

Diyabetik Periferik Nöropati; Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkisi

Emre BOZKIRLI

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hst B.D.

Nisan 2017 / Kıbrıs



Diyabetik Periferik Polinöropati Önem

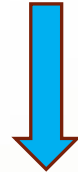
- Diyabetin **en sık** görülen **kronik komplikasyonu** (%60 ↑)*
- Uzun süreli asemptomatik gidişat
- Geç tanı alıyor
- Yaşam kalitesinde bozulma
- Tedavi başarısı ?

*Rumyana Dimova et al, Journal of Diabetes and Its Complications. 31 (2017);537-543.

Etiyopatogenezde temel faktör

➔ **HİPERGLİSEMİ**

➔ HbA1c düzeylerindeki %1 artış



Periferik nöropati sıklığında
%10-15 artış*

Hiperglisemi ilişkili yollar

- Oksidatif stres
- Polyol birikimi
- Azalmış sinir perfüzyonu
- Endonöral hipoksi
- Endotelial disfonksiyon

Diğer etkili faktörler

- Hasta yaşı
- Diyabet yaşı
- Plazma glukoz düzeyinde dalgalanmalar
- Obezite
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- İnsülin direnci varlığı

Bu faktörler tüm hastalarda
diyabetik periferik polinöropati
gelişimini açıklıyor mu ?



Çevresel Faktörler



Genetik Faktörler



Boy uzunluđu

- Sinir liflerinin uzunluđu ile ilişkili
- Boy uzunluđundaki her 5 cm artış;



DPN prevalansını $\approx\%36 \uparrow^*$



Sigara Kullanımı



- T1DM hastaları için DPN gelişimi yönünden bağımsız bir risk faktörü*
- T2DM'da DPN gelişimi üzerine etkisi zayıf veya diğer eşlik eden faktörlere bağlı**
- 2015 meta-analiz; 10 prospektif, 28 kesitsel çalışma;***
- Prospektif çalışmalarda rölatif risk 1.26 (%95 güven aralığı)
- Kesitsel çalışmalarda rölatif risk 1.42 (%95 güven aralığı)

*Forrest KY et al. Diabetes 1997;46(4):665-670.

