

Tip II Diabette Hipertansiyon Gelişiminde Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonunun Rolü

Gonca TAMER

ÖZET

Son yıllarda tip 2 diabette hipertansiyon gelişmesindeki nedenlerden birinin sempatik sinir sistemi aktivasyonu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada, SSK Kartal Hasta-nesi Diabet polikliniğine başvuran hipertansiyonu olan tip 2 diabetli ve komplikasyonsuz diabeti olan hastalarda, kardiyovasküler refleks testleri kullanılarak ve 24 saatlik idrarda nor-epinefrin düzeyine bakılarak, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun varlığı araştırıldı. Hipertansiyonlu tip 2 diabetli-lerde, hipertansiyonsuz tip 2 diabetlilere göre parasempatik nöropati anlamlı derecede daha sık ve 24 saatlik idrarda nor-epinefrin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diabet, sempatik sinir sistemi, norepinefrin, kardiyovasküler refleks testleri

Tip 1 diabetes mellitus (DM)'da hipertansiyon (HT), diabetik nefropatiye bağlanırken, tip 2 DM'da HT gelişmesi çok çeşitli etkenlere bağlı olabilir. Renal parankim hastalığı, çoğunlukla ateroskleroza bağlı renal arter stenozu, çeşitli nedenlere bağlı olarak total periferik dirençte artış, insülinin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırıcı etkisi, böbreklerden sodyum ve su tutulumunu artırıcı etkisi, hipergliseminin protein kinaz C aktivasyonunu yapıcı ve endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini azaltıcı etkisi, dolaşımdaki artmış glukozun enzimatik aracılık olmadan proteinlerle reaksiyona girerek ilerlemiş glukolizasyon son ürünlerinin yapımını sağlaması, hiperglisemide artan glukolizasyon son ürünlerinin monositlerin göçünü sağlayıcı ve monositlerden büyüme faktörlerini salgılatıcı etkisi, hücre içi kalsiyum artışı, magnezyum azalışı ve sempatik sinir sistemi (SeSS) aktivasyonu, tip 2 DM'de HT'un gelişmesine öncülük edebilir. Bu çalışmada, tip 2 DM'de HT gelişiminde SeSS aktivasyonunun rolü araştırıldı.

SUMMARY

The Role of Sympathetic Nervous System Activation on Hypertension in Type 2 Diabetes

There are some recent studies on sympathetic nervous system activation to be one of the reasons of hypertension in type 2 diabetes. In this study, the presence of sympathetic nervous system activation in patients with hypertension and type 2 diabetes, and also in patients with noncomplicated diabetes, enrolled into the outpatient diabetes clinic of SSK Kartal Hospital, has been researched by using cardiovascular reflex tests and 24-hours urinary norepinefrin levels. Comparing with type 2 diabetes without hypertension; parasympathetic neuropathy was found significantly more frequent and 24-hours urinary norepinefrin levels were significantly higher in type 2 diabetes with hypertension.

Key words: Type 2 diabetes, sympathetic nervous system, norepinefrin, cardiovascular reflex tests

MATERYAL ve METOD

SSK Kartal Hastanesi Diabet polikliniğine başvuran ve oral antidiabetik kullanan 30 tip 2 DM'lu ve HT'lu (grup 1); 30 komplikasyonsuz tip 2 DM'lu hasta (grup 2) çalışmaya alındı. Grup 1'deki hastaların 16'sı kadın, 14'ü erkek; grup 2'deki hastaların 19'u kadın, 11'i erkekti. HT'lu hastaların antihipertansif ilaçları bir hafta boyunca kesildi. Grup 1'deki hastaların yaşları 52 ± 7 , HbA1c'leri $\% 7.5 \pm 1.0049$, kan basınçları (TA) $176 \pm 10.2/103.5 \pm 7.3$ mmHg idi. Grup 2'deki hastaların yaşları 46 ± 2.29 , HbA1c'leri $\% 7 \pm 0.48$, TA'leri $131 \pm 5.9/85 \pm 4.18$ mmHg idi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların kreatinin klirensleri ve renal arter doppler ultrasonları değerlendirildi, renal fonksiyonları bozuk olanlar ve renal arter stenozu şüphesi olanlar çalışmaya alınmadı. Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, nörolojik hastalığı, tiroid ve sürrenal gland hastalığı olanlar, beta bloker ve alfa bloker kullananlar çalışmadan çıkarıldı.

