Ortostatik hipotansiyonu olan hastalar tipik olarak dengesizlik ve presenkopal semptomlarla prezente olurlar. Dengesizlik, güçsüzlük, yorgunluk, bulanık görme ve boyun ağrısı yakınmaları da ortostatik hipotansiyonla ilişkili olabilir. Kan basıncında ciddi düşmeye rağmen birçok hasta asemptomatik kalmaktadır (1).

Mikrovasküler Dermal Kan Akımında Bozulma

Klinik olarak kuru cilt, terleme azlığı ve mikroorganizma girişine neden olarak enfeksiyöz ülser, çatlak ve ardından gangrene neden olan fissür gelişimi olmaktadır. Otonom nöropati kemik yoğunluğunda azalmaya neden olan osteoklastik aktivitede azalmaya da neden olmaktadır. Azalmış kemik mineral yoğunluğu ile diyabetik nöropatinin şiddeti ile ilişkilidir (7, 8).

Gastrointestinal Otonomik Nöropati

Gastrointestinal semptomlar, özellikle diyabetik gastrointestinal otonomik nöropatisi olanlarda daha fazla olmak üzere diyabetik hastalarda sıktır (21). Vagal nöropatiye sekonder disfonksiyon sonucunda dispepsi ve katı gıdalarda disfaji saptanabilir. Diyabetik hastalarda özefagial motilite ve özefagial sintigrafi testlerinde özefagial disfonksiyon bulguları saptanır. Diyabetik otonom nöropati hem gastrik asit sekresyonunu hem de motiliteyi etkileyerek diyabetik hastaların %50'sinde saptanan diyabetik gastropareziye neden olur (5). Bu hastalığın major klinik özellikleri erken doyma, anoreksi, bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık ve abdominal distansiyon olarak sıralanabilir.

Bulantı ve kusma epizodları günler-aylar sürebilir ya da siklus şeklinde olabilir. Gastroparezi olan hastalarda sindirilmemiş gıda artıklarının olduğu kusmalar olur. Beslenme sonrası 8-12 saatte, obstrüksiyonu olmayan bir hastada sindirilmemiş gıda olması gastroparezi için diyagnostiktir. Gastroparezi bezoar oluşumu ile de ilişkilidir. Hafif semptomlarla bile gastroparezi incebarsak geçişini engeller ve glukoz absorpsiyonu ile eksojen insülin uygulaması arasındaki ilişkiyi bozar. Bu durum glukoz seviyelerinde değişme ve beklenmeyen

postprandiyal hipoglisemi ve brittle (oynak) diyabet tablosuna neden olur. Bu nedenle, dengesiz glukoz kontrolü olan hastalarda gastropareziden şüphelenilmelidir.

Diyare ve diğer alt gastrointestinal traktus bulguları da görülebilir. Diyabetik diyare saatler ya da günler süren bol, sulu, tipik olarak nokturnal olarak görülür ve sıklıkla konstipasyonu izler. Sıklıkla abdominal rahatsızlık ile birlikte (6). Diyabetik gastrointestinal nöropatinin diğer bir manifestasyonu sfinkter yetersizliği ve azalmış rektal duyu nedeniyle gelişen fekal inkontinanstır. En sık görülen diyabetik gastrointestinal disfonksiyon diyabetik hastaların %60'ında görülen konstipasyondur.

Genitoüriner Otonomik Nöropati

Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon (ED) diyabetik erkeklerde en sık karşılaşılan cinsel disfonksiyondur. İnsidansı %35 ila % 75 arasında değişmektedir (9, 10). Diyabette ED multifaktöriyel bir durumdur; nöropati, vasküler hastalık, metabolik kontrol, beslenme, endokrin hastalıklar, psikojenik faktörler ve ilaçlar, bu faktörler arasında sayılabilir. Diyabette otonomik nöropatinin gelişmesi erektil prosesin kolinerjik aktivasyonunun kaybından kısmen sorumludur. ED jeneralize vasküler hastalık gelişiminin belirtici ve gelişebilecek olan önlenebilir kardiyovasküler olayların habercisi olabilir (9). Semen içinde spermatozoa bulunmaması ve postkoital idrar örneğinde hareketli sperm görülmesi tanı koydurucudur.