**Shaw JE et al. Diabetes Res Clin Pract. 1998;42(2):131-139.

*** Clair C et al. J Gen Intern Med. 2015; 30(8):1193-203.

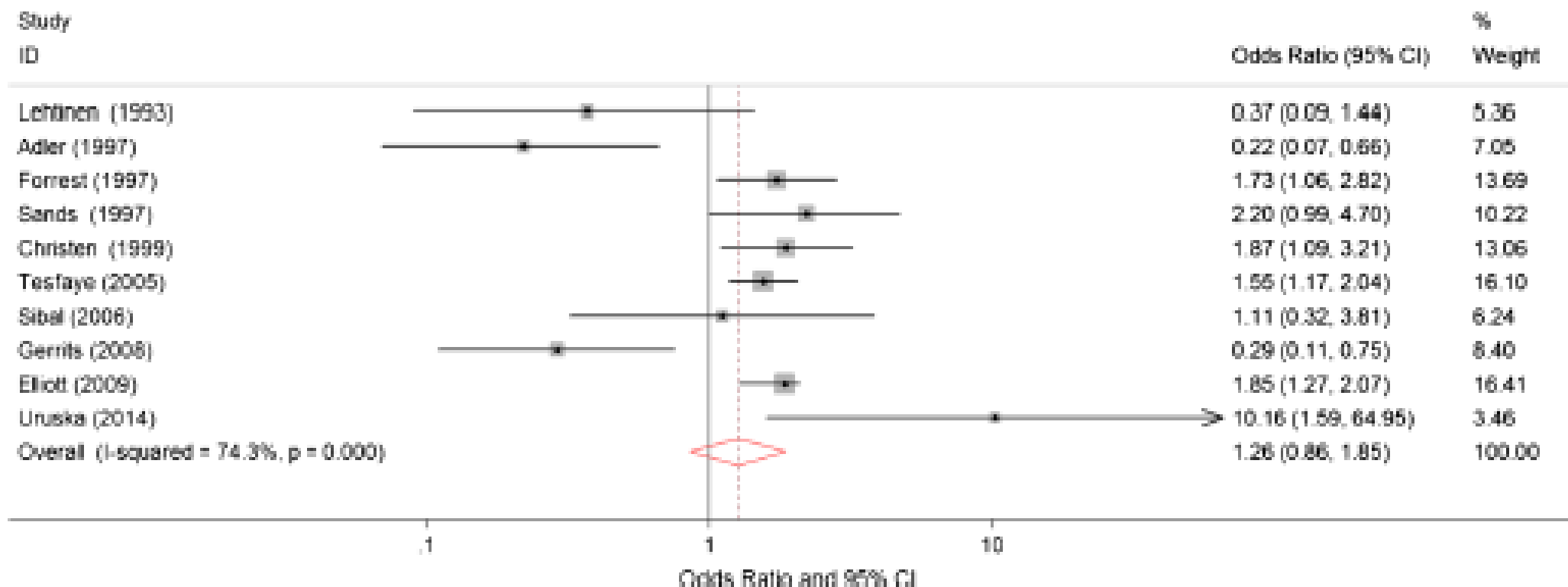


Fig. 2 Forest plot for prospective studies: adjusted odds ratios of neuropathy for smokers versus nonsmokers. Dashed vertical line represents the estimated pooled effect size; points in grey squares with lines represent odds ratios and 95 % CIs of individual studies; the open diamond represents a visual summary of the overall 95 % CI of the effect estimate of smoking on the incidence of DPN. Studies to the right of the solid vertical line indicate a positive association between smoking and DPN; studies to the left indicate a negative association.

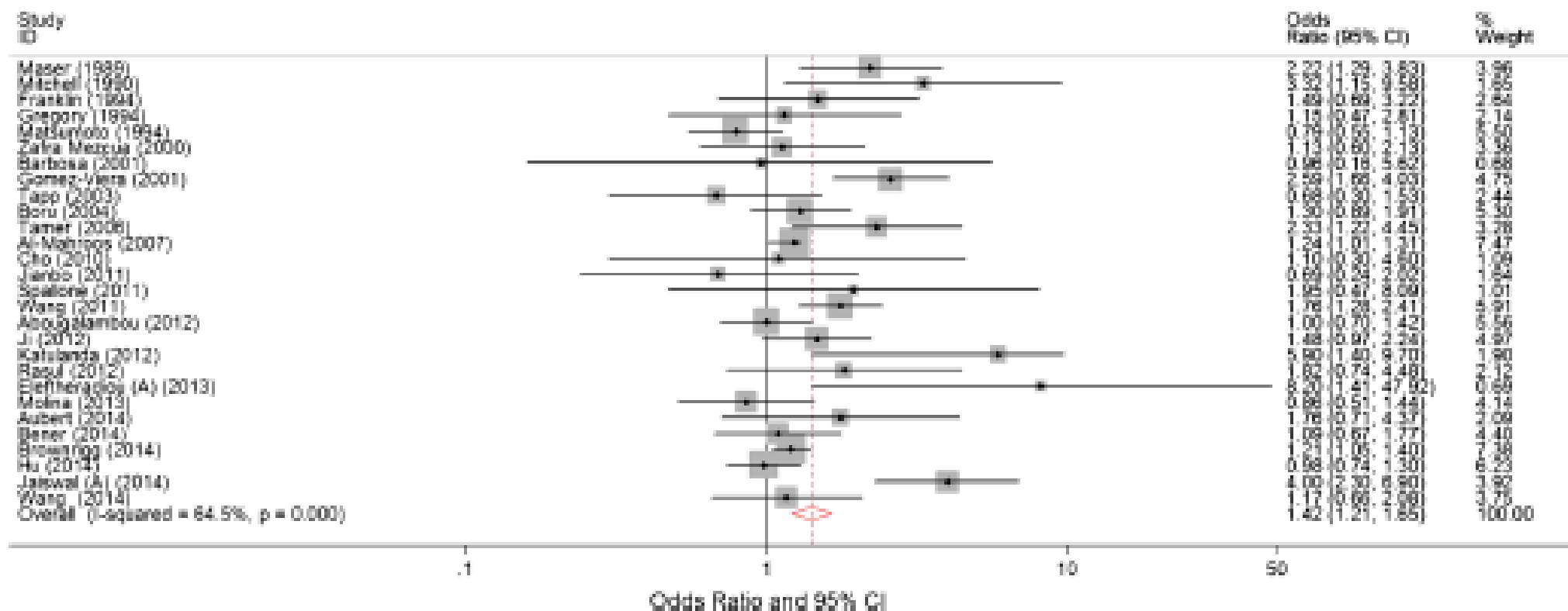


Fig. 3 Forest plot for cross-sectional studies: adjusted odds ratios of neuropathy for smokers versus nonsmokers. Dashed vertical line represents the estimated pooled effect size; points in grey squares with lines represent odds ratios and 95 % CIs of individual studies; the open diamond represents a visual summary of the overall 95 % CI of the effect estimate of smoking on the prevalence of DPN. Studies to the right of the solid vertical line indicate a positive association between smoking and DPN; studies on the left indicate a negative association.