Her iki gruptaki hastaların 24 saatlik idrardaki norepinefrin (NE) düzeylerine bakıldı ve ilk kez Ewing ve Clark'ın bulmuş olduğu kardiyovasküler refleks testleri (KVRT) aracılığıyla parasempatik ve sempatik sinir sistemlerinin fonksiyonları de-

ğerlendirildi. Parasempatik sinir sistemi (PSS) fonksiyonlarını gösteren KVRT şunlardı:

1. **İstirahat kalp hızı:** 15 dk istirahat eden hasta, supin pozisyonda yatarken 5 dk süreyle monitörde izlenerek kalp hızının 100 vuru/dk üzerine çıkıp çıkmadığı tespit edildi.
2. **Zorlu solunuma kalp hızı yanıtı:** Hasta supin pozisyonda yatarken kendisine daha önce öğretildiği şekilde dakikada 6 kez zorlu solunum (5 sn inspirasyon, 5 sn ekspirasyon) yaparken ulaşılan minimum ve maksimum kalp hızı kaydedildi.
3. **Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı:** Hasta supin pozisyonda yatarken 20 sn süreyle Valsalva manevrası yaptırıldı. Test sırasındaki monitör aracılığıyla saptanan en kısa R-R oranı test sonrası en uzun R-R mesafesine oranlanarak Valsalva oranı bulundu.
4. **Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı:** Supin pozisyonda yatan hastaya hızla ayağa kalkması söylendi. Ayağa kalktıktan sonra 1 dk süreyle EKG kaydı yapıldı. 30. ve 15. R-R mesafeleri ölçülerek 30/15 oranı bulundu.

SeSS fonksiyonlarını değerlendirmek için ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtına bakıldı. Bunun için, supin pozisyonda yatan hastanın kan basıncı 5 dk süresince birer dakika arayla ölçüldü. Aniden ayağa kalktıktan sonra ölçülen kan basıncı kaydedildi. Sistolik kan basıncındaki 30 mmHg veya daha fazla düşme, postural hipotansiyon olarak kabul edildi. PSS fonksiyonlarını ölçen KVRT'den 2 veya daha fazla testi anormal olan hastaların parasempatik nöropatisinin varolduğu kabul edildi.

Bulguların değerlendirilmesinde parametrik anlamlılık testlerinden iki örnek grubun ölçümlerinin karşılaştırılması, iki örnek grubu oranlarının karşılaştırılması ve bağımsız gruplar için t testi uygulandı.

BULGULAR

Grup 2'deki hastaların 24 saatlik idrardaki NE düzeyleri 67.5-81.5 UG/24 saat arasında olup ortalama 74.6±4 UG/24 saat; grup 1'deki hastaların 24 saatlik idrarlarındaki NE düzeyleri 66.5-97.2 UG/24 saat arasında olup ortalama 84±7.87 UG/24 saat idi. Bu değerlere göre, çalışmaya alınan hem HT hem de tip 2 DM'ü olan hastaların 24 saatlik idrarlarındaki NE düzeyleri, komplikasyonsuz tip 2 DM'lu hastaların 24 saatlik idrarlarındaki NE düzeylerine göre çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup 1'deki hastaların 21'inde parasempatik nöropati varken, SeSS intakt; grup 2'deki hastaların 14'ünde parasempatik nöropati varken, SeSS intakt bulundu. Di-abet ve hipertansiyonu olan hasta grubunda sadece diabeti olan hasta grubuna göre PSS anlamlı olarak baskılanmış, dolayısıyla SeSS anlamlı olarak baskın bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA

İnsülin, direkt etkisi vazodilatasyon olan bir hormon-

dur. Sağlıklı kişilerde hipoglisemi oluşturmayacak düzeyde glukoz ile birlikte verilen insülin, vazodilatasyona yol açar. İnsülin düzeyi oldukça yüksek olan insülinomalı hastalarda hipertansiyon sıklığı normal toplumdaki farklı değildir. İnsülin direnci olan polikistik overli hastaların tümünde de HT yoktur. Buna karşın, hipertansif hastaların en az yarısında insüline direnç ve hiperinsülinemi bulunmuştur. Hipertansif hastaların birinci derecede normotensif akrabalarında insülin direnci ve dislipidemi görülür. Son yıllarda tip 2 DM'da insülin ve kan basıncı yükselmesi arasındaki köprüntün SeSS olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir. İlk kez Julius ve ark. tarafından SeSS'nin merkezi aktivitesindeki artışın sempatik yoldan inerve edilen dirençli periferik damarlar üzerindeki sekonder etkileri yoluyla insülinin etkisini yok ettiği ileri sürülmüştür. Bu bilim adamlarına göre, tip 2 DM'da hipertansiyon gelişmesinden sorumlu primer olay budur (1-5).

Bir başka görüşe göre ise, insülin hipotalamustaki ventromedial nukleusla anatomik olarak bağlantılı regülatör hücrelerde glukoz alınımını ve metabolizmasını uyarır. Bu nöronlardaki glukoz alınımı ve metabolizması, regülatör hücrelerle beyin arasında bulunan inhibitör yolu baskılar; sonuçta beyin kökündeki tonik yolla aktive olan sempatik regülatör merkezler inhibisyonundan kurtulur ve sempatik aktivite artar (6).