Nörojenik Mesane

En erken mesane otonomik disfonksiyon bulgusu mesane duyusunun etkilenmesi, artmış miksiyon başlatma refleksi eşiği, mesane kapasitesinde ve reansiyonda asemptomatik artışa neden olan duysal anormalliklerdir. Mesanenin efferent parasempatik liflerinde hasar, kesik kesik idrar yapma, düşük akım ve detrusitör aktivitesindeki azalma ile birlikte damlama tarzında akıntı olur. Bu durum inkomplet mesane boşalmasına, artmış rezidü idrara, azalmış üriner pik akım oranına, mesane aşırı distansiyonuna ve üriner

retansiyona neden olmaktadır. Sonuç olarak internal ve eksternal sfinkterlerin denervasyonu sonucunda taşma (overflow) inkontinansı gelişir (11). Miksiyon sonrası rezidüel volumün 150 ml'den fazla olması nörojenik mesane için diyagnostiktir. Nörojenik mesane hastalarda enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Yılda ikiden fazla üriner traktus enfeksiyonu durumunda olası nörojenik mesane düşünülmeli ve uygun diyagnostik testler yapılmalıdır.

Sudomotor Disfonksiyon

Sudomotor disfonksiyon diyabetik otonomik nöropatinin sık bir özelliğidir. Gövdede hiperhidroz ile birlikte ekstremitelerde anhidroz ile kendini gösterir. Başlangıçta hastalar eldiven çorap tarzında termoregulator terleme kaybı gösterirken, otonomik nöropatinin ilerlemesiyle birlikte alt ekstremiteden üst ekstremiteye ve anterior abdomene uzanabilir. Bu süreç sıklıkla global anhidrozis ile sonuçlanır (12).

Hipoglisemik Otonomik Yetersizlik

Azalmış kontr regulator hormon yanıt spektrumu (özellikle epinefrin) ve azalmış OSS aktivasyonu nedeniyle azalmış hipoglisemik semptom algısı "hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetersizlik" olarak adlandırılır (13). Hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetersizlik daha sonrasında hipoglisemiye kontregulator hormon yanıtını azaltarak tehlikeli bir hipoglisemi farkındalık azalması siklusuna neden olur. Bu tehlikeli siklus genellikle katı glisemik kontrolü olan bireylerde olmaktadır.

Diyabetik Otonomik Nöropati Tedavisi

Kardiyak Otonomik Nöropati ve Ortostatik Hipotansiyon Tedavisi

Yoğun glisemik tedavi anormal kalp hızı değişikliklerinden koruduğunu ve otonomik nöropati gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (14, 15). Kardiyovasküler otonomik nöropatinin erken teşhis edilmesi, bazı çalışmalarda nöropatilerin progresyonunu yavaşlattığı ya da geri döndürebildiği belirtilen bir antioksidan olan α -lipoik asidin zamanında başlanmasına olanak sağlar (16). Kardiyoselektif veya lipofilik beta-blokerler sempatik otonomik siniri sistemi disfonksiyonunu santral ya da periferik olarak

sempatik uyarımı engellemek suretiyle parasempatik-sempatik dengeyi sağlayarak düzenlerler (17). Kalp hızı değişkenliğinde anjiotensin-converting enzim inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Kinapril, 3 ay tedavi sonrasında parasempatik aktivitede belirgin azalma yaparken, trandolapril 12 aylık tedavi sonrasında bile kardiyovasküler otonomik fonksiyonda anlamlı değişikliğe yol açmamıştır (18, 19).

Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda ilk tedavi seçeneği, sentetik bir mineralokortikoid türevi olan 9- α -florohidrokorizon potansiyel geri dönüşümlü ortostatik hipotansiyonu geri döndürmede tedavi yönetiminin en önemli adımıdır (1). Tedaviye 0,1 mg lık tabletlerle başlanır ve genellikle çok gerekme de günlük doz 0,5 mg'a kadar arttırılabilir. Maalesef bu tedavi sıvı retansiyonu ya da ödem gelişene kadar semptomları düzeltememektedir. Periferik etkili selektif bir α -agonist olan midodrin en yaygın kullanılan pressor ajandır. Hastaların midodrin tedavisine sensitivitesi değişken olduğundan doz 2,5 mg'dan 10 mg günde 3 kez dozuna kadar titre edilebilir.