Alkol Kullanımı



- İlişkili*
- İlişkisiz**
- Tüketilen alkol miktarı arttıkça artıyor
- Alkolik nöropati ile çok karışıyor
- Objektif çalışma yapmak zor

*Walters DP et al. Diabet Med. 1992;9(4):349-353.

**Ziegler D et al. Eur J Pain 2009; 13(6):582-587.

Vitamin D Eksikliği



- 210 hasta; %81.5 vs. %60.4
- Diyabet yaşı, HbA1c ve LDL kolesterol düzeylerinden bağımsız risk faktörü*
- 8 haftalık kısa dönem oral D vit replasmanı ile nöropati semptomlarında anlamlı düzelme ($p < 0.001$)**
- Vitamin D desteği ile DPN önleme çalışmaları

*Shehab D et al. Diabet Med. 2012 Jan;29(1):43-9.

**Shehab D et al. Med Princ Pract. 2015;24(3):250-6.

Yetersiz Fiziksel Aktivite

- DPN gelişimi ile ilişkili* ?
- Uygun egzersiz programları DPN semptomlarında anlamlı düzelmeye neden oluyor**



*Ziegler D et al. Eur J Pain 2009; 13(6):582-587.

**Davies B et al. Physiotherapy. 2015 Dec;101(4):319-26.

Uygunsuz Beslenme

- Hiperglisemi
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Obezite
- İnsülin direnci