Gerçekte otonom sinir sistemi (OSS)'nin değerlendirilmesi zordur. Semptomlar otonom nöropatinin bulunup bulunmadığına zayıf rehberlik ederler. Bozulmayı gösteren semptomlar, örneğin baş dönmesi, ağız veya göz kuruluğu, disfaji, anormal terleme, impotans ve kabızlık, tanısı henüz konmamış pek çok hastalıkta görülür ve rutin muayenede bulunan bu işaretler nadiren kayda geçer. Bununla beraber, Ewing, Clarke ve diğerleri, derin solunum postür değişiklikleri, Valsalva manevrası sırasındaki kalp hızı ve kan basıncındaki değişimleri kantitatif olarak ölçen otonom fonksiyonların standarde edilmiş test baterilerini hazırlamışlardır (7,8).

DM'lu hastalarda PSS aktivitesinde azalma ve SeSS aktivitesinde artış olduğuna dair çalışmalar uzun yıllardan beri mevcuttur. Son yıllardaki bulgular, tip 2 DM'da otonom nöropati varlığına yüksek insülin düzeyi, yüksek kan basıncı ve artmış üriner albumin ekskresyonunun eşlik ettiğini göstermiştir (9-11).

Bu çalışmada, hipertansiyonlu tip 2 DM'lu hastalarda

hipertansiyonsuz tip 2 DM'lulara kıyasla otonom nöropati sıklığı anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.001$).

Normotansif yaşlanma çalışmasında hem plazma insülin konsantrasyonları, hem de idrarla NE atılımı kan basıncı ile uyum göstermiştir ⁽¹²⁾. Glukoz ile stimülasyondan iki saat sonra plazma insülin konsantrasyonu ve idrarla atılan NE düzeyine bakıldığında, 50. persentilin altında kalan olgulardan sadece % 15'inde HT saptanırken, her iki parametreye göre 50. persentilin üzerinde kalanların % 37'sinde HT gözlenmiştir ⁽¹²⁾. Bu çalışmada, plazma insülini ve idrarla atılan NE ile kan basıncı arasındaki ilişki, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi değişkenlere göre düzeltildiğinde de devam etmiş ve HT, plazma insülin düzeyi ve idrardaki NE düzeyi arasında paralellik saptanmıştır.

Çalışmamızda, hipertansiyonlu tip 2 DM'lularda, hipertansiyonsuz tip 2 DM'lulara göre 24 saatlik idrardaki NE atılımı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu bulgular iki düşüncüyü akla getirmektedir; (1) insülin ve kan basıncı arasındaki köprü SeSS'idir veya buna alternatif olarak, (2) HT ile insülin direncinin ilişkisi SeSS aktivitesindeki primer artıştan kaynaklanabilir. Sempatik aktivitedeki primer artış, insüline direnç ve HT oluşmasına karşın; hayvanlardaki çalışmalar yağ oranı yüksek besin alınımının indüklediği insülin direncinin, HT oluşmadan önce başladığını göstermiştir ⁽¹³⁾. Bu gözlem SSS'nin insülin aracılığıyla uyarıldığı bilgisi ile uyum göstermektedir. İnsülinin endojen salgılanmasını inhibe eden somatostatin, hiperinsülinemili hastalarda plazma NE konsantrasyonunu ve aynı zamanda kan basıncını düşürmüştür ^(14,15).

KAYNAKLAR

1. **Julius S:** Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 21:886-93, 1993.
2. **Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL:** Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 87:2246-52, 1991.
3. **Anderson EA, Mark AL:** The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21:136-41. [Erratum, *Hypertension* 1993; 21:745].
4. **Sawicki PT, Heinemann L, Starke A, Berger M:** Hyperinsulinemia is not linked with blood pressure evaluation in patients with insulinoma. *Diabetologia* 35:649-52, 1992.
5. **Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq-Shrab S, Anderson O:** The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 9:983-6, 1991.
6. **Young JB, Landsberg L:** Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold thioglucose-treated mouse. *J Clin Invest* 65:1086-94, 1980.
7. **Foss CH, Vestbo E, Froland A, Giessing HJ, Mogensen CE, Damsgaard EM:** Autonomic neuropathy in nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects is associated with urinary albumin excretion rate and 24-h ambulatory blood pressure: the Fredericia Study. *Diabetes* 50(3): 630-6, 2001.
8. **Yamamoto M, Yamasaki Y, Kodama M, et al:** Impaired diurnal cardiac autonomic function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22(12):2072-7, 1999.
9. **Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME, et al:** Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 100(8):813-9, 1999.
10. **May O, Arildsen H:** Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: How many tests to use. *J Diabetes Complications* 14(1):7-12, 2000.
11. **Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF:** Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 2(7842):1354-6, 1973.
12. **Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Weiss ST:** The influence of obesity, insulin and sympathetic nervous system activity on blood pressure. *Clin Res* 41:168A, 1993.
13. **Lembo G, Capaldo B, Rendina V, et al:** Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Phys* 266:E242-7, 1994.
14. **Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ jr:** Obesity-induced hypertension: renal function and systemic haemodynamics. *Hypertension* 22:292-9, 1993.
15. **Supiano MA, Hogikyan RV, Morrow LA, et al:** Hypertension and insulin resistance: role of sympathetic nervous system activity. *Am J Physiol* 263:E935-42, 1992.