Gastrointestinal Otonomik Nöropati Tedavisi

Diyabetik gastroparezi başlangıç tedavisi gastrik motor disfonksiyonda iyileşme sağlayan kan glukoz kontrolü olmalıdır. Ek olarak hastalara sık sık, az az ve yağdan fakir beslenmeleri önerilmelidir. Bezoar oluşumu engellemek amacıyla lifli beslenmenin sınırlandırılması önerilmelidir. Metoklopramid, domperidon, eritromisin ve levosulpirid gibi prokinetik tedavide kullanılabilir (9). Yine periferik D2 reseptörü üzerinden antidopaminerjik etki sağlayan tedavide Domperidon (10-20 mg günde 4 kez) kullanılabilir. Eritromisin ve ilişkili makrolid bileşimleri motilin agonisti etki yaparlar. İntravenöz ve oral eritromisin (250 mg günde 3 kez) gastroparezisi olan diyabetik hastalarda gastrik boşalımı hızlandırır (22, 23). Diyabetik diyarenin ağır ve intermittan natürü tedavi ve değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Afferent denervasyon nedeniyle çözülebilir lifli besinden fakir beslenme ve düzenli tuvalete çıkmak şeklinde önerilerde bulunulmalıdır. Ek olarak glutensiz diyet, laktosuz diyet, kolestimamin,

klonidin, somatostatin analogları, pankreatik enzim takviyesi ve metronidazol gibi antibiyotikler önerilmektedir (2).

Genitoüriner Otonomik Nöropati Tedavisi

Tanı konulduktan sonra tedavi aşaması zarar verici ilaçların kesilmesi, psikiyatrik değerlendirme, medikal tedavi ve gerekirse cerrahi, basamaklarını içermelidir. 20 Medikal tedavide 50 mg Sildenafil kullanılabilir. Renal ve hepatik yetmezliği olanlarda daha düşük dozlar tercih edilmelidir. Sildenafil, unstabil iskemik kalp hastalığı olan veya nitrogliserin veya nitrat içeren ilaç kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (9).

Tadalafil (20 mg) ve Verdanafil (20 mg) erektil disfonksiyonu olan hastalarda %60'tan fazla etkinlik göstermektedir. Nörojenik mesanesi olan hastalara mesane palpasyonu ile mesane dolu olmasına rağmen miksiyonu başlatamamaları durumunda her 4 saatte bir idrar akışını sağlamak amacıyla yapılan Crede manevrası öğretilmelidir. Betanekol (10-30 mg günde 3 kez) gibi parasempatomimetiklerin kullanılması faydalı olabilir. Doksazosin gibi uzamış sfinkter relaksasyonunda kullanılan α -blokerler faydalı olabilir. Temiz aralıklı kateterizasyon da mesane boşaltımını sağlamak amacıyla kullanılabilir.

Hiperhidrozis Tedavisi

Sosyal olarak rahatsızlık verici bir durum olan hiperhidrozis, triheksifenidil, propantelin ve skopolamin gibi antikolinergik ajanlarla tedavi edilebilir. Tedavi için sıklıkla yüksek doz uygulama gereklidir ve ağız kuruluğu, üriner retansiyon ve konstipasyon gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Diyabetik hastalarda gustatuar terlemede glükopirolat faydalı olabilir (24). Ek olarak lokal botulinum toksini tip A enjeksiyonu da tedavide kullanılmaktadır (25).

KAYNAKLAR

1. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003:789-804.
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
3. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical

4. Kahn J, Zola B, Juni J, Vinik AI. Decreased exercise heart rate in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986;9:389-394
5. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999;22:503-507.
6. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2165-2170.
7. Stansberry KB, Peppard HR, Babyak LM, Popp G, McNitt PM, Vinik AI. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. *Diabetes Care* 1999;22:1549-1554.
8. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Pierce KK, Stansberry KB. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2001;3:29-50
9. Vinik A, Erbas T, Stansberry K. Gastrointestinal, genitourinary, and neurovascular disturbances in diabetes. *Diabetes Reviews* 1999;7:358-378.
10. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care* 2002;25:1458-1463.
11. Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:323-326.
12. Shaw JE, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:1033-1037.
13. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1115-E1121.
14. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-423.
15. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-622.
16. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:421-430.
17. Ebbehøj E, Poulsen PL, Hansen KW, Knudsen ST, Molgaard H, Mogensen CE. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in type I diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia* 2002;45:965-975.
18. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:355-361.
19. Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978-1981.
20. Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2002;2:501-509.
21. Maleki D, Locke GR III, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in

- the community. *Arch Intern Med* 2000;160:2808-2816.
22. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993;16:1511-1514.
 23. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990;322:1028-1031.
 24. Shaw JE, Abbott CA, Tindle K, Hollis S, Boulton AJ. A randomized controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. *Diabetologia* 1997;40:299-301.
 25. Restivo DA, Lanza S, Patti F, et al. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A. *Neurology* 2002;59:1971-1973.