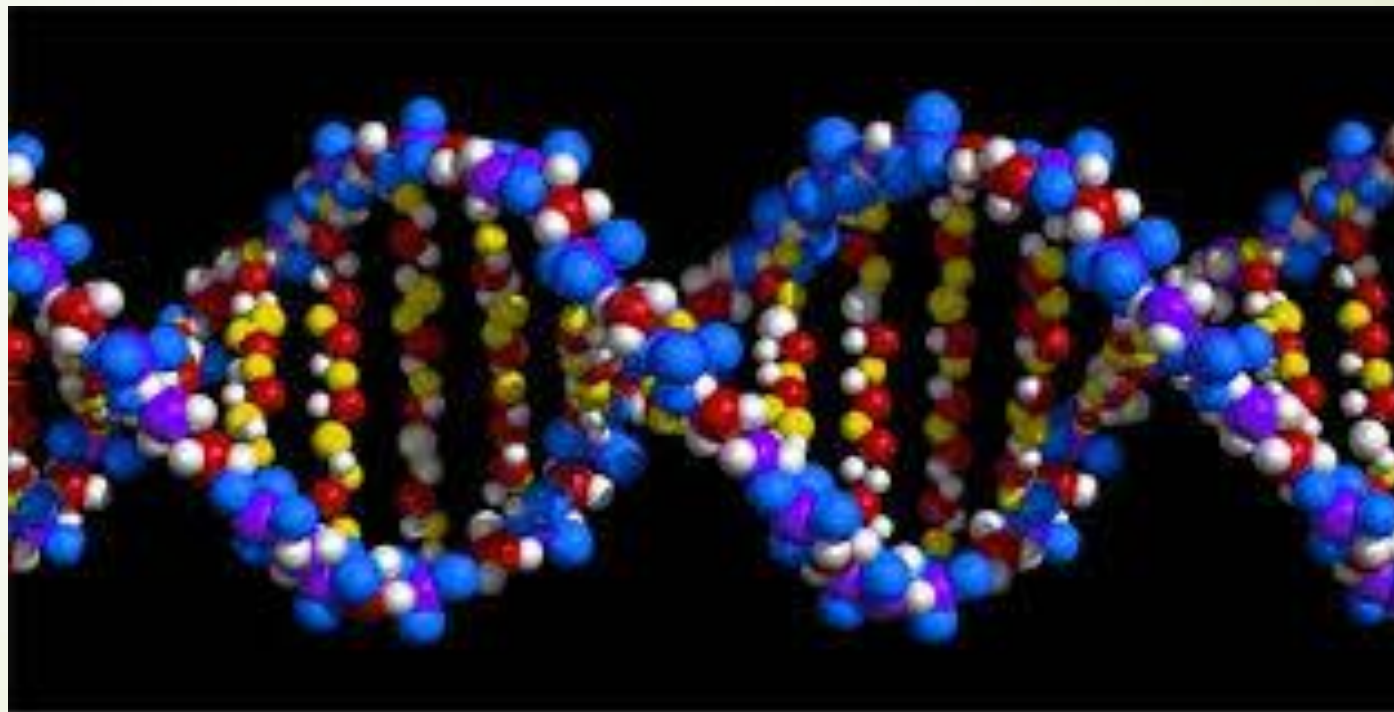


Endokrin Kirleticiler

- Arsenik
- Ağır metaller (civa vb.
- Nöropati ilişkisi biliniyor
- Diyabetik nöropati ?
- Fitalat ?



Genetik Faktörler





Genetik yolaklar

- Oksidatif stres*
- Na/K ATPaz aktivitesi**
- Aldoz redüktaz aktivitesi***

*Varkonyi T et al. Curr Pharm Des. 2013;19(27):4981-5007.

**Vague P et al. Diabetologia. 1997 May;40(5):506-11.

***Chung SS et al. Curr Med Chem. 2003 Aug;10(15):1375-87.

Oksidatif Stres

- Glutasyon ↓
- Glutasyon / Okside glutasyon ↓
- Nitrik oksit ↓
- **Sonuç:** Endojen oksidatif DNA hasarı ↑

Tip 1 Diabetes Mellitus - DPN

- Poli(ADP riboz) polimeraz-1 enzimi
- Katalaz enzimi
- Süperoksit dismutaz enzimi

Kodlayan genlerdeki tek nokta polimorfizmi DPN ile ilişkili

Tip 2 Diabetes Mellitus - DPN

- Alfa 2B adrenoreseptör D aleli DPN varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili*
- “Toll-like reseptör 4 geni” üzerindeki Asp299Gly ve Thr399Ile tek nükleotid polimorfizmi DPN yönünden koruyucu**

*Papanas N et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 May;115(5):327-30.

**Rudofsky G et al. Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):179-83.

Tip 2 Diabetes Mellitus - DPN

- ➔ Apolipoprotein E polimorfizmi, özellikle $\epsilon 4$ aleli varlığında ciddi DPN görülme sıklığı 5 kat ↑

NGF; Nerve Growth Factor



- NGF nöronal büyüme ve farklılaşmayı uyarıyor
- Nöral hücreleri apoptozdan koruyor
- Kodlayan genler DPN oluşumu-ciddiyeti ile ilişki
- DPN tedavisinde ilk kullanım sonuçları ümit verici
- Ama geniş faz 3 çalışmada rekombinant NGF başarısız



IGF-1 ve IGF-1 reseptörü

- IGF-1 ve IGF-1 reseptörü; DPN ciddiyeti arasında negatif korelasyon
- Ciddi DPN 'de IGF-1 düzeyleri anlamlı düşük ($p < 0.05$)
- Klinik ve tedavide önemi ?

Table 1. Risk factors of distal symmetric sensorimotor polyneuropathy

Risk factor	Degree of association	References
Diabetes duration	+++	1, 11-18
Hyperglycemia	+++	1, 23-29
Glycemic variability	+	39, 42
Prediabetes	++	43-47
Age	+++	1, 10-12, 26, 27, 43-45, 50, 51
Height	++	11-14, 26
Hypertension	++	1, 12, 13, 24, 25, 51, 53
Dyslipidemia	+	11, 13, 25, 26, 55-57
Smoking	+	11, 13, 15, 48, 59
Obesity	++	43-45, 60, 61
Metabolic syndrome	++	60, 62, 63
Insulin resistance	+	58, 64
Alcohol consumption	+	1, 12, 50
Hypoinsulinemia	+	14, 15, 24
Oxidative stress	++	65-77
Platelet activation	+	78, 79, 81, 82
Vitamin D deficiency	++	83, 84, 86, 87
Genetic factors	++	95-100, 102-112
Subclin. inflammation	++	89-92
Low physical activity	++	43-45
Growth factor depletion	+	114-117

Legend: Moderate association (+), stronger association (++), very strong association (+++).

Sonuç olarak;

- Yaşam tarzı değişiklikleri ile değiştirilebilen çevresel risk faktörleri yönünden hastalar bilgilendirilmeli...
- Genetik alanındaki gelişmelerin hastalığın etiopatogenezinin aydınlatılması konusunda daha başarılı olması ve tedaviye yeni başarılı alternatifler getirmesi ümit ediliyor.



TEŞEKKÜRLER